

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



**TASA DE EMBARAZO EN TRANSFERENCIAS CON  
EMBRIONES EN FRESCO VERSUS VITRIFICADOS EN UN  
PROGRAMA DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA**

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**PRESENTA**

**DRA. CLAUDIA ALEJANDRA ISLAS BAEZA**

**ASESOR**

**M. EN C. PALOMA NERI VIDAURRI**

**HOSPITAL ÁNGELES MÉXICO**

**CDMX, 2019**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Fernando Sánchez Aguirre

Profesor Titular del curso de Especialización en Ginecología y  
Obstetricia

Dr. Francisco Javier Borrajo Carbajal

Profesor Adjunto del curso de Especialización en Ginecología y  
Obstetricia

Dr. Manuel Enrique Aguilera Real

Jefe de la División de Enseñanza Médica

M. en C. Paloma del Carmen Neri Vidaurri

Asesora de Tesis

## **ÍNDICE**

<b>DEDICATORIA</b> .....	<b>5</b>
<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	<b>6</b>
<b>ABREVIATURAS</b> .....	<b>9</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>11</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>12</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>13</b>
<b>2. ANTECEDENTES DE LA INFERTILIDAD (MARCO TEÓRICO)</b> .....	<b>15</b>
2.1 EPIDEMIOLOGÍA .....	15
2.2 ETIOLOGÍA .....	15
2.3 TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA .....	17
2.3.1 HIPERESTIMULACIÓN OVÁRICA E INDUCCIÓN DE LA OVULACIÓN .....	18
2.3.2 COITO PROGRAMADO .....	20
2.3.3 INSEMINACIÓN ARTIFICIAL .....	21
2.4 FERTILIZACION IN VITRO (FIV) E INYECCION INTRACITOPLASMATICA DEL ESPERMATOZOIDE (ICSI) .....	22
2.5 TRANSFERENCIA EMBRIONARIA .....	23
2.5.1 TRANSFERENCIA DIFERIDA DE EMBRIONES .....	25
<b>3. JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>29</b>
<b>4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>29</b>
<b>5. HIPOTESIS</b> .....	<b>29</b>
5.1 HIPOTESIS NULA .....	30

<b>6. OBJETIVO</b> .....	<b>30</b>
<b>7. METODOLOGÍA</b> .....	<b>30</b>
7.1 TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO .....	31
7.2 LUGAR Y DURACIÓN .....	31
7.3 PERIODO DEL ESTUDIO .....	31
7.4 UNIVERSO.....	31
7.5 AREA DE INVESTIGACIÓN .....	31
7.6 INVESTIGADOR PRINCIPAL.....	32
7.7 DEPARTAMENTOS PARTICIPANTES.....	32
7.8 INSTITUCIONES PARTICIPANTES .....	32
7.9 CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	32
7.10 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	33
7.11 PROCEDIMIENTO.....	33
7.12 ANALISIS ESTADÍSTICO .....	36
<b>8. ANALISIS DE RESULTADOS</b> .....	<b>36</b>
<b>9. DISCUSIÓN</b> .....	<b>42</b>
<b>10. CONCLUSIONES</b> .....	<b>46</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>47</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>56</b>

## **DEDICATORIA**

Quiero empezar enalteciendo la vida de mi amada abuelita: una mujer de extraordinaria vivencia y enseñanza para toda su descendencia, de un mágico lugar, de olor a manzanas llamado Cuauhtémoc, siendo este el testigo de que cuando creía su vida más plena y feliz con mi abuelo y sus hijos, la vida le dio la más grande de sus pruebas y metas, convirtiéndola en el pilar de su familia al perder a su amor y compañero de vida, al llevárselo al cielo. Entonces como una gran mujer se levantó una mañana y decidió salir adelante para ser el ejemplo de sus hijos y nietos, sacando adelante a su familia contra toda la adversidad de la vida y la sociedad de ese pequeño lugar de Chihuahua en una época donde aún la mujer solo debía ser compañera y ama de casa, se convirtió en mujer que con amor y esfuerzo y sin rendirse creó un imperio desarrollando un negocio de la venta de papel, tintas, sueños, maderas y múltiples pegotes, creando la papelería más famosa de Cuauhtémoc, siendo un imperio que le enseñó a sus hijos como salir adelante ante todo y contra todo, incluso siendo el proyecto económico y apoyo de las generaciones subsecuentes, si señores y amigos, mi abuelita, la mejor del mundo, un ejemplo de mujer, la más fuerte y maravillosa, que se puso una meta y la consiguió, y llego al Final de ella con honores y fanfarrias de la vida. Por eso, y al igual que todos mis logros durante mi carrera le dedico esta Tesis de grado de especialidad de Ginecología y Obstetricia, porque tú, mi mejor ejemplo, aun desde el cielo me estuviste guiando y cuidando, y porque si tu pudiste salir adelante ante la prueba que te dio la vida y que te impulso a salir adelante, yo tu nieta con todos tus genes, sentí que me ayudaste a tener las fuerzas e inteligencia para salir adelante en esta carrera que decidí correr para convertirme en lo que más deseo, por todos esos momentos donde sentí desfallecer y morir hacia la meta, veía tu foto que siempre estuvo al lado de mi cama, sintiendo tu cobijo y calor de amor, dándome la fuerza y guía para llegar hoy a la meta y ser como tú, un nieta digna de una gran mujer, que siempre logro todo, para convertirme en Ginecoobstetra, logro que también es tuyo, esperando que desde el cielo te sientas orgullosa de tu nieta que más te ama, y que siempre te extraña y añora. Te amo abuelita mía.

## **AGRADECIMIENTOS**

Quizás el mundo entero o unos cuantos sueñan con tener múltiples cosas como la felicidad, miedo, tristeza, riqueza o amor, pero siempre todos desean alcanzar una meta de vida. Este número de hojas que asemejan un libro de tesis para graduarme, son más que eso y si ponen atención explicare brevemente.

En primer lugar debo comenzar agradeciendo a Dios, mi gran maestro y mentor de vida, por darme siempre las fuerzas, la inteligencia, la sabiduría, la bendición, pero sobre todo por escuchar mis plegarias y no dejarme desfallecer para alcanzar cumplir mi meta y poder ser quien soy ahora, una gran ginecoobstetra.

No puedo continuar sin agradecer a esos dos seres que son la razón de que yo exista, y a quien más admiro en este mundo, si, lo dedujeron bien, mi papi y mi mami, Alfonso y Nina, por todo el sacrificio que implico estar lejos de su hija, a kilómetros en esta selva de asfalto, pero con la consigna de convertirse en una ginecoobstetra, pero sobre todo agradezco su amor infinito que en todo momento y cuando más lo necesite me impulso a seguir adelante y superar todo obstáculo y adversidad que en estos cuatro años implicaron para llegar a la meta final, gracias mami y papi, con todo mi amor y alma, suya de ustedes su hija la Dra. Claudia Alejandra Islas Baeza, esto es de ustedes.

A mis cómplices de vida, mis hermanos, quienes juntos formamos los tres mosqueteros, Gaby y Luis, por apoyarme incondicionalmente en todo momento, sobre todo en esta campaña que decidí emprender, por siempre ser mis dos alegres espadachines, ayudándome a enfrentar todos esos dragones y enemigos, por más difícil que fuese la batalla y lograr alcanzar la victoria final y por ser, si ustedes, mis personas favoritas, quiero decirles: gracias, lo logre, los amo muchísimo.

A mis hijos de pila, Natalia y Jorgito, quienes por parte de sus padres fui elegida para ser su mamá espiritual, y que debido a este camino que decidí recorrer, no he podido cumplir con mis funciones, debido a la distancia en la que nos encontramos, pero que siempre y a pesar de todo, siguen recargando mis pilas con su amor, e inocencia. Los adoro mis niños.

El resto de mi familia por estar al lado de mis papis, dándoles el apoyo y felicidad para compensar mi ausencia y por alentarme a seguir y llegar a la meta y cumplir mi sueño de cuidar y vivir en el estudio y proceso de la vida humana: la gestación y nacimiento de un bebé.

Amor de mi corazón, Jesús Arturo Herrera Martínez (cejititas lindas), por darle amor verdadero a esta etapa de mi vida, en esta gran ciudad, logrando compartir y vivir a su lado de una infinidad de cosas maravillosas, como su hijo y su familia, aun en aquellos momentos difíciles del amor, apoyándome, siempre en este camino de lucha, constante para alcanzar mi meta y llegar al final por estar a mi lado en esta soledad, lejos de mi familia, aconsejándome y defendiéndome de todos esos enemigos y envidias que la vida de la ciudad me confrontó e incluso, rescatarme de lo más profundo, cuando más lo necesite y llevarme a salvo para seguir adelante y superar esta última etapa, tan difícil por la que tuve que cruzar.

Personaje de renombre, **Dr. Claudio Francisco Serviere Zaragoza**, por ser mi mentor y enseñarme un sinnúmero de conocimientos científicos y de la vida, e impulsarme a ser la mejor de lo mejor y ver en mí, las facultades y habilidades para ser una extraordinaria cirujana, sobre todo por ser un gran amigo y estar para apoyarme y aconsejarme ante la adversidad, ante los embates y envidias de esta selva urbana, el gremio médico de la ciudad capital. Y le pido a Dios que así como él me guió en mi meta, lo guíe y le de las fuerzas para vencer esta prueba que la vida le puso y triunfe para vivir plenamente para



departir con su familia y amigos lo más sano posible. Dr. Serviere, esta tesis, es su idea, usted continua siendo el tutor y creador de ella, nunca encontraré la forma de agradecer por todo.

Embrióloga de corazón y doctora de ciencia ficción (la magia de los embriones perfectos), Dra. Paloma Neri, por ser mi apoyo y guía en el desarrollo de este tema de investigación para mi tesis y alcanzar con ello mi titulación, y por sus enseñanzas de la magia de crear vida y lograr tocar mi corazón en la biología de la reproducción, Gracias Dra.

A mis maestros, ellos que no solo creyeron en mí, sino que me transmitieron sus conocimientos y que la mayoría y en más de una ocasión me confiaron a sus pacientes, poniendo en mis manos un bisturí. Dr. Octavio Cedillo, Dr. Miguel Ambás, Dr. Alberto Vielma, Dr. Ranferi Gaona, Dr. Felipe Alfán, Dr. Ricardo Adame, Dr. Gerardo Espinoza, Dr. Ernesto Sánchez-Forgach, Dra. Nayeli Fragoso, Dr. Tomas Pérez, Dr. Manuel Chong, Dr. Francisco Borrajo, Dr. Luis Ordoñez, Dr. Manuel Acuña, Dr. Marco Porras, Dra. Paola Sánchez, Dr. Luis Hernández, Dra. Pilar Velázquez, Dr. Juan Hurtado, Dr. Fernando Sánchez, Dr. Mario Martínez, y a toda esa gran lista, que si los menciono a todos, jamás terminaría. Muchas gracias por sus enseñanzas.

Y por último y no menos importantes, a mis colegas, mis compañeros de residencia, quienes han sido parte de mi vida, y con lo que he compartido un sin número de experiencias, y quienes y a pesar de todo creyeron en mí, haciéndome crecer no solo como médico, sino como persona, gracias Cortes, Sergio, Fragoso, Olguita, Armando, Miguel, Julie, Elvi, Iván, Pris, Soto, Villarreal, Astrid, Kris, Lalo, Hill, Rainier, Fer, Amaury, Aurea, Martin, Rocio, Vale, Omar, Eduardo, Francis, Xime y Dulce.

***Dra. Claudia Alejandra Islas Baeza***

## **ABREVIATURAS**

ACOG → American College of Obstetrician and Gynecologist

CEERH → Centro Especializado en Esterilidad y Reproducción Humana

EOC → Estimulación ovárica controlada

ES → Solución de equilibrio

FDA → Food and Drug Administration

FIGO → Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia

FIV → Fertilización In Vitro

FSH → Hormona folículo estimulante

GnRH → Hormona liberadora de gonadotropinas

HAM → Hormona antimulleriana

HCG → Hormona gonadotropina coriónica humana

HOC → Hiperestimulación ovárica controlada

HSG → Histerosalpingografía

HSSG → Histerosonosalpingografía

ICSI → Inyección intracitoplasmática de espermatozoides

IMC → Índice de masa corporal

LH → Hormona luteinizante

OMS → Organización mundial de la salud

RFA → Recuento de folículos antrales

SHO → Síndrome de hiperestimulación ovárica

SOP → Síndrome de ovario poliquístico

TRA → Técnicas de reproducción asistida

VO → Vía oral

VS → Solución de vitrificación

## **RESUMEN**

**PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVO:** La evidencia acerca de la efectividad y seguridad de la transferencia de embriones vitrificados es mejor en comparación con la estrategia de transferencia en fresco, presentando mayor tasa de embarazos y menor riesgo de presentar síndrome de hiperestimulación ovárica. El objetivo del estudio es comparar las tasas de embarazo de las transferencias embrionarias en fresco versus transferencia de embriones vitrificados en un programa de reproducción asistida.

**MATERIALES Y METODOS:** Este es un estudio retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo. Se estudiaron expedientes de parejas que acudieron al Centro Especializado en Esterilidad y Reproducción Humana (CEERH) del Hospital Ángeles México, CDMX, candidatas a técnicas de reproducción asistida de alta complejidad, que cumplieron el estudio de infertilidad y que cubrieron los criterios de inclusión y exclusión. Para corroborar si las diferencias en los resultados fueron estadísticamente significativas y si existe una ventaja real de realizar transferencias embrionarias con embriones vitrificados versus embriones frescos, se realizó un análisis estadístico en el cual se aplicó una prueba de ji cuadrada con un alfa definido de 0.05, en donde valores de  $p \leq 0.05$  fueron considerados estadísticamente significativos.

**RESULTADOS:** Se incluyeron un total de 581 pacientes candidatas a técnicas de reproducción asistida de alta complejidad, 272 se les realizó transferencia de embriones en fresco y 309 la transferencia de embriones desvitrificados; 78% fueron transferidas en día 3 de desarrollo embrionario (215 en fresco y 240 vitrificados). 22% de las transferencias fueron realizadas en día 5 (57 en fresco y 69 vitrificados). La edad promedio de las pacientes fue  $37.63 \pm 4.92$ , y el promedio de embriones transferidos de  $2.92 \pm 0.67$ . Solo se observó diferencia estadísticamente significativa en los años 2015 y 2018 ( $p$  0.031 y 0.03), en embriones transferidos en día 3, encontrando mayor éxito en la transferencia de embriones vitrificados en el 2018. En los años intermedios no existe diferencia estadísticamente significativa. Del mismo modo en la transferencia de embriones en día 5 no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre transferencia de embriones en fresco vs vitrificados.

**DISCUSION Y CONCLUSIONES:** De acuerdo a los resultados mostrados en el presente estudio se puede concluir que existe una tendencia a mejorar las tasas de embarazo con la transferencia de embriones vitrificados, tanto en día 3 como en día 5, siendo mayor en éste último.

## **ABSTRACT**

**ANALYZING THE PROBLEM AND OBJECTIVE:** The efficiency and safety of transferring embryos that have been vitrified have shown to have a better rate of successful pregnancies with very minimal risk of ovarian syndrome of hyperstimulation. Due to this analysis it can be concluded that the technique mentioned above is a more efficient technique/strategy than that of transferring fresh embryos. The objective of the study is to compare the data between the vitrified embryos and transferring the embryos in fresh in a program of assisted reproduction.

**MATERIALS AND METHODS:** This is a study of observational, transversal, descriptive and retrospective. The study included the analyzing of medical charts of patients who attended the Centro Especializado en Esterilidad y Reproduccion Humana (CEERH) from Hospital Angeles Mexico, CDMX. Techniques of reproduction were assisted of high complexity that fulfilled the test of infertility and were a part of the criteria of inclusion and exclusion. In order to further understand if the data that was provided is statistically relevant and if there is an advantage of transferring vitrified embryos oppose to fresh embryos, there was an statistical analysis that included chi square With alfa being defined as 0.05, were p is equal or less than a 0.05 where considered to be statistically significant.

**RESULTS:** There was a total of 581 patients, this technique of reproduction was assisted with high complexity. Out of 581 patients, 272 of them where treated with the transferring of fresh embryos. As for the remaining 309 patients the technique of transferring devitrified embryos was used: 78% were transferred within the third day of the embryotic development (215 fresh and 240 vitrified) 22% of the transfers were made in the fifth day (57 fresh and 69 vitrified). The average age for the patients was  $37.63 \pm 4.92$  and the average embryos that were transferred were  $2.92 \pm 0.67$ . What was being observed was the statistical difference in the years 2015 and 2018 ( $p$  0.031 and 0.03) with embryos that were transferred in the third day. We found a greater outcome with the transferring of embryos in 2018. Within the gap years between 2015 and 2018 there was no significant statistical change. When analyzing the fifth day there was also no significant statistical analysis between transferring fresh embryos vs vitrified.

**DISCUSSION AND CONCLUSION:** According to the results shown in the present study, it can be concluded that there is a tendency to improve pregnancy rates with the transfer of vitrified embryos, both on day 3 and day 5, being greater in the later.

## **1. INTRODUCCIÓN**

La reproducción es el evento central para la supervivencia de las especies tanto superiores como inferiores. Sin embargo especie humana la reproducción en ocasiones se convierte en un problema, a tal magnitud que la organización mundial (OMS) de la salud ya lo considera como enfermedad y establece que la infertilidad se define desde dos puntos de vista: uno clínico y otro epidemiológico. Desde el punto de vista clínico, se define como “incapacidad para conseguir una gestación clínica después de 12 meses o más del coito regular no protegido en mujeres menores de 36 años y 6 meses en mujeres mayores de 36 años”; y desde el punto de vista epidemiológico “intento fallido de gestación durante más de 24 meses en mujeres en edad reproductiva”.

La infertilidad es una causa frecuente de consulta ginecológica que se presenta con una prevalencia de alrededor del 15% en México y las causas pueden llegar a ser variables; por lo que su estudio debe realizarse de manera precisa para encontrar el tratamiento mejor indicado para cada caso en particular. En los últimos 20 años los problemas de infertilidad se han incrementado exponencialmente; más allá del concepto del núcleo familiar que se ha inculcado de generación en generación, en la actualidad la posibilidad de lograr un embarazo de manera espontánea se ha reducido en algunas parejas, lo que conlleva a experimentar diversos conflictos de orden social, familiar y de pareja. <sup>(1,2,3,4,5)</sup>

Las causas que intervienen en la dificultad de la gestación son diversas y varían, en algunas ocasiones, en función al entorno socioeconómico. Las causas van desde factores masculinos, factores femeninos y de origen mixto, además de un cuarto grupo denominado esterilidad de origen desconocido o sin causa aparente. <sup>(6)</sup>

Para el estudio de la infertilidad el mejor objetivo es el estudio integral de la pareja infértil, que es más preciso y contundente en encontrar el origen de la infertilidad, lo que lleva de manera directa a entender y enfocar las mejores alternativas terapéuticas y la técnica de reproducción asistida ideal para la pareja. <sup>(3)</sup>

El abordaje médico de la pareja infértil debe realizarse por un profesional capacitado en el diagnóstico y tratamiento no solo de la mujer, sino también del hombre, es decir, de la pareja en conjunto como uno mismo. De manera que el éxito de los tratamientos de fertilidad es multifactorial y los avances en la medicina y la tecnología, han permitido que las técnicas de reproducción asistida sean cada vez más eficientes. <sup>(3)</sup>

Dentro de las técnicas de Reproducción Asistida (TRA) de alta complejidad la transferencia de embriones en fresco constituye la forma más común de transferencia en los ciclos de fecundación *in vitro* (FIV); sin embargo en los últimos años se ha incrementado la incertidumbre sobre los efectos adversos que pueden generar la ovárica controlada (HOC) no solo en relación al riesgo del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), sino también en los posibles efectos deletéreos sobre el endometrio y sus posibles implicaciones en los resultados obstétricos y perinatales. Aunado a esto, los grandes avances y la tasa de sobrevida tan exitosa que se han presentado en criopreservación de ovocitos y sobretodo de embriones, han permitido una mejora en los resultados de la FIV, lo que se traduce en un aumento significativo en el número de ciclos de transferencia de embriones congelados, que se deriva en aumentos importantes en las tasas de recién nacidos vivos por esta técnica, y en la tasa acumulada de embarazos. <sup>(7)</sup>

## **2. ANTECEDENTES DE LA INFERTILIDAD**

### **(MARCO TEÓRICO)**

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), dentro del contexto de salud definido por la OMS, considera que la salud reproductiva se fundamenta sobre tres aspectos: capacidad, logros y seguridad. Capacidad para reproducirse de forma que se alcance el logro de un niño sano con garantías de supervivencia y que, el transcurso del embarazo y parto, no supongan riesgos para la salud. <sup>(6)</sup>

#### **2.1 EPIDEMIOLOGÍA**

En la actualidad se estima que 10 a 15% de las parejas en edad fértil presentan alguna dificultad para embarazarse lo que se traduce a 6 millones de parejas en Estados Unidos y 6080 millones en el mundo. En Estados Unidos 1% de los nacimientos son por medio de TRA, en donde la FIV es la técnica utilizada con mayor frecuencia con transferencia de embriones en fresco o vitrificado. Sin embargo, cuando se realizan transferencia embrionaria en fresco, existen complicaciones que se pueden llegar a presentar, la más importante es el SHO, presentándose en 1 a 14% de los casos que llevan HOC. <sup>(6,7,8,9)</sup>

#### **2.2 ETIOLOGÍA**

Existen diversas causas que intervienen en la dificultad para la gestación en una pareja, entre éstas, los factores pueden ser de causa masculina (30%), causa femenina (30%) y factores mixtos (15 – 30%), y aún, existe aproximadamente 10% de parejas en las cuales todos los estudios de infertilidad son normales, sin encontrar una causa aparente, denominando este grupo como esterilidad de origen desconocido o sin causa aparente. <sup>(6)</sup>



La infertilidad primaria es más frecuente que la secundaria (63.7% vs 36.2% respectivamente) y aunque la infertilidad secundaria es menos frecuente, la tasa acumulada de embarazo con los diferentes tratamientos es más alta lo que se traduce en un mejor pronóstico para la infertilidad secundaria. La prevalencia por los factores dependerá del tipo de población que se estudie. Los factores más afectados son el masculino, tubárico y ovárico. <sup>(2)</sup>

El factor masculino contribuye en la mitad de las parejas que consultan por infertilidad, ya sea de forma aislada o incluido en factores mixtos. Por lo tanto, la evaluación masculina forma parte esencial de la primera consulta en el estudio de una pareja infértil. <sup>(2)</sup>

Las causas de mayor frecuencia de infertilidad masculina son:

1. Factor masculino de origen idiopático
2. Defectos hormonales
  - Hipogonadismo
3. Anomalías genéticas
  - Síndrome de Klinefelter
4. Anomalías en la vía seminal
  - Ausencia de conductos deferentes uni o bilateral
  - Obstrucciones congénitas o adquiridas
5. Fármacos o toxicomanías
  - Radioterapia y/o quimioterapia
6. Enfermedades sistémicas
  - Diabetes mellitus
7. Tóxicos ambientales.
  - Dioxinas
  - Estrógenos en la dieta

## 8. Alteraciones en el mecanismo de eyaculación

- Lesión medular <sup>(4,6)</sup>

En la mujer, la etiología es más diversa, por lo que su estudio es mucho más complejo, de manera resumida se puede agrupar en:

### 1. Factor tubárico

- Obstrucciones parciales o totales de las salpinges, ya sea congénitas o adquiridas por infecciones, adherencias, cirugía pélvica, endometriosis.

### 2. Factor ovárico

- Disfunción ovárica
- Mala calidad ovocitaria
- Disfunciones hormonales

### 3. Factor uterino

- Malformaciones uterinas congénitas (Septos, tabiques, miomas, etc.)

### 4. Problemas en la interacción entre los gametos

- Fallo en la fecundación <sup>(4,6)</sup>

En el ANEXO 1 se describe de manera más amplia el estudio de la pareja infértil.

## **2.3 TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA**

En la mayoría de los casos, el diagnóstico o las características particulares en cada pareja permiten determinar cuál de las alternativas terapéuticas disponibles es la más adecuada como primera línea de tratamiento, ofreciendo la relación más adecuada entre beneficios, complejidad, costos y riesgos. <sup>(10)</sup>

Las TRA constituyen todos los procedimientos que facilitan la interacción entre gametos (masculino y femenino) y que incrementan la posibilidad de embarazo. Las TRA, por su complejidad, se dividen en técnicas de baja y alta complejidad. <sup>(10)</sup>

En las técnicas de baja complejidad se incluye la estimulación ovárica controlada (EOC), acompañada ya sea de coito programado o de inseminación artificial. En las técnicas de alta complejidad, se considera la HOC las cuales incluyen la FIV, inyección intracitoplasmática del espermatozoide (ICSI) y transferencia embrionaria y otras técnicas derivadas más especializadas <sup>(3)</sup>

### **2.3.1 Hiperestimulación ovárica e inducción de la ovulación**

Aproximadamente el 21% de los problemas de fertilidad en las mujeres se deben a anovulación, según la OMS, los trastornos de ovulación se clasifican en 3 grupos (Ver tabla 1), de estas, las causas que con más frecuencia se asocian se encuentra la disfunción hipotálamo-hipofisaria. El objetivo de la inducción de la ovulación es el desarrollo de más de un 1 solo folículo, por lo que durante el procedimiento se recomienda estar monitorizando el crecimiento folicular mediante ultrasonido transvaginal, siendo de forma obligatoria cuando se utilizan gonadotropinas, para evitar el desarrollo multifolicular que puede provocar gestaciones de alto orden fetal o SHO. <sup>(2,11)</sup>

Los fármacos utilizados en los tratamientos de inducción de la ovulación, especialmente en el grupo II de la OMS, son:

1. Fármacos e administración oral
  - a. Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos: citrato de clomifeno
  - b. Inhibidores de la aromatasa: letrozol

## 2. Fármacos de administración parenteral

- a. Gonadotropinas: se reservan a tratamientos de segunda línea, cuando se observa resistencia a los tratamientos orales. <sup>(2,11)</sup>

**Tabla 2.3.1. Clasificación de la anovulación según la OMS.**

<b>Grupo I.</b> <b>Insuficiencia hipotálamo-hipofisaria</b> <b>(Hipogonadismo hipogonadotrópico)</b>	<b>Síntomas:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oligomenorrea o amenorrea</li> <li>• Concentraciones séricas de gonadotropinas normales o bajas</li> </ul> <b>Etiología</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anorexia nerviosa</li> <li>• Síndrome de Kallman</li> <li>• Ausencia aislada de gonadotropinas</li> <li>• Estrés</li> </ul>
<b>Grupo II.</b> <b>Disfunción hipotálamo-hipofisaria.</b> <b>Incluye el síndrome de ovario poliquístico (SOP)</b>	<b>Síntomas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oligomenorrea o amenorrea</li> <li>• Sangrado por privación</li> <li>• Concentraciones normales de estrógenos, prolactina y gonadotropinas</li> </ul>
<b>Grupo III.</b> <b>Insuficiencia ovárica</b> <b>(Hipogonadismo hipogonadotrópico)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El ovario no responde a ninguna estimulación gonadotropina, habitualmente, por ausencia de tejido folicular</li> <li>• Mujeres con menopausia.</li> </ul>

Fuente: Remohí Giménez José (2018) *Manual práctico de Esterilidad y Reproducción Humana: Aspectos clínicos*. Editorial Panamericana, 5ª edición.

El citrato de clomifeno es el primer fármaco utilizado para la inducción de la ovulación, es el fármaco de elección y a pesar de los avances, continúa siendo el fármaco de primera línea, las ventajas es que consigue buenos resultados, produciéndose la mayor parte de los embarazos en los primeros tres ciclos de tratamiento, siendo este, además, económico y cómodo de administrar; se obtiene una ovulación en el 70-80% de los casos y 40% de los casos con gestación. La tasa de gestación múltiple se presenta en 10%, por lo que es de vital importancia tener evaluaciones mediante el ultrasonido. Su modo de administración es vía oral con una administración de 50 mg/día como dosis inicial, hasta dosis máxima de 200 mg/día, sin embargo la dosis máxima autorizada por la FDA (Food and Drug Administration) es de 100 mg/día y el ACOG (American College of Obstetrician and

Gynecologist) recomienda no utilizar más de 150mg/día; la administración del tratamiento debe iniciar entre los días 2 y 5 del ciclo y manteniéndose durante 5 días, con este esquema se logra la ovulación aproximadamente en los días 16-17 del ciclo. En 11% de los casos se pueden presentar efectos adversos, como son sofocos, trastornos de la visión, congestión mamaria, náusea y/o vómito. <sup>(2,11)</sup>

El uso de gonadotropinas es indicado en inducción de la ovulación cuando las preparaciones orales fracasan o están contraindicadas. Estos medicamentos estimulan el crecimiento folicular múltiple mediante una acción directa sobre el ovario; la dosis inicial más frecuente para inducción de ovulación es de 50-100 UI/día, iniciando entre el día 2 y 5 del ciclo. La Corifolitropina alfa es una gonadotropina caracterizada por su vida media larga y capacidad de mantener concentraciones séricas adecuadas, manteniendo concentraciones séricas de hormona folículo estimulante (FSH) circulante por al menos una semana, en la actualidad se considera efectiva en los tratamientos de estimulación ovárica en ciclos de FIV, por lo que es de elección para pacientes anovuladoras o en tratamiento ya que su finalidad es el desarrollo folicular. <sup>(11)</sup>

### **2.3.2 Coito programado**

El coito programado es el primer escalón terapéutico en el tratamiento de reproducción; la tasa de gestación a estos tratamientos es baja, que no supera el 15%, por lo que la selección de parejas debe ser adecuada. El tratamiento se puede realizar mediante ciclo natural, ciclo con estimulación ovárica o ciclo natural con desencadenamiento de la ovulación. Las ventajas de los coitos programados son que son cómodos para la pareja, el riesgo de hiperestimulación es baja y la probabilidad de embarazo de alto orden fetal es baja. Su desventaja principal es que tiene bajo porcentaje de éxito. <sup>(11)</sup>

### 2.3.3 Inseminación artificial

Es una técnica de reproducción que consiste en depositar los espermatozoides de una forma no natural en el aparato reproductor femenino en su periodo ovulatorio con el objetivo de lograr la gestación. Para poder indicar esta técnica es necesario cumplir los siguientes requisitos con trompas permeables estudiadas, recuento de espermatozoides móviles >5 millones de espermatozoides móviles progresivos post capacitación (OMS) por mililitro, así como a edad de la paciente, su reserva ovárica y el tiempo de esterilidad de la pareja o si tienen como antecedente el haber realizado 3 intentos con coitos programados. <sup>(10,11)</sup>

La inseminación artificial está fundamentada en los siguientes aspectos: estimulación ovárica controlada, capacitación espermática, inseminación intrauterina y soporte de la fase lútea. La inseminación es realizada en consultorio, es un procedimiento breve y poco invasivo. La inseminación más utilizada es la intrauterina debido a su sencillez, en donde la muestra previamente capacitada se deposita en el útero mediante una cánula suave y se puede realizar con ayuda de ultrasonido abdominal, posterior a la inseminación se debe dejar en reposo a la paciente durante aproximadamente 10 minutos, posteriormente puede seguir con su vida normal, recomendando soporte de fase lútea mediante la administración de progesterona natural micronizada 200 mg/día por vía vaginal. La recomendación del número máximo de ciclos a realizar es 3 para cada pareja, y si no se consigue la gestación, se debe pasar a un tratamiento de FIV. <sup>(10,11)</sup>

### 2.4 FERTILIZACION IN VITRO (FIV) E INYECCION INTRACITOPLASMATICA DEL ESPERMATOZOIDE (ICSI)

La FIV consiste en poner en contacto los gametos masculinos y femeninos, para lograr así la fecundación y el desarrollo embrionario inicial fuera del organismo de la mujer; es decir se realiza la fecundación del ovocito en condiciones de cultivo *in vitro*, previa obtención y

preparación de los espermatozoides, para así llevar el cultivo de embriones en condiciones estables y transferir los embriones de mejor calidad a la cavidad uterina. Fundamentalmente existen dos tipos de modalidades para llevar a cabo la FIV:

- Fecundación *in vitro* convencional (FIV): En la cual se ponen en contacto los gametos, en condiciones óptimas para que la fecundación sea de forma espontánea.
- Inyección Intracitoplasmática del espermatozoide (ICSI): En ovocito lleva a cabo una manipulación más específica para introducir un solo espermatozoide en su interior. <sup>(10,11,12)</sup>

Las probabilidades de éxito en un ciclo de FIV/ICSI dependen de una serie de variables como la edad de la mujer, la causa y tiempo de infertilidad, el factor masculino, la calidad embrionaria, calidad del endometrio y actualmente se ha visto tiene un efecto directo que es el estilo y calidad de vida. <sup>(11)</sup>

De tal manera que la FIV, aunque inicialmente se desarrolló para el tratamiento de esterilidad tubarica grave, en la actualidad tiene otras muchas indicaciones:

- Factor tubárico
- Endometriosis
- Ovario poliquístico
- Fallo de inseminación artificial
- Esterilidad por factor masculino
- Esterilidad de origen desconocido
- Fallo ovárico y disminución de la reserva ovárica <sup>(11)</sup>

## **2.5 TRANSFERENCIA EMBRIONARIA**

La transferencia embrionaria es el proceso por el cual los embriones son depositados en el útero de la paciente a través del canal cervical. En la actualidad la transferencia de embriones en fresco constituye la forma más común de transferencia en los ciclos de FIV; sin embargo, como se comentó anteriormente, en los últimos años se ha incrementado la incertidumbre sobre los efectos adversos que pueden generar la HOC, no solo en relación al riesgo del SHO, sino también en los posibles efectos deletéreos sobre el endometrio, en el entorno uterino durante la implantación y sus posibles implicaciones en los resultados obstétricos y perinatales. Los grandes avances que se han presentado en criopreservación de ovocitos y sobretodo de embriones han permitido una mejora en los resultados de la FIV, traduciéndose en un aumento significativo en el número de ciclos de transferencia de embriones congelados, derivándose en aumentos importantes en las tasas de recién nacidos vivos por esta técnica. <sup>(13,14)</sup>

Las tasas de embarazo y de nacidos vivos por TRA se ha incrementado gradualmente, incluyendo notablemente los embarazos con embriones criopreservados. Estudios publicados en 2017 en Corea del Sur han demostrado un mejor resultado en las transferencias de embriones vitrificados si se comparan con los ciclos de transferencia de embriones en fresco. <sup>(13)</sup>

La evidencia bibliográfica muestra que la HOC en los ciclos de transferencia embrionaria en fresco produce concentraciones supra fisiológicas de estrógeno y progesterona, que, a su vez, alteran la expresión de receptores de progesterona en el endometrio, influyendo de forma negativa en la receptividad e implantación del embrión. Con los diversos avances que existen en la actualidad en las técnicas de criopreservación, se ha demostrado menos efectos negativos ocasionados por la HOC, así como una reducción de riesgo de desarrollar SHO, esto debido a la congelación de todos los embriones y transferencia de ellos en un ciclo posterior. <sup>(15,16)</sup>



Además de las variables mencionadas con anterioridad como lo son la transferencia embrionaria de vitrificados para el éxito de transferencia embrionaria, es importante señalar otro tipo de variables que van en relación con la técnica de la transferencia de embriones, éstas se incluyen el uso de la ecografía, el tipo de catéter, la presencia de sangre y moco en el catéter, la prueba de transfer y la experiencia del médico. En la actualidad no existe un consenso sobre la técnica que maximice los resultados en técnicas de reproducción asistida, lo que en general se recomienda es evitar dañar el endometrio para no inducir contracciones uterinas, garantizar la seguridad de los embriones durante el procedimiento, y depositar los embriones en el lugar correcto dentro de la cavidad uterina.<sup>(11)</sup>

Cuando las transferencias embrionarias en fresco se cancelan son regularmente por la presencia de algún padecimiento como el SHO, elevación prematura de progesterona, o cuando es necesario realizar un diagnóstico genético preimplantación o debido a la falta de sincronía para el desarrollo endometrial y embrionario llevando a un desplazamiento de la ventana de implantación determinando fallos de implantación.<sup>(16,17)</sup> El objetivo de diferir la transferencia y realizar transferencia de embriones congelados es obtener una mayor tasa de embarazo (ante los factores adversos si se realiza en fresco) y disminuir la presencia de SHO.<sup>(17)</sup>

El diferir la transferencia embrionaria consiste en congelar todos los embriones, previo una selección embrionaria de los más aptos y con potencial de implantación, la vitrificación de embriones, en particular, ha reducido el efecto deletéreo de la criopreservación sobre los embriones y permite una supervivencia y desarrollo embrionario similar a la del cultivo en fresco; para después transferirlos selectivamente en un ciclo natural o artificial sólo de preparación endometrial; con esta modalidad

terapéutica han mejorado los resultados de los ciclos de FIV, teniendo de ventaja la reducción de riesgo de hiperestimulación ovárica y mejorando los resultados en ciclos de casos de luteinización prematura u otra complicación. <sup>(15, 16,17)</sup>

Se sabe también que las contracciones uterinas durante la transferencia embrionaria tienen un efecto adverso sobre la implantación. Diferentes estudios encuentran un aumento en la contractibilidad uterina en los ciclos con HOC en comparación con ciclos naturales, esto debido a que los niveles supra fisiológicos de estradiol provocan un aumento de contracciones uterinas disminuyendo la tasa de implantación; este efecto sería especialmente importante para las transferencias en día 2 y 3, ya que se sabe que la contractibilidad uterina disminuye progresivamente, siendo mínima en el momento de transferencia embrionaria en estadio de blastocisto (día 5 y 6), aunque es importante mencionar que no hay estudios donde se compare la contractibilidad uterina en los ciclos de HOC con los ciclos de transferencia embrionaria diferida. <sup>(7)</sup>

### **2.5.1 Transferencia diferida de embriones**

Proceso conocido a la cancelación de transferencia en el mismo ciclo de la HOC, congelando los embriones durante la etapa de clivaje embrionario (día 2 o 3) o estadio de blastocisto (día 5 o 6) para realizar la transferencia en un ciclo posterior previa preparación endometrial. Las recomendaciones según la evidencia científica en diferir las transferencias embrionarias son cuando el endometrio es desfavorable o inadecuado para la implantación embrionaria; asincronía endometrio- embrión, patología uterina como la presencia de poliposis endometrial, miomatosis uterina, hidrosalpinx, etc. <sup>(7, 18,19)</sup>

Con los avances en las TRA y el mejoramiento de la criopreservación durante la última década, han aumentado los ciclos de transferencia de embriones congelados – descongelados, ésta técnica ha venido aumentando de manera considerable y con ello la

tasa de recién nacidos vivos. La primera transferencia de un embrión humano descongelado se realizó en 1983 en Australia y en 1984 se reportó el primer nacido vivo por esta técnica en Países bajos. Inicialmente la transferencia de embriones congelados-descongelados se realizó como un complemento de la transferencia de embriones en fresco, cuando eran canceladas por algún padecimiento. En la actualidad existe la modalidad denominada “Congelación total” de embriones, la cual consiste en congelar todos los embriones y así poder seleccionar los de mejor calidad, para así transferirlos selectivamente ya sea en un ciclo natural o en un ciclo artificial de preparación endometrial, mejorando con esto los resultados de fertilización in vitro, favoreciendo con esto las tasas de embarazo y de recién nacidos vivos. <sup>(15, 17,20)</sup>

La vitrificación de embriones fue descrita inicialmente en 1860, y fue retomada hasta 1937, 50 años más tarde se describió una técnica alternativa a la vitrificación que fue la congelación lenta, la cual consiste en solidificar una sustancia por enfriamiento hasta formar un estado vidrioso por elevación extrema de su viscosidad. En la actualidad la técnica de vitrificación implica la exposición de la célula a un volumen reducido de crioprotectores a elevadas concentraciones, seguido de una congelación rápida en nitrógeno líquido, con lo que se realiza la solidificación y el agua intracelular no tiene tiempo de formar cristales, en donde se tiene como ventaja principal el evitar la formación de hielo en la blastómera y con ello la destrucción del embrión. <sup>(15)</sup>

La técnica de vitrificación es otro factor determinante para la supervivencia de los embriones, donde técnicamente se realiza la vitrificación. La técnica utilizada en el Centro Especializado en Esterilidad y Reproducción Humana (CEERH), es el desarrollado por Cryotech®, en la que se utiliza un dispositivo (cryotech) el cual es una lámina fina que se usa como medio de soporte que contendrá el embrión durante el proceso de congelación y descongelación, protegiendo de esta forma a la células del daño físico, así como de la contaminación durante su almacenamiento en nitrógeno líquido, este método ha

demostrado 99% de supervivencia del embrión y ha permitido la vitrificación en diferentes días de desarrollo embrionario, para así seleccionar los embriones de mejor calidad en el caso de una transferencia embrionaria en fresco y crio preservar el resto de los embriones numerarios para una segunda transferencia, en el caso de tener o no tener éxito en la primera. O la congelación total de los embriones realizando la transferencia de manera diferida en un ciclo posterior. En la actualidad la vitrificación se ha convertido en una técnica de rutina en los laboratorios de FIV. En el anexo 2 se habla más detalladamente de cómo se lleva a cabo el procedimiento de vitrificación con la técnica de Cryotech® <sup>(15)</sup>

La transferencia embrionaria puede llevarse a cabo en un ciclo natural o en un ciclo de preparación endometrial, dependiendo de las características y necesidad de la paciente. En un ciclo natural la preparación endometrial dependerá totalmente de la producción de esteroides sexuales endógenos producidos por el folículo en desarrollo, el cual será monitorizado mediante seguimientos por ultrasonido y la determinación sérica del pico de hormona luteinizante (LH); en caso de un desarrollo ineficiente del folículo o del endometrio, se puede cancelar la transferencia embrionaria, se estima que el endometrio trilaminar  $\geq 7\text{mm}$  es ideal para la transferencia embrionaria. <sup>(15)</sup>

En los ciclos que incluye preparación endometrial, se puede recurrir a la complementación con el uso de estrógenos y progesterona, con o sin agonistas de GnRH. El objetivo del uso de estrógenos es bloquear el eje hipotálamo-hipófisis-ovario y así evitar el reclutamiento, el desarrollo folicular y la ovulación, así como ayudar el crecimiento de endometrio. La dosis iniciar recomendada es de 4 mg/día, con el incremento posterior de esta. Durante la fase lútea tiene la vital función de inducir la síntesis de receptores de progesterona; la complementación para soporte de la fase lútea es decisiva para la implantación, así como el apoyo durante el primer trimestre. El efecto fisiológico de la progesterona en el endometrio, consiste en modificar histológicamente, morfológicamente y funcionalmente el endometrio proliferativo al secretor, creando así un ambiente tanto anatómico como

bioquímico idóneo para la interacción embrión-endometrio. Este periodo mencionado es llamado como ventana de implantación, y sucede entre los días 22 y 24 de un ciclo ideal (28 días). Para la complementación de la fase lútea existen tanto preparaciones, orales, parenterales y vaginales de progesterona, siendo estas últimas tan eficaces como las parenterales, y las mejores toleradas por las pacientes; se recomienda una administración de 200 mg cada 8 horas con una dosis máxima de 800 mg al día, aunque en la actualidad no existe una dosis establecida. <sup>(11,15,21)</sup>

Otras variables que se deben considerar para el éxito de la transferencia embrionaria son: la calidad embrionaria, la receptividad endometrial, el número de embriones transferidos, el índice de masa corporal (IMC) y el protocolo de preparación endometrial. Con respecto a la calidad embrionaria, existen varias clasificaciones para determinar la calidad embrionaria, entre las más utilizadas es la clasificación de Lucinda Veeck. <sup>(15)</sup>

Como se observa las ventajas de la transferencia diferida de embriones son diversas, pero sobre todo es que existe una tendencia a aumentar las tasas de embarazo; incluso se ha descrito una disminución de riesgos perinatales y la literatura sugiere que la salud de los neonatos después de transferencia de vitrificados es más favorable en comparación con la salud de los recién nacidos después de transferencia en fresco. En una publicación del 2017 en Holanda, se demostró que los recién nacidos después de transferencia de vitrificados tienen menor riesgo de parto prematuro, pequeño para la edad gestacional. <sup>(21,22,23, 24)</sup>

### **3. JUSTIFICACIÓN**

Actualmente existen muchas evidencias que marcan un mayor número de resultados reproductivos con éxito, el transferir embriones vitrificados en un ciclo diferido libre de factores que modifiquen el ambiente uterino versus realizar la transferencia en un ciclo en fresco inmediato a la HOC. Por lo que, en este estudio pretendemos realizar una comparación de las tasas de embarazo de los últimos 4 años de experiencia institucional con los ciclos de transferencia de embriones, haciendo énfasis en el análisis de las tasas de embarazo.

### **4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La evidencia acerca de la efectividad y seguridad de la transferencia de embriones vitrificados es mejor en comparación con la estrategia de transferencia en fresco, presentando mayor tasa de embarazos y menor riesgo de presentar síndrome de hiperestimulación ovárica.

#### **4.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿La tasa de embarazo con embriones vitrificados es mayor que la tasa de embarazo con embriones vitrificados ya sea en día 3 o en día 5 de desarrollo embrionario en un programa de alta complejidad de Reproducción Asistida?

### **5. HIPÓTESIS**

La tasa de embarazo en transferencia de embriones vitrificados es mayor que la tasa de embarazo de embriones en fresco.

### **5.1 HIPOTESIS NULA**

La tasa de embarazo en transferencia de embriones vitrificados no es mayor que la tasa de embarazo de embriones en fresco.

## **6. OBJETIVO**

Comparar las tasas de embarazo de las transferencias embrionarias en fresco versus transferencia de embriones vitrificados en un programa de reproducción asistida.

## **7. METODOLOGÍA**

El procedimiento de la FIV se da en diferentes pasos, dividido en 7 fases:

- 1) Inducción de la ovulación por HOC
- 2) Seguimiento folicular con determinaciones de estradiol sérico
- 3) Captura de ovocitos (punción folicular)
- 4) Fecundación in vitro
- 5) Cultivo de embriones
- 6) Transferencia de estos y/o vitrificación
- 7) Soporte de a fase lútea. <sup>(10,11)</sup>

Este es un estudio retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo. De manera retrospectiva se estudiaron expedientes de parejas que acudieron al Centro Especializado en Esterilidad y Reproducción Humana (CEERH) del Hospital Ángeles México, CDMX, candidatas a técnicas de reproducción asistida de alta complejidad, que cumplieron el estudio de infertilidad y que cubrieron los criterios de inclusión y exclusión.

### **7.1 TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo.

### **7.2 LUGAR Y DURACIÓN**

La recolección de datos se realizó en el CEERH, que es una organización de carácter privado, conformado por grupo de profesionales, especialistas en Ginecología y Obstetricia, Biología de la Reproducción y Andrología, con más de 15 años de experiencia en la materia de reproducción asistida.

### **7.3 PERIODO DE ESTUDIO**

01 de enero del 2015 a 31 de diciembre 2018

### **7.4 UNIVERSO**

Parejas que acudieron al CEERH del Hospital Ángeles México, candidatas a técnicas de reproducción asistida de alta complejidad, que cumplieron el estudio de infertilidad.

### **7.5 AREA DE INVESTIGACIÓN**

Clínica (Biología de la Reproducción)



### **7.6 INVESTIGADOR PRINCIPAL**

- Nombre: Dra. Claudia Alejandra Islas Baeza  
Cargo: Médico residente del cuarto año de la especialidad de Ginecología y Obstetricia del Hospital Ángeles México
- Asesor de Tesis: M. en C. Paloma Neri Vidaurri
- Cargo: Director de laboratorio de Reproducción Asistida del Centro Especializado en Esterilidad y Reproducción Humana.

### **7.7 DEPARTAMENTOS PARTICIPANTES**

- Departamento de educación Médica del Hospital Ángeles México  
Profesor titular del curso: Dr. Fernando Sánchez Aguirre
- Centro Especializado en Esterilidad y Reproducción Humana  
Directores del CEERH:  
Dr. Ranferi Gaona Arreola, Dr. Claudio Serviere Zaragoza, Dr. Alberto Vielma Valdez  
Director de laboratorio de Reproducción Asistida del Centro Especializado en Esterilidad y Reproducción Humana: M. en C. Paloma Neri Vidaurri

### **7.8 INSTITUCIONES PARTICIPANTES**

- Universidad Nacional Autónoma de México
- Hospital Ángeles México
- Centro de Reproducción Asistida del Centro Especializado en Esterilidad y Reproducción Humana.

### **7.9 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Pacientes de todas las edades.
- Pacientes con todos los factores de infertilidad
- Ciclos capturados y transferencia embrionaria en fresco en día 3 y en día 5.
- Ciclos capturados y transferencia embrionaria de vitrificados en día 3 y en día 5.

### **7.10 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Ciclos en donde no hubiera embriones a transferir.
- Ciclos en donde la transferencia embrionaria fue difícil.

### **7.11 PROCEDIMIENTO**

Se llevó a cabo la evaluación médica de ambos miembros de la pareja con los estudios de laboratorio básicos para ingresar al programa de FIV-ICSI. Una vez discutido y aceptado el caso por el comité de ética del CEERH, se llevó a cabo la HOC en forma individualizada utilizando un protocolo convencional con r-FSH (Puregón Pen-Organón MSD® 200 a 350 UI) y/o Menotropinas (Merapur, Ferring® 150 UI) y Antagonistas de la GnRH (Orgalutrán® - Organón MSD 0.25mg).

La dosis de gonadotropinas se determinó en cada paciente dependiendo de su edad, nivel de FSH basal y número de folículos antrales. El antagonista de la GnRH se administró cuando el folículo mayor alcanzó 12 mm de diámetro y el disparo se realizó con u-hCG (Pregnyl® -Organon MSD 10,000UI IM) cuando el tamaño folicular fue entre 16 y 18 mm; 36 hrs después se programó la captura ovular.

Mientras tanto, la muestra seminal se obtuvo por masturbación en un recipiente estéril, en donde se llevó a cabo la licuefacción después de 30 min a 37°C. Posteriormente se realizó una espermatobioscopia directa para determinar que la muestra contara con parámetros normales sobre todo en concentración y movilidad. Inmediatamente la muestra se depositó en un tubo cónico (Falcon 2099®) y se lavó con medio de cultivo HTF con hepes (Irvine Scientific®) suplementado con HSA al 10%, previamente atemperado a 37°C, durante 5 min a 1500 r.p.m. Se desechó el sobrenadante, se adicionó 1-2 ml de

medio de cultivo y se llevó a cabo la capacitación espermática según las técnicas convencionales.

Los ovocitos obtenidos se inseminaron por las técnicas de FIV y/o ICSI según el caso y se incubaron en gotas de 30 µl medio Global<sup>®</sup> Total<sup>®</sup> w/HSA (LifeGlobal<sup>®</sup>) a 37°C, 6.5% de CO<sub>2</sub> y 5% de O<sub>2</sub>. Se corroboró fertilización 18 hrs después, confirmando la presencia de dos pronúcleos en el citoplasma y la expulsión del segundo cuerpo. Los cigotos se re-cultivaron en gotas de 30 µl de medio nuevo Global<sup>®</sup> Total<sup>®</sup> w/HSA (LifeGlobal<sup>®</sup>) y se observaron hasta las 72 hrs en donde se evaluó la calidad embrionaria según los criterios de Veeck<sup>(25)</sup>. Para los casos en donde se llevó el cultivo embrionario a D4 y D5, los embriones en 8 células se re-cultivaron en gotas de 30 µl de medio nuevo Global<sup>®</sup> Total<sup>®</sup> w/HSA (LifeGlobal<sup>®</sup>).

Para los casos en los que se llevó a cabo la transferencia embrionaria en fresco, los embriones se transfirieron en un día 3 de cultivo, cuando el criterio de selección fue tener al menos 3 embriones (del total embriones desarrollados) en 8 células, con blastómeros del mismo tamaño y sin fragmentación. Para los casos de transferencia en día 5 el criterio de selección fue blastocistos expandidos Grado 3-4, masa celular interna tipo A y trofoectodermo tipo A, según criterios establecidos de Gardner<sup>(26)</sup>

En los casos de transferencia de embriones diferida, los criterios del laboratorio de embriología del CEERH para la selección del día de vitrificación de acuerdo al desarrollo embrionario (día 3 o día 5) dependieron la edad de la paciente, el número embriones y la calidad embrionaria.

No tuvimos criterios de selección en cuanto al día en que se transfirieron los embriones desvitrificados; efectuando la transferencia de los mismos en día 3 o en día 5 dependiendo del día de desarrollo embrionario en que los embriones fueron vitrificados.

En el caso de los ciclos con transferencia embrionaria en fresco, el soporte de fase lútea se realizó con progesterona micronizada a dosis de 400 mg/día vía vaginal iniciando el día de la captura y se continuó hasta las 12 semanas de gestación en los casos de embarazo clínico.

En cuanto al protocolo de preparación endometrial en los ciclos de transferencias diferidas, las pacientes fueron tratadas con 17  $\beta$  Estradiol vía oral (Primogyn<sup>®</sup>, Scherin) en un esquema con aumento progresivo de la dosis a partir del día 1 el ciclo menstrual, usando la mayoría de ellas el siguiente esquema: del día 1 al 4 del ciclo, se administró 4 mg/día vía oral (VO); del día 5 al 8 del ciclo, tomaron 6 mg., y a partir del día 9, se incrementó la dosis a 8 mg/día hasta aproximadamente el día 12 en que se suspende el agonista de GnRH y se bajó la dosis a 6 mg/día o se continuó con los 8 mg/día hasta que la prueba de embarazo fue realizada.

La fracción  $\beta$  hCG se cuantificó 14 días después de la transferencia embrionaria, en caso de resultar la prueba positiva, se continuó con la suplementación de estradiol y progesterona hasta evidenciar la presencia de saco gestacional con embrión con latido cardíaco en su interior, o sea, un embarazo clínico intrauterino.

### **7.12 ANALISIS ESTADISTICO**

Para corroborar si las diferencias en los resultados son estadísticamente significativas y si existe una ventaja real de realizar transferencias embrionarias con embriones vitrificados versus embriones frescos, se realizó un análisis estadístico en el cual se aplicó una prueba de ji cuadrada con un alfa definido de 0.05, en donde valores de  $p \leq 0.05$  fueron considerados estadísticamente significativos.

## **8. ANALISIS DE RESULTADOS**

Se incluyeron un total de 581 pacientes candidatas a técnicas de reproducción asistida de alta complejidad, del 1º de enero del 2015 a 31 de diciembre del 2018, de las cuales se les realizo a 272 transferencia de embriones en fresco y 309 la transferencia de embriones desvitrificados; la mayoría (78%) de las pacientes fue transferidas en día 3 de desarrollo embrionario con un total de 455 ciclos transferidos, de los cuales 215 fue en fresco y 240 fue de vitrificados. Sólo 126 (22%) de las transferencias fueron realizadas en día 5, de las cuales 57 transferencias se realizaron con embriones en fresco y 69 con vitrificados.

La edad promedio de las pacientes incluidas en el presente estudio fue  $37.63 \pm 4.92$ , con un promedio de embriones transferidos de  $2.92 \pm 0.67$ .

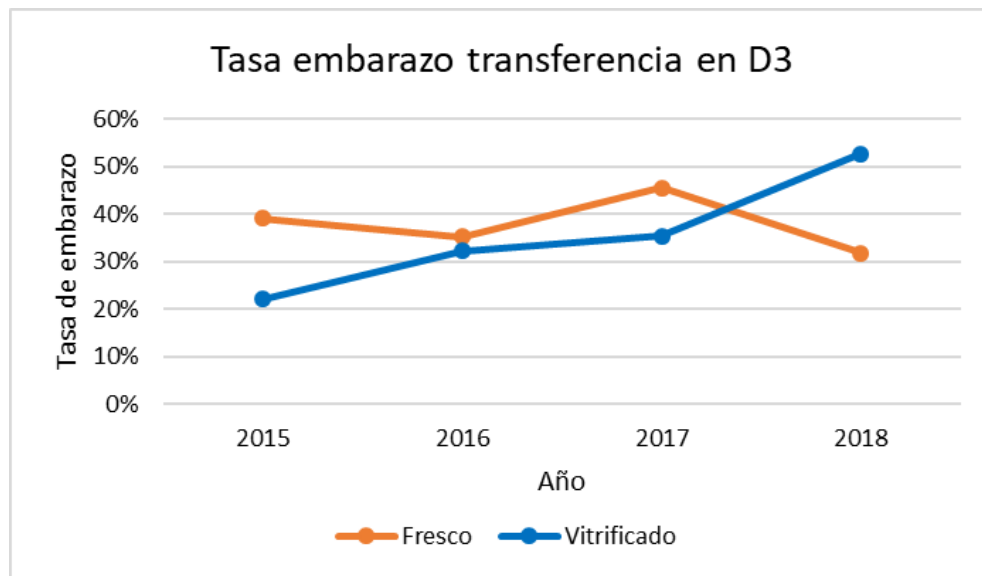
En la tabla 2 se observa el número de transferencias realizadas por año en día 3 de desarrollo embrionario tanto de embriones en fresco como vitrificados. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad promedio de las pacientes y el número de embriones transferidos en ambos grupos.

En cuanto a la tasa de embarazo, si se analizan los resultados obtenidos por año, se observa una diferencia estadísticamente significativa en los años 2015 y 2018 ( $p = 0.031$  y  $p = 0.03$  respectivamente), estos resultados pueden ser el reflejo de la tendencia actual en TRA a realizar una mayor número de transferencia con embriones vitrificados versus frescos, es decir en el año 2015 se realizaban más transferencia en día 3 en fresco y menos con vitrificados y en el año 2018 se realizaron más transferencia con embriones vitrificados que en fresco. Para los años intermedios de 2016 y 2017 no existe diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.73$  y  $p = 0.35$  respectivamente), porque podríamos tomar este periodo de tiempo como periodo de transición. Es decir, con base a los resultados a nivel mundial y a los estudios reportados, poco a poco en el CEERH se ha reducido la transferencia de embriones en fresco y multiplicado la transferencia de embriones vitrificados.

Sin embargo, con base a los hallazgos reportados, se debe de considerar que para observar aún más la ventaja de transferir embriones vitrificados versus en fresco, al menos en día 3 de desarrollo embrionario, se necesita un periodo de tiempo más amplio de estudio, ya que, si se observa la tasa de embarazo general, no se encuentra diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.824$ ). Grafica 1

**Tabla 2. Transferencia de embriones en día 3.**

AÑO	FRESCO				VITRIFICADO				p
	No de transferencias	Edad	Embriones	Tasa de embarazo	No de transferencias	Edad	Embriones	Tasa de embarazo	
2015	87	37.48 ± 4.91	2.9 ± 0.79	39.08 %	59	38.44±5.32	3.17± 0.72	22.03 %	0.031*
2016	54	37.28 ± 4	2.96 ± 0.61	35.19 %	56	36.54±5.29	3.39± 0.62	32.14 %	0.73
2017	33	37.36 ± 5.07	2.73 ± 0.62	45.45 %	51	37.65±4.44	2.96± 0.52	35.29 %	0.35
2018	41	37.66 ± 4.18	2.74 ± 0.63	31.71 %	74	38.2± 5.34	2.97± 0.43	52.70 %	0.03*
<b>Total</b>	215	37.45 ± 4.59	2.86 ± 0.7	37.67 %	240	37.75± 5.2	3.12 ± 0.6	36.67 %	0.824



**Grafica 1.** Tasa de embarazo en transferencia embrionarias en día 3. Se observa una tendencia a obtener mayores tasas de embarazo cuando se realizan transferencia diferida.

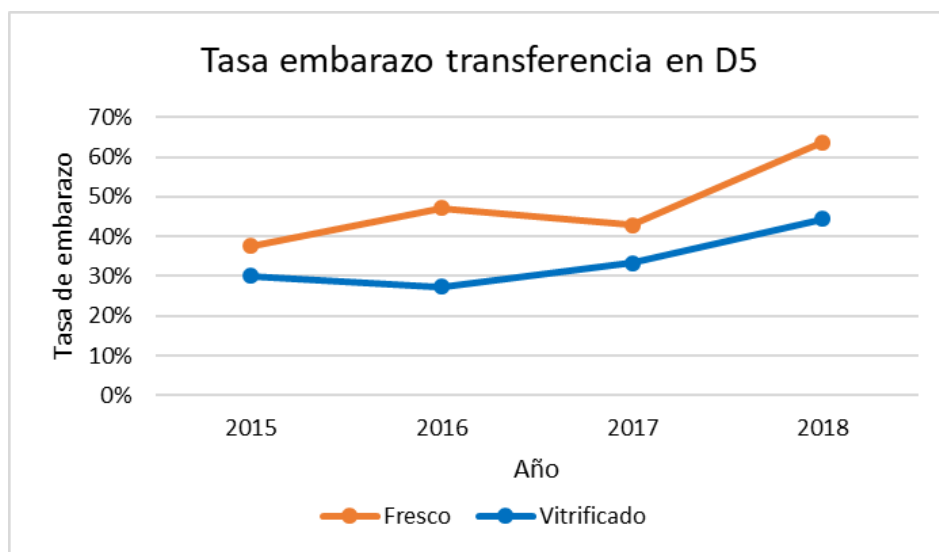
En la tabla 3 se observa el número de transferencias con embriones en fresco versus vitrificados en día 5. De igual manera, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad promedio de las pacientes y el número de embriones transferidos en ambos grupos.

En cuanto a la tasa de embarazo, al aplicar la prueba de ji cuadrada no se encontraron diferencia estadísticamente significativa en ningún año, sin embargo se observa una clara tendencia al aumento en el número de transferencias en día 5 tanto con embriones en fresco y mucho más con embriones vitrificados, de hecho, podemos decir que existe una tendencia a realizar más transferencias en día 5 con vitrificados que con embriones en fresco y por supuesto, los resultados muestran una mayor tasa de embarazo en día 5 tanto con embriones en fresco como embriones vitrificados; siendo en la tasa general de embarazo mayor en frescos versus vitrificados. Sin embargo, podríamos decir, como en los resultados anteriores, que se debería considerar un periodo de tiempo más amplio para observar una mayor o menor ventaja. Grafica 2.



**Tabla 3. Transferencia de embriones en día 5.**

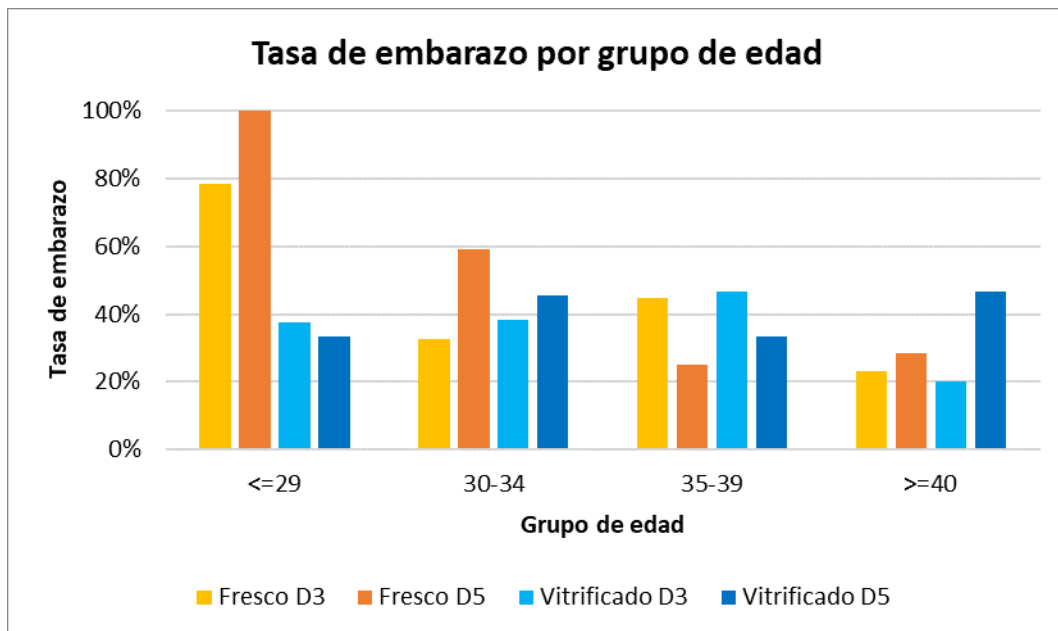
AÑO	FRESCO				VITRIFICADO			
	No de transferencias	Edad	Embriones	Tasa de embarazo	No de transferencias	Edad	Embriones	Tasa de embarazo
2015	8	36.75± 4.49	2.63 ± 0.48	37.5 %	10	36.8 ± 5.55	2.8± 1.08	30 %
2016	17	39.94±4.04	2.56 ± 0.6	47.06 %	11	39.64± 5.77	3.1 ± 0.3	27.27 %
2017	21	36.52±3.3	2.52 ± 0.5	42.86 %	12	37.67± 3.66	2.27 ± 0.45	33.33 %
2018	11	36±4.84	2.8 ± 0.4	63.64 %	36	40.14± 4.85	2.67 ± 0.58	44.44 %
<b>Total</b>	57	35.98±4.09	2.61 ± 0.52	47.37 %	69	39.14± 5.11	2.69 ± 0.67	37.68 %



**Grafica 2.** Tasa de embarazo de embriones en día 5. En particular en las transferencias en día 5, ya sea con embriones en fresco o en vitrificados, la tendencia es a aumentar la tasa de embarazo, siendo mayor en fresco.

Ahora bien, al graficar la tasa de embarazo fresco y vitrificados tanto en día de transferencia embrionaria en D3 como en D5 con respecto a los grupos de edad, observamos que en pacientes menores de 29 años las mayores tasas de embarazo se obtuvieron cuando se transfirieron embriones en fresco tanto en día 3 como en día 5, al parecer en este grupo de edad no se observa ningún beneficio el diferir la transferencia. En las pacientes de 30 a 34 años, observamos una ligera tendencia, sin ser estadísticamente significativa a beneficiarse con transferencias en día 5 tanto en fresco como con embriones vitrificados.

Al contrario de lo esperado, en las pacientes de 35 a 39 años, observamos que los resultados con mayor tasa de embarazo se obtuvieron cuando las transferencias embrionarias se realizaron en día 3, tanto en fresco como en vitrificado. Y en las mujeres mayores de 40 años, de igual manera que el grupo de 30 a 34 años, se observó una mayor tasa de embarazo cuando se transfirieron embriones en día 5 tanto en fresco como vitrificados. Grafica 3.



**Grafica 3.** Tasa de embarazo por grupo de edad.

## 9. DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en el presente estudio muestran que existe una tendencia general y paulatina a diferir las transferencias embrionarias y realizar la transferencia embrionaria en un ciclo diferido con embriones desvitrificados, obteniendo buenos resultados en cuanto a las tasas de embarazo que es principal objetivo de los tratamientos de TRA. Y aunque en nuestra población de estudio, no en todos los grupos analizados las diferencias fueron estadísticamente significativas, sí existen mejores resultados con éste manejo que se está dando cada vez más en las TRA. En el CEERH en particular, y como se pudo observar, esta transición ha sido lenta, pero incrementándose año con año, porque si bien, se siguen realizando un gran número de transferencias con embriones en fresco, en día 3 y en día 5 igualmente con buenos resultados, con lo cual podemos sin ningún riesgo seguir con ésta tendencia; sin embargo, el objetivo es ser cada vez más conscientes y con base en los resultados, se ha considerado que se deberían de tomar en cuenta las indicaciones clínicas previamente mencionadas para no realizar una transferencia en fresco que puedan afectar los resultados.

En la actualidad la transferencia de embriones vitrificados es una realidad, y existe gran probabilidad de que esto incremente en el futuro. A raíz de esto existen estudios en donde se demuestra que debido al mejoramiento de las técnicas de vitrificación en las últimas décadas la proporción de ciclos realizados con embriones vitrificados ha aumentado hasta alcanzar una proporción de tasa de gestación similar o mayor a la tasa de gestación de embriones transferidos en fresco. Este comportamiento se pudo observar en este estudio en donde la tasa de gestación tanto con embriones en fresco como con vitrificados, en algunos casos es similar. Además de encontrar mejores resultados cuando se realiza la transferencia embrionaria en día 5 ya sea con embriones en fresco o vitrificados.

Shapiro y col en 2018 realizaron un estudio prospectivo aleatorizado donde compararon las tasas acumuladas de nacidos vivos en transferencia de embriones en fresco vs vitrificados, encontrando una diferencia significativa a favor de la estrategia de “congelar todo”, con lo cual declaran, que la estrategia de congelación total es superior en múltiples poblaciones de pacientes; lo cual coincide con algunos de nuestros resultados. <sup>(19)</sup>

Hernández-Nieto y col. Realizaron un estudio retrospectivo donde se incluyeron pacientes a las que se les realizó TRA de alta complejidad con la transferencia de un embrión euploide en fresco o desvitrificado, donde encontraron una mayor tasa de embarazo con la transferencia de embriones vitrificados en comparación a embriones en fresco, y discuten que uno de los principales factores para las tasas bajas de embarazo en ciclos en fresco, es la asincronía entre el embrión y el endometrio, lo cual apoya la tendencia a realizar las transferencias diferidas con embriones vitrificados. <sup>(27)</sup> Porque se logra una adecuada sincronía entre la calidad embrionaria y la calidad de preparación de endometrio libre de la HOC de las pacientes, produciendo mayores tasas de embarazo.

Así mismo Matheus Roque y col, realizaron un metanálisis, en donde incluyeron 3 artículos que comparaban la tasa de éxito de transferencia de embriones en fresco vs vitrificados, encontrando diferencia estadísticamente significativa, con mayor tasa de  $\beta$  HCG positiva y embarazos clínicos con transferencia de embriones vitrificados y menos incidencia de abortos, aunque no estadísticamente significativo. Posteriormente, en otro de sus estudios, mencionaron la necesidad de realizar una estrategia para evaluar la receptividad endometrial y así valorar a las pacientes que pueden ser candidatas a la transferencia de embriones en fresco, buscando además con esto beneficios sobre el costo de los tratamientos y el éxito de embarazo. <sup>(28, 29)</sup>

Esto, valida y apoya nuestros resultados, ya que consideramos que si bien, la tendencia mundial es diferir las transferencias embrionarias para realizarla posteriormente con los embriones desvitrificados, esto no debe ser considerado para todas las pacientes, cada caso debe de individualizarse, porque muchos ciclos pueden ser éxitos transfiriéndose en fresco. Si nosotros hemos observado una tendencia de mejorar las tasas de embarazo con embriones vitrificados por año, es más que nada por ese manejo y atención individualizada del caso y del ciclo de HOC de las pacientes. Encontrando mejores resultados en el último año 2018 tanto el número de casos como en el porcentaje de tasa de embarazo.

En nuestro estudio en transferencia de embriones tanto en fresco como vitrificados en día 3, si bien, en el primer año se observó una diferencia significativa en la tasa de embarazo de transferencia embrionaria a favor de la transferencia en fresco y en el último año el resultados fue igualmente pero a favor de la transferencia con embriones vitrificados, posiblemente conforme fue avanzando la experiencia también fueron mejorando los resultados, lo que abre la puerta a continuar el estudio considerando un mayor periodo de tiempo y seguir evaluando los resultados.

Ahora bien, en cuanto a la tasa de embarazo obtenida con embriones en día 5 tanto frescos como vitrificados, no observamos ninguna diferencia estadísticamente significativa cuando comparamos los resultados por año, sin embargo, si podemos observar una tendencia a realizar un mayor número de transferencia embrionarias en día 5 en los últimos años, sin embargo, como se puede ver en la tabla 3 la tasa de embarazo para este día de desarrollo sigue siendo mayor con embriones en fresco que con embriones vitrificados. Empero, si los resultados se grafican el comportamiento es conforme avanza el tiempo a aumentar las tasas con las 2 técnicas.

Los resultados obtenidos en este aspecto, no creemos que estén contradiciendo lo citado anteriormente, es decir, que no haya un beneficio de transferir embriones vitrificados, más bien consideramos que puede ser el reflejo del número de casos o que realmente, en este grupo, se están aplicando los criterios clínicos de selección para considerar si la paciente es candidata o no para transferencia en fresco o vitrificado.

Al analizar los resultados obtenidos de tasa de embarazo por grupos de edad con embriones transferidos en fresco o vitrificados tanto en día 3 como en día 5 de desarrollo embrionario, pudimos observar, en primer el comportamiento esperado a obtener las mejores tasas de embarazo en pacientes jóvenes que en pacientes mayores.

En particular en las pacientes menores de 29 años, éstos ciclos se vieron beneficiados cuando se realizaba la transferencia embrionaria en fresco, ya sea en día 3 o en día 5, que, con embriones vitrificados, esto podría explicarse por la calidad y receptividad endometrial intrínseco a la edad. En el grupo de 30-34 años y 35-39 años, los resultados mostraron tasas muy similares de embarazo tanto con embriones en fresco como vitrificados, en sí, no se observó una tendencia a realizar uno u otra técnica, por lo cual podríamos decir que el criterio dependerá del manejo clínico individualizado de cada caso. Y muy interesante fue lo encontrado en las pacientes mayores de 40 años, en donde sí se observó un mayor beneficio cuando se realizó transferencia de embriones vitrificados.

Posiblemente sea el hecho de que exista una mayor asincronía del endometrio, debido a que las en pacientes de mayor edad las dosis utilizadas para la HOC son mayores, por lo que se genera un ambiente adverso para la implantación del embrión. En estos casos el beneficio con la transferencia de embriones vitrificados es marcado, ya que puede llevarse a cabo una mejor preparación endometrial en ciclos libres de la HOC.

## **10. CONCLUSIONES**

Con base a los resultados de estudios reportados, se puede observar que en el CEERH ha disminuido el número de transferencia de embriones en fresco con un aumento considerable de transferencia de embriones vitrificados, lo cual también se ha reflejado en un aumento de la tasa de embarazo de embriones vitrificados de manera subsecuente respecto al periodo de estudio, tanto en día 3 como en día 5, siendo sin embargo mayor en éste último.

Esto abre la puerta a desarrollar nuevas investigaciones, donde podamos evaluar y medir la relación embrión-endometrio, encontrar la mejor ventana de implantación, vitrificar sólo con indicación clínica, todo con el único fin de tener brindar una atención de calidad y sobretodo personalizada y hacer todo lo humanamente posible para ayudar a los pacientes y tener éxito reproductivo.

## **ANEXOS**

### **ANEXO 1. ESTUDIO DE LA PAREJA INFERTIL**

Habitualmente se inicia el estudio de la pareja infértil posterior a la imposibilidad de conseguir la gestación tras un año de relaciones sexuales frecuentes sin protección. Sin embargo existen algunas circunstancias que se deben reconsiderar en el inicio de estudio antes de que transcurra el año:

- Mujeres mayores de 35 años
- Mujeres con ciclos menstruales irregulares y/o amenorrea secundaria
- Mujeres con antecedentes de cirugía pélvica o sospecha fundada de patología tubo ovárica
- Mujeres con antecedentes de dos o más abortos
- Varones con riesgo de subfertilidad (Patología genital previa, cirugía urogenital o ITS)
- Parejas con enfermedades genéticas
- Parejas sometidas a procesos de esterilización (vasectomía u oclusión tubarica) <sup>(2, 11)</sup>

En la primer consulta se puede iniciar la evaluación del factor uterino, tubo peritoneal, e incluso el ovárico, además de iniciar con la historia completa y una exploración física adecuada, con el ultrasonido transvaginal; el cual permite detectar alteraciones del endometrio, pólipos, miomas, tumores ováricos (endometriomas, quistes dermoides, teratomas), ovario poliquístico, además se puede determinar el volumen ovárico y el conteo de folículos antrales como marcadores sensibles de reserva ovárica; en la evaluación del factor tubo-peritoneal se puede hacer el diagnóstico de hidrosalpinx con una sensibilidad del 100%. En las pacientes mayores de 35 años se recomienda revisar algunas pruebas de reserva ovárica con: FSH, estradiol, inhibina B, determinación de hormona anti-Mülleriana, volumen ovárico y recuento de folículos antrales, importante



realizar estas pruebas a excepción de la hormona anti-Mülleriana, del día 2 al 5 del ciclo menstrual. En mujeres con ciclos irregulares independientemente de la edad, se debe solicitar FSH, LH y estradiol y al interpretar los resultados se puede identificar las siguientes condiciones:

- a) FSH <1 mUI/ml: Hipogonadismo hipogonadotrópico
- b) FSH >10 mUI/ml: Reserva ovárica comprometida
- c) FSH >20 mUI/ml: Reserva folicular agotada
- d) LH >FSH: Sugestivo de síndrome de ovario poliquístico
- e)  $17\beta$ estradiol >30 pg/ml: probabilidad de reserva ovárica comprometida. <sup>(2)(11)</sup>

En el año 2000 se realizó una reestructuración para el estudio básico para la pareja infértil con el objetivo de evitar pruebas innecesarias que demoran el diagnóstico y encarecen el proceso. Este protocolo implica evaluar tres pilares que representan condición indispensable para lograr un embarazo ver Tabla 1.1:

1. Confirmar la existencia de la ovulación
2. Evidenciar la permeabilidad tubarica
3. Determinar una producción suficiente de espermatozoides (morfológica y funcionalmente normales) <sup>(2, 11)</sup>

### **Confirmación de la ovulación**

La determinación de la progesterona, es el método más práctico, objetivo y confiable para evaluar la función del cuerpo lúteo e indirectamente detecta la presencia o ausencia de ovulación. En una forma sencilla de objetivar si el ciclo ha sido ovulatorio, si se encuentran valores superiores a 10 ng/ml en los días 20-22 de ciclo. <sup>(2)</sup>

**Tabla 1.1. Estudio de la pareja estéril**

<b>Datos que confirman la existencia de ovulación</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gestación en el mismo ciclo</li> <li>• Presencia de ciclos menstruales regulares (estudio básico)</li> <li>• Medición de la temperatura basal corporal</li> <li>• Biopsia endometrial</li> <li>• Determinación de progesterona plasmática en fase lútea</li> <li>• Evaluación de la reserva ovárica</li> </ul>
<b>Pruebas que valoran la permeabilidad tubarica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Laparoscopia</li> <li>• Histerosalpingografía (estudio básico)</li> <li>• Histerosonosalpingografía</li> <li>• Faloposcopia y salpingoscopia</li> <li>• Anticuerpos anti-Chlamydia trachomatis</li> </ul>
<b>Determinar que ha una proporción suficiente e espermatozoides</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seminograma (estudio básico)</li> </ul>

Fuente: Remohí Giménez José (2018) *Manual práctico de Esterilidad y Reproducción Humana: Aspectos clínicos*. Editorial Panamericana, 5ª edición.

La evaluación de la reserva ovárica se debe estudiar en dos casos específicos: el primero cuando una paciente presenta ciclos de más de 35 días, debido a que la ovulación tardía puede disminuir su capacidad reproductiva, el segundo cuando los ciclos son menores de 26 días, la reserva ovárica puede estar comprometida. <sup>(11)</sup>

Los marcadores de reserva ovárica que habitualmente se emplean en los dos casos son la medición de concentración de FSH y estradiol basal, para predecir la respuesta a la estimulación hormonal que puede presentar una paciente. Concentraciones de FSH por encima de 10-12 mUI/ml y de estradiol mayor de 60 pg/ml en el tercer día del ciclo menstrual indican baja reserva ovárica. Otro marcador que se puede utilizar en la práctica clínica diaria, es el recuento de folículos antrales (RFA) en fase folicular precoz, esta prueba permite evaluar la respuesta que tendrán las pacientes en la estimulación ovárica, habitualmente se considera que una paciente es baja respondedora cuando se encuentra con RFA inferior a 6. Actualmente la determinación de hormona antimulleriana (HAM) es

considerado el mejor test para valorar la reserva ovárica de la mujer y orientar así el tratamiento y protocolo de estimulación de una forma más óptima; se consideran predictivas de baja respuesta las concentraciones de HAM de 0.7 -1.3 ng/ ml; en concentraciones de 3.5-4.6 ng/ml existe riesgo de síndrome de HOC <sup>(11, 31)</sup>

Otros métodos para confirmar la ovulación son la curva de temperatura basal, la biopsia endometrial, entre otros y se caracterizan por ser poco prácticos y de bajo nivel de evidencia por lo que su utilización ha quedado en el abandono. <sup>(2,11)</sup>

### **Confirmación de la permeabilidad tubárica**

Los métodos principales para evaluar la permeabilidad tubaria son la Histerosalpingografía (HSG), Histerosonosalpingografía (HSSG) y la visualización directa a través de la laparoscopia. <sup>(2)</sup>

- Histerosalpingografía (HSG) Es el método de elección para evaluar la permeabilidad tubarica. Consiste en introducir medio de contraste radiopaco a través del cérvix y ver su paso a través de las trompas mediante un estudio radiológico, ofrece 93% de sensibilidad y 90% de especificidad. Es una técnica sencilla que además permite evaluar la morfología endocervical, del endometrio y de las siluetas ováricas.
- Histerosonosalpingografía (HSSG) consiste en introducir solución salina a través del cérvix, para valorar así, la permeabilidad tubarica y la cavidad uterina mediante ultrasonido transvaginal. La sensibilidad y especificada es elevada para la detección de patología intracavitaria como pólipos endometriales, miomas uterinos y adherencias.
- Laparoscopia es la técnica óptima para evaluar la permeabilidad tubarica, ya que permite visualizar de manera directa la morfología de la salpíngex. Es un estudio diagnóstico y de forma alterna ofrece tratamiento para ciertas patológicas como

puede ser hidrosalpinx, Miomatosis uterina, adherencias, endometriosis,, etc. Otro método endoscópico que se puede utilizar es la Histeroscopia, aunque este solo se indica para la confirmación de patología uterina y su tratamiento, después de haber realizado un estudio ecográfico, una HSG o HSSG. <sup>(2,11)</sup>

En resumen, la HSG, HSSG y la laparoscopia son pruebas complementarias y no excluyentes una de otra. En cuanto al factor infeccioso la determinación de las concentraciones séricas de ellos anticuerpos anti-Chlamydia trachomatis permite valorar de manera indirecta una posible lesión de las trompas y en consecuencia su obstrucción debía a la infección por este agente etiológico; cuando se encuentran concentraciones mayores de 1:256 (mediante técnica de ELISA) se puede asociar significativamente a daño tubarico. <sup>(2,11)</sup>

#### **Confirmación de la proporción suficiente de espermatozoides morfológica y funcionalmente normales.**

El Seminograma es la tercera prueba diagnóstica para el estudio básico de la pareja infértil. Es considerado el examen más importante para evaluación de la fertilidad en el hombre. Ante la presencia de un resultado patológico, siempre se recomienda la repetición de la muestra en dos semanas para evitar los falsos positivos, a excepción que la prueba sugiera gravedad (azoospermia u oligastenoteratozoospermia grave) en cuyo caso la muestra se debe solicitar lo más pronto posible. <sup>(2,11)</sup>

El resultado del seminograma permite orientar a la pareja hacia tratamientos sencillos, como inducción de la ovulación o inseminación intrauterina, o bien técnica más complejas con FIV o ICSI. En casos dudosos se puede recurrir a la recuperación de espermatozoides móviles tras la capacitación de la muestra seminal para orientar adecuadamente el tratamiento. La OMS define que la concentración de espermatozoides normal es de más

de 15 millones/mL. Con respecto a la evaluación de la movilidad, esta se clasifica en progresiva, motilidad no progresiva y no móviles. A continuación, se enumeran las diferentes alteraciones que se pueden encontrar según la OMS:

- Oligozoospermia: < 15 millones de espermatozoides/ml
- Astenozoospermia: < 32% de espermatozoides móviles
- Teratozoospermia: < 4% de formas normales
- Azoospermia: Ausencia de espermatozoides en el eyaculado
- Hipospermia: <1.5 mL de eyaculado
- Hiperespermia: > 7 ml de eyaculado
- Aspermia: Falta de eyaculado <sup>(2,11)</sup>

Otros parámetros evaluados son la licuefacción (completa en 60 minutos), color (gris opalescente), consistencia o viscosidad, no debe ser mayor a 2 cm y el pH (7.2). <sup>(2)</sup>

Se puede concluir que para el estudio de la pareja infértil el mejor objetivo es la practicidad, siendo así más rápido y contundente en encontrar el origen de la infertilidad, llevando de manera directa a entender y enfocar las mejores alternativas terapéuticas y la técnica de reproducción asistida ideal para la pareja. La intervención médica a este respecto sugiere ser establecida por profesional capacitado en el abordaje tanto diagnóstico como terapéutico, no solo de la mujer o del hombre por separado, sino de la pareja en conjunto como uno mismo, para esto la medicina actual cuenta con diversas técnicas para la reproducción asistida dividiéndolas en técnicas de baja y alta complejidad. <sup>(2,3)</sup>

**Tabla 1.2. Principales valores de referencia del Espermiograma según el Manual de la OMS**

PARAMETRO	VALOR NORMAL	ANOMALIA
<b>Volumen</b>	>1.5 mL	Aspermia Hipospermia
<b>Licuefacción</b>	Completa	
<b>Color</b>	Nacarado	
<b>pH</b>	>7.2	
<b>Concentración de espermatozoides</b>	> 15 millones/mL	Oligozoospermia Azoospermia
<b>Nº total de espermatozoides en el eyaculado</b>	> 39 millones	
<b>Movilidad</b>	> 32% de espermatozoides con movilidad progresiva > 40% de cualquier tipo de movilidad (progresiva o no)	Astenozoospermia
<b>Morfología</b>	≥ 4% de espermatozoides normales	Teratozoospermia
<b>Vitalidad</b>	> 58% de formas no teñidas	Necrozoospermia
<b>Leucocitos</b>	< 1 millón/mL	Leucospermia
<b>MAR o IBT test</b>	> 50% de espermatozoides móviles no unidos a esferas	Factor masculino de causa inmunológica

\*MAR test: *Mixed agglutination reaction test.* + IBT test: *Immuno-bead test.*

Fuente: Remohí Giménez José (2018) *Manual práctico de Esterilidad y Reproducción Humana: Aspectos clínicos.* Editorial Panamericana, 5ª edición.

## **ANEXO 2. TÉCNICA DE VITRIFICACIÓN CRYOTECH®**

Para ovocitos y embriones.

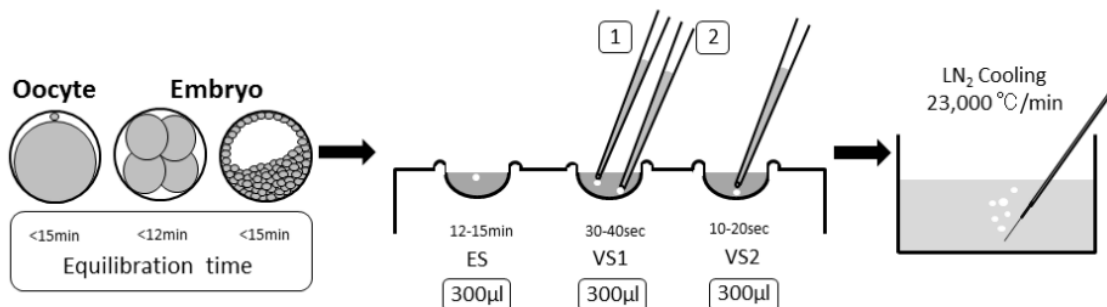
Contenido del kit

- 1 vial de 1.0 ml de solución de equilibrio (ES)
- 2 viales de 1.0 ml de solución de vitrificación (VS)
- 4 cryotecs:
  - Puede contener más de 1 embrión/ovocito (Se recomienda un máximo de 3-4 para ovocitos y un embrión de 4 células, y uno para blastocisto para la transferencia de un solo embrión.
- 3 placas de vitri con 3 pozos cada una. <sup>(32)</sup>

Instrucciones:

- Preparación
  - Todo el proceso se debe realizar a temperatura ambiente (25-27 °C)
  - Llenar un contenedor de nitrógeno
  - Comparar el espesor de la zona pelucida con el espacio peri vitelino y tome nota de los ovocitos.
  - Importante: usar una pipeta Pasteur con el diámetro correcto para el ovocito y embrión (140-150 µm) y el blastocisto (160-200 µm) <sup>(32)</sup>
- Equilibrio de ovocitos y embriones (Ver Imagen A2.1)
  1. Se debe llenar la placa de Vitri con 300 µl de ES en el pozo 1 y 300 µl de VS pozo 2 y pozo 3.
  2. Se debe colocar el ovocito/embrión en la superficie del ES en el pozo 1.
  3. El ovocito/embrión se hundirá y comenzara a contraerse regresando al tamaño original ( en un máximo 15 minutos para los ovocitos y blastocisto y 12 minutos para los embriones en otra etapa) <sup>(32)</sup>

- Vitrificación
    - Atención: los siguientes pasos deben realizarse en no menos de 25 segundos y en un tiempo máximo de 90 segundos.
4. Transfiera el ovocito/embrión a media profundidad de VS. El ovocito/embrión flota inmediatamente a la superficie del VS mientras se lava.
  5. Después de lavar la pared interior de la pipeta con medios frescos de VS, se toma solo el ovocito/embrión y se transfiere hacia la parte inferior del VS. Se debe esperar hasta que la flotación de ovocitos/embriones se detenga en el VS.
  6. Luego se debe transferir el ovocito/embrión a la profundidad media del tercer pozo con VS y se mezcla los medios con una pipeta por 5 veces.
  7. Tomar solo el ovocito /embrión en el extremo superior de la pipeta y ponga en el extremo del Cryotec con mínimo volumen de VS.
  8. Inmediatamente se debe sumergir el Cryotec en nitrógeno líquido.
  9. Se debe colocar la tapa y guardar en un tanque de nitrógeno. <sup>(32)</sup>
- Se debe mantener el Cryotec en nitrógeno líquido en todo momento. <sup>(32)</sup>



**Imagen 2.1** Instrucciones para vitrificación de ovocitos/embriones.

Fuente: Cryotech® Japan, (2014), Vitrification Kit (101)



## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- (1) Luna Florencia, (2013), Infertilidad en Latinoamérica. En busca de un nuevo modelo. Revista de Bioética y derecho, *núm. 28*, 33-47.
- (2) Gaona Arreola Ranferi, (2013), Endocrinología reproductiva e infertilidad. Ciudad de México. Primera Edición, editorial Prado. 105-115, 231-275.
- (3) Ortega González Carlos, (2019), Tópicos selectos en endocrinología reproductiva. Ciudad de México, Primera Edición, editorial Afil, 261-268, 337-346, 391-426.
- (4) Brugo Olmedo Santiago, (2003), Definiciones y causas de infertilidad. Revista colombiana de obstetricia y ginecología, *Vol. 54, No 4*, 227-248.
- (5) Zegers –Hochschild, (2009), International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, Fertility and Sterility, World, Health Organization, *Vol. 92, No. 5*, 1520-1524.
- (6) Garcia Velasco Juan A., (2012), Esterilidad Femenina: Epidemiología de la Esterilidad, Madrid España, IVI-Madrid, 1-9.
- (7) Lattes K, Prat M, (2014), Guía 21: Ciclos de Criopreservación y Vitricación de Ovocitos y Embriones: Indicaciones y Transferencia diferida, Sociedad Española de Infertilidad, SEGO.
- (8) Gutiérrez Frusch JA, (2017), Comparación de la tasa de embarazo con embriones desvitrificados transferidos por ciclo natural vs ciclo con preparación endometrial, *Ginecol Obstet Mex*, *85(9)*, 595-605.
- (9) Velez Maria P, (2019), Care plans for women pregnant using assisted reproductive technologies: a systematic Review, Velez et al. *Reproductive Health*, *16:9*, 1-19
- (10) Pérez Milan Federico, (2011) Saber más sobre fertilidad y reproducción asistida, Sociedad Española de Infertilidad, SEGO. 16-37, 41-47.
- (11) Remohí Giménez José (2018) Manual práctico de Esterilidad y Reproducción Humana: Aspectos clínicos. Madrid España, 5ª edición, Editorial Panamericana, 3-16, 63-76, 79-90, 261-274, 515-542, 551-562, 661-678.

- (12) Vergaro Valera Paula (2014), Influencia de la transferencia embrionaria en el éxito de los ciclos de FIV/ICSI, Universidad de Oviedo, 7-26.
- (13) Jeon Gyun-Ho, (2017), Elective freeze-all embryos: What is the scientific evidence?, *AMJ*, 10(11), 921-926.
- (14) Nayar Kanad Dev, (2017), Comparison of fresh versus frozen embryo transfer in women with polycystic ovary syndrome, *Fertil Sci Res*, Vol 4, 102-105.
- (15) Barros Delgadillo JC, (2017), Resultados de los ciclos con transferencia de embriones desvitrificados: experiencia institucional de seis años, *Ginecol Obstet Mex.*, 85(7), 421-432.
- (16) Li H, LiL, Lu X, (2018), Comparison of the effect of immediate versus delayed transfer following a stimulated IVF cycle on the ongoing pregnancy rate of frozen-thawed embryo transfer cycles: a study protocol for a randomised controlled trial *BMJ Open*, Vol. 8, 1-6.
- (17) Papaleo Enrico, (2016), A direct healthcare cost analysis of the cryopreserved, Reproductive Healthcare Ltd. Published by Elsevier, Vol 34, 19-26.
- (18) Wong KM, Van Wely M, (2017), Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction (Review), *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 3. Art. No.: CD011184., 6-23.
- (19) Shapiro Bruce S, Foresth C. Garner, (2017), Recurrent implantation failure is another indication for the freeze-all strategy, *Reprod Biomed Online*, 5(18).
- (20) Chang Jui-Chun, Chen Ming-Jer, (2017), Does the “freeze-all” policy allow for a better outcome in assisted reproductive techniques than the use of fresh embryo transfers? A retrospective study on cumulative live birth rates, *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*, Vol 56, 775-780.
- (21) Spijkers Suzanne, Willem Lens Jan, (2017), Fresh and Frozen-Thawed Embryo Transfer Compared to Natural Conception: Differences in Perinatal Outcome?, *Gynecol Obstet Invest*; 82:538–546

- (22) Shang Junwei, Du Mingze, (2018), Fresh versus frozen embryo transfer for fullterm singleton birth: a retrospective cohort study, *Journal of Ovarian Research*, 11:59, 1-8.
- (23) Roque Matheus, Valle Marcello, (2015), Cost-Effectiveness of the Freeze-All Policy, *JBRA Assisted Reproduction*, 19(3), 125-130.
- (24) Roque Matheus, Valle Marcello, (2018), Obstetric outcomes after fresh versus frozen-thawed embryo transfers: A systematic review and meta-analysis, *JBRA Assisted Reproduction*, 22(3), 253-260.
- (25) Veek L. (1998), *An atlas of human gametes and conceptuses*. Parthenon Publishing. London, 215
- (26) Gardner DK, Lane M, Stevens J, Schlenker T, Schoolcraft WB, (2000), Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer, *Fertil Steril*, 73(6),1155-8.
- (27) Hernández-Nieto CA, Morales-Domínguez L, (2017), Comparación de resultados posterior a la transferencia electiva de un embrión único euploide en ciclos frescos vs criopreservados, *Ginecol Obstet Mex*, 85(10), 685-693.
- (28) Roque Matheus, Lattes Karinna, (2013), Fresh embryo transfer versus frozen embryo transfer in in vitro fertilization cycles: a systematic review and meta-analysis, *Fertility and Sterility*, American Society for Reproductive Medicine, Vol. 99, No. 1, 156-162.
- (29) Roque Matheus, Valle Marcelo, (2017), Freeze-all cycle in reproductive medicine: current perspectives, *JBRA Assisted Reproduction*, 21(1), 49-53.
- (30) Dieamant Felipe, Petersen Claudia, (2017), Fresh embryos versus freeze-all embryos - transfer strategies: Nuances of a meta-analysis, *JBRA Assisted Reproduction*, 21(3), 260-272.
- (31) Jun Shin Jae, Jeong Yeonseong, (2018), Clinical outcomes of frozen embryo transfer cycles after freeze-all policy to prevent ovarian hyperstimulation syndrome, *Obstet Gynecol Sci*, 61(4), 497-504.
- (32) Cryotech® Japan, (2014), Vitrification Kit (101), <http://cryotech-japan.jp/>