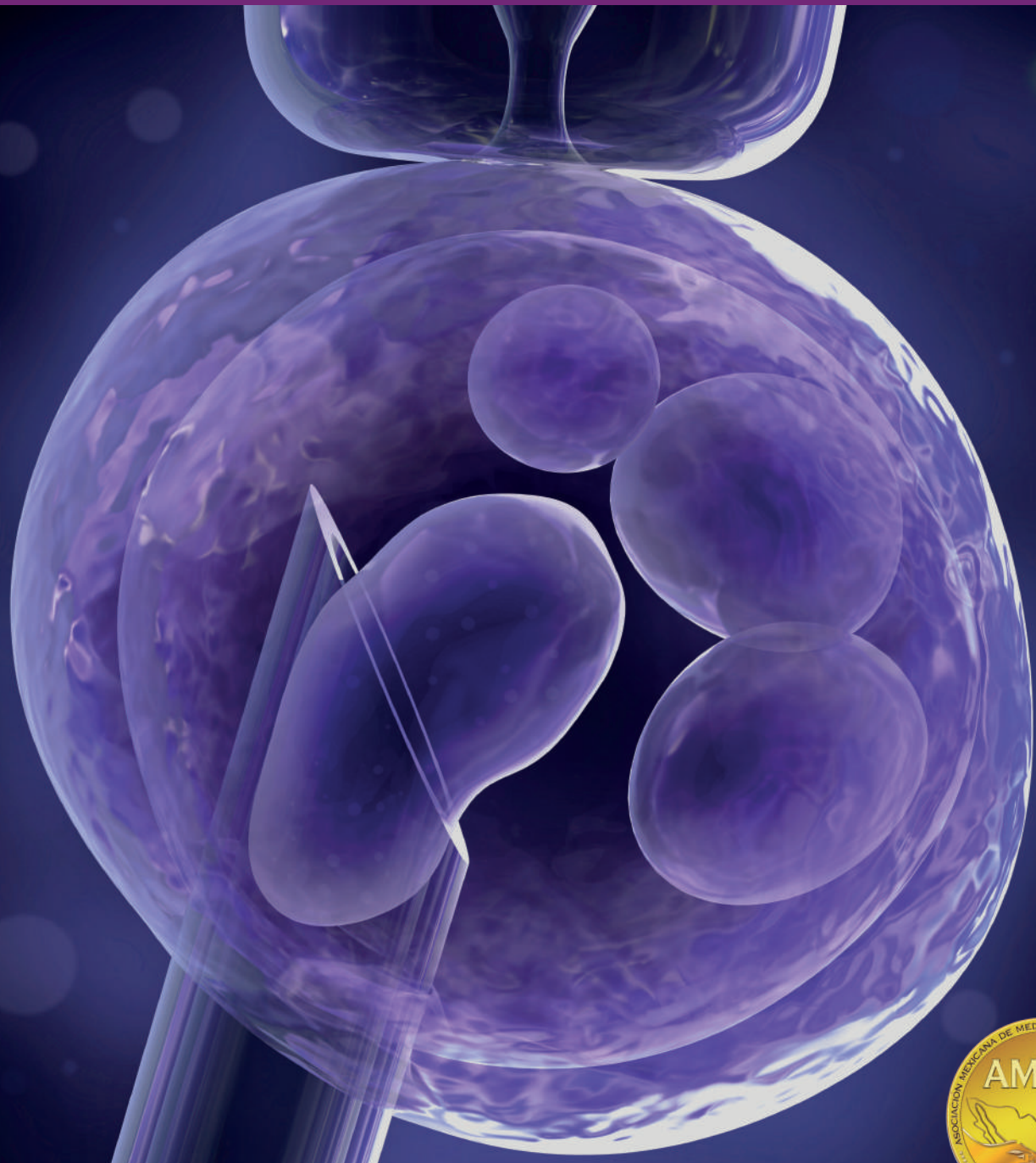


REVISTA MEXICANA DE MEDICINA DE LA **REPRODUCCIÓN**

Asociación Mexicana de Medicina de la Reproducción, A.C.

**Medicina de la Reproducción en Evolución:
Actualización del Consenso Mexicano de
Especialistas en Reproducción 2025**



Vol. 16, Suplemento 1, 2025



REPRODUCCION

Asociación Mexicana de Medicina de la Reproducción, A.C.

Mesa directiva 2024-2025

Rosa Martha Luna Rojas Presidente	Ma. Elizabeth Fraustro Ávila Tesorero
Luis Miguel Bedia Sánchez Vicepresidente	Gabriela García Jiménez Protesorero
Yanet Huerta Reyero Secretario	Mariana Victoria López Marrufo Jorge Manuel Rodríguez Purata Alexandra Bermúdez Rodríguez Esteban Durán Boullosa Cecilia Xochitlalli Flores Granados Vocales
Jorge Alejandro Michel Vergara Prosecretario	

Comité Editorial 2024-2026

Editor Víctor Saúl Vital Reyes	Consejo Editorial	
Editor Honorario Gerardo Velázquez Cornejo	Embriología:	Esperanza Carballo Mondragón Paloma Neri Vidaurri Francisco Rocha Cárdenas
Coeditores Enrique Nieto Ramírez Rosa Martha Luna Rojas María Elizabeth Fraustro Avila	Reproducción Asistida:	Fernando Gaviño Gaviño Jorge Jaroslav Stern Colin y Nunés
	Andrología:	Roberto Cervera Aguilar Jesús Daniel Moreno García
	Endocrinología ginecológica:	Héctor Mondragón Alcocer René Toro Calzada

Revisores

Ciudad de México

Luis Miguel Bedia Sánchez
José Luis Castro López
Julio Francisco De la Jara Díaz
Mirna Gpe. Echavarría Sánchez
Juan Carlos Hinojosa Cruz
Alberto Kably Ambe
Manuel Mario Matute González
Carlos G. Salazar López Ortiz
Álvaro Santibáñez Morales
Rosario Tapia Serrano
Sergio Téllez Velasco
Rubén Tlapanco Barba
Sergio Villalobos Acosta

Otras sedes

Víctor Alfonso Batiza Reséndiz
Luis Delgado Salazar
Carlos Félix Arce
Bertha Franco Tostado
Oscar Javier León Martínez
Efraín Pérez Peña
Roberto Santos Haliscak
Luis Arturo Ruvalcaba Castel
Monterrey, Nuevo León
Cuernavaca, Morelos
Monterrey, Nuevo León
Guadalajara, Jalisco
Tijuana, Baja California
Zapopan, Jalisco
Monterrey, Nuevo León
Guadalajara, Jalisco

REPRODUCCION

Asociación Mexicana de Medicina de la Reproducción, A.C.

Volumen 16, Suplemento 1, 2025

CONTENIDO

- S1 Hacia una práctica consensuada de la reproducción asistida en México**
Alberto Kably Ambe
- S3 Selección de pacientes para técnicas de reproducción asistida**
Rubén Tlapanco Vargas, Cecilia Xochitlalli Flores Granados, Juan Gerardo Barroso Villa, Julio Francisco de la Jara Díaz, Juan Carlos Hinojosa Cruz, Alejandro Sánchez Aranda, Rubén Tlapanco Barba
- S9 Esquemas de estimulación ovárica controlada para técnicas de reproducción asistida de alta complejidad**
Rosa Martha Luna Rojas, Mariana Victoria López Marrufo, Jorge Alberto Campos Cañas, María Elizabeth Fraustro Avila, Gabriela García Jiménez, Fernando Gaviño Gaviño, Armando Miguel Roque Sánchez, Álvaro Santibáñez Morales, Sergio Téllez Velasco, Gerardo Velázquez Cornejo
- S25 Preparación y técnicas de captura ovular y transferencia embrionaria**
Víctor Saúl Vital Reyes, Paloma del Carmen Neri Vidaurri, Jaime Arturo Escárcega Preciado, José Enrique Islas Varela, Oscar Javier León Martínez, Carlos Guillermo Maquita Nakano, Jesús Daniel Moreno García, Roberto Santos Haliscak
- S39 Transferencia embrionaria**
Armando Miguel Roque Sánchez, Mónica Yazmin Olavarría Guadarrama, Carlos Félix Arce, Arturo Garza Morales, Antonio M. Gutiérrez Gutiérrez, Rosa Martha Luna Rojas, Julián Ruiz Anguas, Rafael Sánchez Usabiaga†
- S54 Indicaciones de Diagnóstico Genético Preimplantacional- PGT**
Alexandra Bermudez Rodríguez, Esteban Durán Boullosa, Luis Miguel Bedía Sánchez, Jorge Alberto Campos Cañas, Esperanza Carballo Mondragón, Yanet Huerta Reyero, Luisa Fernanda Mariscal, Carlos Navarro Martínez
- S67 Soporte de fase lútea**
Emilio Valerio Castro, Jorge Alejandro Michel Vergara, Jose Luis Castro López, Jacobo Dabbah Mussaly, Sergio Estévez González, Fernando Gaviño Gaviño, José Marino Miguel Gonzalez Cervantes, José Alberto Ramírez Angulo
- S75 Indicaciones y técnicas de criopreservación**
Éfraín Pérez Peña, Pedro Cuapio Padilla, Jorge Amerena Abreu, Víctor Alfonso Batiza Resendiz, Raúl Cabra Zurita, Silvio Cuneo Pareto, Luis Arturo Ruvalcaba Castellón
- S86 Consentimiento informado y expediente clínico para procedimientos de reproducción asistida**
José María Mojarra Estrada, Jorge Manuel Rodríguez Purata, Juan Carlos Barros Delgadillo, Israel Maldonado Rosas, Saul Ruiz Muñoz, Carlos Gerardo Salazar López Ortíz, Héctor Rogelio Santana Garcia

La Revista Mexicana de Medicina de la **REPRODUCCIÓN** es el órgano oficial de divulgación científica de la Asociación Mexicana de Medicina de la Reproducción, A.C. Editor responsable: Saúl Vital Reyes. Registro de Reserva de Título de la Dirección General del Derecho de Autor (SEP) número 04-2008-063018255800-102. Certificado de Licitud de Título en trámite. Certificado de Licitud de Contenido en trámite. Producida por **Edición y Farmacia SA de CV** (Nieto Editores®). Av. Chamizal 97, Colonia La Trinidad, Texcoco 56130, Estado de México.

Los artículos y fotografías son responsabilidad exclusiva de los autores. La reproducción parcial o total de este número sólo podrá hacerse previa autorización de los editores. Toda correspondencia relacionada con el contenido deberá dirigirse al editor responsable: Saúl Vital Reyes. WTC Montecito 38, piso 15, oficina 29, colonia Nápoles, CP 03810, México, DF. Tel.: 9000-2863. E-mail: amm@wtcmexico.com.mx.



Medicina de la Reproducci3n en Evoluci3n: Actualizaci3n del Consenso Mexicano de Especialistas en Reproducci3n 2025



Hacia una práctica consensuada de la reproducción asistida en México

La reproducción asistida representa una de las áreas más dinámicas y complejas de la biología de la reproducción en los momentos actuales.

La constante evolución tecnológica, la acumulación, no siempre crítica, de los conocimientos científicos y los desafíos bioéticos asociados exigen que la práctica clínica se base en principios sólidos, actualizados y consensuados.

Frente a ese escenario, los consensos elaborados por especialistas se convierten en recursos fundamentales para orientar decisiones clínicas, garantizar la calidad asistencial y promover una atención reproductiva ética, equitativa y centrada en el paciente.

Ante la ausencia de legislación y normatividad por parte de las autoridades federales y locales de salud de nuestro país, es también común y ordinario en una buena parte de los países, incluidos algunos europeos y los Estados Unidos y, por supuesto México, en donde hace más de 30 años se ha tratado de implementar una normatividad al respecto sin haberlo conseguido, en buena parte debido a la displicencia de las autoridades del Sector Salud.

En un contexto de la atención médica más profesional de la reproducción asistida y sus técnicas tangenciales, los organismos no gubernamentales, comandados por las agrupaciones médicas, en este caso, la Asociación Mexicana de Medicina de la Reproducción (AMMR), han establecido una serie de orientaciones basadas en opiniones de expertos, para normar de la forma más profesional, ética y tecnológicamente adecuada la práctica de ese tipo de procedimientos.

En México, hace aproximadamente 13 años, se publicó la primera versión de este Consenso que, cuando menos, ha servido para identificar de una forma más profesional, los elementos de juicio que corresponden a este tipo de técnicas.

Por iniciativa de la doctora Rosa Martha Luna Rojas, presidenta actual de la AMMR, se encomendó al autor de este editorial, una organización temática que incluyera, por un lado, a los líderes de opinión en reproducción del país y, por el otro la concientización de temas que pudiesen abordar problemas desde el punto de vista técnico, médico, ético e incluso legal.

En este número de nuestra revista se publica el Segundo Consenso de Reproducción Asistida, resultado de un proceso riguroso, multidisciplinario y basado en la evidencia.

Este documento hace referencia a aspectos clave de la práctica en reproducción asistida, incluidos los criterios diagnósticos, indicaciones terapéuticas, selección de técnicas, control de riesgos y consideraciones éticas y legales, con especial atención al contexto regional y a los desafíos particulares de nuestra población.

Más allá de las recomendaciones específicas, el Consenso destaca la necesidad de uniformar criterios, reducir la variabilidad clínica injustificada y fomentar una medicina reproductiva que no solo sea efectiva, sino también segura y humanizada. Asimismo, reconoce las asimetrías en el acceso a estas tecnologías, y plantea la necesidad de avanzar hacia políticas públicas que garanticen el derecho a formar una familia desde una perspectiva inclusiva.

Publicar este segundo Consenso es parte del compromiso de la AMMR y de nuestra revista con la finalidad de actualización continua del conocimiento médico y con la mejora de la calidad asistencial. Invitamos a nuestros lectores a revisar este documento con espíritu crítico, a implementarlo como guía en su práctica diaria, y a considerarlo como una base sobre la cual seguir construyendo evidencia y articulando futuras actualizaciones.

El Consenso no clausura la discusión, sino que la ordena, la orienta y la impulsa. Desde estas páginas, celebramos esta contribución y reafirmamos nuestro compromiso con la difusión del conocimiento científico al servicio de una medicina reproductiva más justa, eficiente y basada en evidencia.

Alberto Kably Ambe



Selección de pacientes para técnicas de reproducción asistida

Coordinador: Rubén Tlapanco Vargas¹

Coordinador Adjunto: Cecilia Xochitlalli Flores Granados²

Juan Gerardo Barroso Villa³, Julio Francisco de la Jara Díaz¹, Juan Carlos Hinojosa Cruz², Alejandro Sánchez Aranda⁴, Rubén Tlapanco Barba⁵

¹ Instituto Nacional de Perinatología-INPer, Ciudad de México

² Centro Médico Nacional la Raza IMSS, Ciudad de México

³ Centro de Fertilidad NASCERE, Ciudad de México

⁴ Hospital Angeles Lomas, Ciudad de México

⁵ Hospital Angeles Pedregal, Ciudad de México

Datos oficiales de la Organización Mundial de la Salud¹ reportan que, aproximadamente, 17.5% de los adultos (1 de cada 6) tienen dificultad para conseguir un embarazo. Esta dificultad es una de las causas más frecuentes de consulta ginecológica de mujeres en edad reproductiva. Se estima que alrededor de 48 millones de parejas; es decir, 186 millones de individuos en todo el mundo padecen infertilidad. Por definición, la infertilidad es la incapacidad de lograr el embarazo teniendo relaciones sexuales de manera frecuente (3 a 4 veces por semana), sin protección, en días fértiles. El diagnóstico de infertilidad se establece en mujeres menores de 35 años después de 12 meses de búsqueda y 6 meses en mayores de 35 años.^{2,3} En condiciones normales, la fecundabilidad, que es la probabilidad de embarazarse cada mes, es de un 20%, con lo que, al cabo de un año de búsqueda, el 91% de las parejas logran el embarazo y a los dos años entre el 95 al 98%.⁴

Los estudios recientes proyectan que, debido a cambios sociales, ambientales y biológicos, la necesidad de tratamientos de reproducción asistida aumentará en los próximos años.⁵ La

European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) y la American Society for Reproductive Medicine (ASRM) han reportado un incremento sostenido en la demanda de servicios de fertilidad, particularmente en pacientes mayores de 35 años.⁶ En el **Cuadro 1** se resumen los tratamientos que comúnmente se practican en el mundo.

Si bien los tratamientos de reproducción asistida surgieron, originalmente, para tratar pacientes con infertilidad tubárica, en la actualidad se indican a prácticamente todas las causas de infertilidad. Gracias a los avances científicos y tecnológicos, las tasas de éxito continúan aumentando, y los tratamientos ya no representan los altos costos que implicaban hace algunas décadas.

En la actualidad, el enfoque clínico se basa en la individualización de cada caso, lo que permite optimizar los desenlace y minimizar riesgos. Con los nuevos protocolos se ha logrado reducir, significativamente, la incidencia del síndrome de hiperestimulación ovárica gracias a los agonistas de GnRH para la maduración ovocitaria y el

Cuadro 1. Resumen de los tratamientos que se realizan

Nivel de complejidad	Tratamiento	Descripción
Baja complejidad	Coito programado	Se estimula la ovulación con medicamentos y se indica a la pareja el mejor momento para tener relaciones sexuales.
	Inseminación intrauterina (IIU)	El semen (previamente capacitado en laboratorio) se introduce directamente en el útero durante la ovulación para facilitar la fecundación.
Alta complejidad	Fertilización in vitro (FIV)	Se extraen óvulos del ovario, se fecundan con espermatozoide en el laboratorio y se transfieren uno o más embriones al útero.
	ICSI (Inyección intracitoplasmática de espermatozoides)	Técnica parte de la fertilización in vitro donde un solo espermatozoide se inyecta directamente en el óvulo. Indicado en infertilidad masculina severa. Variante: PICSI, que selecciona espermatozoides maduros con ácido hialurónico.
	FIV con PGT (Test Genético Preimplantacional)	Se analizan los embriones antes de la transferencia para detectar alteraciones genéticas.

empleo rutinario de la vitrificación. Además, la tendencia moderna favorece la transferencia de un solo embrión, lo que ha permitido disminuir notablemente los embarazos múltiples y con ello mejorar la seguridad materna y perinatal.²⁻⁷

Selección de pacientes: criterios clínicos y pronósticos

La selección de pacientes para tratamientos de reproducción asistida debe considerar múltiples factores clínicos y pronósticos. Entre ellos:

- Edad de la madre y reserva ovárica evaluada mediante las concentraciones de la hormona antimülleriana y el recuento de folículos antrales.
- Tiempo de infertilidad.
- Factor masculino moderado o severo.
- Resultados previos con tratamientos convencionales.
- Diagnósticos de: endometriosis, insuficiencia ovárica prematura u obstrucción tubárica.

La atención individualizada mejora la eficacia terapéutica y reduce las complicaciones, como el síndrome de hiperestimulación ovárica.⁸

El consenso sugiere protocolos diferenciados para altas y bajas respondedoras, así como recomendaciones específicas para mujeres mayores de 38 años, incluida la ovodonación como alternativa de tratamiento.

Diversos estudios han confirmado que la edad de la madre es uno de los factores pronósticos más determinantes en los tratamientos de reproducción asistida. Existe una correlación inversa entre la edad y la probabilidad de embarazo, atribuida a la disminución de la cantidad como de la calidad de los ovocitos. Por ejemplo, se ha reportado que la tasa acumulada de recién nacidos vivos después de cinco ciclos de fecundación in vitro (FIV) es de 45% en mujeres menores de 35 años y disminuye a 28.9% en el grupo de 35 a 39 años y a 14.4% en las mayores de 40 años.⁹ La hormona antimülleriana (AMH) es uno de los principales marcadores utilizados para estimar la reserva ovárica. Las bajas concentraciones de hormona antimülleriana se asocian con baja tasa de implantación y mayores tasas de cancelación en ciclos de fertilización in vitro.



En pacientes con baja respuesta ovárica o con parámetros hormonales desfavorables, los protocolos de estimulación requieren una personalización cuidadosa. Según Gardner y colaboradores, la evaluación de la hormona antimuleriana junto con el recuento de folículos antrales permite una predicción más precisa de la respuesta a la estimulación ovárica.^{FALTA}

LA REFERENCIA

En este contexto, ha cobrado relevancia la clasificación POSEIDON (*Patient-Oriented Strategies Encompassing IndividualizeD Oocyte Number*),^{10,11} que permite estratificar a las pacientes con baja reserva ovárica y pronóstico desfavorable. Este sistema toma en cuenta tres variables: edad de la paciente, marcadores de reserva ovárica (conteo de folículos antrales y hormona antimülleriana) y la respuesta previa a la estimulación con gonadotropinas.

La clasificación POSEIDON divide a las pacientes en cuatro grupos:

- **Grupo 1:** menores de 35 años, reserva ovárica normal, pero respuesta subóptima previa.
- **Grupo 2:** más o menos mayores de 35 años, reserva ovárica normal, pero respuesta subóptima previa.
- **Grupo 3:** menores de 35 años, baja reserva ovárica (hormona antimuleriana menor de 1.2 ng/mL o recuento de folículos antrales menor de 5).
- **Grupo 4:** más o menos mayores de 35 años, baja reserva ovárica (hormona antimuleriana menor de 1.2 ng/mL o recuento de folículos antrales menor de 5).

Esta clasificación no solo permite una mejor orientación en el pronóstico, sino también una planificación individualizada del tratamiento,

basada en la cantidad estimado de ovocitos necesarios para obtener, al menos, un embrión euploide.^{10,11}

La inseminación artificial es un procedimiento de reproducción asistida de baja complejidad, generalmente practicado en un consultorio, en el que se preparan células espermáticas que después se colocan, con uso de un material especial, dentro del aparatoreproductor femenino, sin haber coito, con el objetivo de obtener un embarazo.

Elección del tratamiento para la infertilidad

Para las pacientes con anovulación, la inducción de la ovulación con coito programado suele ser la opción inicial de tratamiento más adecuada. Para las parejas con infertilidad inexplicada, la *American Society for Reproductive Medicine (ASRM)* recomienda iniciar con 3 a 4 ciclos de estimulación ovárica acompañada de inseminación intrauterina; una estrategia que también puede aplicarse a mujeres con endometriosis o parejas con factor masculino leve.

Cuando los enfoques previos no resultan en embarazo debe considerarse la fertilización in vitro. El estudio *Fast Track and Standard Treatment Trial*, que asignó al azar a mujeres con infertilidad inexplicada a recibir tres ciclos de clomifeno con inseminación intrauterina (IUI) seguidos de tres ciclos con gonadotropinas- inseminación intrauterina antes de de la fertilización in vitro, o bien tres ciclos de clomifeno-inseminación intrauterina seguidos de seis ciclos de fertilización in vitro, determinó que el tiempo hasta lograr el embarazo fue, significativamente, menor (8 en comparación con 11 meses) y con un ahorro promedio de 2624 dólares por pareja en el grupo que pasó directamente de clomifeno a fertilización in vitro. Por tanto, los ciclos con gonadotropinas e inseminación intrauterina no se recomiendan para pacientes con infertilidad inexplicada.

La edad es otro factor que debe orientar la toma de decisiones (ver recuadro). Las tasas de éxito del tratamiento de fertilidad disminuyen con la edad: las tasas de embarazo por ciclo con clomifeno e inseminación intrauterina son del 8.2% en mujeres de 35 a 37 años, 6.5% entre los 38 y 40 años, 3.6% en mujeres de 41 a 42 años y solo 0.8% en mujeres mayores de 42 años. En los ciclos de fertilización in vitro, los datos del registro de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) también reflejan un éxito decreciente con la edad: en 2017, la tasa de nacimientos vivos por transferencia embrionaria fue del 48.5% en mujeres menores de 35 años y del 11.0% en las mayores de 43 años.¹²

Un ensayo clínico, con asignación al azar, que evaluó estrategias de tratamiento para infertilidad inexplicada en mujeres de 38 a 42 años encontró mayores tasas de nacidos vivos en las parejas que iniciaron con fertilización in vitro inmediata (31.4% en dos ciclos de tratamiento), en comparación con quienes recibieron estimulación ovárica con inseminación intrauterina con clomifeno (15.7%) o gonadotropinas (13.5%). Por tanto, la fertilización in vitro inmediata puede considerarse una estrategia de primera línea en pacientes mayores de 38 a 40 años, aunque quienes tienen reserva ovárica sumamente disminuida pueden ser idóneas para donación de ovocitos.

Asimismo, la fertilización in vitro inmediata está indicada en casos de infertilidad por factor masculino severo, factor tubárico bilateral no tratado, o en situaciones donde se planea practicar pruebas genéticas preimplantacionales.

A pesar del advenimiento de técnicas modernas de reproducción asistida, la inseminación artificial sigue siendo uno de los tratamientos más utilizados e, incluso, de primera línea para parejas con infertilidad. Incluso teniendo en cuenta la popularidad actual de la fertilización in vitro y la inyección intracitoplásmica de es-

permatozoides (ICSI), la inseminación artificial permanece como un procedimiento rentable y seguro, exitoso en muchos casos.^{13,14,15} En Estados Unidos, alrededor del 40% de las parejas tratadas por infertilidad logran el embarazo mediante tratamientos de baja complejidad.⁵

La inseminación artificial implica un proceso relativamente simple en el que el semen es preparado en el laboratorio de andrología y, posteriormente, depositado en la cavidad uterina a través de una delgada cánula durante el periodo ovulatorio. El objetivo de este procedimiento es incrementar la posibilidad de embarazo al aumentar la densidad de espermatozoides preseleccionados en las salpinges.^{13,14} La práctica de la inseminación artificial requiere, al menos, la permeabilidad de una de las salpinges, parámetros seminales normales o, bien, tener al menos 3 millones de espermatozoides móviles progresivos, totales, como límite inferior.

Donación de ovocitos

El procedimiento de reproducción asistida, comúnmente llamado ovodonación o donación de ovocitos, consiste en utilizar los óvulos de una mujer joven (donadora), sin factores de riesgo, para que sean fertilizados por el espermatozoide de la pareja de una paciente (receptora) que por alguna razón no puede o no desea utilizar sus propios óvulos, para después transferir al producto de la fertilización a la receptora. La donación de ovocitos forma parte integral de las técnicas de reproducción asistida actuales. La indicación original para este procedimiento fue para pacientes con insuficiencia ovárica primaria (insuficiencia ovárica prematura) o para mujeres con algún trastorno genético que no querían correr riesgo de transmitirlo a su descendencia. En la actualidad, la donación de ovocitos es un procedimiento indicado en pacientes con diferentes trastornos reproductivos y, con frecuencia, se lleva a cabo en mujeres de edad reproductiva avanzada. Este procedimiento es, actualmente,



la única terapia efectiva para la infertilidad de pacientes con insuficiencia ovárica y para la mayoría de quienes se encuentran en edad reproductiva avanzada.

Indicaciones

La American Society for Reproductive Medicine propone la donación de ovocitos en pacientes con:

- a. Insuficiencia ovárica primaria.
- b. Para evitar la transmisión de una enfermedad genética.
- c. Función ovárica ausente o disminuida.
- d. Persistencia de pobre calidad ovocitaria durante la aplicación de técnicas de reproducción asistida o falla en intentos de fertilización in vitro previos.
- e. Edad reproductiva avanzada (mayores de 40 años).⁷

Aspectos ético-legales en la selección de pacientes

La selección de pacientes para tratamientos de reproducción asistida debe enmarcarse dentro de los principios éticos de beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia. En México, la normatividad para estos tratamientos está dispersa, pero se encuentra regida, principalmente, por la Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-2016 y principios éticos del Consejo de Salubridad General. En el ámbito internacional, la American Society for Reproductive Medicine y la European Society of Human Reproduction and Embryology recomiendan garantizar igualdad de acceso, sin discriminación por estado civil, orientación sexual o condición socioeconómica, siempre y cuando no exista riesgo significativo

para la madre o el futuro hijo. El consentimiento informado debe ser exhaustivo, con explicación de los riesgos, alternativas y desenlaces esperados del tratamiento.

Consideraciones en subgrupos especiales

1. Pacientes LGBTQ+ y mujeres solteras

Los principios de equidad exigen que las personas solas o las parejas del mismo sexo tengan acceso a las mismas alternativas terapéuticas, incluidas la inseminación con donante, gestación subrogada o adopción de embriones.

2. Pacientes oncológicos

La preservación de fertilidad debe ofrecerse antes del tratamiento con quimioterapia, radioterapia o cirugía que afecte la fertilidad. El procedimiento debe ser prioritario, con criopreservación de ovocitos, esperma o tejido gonadal.

3. Pacientes con enfermedades genéticas

Se recomienda ofrecer asesoramiento genético y considerar la aplicación de pruebas genéticas preimplantacionales (PGT-M) cuando existe alto riesgo de transmisión de enfermedades monogénicas o ligadas al sexo.

Comorbilidades médicas y evaluación de riesgo

La coexistencia de obesidad, hipertensión, diabetes mellitus, enfermedades autoinmunitarias (lupus) o afecciones hematológicas debe valorarse cuidadosamente. Estos padecimientos pueden afectar la seguridad de la estimulación ovárica, la viabilidad del embarazo y los desenlaces perinatales. En estos casos, la selección debe incluir la evaluación previa a la concepción y la coordinación con otras especialidades (medicina interna, endocrinología, cardiología, etc.)

Consejería y toma de decisiones compartida

La selección del tratamiento no solo debe recaer en el equipo médico sino en conjunto con la paciente, enseñada de haber aportado información clara, comprensible y equilibrada. La consejería reproductiva ayuda a establecer expectativas realistas, disminuir la ansiedad y mejorar la satisfacción con el tratamiento. Deben discutirse los posibles desenlaces, alternativas, cuántos intentos se estiman, costos y efectos secundarios.

Una buena selección y preparación de la paciente mejora no solo los desenlaces clínicos, sino también la experiencia emocional del proceso de reproducción asistida.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Infertility. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>
2. Penzias A, Bendikson K, Falcone T, Hansen K, et al. Fertility evaluation of infertile women: A committee opinion. *Fertility and Sterility* 2021; 116 (5): 1255-65. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.08.038>
3. Progresos de Obstetricia y Ginecología. (n.d.). Estudio de la pareja con disfunción reproductiva. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*.
4. Velde T, Eijkemans MJ, Habbema DF. Variation in couple fecundity and time to pregnancy: An essential concept in human reproduction. *Lancet* 2000; 355 (9219): 1928-29. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02320-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02320-5)
5. Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Hum Reprod Update* 2015; 21 (4): 411-26. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv016>
6. Smeenk J, Wyns C, De Geyter C, Kupka M, et al. ART in Europe, 2019: results generated from European registries by ESHRE. *Human Reproduction* 2023; 38 (12). <https://doi.org/10.1093/humrep/dead197>
7. 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.
8. Polyzos NP, et al. Individualized follicle-stimulating hormone dosing improves live birth rates in predicted low responders. *Fertil Steril* 2018; 110 (6): 1187- 94. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey061>
9. Nelson SM, et al. Anti-Müllerian hormone-based approach to controlled ovarian stimulation. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2015; 27 (3): 210-16. <https://doi.org/10.1093/humrep/den480>
10. Alviggi C, Andersen CY, Buehler K, Conforti A, et al. A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: From a poor ovarian response to a low prognosis concept. *Fertil Steril* 2016; 105 (6): 1452-53. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.02.005>
11. Humaidan P, Alviggi C, Fischer R, Esteves SC. The novel POSEIDON stratification of 'Low prognosis patients in assisted reproductive Technology' and its proposed marker of successful outcome. *F1000 Res* 2016; 5: 2911. <https://doi.org/10.1093/f1000research.10382.1>
12. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and management of infertility: A review. *JAMA* 2021; 326 (1): 65-76. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.4788>
13. Fauque P, Lehert P, Lamotte M, Bettahar-Lebugle K, et al. Clinical success of intruterine insemination cycles is affected by the sperm preparation time. *Fertil Steril* 2014; 101 (6): 1618-23. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.03.015>
14. Guan H, Tang H, Pan L, Song H, Tang L. Pregnancy predictors in unexplained infertility after intrauterine insemination. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2021; 50 (8): 102071. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2021.102071>
15. Dongarwar D, Mercado-Evans V, Adu-Gyamfi S, Laracuenta ML, et al. Racial/ethnic disparities in infertility treatment utilization in the US, 2011-2019. *Syst Biol Reprod Med* 2022; 68 (3): 180-89. <https://doi.org/10.1080/19396368.2022.2038718>



Esquemas de estimulación ovárica controlada para técnicas de reproducción asistida de alta complejidad

Coordinadora: Rosa Martha Luna Rojas¹

Coordinadora adjunto: Mariana Victoria López Marrufo²

Participantes originales del Primer Consenso: María Elizabeth Fraustro

Avila³, Álvaro Santibáñez Morales⁴, Sergio Téllez Velasco⁵, Gerardo Velázquez Cornejo⁶

Participantes del segundo Consenso: María Elizabeth Fraustro

Avila³, Álvaro Santibáñez Morales⁴, Sergio Téllez Velasco⁵, Gerardo Velázquez Cornejo⁶

¹ Reproductive Medicine Associates Mexico (RMA Mexico), Ciudad de México

² ANHELA Fertilidad, Mérida, Yucatán

³ CREASIS San Pedro, Monterrey, NL

⁴ PROCREA, Ciudad de México

⁵ Clínica de Reproducción Asistida HISPAREP, Hospital Español, Ciudad de México

⁶ Asociación Mexicana de Medicina de la Reproducción- AMMR

⁷ Instituto Nacional de Perinatología INPer, Ciudad de México

⁸ UNILIVE, Puebla, Pue

⁹ Red LARA

ANTECEDENTES

El conocido proceso de las técnicas de reproducción asistida y, en concreto, de la fertilización in vitro seguida de la transferencia embrionaria, es una secuencia de pasos debidamente coordinados. Éstos incluyen: la estimulación ovárica controlada con gonadotropinas exógenas, junto con la supresión de la ovulación prematura, seguida de la activación de la ovulación, la recuperación de ovocitos y el cultivo de embriones.

La estimulación ovárica controlada se define como el tratamiento farmacológico para inducir el crecimiento de los folículos ováricos, dirigido a:

- Inducción de ovulación con coito programado o inseminación intrauterina; son técnicas de baja complejidad

- Fertilización in vitro mediante la obtención de múltiples ovocitos a través de aspiración folicular.¹

Este consenso se enfocó en los aspectos de la estimulación ovárica controlada asociada con fertilización in vitro. Para poder elegir entre los distintos tipos de protocolos es importante clasificar a las pacientes conforme a la predicción de la respuesta ovárica, con base en la medición sérica de la hormona antimulleriana y la cuenta basal de folículos antrales.²

- Baja respondedora.
- Normo respondedora.
- Alta respondedora.

Bajas respondedoras

Existen dos clasificaciones para identificar y clasificar a las pacientes con baja respuesta. En

un esfuerzo por homologar a esta población, la European Society of Human Reproduction and Embryology European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) publicó en 2011 los criterios de Bolonia.³

Se identificaron los parámetros necesarios (al menos dos) para poder clasificar una respuesta ovárica pobre (POR, por sus siglas en inglés, *poor ovarian response*):

- i. Edad materna avanzada más o menos mayor de 40 años, o cualquier otro factor de riesgo para respuesta ovárica pobre.
- ii. Un ciclo previo, con captura más o menos menor de 3 ovocitos con protocolo de estimulación convencional
- iii. Reserva ovárica anormal: cuenta de folículos antrales menor de 5 a 7 folículos o concentración de hormona antimulleriana menor de 0.5-1.1 ng/mL.³

En el 2015 surgió el grupo POSEIDON (*Patient-Oriented Strategies Encompassing IndividualizeD Oocyte Number*) como una iniciativa de expertos de medicina de la reproducción con el propósito de mejorar el tratamiento de pacientes con baja respuesta ovárica en protocolo de fertilización in vitro. La iniciativa considera los aspectos biológicos, como la edad, y parámetros de reserva ovárica que pueden tener repercusión en el pronóstico de un tratamiento.⁴

El grupo POSEIDON estableció criterios para mejorar la estratificación y la atención médica de pacientes con baja respuesta ovárica mediante la individualización de los tratamientos conforme al perfil de cada paciente, optimización de los reportes clínicos al identificar los subgrupos específicos de baja respuesta para proporcionar una guía más práctica y objetiva para la toma de decisiones. Se toman en cuenta los siguientes criterios:

- Edad de la paciente (menor o mayor de 35 años).
- Reserva ovárica (determinada por la hormona antimulleriana y la cuenta de folículos antrales).
- Respuesta previa subóptima (menos de 9 ovocitos) a la estimulación ovárica (cantidad de ovocitos recuperados).⁴

Los criterios de POSEIDON dividen a las pacientes en tres grupos basados en la edad, la reserva ovárica y la respuesta a la estimulación previa (**Figura 1**).⁴ Los grupos 3 y 4 de POSEIDON constituyen el 10% y 55% de las pacientes referidas para técnicas de reproducción asistida. Estas pacientes tienen un riesgo elevado de concluir sus tratamientos sin tener embriones de alta calidad para transferir; por ello, son grupos de mayor reto.

Una paciente se considera normo respondedora si cuenta con los siguientes criterios:

1. Hormona folículo estimulante (FSH) basal inferior a 10 mUI/mL.
2. Concentraciones de estradiol (E2) basales de 30 a menos de 50 pg/mL.
3. Volumen ovárico normal (3 a 10 mL/ ovario).
4. Hormona antimulleriana de 1.0-3.0 ng/mL.
5. Respuesta ovárica de 5 a 15 folículos maduros en respuesta a la estimulación ovárica controlada convencional, con concentraciones pico de estradiol de 1,500 a 3,000 pg/mL.²

Altas respondedoras

La paciente alta respondedora es la que tiene:

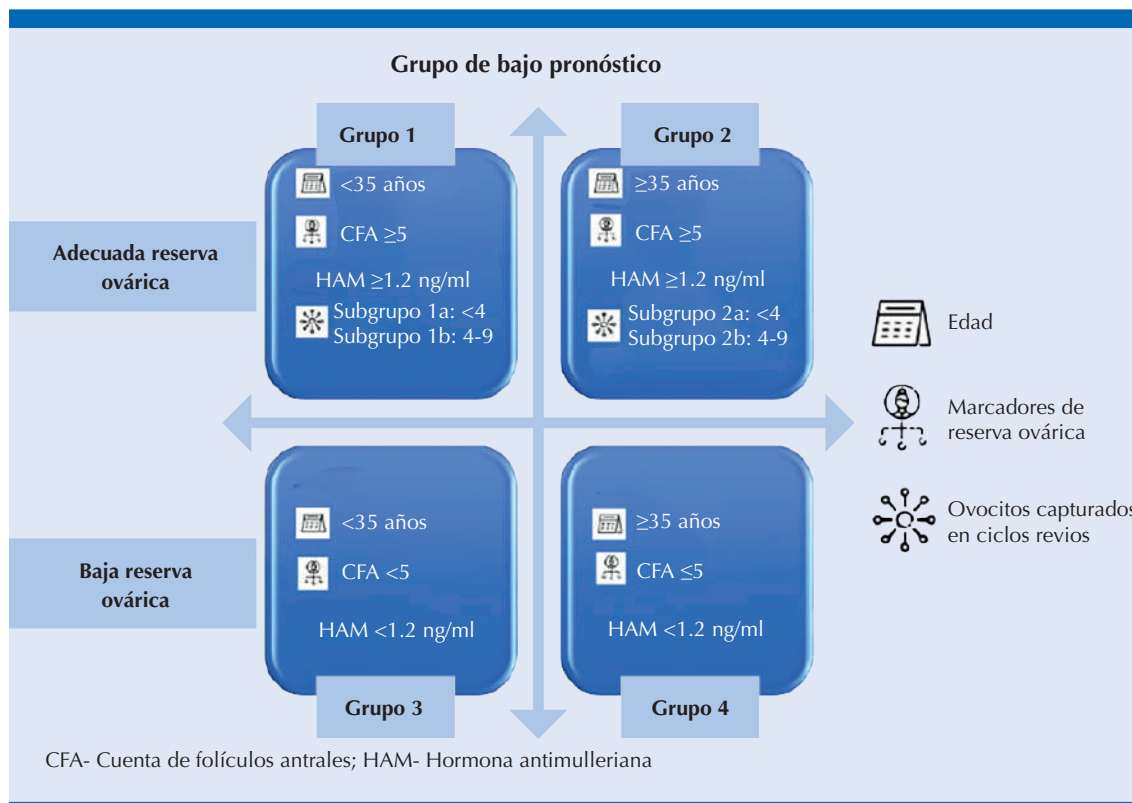


Figura 1. POSEIDON.

Adaptado de Reig A, et al. Bologna vs. POSEIDON criteria as predictors of the likelihood of obtaining at least one euploid embryo in poor ovarian response: an analysis of 6,889 cycles. *Fertil Steril.* 2023;120(3):605-614.⁵

1. Cuenta de folículos antrales mayor de 15.
2. Hormona antimulleriana mayor de 3.5 ng/mL.
3. Al final de la estimulación más de 20 folículos mayores de 14 mm o concentraciones de estradiol superiores a 3,000 pg/mL.²

Pretratamiento

Con el propósito de planificar adecuadamente el tratamiento, sincronizar la cohorte folicular, inhibir la secreción de FSH en la fase lútea previa y reducir la tasa de cancelación del ciclo pueden indicarse los siguientes medicamentos antes de

la estimulación ovárica controlada, particularmente en las siguientes pacientes, en quienes la sincronización folicular resulta un reto:^{2,6}

- Con baja reserva ovárica.
- Con ciclos previos con baja respuesta.
- Con síndrome de ovario poliquístico.
- Altas respondedoras para reducir el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica.

Anticonceptivos orales combinados

El efecto principal de los anticonceptivos orales combinados en la estimulación ovárica es la promoción de una cohorte folicular más homo-

génea. La progesterona inhibe la ovulación al suprimir la secreción de LH en la hipófisis, mientras que los estrógenos bloquean la secreción de FSH y con ello previenen el desarrollo folicular (Figura 2).⁷ No obstante, se han descrito desventajas significativas con los anticonceptivos orales combinados como pretratamiento: crecimiento folicular más lento, concentraciones séricas de picos de estradiol más bajas, mayor duración de la estimulación ovárica y de consumo de gonadotropinas.⁸

En caso de recurrir a esta alternativa como pretratamiento se recomienda una duración corta de los anticonceptivos orales combinados para evitar una sobrepresión ovarica, particularmente en pacientes bajas respondedoras, así como un periodo de lavado de 4 a 5 días, previo al inicio de la estimulación ovárica controlada.^{2,8,9}

Estrógenos

El tratamiento previo con estradiol produce una supresión más leve de la hormona folículo estimulante (FSH) en comparación con los anticonceptivos orales combinados, lo que quizá resulte en una menor reducción del diámetro de

los folículos antrales. Esto abre la posibilidad de mejorar la respuesta ovárica a las gonadotropinas en pacientes con folículos antrales de tamaño variable, la sincronización folicular de la cohorte y aumentar la recuperación de ovocitos.¹⁰

Cuando la estimulación ovárica controlada se inicia en la fase lútea del ciclo previo, el estrógeno inhibe el reclutamiento folicular anticipado del ciclo siguiente a través de una retroalimentación positiva de estradiol, con respecto a la liberación de FSH que promueve un crecimiento folicular sincrónico.¹¹ Se han indicado como tratamiento previo valerato de estradiol, a dosis de 4 a 6 mg al día por vía oral o transvaginal, o estradiol transdérmico a dosis de .75 a 1 mg al día o cada 48 horas iniciado en la fase lútea del ciclo previo a la estimulación ovárica controlada. Se recomienda iniciar el estrógeno una semana después de confirmar la ovulación mediante la medición del estradiol y la progesterona. El estrógeno puede administrarse por vía oral, vaginal o transdérmico y, en conjunto con un antagonista de la GnRH, para lograr una mayor supresión de la FSH en la fase lútea y, así, mejorar la sincronización folicular.¹² **Figura 3**

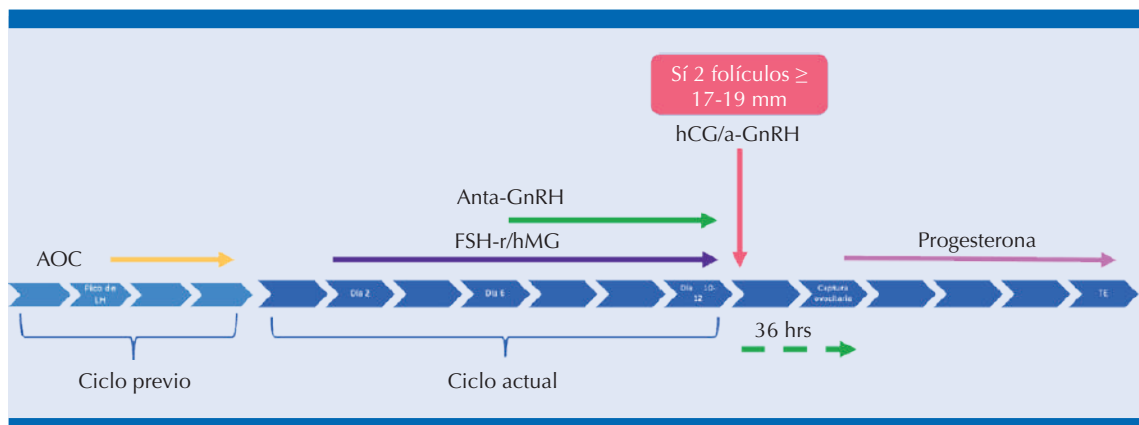


Figura 2. Ejemplo de una estimulación ovárica controlada con pretratamiento con anticonceptivos orales combinados.

Adaptado de: Strauss J, Barbieri R, et al. Yen & Jaffe’s Reproductive Endocrinology. Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management. Assisted Reproduction: Clinical Practice. 9th Edition. 2024. 850-859.

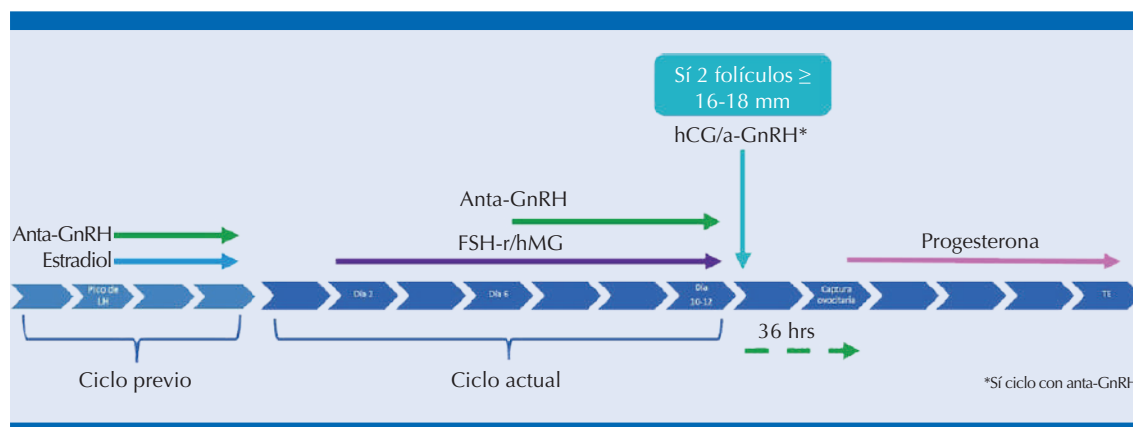


Figura 3. Ejemplo de una estimulación ovárica controlada con pretratamiento con estrógenos. Adaptado de: Strauss J, Barbieri R, et al. Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology. Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management. Assisted Reproduction: Clinical Practice. 9th Edition. 2024. 850-859.

Progestinas

Otra opción de tratamiento previo son los progestágenos en la fase lútea. Uno de los más indicados es la medroxiprogesterona de 10 mg. También se dispone de protocolos con 10 mg de noretisterona. La indicación de progestágenos favorece la sincronización folicular, impide la aparición de picos de LH y, en protocolos con agonistas, se asocia con menor formación de quistes. Se inician en la fase lútea del ciclo previo al comienzo de la estimulación ovárica. Mediante el ultrasonido transvaginal se confirma si ha ocurrido la ovulación en el día 15-16 del ciclo en pacientes con periodos regulares. Luego de confirmar la ovulación se inicia con 10 mg de medroxiprogesterona durante 10 días. Al suspender se espera la menstruación y se inicia la estimulación entre el día 1 a 3 del ciclo.¹²

Estrategias de supresión de la hormona luteinizante

En los tratamientos de reproducción asistida la supresión del pico prematuro de la hormona luteinizante (LH) es esencial para prevenir la ovulación prematura y mejorar las tasas de éxito. El

pico prematuro de hormona luteinizante puede suceder en 3 al 10% de todos los tratamientos de reproducción asistida.¹³

Existen diversas estrategias para evitar la elevación prematura del pico de LH durante la estimulación ovárica controlada:

Agonistas de la GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas)

Estos medicamentos han demostrado mayor eficacia en la prevención del pico prematuro de LH y en la tasa de cancelación por ovulación prematura.^{2,9} Se puede recurrir a protocolos largos, cortos y ultracortos con agonistas de GnRH. El tipo de protocolo a indicar dependerá del perfil de respuesta ovárica de cada paciente. Los protocolos corto y ultracorto se reservan para pacientes con baja respuesta o baja reserva ovárica porque se toma ventaja del efecto de llamada, logrado por el agonista de GnRH para inducir una producción acentuada de FSH y LH endógena, además de la exógena que se administra con las gonadotropinas. El protocolo con agonistas de GnRH obliga a que la inducción final de la maduración ovocitaria sea, exclusivamente, con

gonadotropina coriónica humana (hCG) urinaria o recombinante. Con ello se incrementa el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica, por lo que estos protocolos están contraindicados en pacientes altas respondedoras o con síndrome de ovario poliquístico. **Figura 4**

Antagonistas GnRH

Los antagonistas de GnRH se han convertido en un método de gran valor para la estimulación ovárica controlada, sobre todo por la disminución en la incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica. Su disponibilidad para indicarlos se ha asociado con ventajas clínicas: menores duración de la estimulación ovárica controlada y del riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica porque permite que la inducción de la maduración final de los ovocitos sea con agonistas de la GnRH, beneficio significativo en pacientes altas respondedoras.⁶ Por lo tanto, este protocolo se recomienda para pacientes bajas y normo-respondedoras, así como en altas respondedoras en ciclo de fertilización in vitro.

Con el propósito de mantener bajas concentraciones de estradiol durante la estimulación ovárica, en este protocolo se propone la coadministración de letrozol en pacientes oncológicas.

Progesterona

Las progestinas actúan inhibiendo la secreción de LH por parte de la hipófisis y sus picos espontáneos durante la estimulación ovárica.⁶ La indicación de progestágenos es un protocolo novedoso que elimina la necesidad de recurrir a los análogos de la GnRH como inhibidores del pico de LH. Existen dos protocolos para la indicación de progestinas: el fijo, que consiste en administrar simultáneamente las gonadotropinas hasta el día del disparo ovular y el flexible que se inicia a partir del día 7 de la estimulación ovárica, o cuando los folículos alcanzan 12 a 14 mm, o hay concentraciones séricas de estradiol entre 200 y 400 pg/mL.^{14,15} Las diferentes progestinas que pueden indicarse para reducir el pico prematuro de LH se enlistan en el **Cuadro 1**.¹⁶ Sin embargo, su prescripción se limita

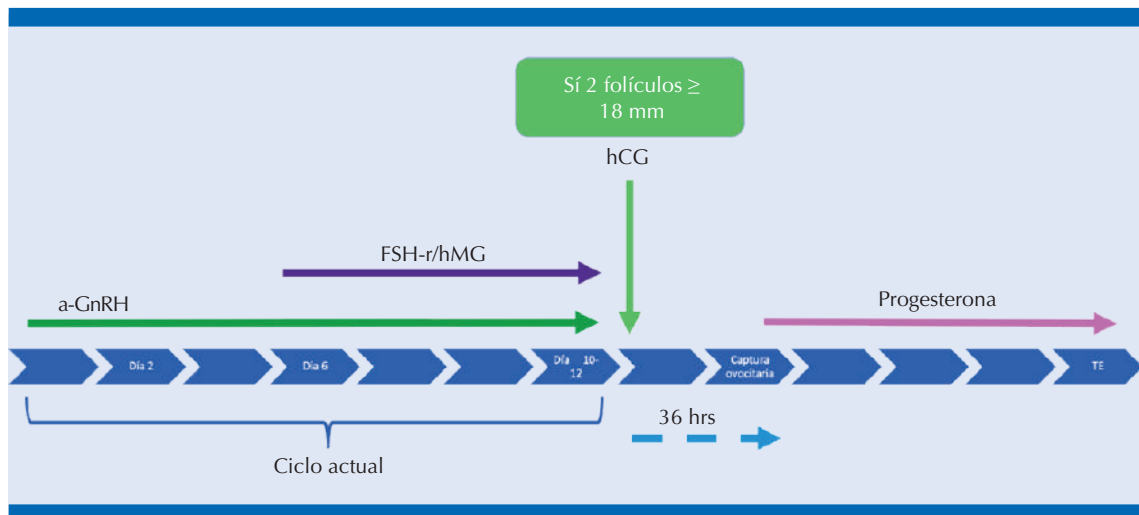


Figura 4. Supresión LH con agonistas de la GnRH. Adaptado de: Strauss J, Barbieri R, et al. Yen & Jaffe’s Reproductive Endocrinology. Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management. Assisted Reproduction: Clinical Practice. 9th Edition. 2024. 850-859.



Cuadro 1. Efecto progestogénico en el endometrio y antigonadotrópico de diversas progestinas

Progestina	Dosis de Transformación (mg/ciclo)	Dosis de Transformación (mg/día)	Dosis de Inhibición de la Ovulación (mg/día)
Progesterona	4200	200-300	300
Dydrogesterona	140	10-20	>30
Medrogesterona	60	10	10
Acetato de Medroxiprogesterona	80	5-10	10
Acetato de Ciproterona	20	1.0	1
Acetato de Noretisterona	30-60	-	0.5
Levonorgestrel	6.0	0.15	0.05
Dienogest	6.0	-	1.0
Acetato de Nomegestrol	100	5.0	5.0
Drospirenona	50	-	2.0

Adaptado de Schindler et al, 2003.

a ciclos en los que no se hará una transferencia embrionaria en fresco.^{14,15,16}

Esquemas y protocolos de estimulación ovárica controlada

Protocolos con agonista de la GnRH. Figuras 5 y 6

Protocolo largo

1. Se inicia a partir del día 21 del ciclo previo (mitad de la fase lútea) en un ciclo de 28 días o, bien, una semana después

de calculada la ovulación. Esto se hace mediante la medición del estradiol y la progesterona para confirmar que la paciente se encuentra en fase lútea media.

2. La dosis diaria del agonista es de 0.5 a 1.0 mg al día sin suspender. O, bien, puede administrarse una dosis de depósito de 3.75 mg del agonista de GnRH.
3. Si los ciclos no son regulares, se administran anticonceptivos orales combinados. El estradiol y la progesterona pueden me-

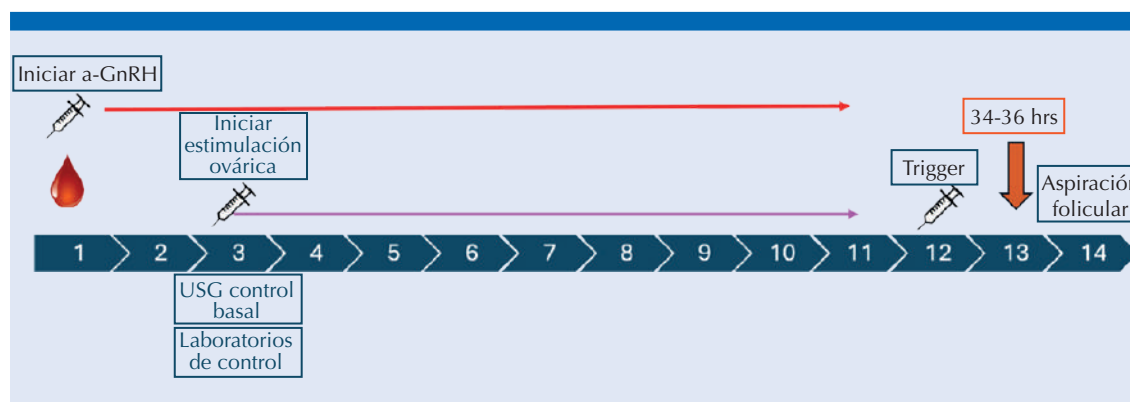


Figura 5. Protocolo corto (Flare).

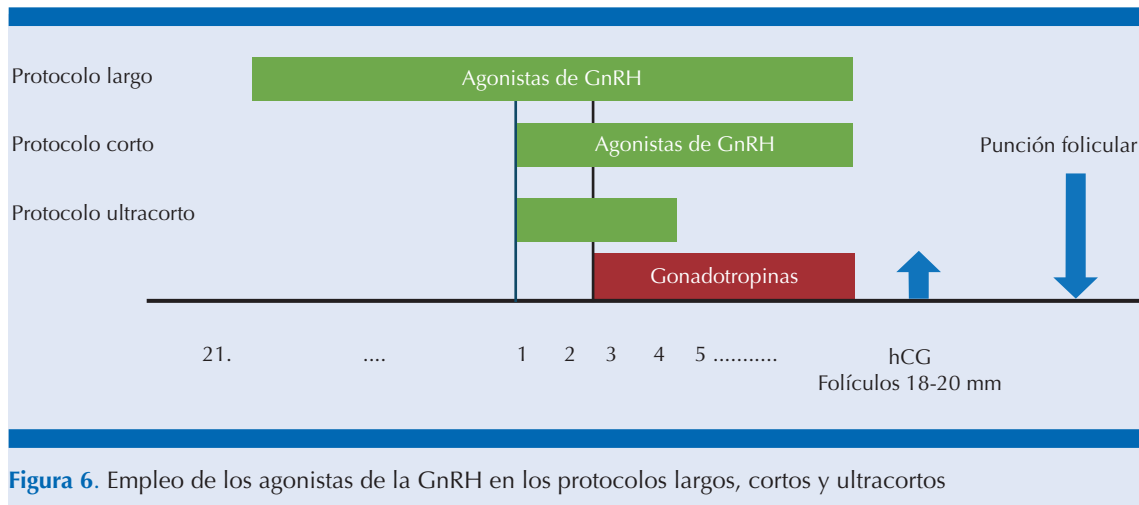


Figura 6. Empleo de los agonistas de la GnRH en los protocolos largos, cortos y ultracortos

dirse para confirmar la supresión ovárica y comenzar el agonista de GnRH luego de 7 a 14 días de anticonceptivos orales combinados. Por lo general se requiere una semana para lograr la desensibilización hipofisaria y la supresión de la secreción de gonadotropinas. Se recomienda continuar con el anticonceptivo oral combinado una semana más después de haber iniciado el agonista de GnRH.

4. Cuando sobreviene la menstruación disminuye la dosis del agonista a la mitad (0.25-0.50 mg/día), por ello son necesarios un ultrasonido transvaginal y la determinación de estradiol sérico (menos de 60 pg/mL) para confirmar la supresión ovárica.
5. La estimulación se inicia con la administración de gonadotropinas a una dosis calculada de acuerdo con el perfil de respuesta ovárica de cada paciente. Con el ultrasonido transvaginal pueden hacerse ajustes con base en la cuantificación de las concentraciones séricas de estradiol y del crecimiento folicular.
6. Cuando los folículos alcanzan un diámetro medio de 17 a 20 mm se desencadena

la maduración final ovocitaria con gonadotropina coriónica humana (hCG). Se recomienda determinar las concentraciones de estradiol el día del disparo, con el inductor de la maduración ovular para calcular la dosis de hCG y reducir así el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica.

7. La captura ovular se programa 34 a 36 horas después de la aplicación de la hCG.

Durante muchos años, el protocolo largo de agonistas de la GnRH se consideró el patrón de referencia. Además de la eliminación del aumento prematuro endógeno de LH y evitar la cancelación del ciclo, el protocolo agonista proporciona la ventaja de la flexibilidad de programación con una duración variable de la supresión de agonista de GnRH.¹⁷

Protocolo corto flare

El protocolo corto, llamado también protocolo de "flare", tiene como propósito utilizar la respuesta inicial al agonista GnRH que conduce a la hipersecreción de gonadotropinas desde la hipófisis y el efecto de supresión posterior de



los receptores, con lo que se evita la ovulación prematura.

Se lleva a cabo de la siguiente manera:

1. Ecografía en el día 1 a 3 de la menstruación para comprobar el reposo ovárico y determinar las concentraciones de estradiol sérico (menos de 60 pg/mL).
2. El agonista de GnRH se inicia en el día 1 a 3 del ciclo, a una dosis de 0.5-1.0 mg al día durante toda la estimulación.
3. Las gonadotropinas pueden iniciarse simultáneamente, o después de uno o dos días de administración del agonista.
4. Cuando los folículos alcanzan un diámetro medio de 17 a 20 mm se desencadena la ovulación con la hCG. Para valorar dosis de hCG se recomienda determinar las concentraciones de estradiol antes de desencadenar la ovulación.
5. La captura ovular se programa 34 a 36 horas después de la aplicación de la hCG.

Protocolo ultracorto

El análogo de GnRH se administra, simplemente, durante 3 días a partir del día 2 del ciclo, utilizando solo su efecto de brote. Este protocolo se distingue del corto en que el agonista se administra solo los 3 primeros días del ciclo y las gonadotropinas a partir del segundo o tercer día hasta la inducción de la maduración ovular con la hCG. Para inhibir el pico prematuro de LH es necesaria la administración concomitante de un antagonista de GnRH.

Protocolos antagonistas de la GnRH (Figura 7)

Los antagonistas de la GnRH difieren del agonista de la GnRH por su inhibición competitiva y de inicio rápido de los receptores de GnRH

hipofisarios y de la secreción de gonadotropina. Puesto que su capacidad para inhibir la secreción de gonadotropinas endógenas es casi inmediata, la administración de antagonistas de la GnRH puede limitarse solo a la etapa folicular tardía con un riesgo mínimo de un aumento prematuro de la LH.¹⁸

1. En este protocolo puede indicarse un tratamiento previo con un anticonceptivo oral durante 7 a 21 días o, bien, precedido en la fase lútea por estradiol oral, vaginal o transdérmico. En pacientes con ovulación normal puede omitirse el tratamiento previo.
2. Las gonadotropinas se inician en el día 2 a 3 del ciclo, a una dosis que vaya de acuerdo con el perfil de respuesta ovárica de la paciente. El antagonista se inicia en protocolo flexible cuando el folículo mayor alcanza un diámetro de 14 mm, a una dosis de 0.25 mg al día o, bien, el protocolo fijo a partir del sexto día de estimulación a dosis de 0.25 mg al día. La dosis de la gonadotropina se mantiene durante los días de administración del antagonista.
3. El monitoreo debe hacerse cada 24 a 48 horas, dependiendo del crecimiento de los folículos. Puede ser uno solo, ultrasonográfico o combinado bioquímico y ultrasonográfico.
4. Cuando los folículos alcanzan un diámetro medio de 17 a 20 mm se desencadena la maduración final ovocitaria con hCG, agonistas de la GnRH o, bien, un disparo dual o doble (agonista de la GnRH+ hCG). Antes de desencadenar la ovulación es recomendable determinar las concentraciones de estradiol para valorar el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica y las dosis de los medicamentos del disparo.

5. La captura ovular se programa 34 a 36 horas después.

El tratamiento con antagonistas, en de la población general, previene un caso de síndrome de hiperestimulación ovárica por cada 40 pacientes. Sin embargo, en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico se asocia con una cantidad significativamente menor de casos de síndrome de hiperestimulación ovárica y, por lo tanto, podría considerarse ideal en este grupo de pacientes.¹⁹

Protocolo de monodosis de antagonista de la GnRH

Consiste en la aplicación del antagonista de la GnRH en dosis única de 3 mg (no disponible en México) cuando las concentraciones de estradiol alcanzan 150 a 200 pg/mL y el tamaño folicular es mayor de 14 mm. **Figura 7**

En la **Figura 8** se encuentra un resumen de los protocolos y dosis de gonadotropinas recomendados con base en el perfil de respuesta ovárica de la paciente a la estimulación y reserva ovárica.⁹

Consideraciones para la estimulación ovárica controlada en pacientes altas respondedoras

El consenso HERA (*Hyper-response Risk Assessment*) de 2023 es una iniciativa que busca establecer definiciones y recomendaciones claras para la identificación y tratamiento de pacientes con una respuesta ovárica exagerada durante la estimulación en técnicas de reproducción asistida. Este consenso se desarrolló mediante el método Delphi, con la participación de expertos internacionales en el campo de la reproducción asistida.²⁰

Definición de hiperrespuesta

Según el consenso HERA, se considera hiperrespuesta cuando se obtienen 15 o más ovocitos durante un ciclo de estimulación ovárica. La existencia o no del síndrome de hiperestimulación ovárica no es determinante para esta definición.²⁰

El consenso identificó varios factores de riesgo asociados con la hiperrespuesta:

- **Hormona antimülleriana:** concentraciones séricas iguales o superiores a **2 ng/mL**

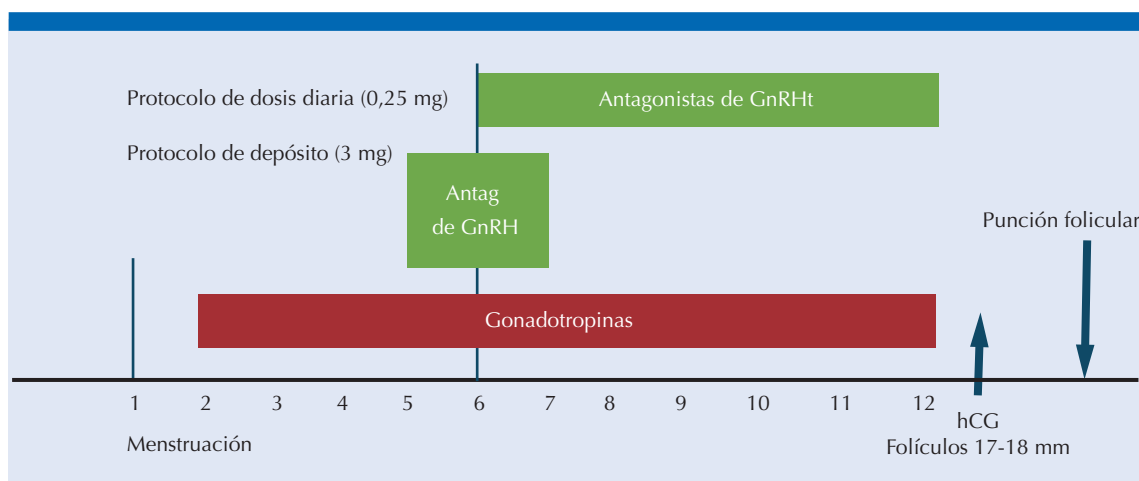


Figura 7. Empleo de los antagonistas de la GnRH con dosis diaria vs monodosis.



HAM= hormona antimülleriana, CFA= conteo folículos antrales, IM= intramuscular, SC= subcutáneo, VV= vía vaginal, SFL= soporte de fase lútea, TE= transferencia embrionaria.

Figura 8. Resumen esquemático de estimulación ovárica controlada.

Adaptado de: Bosch E, Broer S, et al. The ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. Human Reproduction. 2020.

(14.3 pmol/L) indican mayor riesgo de hiperrespuesta.

- **Recuento de folículos antrales:** la cantidad de **18 o más** se asocia con un incremento en el riesgo.
- **Edad de la paciente:** las más jóvenes tienen un riesgo elevado de hiperrespuesta.
- **Síndrome de ovario poliquístico:** las pacientes con este diagnóstico, según los criterios de Rotterdam, tienen un riesgo superior de hiperrespuesta en compara-

ción con quienes no lo padecen, incluso cuando hay recuentos foliculares y dosis de gonadotropinas similares.²⁰

Este consenso arrojó resultados que pueden tomarse como recomendaciones:²⁰

En pacientes altas respondedoras o en quienes se sospeche alta respuesta:

- Congelar todos los embriones y no efectuar la transferencia en fresco (71.4% del consenso).

- Evitar la indicación de agonistas de GnRH para supresión de la pituitaria en (consenso 96.4%).
- La dosis preferida para el primer ciclo de estimulación en una paciente con un peso promedio es de 150 UI al día (82.1% del consenso).
- No debe utilizarse el *coasting* con la intención de disminuir el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (82.1% del consenso).
- La metformina debiera indicarse antes o durante la estimulación ovárica en pacientes en quienes se anticipe alta respuesta y siempre y cuando tengan diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico y resistencia a la insulina (82.1% del consenso).
- En pacientes altas respondedoras debe indicarse un agente dopaminérgico solo si la hCG se usará para el disparo (incluido el doble disparo) con o sin transferencia de un embrión en fresco (67.9% del consenso).
- El rescate de la fase lutea con hCG (después del disparo con agonista GnRH) no se recomienda y un intento de transferencia en fresco independientemente de los ovocitos capturados (72.4% del consenso).
- Debido a riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica en pacientes con "freeze all", la transferencia puede llevarse a cabo en el ciclo menstrual inmediato (92.9% del consenso).

En conclusión, en quien se sospeche una alta respuesta, lo ideal es la indicación de antagonista de GnRH y disparo con agonista de GnRH y congelar todos los embriones para la transferencia en algún ciclo posterior.

Mini-FIV

Este protocolo busca obtener una cantidad moderada de ovocitos de alta calidad para reducir los efectos secundarios y el costo del tratamiento. Su indicación está limitada a ciclos en los que se llevará a cabo una transferencia en fresco. Es una alternativa cuando la paciente ha recibido estimulación ovárica controlada convencional con una respuesta ovárica limitada, a pesar de utilizar dosis convencionales-altas de gonadotropinas.

Esquema de protocolo de estimulación

1. Día 1 al día del disparo: administrar 50 mg diarios de citrato de clomifeno.
2. Administrar 150 UI de FSH o menotropinas a partir del día 5 en días alternos.
3. Los controles ecográficos se iniciarán en el día 7 del ciclo y se repetirán cada 48 horas, aproximadamente, para evaluar el tamaño de los folículos. Cuando se evidencie un folículo de 17 a 18 mm se practicará la inducción de la ovulación con agonista de GnRH o hCG o disparo dual.

La captura ovular se programa 34 a 36 horas después de la aplicación del agonista de GnRH. **Figura 9**

Protocolos de estimulación ovárica no convencionales

En términos generales, la estimulación ovárica controlada se inicia durante la fase folicular temprana, cuando los folículos antrales pequeños crecen y maduran sincrónicamente, en respuesta a la administración de gonadotropinas exógenas.²¹ Hay evidencia actual de que continuamente durante un ciclo menstrual²² se reclutan múltiples cohortes u "oleadas" de folículos antrales. Con este concepto, la estimu-

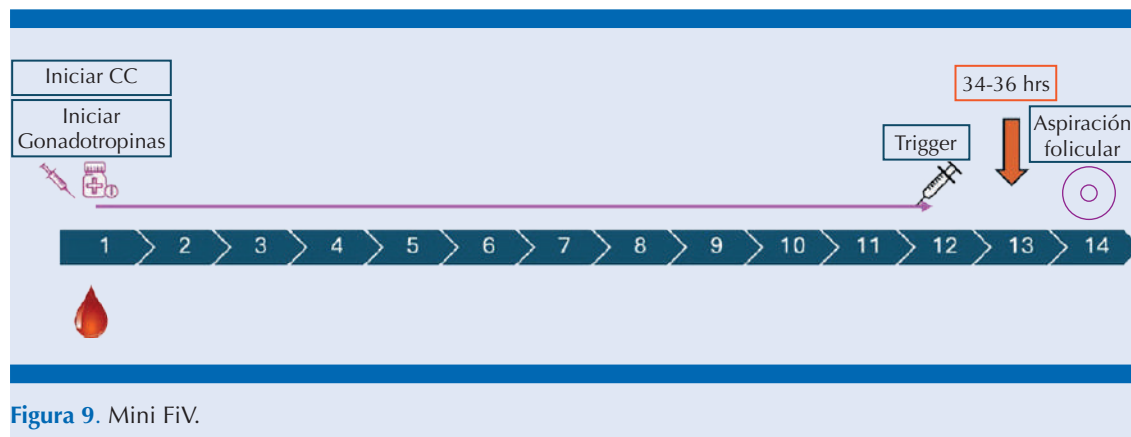


Figura 9. Mini FIV.

lación ovárica puede iniciarse no solo durante la fase folicular temprana sino también en el transcurso de la fase lútea.²³

Lo anterior ha permitido la aplicación de protocolos “no convencionales” como estrategia para obtener una mayor cantidad posible de ovocitos en menor tiempo. Estos protocolos son útiles ante situaciones en las que el tiempo es el principal factor apremiante; se utilizan, sobre todo, en pacientes oncológicas que desean preservar su fertilidad.²³

Con estos protocolos no convencionales no debe efectuarse una transferencia en fresco. Algunos protocolos, como el *random start* y el *duostim* pueden practicarse de manera conjunta.^{22,23}

Enseguida se describen los protocolos no convencionales:

Inicio aleatorio (*random start*)

Como su nombre lo indica, el protocolo de “*random start*” permite iniciar la estimulación ovárica en cualquier momento del ciclo menstrual, en lugar de esperar a un día específico.

Permite iniciar el tratamiento de inmediato, lo que es benéfico para las pacientes que no pueden esperar, como las que padecen cáncer y requieren preservar su fertilidad antes de comenzar los tratamientos oncológicos. El esquema de estimulación ovárica no se modifica en la elección de medicamentos ni en dosis, independientemente del día de inicio. Hay estudios que demuestran que la respuesta ovárica y las tasas de fertilización son comparables con las obtenidas con los métodos de inicio convencionales.²³

Estimulación en fase lútea

La estimulación ovárica se inicia durante la fase lútea del ciclo menstrual. En esta fase, las concentraciones de progesterona son más elevadas, lo que puede influir en la respuesta ovárica y, por lo tanto, requiere mayor dosis de gonadotropinas. Para evitar el pico de LH puede recurrirse a un antagonista de GnRH o gestina.²²

Doble estimulación (*duostim*) Figura 10

El protocolo de *duostim* implica iniciar dos ciclos de estimulación ovárica y recolección de

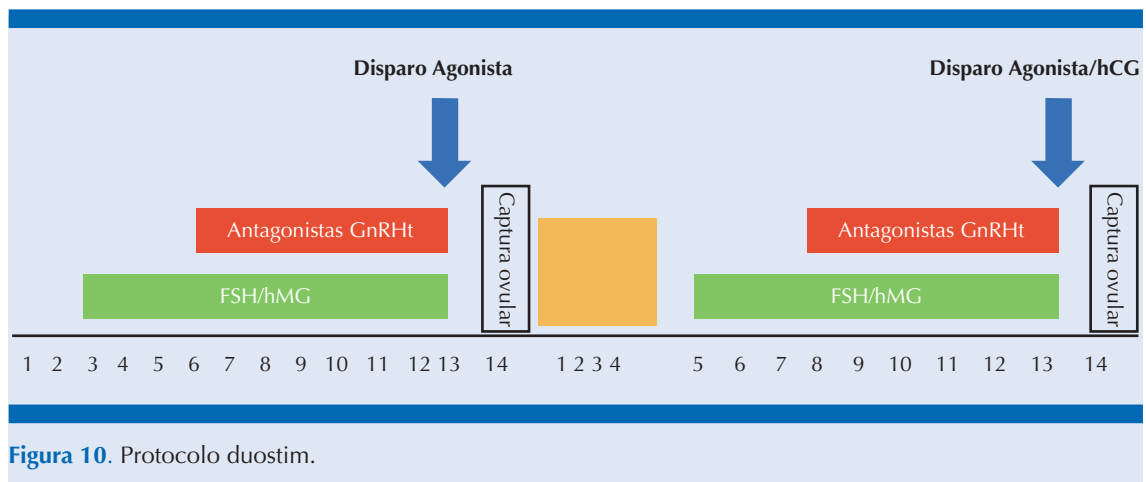


Figura 10. Protocolo duostim.

óvulos en un mismo ciclo menstrual: una en la fase folicular y otra en la fase lútea.²²

La estimulación en fase folicular se lleva a cabo con el protocolo convencional de antagonista GnRH junto con un agonista GnRH para inducir la maduración final ovocitaria. Durante la primera captura ovular se recomienda no aspirar folículos menores a 10 mm y esperar 4 días antes de iniciar con la estimulación en fase lútea. El disparo en la fase lútea puede hacerse con hCG o agonista de GnRH.²²

Medicamentos inductores de la maduración final oocitaria

El objetivo de los medicamentos del disparo en los ciclos de técnicas de reproducción asistida es imitar la maduración final de los ovocitos, que ocurre durante el ciclo natural para obtener ovocitos maduros, un episodio propiciado por el aumento de gonadotropinas a mitad del ciclo.

Existen diferentes opciones para inducir la maduración final: hCG urinaria y recombinante, a-GnRH, dual hCG/a-GnRH, LH-r y kisspeptinas. Las dos últimas aún no están disponibles, pero se mencionan por su potencial utilidad.²⁴

La estrategia debe de considerar: el tamaño del folículo (normalmente entre 17 y 20 mm), la cohorte folicular en desarrollo, las concentraciones séricas de estradiol el día del disparo, la duración de la estimulación y la experiencia en ciclos previos.²⁵

La hCG urinaria o recombinante son igualmente recomendables para el disparo durante los protocolos de estimulación ovárica. En protocolos con agonista de GnRH, para disminuir el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica, es más recomendable una dosis baja (5,000 UI) de hCG urinaria que la de 10,000 UI.^{2,25,26}

A partir de la introducción de los protocolos con antagonista de GnRH para la prevención del pico prematuro de LH, el agonista de GnRH ha sido una buena opción para la inducción de la maduración final del ovocito. La aplicación del agonista GnRH en lugar de hCG induce un pico de LH-FSH similar al ciclo natural. El pico de LH endógeno, causado por el agonista GnRH, se acorta, lo que reduce el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica, al mismo tiempo que induce, eficazmente, la maduración final de los ovocitos. La duración del pico de LH con este medicamento será, aproximadamente, de 34 ho-



ras, lo que resulta benéfico para prevenir, reducir y casi eliminar el síndrome de hiperestimulación ovárica que, comparado con la hCG, permanece elevado hasta por más o menos seis días.^{25,26} Si se opta por el agonista para el disparo, la dosis recomendada puede variar de 0.1 a 0.4 mg.

El disparo dual consiste en la indicación del agonista GnRH acompañado de dosis bajas de hCG para el rescate de la fase lútea, lo que aumenta las tasas de embarazo en transferencias en fresco, sin incrementar, significativamente, el riesgo del síndrome de hiperestimulación ovárica. Asimismo, favorece el proceso de maduración folicular, en particular en pacientes que no luteinizan adecuadamente ante el efecto solo del agonista de GnRH. Éste consiste en la administración simultánea de un bolo de agonista de GnRH y 1000 a 2500 mUI/mL de hCG, 34 a 36 horas antes de la captura ovocitaria.²⁶

El disparo doble consiste en la coadministración de a-GnRH y hCG 40 y 34 horas previas a la captura ovocitaria. Al combinar dos ventajas principales se prolonga el intervalo entre el disparo ovular y la captura ovocitaria y permite un mayor tiempo de exposición del ovocito al efecto de luteinización, lo que mejora la tasa de madurez ovocitaria.²⁷

La kisspeptina es un neuropéptido (neuromodulador) que juega un papel decisivo en la regulación de la GnRH, codificado por el gen *KISS1*; es sensible a la retroalimentación de los esteroides sexuales. Aún existe evidencia limitada porque solo un estudio preliminar fase 2, con inyección de kisspeptina-54, logró inducir la maduración folicular final en pacientes altas respondedoras, sin incrementar el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica.^{24,25}

REFERENCIAS

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Hum Reprod* 2017; 32 (9): 1786-1801. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex234>
2. Bosch E, Broer S, Griesinger G, Grynberg M, et al. *Hum Reprod Open* 2020 (2): hoaa009. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa009>
3. Poseidon Group (Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualize D Oocyte Number), Alviggi C, Anderse CY, Buehler K, et al. A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept. *Fertil Steril* 2016; 105: 1452-3. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.02.005>
4. Reig A, Garcia-Velasco JA, Seli E. Bologna vs. POSEIDON criteria as predictors of the likelihood of obtaining at least one euploid embryo in poor ovarian response: an analysis of 6,889 cycles. *Fertil Steril* 2023; 120 (3): 605-614. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.05.007>
5. Racca A, Drakopoulos P, Neves AR, Polyzos NP. Current Therapeutic Options for Controlled Ovarian Stimulation in Assisted Reproductive Technology. *Drugs* 2020; 80: 973-94. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01324-w>
6. Taylor HS, Pal L, Seli M. *Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 9th ed. Wolter Kluwer Health, 2019.
7. Garcia-Velasco JA, Fatemi M. To pill or not to pill in GnRH antagonist cycles: that is the question! *RBMO* 2015; 30 (1): 39-42. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.09.010>
8. Ovarian Stimulation TEGGO, Bosch E, Broer S, Griesinger G, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI¹. *Hum Reprod Open*. 2020 May 1; 2020 (2): hoaa009. doi: 10.1093/hropen/hoaa009. Erratum in: *Hum Reprod Open*. 2020 Dec 29;2020(4):hoaa067. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa067>.
9. Zhu S, Lv Zhexi, Song L, Zhang Q, et al. Estradiol pretreatment in GnRH antagonist protocol for IVF/ICSI treatment. *Open Med (Wars)* 2022; 17 (1): 1811-20. <https://doi.org/10.1515/med-2022-0594>
10. Zhang S, Tang Y, Wang X, Zong Y, et al. Estrogen valerate pretreatment with the antagonist protocol does not increase oocyte retrieval in patients with low ovarian response: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2022; 37 (7): 1431-39. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac081>
11. Farquhar C, Rombaust L, Kremer JA, Lethaby A, et al. Oral contraceptive pill, progestogen or oestrogen pretreatment for ovarian stimulation protocols for women undergoing assisted reproductive techniques. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 5 (5): CD006109. <https://doi.org/doi:10.1002/14651858.CD006109.pub3>
12. Shaogen G, Feng Y, Huang Y, Huang J. Progestin-Primed Ovarian Stimulation Protocol for Patients in Assisted Reproductive Technology: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 702558. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.702558>
13. Giles J, Cruz F, Garcia-Velasco JA. Progestine-primed ovarian stimulation. *Current Opin Obstet Gynecol* 2024; 36:165-172. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000941>

14. Kuang YP, Chen Q, Fy Y, Wang T. Medroxyprogesterone acetate is an effective oral alternative for preventing premature luteinizing hormone surges in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2015; 104 (1): 62-70.e3. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.03.022>
15. La Marca A, Capuzzo M. Use of progestins to inhibit spontaneous ovulation during ovarian stimulation: the beginning of a new era? *Reporod Biomed Online* 2019; 39 (2): 321-31. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.03.212>
16. Siristatidis CS, Gibreel A, Basios G, Maheshwari A, et al. Gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary suppression in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (11): CD006919. <https://doi.org/10.1002/14651858>
17. Dubourdieu S, Charbonnel B, D'Acremont, Carreau S, et al. Effect of administration of a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist (Nal-Glu) during the periovulatory period: the luteinizing hormone surge requires secretion of GnRH. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78 (2): 343-47. <https://doi.org/10.1210/jcem.78.2.8106622>
18. Lambalk CB, Banga FR, Huirne JA, Toftager S, et al. GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type. *Hum Reprod Update* 2017; 23 (5): 560-79. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx017>
19. Feferkorn I, Santos-Ribeiro S, Ubaldi FM, Velasco JG, et al. The HERA (Hyper-response Risk Assessment) Delphi consensus for the management of hyper-responders in in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet* 2023; 40 (11): 2681-2695. <https://doi.org/10.1007/s10815-023-02918-5>
20. Polyzos NP, Devroey P. A Systematic review of randomized trials for the treatment of poor ovarian responders: is there any light at the end of the tunnel? *Fertil Steril* 96 (5): 1058-61.e7. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.09.048>
21. Ubaldi FA, Capalbo A, Vaiarelli A, Cimadomo D. Follicular versus luteal phase ovarian stimulation during the same menstrual cycle (DuoStim) in a reduced ovarian reserve population results in a similar euploid blastocyst formation rate: new insight in ovarian reserve exploitation. *Fertil Steril* 2016; 105 (6): 1488-1495. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.03.002>
22. Glujovsky D, Romina P, Miguens M, Sueldo CE, et al. How effective are the non-conventional ovarian stimulation protocols in ART? A Systematic Review and Meta-Analysis. *JARG* 37 (12): 2913-28. <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01966-5>
23. Strauss J, Barbieri R, et al. Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology. Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management. Assisted Reproduction: Clinical Practice. 9th ed. 2024: 850-59.
24. Dosouto C, Haahr T, Humaidan P. Advances in ovulation trigger strategies. *Panminerva Med* 2019; 61: 42-51. <https://doi.org/10.23736/S0031-0808.18.03537-1>
25. Casper R. Basic understanding of gonadotropin-releasing hormone-agonist triggering. *Fertil Steril* 2015; 103: 867-69. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.12.129>
26. Tu B, Zhang H, Chen L, Yang R, et al. Co-administration of GnRH-agonist and hCG (double trigger) for final oocyte maturation increases the number of top-quality embryos in patients undergoing IVF/ICSI cycles. *J Ovarian Res* 2024; 17 (1): 137. <https://doi.org/10.1186/s13048-024-01465-6>



Preparación y técnicas de captura ovular y transferencia embrionaria

Coordinador: Víctor Saúl Vital Reyes¹

Coordinadora adjunta: Paloma del Carmen Neri Vidaurri²

Jaime Arturo Escárcega Preciado³, José Enrique Islas Varela⁴, Oscar Javier León Martínez⁵, Carlos Guillermo Maquita Nakano⁶, Jesús Daniel Moreno García⁷, Roberto Santos Haliscak⁸

¹ UR Crea Medicina Reproductiva, Ciudad de México.

² Centro Especializado en Esterilidad y Reproducción Humana, Hospital Ángeles México, Ciudad de México

³ Instituto para el Estudio de la Concepción Humana (IECH), Chihuahua, Chih.

⁴ Instituto Especializado en Infertilidad y Medicina Reproductiva

⁵ Instituto para el Estudio de la Concepción Humana, Tijuana, BC

⁶ UR Crea Medicina Reproductiva, Ciudad de México

⁷ Servicio de Biología de la Reproducción Humana, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE.

⁸ Instituto para el Estudio de la Concepción Humana (IECH), Monterrey, NL.

ANTECEDENTES

La eficiencia y eficacia de los procesos técnicos de los tratamientos de reproducción humana asistida dependen de la integración del trabajo en equipo de los médicos especializados en biología de la reproducción, embriólogos, enfermeras y anestesiólogos; así como de los recursos físicos y tecnológicos necesarios apegados a los protocolos técnicos en cada una de las etapas del tratamiento pro-reproductivo específico.¹

La aspiración folicular o captura ovular es un procedimiento técnico accesible, reproducible y eficaz, que se efectúa regularmente de manera ambulatoria bajo sedación anestésica a través de punción transvaginal guiada por ultrasonido. Las complicaciones derivadas de la punción ovárica tienen una baja incidencia.² El depósito embrionario en la cavidad uterina a través del procedimiento técnico de transferencia intrauterina ecoguiada, se considera un paso clave en el

ciclo de fertilización in vitro, ya que su eficacia depende de múltiples factores en los que resaltan la receptividad del endometrio y la calidad embrionaria para propiciar la implantación y desarrollo del embarazo temprano.³

La formación de recursos humanos en el área de medicina de la reproducción exige del desarrollo de capacidades cognitivas y psicomotoras en procedimientos técnicos de reproducción asistida como son la aspiración folicular y transferencia embrionaria. Desde este contexto, el objetivo del presente trabajo fue integrar una serie de recomendaciones sobre la preparación y técnicas de captura ovular y transferencias, a través de la conjunción de las evidencias científicas y del consenso de expertos.

MÉTODOS

Se integro un panel de expertos que incluyo médicos ginecobstetras con especialización

en Biología de la Reproducción Humana con experiencia clínica en técnicas de reproducción asistida, y que en la mayoría de los casos dirigen o coordinan servicios en salud que son ofertados por Centros de Reproducción Asistida a nivel privado o en el sector salud en Baja California, Chihuahua, Ciudad de México y Nuevo León, Así como de la participación de una embrióloga con doctorado en el área, y pionera en la manipulación de gametos y embriones en el laboratorio de reproducción humana.

REVISIÓN DE LA EVIDENCIA

Para del desarrollo del presente consenso se tomó como documento base el artículo publicado por Kably A⁴ y colaboradores “*Consenso Nacional Mexicano de Reproducción Asistida*”, específicamente el apartado “*Mesa 3. Preparación y técnica de captura ovular*”, en donde la mayoría de los autores participan como expertos en el presente consenso.

La búsqueda electrónica de las evidencias científicas se realizó a través de las bases de datos: PubMed, EMBASE y Google Scholar. Y utilizaron los siguientes términos, palabras y sus combinaciones: aspiración folicular, captura ovular, transferencia embrionaria. Se incluyeron para la síntesis y análisis del consenso, los artículos en inglés o español disponibles publicados entre enero del 2013 a marzo del 2025.

De manera independiente cada uno de los expertos que participaron en el consenso revisaron las evidencias disponibles con el fin de integrar recomendaciones con respecto a la “*Preparación y técnicas de captura ovular y transferencia embrionaria*”. La integración de la síntesis de la evidencia y recomendaciones se realizó en un segundo tiempo por los coordinadores, quienes estructuraron el documento final del consenso.

RECOMENDACIONES

Preparación y técnica de la aspiración folicular

Programación de la punción folicular

El momento adecuado para programar la punción ovárica debe individualizarse, conforme a la motorización del desarrollo folicular a través de parámetros clínicos, ultrasonográficos y bioquímicos. En términos generales, se toma como parámetro cuando por ecografía transvaginal se observan folículos ováricos mayores de 14 mm. El tamaño folicular dominante ideal es de 17 a 18 mm. La determinación complementaria de las concentraciones séricas de estradiol y progesterona puede resultar de utilidad. A fin de promover la maduración ovocitaria, prevenir la ovulación previa a la punción folicular, es indispensable prescribir el inductor de la ovulación indicado y programar la aspiración folicular, por lo general 34 a 36 horas posteriores a la maduración farmacológica ovocitaria.^{5,6}

Preparación de la paciente

Profilaxis antibiótica: Se recomienda la profilaxis antibiótica a razón de 1 gramo de azitromicina por vía oral, en dosis única, la noche previa al procedimiento. Esta medida contribuye a reducir el riesgo de infecciones derivadas de la punción ovárica.⁵

Instrucciones previas: la paciente debe acudir, acompañada, al centro de reproducción con al menos 60 minutos de anticipación de la hora programada para la punción, con ayuno mínimo de 6 horas, valoración anestésica previa en casos necesarios, sin cosméticos ni perfumes. Esto se debe a que los compuestos volátiles de estos productos pueden interferir con el ambiente controlado necesario para la manipulación de gametos y embriones en el laboratorio de reproducción asistida.⁵



Es imprescindible que la paciente lea y revise todos los consentimientos informados, necesarios para que se lleve a cabo la aspiración folicular.

Equipo e insumos necesarios para la punción ovárica

Material estéril desechable. Guantes, que pueden ser de látex o neopreno, campos quirúrgicos, jeringas y otros instrumentos necesarios para mantener la asepsia durante el procedimiento.

Ecógrafo. El ecógrafo debe estar equipado con una sonda transvaginal de multifrecuencia (5-9 MHz), con guía de punción acoplable al transductor, que estará protegido por una funda estéril.

Bomba de vacío. Se recomienda utilizar una bomba de vacío de regulación continua que genere una presión negativa de 140 mmHg. En la punta de la aguja, la presión real no debe superar los 120 mmHg debido a la pérdida de presión en el sistema. Paquete de tubos de aspiración de poliestireno de 10 cm, con diámetro interno de 1.7 cm y capacidad de 15 mL, adaptado a un conector con catéter de teflón de 50 cm y un tapón de silicón que cierre el tubo, otra cánula de conexión con un tubo flexible de 1.2 mm de diámetro con la guja de aspiración. Se sugiere tener equipo alternativo por si sobrevinieran fallas.

Mesa calefactada. Es indispensable contar con una mesa calefactada, regulada a 37°C para mantener la temperatura del contenido folicular luego de la aspiración, antes de su procesamiento en el laboratorio.

Aguja de punción. Las agujas de punción deben tener una longitud de 35 cm, calibre 17G, bisel de 60°. Pueden ser de un lumen o doble lumen, rígidas y fijarse al transductor por medio de una guía de punción. En el extremo de las agujas existen ranuras que aumentan la ecogenicidad para facilitar la visibilidad por medio del ultrasonido. Para evitar que se tapen las agujas en

procedimientos de maduración in vitro se utilizan agujas de 19G o menor calibre y heparina en el medio de lavado.

Las agujas no deben reutilizarse, para garantizar su esterilidad y el adecuado desempeño.

Consideraciones ambientales y de seguridad. Además del equipamiento específico, es indispensable asegurar que la sala de procedimientos cumpla con ciertos estándares ambientales y de seguridad:

- Control de temperatura y humedad: el mantenimiento de las condiciones ambientales estables es esencial para la viabilidad de los gametos y embriones.
- Sistemas de filtración de aire (HEPA): reducen la carga de partículas y microorganismos en el ambiente y minimizan el riesgo de contaminación.
- Iluminación adecuada: debe ser suficiente para llevar a cabo procedimientos delicados, sin generar calor excesivo que pueda afectar a los gametos o embriones.
- Protocolos de esterilización y asepsia: incluyen el uso de ropa estéril, desinfección de superficies y manipulación adecuada de materiales desechables.
- *Personal de enfermería:* la integración de la enfermería desempeña un papel decisivo en la preparación y asistencia durante el procedimiento de aspiración folicular:
- Preparación de la paciente: asegurar que ha seguido al pie de la letra las indicaciones preoperatorias individualizadas.
- Asistencia intraoperatoria: monitorizar los signos vitales, administrar la medicación conforme a las indicaciones y asistir al ginecólogo en la manipulación de instrumentos.

- Cuidados postoperatorios: vigilar la recuperación de la paciente, proporcionar información de cuidados posteriores y detectar posibles complicaciones.

La correcta dotación y preparación de la sala de procedimientos, junto con un equipo multidisciplinario bien coordinado, son fundamentales para el éxito del procedimiento de punción folicular.

Anestesia

La aspiración folicular puede practicarse con sedación, anestesia local o general. Debido a la corta duración del procedimiento y la ausencia habitual de la necesidad de soporte de la vía aérea, en alrededor del 95% de las aspiraciones foliculares se recurre a la sedación moderada o consciente, lo que permite no experimentar dolor, reducir el nivel de conciencia y mantener una respiración espontánea durante el procedimiento.⁶

El anestésico ideal para la aspiración folicular debe de tener tiempos de inicio y recuperación rápidos para evitar su acumulación en el líquido folicular, y no tener efectos deletéreos en el ovocito.⁷ Son cuantiosos los estudios que han demostrado que los anestésicos pueden penetrar en el líquido folicular;⁸ sin embargo, no se ha demostrado una influencia negativa en la fertilización, y se desconoce la concentración exacta que podría ser tóxica para el ovocito.⁹

El propofol es el anestésico más utilizado (2 a 3 mg/kg) a una velocidad de 3 a 4 mL/min, repitiendo bolos de 20 a 50 mg según la duración de la punción, así como otros fármacos adyuvantes para limitar las dosis de propofol. Con ello se consigue un efecto ansiolítico y analgésico mediante la combinación con midazolam o fentanilo, respectivamente.¹⁰ Esta estrategia mejora el alivio del dolor, en especial en pacientes de alto riesgo, como las de índice de masa corporal elevado,

apnea del sueño, síndrome de hipopnea central o antecedente de dependencia de opioides.¹¹

Aspectos técnicos de la aspiración folicular^{5,12,13,14}

Es importante que la paciente vacíe la vejiga antes de la punción ovárica porque cuando está llena puede dificultar el acceso a los ovarios y aumentar el riesgo de complicaciones derivadas del procedimiento.

Posición de la paciente. Lo adecuado es colocarla en posición de litotomía y proceder a la antisepsia del campo operatorio. Para evitar efectos deletéreos de los antisépticos en los ovocitos, se recomienda efectuar el lavado de la cavidad vaginal con solución fisiológica a temperatura entre 35 a 37°C. Es importante evitar la aplicación de lubricantes convencionales en el transductor ultrasonográfico porque pueden interferir con la calidad de la imagen ecográfica y, potencialmente, tener efectos deletéreos en los ovocitos. En su lugar se sugiere utilizar agua estéril como lubricante y conductor en caso de ser necesario.

Proceso de aspiración. Debe llevarlo a cabo un operador y un asistente. El operador hará la punción, mientras que el asistente cambiará los tubos conforme se llenen con líquido folicular. El bloque térmico debe estar a 37 °C. Los tubos deben de colocarse, previamente, en el bloque para que se atemperen y estén a 37° al inicio de la punción e ir cuidando que siempre se esté rellenando el bloque para que haya los suficientes tubos atemperados conforme a la cantidad de ovocitos esperada. Inmediatamente después de llenarse cada tubo de líquido folicular se entregará al laboratorio para su observación; evitar volver a colocar el tubo en el bloque térmico del quirófano.

- Lavar la aguja con 10 mL de medio de lavado, lo que favorece la eliminación de residuos en su interior.



- Para el procedimiento es necesario un operador y un ayudante; mientras el primero efectúa la punción, el ayudante se encarga del cambio de los tubos a medida que se van llenando de líquido folicular.
- Se introduce por la vagina el transductor y, con la aguja ya acoplada, se localizan el útero, los ovarios y los vasos pélvicos.
- Una vez localizado el ovario más accesible, se punciona a través del fondo de saco vaginal. Se sugieren las siguientes pautas: puncionar primero el folículo más cercano a la aguja; una vez dentro del folículo, hacer vacío; si la aspiración del folículo se interrumpe, hacer giros de 45 a 90° con la aguja durante la aspiración hasta vaciar el folículo y que se replieguen las paredes. Puncionar sucesivamente el resto de los folículos mediante el mismo método.
- Hacer una sola punción para entrar al ovario; esto reducirá el riesgo de hemorragia. Existen múltiples variaciones en cuanto a la técnica para la aspiración folicular. En la visualización de la imagen del ultrasonido puede hacerse de abajo hacia arriba o viceversa. Otra variación es la mano con la que se sujeta la aguja: el ovario derecho se aspira con la mano izquierda, el ovario izquierdo con la mano derecha, se cambia la toma en el ultrasonido para que coincidan los movimientos y evitar que se crucen las manos.
- Purgar el sistema antes y después de la aspiración folicular, siempre con solución fisiológica o medio de cultivo con HEPES a 37°C.
- Movimiento ordenado en forma de vector para traumatizar lo menos posible el ovario. Es importante colocar la aguja en el centro del folículo e ir retirándola conforme se colapsa el folículo, avanzar en dirección del mismo vector y aspirar todos los folículos que se encuentren en esa orientación. Esto deberá intentarse en un solo movimiento de vector hacia el frente, aspirar la mayor cantidad de folículos, evitando puncionar en repetidas ocasiones el ovario. Retirar la aguja hasta la pared vaginal, movilizar el transductor e identificar nuevos folículos. De la misma manera, sobre un mismo vector, aspirar los folículos que se encuentren. Este movimiento deberá repetirse individualizando la aspiración de los folículos según el tamaño y accesibilidad.
- Terminar la punción de un ovario, extraer y lavar la aguja; puncionar el otro ovario, que suele quedar más accesible después de haber puncionado el primero.
- Al finalizar la punción de ambos ovarios se visualiza, en el ultrasonido, la cavidad pélvica con insistencia en la existencia de colecciones asociadas con el procedimiento. Después de la punción es frecuente observar líquido en el fondo de saco de Douglas; se consideran normales menos de 100 mL. Si existe duda acerca de la posibilidad de hemorragia, debe mantenerse monitorizada a la paciente y volver a evaluarla por ultrasonido vaginal antes de que sea dada de alta.
- Se procede a la colocación de un espéculo vaginal para comprobar la hemostasia del sitio de punción en el fondo de saco. Si hubiera sangrado, deberá hacerse la hemostasia sobre el punto sangrante; suele ser suficiente la presión con una torunda, pero en casos necesarios se recurrirá a la sutura o electrocoagulación.

Se considera que la curva de aprendizaje de la técnica de aspiración folicular es de al menos 20 procedimientos supervisados y basados en aspectos teóricos y la observación.

Consideraciones del calibre de la aguja. Si bien algunos estudios sugieren que el uso de agujas de menor calibre y utilizar menores presiones de aspiración del líquido folicular podría reducir el dolor posoperatorio, no se ha observado una mejora significativa en la cantidad de ovocitos capturados o en la tasa de fertilización.

Aspiración y lavado folicular. La eficacia de la aspiración folicular comparada con la aspiración y el lavado folicular durante la punción folicular es tema de discusión. Algunas evidencias sugieren que el lavado folicular podría aumentar la cantidad de ovocitos recuperados, en algunos escenarios clínicos como la baja respuesta ovárica. Otros estudios indican que la aspiración sin lavado es eficaz en la mayoría de los casos porque, además, disminuye la duración del procedimiento y los requerimientos anestésicos.

La tasa de captura de folículos mayores de 16 mm deberá ser más o menos mayor al 80%. La decisión de practicar o no el lavado folicular deberá basarse en las características individuales de cada paciente y en la experiencia del centro de reproducción.

Escenarios clínicos que dificultan la aspiración folicular

- *Endometriomas.* Si inevitablemente se punciona un endometrioma será necesario lavar la aguja e irrigar generosamente el sistema, o cambiarla por una nueva.
- *Ovario retro uterino.* Este escenario es relativamente frecuente; hay ocasiones en que la simple maniobra de desplazarlo con el transductor es suficiente. Si ello no es posible, y el ovario queda fijo, se sugiere intentar accederlo mediante movilización de la paciente, presión abdominal por el ayudante o tacto bimanual. En algunos casos puede requerirse punción transuterina.

- *Ovario “móvil”.* Esta situación clínica sucede a menudo, y la “movilidad” del ovario dificulta su punción y aumenta el riesgo de hemorragia y de torsión. Se recomienda que el ayudante ejerza presión suave sobre la pared pélvica.
- *Ovarios poliquísticos.* Se asocian a hiperrespuesta a la estimulación ovárica controlada en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. Se aconseja puncionar y aspirar gran parte de los folículos accesibles de ambos ovarios. Aunque se incrementa la obtención de ovocitos inmaduros, se reduce la probabilidad de luteinización folicular y gravedad del síndrome de hiperestimulación ovárica.

Complicaciones de la aspiración folicular. El sangrado es la complicación más frecuente. El sangrado más o menos mayor de 100 mL ocurre en 0.3 al 0.6%; y en menor porcentaje la lesión de vasos sanguíneos pélvicos y la formación de hematomas retroperitoneales. La infección se registra en 0.3 al 0.6%, y teóricamente se asocia con gérmenes de la microbiota vaginal arrastrados por la aguja, o por punción inadvertida del intestino. La torsión ovárica es una complicación poco frecuente pero de consecuencias graves.

La falla en la obtención de ovocitos sucede en alrededor del 0.9% de las aspiraciones foliculares, y al descartar problemas técnicos de la punción ovárica, la ausencia de ovocitos ante buena respuesta folicular a la estimulación ovárica, podría deberse al síndrome del folículo vacío y ser consecuencia de fallas en la administración del inductor farmacológico de la ovulación.

Inspección postpunción. Al concluir la aspiración folicular, antes de retirar el transductor, debe inspeccionarse, ecográficamente, la cavidad pélvica con hincapié en las características de los ovarios, el útero, el endometrio y de líquido o colecciones pélvicas relacionadas con el proce-



dimiento. Es indispensable verificar, visualmente, la hemostasia en los sitios de punción vaginal y, de ser necesario, establecer medidas preventivas o correctivas del sangrado.

Al concluir la aspiración folicular, la paciente debe permanecer en la sala de recuperación. Cuando su estado general y los parámetros clínicos sean óptimos podrá darse de alta con indicaciones verbales y escritas personalizadas, resaltando los datos de alarma clínica de atención médica inmediata y citas subsecuentes en la consulta externa.

La aspiración folicular transvaginal guiada por ultrasonido es el método de elección para la obtención de ovocitos debido a su simplicidad, eficacia y carácter ambulatorio. Sin embargo, existen otras opciones de aspiración folicular para pacientes núbiles, como la vía transabdominal o transrectal, esta última ha mostrado buenos resultados en términos de recuperación de ovocitos, sin complicaciones y con un buen perfil de seguridad.¹⁵ Existen escenarios especiales, donde no es posible visualizar los ovarios mediante ultrasonido transvaginal o transabdominal, tal como un caso exitoso de aspiración guiada por resonancia magnética con acceso transperineal en una paciente con síndrome adherencial agudo, secundario a múltiples cirugías por enfermedad inflamatoria intestinal y reserva ovárica disminuida, con obtención de un nacido vivo con un útero subrogado.¹⁶

Sin duda alguna, la inteligencia artificial surge como una herramienta innovadora en el quehacer clínico del día a día y no es una excepción en el área de la reproducción asistida. Al respecto, se resaltan los hallazgos publicados recientemente por Hanassab¹⁷ que, mediante inteligencia artificial explicativa, encontró que los folículos con un diámetro de 13 a 18 mm son los más relevantes para obtener ovocitos maduros y lograr mayores tasas de nacimientos vivos, par-

ticularmente en mujeres menores de 35 años. En pacientes mayores de 35 años, los folículos dentro de un rango más amplio, entre 11 y 20 mm, también pueden ser efectivos. Sin embargo, los folículos más grandes, mayores de 18 mm, se asociaron con una elevación prematura de progesterona, lo que afecta negativamente los resultados en transferencias en fresco.

CONCLUSIONES

La aspiración folicular transvaginal, guiada por ultrasonido para la obtención de óvulos, es un procedimiento sencillo, reproducible, ambulatorio, con empleo de agujas de aspiración y tubos de recolección desechables y de fácil obtención, y baja incidencia de complicaciones. Se efectúa en un área contigua al laboratorio de fertilización in vitro, con participación y comunicación estrecha con los biólogos, para preservar el potencial de los óvulos. Un tratamiento de reproducción asistida requiere que el equipo de clínicos y embriólogos lleve a cabo de manera coordinada y rápida sus acciones. Es indispensable que el laboratorio de fertilización in vitro disponga de las condiciones necesarias para que, desde el momento de la recuperación, los ovocitos sobrelleven adecuadamente el proceso de fecundación y posterior desarrollo embrionario. La aspiración folicular guiada por ultrasonografía transvaginal es la técnica de elección debido a su simplicidad y eficacia. Son raras las complicaciones (0.4 a 1%), incluso en condiciones adversas como la obesidad de la paciente, los ovarios pueden visualizarse fácilmente. La aspiración a través de la vagina ofrece ventajas: la distancia hasta los folículos es corta, lo que facilita su localización; no daña la piel y es un procedimiento ambulatorio. Se necesita poco personal para llevarla a cabo. El aprendizaje es rápido y relativamente sencillo y puede hacerse, incluso, cuando hay adherencias pélvicas importantes, y es menos costosa que otras técnicas.

Recomendaciones para la preparación y técnica de la transferencia embrionaria¹⁸⁻²⁵

Prueba de transferencia embrionaria

El objetivo de la prueba de transferencia es inspeccionar algunas características anatómicas y funcionales vaginales, cervicales y uterinas con el propósito de individualizar el procedimiento técnico de la transferencia embrionaria y prevenir dificultades durante la transferencia y, con ello, contribuir al éxito del ciclo de fertilización in vitro. La prueba de transferencia puede llevarse a cabo con o sin guía ultrasonográfica, pero con las mismas condiciones que se tendrán durante la transferencia. Deben registrarse el tipo de espejo vaginal requerido, las características del cuello cervical (longitud, dirección, curvatura del ángulo cérvico-uterino, etc.), la posición uterina y la longitud de la cavidad y el tipo de catéter de transferencia. Además, consignar las alteraciones que podrían dificultar la transferencia uterina y las estrategias preventivas o correctivas correspondientes.

La prueba de transferencia puede practicarse:

- a. Antes de iniciar la estimulación ovárica en ciclos previos o, al momento de iniciar la estimulación ovárica.
- b. Previo a la transferencia embrionaria con visión ultrasonográfica para lo que se sugiere que la cánula no rebase el orificio cervical interno para no lesionar el endometrio. Si se hace en el momento de la transferencia podrá removerse el catéter interno, dejarse solo la camisa externa en la cavidad uterina e insertar el catéter con los embriones cargados a través de la misma. Con esta técnica hay menor contaminación del catéter por moco.
- c. Durante la aspiración folicular, lo que ofrece la ventaja de identificar cambios al concluir la punción ovárica y folículos

aspirados. Algunas evidencias señalan que no hay diferencias en la tasa de embarazo clínico cuando la prueba se practica antes de la estimulación ovárica en comparación con el momento de la aspiración folicular.

Está reportado que en pacientes a quienes no se les practicó la prueba de transferencia hay dificultades técnicas durante la transferencia hasta en 30% de los casos y que las tasas de implantación y embarazo son menores en las pacientes con transferencias complejas.

Se recomienda practicar la prueba de transferencia embrionaria individualizando cada uno de los casos, tomando en cuenta la experiencia de cada centro de reproducción asistida.

Preparación de la paciente

Instrucciones previas. La paciente debe acudir acompañada al centro de reproducción, con al menos dos horas de anticipación de la hora programada para la transferencia embrionaria con el fin de que los embriólogos en el laboratorio de fertilización in vitro inicien con el proceso de preparación de los embriones a transferir en tiempo y forma. Por los posibles efectos deletéreos de compuestos volátiles en los embriones se indica a la paciente que acuda sin el uso previo de cosméticos ni perfumes.⁵

Es imprescindible que la paciente revise y firme todos los consentimientos informados, necesarios para que se lleve a cabo la transferencia de embriones.

Equipo e insumos necesarios para la transferencia embrionaria

Material estéril desechable. Guantes, que pueden ser de látex o neopreno libres de talco, campos quirúrgicos, y otros instrumentos e insumos necesarios para efectuar el procedimiento.



Ecógrafo. Éste debe estar equipado con transductor transabdominal multifrecuencia (3-5 MHz). https://redlara.com/images/arq/LOE_37_Ultra_som.pdf *Catéter de transferencia.*²⁶ Sin duda alguna el catéter utilizado para la transferencia de embriones es un factor de suma relevancia en el éxito de la fertilización in vitro. Los catéteres disponibles para uso clínico 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 ecogénica, entre otras características. De acuerdo con la experiencia de cada grupo y las características de cada paciente pueden utilizarse diferentes tipos de catéteres de transferencia.

El catéter de transferencia óptimo debe ser lo suficientemente blando para evitar traumatizar el endocervix y endometrio, pero lo suficientemente maleable para dirigirse hacia la cavidad uterina siguiendo su contorno natural. Éstos incluyen los catéteres blandos de Cook (Cook Ob/Gyn, Bloomington, IN) y de Wallace. Los catéteres firmes pueden facilitar la transferencia en casos difíciles, pero pueden asociarse con mayor sangrado, traumatismo y estimulación de contracciones uterinas. Éstos incluyen el TDT (obturador metálico; Laboratoire CCD, París), Frydman (Laboratoire CCD, París), los Tomcat y Tefcat (Kendell Health Care, Hampshire, MA), y los Rocket ET cathethers (Rocket Medical, Tyne and Wear, UK).

En la actualidad se dispone de catéteres ecodensos (ejemplos: Cook Echo-tip y el Wallace Sure View) que facilitan la visualización ultrasonográfica y pueden contribuir a mejorar la técnica de la transferencia embrionaria, lo que se refleja en mejores tasas de embarazo al causar menos daño y permitir la colocación precisa de los embriones dentro de la cavidad uterina.

Los catéteres de transferencia no deben reutilizarse, para garantizar su esterilidad y el adecuado desempeño.

Consideraciones ambientales y de seguridad. Además del equipamiento específico, es fundamental asegurar que la sala de procedimientos cumpla con ciertos estándares ambientales y de seguridad:

- Control de temperatura y humedad: mantener condiciones ambientales estables es fundamental para la viabilidad de los gametos y embriones.
- Sistemas de filtración de aire (HEPA): reducen la carga de partículas y microorganismos en el ambiente, minimizando el riesgo de contaminación.
- Iluminación adecuada: debe ser suficiente para llevar a cabo procedimientos delicados sin generar calor excesivo que pueda afectar a los gametos o embriones.
- Protocolos de esterilización y asepsia: incluyen el uso de ropa estéril, desinfección de superficies y manipulación adecuada de materiales desechables.
- Personal de enfermería: la integración de la enfermería desempeña una participación decisiva en la preparación y asistencia durante el procedimiento de transferencia embrionaria:
- Preparación de la paciente: asegurar que ha seguido al pie de la letra las indicaciones preoperatorias individualizadas.
- Asistencia intraoperatoria: monitorizar signos vitales, administrar medicación según las indicaciones y asistir al ginecólogo en la manipulación de instrumentos.
- Cuidados posoperatorios: vigilar la recuperación de la paciente, proporcionar información referente a los cuidados posteriores y detectar posibles complicaciones.

La correcta dotación y preparación de la sala de procedimientos, junto con un equipo multidisciplinario bien coordinado, son fundamentales para el éxito del procedimiento de transferencia embrionaria.

Anestesia

Gran parte de los procedimientos de transferencia embrionaria se efectúan sin anestesia. En escenarios clínicos especiales (estenosis cervical, transferencias embrionarias previas fallidas, dolor-ansiedad de la paciente que dificulta el procedimiento, etc.), se sugiere sedación o anestesia local entre otras opciones.

Aspectos técnicos de la transferencia embrionaria

Preparación para la transferencia

- El médico tratante y el embriólogo que participará en la transferencia embrionaria deberán de informar a la paciente acerca de la evolución de cada uno de los embriones hasta el día de la transferencia y del destino final de cada embrión disponible (por transferir, congelables, en desarrollo y no viables).
- Cotejar los datos de la paciente con la información de los embriones antes de la transferencia y cuando esté preparada para la transferencia en la sala de procedimientos ambulatorios.
- La paciente deberá tener la vejiga semi-llena (por ejemplo, no vaciar la vejiga dos horas antes del procedimiento). Esto permitirá visualizar el útero ultrasonográficamente por vía abdominal y ayudará a rectificar el ángulo cervicouterino y facilitará la inserción del catéter. Cuando la vejiga no se llena, en algunas ocasiones es de utilidad llenar la vejiga de forma retrógrada a través de sonda vesical.
- En pocas pacientes se requerirán analgésicos, sedación o anestesia.
- Colocar a la paciente en posición de litotomía dorsal, con ligera disposición de Trendelenburg y colocar un espejo vaginal previamente lubricado con medio de cultivo o solución fisiológica tibias.
- Identificar el cuello uterino y limpiar o irrigar suavemente con un hisopo o gasa húmeda con solución fisiológica tibias o medio de cultivo. Cuando sea necesario se aspirará el moco cervical con una jeringa de insulina o con un catéter de lavado. El moco cervical excesivo puede interferir con la transferencia, por la posibilidad de retener a los embriones si obstruye la punta del catéter y, teóricamente, el moco cervical pudiera aumentar el arrastre de gérmenes a la cavidad endometrial.²⁷
- Hasta donde sea posible evitar el uso de pinzas para ejercer tracción sobre el cuello uterino, ya que teóricamente se incrementaría la contractilidad uterina, con la consecuente disminución de las tasas de éxito del procedimiento.
- En el laboratorio, el embriólogo identifica los embriones, los carga en el catéter de transferencia seleccionado con aproximadamente 20 μL de medio de cultivo, entre dos pequeñas columnas de aire, lo que potenciará la expulsión del embrión hacia la cavidad al momento de la transferencia. Los volúmenes de transferencia mayores a 60 μL se asocian con posibilidades de expulsión de embriones a la vagina, mientras que los volúmenes menores a 10 μL al parecer afectan negativamente las tasas de implantación.^{31,32}
- El catéter es delicadamente maniobrado en el canal cervical e introducido hasta 1 cm por debajo del fondo uterino, previamente establecido por histerometría



ecográfica. Todas las maniobras se llevan a cabo mientras el ayudante sigue por ecografía transabdominal el trayecto del catéter, observándose el momento mismo de la transferencia.

- La técnica para liberación de embriones varía en relación con el catéter utilizado:
 - a. En caso de recurrir a un catéter con camisa externa, éste se inserta 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.
 - b. Desplazar el catéter hacia el fondo uterino y vigilar que la punta del catéter se encuentre entre 15 a 20 mm del mismo y evitar que el catéter toque el fondo uterino. Ello no solo influye positivamente en las tasas de embarazo, si no también parece disminuir la frecuencia de embarazos ectópicos. Las transferencias efectuadas a menos de 5 mm del fondo uterino se asocian con aumento de embarazos ectópicos.
 - c. La liberación o expulsión de embriones es un procedimiento técnico ortodoxo. Se sugiere la expulsión suave y cuidadosa e inmediatamente. Mantener una presión constante sobre el émbolo hasta que el catéter se remueva por completo 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 de 5 a 10 segundos antes de remover el catéter.
 - d. El intervalo transcurrido entre la carga de embriones en el catéter y

su liberación dentro del útero debe minimizarse porque los embriones son vulnerables a la temperatura ambiental, la luz y otros agentes dentro del catéter. Intervalos mayores a 120 segundos se asocian con menores tasas de embarazo.

- e. Inmediatamente después de la liberación de embriones el catéter debe entregarse al biólogo para que se lave, se inspeccione y se descarte la posibilidad de embriones retenidos. En caso de retención de embriones, se recomienda nuevamente cargarse y efectuar su transferencia.
- El cultivo de la punta del catéter no ha mostrado utilidad clínica, y podría personalizarse desde un punto de vista riesgo-beneficio.²⁸
 - Al terminar la transferencia embrionaria se sugiere que la paciente guarde reposo al menos durante 30 minutos en la sala de procedimientos o recuperación. Es frecuente que la paciente refiera urgencia urinaria, debida a vejiga plétórica, para lo que se sugiere la micción espontánea.
 - Con algunas excepciones, después de su alta de la unidad la paciente podrá retornar a sus actividades rutinarias, incluido el ejercicio físico habitual.

Existen otras opciones técnicas de transferencia embrionaria que podrían ser de utilidad en escenarios clínicos especiales (ejemplo: cuello uterino inaccesible anatómicamente): GIFT (transferencia intratubaria de gametos), ZIFT (transferencia intratubaria de cigotos), PROST (transferencia intratubaria de estadio pronuclear) y TET (transferencia intratubaria de embriones). Es relevante señalar que en estas técnicas se requiere la integridad anatomo-funcional de las tubas uterinas.

Transferencia embrionaria con uso de transductor transvaginal²⁹⁻³²

En la actualidad existen dos formas de guía ultrasonográfica para la transferencia embrionaria. La técnica con transductor abdominal, que requiere tener la vejiga llena, generalmente toma más tiempo y genere gran incomodidad a la paciente, así como la posibilidad de una infección de vías urinarias. Además, la visibilidad del endometrio en pacientes con sobrepeso se reduce de manera muy importante y se requiere siempre de un ayudante para el manejo del transductor.

La técnica con transductor endovaginal ofrece ventajas significativas, entre ellas el requerimiento de menos tiempo pues no es necesario esperar al llenado de la vejiga. Además, la visibilidad es muy superior e incluso puede medirse con exactitud la distancia del fondo del útero al embrión (se recomienda que el embrión se deposite a una distancia de entre 1.5 a 2 cm del fondo). Otra ventaja es el hecho de no necesitar de un ayudante para la manipulación del transductor. Quizás una desventaja es el hecho de no tener el útero en posición horizontal, lo que en teoría podría dificultar algunas transferencias, pero la experiencia no ha demostrado que esto sea un impedimento. Es importante recalcar que cada médico se habitúa a cierto tipo de catéteres de transferencia y con esta técnica se puede utilizar cualquier tipo de catéter ya sea flexible, semirrígido o rígido, con camisa externa u obturador o sin él. La mejor experiencia ha sido utilizando un catéter con camisa externa semirrígida y el catéter interno muy flexible.

Esta técnica requiere de una funda de polietileno cerrada y esterilizada para cubrir el transductor endovaginal.

Una vez que la paciente se encuentra en posición de litotomía y después de haber colocado campos estériles, se procede a la colocación de un espejo vaginal para la localización del cuello uterino (se recomienda el espejo de Graves).

Posteriormente se hace una limpieza de la cavidad vaginal y del cuello uterino con dos gases y agua estéril para, al final, limpiar el exceso de agua con otra gasa estéril. Enseguida, se viste el transductor con la funda de polietileno y se introduce en la vagina para una primera revisión ultrasonográfica del útero y del endometrio, lo que puede ayudar a determinar cuántos centímetros debe introducirse la camisa externa. Enseguida, se retira el transductor para colocar la camisa externa a la distancia deseada (casi todas las camisas externas u obturadores traen un tope graduado en centímetros). Después de colocar la camisa se introduce el transductor de tal manera que la camisa queda a un lado del transductor. Se recomienda que el transductor y la camisa se manipulen con la mano no dominante y la otra mano se utilizará para introducir el catéter flexible y hacer el disparo de los embriones. La visibilidad es tal que puede observarse la punta de manera muy fácil y siempre se apreciará el disparo e, incluso, se conseguirá visualizar cuánto se desplaza la burbuja del embrión. Se recomienda que el médico sea el que introduzca y retire el catéter flexible. Después del disparo se puede, o no, esperar unos cuantos segundos para enseguida retirar el catéter que se le entrega al embriólogo, que deberá revisar para descartar que no se haya depositado el embrión. Enseguida, se procede a retirar la camisa externa con mucho cuidado lo mismo que el espejo vaginal.

Con esta técnica se han mejorado, por mucho, las tasas de embarazo y se han reducido las tasas de falla y cancelación de transferencias embrionarias.

Día de la transferencia embrionaria³³⁻³⁷

Con el desarrollo y validación clínica de los sistemas de cultivo embrionario y la aplicación de la tecnología actual, como las incubadoras trigas, las técnicas de *time lapse*, inteligencia artificial y el PGT-A, es posible el desarrollo del embrión en sus diferentes etapas hasta llegar a blastocisto.



Se recomienda mantener los embriones en cultivo extendido si se cuenta con al menos tres embriones de buena calidad morfológica en día tres.

En gran parte de los centros de México predominan las transferencias en día cinco (blastocisto) y en algunos casos aún se lleva a cabo la transferencia embrionaria en etapa de día tres (clivaje) y hasta en día 4 con resultados muy parecidos a la transferencia en día 5.

Se considera que si bien la transferencia de blastocistos ha dado buenos resultados, esta técnica no debe practicarse de manera rutinaria en todas las pacientes, sobre todo en las de edad avanzada, baja reserva ovárica o con pocos embriones disponibles (menos de 3) para transferir o baja calidad morfológica en día 3 (menos de 3).

CONCLUSIONES

La transferencia embrionaria es decisiva para un ciclo de fertilización in vitro. Su objetivo es depositar, sin traumatismo, los embriones necesarios para lograr un embarazo único. La cantidad de embriones dependerá de: la edad de la paciente, día de desarrollo y calidad morfológica de los embriones y cantidad de ciclos previos, entre otros factores. La conducta clínica siempre deberá ser individualizada. Se recomienda una prueba de transferencia previa al ciclo de fertilización, con las mismas condiciones en las que se efectuará la final para identificar situaciones que puedan dificultar el procedimiento. La transferencia se efectúa, comúnmente, guiada por ultrasonido abdominal y con la vejiga llena, para introducir el catéter y minimizar los traumatismos. Los embriones se depositan a 15 a 20 mm del fondo uterino, manteniendo presión constante sobre el émbolo hasta que el catéter es retirado muy lentamente. Se recomienda completar la transferencia en menos de dos minutos. Los catéteres blandos, con punta ecogénica, facilitan el procedimiento. El reposo posterior a la transferencia no afecta

los resultados del ciclo de fertilización. Existen otras alternativas de transferencia embrionaria en escenarios clínicos especiales, en donde deberá de personalizarse la técnica a utilizar, integrando los recursos necesarios y la capacidad profesional del operador y equipo de trabajo.

REFERENCIAS

1. Remohi J. Manual práctico de esterilidad y reproducción humana. 3a ed. México: McGraw-Hill, 2008.
2. Feichtinger W. Current technology of oocyte retrieval. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1992; 4: 697-701.
3. 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: 678-81. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)53829-1](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)53829-1)
4. KablyAmbe A, Salazar-López Ortiz C, Serviere-Zaragoza C, Velázquez Cornejo-G, et al. Consenso Nacional Mexicano de Reproducción Asistida. *Ginecol Obstet Mex* 2012; 80 (9): 581-624.
5. ESHRE Working Group on Ultrasound in ART et al. Recommendations for good practice in ultrasound: oocyte pick up¹. *Human reproduction open* 2019; 4: hoz025. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoz025>
6. Remohí Giménez J. Manual práctico de esterilidad y reproducción humana. 5.ª ed. Madrid: Panamericana, 2017.
7. Guasch E, Gómez R, Brogly N, Gilsanz F. Anesthesia and analgesia for transvaginal oocyte retrieval. Should we recommend or avoid any anesthetic drug or technique? *Curr Opin Anaesthesiol* 2019; 32 (3): 285-90. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000715>.
8. Gilboa D, Seidman L, Kimiagarov P, Noni A, et al. Why do women choose to undergo oocyte aspiration without sedation or analgesia? *Reprod Fertil* 2021; 2 (2): 89-94. <https://doi.org/10.1530/RAF20-0064>
9. Soussis I, Boyd O, Paraschos T, Duffy S, et al. Follicular fluid levels of midazolam, fentanyl, and alfentanil during transvaginal oocyte retrieval. *Fertil Steril* 1995; 64 (5): 1003-7. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)57919-9](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)57919-9)
10. Ellis DB, et al. Anaesthesia for assisted reproductive technologies. *BJA Educ* 2024; 24 (7): 254-59. <https://doi.org/10.1016/j.bjae.2024.04.002>
11. Ben-Shlomo I, Moskovich R, Golan J, et al. The effect of propofol anaesthesia on oocyte fertilization and early embryo quality. *Hum Reprod* 2000; 15: 2197-99. <https://doi.org/10.1093/humrep/15.10.2197>
12. Rogel S, Bodri D, Reshota N, García Villalba A, et al. Prospective comparison of different needle sizes (17G vs 18G) and aspiration pressures (110 vs 220 Hgmm) for egg collection in oocyte donors: randomized, pilot study.

- Hum Reprod 2023; 38 (Suppl 1): dead093.1083. <https://doi.org/10.1093/humrep/dead093.1083>.
13. Lainas GT, Lainas TG, Makris AA, XenariouMV, et al. Follicular flushing increases the number of oocytes retrieved: a randomized controlled trial, *Human Reproduction* 2023; 38 (10): 1927-37, <https://doi.org/10.1093/humrep/dead169>
 14. Wongtra-Ngan S, Vutyavanich T, Brown J. Follicular flushing during oocyte retrieval in assisted reproductive techniques. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (9): CD004634. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004634.pub3>
 15. Budak Ö, Bostancı MS, Tuna A, et al. The effect of propofol versus Dexmedetomidine as anesthetic agents for oocyte pick-up on *in vitro* fertilization (IVF) outcomes. *Sci Rep* 2021; 11: 23922. <https://doi.org/10.1038/s41598021-03177-z>
 16. Fakhri M, Fakhri A, Fawaz M, Sajjad Y, et al. Transrectal oocyte retrieval for fertility preservation in virginal women. *Reproductive BioMedicine Online* 2025; 50 (2): 104475. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2024.104475>
 17. Hanassab S, Nelson SM, Akbarov A. et al. Explainable artificial intelligence to identify follicles that optimize clinical outcomes during assisted conception. *Nat Commun* 2025; 16: 296. <https://doi.org/10.1038/s41467024-55301-y>
 18. Practice Committee of the ASRM. Performing the embryo transfer: a guideline. *Fertility and Sterility* 2017; 107 (4): 882-96. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.025>
 19. Borkar A, Shah A, Gudi A, Homburg R. Outcome of mock embryo transfer before the first IVF cycle: A randomized control trial. *Int J Reprod Biomed* 2020; 18 (11): 951-60. <https://doi.org/10.18502/ijrm.v13i11.7962>
 20. Santos MMMD, Silva AA, Barbosa ACP, Brum G, et al. Embryo placement in IVF and reproductive outcomes: a cohort analysis and review. *JBRA* 2019; 23 (3): 210-14. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20190003>
 21. McQueen DB, Robins JC, Yeh C, Zhang JX, et al. Embryo transfer training in fellowship: national and institutional data. *Fertil Steril* 2020; 114 (5): 1006-1013. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.06.004>
 22. Moradi Alamdarloo S, Razavi B, Motamedifar M, Hashemi A, et al. The effect of endocervical and catheter bacterial colonisation during *in vitro* fertilisation and embryo transfer (IVF-ET) on IVF success rate among asymptomatic women: a longitudinal prospective study. *J Obstet Gynecol* 2022; 42 (2): 333-337. <https://doi.org/10.1080/01443615.2021.1909548>
 23. Tyler, B., Walford, H., Tamblin, J., Keay, S. D., Mavrelou, D., Yasmin, E., & Al Wattar, B. H. (2022). Interventions to optimize embryo transfer in women undergoing assisted conception: a comprehensive systematic review and meta-analyses.
 24. Human Reproduction Update, 28(4), 480-500. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmac009> Human Embryo Transfer, 17-25. New Delhi: Springer India, 2015. http://dx.doi.org/10.1007/978-81-322-1115-0_4.
 25. Saravelos SH, Li, TC. (Embryo transfer techniques. *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2019; 59: 77-88. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.01.004>
 26. van Weering HG, Schats R, McDonnell J, Vink JM, et al. The impact of the embryo transfer catheter on the pregnancy rate in IVF. *Hum Reprod* 2002; 17 (3): 666-70. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.3.666>
 27. Moini A, Kiani K, Bahmanabadi A, Akhoond M, et al. Improvement in pregnancy rate by removal of cervical discharge prior to embryo transfer in ICSI cycles: a randomised clinical trial. *Aust & New Zealand J Obstet Gynaecol* 2011; 51 (4): 315-20. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2011.01318.x>
 28. Moradi Alamdarloo S, Razavi B, Motamedifar M, Hashemi A, et al. The effect of endocervical and catheter bacterial colonisation during *in vitro* fertilisation and embryo transfer (IVF-ET) on IVF success rate among asymptomatic women: a longitudinal prospective study. *J Obstet Gynecol* 2022; 42 (2): 333-37. <https://doi.org/10.1080/0144361.2021.1909548>
 29. Nakano R, Radaelli MRM, Fujihara LS, Yoshinaga F, et al. Efficacy of a modified transvaginal ultrasound-guided fresh embryo transfer procedure. *JBRA Assist Reprod* 2022; 26 (1): 78-83. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20210048>
 30. Karavani G, Ben-Meir A, Shufaro Y, Hyman JH, et al. Transvaginal ultrasound to guide embryo transfer: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2017; 107 (5): 1159-65. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.023>. Erratum in: *Fertil Steril* 2018; 109 (2): 367. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017>
 31. Mohamed HS, Ramadan W, Elsharkawy M, Ali Bayoumi Y. The role of transvaginal ultrasound guided embryo transfer to improve pregnancy rate in obese patients undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Int J Womens Health* 202; 13: 861-67. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S325557>
 32. Azimi S, Zadeh MS, Esgandari M, Abdollahzadeh FS, et al. Evaluation of the effect of embryo transfer methods on pregnancy outcomes: a retrospective study and future perspectives. *J Reprod Infertil* 2024; 25 (2): 140-47. <https://doi.org/10.18502/jri.v25i2.16008>
 33. Neri Vidaurri P, et al. Resultados de un programa de reproducción asistida con transferencia de embriones en día 4. *Ginecol Obstet Méx* 2018; 86 (9): 597-605. <https://doi.org/10.24245/gom.v86i9.2179>
 34. Fauque P, Zebina AM, Epelboin S, Coutinho AR, et al. Comparisons of cumulative live birth rates after embryo transfers at day 2/3 versus day 5/6: a French national study. *Reprod Biomed* 202; 49 (6): 104384. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2024.104384>
 35. Glujovsky D, Quinteiro Retamar AM, Alvarez Sedo CR, Ciapponi A, et al. Cleavage-stage versus blastocyst-stage embryo transfer in assisted reproductive technology. *The Cochrane database of systematic reviews* 2022; 5 (5): CD002118. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002118.pub6>
 36. Nuñez-Calonge R, Santamaria N, Rubio T, Moreno JM. Making and Selecting the Best Embryo in *in vitro* fertilization. *Arch Med Res* 2024; 55 (8): 103068. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2024.103068>



Transferencia embrionaria

Coordinador: Armando Miguel Roque Sánchez¹

Coordinador adjunto: Mónica Yazmin Olavarría Guadarrama²

Carlos Félix Arce³, Arturo Garza Morales⁴, Antonio M. Gutiérrez Gutiérrez⁵, Rosa Martha Luna Rojas⁶, Julián Ruiz Anguas⁷, Rafael Sánchez Usabiaga[†]

¹ Red LARA

² Hospital Angeles Lomas, Ciudad de México

³ CREASIS San Pedro, Monterrey, NL

⁴ Instituto de Ciencias en Reproducción Humana VIDA, Matamoros, Tamps

⁵ Instituto de Ciencias en Reproducción Humana VIDA, León, Gto.

⁶ Reproductive Medicine Associates México - RMA México, Ciudad de México

⁷ Centro de Reproducción Asistida de Toluca In FIV Metepec, Edo de México

Transferencia embrionaria

La transferencia de embriones es un paso crítico en las técnicas de reproducción asistida, especialmente en la fertilización *in vitro* (FIV). El procedimiento consiste en colocar los embriones en la cavidad uterina utilizando un catéter transcervical. Esta técnica es fundamental para el éxito de la fertilización *in vitro* y puede verse influida por diversos factores, como el diseño del catéter, el medio de transferencia y el uso de guía ecográfica.^{1,2}

El método recomendado para la transferencia embrionaria implica el uso de un catéter transcervical blando, con guía ecográfica. Por lo general, se aconseja que la paciente tenga la vejiga llena para facilitar la visualización del útero durante el procedimiento. El embrión se deposita en la parte media de la cavidad uterina, considerada la posición óptima para la implantación. El catéter se introduce de manera rápida

y firme, y se aplica presión a la jeringa durante su retiro para garantizar la correcta colocación del embrión.²

Varios estudios han explorado las modificaciones para aumentar la probabilidad de implantación exitosa. Entre ellas, el uso de la ecografía, que ayuda a ubicar con precisión el catéter y el embrión dentro del útero, así como el diseño del catéter, que puede afectar la dinámica de la transferencia.¹ Además, está demostrado que la existencia de burbujas de aire en la carga del catéter influye en la dispersión del medio de transferencia dentro de la cavidad uterina, lo que podría mejorar las posibilidades de que el embrión se implante cerca de la pared del fondo uterino.³

El procedimiento puede variar según cada especialista: algunos llevan a cabo transferencias de prueba o técnicas de *afterload*, aunque también es común la transferencia directa sin ensayo

previo. Por lo general, el embrión se libera en el tercio superior o medio de la cavidad endometrial, manteniendo una distancia de 1 a 1.5 cm del fondo uterino para optimizar los resultados de la implantación.⁴

Si bien la transferencia embrionaria es un procedimiento relativamente sencillo, su éxito depende de una técnica precisa y de considerar diversos factores anatómicos y mecánicos. Se recomienda estandarizar las prácticas con base en datos de resultados y protocolos establecidos para mejorar la formación y la consistencia del procedimiento.⁴

El objetivo de la transferencia embrionaria es depositar, en la cavidad uterina, de manera atraumática, la cantidad de embriones necesarios, resultantes de un ciclo de fertilización *in vitro*. Se utiliza un catéter especialmente diseñado para este procedimiento con el objetivo de lograr la implantación de uno de ellos y obtener, finalmente, el nacimiento de un recién nacido sano. La transferencia embrionaria es el último paso, pero decisivo, para concluir con éxito un largo proceso de reproducción asistida.

Son conocidos los factores determinantes que influyen en la implantación embrionaria: receptividad uterina, calidad del embrión y eficiencia en el procedimiento de transferencia. Una transferencia subóptima puede repercutir, negativamente, en los resultados de la fertilización *in vitro*. Durante un ciclo de fertilización *in vitro* se requieren varios pasos y, aproximadamente, 80% de los casos llegan a la transferencia embrionaria.¹ Existe abundante evidencia científica referente a la preparación y técnica de este procedimiento, y de los medicamentos y recomendaciones postransferencia que pueden mejorar el pronóstico después de la fertilización *in vitro*.

La American Society for Reproductive Medicine (ASRM) recomienda estandarizar los pasos de

la transferencia embrionaria en un protocolo formal. Además, hace hincapié en la importancia del adiestramiento médico con simuladores para mejorar la seguridad y eficacia del procedimiento.^{5,6} En este texto se revisarán los últimos, dividido en tres etapas: pretransferencia, transferencia y postransferencia.

Pre-transferencia

La transferencia embrionaria representa una de las etapas más sensibles y decisivas del proceso de fertilización *in vitro*, por lo que la habilidad técnica del operador tiene un efecto directo en los desenlaces clínicos. No obstante, múltiples estudios han señalado que muchos médicos en formación llevan a cabo una cantidad limitada de transferencias durante su residencia o subespecialidad, lo que limita su experiencia práctica. En este contexto, la ASRM ha propuesto incorporar programas de adiestramiento estructurado mediante simuladores de transferencia embrionaria. Estos dispositivos permiten la práctica repetitiva en condiciones controladas, con retroalimentación objetiva y medición de habilidades específicas como posicionamiento del catéter, precisión en la liberación del embrión, cantidad de toques al fondo uterino y duración del procedimiento. La simulación clínica se manifiesta, así, como una herramienta decisiva para estandarizar la técnica, reducir la variabilidad interoperatoria y mejorar la competencia profesional y los resultados reproductivos en los programas de fertilización *in vitro*.⁷

Prueba de transferencia

En todos los casos de fertilización *in vitro* debe practicarse una prueba de transferencia. Deben registrarse los resultados relacionados con el tipo de espejo vaginal requerido, el tipo de catéter, la longitud de la cavidad uterina y del canal cervical, además de su condición (por ejemplo, estenosis e irregularidades anatómicas y patológicas, dirección y curvatura del ángulo



cervicouterino) y destacar algún dato relevante que pudiera dificultar la transferencia embrionaria. La prueba de transferencia puede llevarse a cabo con o sin una guía ultrasonográfica, pero con las mismas condiciones que se tendrán durante la transferencia.

El objetivo de la prueba de transferencia es identificar casos que puedan resultar difíciles de transferir y determinar qué factores pueden modificarse para facilitar la transferencia embrionaria. Se evita, así, cancelar la transferencia en fresco por dificultad y traumatizar el cuello uterino y el endometrio, lo que puede afectar la tasa de embarazo. Mansour y su grupo² estudiaron 355 pacientes en quienes se practicó o no la prueba de transferencia. Encontraron que las pacientes a quienes no se les practicó tuvieron problemas durante la transferencia hasta en 30% de los casos. La tasa de embarazo e implantación en pacientes en quienes no hubo problema durante la transferencia embrionaria fue de 22.8 y 7.2%, respectivamente, comparadas con una transferencia difícil, que fue de 13.1 y 4.4%, respectivamente.

La prueba de transferencia puede ejecutarse en tres momentos: 1) antes de iniciar la estimulación ovárica, ya sea en ciclos previos o en el día dos del ciclo de estimulación; 2) inmediatamente antes de la transferencia embrionaria con guía ultrasonográfica; sin embargo, la cánula deberá avanzar únicamente pasando el orificio cervical interno para no lesionar el endometrio. Si se realiza en el momento de la transferencia se podrá remover el catéter interno, dejar solo la camisa externa *in utero* e insertar el catéter con los embriones cargados. Con esta técnica hay menor contaminación del catéter por moco.⁸ 3) En el momento de la aspiración de óvulos ésta ofrece la ventaja de identificar cualquier cambio de la posición del útero, que podría modificarse luego de que los ovarios se hiperestimulen. Un estudio retrospectivo con 289 pacientes no demostró diferencia en la tasa de embarazo clínico en curso

cuando la prueba de transferencia se practicó antes de la estimulación ovárica en comparación con el momento de la aspiración de óvulos (47.6 en comparación con 48.4%).³ No obstante, la evidencia más reciente sugiere que la prueba de transferencia no debe practicarse rutinariamente en todos los casos, sino individualizarse en función de la dificultad anticipada o anatomía compleja del cuello uterino.⁶

En caso de identificar estenosis cervical deberá inducirse una dilatación cervical mecánica o colocar laminarias para facilitar el procedimiento de transferencia embrionaria. La dilatación deberá llevarse a cabo varias semanas antes de la transferencia. La dilatación efectuada cinco días antes de la transferencia afecta, negativamente, la tasa de embarazo,^{4,9} mientras que si la dilatación se efectúa varias semanas antes de la transferencia, las tasas de embarazo no resultan afectadas.^{10,12} La recomendación del consenso es que la prueba de transferencia solo se realice antes del ciclo estimulado y exactamente en las mismas condiciones que se tendrán para la transferencia.

Transferencia

Día de transferencia

Con el desarrollo y validación clínica de los sistemas de cultivo embrionario, hoy en día es posible el desarrollo del embrión en sus diferentes etapas hasta llegar a blastocisto. De acuerdo con el proceso reproductivo fisiológico, el momento ideal para que el embrión se encuentre en la cavidad uterina es durante la etapa de blastocisto. La transferencia en etapa de blastocisto ofrece diversas ventajas: 1) oportunidad de seleccionar, de una manera más certera, embriones viables a transferir; 2) menos embriones a transferir; 3) reducción de embarazos de alto orden fetal, y 4) menos embriones a congelar, que representan un problema de almacenamiento para los laboratorios de reproducción asistida.

Los factores determinantes en la toma de decisión con respecto al día de la transferencia incluyen: a) Edad de la paciente. b) Cantidad y calidad de embriones conforme al desarrollo en los siguientes estadios embrionarios. c) Calidad del laboratorio y su técnica de criopreservación. d) Ciclos previos y su evolución. Se recomienda mantener los embriones en cultivo extendido si se cuenta con cinco o más de ellos de buena calidad morfológica en día tres.

De acuerdo con las guías de transferencia embrionaria de ESRHE en función de los avances en el cultivo embrionario y las técnicas de PGT-A, la recomendación actual es llevar a cabo la transferencia embrionaria en etapa de blastocisto, ya sea transferencia en fresco o con embriones criopreservados de manera electiva para transferencia diferida, embriones excedentes o porque se realizó PGT-A.¹³

Cantidad de embriones a transferir

La conducta clínica debe individualizarse para cada paciente con base en los factores mencionados (edad, calidad embrionaria, estadio del día de la transferencia, resultados de criopreservación) y la decisión de cuántos embriones se transferirán. Deben incorporarse a la toma de esta decisión los datos propios, la experiencia y tasas de implantación y éxito de cada centro.¹⁴ Los programas deberán vigilar sus resultados continuamente y ajustar la cantidad de embriones a transferir para minimizar resultados no deseables. El éxito de los tratamientos de fertilización *in vitro* es lograr el nacimiento de un recién nacido saludable, por lo que deberá evitarse el embarazo múltiple y, sobre todo, el de alto orden fetal (tres o más), pues este aumenta, significativamente, la morbilidad y mortalidad obstétrica y perinatal fetal.^{15,16} Esta situación obliga a transferir la menor cantidad de embriones posible, sin afectar las tasas de embarazo.

Con el propósito de disminuir los embarazos múltiples durante un ciclo de fertilización *in vitro*, diferentes y prestigiadas instituciones, como la Red Latinoamericana de Reproducción Asistida (RED LARA), la American Society for Reproductive Medicine (ASRM) y la Society for Assisted Reproductive Technology (SART) han desarrollado guías para determinar la cantidad de embriones a transferir. Estas asociaciones publicaron sus primeras recomendaciones en 1998, que coincidieron con la reducción en la tasa de embarazos de alto orden fetal.^{17,18} Las guías para transferencia embrionaria se revisaron en 2004, 2006, 2008 y 2009, 2017 2021 y 2023. Se ha propuesto que la única forma efectiva de evitar el embarazo múltiple en los ciclos de fertilización *in vitro* es mediante la transferencia de un solo embrión,¹⁹ con la consiguiente disminución en la tasa de embarazo si se recurre a ella de manera indiscriminada.^{20,21}

Como se refleja en las guías de la ASRM¹⁵ la edad de la madre es un factor importante en los desenlaces del tratamiento; sin embargo, habrá que considerar también las siguientes características, que se han asociado con un pronóstico favorable: 1) primer ciclo de fertilización *in vitro*, 2) buena calidad embrionaria de acuerdo con criterios morfológicos, 3) embriones supernumerarios de buena calidad morfológica para criopreservar y 4) pacientes con antecedentes de un ciclo exitoso de fertilización *in vitro* o fertilidad previa.

Con la adecuada asesoría por parte del profesional médico, la decisión final de la cantidad de embriones a transferir deberá tomarse junto con la pareja. Las parejas deberán asesorarse con respecto a los riesgos obstétricos, perinatales y neonatales de embarazos múltiples para facilitarles la toma de decisión acerca de cuántos embriones habrán de transferirse. En ausencia de información generada por el centro, se recomiendan estos lineamientos: a) No transferir



más de dos embriones a pacientes menores de 35 años, en etapa de blastocisto; en pacientes con buen pronóstico reproductivo deberá considerarse transferir solo un embrión. *b)* En pacientes de 35 a 37 años de edad con buen pronóstico, transferir no más de dos embriones en etapa blastocisto. *c)* En pacientes de 38 años o más, con buen pronóstico, transferir no más de dos blastocistos. *d)* En los grupos citados, con pronóstico desfavorable, estas recomendaciones pueden modificarse según el criterio médico e incrementar la cantidad a un embrión adicional como máximo. *e)* En ciclos con donación de óvulos, la edad de la donante deberá considerarse en la decisión de cuántos embriones habrán de transferirse (ESHRE recomienda un embrión). *f)* En ciclos de embriones criopreservados, la cantidad de embriones descongelados de buena calidad no deberá exceder el número recomendado de embriones en fresco en cada grupo de pacientes. *g)* En pacientes con contraindicaciones médicas u obstétricas para embarazos múltiples, deberán transferirse menos embriones que los recomendados, para minimizar el riesgo de embarazo gemelar. Deberá considerarse la transferencia electiva de embrión único. En tales casos deberá tenerse una consulta previa al tratamiento con un especialista en medicina materno fetal.²²

Transferencia electiva de embrión único

En la transferencia electiva de embrión único, en la etapa de blastocisto, éste se selecciona entre una gran cohorte de embriones de buena calidad, como lo estipula la SART. Abundan las publicaciones que han estudiado la práctica de transferencia electiva de embrión único.²³⁻²⁶ Algunos reportes han demostrado disminución en la tasa de nacidos vivos con la aplicación de transferencia electiva de embrión único en una población no seleccionada. La experiencia clínica de múltiples reportes ha confirmado que la transferencia electiva de embrión único reduce la tasa de embarazo múltiple y mantiene

las tasas de embarazo y de nacidos vivos en un grupo selecto de pacientes.²⁷ Otros autores han demostrado que la tasa acumulada de embarazo clínico permanece estable en comparación con la transferencia doble de embriones. Esto requiere un programa de criopreservación eficiente para la subsecuente transferencia de embriones únicos, que ocasione que las tasas de embarazo acumuladas por captura oocitaria no se vean afectadas.^{28,29} Los estudios aleatorios que compararon la transferencia electiva de embrión único y la doble en etapa de blastocisto no encontraron diferencia estadística significativa en cuanto a las tasas de embarazo; sin embargo, la reducción de embarazos múltiples fue de 47 a 0%.

A escala mundial, la práctica de la transferencia electiva de embrión único ha aumentado en los últimos años. Sin embargo, México ha quedado rezagado y la tasa de embarazo múltiple sigue siendo elevada en los tratamientos de fertilización *in vitro*. Esto puede deberse a múltiples factores, como el económico: a diferencia de países europeos y de Estados Unidos, en México las pacientes tienen que solventar económicamente los ciclos de fertilización *in vitro* en los que participan y buscan. Por lo tanto, incrementar al máximo su posibilidad de lograr un embarazo declinando la transferencia electiva de embrión único. Existen estudios que han demostrado mayor tasa de implantación cuando se transfieren embriones en etapa de blastocisto,^{30,31} por lo que, en caso de una transferencia electiva de embrión único, deberá optarse por un cultivo extendido; ésta es una limitante para algunos programas de nuestro país.

Con base en lo anterior puede concluirse que: *a)* La aplicación indiscriminada de transferencia electiva de embrión único a pacientes con pronóstico menor al óptimo resultará en reducción significativa de la tasa de nacidos vivos en comparación con la transferencia doble. *b)* En mujeres mayores de 38 años la transferencia electiva de embrión único puede resultar en re-

ducción significativa en la tasa de nacidos vivos en comparación con la transferencia doble. *c)* La aplicación de transferencia electiva de embrión único en un grupo selecto de pacientes con buen pronóstico puede resultar efectiva en disminuir la tasa general de embarazo múltiple.

Recomendaciones para la transferencia electiva de embrión único

a) Deberá informarse a las pacientes la disminución en la tasa de embarazo múltiple y en la de nacidos vivos, en comparación con la transferencia doble en pacientes de buen pronóstico. *b)* Puesto que la tasa acumulada de nacidos vivos después de la transferencia electiva de embrión único en fresco, seguido de la transferencia de un embrión único descongelado, es similar a la tasa de nacidos vivos después de transferencia doble de embriones en pacientes con buen pronóstico. Deberá recurrirse a esta estrategia para evitar embarazos múltiples. *c)* Deberán considerarse de buen pronóstico las pacientes de 37 años o menos, en su primer o segundo ciclo de fertilización *in vitro*, con por lo menos dos blastocistos de buena calidad disponibles para transferir. *d)* Para maximizar la tasa acumulada de nacidos vivos después de una transferencia electiva de embrión único deberá existir un programa efectivo de criopreservación. *e)* La transferencia electiva de embrión único deberá efectuarse en pacientes con contraindicación médica u obstétrica para embarazo gemelar. *f)* Realizar PGT-A (embriones euploides).

Preparación para la transferencia

a) La paciente deberá acudir a la transferencia embrionaria con la vejiga semillena (por ejemplo, no vaciarla dos horas antes del procedimiento). Esto permitirá visualizar el útero ultrasonográficamente, ayudará a rectificar el ángulo cervicouterino y facilitará la inserción del catéter. *b)* En la mayoría de los casos no se requieren analgésicos o sedación. *c)* Debe obte-

nerse información embriológica del laboratorio e informar a la paciente acerca de la evolución de cada uno de los embriones hasta el día de la transferencia y del destino final de cada embrión desarrollado (por transferir, congelables, en observación y no viables). *d)* Corroborar la identidad de la paciente antes de la transferencia y cuando esté preparada para la transferencia en el quirófano. *e)* La paciente se colocará en posición de litotomía dorsal, con ligera posición de Trendelenburg³² e introducirá un espejo vaginal, previamente lubricado con medio de cultivo. *f)* Identificar el cuello uterino y limpiar, suavemente, el exceso de secreciones vaginales con un hisopo o gasa húmeda con solución salina o medio de cultivo; aspirar el exceso de moco cervical con una jeringa de insulina o con un catéter de lavado. El moco cervical 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; el moco de la punta del catéter se relaciona con retención de embriones dentro del mismo y quizs aumente el riesgo de contaminar la cavidad endometrial.³³ *g)* Evitar el uso de pinzas para ejercer tracción sobre el cuello uterino que pueda ocasionar la liberación de oxitocina y prostaglandinas e incrementar la contractilidad uterina, con la consecuente disminución de la tasa de éxito.³⁴ *h)* Cargar los embriones en el catéter con aproximadamente 20 μ L de medio de cultivo, entre dos pequeñas columnas de aire, lo que aumentará las posibilidades de expulsión del embrión hacia la cavidad. Los volúmenes de transferencia mayores a 60 μ L pueden resultar en expulsión de embriones a la vagina,³⁵ mientras que los volúmenes menores a 10 μ L pueden afectar negativamente las tasas de implantación.³⁶

Guía ultrasonográfica

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. Un metanálisis reciente demostró que la transferencia embrionaria guiada por ultrasonido es significativamente más efectiva que la sensación clínica.³⁷ Una revisión que incluyó 17 estudios aleatorios controlados encontró que la guía ultrasonográfica aumentó la tasa de embarazo comparada con la práctica de la técnica clínica de tocar el fondo uterino.³⁸

Técnica para liberación de embriones

a) En caso de utilizar un catéter con camisa externa, éste se inserta en el orificio cervical procurando mantener la punta del catéter por dentro de la camisa para evitar que se contamine por las secreciones del cuello porque el moco cervical puede obstruir el catéter e impedir el depósito de embriones en el útero. b) Avanzar el catéter hacia el fondo uterino vigilando que la punta se encuentre a no menos de 15 a 20 mm;³⁹ acorde con la guía de ASRM del 2017 debe procurarse que la punta del catéter se ubique a más de 1 cm del fondo del útero sin tocarlo. Evitar el fondo uterino durante la transferencia de embriones no sólo mejora las tasas de embarazo sino que parece disminuir la frecuencia de embarazos ectópicos. Las transferencias efectuadas a menos de 5 mm del fondo uterino se asocian con aumento de embarazos ectópicos.⁴⁰ c) Luego de la inyección de embriones deberá mantenerse una presión constante sobre el émbolo hasta que el catéter se remueva por completo 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 algunos segundos (5 a 30) antes de remover el catéter para estabilizar el útero.⁴¹ d) El intervalo

transcurrido entre la carga de embriones en el catéter y su liberación dentro del útero debe minimizarse porque los embriones son vulnerables a la temperatura ambiental, la luz y otros agentes dentro del catéter; un intervalo mayor de 120 segundos se ha asociado con menor tasa de embarazos. e) Luego de la liberación de embriones, entregar el catéter al biólogo 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. Cuando los embriones retenidos se retransfieren, las tasas de embarazo no se ven afectadas.^{42,43}

El reposo en cama por más de 20 minutos no es necesario. El National Institute for Health and Care Excellence emitió, en 2004, la siguiente recomendación: informar a las pacientes que el reposo en cama mayor a 20 minutos postransferencia de embriones no mejora los resultados de las tasas de embarazo.⁴⁴ Múltiples estudios han demostrado que el reposo prolongado no mejora las tasas de embarazo.⁴⁵⁻⁵¹ Hace poco se demostró que la deambulacion inmediata, posterior a la transferencia embrionaria, no tiene efectos adversos cuando se compara con pacientes que permanecieron entre una y dos horas en reposo.⁵² Hay, además, nueva evidencia del beneficio de realizar ejercicio moderado en pacientes tratadas con fertilización *in vitro* y se reportan mayores tasas de implantación y nacidos vivos en ellas que en quienes permanecen en reposo relativo en casa.⁵³

Existen otros tipo de transferencias que, aunque han caído en desuso, vale la pena mencionar. Estas variantes incluyen el GIFT (transferencia intratubaria de gametos), ZIFT (transferencia intratubaria de cigotos), PROST (transferencia intratubaria de estadio pronuclear) y TET (transferencia intratubaria de embriones). Este tipo de transferencias requiere laparoscopia para depositar gametos, cigotos o embriones en el tercio distal de las trompas. Se reservan para casos en

los que la transferencia intrauterina se complica debido a un cuello uterino extremadamente difícil de acceder. Estas técnicas requieren trompas de Falopio sanas.

Catéteres para transferencia de embriones

Los catéteres de transferencia embrionaria son dispositivos estériles utilizados para la introducción de embriones a la cavidad uterina durante un ciclo de fertilización *in vitro*. Los catéteres disponibles para uso clínico 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 ecogénica, entre otras características. De acuerdo con la experiencia de cada grupo y las características de cada paciente pueden utilizarse diferentes tipos de catéteres de transferencia. Los estudios recientes demuestran que el catéter utilizado para la transferencia de embriones es un factor importante en el éxito de un programa de fertilización *in vitro*.

El tipo ideal de catéter de transferencia es lo suficientemente blando para evitar un traumatismo al endocervix o endometrio, pero lo suficientemente maleable para dirigirse hacia la cavidad uterina siguiendo su contorno natural. Éstos incluyen los catéteres blandos de Cook (Cook Ob/Gyn, Bloomington, IN) y de Wallace (Marlow Technologies, Willoughby, OH). Si bien los catéteres de doble lumen pueden facilitar ciertos casos, no existe evidencia concluyente de superioridad clínica frente a otros tipos de catéteres suaves.⁵⁴

Los catéteres firmes pueden facilitar la transferencia en casos difíciles, pero pueden asociarse con mayor sangrado, traumatismo y estimulación de contracciones uterinas. Se incluyen el TDT (obturador metálico; Laboratoire CCD, París), Frydman (Laboratoire CCD, París), los *Tomcat* y *Tefcat* (Kendell Health Care, Hampshire, MA), y los *Rocket ET cathethers* (Rocket Medical, Tyne and

Wear, UK). Una revisión demostró que los catéteres blandos tuvieron mejores resultados que los rígidos; se evaluaron las tasas de implantación, embarazo clínico y recién nacido en casa.⁵⁵ Los catéteres internos blandos dentro de una camisa externa ligeramente rígida permitieron 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 solo deberá pasar lo mínimo el nivel del orificio cervical interno. Cuando se hizo la comparación de catéteres de doble lumen con los firmes de lumen único, se encontró que los primeros lograban tasas de embarazo hasta 50% mayores. Otro factor que puede contribuir a mejores resultados de los catéteres con doble lumen es la protección de la punta del catéter interno, que evita el contacto y posible contaminación de los embriones por la microbiota cervical. Está 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 conducto endocervical.

Hace poco se propuso que los nuevos catéteres ecodensos facilitan la visualización ultrasonográfica y pueden contribuir a mejorar la técnica de la transferencia embrionaria, lo que se refleja en mejores tasas de embarazo al causar menos daño y permitir la colocación precisa de los embriones dentro de la cavidad uterina. Algunos de estos catéteres son: el Cook *Echo-tip* y el Wallace *Sure View*.

La transferencia embrionaria, catalogada como "difícil" se ha asociado con una reducción significativa en las tasas de implantación y nacidos vivos. Los datos recientes indican que, en comparación con transferencias consideradas fáciles, las complejas reducen el embarazo clínico en un 11% y los nacidos vivos en un 9%. Además, cada intervención adicional, como el uso de pinzas, estilete o dilatación, implica una disminución



progresiva del éxito del procedimiento. Esto refuerza la necesidad de adiestramiento técnico, planeación anticipada y uso de estrategias como la prueba de transferencia selectiva.⁵⁶

Postransferencia

Reposo postransferencia

El reposo posterior a la transferencia embrionaria ha sido práctica común en muchos centros; sin embargo, la evidencia actual no respalda su ventaja. Los estudios clínicos controlados y revisiones sistemáticas han demostrado que permanecer en reposo enseguida de la transferencia no mejora las tasas de embarazo clínico ni de implantación. De hecho, el reposo prolongado podría, incluso, aumentar el estrés de la paciente sin aportar ventajas reproductivas. Por ello, la guía de la ASRM (2017) recomienda permitir la deambulación inmediata enseguida del procedimiento, descartando la necesidad de reposo posterior.⁶

Medicación postransferencia

Desde que se inició la indicación de los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) en los ciclos de estimulación ovárica para fertilización *in vitro*, se advirtió la necesidad de indicar medicamentos que produjeran una adecuada transformación endometrial secretora para favorecer la implantación embrionaria. La supresión ovárica exagerada y la aspiración folicular condicionan alteraciones en la fase lútea que determinan la secreción anómala de progesterona con menores tasas de implantación. Las mutaciones ováricas resultan en concentraciones suprafisiológicas de esteroides séricos que, asociados con una disminución importante en las concentraciones de hormona luteinizante durante la fase lútea, pueden afectar, negativamente, las tasas de implantación.⁵⁷ Los antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina producen menor supresión sostenida de la hipófisis

que los agonistas, lo que sugiere que el soporte de fase lútea en ciclos con antagonistas pudiera afectarse menos que en los ciclos con agonistas. Sin embargo, Beckers y sus colaboradores⁵⁸ demostraron que la fase lútea era deficiente en pacientes que recibieron antagonistas durante la estimulación ovárica. En la actualidad, el refuerzo de fase lútea se lleva a cabo prácticamente en todas las pacientes que se tratan con fertilización *in vitro*, sin importar los medicamentos utilizados para la estimulación folicular.

Progesterona

Puede iniciarse el mismo día o al siguiente de la aspiración de óvulos por vía: a) intramuscular, en dosis de 50 mg diarios; su absorción es rápida y su depuración lenta cuando se administra en vehículo de aceite de cacahuete o aceite de oliva. La progesterona intramuscular se asocia con algunos efectos secundarios: reacción alérgica, abscesos, equimosis y dolor en el sitio de aplicación. Se tienen algunos reportes de casos de neumonía eosinofílica aguda posterior a la aplicación de progesterona intramuscular; b) vaginal, en cápsulas o gel, en dosis de 400-800 mg diarios. La vía vaginal ha ganado amplia aplicación, sobre todo por su comodidad y efectividad. La vía vaginal resulta en mayor viabilidad, debido a su efecto local y cercanía del útero. Las concentraciones que se encuentran en el endometrio son mayores, a pesar de sus bajas concentraciones séricas. La indicación de progesterona vaginal muestra cambios histológicos endometriales similares a los encontrados con la progesterona IM. c) Oral, no se recomienda por la baja biodisponibilidad; a pesar de que la hormona alcanza niveles séricos adecuados, su concentración no es muy alta en el endometrio.⁵⁹ La progesterona oral se considera menos efectiva que la intramuscular o vaginal. Los efectos secundarios del metabolismo oral de la progesterona incluyen: vértigo, molestias gástricas y somnolencia. Se disminuye la dosis de manera paulatina hasta llegar a las nueve o diez semanas

de gestación, cuando se suspende. En los casos de ovodonación, la suplementación se prolonga hasta la semana 12.

Gonadotropina coriónica humana y estrógenos

Otro de los medicamentos indicados es la gonadotropina coriónica humana (hCG), vía intramuscular, en dosis de 5,000 a 10,000 UI semanales, o la recombinante vía subcutánea, en dosis de entre 250 y 500 UI semanales. Con este medicamento se logran tasas de embarazo semejantes a las obtenidas con progesterona, pero con el inconveniente de aumentar el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica, por lo que no debe indicarse a pacientes con sospecha de padecerlo. También están indicados los estrógenos, además de la progesterona pero sin mayores ventajas que cuando no se indican. El estrógeno indicado con más frecuencia es el valeranato de estradiol, vía oral, en dosis de 4 a 6 mg diarios.^{2,60}

Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (como soporte de fase lútea en ciclos estimulados con antagonista)

Las evidencias disponibles sugieren que agregar agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina como soporte de fase lútea mejora los resultados de los tratamientos de fertilización *in vitro*^{61,62} y disminuye el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica.⁶³ El mecanismo exacto de acción no es claro. Se ha especulado que los agonistas soportan la función del cuerpo lúteo e inducen la secreción de hormona luteinizante por la hipófisis o estimulan los receptores de hormona liberadora de gonadotropina en el endometrio.⁶⁴ Tesarik y su grupo⁶² propusieron un efecto directo de los agonistas en el embrión, evidenciado por aumento de la secreción de la subunidad beta de la gonadotropina. Un estudio reportó mayor cantidad de embarazos, implantación y nacidos vivos cuando se agregaron 0.1 mg de análogos de la hormona liberadora de

gonadotropina a los 400 mg de progesterona y a 4 mg de estradiol comparado con el grupo que solo utilizó progesterona y estrógenos.⁶⁵ Un metanálisis de Kyrou y colaboradores⁶⁶ encontró que las evidencias sugieren que los análogos agregados al soporte de fase lútea aumenten, significativamente, el porcentaje de nacidos vivos. Estos resultados contrastan con un estudio anterior de Babayof y su coautores⁶⁷ en el que un grupo de pacientes con alto riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica fue tratado con soporte de fase lútea similar, con decepcionante tasa de embarazo del 6% y pérdida del 80%. Papanikolaou y su equipo⁶⁸ administraron hasta 300 UI de hormona luteinizante recombinante en días alternos, además de la progesterona, y lograron desenlaces satisfactorios de embarazo sin que ninguna paciente padeciera síndrome de hiperestimulación ovárica.

Corticoesteroides

Entre la extensa bibliografía acerca de la indicación de corticoesteroides como cotratamiento durante los ciclos de fertilización *in vitro*, se carece de adecuados diseños estadísticos y, por lo tanto, no pueden extraerse conclusiones de sus posibles beneficios farmacológicos. Se especula que la inmunosupresión lograda con corticoesteroides reduce la cantidad de linfocitos en el útero, de células inmunológicas periféricas y asesinas naturales que pudieran infiltrarse y dañar el embrión. Los datos recientes no han demostrado que agregar, rutinariamente, corticoesteroides durante la fase lútea en ciclos de fertilización *in vitro* mejore las tasas de embarazo.^{69,70} La dosis comúnmente indicada de metilprednisolona es de 5 a 15 µg durante 7 a 14 días y se inicia el día de la aspiración de óvulos.

Heparina y ácido acetilsalicílico

La idea de mejorar la implantación con dosis bajas de ácido acetilsalicílico parece práctica, pero las evidencias sugieren que agregarla podría



beneficiar mínimamente como terapia coadyuvante durante un ciclo de fertilización *in vitro*. Los mecanismos de la influencia de la heparina en los anticuerpos antifosfolipídicos y la implantación embrionaria no se entienden bien. Los estudios aleatorios, controlados, no apoyan la indicación de heparina y ácido acetilsalicílico a pacientes con anticuerpos antifosfolipídicos positivos con fallas repetidas en la implantación de embriones.⁷¹ Por ello no se recomienda su indicación sistemática a pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos y fallas repetidas en la implantación, al menos que tengan otros factores de riesgo para trombosis.

Antibióticos

A pesar de que no hay evidencia científica que sustente la indicación de antibióticos, algunos centros prescriben doxiciclina, azitromicina o ciprofloxacina durante 3 a 7 días. Se inicia el día del disparo de gonadotropina, el día de la aspiración o el día de la transferencia. La ASRM no recomienda la prescripción rutinaria de antibióticos profilácticos durante la transferencia embrionaria porque no se ha demostrado que mejoren los resultados clínicos.⁶

RESUMEN Y CONCLUSIONES

1. En todos los casos de fertilización *in vitro*, antes de la estimulación, se recomienda la prueba de transferencia, tratando de imitar las condiciones en que ésta se efectuará.
2. Llevar a cultivo extendido los casos en los que existan cinco o más embriones de buena calidad morfológica en día tres, si el laboratorio cuenta con las condiciones para realizarlo.
3. Las pacientes se catalogarán con buen pronóstico si están cursando el primer ciclo de fertilización *in vitro*, si cuentan con buena calidad embrionaria de acuerdo con los criterios morfológicos, si existen embriones supernumerarios de buena calidad morfológica para criopreservar y si tienen antecedentes de un ciclo exitoso de fertilización *in vitro* o fertilidad previa.
4. En lo que respecta al número de embriones a transferir, la conducta clínica deberá individualizarse en cada caso y la decisión final se tomará en conjunto con la pareja:
 - a. En pacientes menores de 35 años se recomienda no transferir más de dos embriones, ya sea en etapa de clivaje o blastocisto. En pacientes con buen pronóstico reproductivo deberá considerarse transferir solo un embrión.
 - b. En pacientes de 35 a 37 años con buen pronóstico se recomienda transferir no más de dos embriones en etapa de clivaje o blastocisto. El resto de pacientes de este grupo etario deberán recibir no más de tres embriones.
 - c. En pacientes de 38 años o más, transferir no más de tres embriones en etapa de clivaje o dos blastocistos.
 - d. En los grupos citados, en caso de pronóstico desfavorable, estas recomendaciones pueden modificarse según el criterio médico y puede incrementarse el número de embriones adicionales a uno como máximo.
 - e. En ciclos con donación de óvulos, la edad de la donante deberá considerarse en la decisión del número de embriones a transferir.
 - f. En ciclos de embriones criopreservados, la cantidad de embriones descongelados de buena calidad no deberá exceder la recomendada de embriones en fresco en cada grupo de pacientes.

- g. En pacientes con contraindicaciones médicas u obstétricas para embarazos múltiples deberán transferirse menos embriones que los recomendados para minimizar el riesgo de embarazo gemelar. Será necesario considerar la transferencia selectiva de embrión único. En tales casos deberá tenerse una consulta previa al tratamiento con un especialista en medicina materno fetal.
5. La transferencia electiva de embrión único deberá considerarse en pacientes con las siguientes características:
 - a. Edad menor de 37 años.
 - b. Contar con más de un embrión de buena calidad para transferencia en blastocisto.
 - c. Primer o segundo ciclo de tratamiento.
 - d. Ciclo previo con éxito de fertilización in vitro.
 - e. Receptoras de embriones en programas de donación de óvulos.
 6. La tasa acumulada de nacido vivo después de transferencia electiva de embrión único en fresco, seguido de la transferencia de un embrión único descongelado, es similar a la tasa después de una transferencia doble.
 7. Se recomienda llevar a cabo la transferencia guiada por ultrasonido abdominal y con vejiga llena, y efectuar la limpieza del cuello uterino removiendo el moco cervical en preparación para la transferencia.
 8. Se insertará el catéter de la manera menos traumática posible, depositando los embriones a una distancia de 15 a 20 mm del fondo uterino.
 9. Deberá mantenerse una presión constante sobre el émbolo hasta que el catéter sea retirado, muy lentamente, de manera simultánea con la camisa externa. Se recomienda esperar de 5 a 30 segundos antes de remover el catéter.
 10. Se recomienda completar la transferencia en un intervalo menor a dos minutos (desde cargar los embriones al catéter hasta su liberación).
 11. Se recomienda el uso de catéteres blandos con doble lumen (camisa externa) y ecogénicos.
 12. Luego de la transferencia no es necesario el reposo mayor a 20 minutos.
 13. Se recomienda iniciar con progesterona el mismo día o al día siguiente de la aspiración de óvulos, ya sea 50 mg de progesterona IM o vaginal de 400 a 800 mg diarios. Se continúa en caso de embarazo hasta la semana 9 o 10 de gestación. El reposo prolongado, después de la transferencia, no mejora las tasas de embarazo ni de implantación, por lo que se recomienda permitir la deambulaci3n inmediata tras el procedimiento.

La prescripci3n de antibióticos, corticoides y aspirina es motivo de discusi3n y, aunque no hay evidencia que sustente su indicaci3n, se ha convertido en rutinaria.

REFERENCIAS

1. Annual report: 1996 ann. rep. London, England: Human Fertilisation & Embryology Authority; 1996. 1 online resource. <https://doi.org/>
2. 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): 678-81. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)53829-1](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)53829-1)



3. Katariya KO, Bates GW, Robinson RD, Arthur NJ, Propst AM. Does the timing of mock embryo transfer affect in vitro fertilization implantation and pregnancy rates? *Fertil Steril*. 2007; 88 (5): 1462-4. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.12.057>
4. 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): 909-11. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(97\)81405-7](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(97)81405-7)
5. Toth TL, Lee MS, Bendikson KA, Reindollar RH. Embryo Transfer Techniques: An ASRM Survey of SART Practices. *Fertil Steril* 2017; 107 (4): 1003-11. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.10.040>
6. Practice Committee of the ASRM. Performing the embryo transfer: a guideline. *Fertil Steril* 2017; 107 (4): 882-96.
7. Toth TL, Lee MS, Bendikson KA, Reindollar RH, American Society for Reproductive Medicine Embryo Transfer Advisory Panel. Embryo transfer techniques: an American Society for Reproductive Medicine survey of current Society for Assisted Reproductive Technology practices. *Fertil Steril* 2017; 107 (4): 1003-11. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.10.040>
8. Neithardt AB, Segars JH, Hennessy S, James AN, McKeeby JL. Embryo afterloading: a refinement in embryo transfer technique that may increase clinical pregnancy. *Fertil Steril* 2005; 83 (3): 710-4. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.08.022>
9. Visser DS, Fourie FL, Kruger HF. Multiple attempts at embryo transfer: effect on pregnancy outcome in an in vitro fertilization and embryo transfer program. *J Assist Reprod Genet* 1993; 10 (1): 37-43. <https://doi.org/10.1007/BF01204438>
10. Glatstein IZ, Pang SC, McShane PM. Successful pregnancies with the use of laminaria tents before embryo transfer for refractory cervical stenosis. *Fertil Steril* 1997; 67(6):1172-4. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(97\)81460-4](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(97)81460-4)
11. <https://doi.org/>
12. Serhal P, Ranieri DM, Khadum I, Wakim RA. Cervical dilatation with hygroscopic rods prior to ovarian stimulation facilitates embryo transfer. *Hum Reprod* 2003; 18(12):2618-20. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh320>
13. ESHRE Guideline Group on the Number of Embryos to Transfer, Alteri A, Arroyo G, Baccino G, Craciunas L, De Geyter C, et al. ESHRE guideline: number of embryos to transfer during IVF/ICSI. *Hum Reprod* 2024; 39 (4): 647-57. <https://doi.org/10.1093/humrep/deae010>
14. Mortimer ST, Mortimer D. Quality and risk management tools. En: *Quality and Risk Management in the IVF Laboratory*. Cambridge: Cambridge University Press; 2015; 100-17. <https://doi.org/10.1017/CBO9781139680936>
15. Sart A. American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry 2009.
16. Schieve LA, Peterson HB, Meikle SF, Jeng G, Danel I, Burnett NM, et al. Live-birth rates and multiple-birth risk using in vitro fertilization. *JAMA* 1999; 282(19):1832-8. <https://doi.org/10.1001/jama.282.19.1832>
17. Guidelines on number of embryos transferred: ASRM Practice Committee Report. Birmingham: American Society for Reproductive Medicine 1998.
18. Jain T, Missmer SA, Hornstein MD. Trends in embryo-transfer practice and in outcomes of the use of assisted reproductive technology in the United States. *N Engl J Med* 2004; 350 (16): 1639-45. <https://doi.org/10.1056/NEJMs032073>
19. Coetsier T, Dhont M. Avoiding multiple pregnancies in in vitro fertilization: who's afraid of single embryo transfer? *Hum Reprod* 1998; 13 (10): 2663-4.
20. Davis OK. Elective single-embryo transfer-has its time arrived? *N Engl J Med* 2004; 351: 2440-2. <https://doi.org/10.1056/NEJMe048268>
21. van Montfoort APA, Fiddelers AAA, Janssen JM, Derhaag JG, Dirksen CD, Dunselman GAJ, 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): 338-43. <https://doi.org/10.1093/humrep/dei359>
22. Sogc C. Guidelines for the number of embryos to transfer following in vitro fertilization. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 102 (182): 203-16. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2008.01.007>
23. Sutter D, Van Der Elst P, Coetsier J, Dhont T. Single embryo transfer and multiple pregnancy rate reduction in IVF/ICSI: a 5-year appraisal. *Reprod Biomed Online* 2003; 6:464-9.
24. Gardner DK, Surrey E, Minjarez D, Leitz A, Stevens J, Schoolcraft WB. Single blastocyst transfer: a prospective randomized trial. *Fertil Steril* 2004; 81 (3): 551-5. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.07.023>
25. 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): 435-9.
26. Söderström-Anttila V, Vilksa S. Five years of single embryo transfer with anonymous and non-anonymous oocyte donation. *Reprod Biomed Online*. 2007;15 (4): 428-33. [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)60369-0](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60369-0)
27. Gerris J, Neubourg D, Mangelschots D, Van Royen K. 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: 2626-31. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.10.2626>
28. Gerris JMR. Single embryo transfer and IVF/ICSI outcome: a balanced appraisal. *Hum Reprod Update* 2005; 11 (2): 105-21.

29. Thurin A, Hausken J, Hillensjö T, Jablonowska B, Pinborg A, Strandell A, et al. Elective single-embryo transfer versus double-embryo transfer in in vitro fertilization. *Obstet Gynecol Surv* 2005; 60 (6): 376-7. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041032>
30. Gardner DK, Lane M, Schoolcraft WB. Culture and transfer of viable blastocysts: a feasible proposition for human IVF. *Hum Reprod* 2000; 15 Suppl 6:9-23.
31. Rehman KS, Bukulmez O, Langley M, Carr BR. Late stages of embryo progression are a much better predictor of clinical pregnancy than early cleavage in intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization cycles with blastocyst-stage transfer. *Fertil Steril* 2007; 87: 1041-52. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.11.014>
32. Diedrich K, Van Der Ven H, Hasani S, Krebs D. Establishment of pregnancy related to embryo transfer techniques after invitro fertilization. *Hum Reprod* 1989; 4: 111-4.
33. Awonuga A, Nabi A, Govindbhai J, Birch H, Stewart B. Contamination of embryo transfer catheter and treatment outcome in in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet* 1998; 15 (4): 198-201.
34. Mansour RT, Aboulghar MA. Optimizing the embryo transfer technique. *Hum Reprod* 2002; 17 (5): 1149-53.
35. Poindexter AN 3rd, Thompson DJ, Gibbons WE, Findley WE, Dodson MG, Young RL. Residual embryos in failed embryo transfer. *Fertil Steril* 1986; 46 (2): 262-7. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)49523-3](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)49523-3)
36. Ebner T, Yaman C, Moser M, Sommergruber M, Pölz W, Tews G. The ineffective loading process of the embryo transfer catheter alters implantation and pregnancy rates. *Fertil Steril* 2001; 76 (3): 630-2. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(01\)01980-X](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(01)01980-X)
37. 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 systemic review and meta-analysis of prospective randomized trials. *Fertil Steril* 2007; 88 (2): 333-41. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.11.161>
38. Brown J, Buckingham K, Bucket W, Abou-Setta AM. Ultrasound versus "clinical touch" for catheter guidance during embryo transfer in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 3 (3): CD006107. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006107.pub4>
39. Coroleu B, Barri PN, Carreras O, Martínez F, Parriego M, Hereter L, et al. The influence of the depth of embryo replacement into the uterine cavity on implantation rates after IVF: a controlled, ultrasound-guided study. *Hum Reprod* 2002; 17 (2): 341-6. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.2.341>
40. Gergely R. 3D/4D ultrasound-guided embryo transfer targeting maximal implantation potential (MIP) point increases pregnancy rate and reduces ectopic pregnancies. *Hum Reprod* 2010; 25. [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)62433-9](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)62433-9)
41. Mains L, Van Voorhis BJ. Optimizing the technique of embryo transfer. *Fertil Steril* 2010; 94 (3): 785-90. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.03.030>
42. Goudas VT, Hammitt DG, Damarico MA, Session DR, Singh AP, Dumesic DA. Blood on the embryo transfer catheter is associated with decreased rates of embryo implantation and clinical pregnancy with the use of in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 1998; 70 (5): 878-82. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(98\)00315-X](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(98)00315-X)
43. Nabi A, Awonuga A, Birch H, Barlow S, Stewart B. Multiple attempts at embryo transfer: does this affect in-vitro fertilization treatment outcome? *Hum Reprod*. junio de 1997; 12(6):1188-90. <https://doi.org/10.1093/humrep/12.6.1188>
44. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clinical Oncology* 2013; 31 (19). <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.2678>
45. Abou-Setta AM, Angelo D, Sallam A, Hart HN. Postembryo transfer interventions. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006567.pub3>
46. 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): 31-6. <https://doi.org/10.1007/BF01204437>
47. Amarin ZO, Obeidat BR. Bed rest versus free mobilisation following embryo transfer: a prospective randomised study. *BJOG* 2004; 111 (11): 1273-6. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2004.00346.x>
48. Botta G, Grudzinskas G. Is a prolonged bed rest following embryo transfer useful? *Hum Reprod* 1997; 12 (11): 2489-92.
49. Lambers MJ, Lambalk CB, Schats R, Hompes PGA. Ultrasonographic evidence that bedrest after embryo transfer is useless. *Gynecol Obstet Invest* 2009; 68 (2): 122-6.
50. Sharif K, Afnan M, Lashen H, Elgendy M, Morgan C, Sinclair L. Is bed rest following embryo transfer necessary? *Fertil Steril* 1998; 69 (3): 478-81.
51. Woolcott R, Stanger J. Ultrasound tracking of the movement of embryo-associated air bubbles on standing after transfer. *Hum Reprod* 1998; 13 (8): 2107-9. <https://doi.org/10.1093/humrep/13.8.2107>
52. Bar-Hava I, Kerner R, Yoeli R, Ashkenazi J, Shalev Y, Orvieto R. Immediate ambulation after embryo transfer: a prospective study. *Fertil Steril* 2005; 83 (3): 594-7. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.07.972>
53. Kucuk M, Doymaz F, Urman B. Effect of energy expenditure and physical activity on the outcomes of assisted reproduction treatment. *Reprod Biomed Online* 2010; 20 (2): 274-9. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2009.11.011>
54. Abou-Setta AM. Practice Committee of the ASRM. Performing the embryo transfer: a guideline. *Fertil Steril* 2005; 107 (4): 3114-21.



55. Abou-Setta AM, Al-Inany HG, Mansour RT, Serour GI, Aboulghar MA. Soft versus firm embryo transfer catheters for assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2005; 20 (11): 3114-21. <https://doi.org/10.1093/humrep/dei198>
56. Kava-Braverman A, Martínez F, Rodríguez I, Álvarez M, et al. What is a difficult transfer? Analysis of 7,714 embryo transfers: the impact of maneuvers during embryo transfers on pregnancy rate and a proposal of objective assessment. *Fertil Steril* 2017; 107 (3): 657-663.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.11.020>
57. Tavaniotou A, Albano C, Smits J, Devroey P. Comparison of LH concentrations in the early and mid-luteal phase in IVF cycles after treatment with HMG alone or in association with the GnRH antagonist Cetrorelix. *Hum Reprod* 2001; 16 (4): 663-7. <https://doi.org/10.1093/humrep/16.4.663>
58. Beckers NGM, Macklon NS, Eijkemans MJ, Ludwig M, et al. Nonsupplemented 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 in vitro fertilization patients after ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone and GnRH antagonist cotreatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (9): 4186-92. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021953>
59. McAuley JW, Kroboth FJ, Kroboth PD. Oral administration of micronized progesterone: a review and more experience. *Pharmacotherapy* 1996; 16 (3): 453-7. <https://doi.org/10.1002/j.1875-9114.1996.tb02977.x>
60. Gelbaya TA, Kyrgiou M, Tsoumpou I, Nardo LG. The use of estradiol for luteal phase support in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2008; 90 (6): 2116-25. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.10.053>
61. Humaidan P, Bredkjaer E, Westergaard H, Yding Andersen C. 1,500 IU human chorionic gonadotropin administered at oocyte retrieval rescues the luteal phase when gonadotropin-releasing hormone agonist is used for ovulation induction: a prospective, randomized, controlled study. *Fertil Steril* 2010; 93: 847-54. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.12.042>
62. Tesarik J, Hazout A, Mendoza C. Enhancement of embryo developmental potential by a single administration of GnRH agonist at the time of implantation. *Hum Reprod* 2004; 19 (5): 1176-80.
63. Engmann L, DiLuigi A, Schmidt D, Nulsen J, et al. The use of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce oocyte maturation after cotreatment with GnRH antagonist in high-risk patients undergoing in vitro fertilization prevents the risk of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized controlled study. *Fertil Steril* 2008; 89 (1): 84-91. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.02.002>
64. Pirard C, Donnez J, Loumaye E. GnRH agonist as luteal phase support in assisted reproduction technique cycles: results of a pilot study. *Hum Reprod* 2006; 21 (7): 1894-900. <https://doi.org/10.1093/humrep/del072>
65. Tesarik J, Hazout A, Mendoza-Tesarik R, Mendoza N, et al. Beneficial effect of luteal-phase GnRH agonist administration on embryo implantation after ICSI in both GnRH agonist- and antagonist-treated ovarian stimulation cycles. *Hum Reprod* 2006 21 (10): 2572-9. <https://doi.org/10.1093/humrep/del173>
66. Kyrou D, Kolibianakis EM, Fatemi HM, Tarlatzi TB. Increased live birth rates with GnRH agonist addition for luteal support in ICSI/IVF cycles: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011; 17: 734-40. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmr029>
67. Babayof R, Margalioth EJ, Huleihel M, Amash A, et al. Serum inhibin A, VEGF and TNFalpha levels after triggering oocyte maturation with GnRH agonist compared with HCG in women with polycystic ovaries undergoing IVF treatment: a prospective randomized trial. *Hum Reprod* 2006; 21(5): 1260-5. <https://doi.org/10.1093/humrep/dei475>
68. Papanikolaou EG, Verpoest W, Fatemi H, Tarlatzis B, et al. A novel method of luteal supplementation with recombinant luteinizing hormone when a gonadotropin-releasing hormone agonist is used instead of human chorionic gonadotropin for ovulation triggering: a randomized prospective proof of concept study. *Fertil Steril* 2011; 95 (3): 11747. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.09.023>
69. Boomsma CM, Key SD, Macklon NS. Peri-implantation glucocorticoid administration for assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): CD005996. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005996.pub4>
70. 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): 249-56. <https://doi.org/10.1097/GCO.0b013e3282f8aff5>
71. Stern C, Chamley L, Norris H, Hale L, et al. 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):376-83. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(03\)00610-1](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(03)00610-1)

Indicaciones de Diagnóstico Genético Preimplantacional- PGT

Coordinador: Alexandra Bermudez Rodriguez¹

Coordinador adjunto: Esteban Durán Boullosa²

Luis Miguel Bedia Sánchez³, Jorge Alberto Campos Cañas⁴, Esperanza Carballo Mondragón⁵, Yanet Huerta Rejero⁶, Luisa Fernanda Mariscal⁷, Carlos Navarro Martínez⁸

¹ Centro Médico ABC; Plenus Reproducción Asistida, Ciudad de México

² PROCREA, Ciudad de México

³ Hospital Angeles Lindavista; UR CREA, Ciudad de México

⁴ Instituto Nacional de Perinatología -INPer, Ciudad de México

⁵ Centro Mexicano de Fertilidad Dr. Alberto Kably, Ciudad de México

⁶ UR CREA, Ciudad de México

⁷ Laboratorio DIAGEN, Ciudad de México

⁸ Clínica de Fertilización Asistida, Centro Médico ABC, Ciudad de México

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico genético preimplantación de embriones es una prueba de tamizaje para identificar embriones con menor riesgo de alteraciones cromosómicas numéricas o estructurales, alteraciones monogénicas específicas y transferir embriones con el mejor potencial.

La primera publicación de embarazos en humanos data de 1989 con técnica de reacción en cadena de polimerasa (PCR) en pacientes con alteraciones ligadas al cromosoma X.¹

En 1993, Delhanty y su grupo publicaron uno de los primeros ensayos de diagnóstico genético preimplantación con la técnica de hibridación in situ fluorescente (FISH) para discriminar embriones masculinos, femeninos y con síndrome de Turner. Así, se empezaría a utilizar FISH para pruebas de aneuploidia y translocaciones y PCR para detectar enfermedades monogénicas.²

En 1999, los grupos de Well y Voullaire demostraron el uso de la hibridación genómica comparativa (CGH) en blastómeras humanas para verificar aneuploidias en todos los cromosomas.²

A principios del 2000, se desarrolló una nueva terminología para diferenciar el cribado de aneuploidias (PGS: Preimplantation Genetic Screening) y el diagnóstico de enfermedades monogénicas (PGD: Preimplantation Genetic Diagnosis).

En el 2004 las tres clínicas más importantes en diagnóstico preimplantatorio publicaron datos conjuntos que reportaron más de 750 nacimientos derivados de embriones, con análisis cromosómico o estudio de un gen único con tasas muy bajas de riesgo de diagnóstico errado.³ Sin embargo, los primeros estudios controlados con asignación al azar no mostraron ventajas en tasas de embarazo ni en tasas de recién nacidos vivos.^{4,5}



Hoy en día, el diagnóstico genético preimplantación de embriones es una prueba de tamizaje confiable para enfermedades monogénicas (PGT-M), rearrreglos estructurales (PGT-SR) y diagnóstico de aneuploidias (PGT-A).⁶

En tiempos más recientes se introdujeron las pruebas que tienen el potencial de diagnosticar el riesgo de transmisión de enfermedades poligénicas, el llamado PGT-P (tamizaje genético poligénico).⁷

Para estos análisis se utilizan múltiples plataformas, como los microarreglos de hibridación genómica comparativa (CGH), *arrays* de hibridación de polimorfismos de núcleo único (SNP), reacción en cadena de polimerasa digital (dPCR), PCR cuantitativa en tiempo real (qPCR) y secuenciación de nueva generación (NGS).^{8,9} Estas plataformas varían en costo y tiempo necesario para su realización. Además, han dado pie al surgimiento de hallazgos genéticos adicionales a la afección estudiada, como los trastornos monogénicos no esperados, mosaicismo cromosómico o aneuploidias parciales. Plantean distintas posibilidades en el asesoramiento genético de la pareja y en la política del laboratorio en torno de la transferencia embrionaria.¹⁰

Este consenso tiene como objetivo desglosar la información actualmente disponible relacionada con el diagnóstico preimplantatorio, desde aspectos de indicaciones y aplicación clínica, riesgos y ventajas, requerimientos en el área del laboratorio, información específica de las plataformas y métodos utilizados, con sus características, importancia del asesoramiento genético y, por último, los aspectos éticos.

De esta manera se pretende aportar una orientación apegada, lo más posible, a la realidad

actual que beneficie a las clínicas y a las pacientes.

Indicaciones de las pruebas genéticas preimplantacionales (PGT)

PGT para aneuploidias (PGT-A)

El PGT-A tiene, como objetivo principal, analizar embriones para detectar anomalías cromosómicas que pudieran causar abortos espontáneos o fallas en la implantación. La aneuploidia es más frecuente en embriones de pacientes mayores. Hay estudios que revelan que entre el 30 y 40% de los embriones de mujeres de 30 años tienen irregularidades cromosómicas, cifra que aumenta al 70 y 90% en pacientes mayores de 40 años.^{11,12,13} Al identificar embriones euploides, el PGT-A busca incrementar las posibilidades de un embarazo exitoso.¹⁴

Indicaciones

- Edad materna avanzada (más o menos 40 años): a mayor edad mayor riesgo de aneuploidias (estudio STAR:⁵ 36% de embriones aneuploides en pacientes de 35 a 40 años en comparación con 53% en mayores de 40 años).
- Rearreglo cromosómico en alguno de los integrantes de la pareja.
- Hijo previo con alguna alteración cromosómica .
- Fracaso reproductivo previo (má o menos de tres transferencias fallidas de blastocistos de buena calidad).
- Factor masculino agudo.
- A solicitud de él o la paciente o su pareja.

Diagnóstico genético preimplantación de embriones para enfermedades monogénicas (PGT-M)

El PGT-M está diseñado para parejas con alto riesgo de transmitir enfermedades monogénicas a su descendencia, incluidas las autosómicas dominantes, recesivas y ligadas a los cromosomas X e Y. Esta prueba se enfoca en variantes genéticas específicas conocidas en la familia, que permite la selección de embriones que no heredaron la variante patogénica o que son portadores sanos en el caso de enfermedades autosómicas recesivas. Su objetivo es reducir, al máximo, la generación de descendencia afectada, detectando variantes en genes como el de fibrosis quística, anemia de células falciformes, enfermedad de Huntington, síndrome de X frágil entre otras.^{12,15}

Indicaciones específicas

- Antecedente personal o familiar conocido de enfermedades mendelianas (autosómicas recesivas, dominantes o ligadas al X).
- HLA *matching*.
- Determinación de Rh.
- Enfermedades con manifestaciones variables de alta penetrancia o predisposición genética a enfermedades de inicio tardío o penetrancia incompleta.

Requisitos

- Asesoramiento genético previo por un médico especialista en genética perinatal.
- Identificación precisa de la o las variantes patogénicas o quizá patogénicas (clasificadas en Clase IV/V según la ACMG).
- Selección de la estrategia adecuada para el desarrollo de sondas específicas.

Diagnóstico genético preimplantación de embriones para rearrreglos estructurales (PGT-SR)

El PGT-SR está indicado para pacientes con rearrreglos cromosómicos estructurales conocidos, como translocaciones o inversiones entre el mismo u otro cromosoma. El objetivo es identificar embriones sin ganancias o pérdidas en las regiones cromosómicas implicadas y dependiendo de la estrategia de PGT utilizada, identificar los embriones portadores del rearrreglo estructural equilibrado, que pudieran provocar abortos espontáneos o alteraciones cromosómicas en los nacidos vivos. Al identificar esas alteraciones, el PGT-SE pueden reducir el riesgo de tener rearrreglos cromosómicos equilibrados o desequilibrados en la descendencia.^{11,12,13}

Indicaciones

- Portadoras de translocaciones balanceadas (recíprocas o robertsonianas): riesgo de embriones desbalanceados.
- Inversiones y translocaciones cromosómicas complejas.
- Microdeleciones o microduplicaciones patogénicas .
- Antecedente de hijos con alteraciones cromosómicas por rearrreglos estructurales.

PGT para enfermedades poligénicas (PGT-P)

El diagnóstico genético preimplantacional para enfermedades poligénicas (PGT-P) es una técnica de tamizaje genético diseñada para evaluar el posible riesgo de enfermedades complejas y multifactoriales en embriones creados mediante fertilización in vitro. A diferencia del diagnóstico genético preimplantacional (PGT) tradicional, que se centra en enfermedades monogénicas o anomalías cromosómicas, el PGT-P evalúa



múltiples variantes genéticas asociadas con enfermedades multifactoriales comunes.¹⁶

Si bien su nombre hace referencia a enfermedades poligénicas, en realidad es una mala utilización del concepto porque esto implicaría que solo intervienen factores genéticos. Para las enfermedades que se estudian, el medio ambiente juega un papel igual o más relevante que las diferentes variantes en regiones a lo largo del genoma, por lo que en realidad son padecimientos multifactoriales. Estos polimorfismos, o regiones de mayor susceptibilidad, son población específica. En la actualidad, las bases de datos utilizadas solo incluyen población de Europa y Estados Unidos, por lo que asumir que pudiera transpolarse a otra población, sería un error.

Esta estrategia de tamizaje aún está en fase de investigación, por lo que no hay elementos suficientes para justificar su indicación clínica y, menos, si no se hace previamente un estudio de ancestría en donde se confirme que las regiones analizadas son representativas para esa pareja. Es indispensable llevar a cabo el asesoramiento genético previo a la solicitud del estudio para asegurar que la pareja o persona comprenda que se trata de un estudio de tamizaje y que la información que se obtenga no tendrá traducción clínica en caso de que ese embrión se transfiera y de origen a un neonato.

El PGT-P utiliza puntuaciones de riesgo poligénico (PRS) para estimar la probabilidad relativa de que un embrión resulte con una enfermedad específica en etapas posteriores de su vida. Es importante destacar que las PRS no son determinantes: proporcionan una evaluación probabilística del riesgo basada en el efecto combinado de numerosas variantes genéticas.

La clínica de fertilización in vitro, en consulta con los futuros padres y el médico genetista, prioriza los embriones con la menor puntuación de

riesgo poligénico para su transferencia al útero. Los del PGT-P deben utilizarse para fundamentar la selección de embriones, no para obligar a descartar los embriones con mayor riesgo. Así mismo, que la disminución de riesgo de determinada enfermedad difícilmente será aislada y puede coexistir en un embrión con aumento de riesgo de alguna otra.

Ventajas del tamizaje diagnóstico preimplantacional - PGT

1. Aumenta la probabilidad de un embarazo euploide.
2. Disminuye la probabilidad de abortos secundarios a una alteración cromosómica.
3. Disminuye el riesgo de heredar enfermedades monogénicas específicas (PGT-M).

Desventajas de PGT

1. Falsos positivos y desecho de embriones.
2. Riesgos del procedimiento invasivo.
3. Altos costos y problemas de accesibilidad.
4. Resultados inciertos a largo plazo.

Mosaicismo embrionario

El mosaicismo se define como la coexistencia de dos o más líneas celulares originadas de un mismo cigoto.¹⁷ La bibliografía reporta una incidencia de embriones mosaico desde 1 hasta 40%¹⁸ y es consecuencia de errores mitóticos ocurridos después de la fertilización.

Componentes del espermatozoides, como varias proteínas asociadas al centrómero, juegan un papel relevante en los mecanismos de segregación en los estadios posfertilización. Está demostrado que las muestras espermáticas muy

afectadas se asocian con mayor incidencia de blastocistos mosaico.¹⁹

Se carece de un consenso que demuestre su causa asociada con el diagnóstico genético preimplantacional, pero se cree que las condiciones del cultivo embrionario pueden ser parte del origen, la concentración de oxígeno, fluctuaciones en la temperatura y diferencias en la composición del medio de cultivo pueden afectar la segregación de los cromosomas. Está demostrado que las altas concentraciones de oxígeno incrementan los eventos de no disyunción en el modelo de ratón.²⁰ Otra causa pueden ser los métodos de inseminación, Palmerola y coautores sugieren que la fertilización *in vitro* genera una tendencia para tener mayor incidencia de mosaicismo que con ICSI.²¹

La influencia de la estimulación ovárica en la generación de embriones mosaico aún se encuentra en pleno debate, Munne y colaboradores afirman que existe un efecto en la tasa de mosaicismo,²² mientras que Alba Cascales y su equipo²³ no encontraron ninguna asociación con la estimulación. Además, la técnica durante la biopsia se ha propuesto como una posible causa de mayor incidencia en la génesis de embriones mosaico. Existen dos protocolos, que son los más utilizados para llevar a cabo la biopsia de trofoectodermo. El primero implica un disparo de láser en la zona (ZP) en el embrión de día 3 para que en el quinto día se tome la biopsia en sus células herniadas. En el segundo se practica la biopsia en el quinto o sexto día con láser sobre la zona.²⁴ Xiong reportó un 19.5% en comparación con 8.2% de incidencia de embriones mosaico en favor de la biopsia en el día 5 o 6.¹⁷

En el ensayo STAR, Munne y su grupo²⁵ reportó una incidencia de aneuploidias del 49% (inusualmente elevado) y no demostró utilidad alguna en pacientes menores de 35 años. Esos investigadores reportaron una incidencia de aneuploidias cuando se informaron mosaicos en

límites del 33 al 72%. Los laboratorios que no incluyeron mosaicos reportaron una incidencia de 0 al 43% de aneuploidias en grupos de edades similares.

Desventajas del diagnóstico de mosaicismo embrionario

1. *Falsos positivos.* La evidencia demuestra que el diagnóstico de mosaicismo no es preciso. Los rangos acerca de la cantidad de copias para establecer el diagnóstico no son certeros. El grado de mosaicismo en las células del trofoectodermo tampoco predice el potencial de embarazo del embrión. En diversas ocasiones, las diferencias en los desenlaces clínicos se originan en que múltiples embriones considerados mosaico, en realidad nunca lo fueron.

Falsos negativos. Múltiples embriones designados como mosaico por el número de copias al final resultaron aneuploides cuando se tomó una biopsia por segunda ocasión. Popa y colaboradores comparan embriones evaluados con dos plataformas diferentes. En un inicio, los embriones que fueron identificados mosaico por secuenciación de próxima generación (NGS) se reevaluaron con la plataforma de polimorfismo de un solo nucleótido (SNP).²⁶ El resultado mostró que, mientras la plataforma basada en NGS detecta anomalías cromosómicas mediante la medición de variaciones en el número de copias, y por ello identifica mosaicos en función de umbrales de cantidad de copias, el método basado en SNP *array*, mediante genotipificación y carteo cromosómico (*karyomapping*), permite determinar el origen de la aneuploidia, diferenciando con mayor precisión entre errores meióticos y mitóticos. En específico, de los 141 embriones clasificados como mosaico por NGS que se analizaron en este artículo, el 32.6% (46 de 141) demostraron tener un error de origen meiótico. Esto ayuda a entender, en consecuen-



cia, que la secuenciación de próxima generación puede confundir errores meióticos (que afectan a todas las células) con mosaicos, afectando la sensibilidad y la especificidad del diagnóstico, mientras que el resultado basado en SNP aporta una herramienta esencial para clasificar correctamente el tipo de error cromosómico.²⁶

2. *Autocorrección embrionaria.* Varios grupos proponen la “autocorrección” de los embriones. Los modelos en los que basan esta información están alejados del estado real de la naturaleza. Pero, conociendo que el mosaicismo se origina en una no disyunción es importante señalar que esta, a su vez, resulta en una aneuploidia recíproca complementaria y con frecuencia en un cromosoma único. Esto cuestiona, seriamente, la credibilidad acerca de los embriones con múltiples aberraciones, llamados caóticos. Una mejor interpretación de los embarazos logrados después de la transferencia de embriones mosaico es que estos nunca fueron mosaico, siempre fueron euploides.²⁵

Existen varias controversias acerca de los mosaicos, en favor de la plataforma de *array*-SNP ya que analizan miles de polimorfismos que, teóricamente, genera menos “ruido” y se consigue un análisis más fidedigno de la composición genética del embrión.²⁷ Lo anterior sugiere una superioridad sobre las plataformas de secuenciación de próxima generación que, por generar más “ruido”, incrementan de manera sustancial los diagnósticos de embriones mosaico.

Los estudios multicéntricos, como el publicado por Biotti y colaboradores²⁸ concluyen todo lo contrario: afirman que después de transferir 1,000 embriones mosaico tienen suficiente evidencia para calificar los rangos de mosaicismo y están a favor de la transferencia de muchos de ellos basados en la calificación según estos rangos.

Requerimientos básicos al interior de un laboratorio de fertilización in vitro para tomar una biopsia embrionaria y efectuar la subsecuente evaluación genética

Para llevar a cabo un análisis del embrión desde el punto de vista cromosómico o génico, resulta indispensable, por lo menos hasta ahora, el tomar una biopsia de blastómeros en células de trofoectodermo en día 5, 6 o 7 posterior a la fecundación. La recomendación de tomar la biopsia en el estadio de blastocisto deriva de la evidencia que demuestra un menor daño, disminución significativa de mosaicismo cromosómico y, en su conjunto, un mejor potencial de implantación.^{29,30}

Para implementar la biopsia de blastocistos con los desenlaces deseados, resulta indispensable el contar con altos controles de calidad en lo que se refiere a medios de cultivo, incubadoras trigas o de baja tensión de oxígeno, calidad y recambio de aire, entre las principales recomendaciones, para conseguir tasas de formación de blastocistos por encima del 50%. Aunado a ello, es necesario contar con personal altamente capacitado en técnicas de micromanipulación, no solo de embriones sino también de células individuales, lo que permitirá minimizar cualquier daño al embrión, pérdida de células biopsiadas o fallas en la aplicación de las diferentes técnicas de diagnóstico requeridas (fundamentalmente la amplificación de ADN). Es así como se recomienda que el embriólogo o embriólogos responsables de tomar las biopsias embrionarias cuenten con una experiencia práctica de haber efectuado, al menos, 50 biopsias embrionarias supervisadas. Además, la clínica debe asegurarse que el laboratorio de genética con el que trabaja cuente con una certificación internacional para las pruebas que ofrece.^{30,31,32}

La técnica de biopsia embrionaria consiste en hacer una pequeña incisión en la zona pelúcida mediante pulsos láser en estado de blastocisto,

para ello se requiere de un equipo fijo o portátil acoplado al microscopio donde se lleva a cabo la micromanipulación. En los casos donde se toma la biopsia en estadio de blastocisto, una vez que se visualiza un grado de expansión adecuado del embrión, así como la formación de masa celular interna y diferenciación del trofoectodermo, se toma la biopsia de células del trofoectodermo a través del sitio donde se hizo la incisión y por donde de forma ideal se inicia el proceso de eclosión. Resulta importante en la micromanipulación, minimizar el tiempo para la toma de la biopsia. Una vez obtenido el fragmento de trofoectodermo se lleva a cabo la técnica de *tubing* que consiste en lavar la muestra obtenida empleando el medio suministrado por el proveedor de servicios genéticos y colocarla en los microtubos, previamente rotulados para ser entonces remitidos al laboratorio de genética para su respectivo análisis.^{11,29}

Para minimizar riesgos de contaminación con ADN espermático o con células de la granulosa, se recomienda realizar, preferentemente, el procedimiento de ICSI. En caso de practicar la técnica de inseminación tradicional, se recomienda efectuar una limpieza exhaustiva del *cumulus* antes de tomar la biopsia.^{29,31} En este mismo sentido se sugiere que para el proceso de *tubing* se utilice bata y guantes estériles y, efectuarlo en todo momento la transferencia de muestras (placa de biopsia a microtubos) en campana de flujo laminar.³³

Es necesario que el laboratorio de embriología cuente con sistemas de cultivo extendido óptimos para practicar estos procedimientos, además de un excelente programa de vitrificación, donde la tasa de supervivencia supere el 95%. En los casos donde se requiera tomar una nueva biopsia debido a fallas de amplificación de ADN o a resultados no concluyentes, debe tomarse en cuenta la calidad del embrión y poner especial atención en la desvitrificación y revitrificación.^{3,4}

A manera de síntesis, el equipamiento básico para tomar biopsias consiste en: estación de trabajo (campana de flujo laminar calefactada, microscopio estereoscópico), microscopio invertido (con termoplatina y sistema de Hoffman) equipado con micromanipuladores, sistema láser, congelador (-20 °C, si las muestras se mantienen por poco tiempo (una semana); o ultracongelador (-70 °C), que es lo recomendable para muestras almacenadas por mayor tiempo. De manera ideal, se recomienda contar con un área exclusiva para llevar a cabo las biopsias y transferencia de muestras (*tubing*), o bien, que, al momento de tomar la biopsia, sea el único procedimiento programado, ya que requiere de plena concentración, tiempo y, especialmente, una limpieza específica de todo el equipo e instrumental para evitar contaminación.^{11,12,14,34}

Método de PGT

Existen diferentes métodos para el análisis embrionario mediante PGT, cada uno con ventajas y desventajas que deben considerarse para seleccionar la mejor opción para cada caso de forma individualizada.

La parte inicial del proceso de PGT es la amplificación del genoma completo (WGA, Whole Genome Amplification) y es una técnica decisiva en el análisis embrionario que permite obtener suficiente ADN a partir de la pequeña cantidad extraída en la biopsia embrionaria. Existen diferentes métodos de WGA y la selección de la estrategia adecuada permitirá mejores resultados. Enseguida se detallan sus diferencias principales:

- 1. MDA (Multiple Displacement Amplification)**
- 2. WGA convencional (basado en PCR, como DOP-PCR o MALBAC)**



Comparación general

Característica	MDA	WGA Convencional (DOP-PCR / MALBAC)
Enzima utilizada	ϕ 29 DNA polimerasa	Taq polimerasa u otras variantes
Mecanismo de amplificación	Desplazamiento en cadena	PCR (ciclos térmicos)
Cobertura del genoma	Alta y uniforme	Variable (depende del método)
Sesgo de amplificación	Puede haber amplificación preferencial	Mayor sesgo en DOP-PCR, moderado en MALBAC
Fidelidad	Alta (baja tasa de error)	Baja-moderada (más errores por Taq)
Tiempo de amplificación	4-6 horas	2-3 horas
Mejor para...	Secuenciación profunda y análisis estructural	Detección de CNVs y análisis de número de copias

CONCLUSIÓN

- **MDA** es ideal cuando se requiere alta fidelidad y cobertura uniforme del genoma, aunque con mayor sesgo en la detección de CNVs.
- **WGA convencional (DOP-PCR o MALBAC)** es más rápido y útil para el análisis de la cantidad de copias, aunque con menor precisión en la conservación de la secuencia.

La elección del método depende del tipo de análisis genético que se necesite (**PGT-A/SR/M**) y de las condiciones de la muestra embrionaria. Una vez amplificado el genoma completo, se selecciona la estrategia de análisis. En algunos casos, particularmente en NGS, el proceso de WGA se hace en paralelo con la preparación de los fragmentos de ADN por lo que no puede escogerse cuál estrategia utilizar.

El análisis de **PGT-A (aneuploidias)** y **PGT-SR (reordenamientos estructurales)** puede efectuarse con diversas técnicas de microarreglos

y secuenciación. Entre ellas, el **microarreglo de CGH (array-CGH)**, el **microarreglo de SNP (array-SNP)** y la **secuenciación masiva (NGS, Next-Generation Sequencing)** son las principales opciones.

PGT-A (aneuploidias) y SR (rearrreglos estructurales)

Evalúa la cantidad de cromosomas en un embrión para detectar aneuploidias (alteraciones numéricas) o alteraciones en la conformación o estructura de los cromosomas

Técnicas

Microarreglos:

- *Array-CGH (Comparative Genomic Hybridization Array)*
- *Array-SNP (Polimorfismo de nucleótido simple)*

NGS (Next-Generation Sequencing)

- *Baja cobertura - Low pass*

- Mediana cobertura - Medium pass
- Alta cobertura - High pass

Comparación general

- **Low-pass NGS** es la opción más costo-efectiva para gran parte de los casos de PGT-A, con suficiente precisión para detectar aneuploidias.
- **Mid-pass NGS** es una opción intermedia para casos en los que se sospecha mosaicismos embrionario o se requiere mayor resolución.
- **High-pass NGS** es ideal en casos complejos donde se necesita la máxima resolución para alteraciones cromosómicas menores.
- **NGS + SNP array** es la mejor opción en pacientes con sospecha de **disomía uniparental (UPD)** o cuando se combina con **PGT-M** para analizar enfermedades monogénicas.

Comparación general

Mid-pass NGS	1x - 5x	Sí	Mejor resolución	Moderado (~20-30%)	No	Medio	Intermedio
Estrategia	Profundidad de Lectura	Detección de Aneuploidías	Detección de CNVs	Detección de Mosaicismos	Detecta DUP	Costo	Tiempo de Análisis
Low-pass NGS	0.1x - 1x	Sí	Limitado (>10 Mb)	Parcialmente (>30%)	No	Bajo	Rápido
High-pass NGS	>10x	Sí	Alta resolución (<10 Mb)	Alta precisión (<20%)	Parcialmente	Alto	Lento
NGS + SNP array	Variable	Sí	Alta resolución	Alta precisión	Sí	Muy Alto	Lento

La selección de la estrategia depende del presupuesto, la infraestructura del laboratorio y las necesidades clínicas específicas de cada paciente en el contexto de reproducción asistida.

PGT-M (afecciones monogénicas)

Se utiliza para detectar mutaciones específicas en genes que causan enfermedades hereditarias. La elección de la prueba a practicar dependerá de la técnica de WGA utilizada y del gen que se quiera analizar.

• **Técnicas**

- PCR multiplex
- PCR multiplex triple primer
- MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification)
- SANGER con/sin SNP informativos
- NGS – diseño de haplotipos
- Microarreglos – diseño de haplotipos



Consideraciones para elegir una estrategia

1. **Estandarización de técnicas:** definir la metodología óptima según la indicación clínica.
2. **Accesibilidad y costos:** evaluar la viabilidad económica para la aplicación en centros públicos y privados.
3. **Ética y regulación:** garantizar que el uso del PGT respete normativas bioéticas y de protección embrionaria.
4. **Personal capacitado:** asegurar la formación continua en técnicas avanzadas de genética reproductiva.
5. **Asesoramiento genético:** asegurar un asesoramiento genético no sesgado por un genetista perinatal en toda persona que vaya a realizar PGT.

Asesoramiento genético

El asesoramiento genético por un médico genetista perinatal es un paso fundamental para cualquier pareja o persona que vaya a recibir tratamientos de reproducción asistida, en especial cuando se trata de procedimientos de alta complejidad, como la fertilización in vitro (FIV). Este proceso permite evaluar los antecedentes familiares y personales para detectar posibles causas y riesgos genéticos que podrían afectar los resultados de estos procedimientos y la salud del futuro neonato.

El procedimiento genético en pareja, o individual, permite descartar o confirmar afecciones genéticas que interfieran en la búsqueda de embarazo dando tranquilidad y certeza de los procesos que deben practicarse, disminuyen los intentos fallidos y, en conjunto con la paciente-pareja, embriólogo y biólogo de la reproducción permite dirigir las estrategias adecuadas para ese caso en particular.

Un genetista especializado puede explicar, con claridad, las diferencias, ventajas y desventajas de los distintos estudios genéticos, así como los resultados de estos y orientar acerca de la mejor estrategia para seleccionar embriones viables, al reducir la posibilidad de afectaciones genéticas esporádicas o hereditarias y mejorar las tasas de éxito del tratamiento. Además, el asesoramiento genético brinda a los futuros padres la información necesaria para tomar decisiones informadas de su futuro reproductivo, asegurando que comprendan las limitaciones e implicaciones éticas del PGT en todas sus variantes.

Es fundamental considerar que la alta especialidad en genética médica perinatal no se limita a solicitar un estudio, sino que requiere de una selección de las pruebas dentro del contexto individual y en pareja, así como una interpretación rigurosa en el contexto clínico adecuado.

Ética en PGT y selección no médica de sexo

El fundamento inicial del PGT era poder detectar los embriones aneuploides, y con ello disminuir la tasa de abortos y el tiempo para lograr un embarazo; sin embargo, ha fallado en demostrar su efectividad, por lo que debería reservarse su uso a condiciones específicas y previo asesoramiento genético.³⁵

Los principales conceptos éticos a tomar en cuenta para cualquier intervención médica son: beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia.³⁶ A este respecto, y como ya se mencionó, esta técnica no ha demostrado un beneficio claro; pudiera alterar la capacidad del embrión para desarrollarse adecuadamente por la manipulación y remoción de células. Puede generar una sobrecarga de información a los futuros padres, alterando su posibilidad de toma de decisiones, y puede generar un sesgo al aplicarse solo en determinadas parejas por sus altos costos y no cobertura social o en seguros médicos.^{37,38}

PGT-M. En este caso específico se considera que la técnica puede generar un beneficio importante. Hay que tomar en cuenta la necesidad de individualización de cada caso y el asesoramiento genético, así como los requerimientos de ésta, y sus potenciales limitaciones por la complejidad inherente a la enfermedad, ya que buscar un variante en específico no descarta que existan otras variantes a un gen, o incluso diversos genes con fenotipos similares o distintos.¹⁰

PGT-P. Es una técnica de reciente aparición y limitada solo a algunos centros, llamada también “tamizaje poligénico”. Se utiliza para evaluar el “riesgo genético” del individuo para padecer la enfermedad o característica en cuestión sin tomar en cuenta que se trata de afecciones multifactoriales y no exclusivamente genéticas. Es de las técnicas más puestas en duda por la posibilidad o presión para la creación de “recién nacidos de diseñador”, favorecer ideas sexistas, racistas y segregacionistas, discriminación social o laboral. Así mismo es una preocupación vigente la sobreestimación de su efecto positivo porque el riesgo absoluto es población dependiente. En la actualidad, solo estudiado en población europea y aún en esos casos solamente tiene disminuciones discretas, que generan una visión falsamente centrada en la genética, minimizando el aporte del ambiente, estilo de vida, etc., en la aparición de enfermedades complejas.³⁵

Selección no médica de sexo. Esta aplicación de la tecnología es, por demás, controvertida porque evita la transferencia de embriones sanos y normales al no ser del sexo buscado³⁹ (puede reforzar la inequidad, discriminación, y alterar los radios genéricos poblacionales.⁴⁰

CONCLUSIONES

Se carece de evidencia para establecer el diagnóstico genético preimplantacional (PGT-A) de manera rutinaria en todos los ciclos de fertilización in vitro. El asesoramiento genético

es indispensable para la práctica de cualquiera de las técnicas relacionadas con diagnóstico preimplantatorio en los embriones, para conocer el alcance y sus limitaciones.

La edad materna avanzada (igual o mayor a 40 años), rearreglos cromosómicos en alguno de los integrantes de la pareja, hijo previo con alguna alteración cromosómica, factor masculino agudo, y la solicitud de los padres son indicaciones para el diagnóstico genético preimplantacional.

Las indicaciones para PGT-M incluyen: antecedente personal o familiar conocido de enfermedades mendelianas, *HLA matching*, determinación de RH, y afecciones con manifestaciones variables de alta penetrancia o predisposición genética a enfermedades de inicio tardío o penetrancia incompleta.

Las indicaciones para PGT-SR incluyen: portadores de translocaciones balanceadas, inversiones y translocaciones cromosómicas complejas, microdeleciones o microduplicaciones patológicas y antecedente de hijos con alteraciones cromosómicas por rearreglos estructurales.

El PGT-P no cuenta, en la actualidad, con la suficiente información para considerar su uso como relevante, y menos aún en nuestra población, al basarse en estudios de población sajona y analizar afecciones multifactoriales en las que el medio ambiente y estilo de vida juegan un papel igual o más importante que las variantes genéticas estudiadas.

La transferencia de embriones mosaico debe dejarse como última opción de transferencia. Siempre debe ir acompañada de asesoramiento genético de manera tal que la paciente o la pareja conozcan con claridad el posible desenlace de la o las aneuploidias detectadas, y conocer las opciones de diagnóstico prenatal en caso de embarazo.



En relación con el método utilizado, para PGT-A puro (aneuploidias y mosaicismo), NGS *high-pass* es la mejor opción para mejorar la resolución.

Para PGT-SR (translocaciones estructurales), el microarreglo de SNP sigue siendo más eficiente porque detecta translocaciones equilibradas sin necesidad de análisis complementarios. En muchos casos, la mejor estrategia puede ser una combinación de ambos métodos, dependiendo del caso clínico.

Una vez más, el asesoramiento genético por parte de un genetista perinatal permite seleccionar la prueba adecuada según el caso en específico.

La elección depende del tipo de alteración cromosómica que se busque, la infraestructura del laboratorio y los costos asociados.

REFERENCIAS

- Handyside AH, Kotogian EH, Hardy K, Winston RM. Pregnancies from biopsied preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature* 1990; 344: 768-770. <https://doi.org/10.1038/344768a0>
- Delhanty JDA, Griffin DK, Handside AH, Harper J, et al. Detection of aneuploidy and chromosomal mosaicism in human embryos during preimplantation sex determination by fluorescent in situ hybridization, FISH. *Human Molecular Genetics* 1993; 2 (8): 1183-85. <https://doi.org/10.1093/hmg/2.8.1183>
- Verlinsky Y, Cohen J, Munne S, Ginaroli L, et al. Over a decade of experience of preimplantation genetic diagnosis: A multicenter Report. *Fertil Steril* 2004; 82: 292-94. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.09.082>
- Mastenbroek S, Twist M, van der Veen F, Repping S. Preimplantation genetic screening; a systematic review and meta-analysis of RCTs. *Human Reprod Update* 2011; 17 (4): 454-66. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmr003>
- Rubio C, Bellver J, Rodrigo L, Bosch E, Mercader A, Vidal C et al. Preimplantation genetic screening using fluorescence in situ hybridization in patients with repetitive failure and advanced maternal age: Two randomized trials. *Fertil Steril* 2013; 99:1400-7. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.11.041>
- Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Human Reproduction* 2017; 32 (9): 1786-1801. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex234>
- Treff N, Marín D, The “mosaic” embryo: misconceptions and misinterpretations in preimplantation genetic testing for aneuploidy. *Fertil Steril* 2021; 116, 5: 1205-11. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.06.027>
- Chen HF, Chen M, Ho HN. An overview of the current and emerging platforms for preimplantation genetic testing for aneuploidies (PGT-A) in in vitro fertilization programs. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2020; 59 (4): 489-95. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2020.05.004>
- Coonen E, Rubio C, Christopikou D, Dimitriadou E, et al. ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the detection of structural and numerical chromosomal aberrations†. *Hum Reprod Open* 2020; 2020 (3): 1-20. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa017>
- Giuliano R, Maione A, Vallefouco A, Sorrentino U, et al. Preimplantation genetic testing for genetic diseases: Limits and review of current literature. *Genes* 2023;14 (11): 2095. <https://doi.org/10.3390/genes14112095>
- ESHRE PGT Consortium Steering Committee, Carvalho F, Coonen E, Goossens V, et al. ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the organisation of PGT. *Hum Reprod Open* 2020; 2020 (3): hoaa021. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa021>
- Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine (ASRM) and the Society for Reproductive Biologists and Technologists (SRBT). Comprehensive guidance for human embryology, andrology, and endocrinology laboratories: management and operations: a committee opinion. *Fertil Steril* 2022; 117 (6): 1183-1202. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.02.016>
- Yan J, Qin Y, Zhao H, Sun Y, et al. Live Birth with or without Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy. *N Engl J Med* 2021; 385 (22): 2047-58. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103613>
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Preimplantation genetic testing. ACOG Committee Opinion No. 799. *Obstet Gynecol* 2020; 135: e133-7. <https://doi.org/10.1097/AOG.00000000000003714>
- Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. The use of preimplantation genetic testing for aneuploidy: a committee opinion. *Fertil Steril* 2024; 122: 421-34. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.04.013>
- Siermann M, Tšuiiko O, Vermeesch JR, Raivio T, Borry P. A review of normative documents on preimplantation genetic testing: Recommendations for PGT-P. *Genet Med*. 2022; 24 (6): 1165-1175. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.03.001>
- Xion S, Liu W, Wang J, Gao Y, et al. Trophoctoderm biopsy protocols may impact the rate of mosaic blastocysts in cycles with pre-implantation genetic testing for aneuploidy. *J Assist Rep Tech* 2021; 38:1153-1162. <https://doi.org/10.1007/s10815-021-02137-w>
- Spinella F, Florentino F, Biricik A, Bono S, et al. Extent of chromosomal mosaicism influences the clinical outcome

- of IVF treatments. *Fertil Steril* 2018; 109: 77-83. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.09.025>
19. Tarozzi N, Nadalini M, Lagalla C, Catichio G, et al. Male factor infertility impacts the rate of mosaic blastocysts in cycles of preimplantation genetic testing for aneuploidy. *J Assist Reprod Genet* 2019; 30: 20: 17-55. <https://doi.org/10.1007/s10815-019-01584-w>
 20. Bean CJ, Hassold TJ, Judis LA, Hunt PA. Fertilization *in vitro* increases non-disjunction during early cleavage divisions in a mouse model system. *Hum Reprod*. 2002; 17: 2362-7. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.9.2362>
 21. Palmerola KL, Vitez SF, Amrane S, et al. Minimizing mosaicism: assessing the impact of fertilization methadone rate of mosaicism after Next-generation Sequencing (NGS) PGT-A. *J Assist Reprod Genet* 2019; 36: 15-17. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1347-6>
 22. Muneo S, Magli C, Adler A, Wright G, et al. Treatment relates chromosome abnormalities in human embryos. *Hum Reprod* 1997; 2: 780-4. <https://doi.org/10.1093/humrep/12.4.780>
 23. Cascales A, Lledó B, Ortiz JA, Morales R, et al, Effect of ovarian stimulation on embryo aneuploidy and mosaicism rate. *Syst Biol Reprod Med* 2021; 07: 1-8. <https://doi.org/10.1080/19396368.2020.1850908>
 24. McArthur SJ, et al, Pregnancies and live births after trophoctoderm biopsy and preimplantation genetic testing of human blastocysts. *Fertil Steril* 2005; 84: 1628-36. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.05.063>
 25. Munné S, Kaplan B, Frattarelli JL, Child T, et al. Preimplantation genetic testing for aneuploidy versus morphology as selection criteria for single frozen-thawed embryo transfer in good-prognosis patients: a multicenter randomized clinical trial. *Fertil Steril* 2019; 112 (6): 1071-1079.e7. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.07.1346>
 26. Popa T, Davis C, Xanthopoulou, Bakos E, He Ch, et al. Current quantitative methodologies for preimplantation genetic testing frequently misclassify meiotic aneuploidies as mosaic. *Fertil Steril Article* 2025. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2025.02.018>
 27. Treff NR, Eccles J, Marin D, Messik E, et al. Preimplantation genetic testing for polygenic disease relative risk reduction: Evaluation of genomic index performance in 11,883 adult sibling pairs. *Genes* 2020; 11: 648. <https://doi.org/10.3390/genes11060648>
 28. Biotti M, Victor AR, Barnes FL, Zouves ChG, et al. Using outcome data from one thousand mosaic embryo transfers to formulate an embryo ranking system for clinical use. *Fertil Steril* 2021; 115, 5: 1212-24. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.11.041>
 29. Cimadomo D, Capalbo A, Ubaldi FM, Scarica C, et al. The Impact of Biopsy on Human Embryo Developmental Potential during Preimplantation Genetic Diagnosis. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 7193075. <https://doi.org/10.1155/2016/7193075>
 30. Practice Committee and Genetic Counseling Professional Group of the American Society for Reproductive Medicine, American Society for Reproductive Medicine, Washington, DC. *Fertil Steril* 2023; 120 (1): 61-71. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.03.003>
 31. Olmedo C, Veiga E, Sánchez L, Ferrer E, et al. Quality SIG of ASEBIR. ASEBIR Quality Special Interest Group guidance for quality in assisted reproduction technology. *Reprod Biomed Online* 2024; 48 (4): 103730. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2023.103730>
 32. Poli M, Scarica C, Favero F, Sosa L, Capalbo A. Trophoctoderm biopsy for pre-implantation genetic testing. In: *Principles of IVF Laboratory Practice: Laboratory Set-Up, Training and Daily Operation* 2nd ed, Montag Markus H.M. and Morbeck Dean E (Editor). Cambridge University Press, 2023.
 33. Chen-Ming X, Si-Jia L, Song-Chang Ch, et al. Preimplantation Genetic Testing Guidelines of International Society of Reproductive Genetics. *Reproductive and Developmental Medicine* 2022. <https://doi.org/10.1097/RD9.0000000000000033>
 34. Treff NR, Savulescu J, de Melo-Martín I, Shulman LP, et al. Should preimplantation genetic testing for polygenic disease be offered to all – or none? *Fertil Steril* 2022; 117 (6): 1162-1170. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.03.017>
 35. Siermann MVO, Valcke O, Vermeesch JR, Raivio T, et al. “Are we not going too far?” Socio-ethical considerations of preimplantation genetic testing using risk scores according to healthcare professionals. *Social Science & Medicine* 2024; 116599. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2024.116599>
 36. Savelescu J. Procreative Beneficence: Why we should select the best children. *Bioethics* 2001; 6 (5): 413-26. <https://doi.org/10.1111/1467-8519.00251>
 37. Swiss Academy of Medical Sciences. Medical-ethical recommendations: Preimplantation genetic testing PGT. *Swiss Med Wkly* 2020, 150.
 38. Viville Stephane MA. PGT-A: what’s it for, what’s wrong? *J Assist Reprod Genet* 2025; (42): 63-69. <https://doi.org/10.1007/s10815-025-03400-0>
 39. Kaye DK. Addressing ethical issues related to prenatal diagnostic procedures. *Maternal Health Neonatology and Perinatology* 2023; 9 (1). <https://doi.org/10.1186/s40748-023-00146-4>
 40. Gallois Hortenese, VRC. Defining ethical criteria to guide the expanded use of Noninvasive Prenatal Screening (NIPS): Lessons about severity from preimplantation genetic testing. *Eur J Hum Genet* 2025; (33):167-175. <https://doi.org/10.1038/s41431-024-01714-8>



Soporte de fase lútea

Coordinador: Emilio Valerio Castro¹

Coordinador adjunto: Jorge Alejandro Michel Vergara²

Jose Luis Castro López³, Jacobo Dabbah Mussaly⁴, Sergio Estévez González⁵, Fernando Gaviño Gaviño⁶, José Marino Miguel Gonzalez Cervantes⁷, José Alberto Ramírez Angulo⁸

¹ Clínica de Fertilización Asistida, Centro Médico ABC, Ciudad de México

² CERFERTIL, Guadalajara, Jal

³ HISPAREP, Hospital Español de México, Ciudad de México

⁴ Clínica Inovavita, Ciudad de México

⁵ Fundación DAE, Ciudad de México

⁶ Asociación Mexicana de Medicina de la Reproducción (AMMR); Grupo RAM, Ciudad de México

⁷ GYRA, Puebla, Pue

⁸ Embryogen, Hermosillo, Sonora

Los efectos de la progesterona en la estructura y función del endometrio son fundamentales para el éxito de la reproducción humana. El desarrollo embrionario inicial depende de la decidualización endometrial, provocada por la progesterona que produce el cuerpo lúteo. En tratamientos de infertilidad se indica la suplementación exógena de progesterona, en especial en las técnicas de reproducción asistida. La indicación de los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina en técnicas de reproducción asistida de alta complejidad provoca la desensibilización pituitaria y la secreción de gonadotropinas, hasta por dos o tres semanas después de terminado el tratamiento. Si la función del cuerpo lúteo depende de la secreción pulsátil de hormona luteinizante es necesaria alguna forma de complementación de progesterona para evitar los riesgos de la implantación y el desarrollo embrionario inicial. La biodisponibilidad y los efectos colaterales de la progesterona exógena varían dependiendo de la vía de administración. Diferentes revisiones sistemáticas apoyan el inicio de la complementación con progesterona en cualquier momento entre la captura ovular y la transferencia embrionaria y la suspensión de la misma entre las semanas 8 y 12 del embarazo.

En este escrito se revisarán las razones para la complementación con progesterona al utilizar diferentes esquemas de estimulación ovárica controlada, las vía y dosis indicadas, así como las ventajas y riesgos de su indicación durante las fases iniciales del embarazo.

El éxito de la reproducción humana se basa, en gran medida, en los efectos moduladores de la progesterona en la estructura y función del endometrio. La progesterona que produce el cuerpo lúteo induce cambios endometriales en un proceso de maduración que, al final,

hacen al endometrio receptivo a la implantación embrionaria. Al final de este proceso, el estímulo continuo de la gonadotropina coriónica humana (hCG) en la producción de progesterona del cuerpo lúteo provoca la decidualización del estroma endometrial, que es fundamental para el desarrollo embrionario inicial.

Considerando este papel fundamental de la progesterona en la reproducción, no sorprende que su suplementación exógena sea un elemento importante en los tratamientos de infertilidad, en particular en las técnicas de reproducción humana médicamente asistidas.

Las progestinas son compuestos esteroideos con acciones parecidas a la progesterona que incluyen a la progesterona natural y varias progestinas sintéticas derivadas de la progesterona (con 21 carbonos, o C-21), de la testosterona (C-19) o de la aldosterona (C-18). La necesidad absoluta de producción de progesterona por el cuerpo lúteo para el éxito del embarazo inicial se demostró hace más de cinco décadas, en estudios clásicos donde, al practicar la lutectomía antes de la semana siete de la gestación, se precipitaba en forma abrupta y uniforme la disminución en la concentración sérica de progesterona, lo que llevaba al aborto.¹

Al efectuar la resección después de la semana ocho de gestación, las concentraciones de progesterona disminuían solo en forma discreta y el embarazo podía continuar. Finalmente, la complementación con progesterona exógena antes de la resección del cuerpo lúteo en la semana siete del embarazo evitaba el aborto.²

Para el diagnóstico de deficiencia de progesterona durante la fase lútea o el embarazo temprano se carece de métodos confiables. Las concentraciones séricas tienen grandes variaciones durante la mitad y el final de la fase lútea debido a la pulsatilidad con la que el cuerpo lúteo produce la progesterona. En el intervalo de un solo pulso secretor (60-90 minutos) pueden encontrarse concentraciones tan bajas como 2.3 ng/mL y tan altas como 40 ng/mL.³ Sin embargo, diversas investigaciones han evidenciado que la disminución de las concentraciones de progesterona sérica se correlaciona con desenlaces adversos en la gestación, lo que demuestra que la concentración sérica media de progesterona en gestaciones no viables es baja, entre 6.8 y 12 ng/mL (21.6 y 38.2 nmol/L).⁴

Indicaciones

La complementación con progesterona es empírica y se ha aplicado en forma liberal, en circunstancias clínicas en que se duda de la cantidad y duración de su producción. La indicación de los análogos de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), agonistas o antagonistas, es común en los ciclos de fertilización *in vitro* para sincronizar el desarrollo folicular temprano y evitar la luteinización prematura durante los ciclos de hiperestimulación ovárica controlada con gonadotropinas exógenas. Su mecanismo de acción afecta la calidad de la fase lútea después de la captura ovular. Los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina provocan la desensibilización pituitaria y la secreción de gonadotropinas hasta por dos o tres semanas después de finalizado el tratamiento⁵ y, ya que la función del cuerpo lúteo depende de la secreción pulsátil de hormona luteinizante, se hace necesaria alguna forma de complementación lútea con progesterona para evitar los riesgos potenciales de la implantación y desarrollo embrionario inicial.⁶

Los antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina bloquean, directamente, los receptores hipofisarios y el inicio de su efecto es más rápido que con los agonistas. Aun cuando la supresión que provocan es por menos tiempo que con los agonistas, el tratamiento con antagonistas predispone a una pobre función lútea, sin importar que para provocar la ovulación se utilice gonadotropina coriónica, hormona luteinizante o agonistas de hormona liberadora de gonadotropina.⁷

Existe suficiente evidencia de que con el soporte lúteo, cuando el tratamiento incluye análogos de hormona liberadora de gonadotropina, las tasas



de embarazo son significativamente mejores. En 2002, en un metanálisis que incluyó estudios controlados, aleatorizados, de fertilización *in vitro* con agonistas o antagonistas, la complementación lútea con progesterona oral, vaginal, intramuscular, o gonadotropina coriónica humana, mostró mejores tasas de embarazo al compararse con placebo o con grupos sin tratamiento.⁸

En concordancia con lo anterior, en el 2024 se publicó un metanálisis que estudió diferentes protocolos de estimulación ovárica y encontró que la adición de análogos de GnRH a la progesterona vaginal como soporte de fase lútea en ciclos en fresco se traduce en una mayor probabilidad de obtener desenlaces clínicos óptimos (OR: 1.28; IC95%: 1.05-1.55).⁹

Vía de administración

Se describen cuatro vías de administración de la progesterona: oral, vaginal, subcutánea e intramuscular. En la vía oral, la biodisponibilidad disminuye porque el paso hepático implica el retorno a valores basales a las seis horas de su administración. Casi siempre es bien aceptada, aunque pueden sobrevenir efectos colaterales que, en algunas pacientes, llegan a ser muy molestos: somnolencia, fatiga, cefalea y aumento de la frecuencia urinaria.¹⁰ En Europa y Estados Unidos se indica más la vía vaginal y la intramuscular.

La administración vaginal es la que más se indica, en diferentes presentaciones. La biodisponibilidad es prolongada y se mantienen concentraciones elevadas hasta más allá de 48 horas.¹¹ Tiene un efecto local uterino, donde se lleva el primer paso y se logran concentraciones elevadas, aunque las mediciones séricas sean bajas.¹² Además, no existe dolor al aplicarla y su absorción es rápida. Los efectos adversos encontrados son bajos; algunas pacientes pueden cursar con irritación vaginal, leucorrea, dispareunia, mareos y somnolencia.

Existen diferentes productos en el mercado; la presentación puede ser de 100, 200 o 400 mg; se recomiendan, en total, 400 a 600 mg diarios en ciclos de reproducción asistida de alta complejidad. Existe, además, la presentación en gel, con la que se recomienda una dosis de 90 mg diarios. En general, la vía vaginal es la más conveniente.¹³

La vía intramuscular tiene la ventaja de que se administra una vez al día en dosis de 50 mg. Sus concentraciones en plasma son altas y se mantienen por periodos prolongados. Un estudio reciente propone que esta vía de administración es la de mayores efectos secundarios en comparación con las otras dos.¹⁴ Esos efectos colaterales incluyen, entre los más comunes: dolor e inflamación en el sitio de aplicación; y otros, aunque raros, incluyen: reacciones alérgicas, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto y neumonitis eosinofílica.^{15,16}

Un estudio prospectivo, con asignación al azar, que comparó progesterona en gel, 90 mg diarios, con micronizada oral, 300 mg diarios, concluyó que no existe diferencia significativa en cuanto al índice de embarazo, nacidos vivos y aborto.¹⁷ Otro estudio comparó 600 mg diarios de progesterona micronizada vaginal con didrogesterona oral, 20 mg diarios, y tampoco se encontraron diferencias significativas en índice de embarazo.¹⁸ Otro más comparó 600 mg de progesterona micronizada contra intramuscular, 50 mg diarios y encontró mayor índice de implantación en las pacientes con administración intramuscular, aunque el índice de embarazo clínico fue similar entre ambos grupos.¹⁹ En la actualidad, la administración oral está prácticamente en desuso.

Gran parte de los estudios compara la vía intramuscular con la vaginal y, aunque algunos parecen favorecer a la progesterona intramuscular por mejores índices de embarazo y recién nacidos vivos, tienen deficiencias metodológicas, en especial por la heterogeneidad de las pobla-

ciones comparadas.²⁰ El estudio clásico de Pritts y coautores concluyó que la vía intramuscular tenía mejores resultados en índice de embarazo y nacidos vivos.²¹

Una alternativa reciente demostró que la vía subcutánea tiene una eficacia similar a la intramuscular con mejor tolerabilidad.²¹ Pero, otro estudio multicéntrico aleatorizado²² comparó 25 mg de progesterona subcutánea contra 50 mg intramuscular y no reportó diferencias significativas en tasa de implantación o embarazo clínico. Esta vía se considera, especialmente, útil en pacientes con dificultad para la aplicación vaginal o que rechazan las inyecciones intramusculares.

En conclusión, los resultados de la administración intramuscular parecen ser similares a los de la vaginal en cuanto a tasa y éxito de embarazo, aunque la evidencia reciente hace pensar que la administración intramuscular puede ser menos tolerada.

Dosis

Existen pocos estudios en los que pueda apoyarse una dosis óptima de progesterona. El metanálisis Cochrane investigó la dosis de progesterona vaginal. Cinco estudios compararon una dosis baja (≤ 100 mg) con una dosis alta (≥ 100 mg) y no informaron diferencias en la tasa de nacidos vivos-embarazo en curso.²³

La dosis habitual de progesterona intramuscular es de 50 mg; sin embargo, las dosis han variado entre 25 y 100 mg diarios. Está demostrado que luego de una inyección intramuscular diaria de 25 mg de progesterona, se alcanza una concentración plasmática equivalente a la de la fase lútea en un ciclo natural. Los principales factores limitantes para indicar la progesterona IM incluyen los efectos secundarios. El metanálisis de Polyzos²⁴ aporta evidencia de que no existen diferencias significativas en embarazos clínicos

al comparar la presentación en gel vaginal con otros tipos de progesterona vaginal. Un estudio más reciente, que compara las tasas de embarazo en pacientes que recibieron gel vaginal en dosis de 90 mg al día contra progesterona intramuscular (25 a 50 mg) no encontró diferencias significativas.²⁵

La dosificación de la progesterona natural ha evolucionado empíricamente. Las dosis habituales utilizadas incluyen: 50 mg una vez al día para progesterona intramuscular, 25 mg una vez al día para progesterona subcutánea, 90 mg una vez al día para gel vaginal de progesterona, 200 mg tres veces al día para cápsulas vaginales micronizadas de progesterona en aceite.²⁶

Duración

Otra de las controversias existentes en torno de la complementación de fase lútea con progesterona es: cuándo debe iniciarse y terminar. Hasta ahora, son pocos los estudios a este respecto. Dos ensayos clínicos aleatorizados (314 ciclos y 385 pacientes, respectivamente) compararon el inicio de progesterona, como soporte de fase lútea, antes de la recuperación de ovocitos (12 h antes de la recuperación y la noche del día de disparo con hCG, respectivamente) con el inicio de la administración de soporte de fase lútea después de la recuperación de ovocitos. No se reportaron diferencias significativas en la tasa de nacidos vivos, ni en la tasa de embarazo clínico entre los grupos.²³ Sin embargo, Sohn y colaboradores encontraron una tasa de embarazo clínico significativamente menor cuando el soporte de fase lútea se inició antes de la recuperación de ovocitos en comparación con después.²⁷ Por lo general, se ha utilizado a partir del día de la captura y hasta la semana 8 a 12, no obstante, un metanálisis que incluyó 6 ensayos clínicos aleatorizados comparó la interrupción de la progesterona en el momento de la prueba de embarazo con la continuación de la progesterona hasta la semana 6 a 7 y no encontró diferencias



significativas en la tasa de nacidos vivos ni en la tasa de embarazo en curso.²⁷

Otro estudio obtuvo significativamente menor índice de embarazo clínico en pacientes que iniciaron la suplementación en el día seis de la fase lútea en comparación con quienes iniciaron el día tres.²⁸

Uno más no encontró diferencias significativas si se iniciaba la complementación el día de la captura o el día de la transferencia.²⁹ La complementación de fase lútea puede iniciarse en

cualquier momento entre la captura ovular y la transferencia embrionaria.

Complementación con progesterona y estradiol

La implantación, para ser exitosa, requiere que varios factores se conjuguen; especialmente la calidad del endometrio, que se encuentra regida por la progesterona y el estradiol. Existe controversia en relación con agregar estradiol al tratamiento con progesterona. Estudios como el de Farhi³⁰ compararon dos grupos en el que uno se complementó con 4 mg diarios de estradiol, además de la dosis habitual de 50 mg de progesterona intramuscular, y el otro solo recibió la dosis diaria de progesterona; hubo mejores índices de embarazo en las pacientes del grupo con estradiol. En 2005, Lukaszuk y su grupo compararon tres grupos: uno complementado con 2 mg de estradiol, otro con 6 mg (en ambos aunado a progesterona vaginal 600 mg diarios) y un tercer grupo que solo recibió progesterona.³¹ Encontró diferencias significativas en las tasas de embarazo a favor de los grupos de estradiol e índices similares de abortos espontáneos y embarazo ectópico. Otro estudio evaluó los efectos de tres diferentes esquemas de complementación de fase lútea: progesterona sola, asociada con 4 mg diarios de estradiol, o 1500 IU de gonadotropina coriónica humana

adicional. En el grupo complementado con 4 mg de estradiol se incrementaron los índices de embarazo y de implantación y disminuyó la tasa de aborto en comparación con el grupo de solo progesterona.²³

Un ensayo clínico aleatorizado investigó el efecto de añadir estradiol a una dosis alta de progesterona (cápsulas vaginales de 200 mg tres veces al día más 100 mg intramusculares al día) para soporte de fase lútea en 240 mujeres y reportó una tasa de embarazo clínico significativamente mayor con la suplementación de estradiol en mujeres participantes en el protocolo de agonista de GnRH largo y antagonista de GnRH flexible corto, pero no con el protocolo de agonista de GnRH corto.³²

Otros grupos no encuentran diferencias significativas en los resultados cuando se agrega estradiol al tratamiento convencional con progesterona.^{33,34} Otros dos estudios revelaron que recurrir a diferentes vías de administración de estradiol, como la oral, parches transdérmicos o gel transdérmico para apoyar la fase lútea en protocolos con antagonistas, no mejoró las tasas de embarazo. Aún se discute en torno al uso de estradiol para el soporte de fase lútea, por lo que se deben llevar a cabo más estudios.³⁵

Complementación con gonadotropina coriónica humana y progesterona

Otra opción de complementación de la fase lútea es la utilización de gonadotropina coriónica humana, que puede administrarse sola o acompañada de progesterona. Su indicación permite el incremento de producción de estradiol y progesterona del cuerpo lúteo.

La evidencia de la eficacia de la gonadotropina coriónica en comparación con la progesterona en la complementación de la fase lútea es contradictoria, con estudios que reportan mejores tasas de embarazo con gonadotropina y desenlaces

similares entre los tratamientos. A la fecha, el estudio más relevante es la revisión de la Colaboración Cochrane de 2015^{23,36} que menciona que si bien la combinación de progesterona con hCG podría ofrecer ventajas en el soporte de la fase lútea, también implica un mayor riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica. La evidencia actual no es suficientemente sólida para establecer recomendaciones definitivas referentes a la superioridad de un tratamiento en lugar de otro. Se requieren más estudios de alta calidad para determinar la efectividad y seguridad de estas combinaciones en comparación con la progesterona sola.²³

Es necesario tomar en cuenta que la gonadotropina coriónica predispone al síndrome de hiperestimulación ovárica. Algunos estudios estiman que el riesgo durante la complementación es dos veces mayor que en la paciente complementada solo con progesterona.³⁶

Riesgos

No existe evidencia directa que indique que la complementación con progesterona durante las primeras semanas de embarazo cause algún riesgo para la madre o el feto. En un estudio retrospectivo se reportó mayor frecuencia de hipospadias en hijos de madres que recibieron tratamiento con progestágenos. Sin embargo, en 30 de los 42 casos descritos en el reporte no se especificó el tipo de progestina utilizado ni la duración del tratamiento. Debido a que ciertas progestinas poseen propiedades androgénicas y antiandrogénicas es posible que las alteraciones observadas guarden relación con las progestinas que se unen a receptores de andrógenos.³⁷

En 1999, la FDA llevó a cabo una revisión de los datos publicados y concluyó tres puntos: 1) los estudios controlados no muestran incremento en anomalías congénitas, incluidas las anomalías genitales, que resulten de exposición materna de progesterona o 17-alfa-hidroxiprogesterona;

2) el análisis de la bibliografía indica que altas dosis de progestinas derivadas de andrógenos (etisterona y noretindrona) están implicadas en la virilización de genitales en infantes femeninos, y 3) otros casos reportados de masculinización de infantes femeninos se asocian con exposición materna a metiltestosterona, metandriol y danazol. La prescripción de progesterona natural en gel, vía oral o intramuscular, está aprobada en pacientes en tratamiento con técnicas de reproducción asistida.³⁸ Se hace hincapié en la individualización de la dosificación y la selección del protocolo según la respuesta ovárica (baja, normal o alta) para mejorar la seguridad y la eficacia.

CONCLUSIONES

1. La complementación de la fase lútea mejora las tasas de embarazo en tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad.
2. Las vías de administración de progesterona asociadas con mejores resultados en los tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad son la vaginal y la intramuscular, aun cuando la concentración plasmática parece ser mayor por la vía intramuscular. Si bien no hay un consenso absoluto referente a la mejor vía de administración, tanto la vía vaginal como la subcutánea y la intramuscular han demostrado eficacia comparable. La elección debe individualizarse conforme a la respuesta ovárica, tolerancia y preferencias de la paciente. La evidencia reciente apoya la indicación de formulaciones modernas, como la progesterona subcutánea como una alternativa eficaz, segura y bien tolerada.
3. La dosis recomendada para la administración vaginal de cápsulas de progesterona es de 600 mg al día.
4. La dosis recomendada para la administración intramuscular de progesterona en pacientes



en tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad es de 50 mg al día.

5. La dosis recomendada de progesterona en gel vaginal en pacientes en tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad es de 90 mg al día.
6. No existe evidencia que apoye el beneficio del estradiol durante la fase lútea de ciclos de tratamiento de reproducción asistida de alta complejidad.
7. La complementación de fase lútea con gonadotropina coriónica humana incrementa el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica agudo, por lo que su indicación rutinaria no se recomienda.
8. Se recomienda la complementación de la fase lútea desde el día de la captura ovular o la transferencia embrionaria hasta obtener una prueba positiva de embarazo.
9. La progesterona en la fase lútea de ciclos de tratamiento de reproducción asistida de alta complejidad no representa riesgos para la madre o los productos de la concepción.

REFERENCIAS

1. Csapo AI, Pulkkinen MO, Ruttner B, Sauvage JP, et al. The significance of the human corpus luteum in pregnancy maintenance. I. Preliminary studies. *Am J Obstet Gynecol* 1972;112:1061-1067. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(72\)90181-0](https://doi.org/10.1016/0002-9378(72)90181-0)
2. Csapo AI, Pulkkinen MO, Wiest WG. Effects of luteectomy and progesterone replacement therapy in early pregnant patients. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 115: 759-65. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(73\)90517-6](https://doi.org/10.1016/0002-9378(73)90517-6)
3. Filicori M, Butler JP, Crowley WJ. Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human. Evidence for pulsatile progesterone secretion. *J Clin Invest* 1984; 73: 1638-47. <https://doi.org/10.1172/JCI111370>
4. Ku CW, Allen JC, Lek SM, Chia ML, et al. Serum progesterone distribution in normal pregnancies compared to pregnancies complicated by threatened miscarriage from 5 to 13 weeks gestation: A prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018; 18: 360. <https://doi.org/10.1186/s12884-018-2002-z>
5. Smitz J, Erard P, Camus M, Devroey P, et al. Pituitary gonadotrophin secretory capacity during the luteal phase in superovulation using GnRH-agonists and HMG in a desensitization or flare-up protocol. *Hum Reprod* 1992; 7: 1225-29. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a137831>
6. Smitz J, Bourgain C, Van Waesberghe L, Camus M, et al. A prospective randomized study on oestradiol valerate supplementation in addition to intravaginal micronized progesterone in buserelin and HMG induced superovulation. *Hum Reprod* 1993; 8: 40-45. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a137871>
7. Beckers NG, Macklon NS, Eijkemans MJ, Ludwig M, et al. Nonsupplemented 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 *in vitro* fertilization patients after ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone and GnRH antagonist cotreatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4186- 192. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021953>
8. Pritts EA, Atwood AK. Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. *Hum Reprod* 2002;17: 2287-2299. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.9.2287>
9. Kastora SL, Gkova G, Stavridis K, Balachandren N, Kastoras A, Karakatsanis A, Mavrelou D. Comparison of luteal support protocols in fresh IVF/ICSI cycles: a network meta-analysis. *Sci Rep.* 2024; 14 (1): 14492. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-64804-z>.
10. Posaci C, Smitz J, Camus M, Osmanagaoglu K, et al. Progesterone for the luteal support of assisted reproductive technologies: clinical options. *Hum Reprod* 2000;15 (suppl. 1): 129-148. https://doi.org/10.1093/humrep/15.suppl_1.129
11. Posaci C, Smitz J, Camus M, Osmanagaoglu K, et al. Progesterone for the luteal support of assisted reproductive technologies: clinical options. *Hum Reprod* 2000; 15 (suppl. 1): 129-148. https://doi.org/10.1093/humrep/15.suppl_1.129
12. Bulletti C, de Ziegler D, Flamigni C, Giacomucci E, et al. Targeted drug delivery in gynaecology: the first uterine pass effect. *Hum Reprod* 1997; 12: 1073-79. <https://doi.org/10.1093/humrep/12.5.1073>
13. Penzias AS, Alper MM. Luteal support with vaginal micronized progesterone gel in assisted reproduction. *Reprod Biomed Online* 2003; 6: 287-295. [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)61847-0](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)61847-0)
14. Tehraninejad ES, Alizadeh S, Nekoo EA, Zargarzadeh N, Shariat M, Haghollahi F, Tarafdari A, Parsaei M. Comparing the outcomes of in-vitro fertilization in patients receiving vaginal, subcutaneous, and intramuscular progesterone for luteal phase support: a three-armed randomized controlled trial. *BMC Women's Health* 2024; 24 (1): 481. <https://doi.org/10.1186/s12905-024-03337-z>.

15. Bouckaert Y, Robert F, Englert Y, De Backer D, et al. Acute eosinophilic pneumonia associated with intramuscular administration of progesterone as luteal phase support after IVF: case report. *Hum Reprod* 2004; 19: 1806-1810. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh316>
16. Veysman B, Vlahos I, Oshva L. Pneumonitis and eosinophilia after *in vitro* fertilization treatment. *Ann Emerg Med* 2006; 47: 472-475.
17. Pouly JL, Bassil S, Frydman R, Hedon B, et al. Endocrinology: Luteal support after *in-vitro* fertilization: Crinone 8%, a sustained release vaginal progesterone gel, versus Utrogestan, an oral micronized progesterone. *Hum Reprod* 1996; 11: 2085-2089. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a019054>
18. Chakravarty BN, Shirazee HH, Dam P, Goswami SK, et al. Oral dydrogesterone versus intravaginal micronised progesterone as luteal phase support in assisted reproductive technology (ART) cycles: results of a randomised study. *Technology. Biochem. Mol Biol* 2005;97:416-420. <https://doi.org/10.1016/j.jsmb.2005.08.012>
19. Licciardi FL, Kwiatkowski A, Noyes NL, Berkeley AS, et al. Oral versus intramuscular progesterone for *in vitro* fertilization: a prospective randomized study. *Fertil Steril* 1999; 71: 614-18. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(98\)00515-9](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(98)00515-9)
20. Propst AM, Hill JA, Ginsburg ES, Hurwitz S, et al. A randomized study comparing Crinone 8% and intramuscular progesterone supplementation in *in vitro* fertilization-embryo transfer cycles. *Fertil Steril* 2001; 76: 1144-49. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(01\)02872-2](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(01)02872-2)
21. Pritts EA, Atwood AK. Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. *Hum Reprod* 2002; 17: 2287-99. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.9.2287>
22. Lockwood G, Griesinger G, Cometti B, et al. Subcutaneous progesterone versus vaginal progesterone gel for luteal phase support in *in vitro* fertilization: A randomized controlled trial. *Fertility and Sterility* 2014; 101 (1): 194-201. e3. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.09.001>
23. van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JA, et al. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015 (7): CD009154. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009154.pub3>
24. Polyzos NP, Messini CI, Papanikolaou EG, Mauri D, et al. Vaginal progesterone gel for luteal phase support in IVF/ICSI cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2010; 94: 2083-87. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.12.058>
25. Silverberg KM, Vaughn TC, Hansard LJ, Burger NZ, et al. Vaginal (Crinone 8%) gel vs intramuscular progesterone in oil for luteal phase support in *in vitro* fertilization: a large prospective trial. *Fertil Steril* 2012; 97: 344-48. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.11.018>
26. ESHRE reproductive endocrinology guidelines group ovarian stimulation for IVF/ICSI-Guideline of ESHRE Brussels, 2019.
27. Sohn SH, Penzias AS, Emmi AM, Dubey AK, et al. Administration of progesterone before oocyte retrieval negatively affects the implantation rate. *Fertil Steril* 1999; 71: 11-14.
28. Williams SC, Oehninger S, Gibbons WE, Van Cleave WC, et al. Delaying the initiation of progesterone supplementation results in decreased pregnancy rates after *in vitro* fertilization: a randomized, prospective study. *Fertil Steril* 2001; 76: 1140-43. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(01\)02914-4](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(01)02914-4)
29. Baruffi R, Mauri AL, Petersen CG, Felipe V, et al. Effects of vaginal progesterone administration starting on the day of oocyte retrieval on pregnancy rates. *J Assist Reprod Genet* 2003; 20: 517-20.
30. Farhi J, Weissman A, Steinfeld Z, Shorer M, et al. Estradiol supplementation during the luteal phase may improve the pregnancy rate in patients undergoing *in vitro* fertilization-embryo transfer cycles. *Fertil Steril* 2000; 73: 761-66. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(99\)00632-9](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(99)00632-9)
31. Lukaszuk K, Liss J, Lukaszuk M, Maj B. Optimization of estradiol supplementation during the luteal phase improves the pregnancy rate in women undergoing *in vitro* fertilization-embryo transfer cycles. *Fertil Steril* 2005; 83: 1372-76.
32. Var T, Tonguc EA, Doğanay M, Gulerman C, et al. A comparison of the effects of three different luteal phase support protocols on *in vitro* fertilization outcomes: a randomized clinical trial. *Fertil Steril* 2011; 95: 985-89. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.06.057>
33. Lewin A, Benshushan A, Mezker E, Yanai N, et al. The role of estrogen support during the luteal phase of *in vitro* fertilization-embryo transplant cycles: a comparative study between progesterone alone and estrogen and progesterone support. *Fertil Steril* 1994; 62: 121-125. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)56826-5](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)56826-5)
34. Tay PY, Lenton EA. Inhibition of progesterone secretion by oestradiol administered in the luteal phase of assisted conception cycles. *Med J Malaysia* 2003; 58:187-195.
35. Saeideh D, Eftekhari M. Luteal phase support in assisted reproductive technology: An ongoing challenge. *Int J Reprod Biomed* 2021; 19 (9): 761-72. <https://doi.org/10.18502/ijrm.v19i9.9708>
36. Daya S, Gunby J. Luteal phase support in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD004830. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004830>
37. Carmichael SL, Shaw GM, Laurent C, Croughan MS, et al. Maternal progestin intake and risk of hypospadias. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 957-962. <https://doi.org/10.1001/archpedi.159.10.957>
38. Progestational drug products for human use; requirements for labeling directed to the patient. *Federal Register* 1999; 64: 17985-17988. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11010691/>



Indicaciones y técnicas de criopreservación

Coordinador: Efraín Pérez Peña¹

Coordinador adjunto: Pedro Cuapio Padilla²

Jorge Amerena Abreu³, Víctor Alfonso Batiza Resendiz⁴, Raúl Cabra Zurita⁵, Silvio Cuneo Pareto⁶, Luis Arturo Ruvalcaba Castellón⁷

¹ Instituto Vida Guadalajara, Hospital Puerta de Hierro Andares, Zapopan, Jalisco.

² Coordinador adjunto, HISPAREP, Hospital Español, Ciudad de México.

³ FIVER, Veracruz, Ver.

⁴ Fertilidá Medicina Reproductiva, Monterrey, Nuevo León.

⁵ REPROGYN, Hospital Ángeles, Villahermosa, Tabasco.

⁶ Concibe, Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

⁷ Instituto Mexicano de Infertilidad, Centro Médico Puerta de Hierro, Zapopan, Jalisco.

INTRODUCCIÓN

La preservación de gametos, óvulos fecundados o tejido gonadal está indicada para conservar el potencial de fertilidad de personas por causas médicas, oncológicas y sociales, incluidas las transgénero antes de la cirugía o tratamientos hormonales; además, para aumentar la seguridad, efectividad, eficiencia y opciones en diversas situaciones que suelen sobrevenir en un ciclo de reproducción asistida.^{1,2,3}

Los avances en las técnicas de reproducción asistida y criobiología, en especial la congelación lenta de espermatozoides y la vitrificación de óvulos y óvulos fecundados, han logrado excelentes resultados. Existen indicaciones, contraindicaciones, posibilidades, limitaciones, riesgos y consideraciones éticas, médicas y legales para cada una de las técnicas. Estas recomendaciones siguen los lineamientos generales de organizaciones internacionales prestigiadas y consideran las características propias de cada medio. Enseguida se expone el consenso de

un grupo de expertos que revisó la evidencia de estos procedimientos desde la perspectiva de su experiencia.

La criobiología es la ciencia que estudia los cambios físicos y químicos en células y sistemas celulares a temperaturas bajo cero para desarrollar técnicas de criopreservación de células y tejidos. El agua, que es la molécula fundamental de la vida, constituye la mayor parte de las células, cuyos componentes bioquímicos se encuentran disueltos o suspendidos en ella. Los tres parámetros más importantes para controlar los cambios físicos y químicos de la criopreservación dentro y fuera de las células son: 1) concentración extracelular de solutos (CPA, agentes crioprotectores), 2) características de éstos y 3) la velocidad de congelación y descongelación. Las dos causas principales de daño celular durante la criopreservación son la formación intracelular de cristales de hielo y el daño ocasionado por los solutos. La velocidad de congelamiento y descongelamiento varía según el tipo celular y la especie de que se trate, con

rangos de la tasa de enfriamiento en congelación lenta de $-0.3^{\circ}\text{C}/\text{min}$ a $-50^{\circ}\text{C}/\text{min}$; y en vitrificación (congelación ultrarrápida) de $-15,000^{\circ}\text{C}/\text{min}$ a $-30,000^{\circ}\text{C}/\text{min}$. Otro dato importante es la temperatura a la que se sumerge la muestra celular en el tanque de nitrógeno líquido (*plunge temperature*), que varía conforme al tipo celular y la temperatura en que se almacena que, por lo general, es de -196°C (-325°F). Un avance notable en criopreservación es la vitrificación que, además de mejores resultados, es una técnica muy sencilla y económica por no requerir equipos costosos, con tasas de fecundación, implantación y embarazo en óvulos, similares a las obtenidas en fresco. Además de mayores conocimientos teóricos y modificaciones en las técnicas de vitrificación, hay nuevos crioprotectores y medios que permiten mejoría en la solidificación de las células en estado vítreo sin formación de cristales de hielo.^{7,8,9}

La criopreservación de células reproductivas implica riesgos y complicaciones, como pérdida o incorrecta identificación de la muestra, daño irreversible, situaciones catastróficas, contaminación del personal que la manipula o entre especímenes almacenados, etc. Para reducir al mínimo estos inconvenientes se efectúa un estricto control de calidad durante todo el proceso, con tamizaje de enfermedades infecciosas previo al almacenamiento, sistema adecuado de identificación de muestras, estandarización de procedimientos para evitar riesgos de contagio o contaminación y disminuir las probabilidades de errores humanos, viales apropiados, tanques de nitrógeno líquido o vapor de nitrógeno acordes con las necesidades, sistemas de monitoreo y vigilancia constante de temperatura, niveles de nitrógeno líquido, concentraciones de oxígeno, fechas de mantenimiento y reemplazo del equipo, etc.

Criopreservación de espermatozoides

Es una técnica muy exitosa, sencilla y barata con congelación lenta. Existe amplia experien-

cia con ella desde la aparición de los bancos de semen de donadores. Aún con muestras de semen normal, alrededor de la tercera parte de los espermatozoides no tolera bien el proceso de congelación-descongelación, por lo que es recomendable la práctica de pruebas de tolerancia al procedimiento. En condiciones normales para fertilización *in vitro* (FIV) o inyección intra citoplásmica de espermatozoides (ICSI), no hay diferencia en resultados con espermatozoides en fresco o criopreservados.

Los crioviales de semen, aunque son muy seguros, no están exentos de fugas o rotura, por lo que siempre existe la posibilidad de pérdida de la muestra o contaminación cruzada. Además, la probabilidad de falla en el mantenimiento de las condiciones adecuadas de almacenaje, que pueden ser completamente ajenas al centro de fertilidad. No deben congelarse muestras sin descartar infecciones (VIH 1 y 2, hepatitis C y sífilis) ni conservar en un mismo tanque muestras de semen con infección y sin ella; deben separarse las muestras seminales de donadores de las de pacientes. En casos especiales, como muestras de semen seropositivas, puede optimizarse la utilización de espermatozoides y, en lugar de crioviales, pueden congelarse los espermatozoides en perlas sobre huecos en hielo seco. A las muestras de pacientes con infecciones virales se les separan los espermatozoides del líquido seminal con gradientes de densidad y *swim-up*, se lavan y congelan. Una parte de la muestra se guarda en tanques criogénicos especiales para muestras infectocontagiosas y en la otra se estudia el virus utilizando PCR en tiempo real. Aún con el resultado negativo, estas muestras lavadas deben utilizarse con ICSI para aumentar la seguridad del procedimiento. Esto permite a varones portadores de infecciones contagiosas, la oportunidad de ser padres sin riesgo para su descendencia.

En reproducción asistida, las principales indicaciones para criopreservar espermatozoides



son: *a*) como medida de seguridad si se sospecha imposibilidad para obtener muestras en el momento preciso (viajes frecuentes, ocupaciones muy demandantes, estrés que interfiera con la eyaculación, etc.); *b*) en programas de donación de óvulos para facilitar la realización y el anonimato al evitar que el día de la captura ovular de la donadora acuda el esposo al centro de fertilidad a dejar su muestra; *c*) en pacientes con mayor probabilidad de que la calidad de la muestra no sea adecuada en el momento que se requiera; *d*) para donación de semen permite almacenar muestras en cuarentena y aumentar la seguridad biológica; y *e*) en pacientes sujetos a extracción quirúrgica testicular para búsqueda de espermatozoides cuando no existe la seguridad de encontrarlos. Las principales indicaciones para la preservación de la fertilidad son: *a*) antes de cirugía, radiación o quimioterapia, que pudieran condicionar falla testicular posterior, y *b*) antes de una vasectomía si el varón es muy joven aunque esté muy seguro de su decisión.¹³⁻¹⁷

Los requisitos para la preservación de la fertilidad son: *a*) espermograma sin datos de infección; *b*) exámenes negativos para VIH, sífilis, hepatitis B y C; *c*) en ausencia de ellos y urgencia por inicio de tratamientos oncológicos pueden congelarse muestras en un tanque aislado mientras se practican los exámenes y mantener las muestras aisladas hasta demostrar la negatividad.

Para la criopreservación espermática, la congelación lenta y descongelación rápida es el método más utilizado desde hace muchos años. En casos muy especiales se utiliza la vitrificación, que en espermatozoides sigue en investigación.¹⁸ Los bancos de semen siguen utilizando el primer método. La muestra puede obtenerse del eyaculado, aspirado epididimario o por extracción quirúrgica testicular. Siempre con estudios con resultados negativos de infecciones vigentes y en casos especiales de exámenes genéticos.

La técnica está debidamente establecida, es barata y está disponible en la mayor parte de los centros. Suele tener éxito, en especial si se aplican técnicas de reproducción asistida de alta complejidad. Algunas de sus desventajas son: 1) no puede obtenerse de eyaculado en niños, aunque sí en 66% de los púberes; 2) requiere una buena calidad espermática, lo que no siempre ocurre, por enfermedad o un tratamiento ya iniciado; 3) aún con muestras de semen normales, en la tercera parte de los casos no se tolera bien el proceso de congelación-descongelación; 4) los mejores resultados, aunque no garantizan fertilidad posterior, requieren técnicas de reproducción asistida de alta complejidad; 5) a pesar de sus ventajas, muchos médicos no suelen ofrecer esta opción para preservación de la fertilidad, principalmente por desconocimiento de lo sencillo y barato de la técnica y 6) con frecuencia se solicita tardíamente por familiares del afectado.

Criopreservación de óvulos

Con los avances logrados en criopreservación en los últimos años, la vitrificación de ovocitos maduros ha desplazado por completo a la congelación lenta y es una excelente alternativa a la que se recurre en gran parte de los centros con indicaciones diversas. Las sociedades internacionales la recomiendan por sus excelentes resultados, ventajas y seguridad. Los óvulos desvitrificados requieren ICSI y ya muestran resultados similares a los que se obtienen con ovocitos frescos.,

La vitrificación ovular ofrece menos problemas éticos, morales y religiosos que la de óvulos fecundados. Es una técnica rápida, eficiente, reproducible y no necesita congeladores automatizados. La mayor experiencia es con óvulos maduros. Los resultados del seguimiento de los recién nacidos posvitrificación ovular e ICSI no muestran aumento de alteraciones congénitas. Existe experiencia inicial con ovocitos inma-

duros, ya sea vesícula germinal o metafase I, que pueden ser madurados *in vitro* o congelarse inmaduros para su maduración después de la desvitrificación, aunque lo ideal es lo primero. Aún en fresco y a pesar de los avances de la técnica, la aspiración folicular de ovocitos inmaduros para madurarlos *in vitro* con ICSI posterior, implica menores tasas de éxito que las obtenidas con aspiración de óvulos maduros. La vitrificación ovular se utiliza en todo el mundo y desde el 2013 ha dejado de ser considerada una técnica experimental.

La microscopía electrónica de transmisión permite detectar los cambios ultraestructurales sucedidos después de la vitrificación-calentamiento en ovocitos humanos maduros (MII) que involucran la aparición, principalmente, de vacuolas aumentadas, aunque también agregados mitocondria-retículo endoplásmico liso con complejos mitocondria-vesícula y gránulos corticales. Si bien estos cambios parecen estar asociados con resultados negativos, la génesis y su repercusión clínica aún no se comprenden del todo. La depolimerización del huso meiótico ovocitario, por las bajas temperaturas, se previene con la adición de crioprotectores, aunque se requieren más estudios en relación con probables cambios epigenéticos.³⁰

Las principales indicaciones para criopreservar óvulos en reproducción asistida son: a) evitar el riesgo de exceso de óvulos fecundados, inseminando solo un mínimo de óvulos que brinde una oportunidad razonable de embarazo; b) en pacientes con riesgo alto de síndrome de hiperestimulación ovárica agudo que, en su forma de consentimiento, especifican que no desean congelar óvulos fecundados; c) en pacientes que en el momento de la captura ovular no es posible obtener espermatozoides y no han aceptado el semen donado; d) en la captura ovular de una donadora cuando la receptora o su pareja no estén en condiciones de continuar con el procedimiento; e) para facilitar

las coordinación en pacientes que requieran extracción testicular de espermatozoides y punción folicular para obtención de óvulos maduros; f) banco de óvulos propios: personas que no aceptan la donación de óvulos e insistan en intentar con los propios, a pesar de la baja respuesta, pueden acumularse óvulos en varios ciclos para lograr una cantidad aceptable que ofrezca mejores posibilidades de éxito; g) en programas de donación de óvulos para crear un banco de óvulos; h) preservación de la fertilidad por razones médicas, oncológicas o no; i) preservación de la fertilidad por razones sociales. Estas últimas han aumentado por las tendencias a posponer la maternidad y la mayor conciencia del declive de la fertilidad con la edad. En pacientes en quienes la posibilidad de falla ovárica es mayor o inminente debe procurarse obtener los óvulos antes de los 35 años para mejorar el pronóstico y disminuir el riesgo de alteraciones cromosómicas en los recién nacidos; las médicas no oncológicas incluyen a pacientes que requieren quimioterapia o trasplante de médula como algunas con padecimientos hematológicos o autoinmunitarios, así como otras que ellas o su extirpación quirúrgica causan pérdida de tejido ovárico, como endometriosis, quistes y tumores benignos. Las oncológicas incluyen a pacientes en edad reproductiva que requieren terapias antineoplásicas con las que el pronóstico para la vida cada vez es mejor, pero grave el efecto deletéreo en gametos.

Las técnicas utilizadas son: a) vitrificación con crioviales abiertos, tipo *cryotop* o algunas otras variantes.³⁷ Con ellos se ha señalado el posible riesgo de contaminación de muestras por el contacto directo con el nitrógeno líquido. Como estrategia para evitar este improbable riesgo es preferible esterilizar el nitrógeno líquido que utilizar crioviales cerrados, con los que disminuyen las tasas de éxito. b) Congelación lenta y descongelación. Los centros deberán mantener los medios adecuados para descongelar, cuando las parejas lo soliciten, los gametos que se hayan



preservado con congelación lenta. Para obtener los mejores resultados se requiere una técnica minuciosa ejecutada por personal debidamente adiestrado en la vitrificación y desvitrificación ovular.

Criopreservación de óvulos fecundados

Es una técnica debidamente establecida y muy eficiente para aumentar las tasas acumulativas de embarazo por ciclo y, también, para preservar la fertilidad. Se recomienda para pacientes sin contraindicaciones para la estimulación ovárica y con tiempo para practicarla antes de otros tratamientos. No es una alternativa recomendable para mujeres sin pareja estable, salvo excepciones aprobadas por el comité de ética del centro y con los debidos consentimientos informados. Implica aspectos médicos, éticos, legales, religiosos y hasta políticos. Las tasas de embarazo por transferencia son similares a las logradas con óvulos fecundados en fresco. En pacientes que han requerido extirpación del útero se han logrado nacimientos con óvulos fecundados, criopreservados, mediante la intervención de una madre subrogada, siempre con apego a las normas legales.³⁹

La técnica más utilizada para criopreservar óvulos fecundados es la vitrificación, por sus innumerables ventajas y resultados.⁴¹ En pacientes con cáncer aumenta el riesgo de abandono de los óvulos fecundados por deterioro físico o muerte de la paciente.

Con la vitrificación de óvulos fecundados no hay diferencias en desarrollo fetal, complicaciones perinatales, o tasas de anomalías congénitas en neonatos concebidos de óvulos fecundados en fresco o criopreservados, comparados con los espontáneos.

El riesgo de abandono de óvulos fecundados mediante vitrificación debe prevenirse con el consentimiento informado en el que se esta-

blezcan las responsabilidades de los padres cuando no deseen o no puedan recibirlos (por ejemplo, cuando la reproducción asistida se practicó para selección de sexo del recién nacido y éste no fue el deseado, fallecimiento de uno o ambos padres, divorcios, etc), donación a parejas infértiles, entrega a familiares designados o cesión al centro para donación anónima. Los esfuerzos deben orientarse a minimizar la cantidad de óvulos fecundados vitrificados mediante la inseminación de una cantidad mínima de óvulos que permita tasas aceptables de embarazo, según la experiencia del centro. Si hay exceso de óvulos, se insemina solo una cantidad adecuada y se vitrifica el resto.

Las principales indicaciones para criopreservación de óvulos fecundados son: a) aumentar las tasas de embarazo acumulado por ciclo, transfiriendo cada vez más un solo blastocisto y, ocasionalmente, dos para no incrementar el riesgo de embarazos de alto orden fetal; b) disponer de óvulos fecundados para obtener uno o más hijos, sin necesidad de una nueva estimulación ovárica; c) posponer una transferencia para practicar un estudio genético preimplantación en cualquiera de sus variantes; d) en síndrome de hiperestimulación ovárica agudo con alto riesgo de que la paciente empeore si se embaraza; e) posponer una transferencia cuando, después de varios intentos, ésta se vuelve traumática y reduce las posibilidades de éxito; y f) posponer una transferencia cuando el día de la transferencia el endometrio no sea adecuado o la paciente no acuda al procedimiento.

En preservación de la fertilidad, la principal indicación para criopreservación de óvulos fecundados es para parejas en las que la mujer vaya a recibir un tratamiento antineoplásico, haya tiempo y no contraindicaciones para llevar a cabo el procedimiento; las supervivientes de cáncer se vuelven bajas respondedoras después del tratamiento. Se requiere retrasar el inicio del tratamiento oncológico por 2 a 3 semanas para

llevar a cabo la estimulación ovárica y captura ovular, aunque pueden utilizarse otros esquemas de efectividad similar que demanden menos tiempo.⁴⁷

Las técnicas disponibles para vitrificación de óvulos fecundados se clasifican según el estadio de desarrollo de los óvulos fecundados en pronúcleos, blastómeros y blastocistos. Es una técnica bien establecida, con resultados reproducibles que permite aumentar tasas acumulativas de embarazo por ciclo y obtener, de un mismo ciclo, más de un hijo en épocas diferentes. Su utilización evita el agravamiento del síndrome de hiperestimulación ovárica y permite la transferencia posterior en condiciones más fisiológicas, ya sea con preparación endometrial con hormonas o con ciclos naturales o naturales modificados. Sin embargo, requiere que la mujer se encuentre en edad reproductiva, tiempo para la estimulación ovárica y, en pacientes con neoplasias estrógeno-dependientes, estimulación ovárica con inhibidores de aromatasas. Por último, implica el riesgo de abandono de óvulos fecundados, por lo que la opción por excelencia es vitrificar óvulos sin fecundar.

Criopreservación de tejido ovárico

La criopreservación de tejido ovárico se ha ofrecido en diversas partes del mundo, con diferentes indicaciones, por más de tres décadas y con trasplante autólogo de tejido ovárico congelado-descongelado ya se han logrado alrededor de 200 recién nacidos informados en 2021.⁴⁸ Se ha dejado de categorizar a la criopreservación de tejido ovárico con posterior trasplante como alternativa experimental para preservar la fertilidad en pacientes con cáncer. Una revisión de las tasas de recién nacidos vivos con la técnica informa que varían entre el 30 y 40 %. La principal limitante de la técnica es la isquemia causada por la lenta revascularización del injerto postrasplante con una importante pérdida foliular. El pretratamiento con antioxidantes, como

la vitamina E, reduce la isquemia del injerto y mejora la supervivencia foliular.

Las indicaciones son similares a las de la congelación de ovocitos en pacientes prepúberes, con cáncer, que van a recibir radioterapia o quimioterapia y no tienen oportunidad de una estimulación ovárica o captura ovular o en quienes la insuficiencia ovárica posterior es inminente y no se pueda efectuar la estimulación ovárica.⁵³ Por último, en los muy raros casos de gemelas monocigóticas, en las que una de ellas tenga insuficiencia ovárica y la otra no. Los alotransplantes de corteza ovárica evitan la criopreservación pero requieren inmunosupresión; con ellos se han logrado unos cuantos recién nacidos vivos.,

El tejido ovárico se obtiene mediante biopsia u ooforectomía por laparoscopia o laparotomía. Una y otra pueden practicarse durante el tratamiento quirúrgico de la neoplasia maligna para no retrasar el tratamiento antineoplásico. Del mismo tejido, antes de criopreservarlo, pueden aspirarse con aguja delgada ovocitos inmaduros para su maduración *in vitro*. El método más exitoso, hasta el momento, es criopreservar tiras delgadas de corteza ovárica de más o menos 1 mm o menos de espesor y 0.5 cm de ancho por 1.5 cm de largo, lo que permite una penetración adecuada de los agentes crioprotectores (dimetilsulfóxido, propanediol o etilenglicol).

Lo anterior no es ideal para ovarios de niñas y adolescentes porque contienen una mayor densidad de folículos primordiales a más de 1.5 mm de profundidad del epitelio superficial. La congelación lenta parece ser mejor para preservar la celularidad en fragmentos más gruesos. Es importante procurar la longevidad del trasplante de corteza ovárica de prepúberes, la densidad foliular y angiogénesis, así como reducir cualquier activación inapropiada para disminuir la apoptosis foliular., La vitrificación de tejido ovárico se utiliza cada vez más con este fin, con



muy buenos resultados en los centros de todo el mundo. Se procesa el tejido para su congelación lenta o vitrificación utilizando diferentes medios, en tiras de diferentes dimensiones.

También puede recurrirse a la maduración *in vitro* de folículos primordiales extraídos de la corteza ovárica después de la desvitrificación, pero es muy ineficiente en esta etapa ya que su cultivo requiere meses de duración. Las técnicas y medios de cultivo actuales para maduración *in vitro* de ovocitos de corteza ovárica son inadecuados para soportar el largo periodo del desarrollo folicular. Además, se necesitan diferentes tipos de estructuras para permitir el desarrollo folicular en un plano tridimensional. Los mejores resultados se consiguen con trasplantes autólogos o autotrasplantes que, a su vez, pueden ser ortotópicos (si se colocan en el mismo lugar de donde se extrajeron) o heterotópicos (en un lugar diferente de aquel de donde se obtuvieron, como áreas subcutáneas del antebrazo, abdomen, espalda, etc.).

El autotrasplante ortotópico puede restaurar la función endócrina y la gametogénesis en el ovario, e incluso permitir la concepción natural, mientras que el heterotópico requiere estimulación ovárica previa a la aspiración folicular y FIV o ICSI. La longevidad del injerto ovárico es variable y, a veces, se requieren múltiples trasplantes, por lo que en ocasiones se practican trasplantes heterotópicos en tejido subcutáneo, para que el procedimiento sea menos invasivo y facilitar la aspiración de ovocitos. La obtención de ovocitos maduros después de trasplante heterotópico es un gran avance. Sigue sin conocerse el sitio óptimo para el trasplante. El xenotrasplante de tejido ovárico es una opción en investigación no exenta de riesgos.

Otra estrategia propuesta es el trasplante de todo el ovario y su pedículo vascular, pero la experiencia en humanos es más limitada. Se procura evitar la isquemia que ocurre entre la

extirpación y la criopreservación con una técnica microquirúrgica para anastomosis vasculares satisfactorias, sin rechazo del órgano trasplantado ni disminución importante de la carga folicular. Es más difícil que el agente crioprotector se difunda bien en todo el ovario, aunque los resultados iniciales son alentadores. Otras posibilidades son la combinación de técnicas, como la congelación de óvulos y tejido ovárico o, inclusive, dejar un ovario *in situ* porque hay casos de recuperación de función ovárica. Otra alternativa en etapa experimental es el desarrollo de ovarios artificiales.

La vitrificación del tejido ovárico, aunque no tan exitosa como la de óvulos maduros, no tiene problemas éticos porque se utiliza en mujeres o niñas que van a perder la función ovárica. Permite almacenar una gran cantidad de células germinales. Los ovocitos primordiales toleran mejor la criopreservación, por su tamaño pequeño, baja tasa de metabolismo basal, ausencia de zona pelúcida, huso meiótico y gránulos corticales. La difusión del crioprotector en ovocitos pequeños es más uniforme y rápida que en los más grandes. Además, los primeros tienen más tiempo durante su crecimiento para reparar el daño subletal a su estructura. No requiere estimulación ovárica, por lo que no se retarda el tratamiento antineoplásico ni se expone a la paciente a altas concentraciones de estrógenos. En trasplantes ortotópicos existe la posibilidad de concepción natural.

La vitrificación del tejido ovárico es una técnica con experiencia limitada y resultados aún bajos a pesar de conocerse desde hace décadas. Requiere maduración *in vitro* a partir de etapas primordiales o trasplantes de corteza ovárica u ovarios, con resultados muy inferiores a los obtenidos con la vitrificación de óvulos maduros. El tejido trasplantado tiene menor tiempo de supervivencia y en cánceres linfomioproliferativos tipo leucemia y linfomas, hay riesgo de reactivación de la neoplasia, incluso descartando

con inmunohistoquímica células tumorales en el injerto. La criopreservación de folículos aislados para disminuir este riesgo sigue en investigación.

Como aún no hay resultados consistentes respecto de las tasas de éxito con criopreservación de tejido ovárico en humanos, las pacientes que soliciten esta alternativa deben recibir información precisa del procedimiento, sus posibilidades y limitaciones. Además, deben contar con la aprobación del comité de ética del centro de fertilidad.

La criopreservación de tejido ovárico es la única opción para la preservación de la fertilidad en algunas pacientes. La experiencia es limitada y se han reportado tasas de nacidos vivos mediante autotrasplante de tejido ovárico criopreservado del 24 al 40%. Silber y colaboradores reportaron un incremento en las concentraciones de la hormona antimuleriana en un promedio de 230 días posterior al trasplante.

Criopreservación de tejido testicular

Es una alternativa experimental para prepúberes con cáncer que requieren tratamiento inmediato y en quienes no puede obtenerse una muestra seminal por eyaculación, o cuando no hay gametos haploides (espermatozoides y espermátides) en los testículos. Se lleva a cabo la criopreservación para un posterior trasplante de tejido testicular, sin que hasta el momento haya evidencia de su utilidad clínica.

Antes de iniciar el tratamiento antineoplásico se extraen los fragmentos testiculares mediante biopsia, se dilaceran y, con centrifugación, se aíslan las células madre espermatogoniales, a las que se agrega un crioprotector y se almacenan en nitrógeno líquido. Una vez que el niño se cura de cáncer, sus células precursoras de espermatozoides congeladas pueden transplantarse dentro de sus propios testículos por medio del conducto deferente (autotrasplante) con la fina-

lidad de recuperar la fertilidad; o bien, pueden madurarse *in vitro* o *in vivo* hasta que alcancen un estadio en el que sean competentes para una fertilización normal con la técnica de inyección intracitoplásmica. En la actualidad, esta técnica está en fase de investigación; evita la pérdida de espermatogonias propias que, con los avances de la tecnología, podrían restaurar la fertilidad en un futuro.⁷³ Se trata de un procedimiento experimental sin resultados hasta ahora reproducibles.

Elementos decisivos de un consentimiento informado en criopreservación

Hay que asegurar que todos los interesados en un proceso de criopreservación de espermatozoides, tejido gonadal y óvulos, fecundados o no, entiendan las implicaciones, riesgos, posibilidades, limitaciones y costos. Para ello debe proporcionarse, en forma oral y por escrito, la información pertinente para que, después de su análisis, puedan tomar una decisión informada y firmar el consentimiento correspondiente. Existen situaciones especiales, como las de reproducción póstuma o de personas que se encuentran en coma irreversible, que involucran consideraciones éticas, médicas y legales que deben estar debidamente definidas en el manual de procedimientos del centro de fertilidad. Si el centro la practica, deben establecerse los requerimientos para evitar conflictos médico-legales y, sobre todo, considerar los derechos de la prole. Los elementos decisivos que debe incluir esta información son: a) la criopreservación de tejido gonadal, espermatozoides y óvulos fecundados o no. Para su uso posterior requiere técnicas de reproducción asistida, las más de las veces de alta complejidad. Ello implica costos por cada intento, posibilidades de éxito o fracaso en cada caso particular y riesgos asociados con la práctica de la técnica. Por ello, en pacientes sin indicaciones para reproducción asistida debe insistirse en las ventajas de no posponer e intentar el embarazo de manera más natural porque la criopreservación no asegura la fertilidad futura.



b) En cada caso habrá una técnica con más ventajas que otras, esto debe ponderarse cuidadosamente antes de decidir. c) Las decisiones respecto del tejido gonadal, espermatozoides y óvulos fecundados o no deben considerar los aspectos legales respecto de su potestad en caso de que no deseen utilizarse por el logro de un embarazo, éste sea múltiple o sobrevengan eventos imprevistos como divorcio, o muerte de uno o ambos cónyuges. d) Procurar prevenir y disminuir al máximo el abandono de óvulos fecundados. e) Los costos incluyen los de la técnica de reproducción asistida requerida, en su caso particular, para la obtención de gametos, tejido gonadal u óvulos fecundados, los de la criopreservación y el almacenaje anual f) Informar las probabilidades de éxito con la técnica seleccionada, no alentar expectativas irreales ni desahuciar a casos con mal pronóstico que, a pesar de ello deseen intentarlo, el pronóstico debe basarse en resultados obtenidos en su centro con casos similares y solo en ausencia de ellos se utilizarán los informados en la bibliografía y se explicarán a la pareja. g) Decisiones tan importantes deben considerar que existe el riesgo de daño al sistema de almacenaje por accidentes, errores humanos o eventos fuera de control, a pesar de un estricto control de calidad y planes de emergencia para situaciones catastróficas. Igualmente, pueden romperse crioviales o no tolerar la descongelación el tejido o las células conservadas.

REFERENCIAS

1. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian tissue cryopreservation: a committee opinion. *Fertil Steril* 2014; 101:1237-1243. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.02.052>
2. Anderson R, Amant F, Braat D, D'Angelico A, et al. On behalf of the ESHRE Guideline Group on Female Preservation. ESHRE guideline: female fertility preservation. *Hum Reprod Open* 2020; 4: 1-17. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa052>
3. Vanderzwalmen P, Ectors F, Panagiotidis Y, Schuff M, Murtinger M, Wirleitner B. The evolution of the cryopreservation techniques in reproductive medicine-exploring the character of the vitrified state intra- and extracellularly to better understand cell survival after cryopreservation. *Reprod Med* 2020; 1:142-57. <https://doi.org/10.3390/reprodmed1020011>
4. Schiewe MC, Freeman M, Whitney JB, VerMilyea MD, et al. Comprehensive assessment of cryogenic storage risk and quality management concerns: best practice guidelines for ART labs. *J Assist Reprod Genet* 2019; 36: 5-14. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1310-6>
5. Degl'Innocenti S, Filimberti E, Magini A, Krausz C, et al. Semen cryopreservation for men banking for oligospermia, cancers, and other pathologies: prediction of post-thaw outcome using basal semen quality. *Fertil Steril* 2013; 100:6: 1563.e3. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.08.005>
6. Bielanski A. A review of the risk of contamination of semen and embryos during cryopreservation and measures to limit cross-contamination during banking to prevent disease transmission in ET practices. *Theriogenology* 2012; 77: 467-82. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2011.07.043>
7. Zafer M, Horvath H, Mmjeje O, van der Poel S, et al. Effectiveness of semen washing to prevent human immunodeficiency virus (HIV) transmission and assist pregnancy in HIV-discordant couples: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2016; 105: 645-655. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.11.028>
8. Pralat R, Burns F, Anderson J, Barber TJ. Can HIV-positive gay men become parents? How men living with HIV and HIV clinicians talk about the possibility of having children. *Sociol Health Illn* 2021; 43: 281-98. <https://doi.org/10.1111/1467-9566.13218>
9. Schulz M, Risopatrón J, Uribe P, Isachenko E, et al. Human sperm vitrification: A scientific report. *Andrology* 2020; 8: 1642-50. <https://doi.org/10.1111/andr.12847>
10. Shumaker AD, Bortoleto P, Lundy S. Cost-effectiveness of prevasectomy sperm cryopreservation. *Fertil Steril* 2023; e270: 403. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.08.794>
11. Daudin M, Rives N, Walschaerts M, Drodineau V, et al. Sperm cryopreservation in adolescents and young adults with cancer: results of the French national sperm banking network (CECOS). *Fertil Steril* 2015; 103:478-486. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.11.012>
12. Cobo A, García-Velasco JA, Remohí J, Pellicer A. Oocyte vitrification for fertility preservation for both medical and nonmedical reasons. *Fertil Steril* 2021; 115:1091-1101. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.02.006>
13. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and Society of Reproductive Biologists and Technologists. A review of the best practices of rapid-cooling vitrification for oocytes and embryos: a committee opinion. *Fertil Steril* 2020;115: 305-310. [srm.org/practice-guidance/practice-committee-documents/](https://www.srm.org/practice-guidance/practice-committee-documents/)

14. González-Trigo C, Cura Ruiz J, González-Martí B, Jaldón-García J, et al. Comparison of features between fresh and autologous vitrified oocytes after simultaneous fertilization: culture parameters and embryo development morphokinetics related to age. *Fertil Steril* 2024; 122: e225-e226. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.07.1006>
15. Cobo A, Coello A, Remohí J, Serrano J, et al. Effect of oocyte vitrification on embryo quality: time-lapse analysis and morphokinetic evaluation. *Fertil Steril* 2017; 108: p491-497.e3. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.024>
16. Cobo A, Serra V, Garrido N, Olmo I, et al. Obstetric and perinatal outcome of babies born from vitrified oocytes. *Fertil Steril* 2014; 102:1006-15. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.06.019>
17. Khalili MA, Shahedi A, Ashourzadeh S, Nottola SA, Macchiarelli G, Palmerini MG. Vitrification of human immature oocytes before and after in vitro maturation: a review. *J Assist Reprod Genet* 2017; 34: 1413-26. <https://doi.org/10.1007/s10815-017-1005-4>
18. Gilchrist RB, Ho TM, De Vos M, Sanchez F, et al. A fresh start for IVM: capacitating the oocyte for development using pre-IVM. *Hum Reprod Upd* 2024; 30: 3-25. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmad023>
19. American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertil Steril* 2013; 99: 37-43.
20. Bianchi V, Macchiarelli G, Borini A, Lappi M, et al. Fine morphological assessment of quality of human mature oocytes after slow freezing or vitrification with a closed device: a comparative analysis. *Reprod Biol Endocrinol* 2014; 12:110. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-12-110>
21. Chang CC, Lin CJ, Sung LY, Kort HI, et al. Impact of phase transition on the mouse oocyte spindle during vitrification. *Reprod Biomed Online* 2011; 22: 184-91. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2010.10.009>
22. Hughes L, Kim HH, Feinberg EC. It is time to rethink coordination of fresh oocyte retrievals with microscopic testicular extraction. *Fertil Steril* 2025; 123: 381-382.
23. Racicot MH, Labarta E, Cobo A, Bosch E, et al. Minimal vs. conventional ovarian stimulation followed by oocyte accumulation and vitrification; a new approach for low responders before ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection). *Fertil Steril* 2011; 96 (Suppl.): S261-S262. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.07.1001>
24. Cimadomo D, Cobo A, Galliano D, Fiorentino G, et al. Oocyte vitrification for fertility preservation is an evolving practice requiring a new mindset: societal, technical, clinical, and basic science-driven evolutions. *Fertil Steril* 2024; 121: 555-61. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.01.003>
25. La Marca A, Semprini M, Mastellari E, Donno V, Capuzzo M, et al. Fertility preservation in women with endometriosis. *Hum Reprod Open* 2025;2: hoaf012.
26. Pomeroy KO, Harris S, Conaghan J, Papadakis M, et al. Storage of cryopreserved reproductive tissues: evidence that cross-contamination of infectious agents is a negligible risk. *Fertil Steril* 2009; 94: 1181-88. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.04.031>
27. Gallardo M, González I, Redondo J, Soares AP, et al. Assessing the effect of below-benchmark vitrified/warmed donor-oocyte survival rates in subsequent laboratory and clinical outcomes. *Fertil Steril* 2025; 123: 448-56. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.09.041>
28. Belva F, Blackeel C, Keymolen K, Buysse A, et al. Impact of embryo vitrification on children's health, including growth up to two years of age, in comparison with results following a fresh embryo transfer. *Fertil Steril* 2023; 119: 932-941.
29. Cabra R, Alducin A, Cabra JR, Ek L, et al. Gestational surrogacy. Medical, psychological and legal aspects: 9 years of experience in Mexico. *Hum Reprod Open* 2018; 1-6. <https://doi.org/10.1093/hropen/hox029>
30. Nagy ZP, Shapiro D, Chang Ch-Ch. Vitrification of the human embryo: a more efficient and safer in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril* 2020;113: 241-247.
31. Shi W, Xue X, Zhang S, Zhao W, et al. Perinatal and neonatal outcomes of 494 babies delivered from 972 vitrified embryo transfers. *Fertil Steril* 2012; 97: 1338-42. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.02.051>
32. Wong KM, Mastenbroek S, Repping S. Cryopreservation of human embryos and its contribution to in vitro fertilization success rates. *Fertil Steril* 2014; 102:19-26.
33. Li Piani L, Petrone P, Brutto M, de Vos A, et al. A systematic review and meta-analysis of double trophoctoderm biopsy and/or cryopreservation in PGT: balancing the need for a diagnosis against the risk of harm. *Hum Reprod Upd* 2025; 31: 102-115. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmae031>
34. Su HI, Connell MW, Bazhenova LA. Ovarian stimulation in young adult cancer survivors on targeted cancer therapies. *Fertil Steril* 2016; 106: 1475-8.
35. Dolmans M-M, von Wolff M, Poirot C, D'az-Garcia C, et al. Transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a series of 285 women: a review of five leading European centers. *Fertil Steril* 2021; 115: 1102-15. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.03.008>
36. Finkelstein T, Zhang Y, Vollenhoven B, Rolnik DL, et al. Successful pregnancy rates amongst patients undergoing ovarian tissue cryopreservation for non-malignant indications: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet & Gynecol Reprod Biol* 2024; 292:30-39. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2023.11.004>
37. Rowell EE, Duncan FE, Laronda MM. ASRM removes the experimental label from ovarian tissue cryopreservation (OTC): pediatric research must continue. Available at: <https://www.fertstert.org/news-do/asrm-removes-experimental-label-ovarian-tissue-cryopreservation-otc-pediatric-research>. Accessed June 29, 2024.
38. Shapira M, Dolmans M-M, Silber S, Meirou D. Evaluation of ovarian tissue transplantation: results from three clinical centers. *Fertil Steril* 2020; 114: 388-397. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.03.037>



39. Silber SJ, DeRosa M, Pineda J, Lenahan K, et al. A series of monozygotic twins discordant for ovarian failure: ovary transplantation (cortical versus microvascular) and cryopreservation. *Hum Reprod* 2008; 23:1531-1537.
40. Silber SJ, Goldsmith S, Rubinoff B, Kelly E, Santos RD, Melo A, et al. First successful ovarian cortex allotransplant to a Turner syndrome patient requiring immunosuppression: wide implications. *Fertil Steril* 2025; 123: 156-63. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.08.324>
41. Donnez J, Squifflet J, Pirar C, Demille D, et al. Live birth after allografting of ovarian cortex between genetically non-identical sisters. *Hum Reprod* 2011; 26: 1384-88. <https://doi.org/10.1093/humrep/der089>
42. Gordon CE, Combelles CMH, Lanes A, Patel J, et al. Cumulus cell co-culture in media does not improve rescue in vitro maturation of vitrified-warmed oocytes. *Fertil Steril Science* 2023; 4: 185-192. <https://doi.org/10.1016/j.xfss.2023.05.004>
43. Dolmans MM, Cordier F, Amorim CA, Donnez J, et al. In vitro activation prior to transplantation of human ovarian tissue: is it truly effective? *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10:520. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00520>
44. Amorim CA, Curaba M, Van Langendonck A, Dolmans MM, et al. Vitrification as an alternative means of cryopreserving ovarian tissue. *RBO* 2011; 23: 160-86. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2011.04.005>
45. Tsui EL, Harris CJ, Rowell EE, Laronda MM. Human ovarian gross morphology and subanatomy across puberty: insights from tissue donated during fertility preservation. *F S Rep* 2023; 4: 196-205. <https://doi.org/10.1016/j.xfre.2023.02.008>
46. Gadek LM, Joswiak C, Laronda MM. Thawing fertility: a view of ovarian tissue cryopreservation processes and review of ovarian transplant research. *Fertil Steril* 2024; 122:574-85.
47. Abir R, Fisch B, Jessel S, Felz C, et al. Improving post-transplantation survival of human ovarian tissue by treating the host and graft. *Fertil Steril* 2011; 95: 1205-10. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.07.1082>
48. Magen R, Shufaro Y, Daykan Y, Oron G, et al. Use of simvastatin, fibrin clots, and their combination to improve human ovarian tissue grafting for fertility restoration after anti-cancer therapy. *Front Oncol* 2021; 10: 598026.
49. Luyckx V, Dolmans MM, Vanacker J, Legat C, et al. A new step toward the artificial ovary: survival and proliferation of isolated murine follicles after autologous transplantation in a fibrin scaffold. *Fertil Steril* 2014; 102: 1149-56. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.12.025>
50. Thuwanut P, Leonel ECR, Rocha Ruiz TF, Sirayapiwat P, Kristensen SG, Amorim CA. Human ovarian tissue xenotransplantation: advancements, challenges, and future perspectives. *Hum Reprod* 2025; 40:410-419.
51. Silber S, Pineda J, DeRosa M, Ojha K, et al. Successful pregnancy after whole ovary microvascular transplantation. *Fertil Steril* 2008; 90: S37-S38. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.07.618>
52. Plateau S, Rogez J-M, Donnez J, Lengelz B. Which are the ideal donor and recipient vessels for a whole ovarian transplantation? *Fertil Steril* 2010; 95:751-755. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.07.1049>
53. Amorim CA, Shikanov A. The artificial ovary: current status and future perspectives. *Future Oncol* 2016; 12: 2323-32. <https://doi.org/10.2217/fon-2016-0202>
54. Vanacker J, Luyckx V, Amorim C, Dolmans MM, et al. Should we isolate human preantral follicles before or after cryopreservation of ovarian tissue? *Fertil Steril* 2013; 99: 1363-1368.e2 <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.12.016>
55. Diaz AA, Kubo H, Handa N, Hanna MT, et al. A systematic review of ovarian tissue transplantation outcomes by ovarian tissue processing size for cryopreservation. *Front Endocrinol* 2022; 13: 918899. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.918899>
56. Silber SJ, DeRosa M, Goldsmith S, Fan Y, et al. Cryopreservation and transplantation of ovarian tissue: results from one center in the USA. *J Assist Reprod Genet* 2018; 35: 2205-13. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1315-1>
57. Donnez J, Dolmans M-M. Fertility preservation in men and women: Where are we in 2021? Are we rising to the challenge. *Fertil Steril* 2021; 115: 1089-90. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.03.028>
58. Schiff T, Caplan A and Quinn GP. Freezing futures: informed decision-making in elective oocyte cryopreservation. *Fertil Steril* 2025; 123: 69-70. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.10.038>
59. Pérez-Peña E, Gutiérrez-Gutiérrez AM, Pascual-Rodríguez AV, González Ortega C. Preservación de la fertilidad. En: Barroso- Villa JG, editor. *Biología de la reproducción en el siglo XXI. Clin Perinat y Reprod Hum* 2009; III:121-142.
60. Sauer M V. Assisted posthumous reproduction: certainly not a death issue. *Fertil Steril Reports* 2020; 1: 58-59. <https://doi.org/10.1016/j.xfre.2020.07.008>
61. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Planned oocyte cryopreservation to preserve future reproductive potential: an Ethics Committee opinion. *Fertil Steril* 2024; 121: 604-612. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.12.030>
62. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine, the Society for Assisted Reproductive Technology, and the Society of Reproductive Biologists and Technologists. Development of an emergency plan for in vitro fertilization programs: a committee opinion. *Fertil Steril* 2021; 115: 870-873. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.01.009>

Consentimiento informado y expediente clínico para procedimientos de reproducción asistida

Coordinador: José María Mojarra Estrada¹

Coordinador adjunto: Jorge Manuel Rodríguez Purata²

Juan Carlos Barros Delgado³, Israel Maldonado Rosas⁴, Saul Ruiz Muñoz⁵, Héctor Rogelio Santana García⁶, Carlos Gerardo Salazar López Ortiz⁷

¹ Unidad de Reproducción Asistida, Hospital CIMA, Hermosillo, Sonora

² Clínica de Fertilización Asistida, Centro Médico ABC, Ciudad de México

³ Instituto Nacional de Perinatología- INPer, Ciudad de México

⁴ CITMER Medicina Reproductiva, Ciudad de México

⁵ Biofertility Center, Guadalajara, Jalisco

⁶ Hospital General Tlanepantla

⁷ HISPAREP, Hospital Español de México, Ciudad de México

INTRODUCCIÓN

El consentimiento informado es un documento establecido en la Norma Oficial Mexicana (NOM-004-SSA3-2012) que se refiere al expediente clínico.¹ Se publicó en el *Diario Oficial de la Federación* el lunes 15 de enero del 2012. Las Normas Oficiales Mexicanas (NOMs) son regulaciones técnicas, de cumplimiento obligatorio, que establecen los requisitos, especificaciones, características y métodos de prueba para productos, sistemas, actividades, servicios o métodos de producción, con el objetivo de proteger la salud, seguridad y el medio ambiente. Las normas son elaboradas por especialistas en los diferentes temas y son publicadas en el *Diario Oficial de la Federación* y entran en vigor al día siguiente de su publicación. Estas regulaciones se revisan cada cinco años.

En el área de la salud, la Comisión Federal para la Protección de Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) es responsable de las normas que se refieren a la regulación y fomento sanitario (NOM-SSA1). Las NOM-SSA1 son regulaciones técnicas de obser-

vancia obligatoria, emitidas por la Secretaría de Salud, cuyo objetivo es garantizar la seguridad y calidad de productos y servicios relacionados con la salud.

La Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud emite las normas relacionadas con la prevención y control de las enfermedades (NOM-SSA-2) y la Subsecretaría de Integración y Desarrollo emite las normas que hacen referencia a la operación, infraestructura y educación en materia de salud (NOM-SSA3). En esta categoría se incluye la Norma del expediente clínico, que abarca las disposiciones del consentimiento informado.

Esta Norma tiene como propósito establecer, con precisión, los criterios científicos, éticos, tecnológicos y administrativos obligatorios para la elaboración, integración, uso, manejo, archivo, conservación, propiedad, titularidad y confidencialidad del expediente clínico, que es un elemento de uso obligatorio para el personal del área de la salud, de los sectores público, social y privado que integran el Sistema Nacional de Salud.



Los criterios establecidos en esta Norma se relacionan con la calidad de los registros médicos, de los servicios y de sus resultados, toda vez que se requiere de la participación comprometida de médicos, enfermeras y demás personal del área de la salud, para brindar una atención más oportuna, responsable, eficiente y amable a los pacientes.

El consentimiento informado forma parte del expediente clínico y es un instrumento de gran relevancia para la materialización del derecho a la protección de la salud. Se trata del conjunto único de información y datos personales de un paciente, que puede estar integrado por documentos escritos, gráficos, imagenológicos, electrónicos, magnéticos, electromagnéticos, ópticos, magneto-ópticos y de otras tecnologías, mediante los cuales se hace constar en diferentes momentos del proceso de la atención médica, las diversas intervenciones del personal del área de la salud, así como describir el estado de salud del paciente; además de incluir en su caso, datos acerca del bienestar físico, mental y social del mismo.²

En el marco del ejercicio de los derechos del paciente, esta Norma ratifica la importancia de que la autoridad responsable de los servicios de salud garantice la libre manifestación de la voluntad del paciente de ser o no atendido a través de procedimientos clínicos o quirúrgicos. Para ello, el personal de salud debe recabar su consentimiento, previa información y explicación de los riesgos posibles y beneficios esperados.

Un aspecto fundamental en esta Norma es el reconocimiento de la titularidad del paciente respecto de los datos que proporciona al personal del área de la salud. En ese sentido se han considerado los datos que se refieren a su identidad personal y los que proporciona en relación con su padecimiento; se les considera información confidencial. Lo anterior ratifica y consolida el principio ético del secreto profesional.

Con la expectativa de que su contenido se convierta en una firme aportación a los esfuerzos y procesos de integración funcional y desarrollo del Sistema Nacional de Salud, la NOM-004-SSA3-2012 impulsa el uso más avanzado y sistematizado del expediente clínico convencional en el ámbito de la atención médica y orienta el desarrollo de una cultura de la calidad, permitiendo los usos: médico, jurídico, de enseñanza, investigación, evaluación, administrativo y estadístico, principalmente.²

Es importante hacer hincapié en que para la correcta interpretación de esta Norma se tomarán en cuenta, invariablemente, los principios científicos y éticos que orientan la práctica médica, en especial los de la libertad prescriptiva del personal médico a través de la cual los profesionales del área de la salud habrán de prestar sus servicios a su leal saber y entender, en beneficio del usuario, atendiendo a las circunstancias de modo, tiempo y lugar en que presten sus servicios.

Esta Norma establece los criterios científicos, éticos, tecnológicos y administrativos obligatorios en la elaboración, integración, uso, manejo, archivo, conservación, propiedad, titularidad y confidencialidad del expediente clínico.

Los expedientes clínicos son propiedad de la institución o del prestador de servicios médicos que los genera, cuando éste no dependa de una institución. En caso de instituciones del sector público, además de lo establecido en esta Norma, deberán observar las disposiciones que en la materia estén vigentes. Sin perjuicio de lo anterior, el paciente aportante de la información y beneficiario de la atención médica, tiene derechos de titularidad de la información para la protección de su salud, así como para la protección de la confidencialidad de sus datos, en los términos de esta Norma y demás disposiciones jurídicas que resulten aplicables. Por lo anterior, por tratarse de documentos elaborados

en interés y beneficio del paciente, deberán ser conservados por un periodo mínimo de cinco años, contados a partir de la fecha del último acto médico.²

El Consentimiento Informado se basa en el principio de autonomía para decidir, con base en la información y en la autodeterminación de una persona o pareja, en el caso de la reproducción asistida, que requiera y solicite un procedimiento médico.³ Este documento ha ganado no solo atención y espacio, sino importancia en cuanto a su forma de elaboración y en la interpretación jurídica probable; por ello sigue influyendo en la actividades diarias de la profesión médica.

Si bien el consentimiento informado tiene un origen filosófico ancestral y ha sido influido por aspectos religiosos y morales, tiene hoy particular relevancia para fortalecer la adecuada relación y derechos de la paciente y del médico; así como, por el desarrollo de nuevas formas de tratamientos y aplicaciones biotecnológicas.⁴

Para efectos de manejo de información, contenida en el expediente clínico, deberá tomarse en cuenta lo siguiente:

- Los datos personales contenidos en el expediente clínico, que hagan posible la identificación del paciente, en términos de los principios científicos y éticos que orientan la práctica médica, no deberán ser divulgados o dados a conocer.
- Cuando se trate de la publicación o divulgación de datos personales contenidos en el expediente clínico, para efectos de uso en la bibliografía médica, docencia, investigación o fotografías, que hagan posible la identificación del paciente, se requerirá la autorización escrita del mismo, en cuyo caso se adoptarán las medidas necesarias para que éste no pueda ser identificado.
- Los datos personales proporcionados al personal de salud, por el paciente o por terceros, son motivo de confidencialidad, en términos del secreto médico profesional y demás disposiciones jurídicas que resulten aplicables. Únicamente podrán ser proporcionados a terceros cuando medie la solicitud escrita del paciente, el tutor, representante legal o de un médico debidamente autorizado por el paciente, el tutor o representante legal. Los profesionales de la salud están obligados a proporcionar información verbal al paciente, a quien ejerza la patria potestad, la tutela, representante legal, familiares o autoridades competentes. Cuando se requiera un resumen clínico u otras constancias del expediente clínico, deberá ser solicitado por escrito. Son autoridades competentes para solicitar los expedientes clínicos las autoridades judiciales, órganos de procuración de justicia y autoridades administrativas. La información contenida en el expediente clínico solo se dará a conocer a las autoridades judiciales, órganos de procuración de justicia y autoridades administrativas. Las notas médicas, reportes y otros documentos que surjan como consecuencia de la aplicación de esta Norma deberán apearse a las disposiciones jurídicas que resulten aplicables, relacionadas con la prestación de servicios de atención médica, cuando sea el caso. Los prestadores de servicios de atención médica de los sectores público, social y privado podrán elaborar formatos para el expediente clínico, tomando en cuenta los requisitos mínimos establecidos en esta norma.

Además de los documentos mencionados, debido a que sobresalen por su frecuencia, pueden existir otros del ámbito ambulatorio u hospitalario que, por ser elaborados por personal médico,



técnico o administrativo, obligatoriamente deben formar parte del expediente clínico.²

El consentimiento informado deberá contener, como mínimo: nombre de la institución a la que pertenezca el establecimiento, en su caso; nombre, razón o denominación social del establecimiento; título del documento; lugar y fecha en que se emite; acto autorizado; señalamiento de los riesgos y beneficios esperados del acto médico autorizado; autorización al personal de salud para la atención de contingencias y urgencias derivadas del acto autorizado, atendiendo al principio de libertad prescriptiva; nombre completo y firma del paciente si su estado de salud lo permite, en caso de que su estado de salud no le permita firmar y emitir su consentimiento, deberá asentarse el nombre completo y firma del familiar más cercano en vínculo que se encuentre presente, del tutor o del representante legal; nombre completo y firma del médico que proporciona la información y recaba el consentimiento para el acto específico que fue otorgado, además del nombre completo y firma de dos testigos. El personal de salud podrá obtener cartas de consentimiento informado adicionales a las previstas cuando lo estime pertinente sin que, para ello, sea obligatorio recurrir a formatos impresos.

Tratándose de procedimientos de reproducción asistida, son requisitos básicos del consentimiento informado que éste sea otorgado por una persona mayor de dieciocho años. Para ello otorgará su consentimiento por escrito mediante un contrato de prestación de servicios profesionales, previa información que se le proporcione y valoración médica, que deberá incluir la consejería, atención general y especializada y el acompañamiento psicológico.

Las mujeres podrán ser usuarias o receptoras de estas técnicas con independencia de su estado civil y orientación sexual. Tratándose de parejas, se requerirá el consentimiento previo, libre,

informado y por escrito de ambos.³

El consentimiento informado debe ser estructurado pensando en la evolución del conocimiento científico, los cambios culturales de una población y en la evolución de los marcos legales que sustentan la autorización o prohibición de los procedimientos.⁴ El consentimiento informado debe ser visto como una información en continuo cambio y no como algo estático, y que la información que una paciente o pareja tengan, además de sus valores y metas, pueden cambiar. Debe tenerse en cuenta, también, que la información puede enriquecerse con ejemplos, videos y tecnologías interactivas.⁵

La historia clínica de la paciente o de la pareja debe servir para conocer sus circunstancias particulares y su proyecto reproductivo. El médico responsable deberá informarle a la paciente o a la pareja del diagnóstico, pronóstico y posible tratamiento más adecuado; así mismo, debe entender las diferencias entre los requerimientos éticos y legales del consentimiento informado. En pacientes con situaciones especiales de tensión emocional deberán hacerse esfuerzos adicionales en la explicación y en el correcto entendimiento del consentimiento.⁵

En el caso específico de técnicas de reproducción asistida (fertilización *in vitro* con transferencia de embriones (FIV-TE) -inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)), mediante el consentimiento informado se dará a conocer a la paciente o pareja qué es el procedimiento de fertilización *in vitro* con transferencia de embriones (FIV-TE), la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) y los procesos y tratamientos derivados de éstos; como la vitrificación (congelación) y desvitrificación (descongelación) de óvulos o embriones. Así mismo, deberán definirse y explicar las fases que comprende cada uno de estos tratamientos de: estimulación ovárica, aspiración folicular, fecundación o fertilización del óvulo por el

espermatozoide, proceso de desarrollo embrionario y, finalmente, la transferencia embrionaria.

De la misma manera deberá contener información acerca de la eficiencia de la técnica de reproducción asistida y de las complicaciones médicas más frecuentes. Si bien cada clínica que ofrece técnicas de reproducción asistida puede ajustar la información contenida a cada consentimiento de acuerdo con sus necesidades, a continuación se enuncia la información mínima relevante que debe detallar acerca de estas técnicas:

- *Estimulación ovárica:* debe contener los probables medicamentos que se indicarán para la estimulación: gonadotropinas, inductores de la ovulación, agonistas o antagonistas de la GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas) así como los indicados para inducir la madurez final del ovocito. Deberán explicarse las molestias asociadas con la aplicación de los medicamentos, el riesgo de hiperestimulación ovárica y la posibilidad de cancelación del ciclo de tratamiento debido a baja respuesta a la estimulación ovárica.⁶
- *Aspiración folicular:* se informará acerca del proceso, su objetivo y riesgos o complicaciones, entre otros: hemorragia, infección, lesión intestinal o de vías urinarias y la posibilidad de no obtener óvulos en la aspiración folicular. Así mismo se informará de los cuidados, síntomas y medicamentos que deberá continuar aplicando.⁶
- *Fertilización y desarrollo embrionario:* deberá contener información de cómo es el proceso por ambos procedimientos (FIV e ICSI) y acerca de la tasa promedio de fertilización del respectivo centro de reproducción asistida, el riesgo de falla en la fertilización, el proceso de división celular, el de blastulación embrionaria y la posibilidad de detención de cada uno de estos procesos.
- *Transferencia de embriones:* contendrá la información acerca del proceso de la transferencia, del riesgo de dificultad o imposibilidad de llevarla a cabo. En esos casos cabe la necesidad de congelar los embriones para su transferencia en otra ocasión. Así mismo, contendrá información referente a la tasa de embarazo según el número de embriones transferidos. Se sugieren no más de dos embriones por transferencia. Síntomas que pudieran sobrevenir posterior a la transferencia embrionaria y medicamentos a indicar para el soporte de la fase lútea; además de cuándo practicar la prueba de embarazo.⁶
- *Eficiencia del procedimiento de FIV-ICSI:* deberá informarse acerca de las tasas aproximadas de embarazo (de preferencia la tasa de nacido vivo) de acuerdo con la edad de la paciente, el número de embriones en clivaje o en etapa de blastocisto.⁵ En caso de que haya más de dos embriones disponibles para la transferencia (en etapa de clivaje o en blastocisto) deberá informarse la cantidad de embriones a criopreservar y las condiciones que imponga cada centro para su almacenamiento (ver apartado de ciclos con transferencia de embriones descongelados-desvitrificados).
- *Riesgo de aborto, embarazo ectópico, embarazo múltiple:* este último de acuerdo con la cantidad de embriones transferidos, del riesgo de parto pretérmino y morbilidad y mortalidad neonatal en relación con ello. Así mismo, se aconseja informar acerca del concepto de la falla de implantación.



El consentimiento informado debe hacer mención de la posibilidad de establecer el diagnóstico genético preimplantación, que tendrá como propósito detectar enfermedades relacionadas con un gen o alteración cromosómica. En este caso deberá establecerse en apego a los siguientes requisitos: a) que la pareja o, en su caso, la mujer, haya sido debidamente informada de los procedimientos, pruebas diagnósticas, posibilidades y riesgos del estudio propuesto y las haya aceptado previamente; b) que se trate de enfermedades de mal pronóstico y que se ofrezcan posibilidades razonables de diagnóstico; c) que no se modifiquen los caracteres hereditarios ni patológicos ni se busque la selección de individuos o de raza; y d) que se realice en centros de reproducción dotados de medios necesarios para ello.

En cuanto a las complicaciones médicas más frecuentes de los tratamientos de reproducción asistida: el consentimiento informado debe contener información referente al síndrome de hiperestimulación ovárica, el embarazo múltiple, embarazo ectópico, la incidencia de defectos congénitos y complicaciones perinatales más frecuentes, advirtiendo acerca de la frecuencia y explicando en qué consiste cada una de ellas y la posibilidad de su resolución.^{6,7}

El consentimiento informado también deberá contener información acerca del procedimiento de recolección de la muestra seminal del varón. Deberá explicarse que, dependiendo de los valores de la espermatobioscopia, la recolección podría ser practicada ya sea por masturbación, aspiración epididimaria, aspiración o biopsia testicular o en caso necesario semen de donador (a través de banco de semen o donador). Así mismo, en caso de un factor masculino severamente alterado que necesite biopsia; deberá informarse del riesgo de no obtener espermatozoides y la necesidad de congelar los óvulos para fertilización posterior, así como la tasa de embarazo esperada en casos de factor masculino sumamente alterado.⁷

En relación con las alternativas de tratamiento debe explicarse, de manera clara, si existen las alternativas de manera correcta y sus posibilidades de éxito, incluida la alternativa de no tratamiento, para que las pacientes puedan tomar la decisión que mejor se acomode a sus valores. Las alternativas deben expuestas y explicadas sin sesgo porque en reproducción asistida las situaciones especiales, como el sexo del o de la paciente, diferentes razas y etnias, la auto-percepción del género y la estructura familiar no tradicional, pueden sesgar la información por parte del informante y las alternativas de tratamiento.

El consentimiento informado puede ser visto por la paciente como una formalidad para llegar al tratamiento pero, en su lugar, debe ser visto como un documento para obtener información y recordar la decisión que tomó. Cuando se deba agregar información acerca de situaciones que podrían ser legalmente importantes, como la disposición de los embriones que no sean transferidos, ésta debe ser claramente escrita, explicada y acentada en un lugar del consentimiento separada de la información general.⁵

- *Posibilidad de revocación del consentimiento:* los usuarios de estas técnicas podrán pedir que los procedimientos se suspendan en cualquier momento de su realización, otorgando el consentimiento por escrito para que, en su caso, los óvulos o embriones que no van a transferirse a la usuaria se donen con fines reproductivos, de investigación o se cese su conservación.^{5,7}

En relación con los tratamientos (ciclos) de transferencia de embriones descongelados o con transferencia de embriones resultantes de óvulos descongelados: aplican a las pacientes o parejas que desean criopreservar los embriones excedentes resultantes de un ciclo de estimulación ovárica con fertilización *in vitro* o inyección in-

tracitoplásmica de espermatozoides o después de una transferencia de embriones en fresco, así como las pacientes o parejas que por alguna circunstancia de riesgo o para la práctica de pruebas genéticas en los embriones tuvieron la indicación de ser criopreservados.

El consentimiento informado también hace partícipes a las pacientes o parejas que decidieron hacer preservación de la fertilidad (ovocitos o embriones) por algún tratamiento gonadotóxico o quienes desean preservación social de la fertilidad (solo óvulos) por no estar en sus planes el embarazo a corto plazo así como a las mujeres y hombres transgénero (preservación de semen y ovocitos respectivamente) previo a recibir la terapia hormonal para cambio de las características corporales del sexo al que migrarán.^{7,8}

En el consentimiento informado deberá explicarse a la paciente, al paciente o a la pareja: la posibilidad de éxito en el proceso de la congelación y descongelación. Asimismo, los posibles eventos catastróficos que lleven a la pérdida de los óvulos o embriones,⁵ tasa de embarazo (clínico y nacido vivo) logradas en cada centro en particular con estos ciclos y si fuera posible compararla con la tasa lograda con la transferencia de embriones en fresco. Así mismo, deberán explicarse las alternativas de tratamiento para la transferencia de los embriones, como la transferencia en ciclos naturales, en ciclos naturales modificados o en ciclos de preparación endometrial explicando ventajas y desventajas, posibilidades de embarazo y complicaciones perinatales. En caso de optar por ciclos de preparación endometrial deberá contener la información de los medicamentos a indicar, efectos secundarios y tiempo del tratamiento. En el caso de la descongelación de semen deberán, igualmente, explicarse las posibilidades de alteración de los parámetros seminales con el proceso de congelación y descongelación y la tasa de embarazo.⁷

En relación con la duración del almacenamiento deberán explicarse las posibles consecuencias dependiendo de la edad,⁹ especificar alternativas del futuro de los óvulos o embriones en caso de muerte de uno o ambos miembros de la pareja, muerte de la paciente en caso de no tener pareja al momento de la congelación, divorcio o disolución de la unión, falta de pago del mantenimiento de la congelación de los óvulos o embriones, interrupción del contacto con la paciente o pareja,^{9,10} uso de los ovocitos o embriones o del semen después de cumplirse el tiempo acordado de almacenaje o su uso postmortem.

En caso de decidir la donación de los gametos o embriones deberá especificarse si se hará con fines reproductivos, de investigación clínica o básica. En caso de donación para fines reproductivos de otra mujer o pareja, si será como un donante "identificado" o "no identificado" (antes conocido como anónimo) y qué información se permitirá dar a los receptores y al descendiente en caso de embarazo.^{6,10} Y si será una donación con o sin fines de lucro.¹ Así mismo, si se permitirá hacer alguna prueba de tamizaje genético a los embriones, incluidas las pruebas de tamizaje ampliado para portadores de enfermedades autosómicas o ligadas al cromosoma X recesivas.¹¹

REFERENCIAS

1. Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012. Del expediente clínico. Diario Oficial de la Federación, Lunes 15 de enero de 2012.
2. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Prestación de Servicios de Atención Médica. *Diario Oficial de la Federación*, martes 17 de julio de 2018.
3. Kaleem MK, Hanif SA. Self autonomy and informed consent in clinical setup. *Indian J Med Sci* 2010; 64: 341-48.
4. Mallardi V. The origin of informed consent. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2005; 25: 312-27. <https://europepmc.org/article/med/16602332>
5. Informed consent in assisted reproduction: an Ethics Committee opinion Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril* 2023; 119: 948-53. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.03.009>



6. Elements to be considered in obtaining informed consent for ART. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and the Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology. *Fertil Steril* 2006; 86 (Suppl 4): S272-S273. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.08.049>
7. Good practice recommendations for information provision for those involved in reproductive donation. ESHRE Working Group on Reproductive Donation, et al. *Hum Reprod Open* 2022; 00:1-26. <https://orcid.org/0000>
8. Wert G, van der Hout S, Goddijn M, Vassena R, et al. The ethics of preconception expanded carrier screening in patients seeking assisted reproduction. de Wert G et al. *Hum Reprod Open* 2021; 2021: 1-15. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa063>
9. Planned oocyte cryopreservation to preserve future reproductive potential: an Ethics Committee opinion. *Fertil Steril* 2024; 121: 604-12. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.12.030>
10. Updated terminology for gamete and embryo donors: directed (identified) to replace “known” and nonidentified to replace Ethics and Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril* 2022; 118: 75-78.
11. Financial compensation of oocyte donors: an Ethics Committee opinion. The Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril* 2021; 116: 319-25. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.09.040>

Normas para autores



1. Los artículos deben enviarse a la dirección: administracion@ammr.org.mx junto con el formato de cesión de los derechos de autor (firmado por todos los autores) y confirmar que se trata de un artículo inédito. Los trabajos no aceptados se devolverán al autor principal. El formato de cesión de derechos puede descargarse de la página www.nietoeditores.com.mx

Ningún material publicado en la revista podrá reproducirse sin autorización previa por escrito del editor.

2. El manuscrito comprende:

2.1. **Títulos** completos y cortos en español e inglés, nombres y apellidos del o los autores, la adscripción de cada uno (institución, hospital, departamento o servicio) vinculada con el motivo del trabajo (no se aceptan títulos honoríficos o pasados: expresidente, miembro titular o emérito de tal o cual institución, Academia o Sociedad), dirección postal completa (calle, número código postal y localidad), teléfono fijo (incluida la clave lada) y correo electrónico del primer autor o del autor al que se dirigirá la correspondencia.

2.2. **Resumen.** Esta es la parte medular del artículo porque es la más leída; por tanto, debe ser la más cuidada. Los artículos originales llevarán resúmenes estructurados en español e inglés, donde las entradas de los párrafos sean análogas a las partes del artículo (Antecedentes, Material y método, etc.). Los resúmenes no deberán exceder 250 palabras. Los resúmenes de los artículos de revisión y de los casos clínicos también deben escribirse en español e inglés.

2.3. **Palabras clave**, en inglés y en español, basadas en el MeSH (Medical Subject Headings); para obtenerlas consulte la página www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.htm

2.4. El texto del artículo original está integrado por las siguientes secciones:

Antecedentes. Texto breve, no mayor de 50 líneas (de 65 caracteres cada una) que permita al lector ubicarse en el contexto del tema investigado, por qué es relevante estudiarlo, quiénes lo han estudiado y cómo. En el último párrafo de este apartado debe consignarse el **Objetivo** del estudio que, invariablemente, debe verse reflejado en los **Resultados**. **Material y método.** En la primera oración de este apartado debe indicarse el tipo de estudio (observacional, retrospectivo, doble ciego, aleatorio, etc.), la selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Enseguida se especifican los aparatos (nombre y ciudad del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las que se usaron y evalúe sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración. Deben mencionarse los métodos de comprobación utilizados y el porqué de su elección (χ^2 , T de Student, etc.) así como los programas de cómputo aplicados y su versión.

Resultados. Deben reflejar claramente el objetivo del estudio. La cantidad final de pacientes estudiados y destacar las observaciones más relevantes.

Discusión. Incluye los aspectos nuevos e importantes del estudio, la explicación del significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Debe establecerse el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y abstenerse de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nuevas hipótesis cuando haya justificación para ello. El texto no debe incluir abreviaturas de ninguna especie, a pesar de la abundancia de términos, pues ello implicaría remitir al lector a la parte inicial donde se definieron éstos y ello puede conducir al abandono de la lectura por incompreensión. Los símbolos sí están permitidos (L, kg, g, cm, dL, etc.) pero no las abreviaturas, sobre todo cuando no son internacionales o multilingües. No existen dudas para los acrónimos: ADN, HDL, LDL, VLDL, mmHg, etc.

2.5. Figuras y cuadros. Se utilizará el término figura para citar por igual ilustraciones, esquemas, fotografías y gráficas. Se utilizará el término cuadro para citar por igual los cuadros y las tablas.

2.6. Pueden agregarse anexos con cuestionarios o encuestas utilizados durante la investigación.

2.7. Pueden incluirse agradecimientos (antes de las Referencias).

3. Los cuadros y figuras deben numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve y mencionarse en el cuerpo del artículo. Los cuadros de datos tabulados que contengan exclusivamente texto deberán elaborarse con la aplicación "Tabla" de Word; los esquemas y diagramas, con Power Point; las gráficas de pastel, barras, dispersión, etcétera, con Excel.

4. Para las fotografías en versión electrónica debe considerarse lo siguiente: entregar cada una en archivo separado en formato TIFF o JPG (JPEG). Sólo si el tamaño real de las imágenes resulta excesivo, éstas pueden reducirse a escala; dada la pérdida de resolución, no deben incluirse imágenes que requieran aumento de tamaño. La resolución mínima aceptable es de 300 dpi. Si las fotografías se obtienen directamente de cámara digital, la indicación debe ser "alta resolución".

5. Dentro del archivo de texto deben incluirse los cuadros y pies de figura, al final después de las referencias.

6. Cuando los cuadros o figuras se obtengan de otro medio impreso o electrónico, deberá adjuntarse la carta de autorización de la institución donde se publicaron. Excepto los casos que carezcan de derecho de autor.

7. Las siglas o abreviaturas de los cuadros o figuras se especificarán al pie de los mismos.

8. Las referencias deben enumerarse consecutivamente según su orden de aparición en el texto y el número correspondiente debe registrarse utilizando el comando superíndice de Word (nunca deben ponerse entre paréntesis). Para evitar errores se sugiere utilizar la aplicación "insertar referencia" del menú principal de Word. Deben omitirse comunicaciones personales, en cambio, sí se permite la expresión "en prensa" cuando un trabajo se ha aceptado para publicación en alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, deberá citarse como "observaciones no publicadas". Cuando en una referencia los autores sean más de cinco se consignarán los primeros cuatro y el último seguido de la palabra y col. o et al (si es en inglés).

Ejemplos

Publicación periódica (revista)

You Ch, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980;79:311-314. (Nótese que ya no se incluye el número de la revista entre paréntesis)

Libro

Murray PR, Rosenthal KS, Konbayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St Louis: Mosby, 2002;210-221.

Capítulo de libro

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Volgestein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill, 2002;93-113.

Base de datos o sistemas de recuperación en internet

Online Archive of American Folk Medicine. Los Angeles: Regents of the University of California 1996 (consultado 2007 Feb 1). Disponible en <http://www.folkmed.ucla.edu/>.

Artículos de revistas en internet

Kaul S, Diamond GA. Good enough: a primer on the analysis and interpretation of noninferiority trials. *Ann Intern Med* 2006;145(1):62-69. Disponible en <http://www.annals.org/reprint/145/1/62.pdf>

Información obtenida en un sitio de internet

Hooper JF. *Psychiatry and the Law: Forensic Psychiatric Resource page*. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1 (Actualizado 2006; consultado en 2007 Feb 23). Disponible en <http://bama.ua.edu/~jhooper/>

9. Se aconseja que en las referencias bibliográficas se incluyan citas de autores mexicanos o latinoamericanos.



Instrucciones para los autores

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Los abajo firmantes estamos conformes con lo mencionado en los incisos previos, como en el tipo de crédito asignado en este artículo:

• TÍTULO DEL ARTÍCULO _____

• NOMBRE COMPLETO DEL AUTOR O AUTORES _____

• LOS AUTORES CERTIFICAN QUE SE TRATA DE UN TRABAJO ORIGINAL, QUE NO HA SIDO PREVIAMENTE PUBLICADO NI ENVIADO PARA SU PUBLICACIÓN A OTRA REVISTA. MANIFIESTAN QUE NO EXISTE CONFLICTO DE INTERESES CON OTRAS INSTANCIAS.

• TAMBIÉN ACEPTAN QUE, EN CASO DE SER ACEPTADO PARA PUBLICACIÓN EN REPRODUCCIÓN (MÉXICO), LOS DERECHOS DE AUTOR SERÁN TRANSFERIDOS A LA REVISTA.

• NOMBRE Y FIRMA DE TODOS LOS AUTORES:	NOMBRE	FIRMA
	_____	_____
	_____	_____
	_____	_____
	_____	_____
	_____	_____

• VISTO BUENO (NOMBRE Y FIRMA) DE AUTORIZACIÓN DE LA INSTITUCIÓN DONDE SE REALIZÓ EL TRABAJO:

NOMBRE	FIRMA
_____	_____
_____	_____
_____	_____

LUGAR: _____ FECHA: _____