



GUÍA BÁSICA PARA RESIDENTES RECIÉN LLEGADOS A LA UNIDAD DE REPRODUCCIÓN

Mónica Fernández Castañeda

27 de enero 2022

El objetivo de clase de residentes es servir de guía a aquellos residentes que llegan a la Unidad de Reproducción. Dado que cada vez hay menos tiempo de rotación y más conocimiento que integrar, es necesario ubicarse de forma rápida y tener una guía de conceptos básicos sobre los que ir ampliando el estudio.

La Unidad de Reproducción Asistida Humana del Hospital Virgen de las Nieves (HUVN) se sitúa en la 1º planta de las consultas externas repartida a ambos lados de las consultas de prenatal y consta de: 3 consultas, salas de recogida de muestras seminales, salas de inseminación, laboratorio de andrología normal y de alta seguridad biológica, sala de punción folicular, laboratorio de FIV normal y de alta seguridad biológica, salas de recuperación postpunción y de reposo postransferencia, banco de semen y embriones, despachos y sala de reuniones.

En cuanto al personal de reproducción, además de ginecólogos incluye: embriólogos, auxiliares de enfermería, técnico de laboratorio, ATS, informático, secretarios y con frecuencia, personal de la Universidad con la que se colabora en diversos estudios y rotantes externos.

Hay tres actividades que realiza en ginecólogo en la unidad de reproducción: consulta, controles de tratamiento y realización de técnicas de reproducción asistida (TRA):

- **Consulta:** En la consulta de reproducción se reciben a nuevos pacientes para comenzar o completar estudio, se ven resultados de pruebas solicitadas previamente, se programan tratamientos y se analizan resultados para valorar si procede continuar o dar por finalizado el tratamiento dependiendo de las limitaciones del Sistema Sanitario Público

de Andalucía (SSPA) o de la situación de cada paciente. También se realizan los controles de embarazo para confirmar la existencia de gestaciones evolutivas tras TRA antes de derivar a consultas de prenatal. Hay consulta de reproducción todos los días.

- **Controles:** se realizan ecografías de seguimiento de pacientes en tratamiento de inseminaciones, fecundación in vitro (FIV) o preparaciones endometriales para ovodon o transferencia de embriones previamente vitrificados. Esta consulta se pasa los lunes, miércoles y viernes.
- **Realización de técnicas de reproducción asistida (TRA):** implica la realización de punciones foliculares, transferencias embrionarias en frescos y criotransfers, así como inseminación artificial con semen de pareja o de donante. También se realiza de forma ocasional la esclerosis de endometriomas u otros tipos de quistes. Esta actividad tiene lugar todos los días, aunque principalmente los lunes, miércoles y viernes.

Además, los embriólogos y técnicos de laboratorio a diario llevan a cabo una intensa actividad en los laboratorios de andrología y FIV realizando seminogramas, FIV, ICSI, congelación lenta de muestras de semen, congelación rápida (vitrificación) de ovocitos y embriones.

Existe un planning de la actividad programada y es importante coordinarse con el resto de residentes o rotantes externos para intentar no coincidir tanto por las pacientes como para que la enseñanza sea más cómoda. Lo ideal es comenzar la rotación por en la consulta, para después pasar a controles y punciones. Las transferencias embrionarias, por la importancia que supone hacerlas correctamente después de 15 días de medicación y trabajo multidisciplinar con la paciente, las hará el médico adjunto, pero son técnicamente fáciles de hacer y podrán simularse con pruebas de entrenamiento en consulta. Las inseminaciones y punciones foliculares llegarán a ser realizadas por el médico residente supervisado una vez que adquiera las adecuadas competencias.

El programa informático que se utiliza en la Unidad, además de Diraya, es VREPRO. Recientemente implantado, tiene como objetivo el registro adecuado de un proceso que afecta simultáneamente a dos pacientes y de unos resultados que tienen que enviarse al registro nacional de la SEF.

CONSULTA DE REPRODUCCIÓN

Como hemos dicho anteriormente, son varios los motivos de consulta en reproducción, pero lo más frecuente es el estudio básico de esterilidad (EBE). Este estudio debe ser realizado de forma rápida, eficiente y en coordinación con Atención Primaria.

Estudio básico de esterilidad

El EBE debe iniciarse cuando no se consigue gestación tras un año de relaciones sexuales no protegidas, salvo que existen circunstancias especiales adicionales. En este estudio inicial es muy importante la anamnesis a ambos miembros de la pareja y la exploración física orientada al proceso reproductivo.

- **Anamnesis:** es importante el registro de datos de AMBOS miembros de la pareja.
 - **Antecedentes personales:** edad, fenotipos para donación de gametos, enfermedades crónicas, genéticas o infecciosas, cirugías previas, hábitos tóxicos (alcohol, tabaco y otras drogas), consumo de fármacos, exposición laboral, alergias.
 - **Antecedentes familiares:** menopausia materna o familiar de la mujer, antecedentes de trombofilias o enfermedades genéticas.
 - **Historia reproductiva y antecedentes gineco-obstétricos:** frecuencia de las relaciones, menarquia, fórmula menstrual, anticoncepción previa, tiempo de esterilidad, abortos previos, hijos previos en alguno de los miembros de la pareja y datos de tratamientos previos.
- **Exploración física:**
 - Cálculo del índice de masa corporal (**IMC**).
 - **Exploración física ginecológica y mamaria**, que descarte patología reproductiva. Además, nos puede aportar información de interés para una futura TRA: vaginismos, lateralizaciones del cérvix, presencia de pólipos, tabiques, septos vaginales...
 - **Ecografía vaginal:** estudio inicial del factor uterino, como miomas, malformaciones uterinas o endometriosis/adenomiosis. Ante la sospecha de patología endometrial, se debe realizar una ecografía

3D o una histeroscopia, ya que permite confirmar la sospecha y si tratamiento. Además, permite hacernos una idea de la reserva ovárica con el recuento de folículos antrales.

- Citología cervical reciente, según el protocolo de screening del cáncer de cérvix.
- **Estudios complementarios:** se deben estudiar, principalmente, el factor ovárico y la reserva ovárica, el factor masculino y la permeabilidad tubárica.
 - Para ella:
 - **Grupo sanguíneo y Rh:** importante, sobre todo, para donaciones de gametos.
 - **Serologías:** Lúes, VHB, VHC, VIH, rubeola.
 - **Estudio hormonal:** FSH y estradiol en la primera mitad del ciclo, hormona antimulleriana (AMH), TSH ante la sospecha de patología tiroidea. También se podrá solicitar una determinación de progesterona en 2º fase si existe sospecha de disfunción ovulatoria.
 - **Histerosalpingografía (HSG):** para el estudio de la permeabilidad tubárica. Se realizará condicionada al resultado del seminograma.
 - Para él:
 - **Grupo sanguíneo y Rh:** también para donaciones de gametos.
 - **Serologías:** Lúes, VHB, VHC, VIH.
 - **Seminograma** y recuperación de espermatozoides móviles (REM): para determinar, entre otras características, la producción de un número adecuado de espermatozoides, su movilidad y morfología. En general se aconseja repetir dos seminogramas, separados en el tiempo 3 meses.

Se discute la inclusión del **cariotipo** como prueba básica a todas las pacientes con esterilidad previo a una técnica de reproducción asistida. Se debe solicitar el cariotipo en caso de oligozoospermia < 3 millones/ml, y además se añadirá el

estudio genético (fibrosis quística y microdelecciones del cromosoma Y) en caso de azoospermia y oligozoospermia grave inferior a 1 millón/ml.

Tras el EBE debe establecerse un diagnóstico, al menos de sospecha, que permita encuadrar a la pareja en uno o varios de los siguientes grupos etiológicos:

- Factor masculino
- Factor ovulatorio
- Factor tuboperitoneal
- Factor mixto
- Esterilidad de origen desconocido (EOD)

En esta primera visita es importante dar recomendaciones para mejorar el estilo de vida, ya sea de alimentación y ejercicio para optimizar el peso, recomendar la deshabituación a hábitos tóxicos y evitar el estrés. También aconsejar el incremento de las relaciones sexuales, para que tenga una frecuencia adecuada y la suplementación con 0,4 mg/día de ácido fólico desde unos 3 meses previos a comenzar la búsqueda de embarazo o de TRA si no lo estaba tomando previamente. ^{1 2 3}

¿Qué técnica de reproducción elegimos?

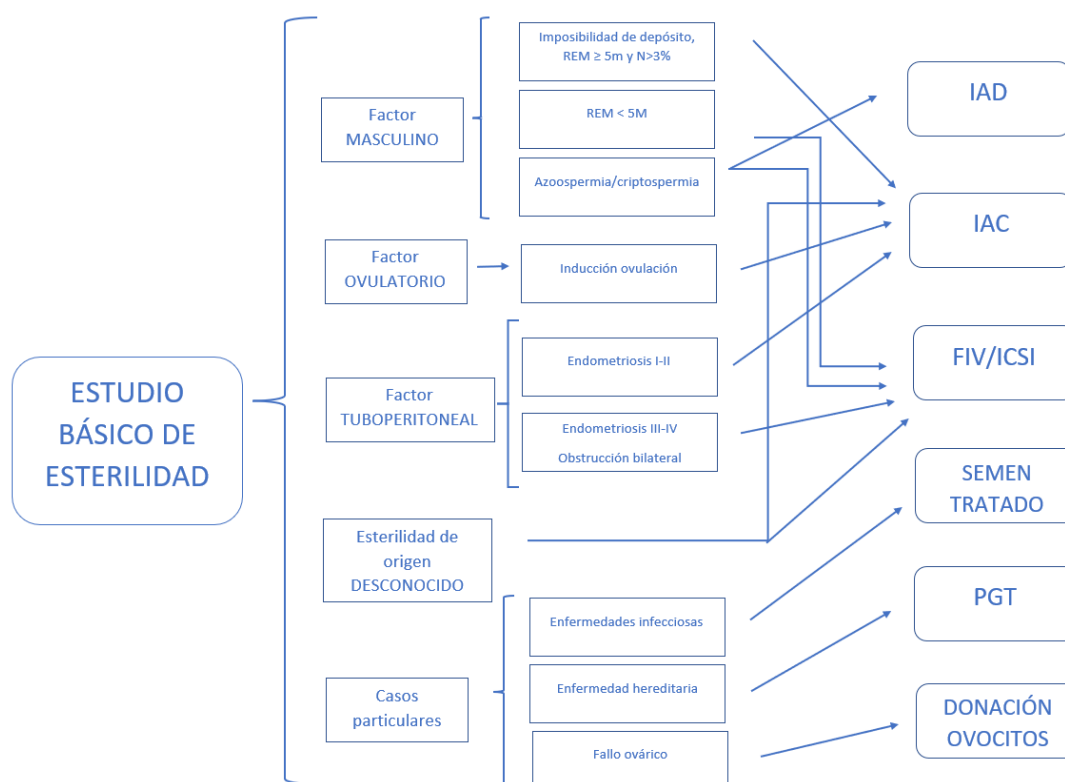


Imagen 1. Esquema con las indicaciones principales de cada técnica de reproducción tras un estudio básico de esterilidad. REM: recuento de espermatozoides móviles, N: normales, M: millones, IAD: inseminación artificial con semen de donante, IAC: inseminación artificial conyugal, FIV: fecundación in vitro, ICSI: microinyección Intracitoplasmática de Espermatozoides, PGT: test genético preimplantacional.

Para responder a estas preguntas nos basamos en la Guía de Reproducción Humana Asistida en el Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA) (2021).

¿A quién hacemos Inseminación Artificial (IA)?

La inseminación artificial (IA) intrauterina consiste en el depósito de semen de la pareja/donante en la cavidad uterina. Se le hace a parejas o pacientes con buen pronóstico (edad, tiempo de esterilidad, características del semen y la permeabilidad de las trompas). No existe demora para iniciar la inseminación artificial. Según los datos de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) de 2019, las tasas de gestación con IA con semen de la pareja (IAC) es del 12,8% por ciclo en < 35 años y de 10,3% en > 40 años. En cuanto a IA con semen de donante (IAD): 21,8% por ciclo en <35 años y 11,8% en > 40 años.

Indicaciones

- **IA con semen de la pareja (IAC):**
 - Disfunción sexual: imposibilidad funcional u orgánica del coito o imposibilidad de depositar el semen en la vagina.
 - Esterilidad de origen desconocido: son aquellas parejas en las que no se ha podido identificar ninguna causa de subfertilidad.
 - Factor masculino leve-moderado.
 - Oligoastenozoospermia (Recuento de espermatozoides móviles (REM) igual o mayor a 5 millones con formas normales >3%).
 - Hipospermia (< 1ml)
 - Enfermedad infecciosa en el varón: se puede realizar IA con lavado de semen en caso de varón con VIH o hepatitis C.
- **IA con semen de donante (IAD):**
 - Mujer sola o con pareja femenina.

- Azoospermia y oligoastenoteratospermia muy severa en caso de no aceptación de otras técnicas o tras el fracaso de ICSI.
- Enfermedad genética del varón no susceptible de diagnóstico genético preimplantatorio.
- Incompatibilidad Rh con isoimmunización previa.

¿A quién hacemos Fecundación In Vitro (FIV)/ Microinyección Intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)?

La fecundación in vitro (FIV) es una técnica por la cual la fecundación de los ovocitos se realiza en un laboratorio para posteriormente transferir al útero los embriones resultantes. La Fecundación in Vitro puede realizarse mediante dos procedimientos diferentes: Fecundación in Vitro convencional o FIV, en la que el óvulo y espermatozoide se unen de forma espontánea en el laboratorio durante su incubación en medios de cultivo; y la Microinyección Espermática o ICSI, en la que la fecundación se realiza inyectando un espermatozoide en cada óvulo bajo visión microscópica.

La llevamos a cabo ante peor pronóstico reproductivo. Actualmente, la demora para realizar una FIV se encuentra en torno a un año. Según los datos de la SEF, la tasa de gestación es del 40% en < 35 años y 24.6% en > 40 años. Lo que más influye en el resultado es el número y calidad de ovocitos llevados al laboratorio, influenciados por la AMH y edad, respectivamente.

Indicaciones

- Factor tuboperitoneal. (FIV)
- Factor masculino severo (REM \leq 5 millones y/o < 3% de formas normales). (ICSI)
- Fracaso previo inseminación artificial. (FIV/ICSI)
- Utilización de muestras valiosas de semen congelado: muestras insustituibles, como varones con patología oncológica o en tratamiento con quimioterápicos.

A continuación, se expone los algoritmos de decisión de ciclos de FIV/ICSI en función de la edad de la paciente, teniendo en cuenta;

- En mujeres ≤ 35 años, la AMH no se aplica, sino que se comenzará directamente con el 1º ciclo.
- Se diagnosticará mala reserva ovárica si:
 - AMH $< 0,6$ ng/mL.
 - Dos ciclos previos con 3 o menos ovocitos.
 - Si se cumplen 2 de los criterios posteriores entre a, b y c.
 - a) Edad ≥ 40 años o factores de riesgo (no aplica para 1º ciclo < 35 años o 1º ciclo entre 35-40 años si AMH $< 1,1$ ng/ml):
 - Endometriosis
 - Cirugía ovárica
 - Radioterapia pélvica
 - Quimioterapia
 - b) AMH $< 1,1$ ng/ml o recuento de folículos antrales (RFA) < 5 .
 - c) Ciclo previo con ≤ 3 ovocitos tras estimulación ovárica.

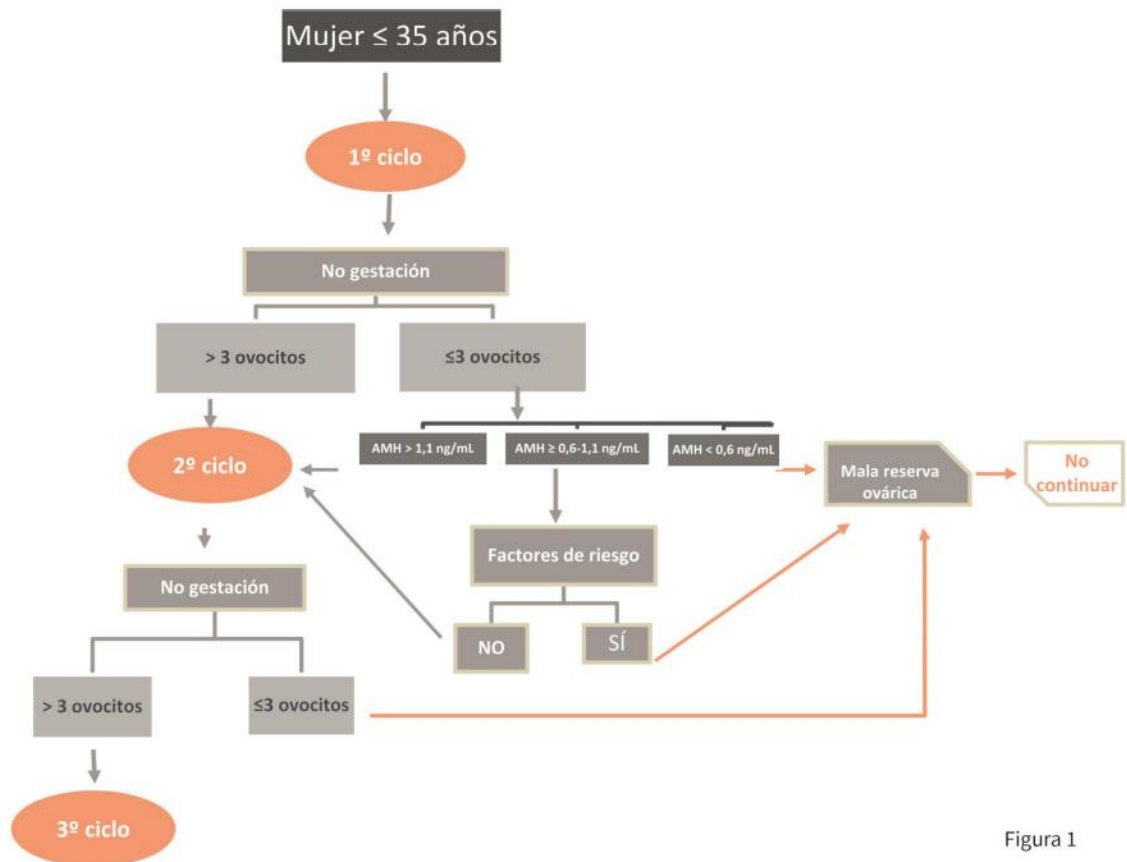


Figura 1

Figura 1. Algoritmo de decisión para la oferta de ciclos FIV/ICSI en mujer menor/igual de 35 años.

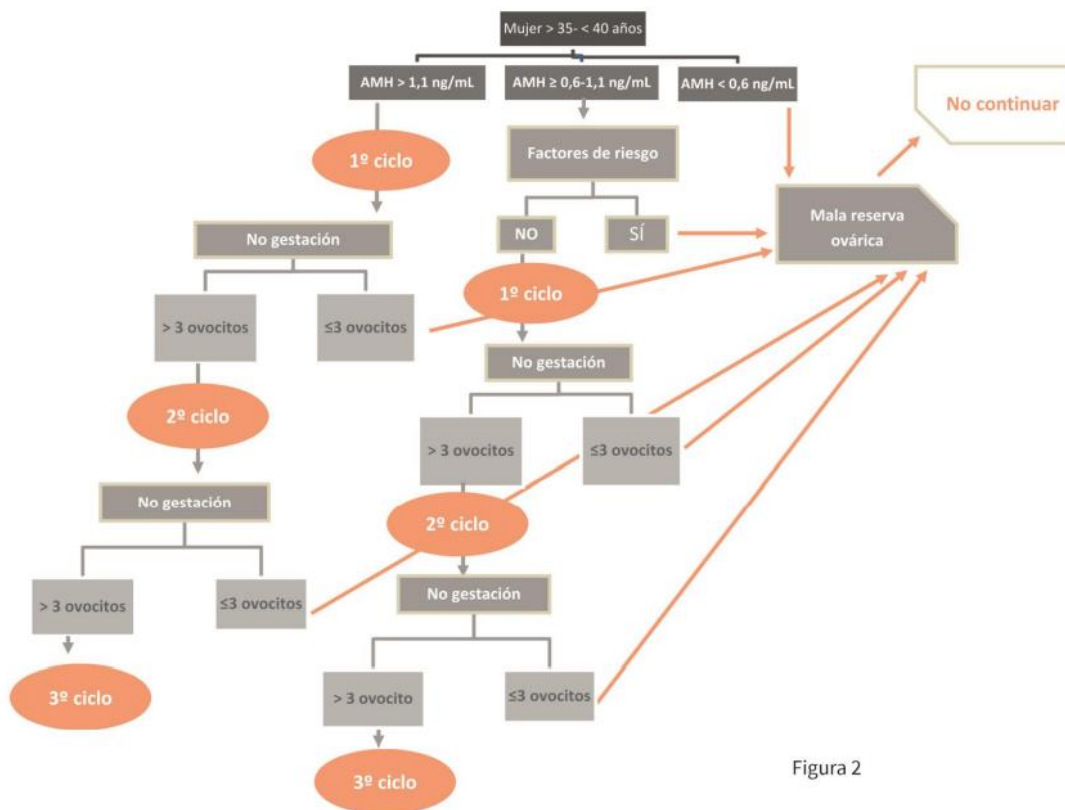


Figura 2

Figura 2. Algoritmo de decisión para la oferta de ciclos FIV/ICSI en mujer mayor de 35 años y menor de 40 años.

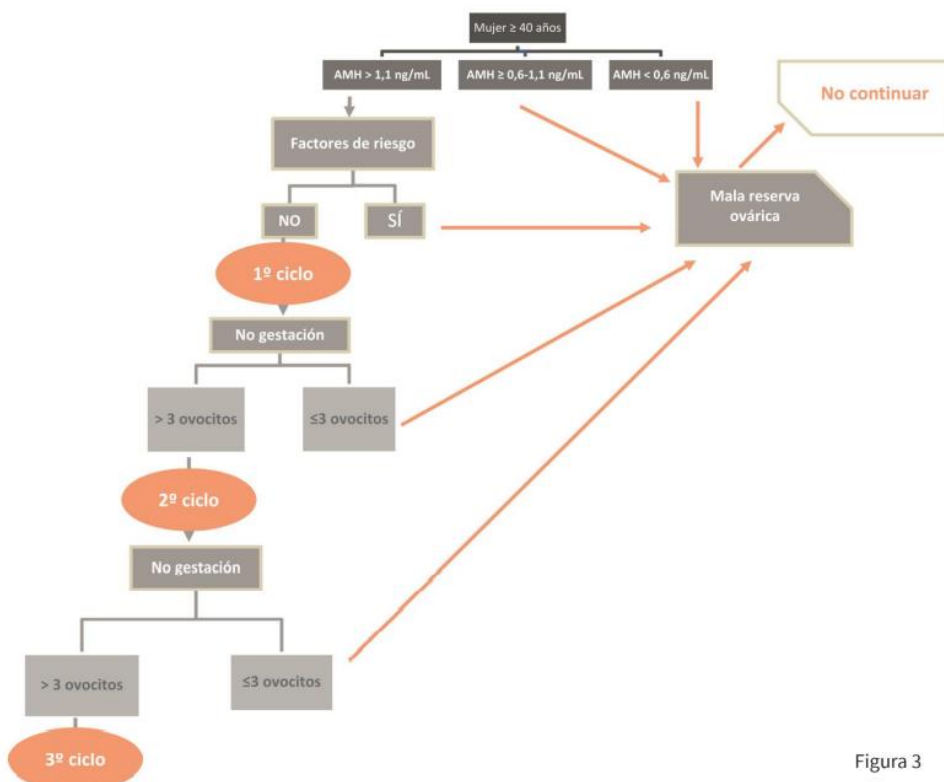


Figura 3

Figura 3. Algoritmo de decisión para la oferta de ciclos FIV/ICSI en mujer mayor o igual de 40 años.

En caso de cumplir requisitos para FIV/ICSI, pero con resultado de no fecundación, se informará de mal pronóstico y se realizará 1 ciclo de ICSI si el anterior era de FIV clásica; también, se intentará mejorar la selección espermática y la activación ovocitaria.

¿A quién podemos hacer donación de ovocitos dentro del SSPA?

Es la técnica de reproducción en la que se realiza una FIV/ICSI fecundando óvulos de una donante compatible con la pareja. Se hace con ovocitos frescos o vitrificados previamente. Según los datos de la SEF, la tasa de gestación es del 40% 56,8% por transferencia con tasa acumulada considerando fresco y criotransferencia del 72,2% en < 35 años y del 69,2% > 40 años.

Indicaciones

- Fallo ovárico primario: en caso de disgenesia gonadal pura: 46XX, síndrome de Turner: 45XO, síndrome de Swyer: 45XY, síndrome de Savage.
- Fallo ovárico precoz: pérdida de la función ovárica en mujeres menores de 40 años. La insuficiencia ovárica prematura se caracteriza por un cambio en la función menstrual (oligomenorrea y/o amenorrea) y FSH mayor de 40 UI/L en dos determinaciones (SEF-SEGO).
- Mujer o descendencia afectada por enfermedades hereditarias.
- Ovarios inaccesibles o no abordables para la extracción de ovocitos.

¿Cuáles son las indicaciones del test genético preimplantacional (PGT)?

El test genético preimplantacional (PGT) es una prueba que analiza el DNA de los preembriones para determinar anomalías genéticas o tipado de HLA. Se encuentra incluido dentro de la cartera de servicios del HUVN.

Este estudio incluye: cribado para aneuploidías (PGT-A, no incluido en la guía del SSPA, aunque teóricamente sería lo ideal, pero aún es controvertido y caro), para enfermedades monogénicas (PGT-M) y para enfermedades cromosómicas estructurales (PGT-SR).

Indicaciones dentro del SSPA:

- **PGT con finalidad preventiva:** para evitar la transmisión de enfermedades genéticas como en enfermedades monogénicas (PGT-M), estructurales (PGT-SR) y cáncer hereditario. Son enfermedades precoces, graves e incurables. Tiene que cumplirse los siguientes criterios:
 - Alto riesgo de recurrencia.
 - El trastorno genético comprometa la esperanza y/o calidad de vida al producir anomalías congénitas, discapacidad intelectual, sensorial o motora, no susceptibles a tratamiento curativo.
 - El diagnóstico genético sea posible y fiable e incluya un consejo genético.
- **PGT con fines terapéuticos a terceros:** PGT en combinación con la determinación de HLA de los preembiones para seleccionar el embrión HLA compatible.

¿Cuándo se puede ofertar la preservación de la fertilidad?

La preservación se oferta en el SSPA se realiza siempre con indicación médica, no ofertándose cuando sea únicamente a petición propia de la paciente para uso diferido (preservación social). La técnica que se recomienda es la extracción y vitrificación de ovocitos maduros tras un desarrollo folicular múltiple y posteriormente una punción folicular.

Indicaciones

Mujeres con riesgo de pérdida de su capacidad reproductiva:

- Exposición a gonadotóxicos: oncológicas.
- Procesos patológicos con riesgo de fallo ovárico prematuro.
- Cambio de género.

CONTROLES

Una vez elegida la técnica de reproducción más adecuada y comenzado el tratamiento, en los controles se adecúa el tratamiento farmacológico conforma la respuesta más aplicable a la paciente.

Inseminación artificial

El objetivo es el desarrollo monofolicular, consiguiendo el desarrollo de un folículo, (aunque el desarrollo de dos o tres folículos podría ser aceptable) y programar la ovulación para realizar la inseminación con la cronología adecuada para optimizar la posibilidad de fecundación y embarazo.

Aunque se puede realizar un ciclo natural en mujeres normoovulatorias, normalmente se administran fármacos inductores de la ovulación con el objetivo de conseguir resultados aceptables del proceso. En caso de sospecha de hiperestimulación se cancelaría el ciclo o se reconvertiría en una FIV, dado que no se puede aceptar un desarrollo folicular múltiple, el máximo que permitiríamos sería hasta 3 folículos. Los fármacos utilizados son:

- **Citrato de clomifeno** (Omifin®): bloquea el feedback negativo del estradiol a nivel hipotalámico, aumentando la liberación de GnRh y, por tanto, produciendo una liberación de FSH y LH. Se administra 50mg/día vía oral de citrato de clomifeno, del 5º al 9º día de ciclo, aumentando en 50 mg con los sucesivos ciclos de inducción de la ovulación si resistencia hasta un máximo de 6 ciclos. Dentro de los inconvenientes, debido a su efecto antiestrogénico, reduce la cantidad y calidad del moco cervical y además provoca disminución del grosor endometrial.
- **Inhibidores de la aromatasa**: el más usado es el letrozol (Femara®). Disminuye los niveles de estradiol ya que bloquea la producción del mismo y, por tanto, realiza una retroalimentación negativa sobre la hipófisis, produciendo liberación de FSH sin acción antiestrogénica sobre el moco cervical y el endometrio. En España no está autorizado para su uso en reproducción asistida según ficha técnica, por lo que solo se puede utilizar como uso compasivo.
- **Gonadotropinas: de elección**. Se conoce que su aplicación al inicio del ciclo menstrual incrementa transitoriamente las concentraciones séricas

de FSH excediendo el valor umbral para el reclutamiento de una cohorte de folículos para su ulterior desarrollo. El número de folículos reclutados está determinado por el tiempo o ventana en el cual la FSH sérica se mantenga por encima del umbral mientras ocurre el reclutamiento dado que la disminución de los niveles de FSH induce la atresia de los folículos con menor concentración de receptores para ella. Ninguno de los preparados disponibles (FSHu o urinaria, FSHr o recombinante) ha mostrado superioridad. Se recomiendan el uso de preparados con actividad FSH y LH (hMG) en caso de hipogonadismo hipogonadotropo, en pacientes con sospecha de baja respuesta, cuando no se objetiva respuesta en un ciclo tras el primer control ecográfico o ante mala respuesta en un ciclo previo solo con FSH.

La estimulación se inicia normalmente el 3^o día de ciclo. Existen dos protocolos para su uso principalmente en pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP), pero que podría hacerse extensivo al resto de pacientes tratadas:

- **Protocolo ascendente o step up:** se inicia con una dosis baja, entre 50-75 UI/día, y se va incrementando de manera progresiva cada 3-7 días hasta lograr el desarrollo oligofolicular.
- **Protocolo descendente o step down:** la dosis inicial es de 75-100UI/día, que se mantiene hasta observar un folículo ≥ 11 mm, momento en el que se inicia una reducción de la dosis de gonadotropinas cada 2-3 días, hasta un buen control del desarrollo monofolicular. Para usar este protocolo en SOP tendríamos que conocer aproximadamente la dosis umbral de la paciente, para después cerrar el periodo ventana.

Se realiza un control ecográfico al 6^o-8^o día de tratamiento, posteriormente cada 2-3 días hasta la inducción de la ovulación. El objetivo es el desarrollo de uno o dos folículos para prevenir el embarazo múltiple. En caso de desarrollo de > 3 folículos de ≥ 16 mm se cancela el ciclo.

La inducción de la ovulación se realiza con **hCG recombinante** (gonadotropina coriónica humana) a dosis única 250mg, una vez que el folículo dominante

alcanza un diámetro de > 17 mm. Este fármaco se inyecta 36 horas antes de la inseminación artificial.^{5 6 7 8}

FIV/ICSI

Para realizar una FIV necesitamos una hiperestimulación ovárica controlada previa para llevar un número adecuado de ovocitos maduros y de la mejor calidad posible aptos para FIV. Posteriormente habrá que aportar los espermatozoides de eyaculado o de una biopsia testicular para completar la técnica.

La calidad de los ovocitos está influenciada por la edad principalmente, aunque también puede verse afectada por la estimulación.

El objetivo es el desarrollo folicular múltiple, para ello se administran dosis altas de gonadotropinas que superan las dosis umbrales y el periodo ventana, que induce reclutamiento y crecimiento folicular múltiple. Para evitar que se produzcan picos prematuros de LH y/u ovulaciones anticipadas se realiza un bloqueo del eje hipotálamo-hipofisario con análogos agonistas o antagonistas de la GnRH. Finalmente, cuando los folículos alcanzan 18 mm de media, se realiza el trigger ovulatorio que supone la maduración final de los ovocitos que serán recuperados antes de producirse su ovulación. Puede realizarse con hCG o agonistas de la GnRH (si el protocolo usado es con antagonistas de la GnRH).

¿Qué fármacos elegimos?

Como hemos mencionado anteriormente, la tasa de éxito de las diferentes gonadotropinas es similar. Sin embargo, existen mujeres que pueden beneficiar de **suplementar con LH los ciclos de FIV**:

- Pacientes con supresión hipofisaria profunda.
- Hipogonadismo hipogonadotropo.
- Hiporrespondedoras: pacientes de buen pronóstico con respuesta inferior a la esperada en algún ciclo previo de FIV con solo FSH (< 4 ovocitos en ciclo previo).
- Pacientes con sospecha de baja respuesta

- Pacientes con respuesta subóptima al 6^o-7^o día de la estimulación (folículos menores de 10 mm, E2 < 200 pg/ml o grosor endometrial < 6mm).

¿Qué dosis de gonadotropinas utilizamos?

Tenemos que tener en cuenta la posible respuesta a la estimulación, para ello tendremos en cuenta distintas variables: edad, peso, recuento de folículos antrales (RFA), tabaquismo, hormona antimülleriana (AMH), FSH y estrógenos en 1^o fase de ciclo. También la respuesta a un ciclo previo. Los marcadores de mayor sensibilidad y especificidad son la AMH, el RFA y el ciclo previo. Así, podemos clasificar a las mujeres en:

- Hiperrespondedora: RFA \geq 10-14 en cada ovario. AMH > 3 ng/mL.
- Normorrespondedora: RFA 5-10 en cada ovario. AMH: 1-3 ng/mL.
- Hiporrespondedora: RFA 5-7 entre ambos ovarios. AMH < 0.5-1 ng/mL. Edad > 39 años. Factores de riesgo de baja reserva.

¿Qué protocolo elegimos?

Existen diferentes protocolos en función de los fármacos utilizados.

- **Agonistas de la GnRH:** estos fármacos se administran de forma continua provocando una supresión hipofisaria que provoca la caída en la secreción de la FSH y LH, evitando los picos prematuros de LH en ciclos de estimulación ovárica. Podemos emplearlo en dos protocolos:
 - **Protocolo largo:** el agonista se inicia a dosis fijas diarias en la fase lútea del ciclo anterior (del día 20-22 de ciclo). La estimulación ovárica se inicia tras la regla de la paciente, después de comprobar ecográficamente o mediante u el estradiol en sangre la quiescencia ovárica.
 - **Protocolo corto:** el análogo se inicia al principio del ciclo de estimulación con gonadotropinas, lo que permite conseguir un doble objetivo: aprovechar el efecto inicial de los análogos de liberación endógena de gonadotropinas que contribuirá al reclutamiento folicular (efecto flare up), y bloquear posteriormente el pico endógeno de LH.
- **Antagonistas de la GnRH:** producen una supresión hipofisaria profunda e inmediata, evitando el pico prematuro de LH.

- **Protocolo fijo:** se comienza con el antagonista el 5^o-6^o día de estimulación.
- **Protocolo flexible:** el antagonista se inicia cuando los folículos alcanzan 14mm de diámetro o el estradiol ha superado los 300-600pg/dl o el endometrio tiene aspecto trilaminar.

Si comparamos las ventajas y los inconvenientes de entre el uso de agonistas y antagonistas, destacamos que el tratamiento con antagonistas: la duración es menor que el de agonistas, con menor exposición a gonadotropinas, el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica es menor y con tasas de recién nacidos similares. También permite el trigger con agonistas. Por otro lado, los agonistas permiten una mayor flexibilidad de programación.

Así la última guía de la ESHRE recomienda:

- Mujer joven normorrespondedora, sin factores de riesgo: dosis 150-225UI en protocolo antagonista GnRH. En caso de que existan factores de riesgo, como endometriosis, ovarios poliquísticos o ciclos previos de FIV, se podrá modificar esas dosis o añadir otras hormonas.
- Paciente con sospecha de hiperrespuesta: dosis que no superen las 150UI en protocolo antagonista.
- Pacientes con sospecha de baja respuesta: 150-300UI en protocolo agonista o antagonista. ^{6 7 9}

Preparación endometrial para criotransferencia

Cada vez se realizan más estimulaciones y más transferencias de embrión único. Aunque la selección embrionaria en laboratorio es cada vez mejor, cada vez tenemos más embriones vitrificados y realizamos más criotransferencias. Según la SEF, las tasas de gestación tras criotransfer es del 38,6% por transferencia. La transferencia de un embrión congelado requiere una sincronización perfecta entre el desarrollo del embrión y el momento óptimo de la receptividad del endometrio. Para producir un endometrio receptivo es necesario una 1^o fase con actividad estrogénica que conducirá a la proliferación endometrial, seguido de un periodo con presencia y acción de progesterona para

alcanzar la transformación secretora del endometrio. Esto se puede conseguir con un ciclo natural como en un ciclo artificial.

- **Ciclo artificial o sustituido:** se comienza con la administración de estrógenos tras el inicio de la menstruación para conseguir un bloqueo ovárico. La vía de administración puede ser oral, transdérmica (parches o gel) e incluso vaginal. La monitorización se realiza mediante una ecografía a los 10 días de la administración de estrógenos, considerando adecuado un grosor endometrial de 7-8mm y de morfología trilaminar. Una vez conseguido estas características del endometrio, se añade progesterona. Se realiza la transferencia de embriones cuando la paciente ha recibido tantos días de progesterona como días de evolución tiene el embrión congelado. El tratamiento se mantiene hasta la semana 10º y 12º de gestación.
- **Ciclo natural:** en este ciclo se aprovecha la producción endógena de las hormonas por el folículo ovulatorio, por lo que es indispensable una función ovárica conservada y dentro de la normalidad. Distinguimos dos modalidades en función del origen del pico de LH:
 - **Verdadera:** la criotransferencia se programa en base a la detección del pico endógeno de LH durante la monitorización folicular.
 - **Modificada:** se realiza un control del desarrollo folicular y cuando el folículo alcanza 18-20mm se administra hCG recombinante para inducción de la rotura del folículo y si posterior luteinización. La administración de progesterona podría ser opcional, pero se han comunicado mejores resultados si se suplementa.

Este ciclo requiere una monitorización más estrecha, menor flexibilidad y supone un mayor riesgo de cancelación del ciclo.

¿Qué ciclo elegimos?

Ninguno de los ciclos para la preparación endometrial ha demostrado superioridad en cuanto a los resultados reproductivos. El ciclo artificial permite una mejor programación del tratamiento tanto para pacientes como para los centros, pero el ciclo natural se beneficia de la ausencia de medicación, aunque precisa una monitorización más estrecha y tiene mayor riesgo de cancelación

del ciclo por ovulación prematura. Además, se ha descrito un mayor riesgo de preeclampsia en los ciclos artificiales respecto a los naturales debido a la ausencia de cuerpo lúteo y la producción de relaxina y otros productos vasoactivos.^{10 11 12 13}

Preparación endometrial para ovodon

En caso de donación de ovocitos la preparación endometrial no difiere de lo mencionado anteriormente. Solo se tiene que tener en cuenta si se trata de una donación sincrónica o asincrónica.

Si se trata de una donación sincrónica en fresco, la receptora debe sincronizarse con la paciente para que cuando vaya a ser la donación su endometrio esté preparado para la receptividad endometrial. Para ello la donante inicia ciclo con anovulatorios mientras la receptora con ciclo menstrual se le administra un fármaco agonista de la GnRH en fase lútea previa (si la receptora está en anovulación no es necesario). Una vez que la receptora ha menstruado, la donante inicia la estimulación y la receptora la preparación endometrial.

En caso en el que los óvulos estén previamente vitrificados, no es necesario esta fase y se puede programar la transferencia en un ciclo natural según el pico de LH endógeno o bien mediante ciclo sustituido.¹⁴

TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

¿Cómo se hace inseminación artificial?

La IA consiste en el depósito de semen capacitado en la cavidad uterina. Una vez que se han desarrollado uno o dos folículos y hemos inducido la ovulación con hCG, se lleva a cabo la preparación seminal (capacitación mediante swim-up o gradientes de Percoll) y la inseminación artificial.

La técnica consiste:

- La paciente se coloca en posición de litotomía y se introduce un espéculo en la vagina dejando visible el cuello del útero.
- El semen capacitado se deposita en una jeringa a la que adapta un catéter. El catéter canaliza el cérvix hasta la cavidad y se presiona el émbolo para dejar el semen dentro.

¿Cómo se hace una punción folicular?

Completada la estimulación, debe programarse la aspiración folicular 36 horas tras la administración de hCG para inducir la maduración del ovocito. En nuestro centro, la punción folicular se realiza vía transvaginal guiada por ecografía con anestesia local.

La técnica consiste:

- En posición de litotomía, se inserta el espéculo y se realiza un lavado vaginal con suero fisiológico. Solo se desinfecta la vagina con antisépticos, previo al lavado con suero fisiológico, en caso de alto riesgo de infección postpunción, como en la endometriosis.
- Se prepara una aguja espinal 22GA seccionando la vaina externa para obtener un tope protector y se administra anestesia local paracervical, infiltrando ambos fondos de saco vaginales con mepivacaína diluida al 50%.
- Al ecógrafo vaginal se le acopla una guía con la aguja de punción. Ecográficamente guiado, la aguja atraviesa la pared vaginal dirección al ovario introduciéndola en cada uno de los folículos. El folículo es aspirado y conducido por un circuito cerrado hacia el tubo de ensayo. Este proceso se repite hasta haber aspirado todos los folículos mientras un ayudante se encarga del recambio de los tubos de aspiración a medida que se van llenando de líquido folicular.
- Una vez finalizada la punción de ambos ovarios se revisa ecográficamente la cavidad pélvica para descartar complicaciones. También debe visualizarse el cérvix y la vagina con ayuda de un espéculo para visualizar la existencia de puntos sangrantes. ^{15 16 17}

¿Cómo se hace una transferencia embrionaria?

La transferencia embrionaria consiste en el depósito de los embriones previamente fecundados en el laboratorio en un endometrio preparado. Se transfieren un máximo de dos embriones, aunque están permitido hasta tres.

La técnica consiste en:

- La paciente se coloca en litotomía. Se realiza una ecografía transvaginal y se mide la distancia entre el cuello uterino y el fondo uterino, calculando que el embrión se colocará en la parte más engrosada y alejada del fondo uterino, a unos 10-15mm del fondo, aproximadamente.
- Se introduce un espéculo en la vagina y se canaliza el cérvix uterino.
- El embrión o los embriones seleccionados se cargan en el catéter. Se introduce el catéter ajustando la medida calculada y se presiona el émbolo introduciendo los embriones en la cavidad uterina.
- El catéter se retira de forma cuidadosa, sin dejar de presionar el émbolo. A continuación, el laboratorio analiza microscópicamente que los embriones no permanezcan en el catéter.
- Se realiza una ecografía transvaginal posterior comprobando la presencia gota embrionaria en la cavidad uterina.
- Otra opción es hacer el transfer con el catéter mientras se realiza la ecografía, con que veríamos la gota inmediatamente al hacer la transferencia, y posteriormente se comprobaría en el laboratorio. ¹⁷

En caso de dificultades para canalizar el cérvix y en la transferencia es recomendable vitrificar los embriones y estudio de las causas de esa dificultad. Existen distintos tipos de catéteres para facilitar la transferencia. En el peor de los casos incluso podría realizarse con un catéter transmimetrial de Towako.

FALLO REPETIDO DE IMPLANTACIÓN

El fallo repetido de implantación (FIR) supone actualmente un reto en reproducción y se trata de uno de los principales focos actuales de estudio en reproducción. El SSPA considera FIR: cuando no se consigue embarazo después de la transferencia de 6 embriones de buena calidad en estado de células, en un mínimo de tres transferencias, o después de la transferencia de al menos 4 embriones en estado de blastocisto en un mínimo de tres transferencias.

Pruebas diagnósticas y opciones terapéuticas

Se trata de un diagnóstico de exclusión y el estudio de las posibles causas incluye los elementos implicados en la implantación embrionaria: principalmente

el embrión y el útero, y otros factores como si la transferencia fue adecuada o las condiciones ambientales. Para el estudio del embrión realizaremos el cariotipo, mientras que para el estudio del útero llevaremos a cabo estudios morfológicos como la ecografía 3D o la histeroscopia, así como investigar factores endometriales que podrían afectar en la implantación: ERA (estudios de receptibilidad endometrial), descartar endometritis crónica, trombofilias o estudios de alteración de la inmunidad.

- **Estilo de vida saludable:** se recomienda una alimentación saludable, con la realización de ejercicio, mantener un IMC entre 19-30, evitar el consumo de café, abandono del tabaco y del alcohol y control de los factores de estrés.
- **Cariotipo de la pareja:** se ha descrito mayor prevalencia de anomalías cromosómicas en parejas, sobre todo en mujeres, con FIR de alto orden. En caso de resultados alterados, se podría ofrecer PGT o donación de gametos.
- **Estudio de trombofilias adquiridas**
- **Histeroscopia:** la histeroscopia permite confirmar la sospecha diagnóstica de malformaciones adquiridas (útero septo, útero subsepto, útero en T) o anomalías adquiridas (sinequias, pólipos endometriales, miomas que deforman la cavidad) y su corrección. En caso de endometrio fino también se recomienda realizar una histeroscopia para eventual corrección de un problema anatómico asociado.
- **Endometritis crónica:** los datos obtenidos en el campo de la investigación de la disbiosis endometrial y la endometritis crónica son prometedores, aunque se necesitan más estudios. En ausencia de otros factores, podría plantearse la realización de una biopsia endometrial para el estudio de células plasmáticas (CD-138). En caso de resultado positivo, realizar tratamiento antibiótico y comprobar su curación. ^{3 18}

BIBLIOGRAFÍA

1. Cerrillo Martínez M, García Velasco JA. Estudio y tratamiento de la pareja con disfunción reproductiva de origen desconocido. Guías de Práctica Clínica SEF- SEGO. 2017.
2. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Estudio de la pareja con disfunción reproductiva. Prog Obstet Ginecol. 2017;60(3):267-273.
3. Dirección General de Asistencia Sanitaria y Resultados en Salud. Servicio Andaluz de Salud. Guía de Reproducción Humana Asistida en el Sistema Sanitario Público de Andalucía. 2021.
4. Rueda Puente J, Urbano Carrillo A, Giménez i Sevilla C. Selección embrionaria mediante PGT. Indicaciones y procedimientos. Guías clínicas SEF.
5. Monzó Miralles A, Castel Seguí AB, Iñarra Velasco MJ, Casas Marcos AM, Peralta Flores S, Romero Guadix B. Inseminación artificial en pareja heterosexual. Guías clínicas SEF.
6. Bonilla García L, Romero Guadix B. Guía básica de estimulación ovárica en reproducción. Clases de residentes Hospital Universitario Virgen de las Nieves. 2018.
7. Carrera M, Ruiz-Balda JA, de la Fuente-Bitaine L. Estimulación ovárica. En: Bajo Arenas JM, Coroleu Lletget B. Fundamentos de reproducción. Madrid: Panamericana; 2009. 196-210.
8. Buxaderas R. Ciclos de estimulación artificial conyugal. Guías de Práctica Clínica SEF- SEGO. 2017.
9. Martínez Navarro L, Romero Guadix B. Ciclos de FIV-ICSI: Indicaciones. Protocolos de estimulación ovárica. Guías clínicas SEF.
10. Peñarrubia Alonso J, Álvarez Almodóvar M. Ciclo natural como método de preparación endometrial. En: Preparación endometrial en técnicas de reproducción asistida. Barcelona: Editorial Glosa; 2020: 49-64.
11. Álvarez Almodóvar M, Llácer Aparicio J, Peñarrubia Alonso J, Guerrero Villena J. Ciclos de criotransferencia: indicaciones, procedimiento clínico y laboratorio. Guías clínicas SEF.

12. Lattes K, Prat M, Robles A, Carreras R, Brassesco M, Checa MA. Ciclos de criopreservación y vitrificación de ovocitos y embriones: indicaciones y transferencia diferida. Guías de Práctica Clínica SEF-SEGO. 2017.
13. Domínguez Arroyo JA, Domínguez Piriz J, Espejo Écija MR. Protocolos de preparación endometrial para transferencia embrionaria diferida. Guías de Práctica Clínica SEF- SEGO. 2018.
14. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Programa de donación de óvulos (2017). Prog Obstet Ginecol 2018;61(3):312-323. DOI: 10.20960/j.pog.00107
15. Galliano, Fontes. Punción folicular transvaginal. Protocolos de reproducción Hospital Virgen de las Nieves. 2019.
16. Romeau A, Monzó A, Romeau M. FIV-ICSI: indicaciones, metodología, factores pronósticos. En: Bajo Arenas JM, Coroleu Lletget B. Fundamentos de reproducción. Madrid: SEGO, 2009 :223-243.
17. Atlas interactivo de la reproducción asistida. Dr Julio Herrero [Internet]. Barcelona: Dr Julio Herrero. 2020. Disponible en: <https://doctorjulioherrero.com/videos-fertilidad/atlas-reproduccion-asistida/>
18. Muñoz Cantero M, Bellver Pradas J, Fernández Olmedilla L, de la Fuente Hernández LA, Rodríguez de la Rúa MD, Herrero García JM. Estudio y abordaje del fallo de implantación. Guías clínicas SEF.

ANEXO 1. Principales fármacos utilizados en Reproducción

| GONADOTROPINAS | | |
|-------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Nombre comercial | Molécula | Vía de administración |
| Gonal® | Folitropina alfa (FSH) | Subcutánea |
| Puregon® | Folitropina beta (FSH) | Subcutánea o intramuscular |
| Benfola® | Folitropina alfa (FSH) | Subcutánea |
| Rekovelle® | Folitropina delta (FSH) | Subcutánea |
| Ovaleap® | Folitropina alfa (FSH) | Subcutánea |
| Fostipur® | Urofolitropina (FSH) | Subcutánea |
| Elonva® | Folitropina alfa (FSH) | Subcutánea depot |
| Menopur® | Menotropina (FSH + LH) | Subcutánea o intramuscular |
| Meriofert® | Menotropina (FSH + LH) | Subcutánea o intramuscular |
| Pergoveris® | Folitropina + Lutropina alfa | Subcutánea |
| Luveris® | Lutropina (rLH) | Subcutánea |

| AGONISTAS DE LA GnRH | | |
|-----------------------------|-------------------------|------------------------------|
| Nombre comercial | Molécula | Vía de administración |
| Procrin® | Acetato de leuprorelina | Subcutánea o intramuscular |
| Decapeptyl® | Triptorelina | Subcutánea o intramuscular |
| Gonapeptyl® | Triptorelina | Subcutánea o intramuscular |
| Synarel® | Nafarelina | Spray nasal |

| ANTAGONISTAS DE LA GnRH | | |
|--------------------------------|-----------------|------------------------------|
| Nombre comercial | Molécula | Vía de administración |
| Orgalutran® | Ganirelix | Subcutánea |
| Cetrotide® | Cetrorelix | Subcutánea |

| ESTRÓGENOS | | |
|-------------------------|-----------------------|-------------------------------------|
| Nombre comercial | Molécula | Vía de administración |
| Evopad® | Estradiol hemihidrato | Parches transdérmicos |
| Estradot® | Estradiol hemihidrato | Parches transdérmicos |
| Estraderm matrix® | Estradiol | Parches transdérmicos |
| Meriestra® | Valerato de estradiol | Oral |
| Proglygluton® | Valerato de estradiol | Oral (solo los comprimidos blancos) |

| PROGESTERONA | | |
|-------------------------|-----------------|--------------------------------------|
| Nombre comercial | Molécula | Vía de administración |
| Cyclogest® | Progesterona | Vaginal |
| Progeffik® | Progesterona | Oral/vaginal |
| Utrogestan® | Progesterona | Oral/vaginal |
| Prolutex® | Progesterona | Vaginal/ tópica/ oral/ intramuscular |