

CREANDO

FAMILIAS

Nº 6
DICIEMBRE
2021



¡No estamos solos!
LA MICROBIOTA EN
TIEMPOS DEL COVID

LA INFERTILIDAD,
un reto psicológico

¿CUÁL ES LA TASA DE
IMPLANTACIÓN DE MI
EMBRIÓN?



Grupo
Internacional
de Reproducción



Editorial



**Dr. José Jesús
López Gálvez**
*Consejero Delegado
Grupo UR*

Estimados todos y todas, volvemos a compartir con todos vosotros lo más interesante del mundo de la fertilidad, y las principales iniciativas que se desarrollan en el Grupo UR y todas sus unidades de reproducción, en este último número del año de la revista en el cierre del año 2021.

Lo primero que quiero destacar y dar a conocer a todos los usuarios es la celebración de las **III Jornadas del Grupo Internacional UR** llevadas a cabo el pasado mes de Octubre en Madrid. En ellas pudimos plasmar esta nueva Época que estamos viviendo ahora post covid y todo lo que conlleva para nosotros y para los pacientes.

En primer lugar, conviviendo aún con la pandemia y siguiendo aplicando, en cada una de nuestras clínicas, unidades y centros, todas las normas de seguridad biológica, que por otra parte, ya anteriormente estábamos acostumbrados a seguir, favoreciendo las **interacciones telemáticas** con nuestros pacientes (e internas, entre los propios equipos de cada Unidad), aplicando nuevas ventajas de financiación, adaptadas de la mejor forma posible a la situación económica actual, para

que la mayoría de nuestros pacientes y contactos puedan conseguir su sueño: tener un bebé sano en casa. Y buscando la posibilidad de lograr el embrión más sano posible aplicando las nuevas tecnologías, cada vez de la forma más personalizada y óptima posible para cada caso, porque en nuestro anhelo sólo está poder cumplir lo que se ha convertido en un lema para cada una de nuestras unidades: nuestra garantía es tu embarazo.

Y con todos estos retos, dificultades y la nueva realidad post covid, el grupo ha seguido caminando en busca de la excelencia y la mejor atención, y en este último año, ha reforzado su posición con **nuevas Unidades**, y con un crecimiento en todos los ámbitos, de instalaciones y de servicio. Y nuestros pacientes han encontrado aún **mejores respuestas** a su tratamiento de fertilidad con más investigación, más docencia, más recursos tecnológicos, más expertos en cada área de reproducción, experiencia y calidad en procesos, mayor atención personalizada y, con todo ello, mejores resultados y tasas de éxito para cada caso".

Solo quiero despedir este año diciendo que nuestra respuesta a este enorme desafío actual es el total compromiso de la empresa, y de todas las personas que forman parte de ella, en dar solución a los problemas de fertilidad de nuestros pacientes.



Índice

1. Fragmentación del ADN
espermático
Arlén Hernández
p.6

2. ¡No estamos solos!
La Microbiota en tiempos
del COVID
Pedro De La Fuente
p.8

3. La infertilidad, un reto
psicológico
Yanet Huerta Reyero
p.12

4. Preparación endometrial
en el siglo XXI
Manuel Aparicio
p.14

5. Test Genético
Preimplantacional no
invasivo: ¿podemos
olvidarnos de la biopsia
embrionaria?
Estefanía Montoya
p.16

6. ¿Cuál es la tasa de
implantación de mi
embrión?
Sofía Sánchez
p.19

Preguntas y Respuestas **El experto responde...** **p.22**

Fragmentación del ADN espermático

Arlén Hernández

Embrióloga

UR Managua

En la evaluación inicial de la pareja infértil es necesario el análisis del semen, pues el factor masculino representa la mitad de los casos de infertilidad. En el análisis seminal se observan principalmente, características macroscópicas, microscópicas y bioquímicas del eyaculado, según las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud.

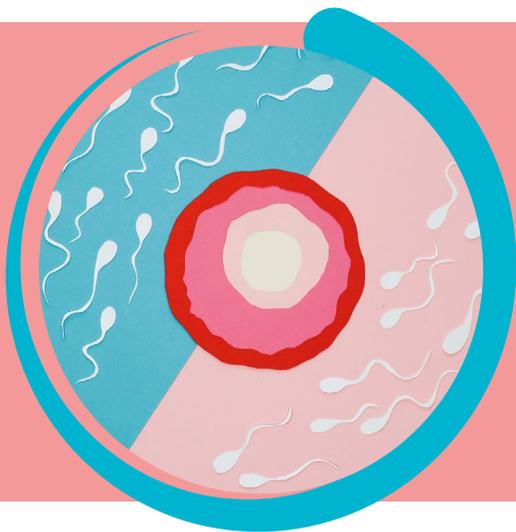
El número total de espermatozoides en el semen es un reflejo de su producción en los testículos y la permeabilidad de los conductos post-testiculares. Entre las características microscópicas se analizan: la **concentración, movilidad y morfología** de los espermatozoides; sin embargo, ninguno de esos parámetros, de modo independiente, representa un poderoso predictor de infertilidad.

En la actualidad se han intensificado los esfuerzos por encontrar el marcador ideal para diferenciar a los hombres infértiles de los fértiles y pronosticar la posibilidad de lograr el embarazo. A pesar de esto, la causa de infertilidad no se puede determinar en el **30-50%** de los varones infértiles, siendo catalogados como varones con Infertilidad Idiopática.

La evidencia clínica en reproducción asistida sugiere que la falla en la fecundación o el desarrollo embrionario puede originarse por la alteración de los componentes espermáticos mencionados. Sin embargo, estos elementos no son evaluados en el análisis convencional del semen. Los espermatozoides dañados o con fragmentación del ADN, son capaces de fecundar, y ese daño puede persistir aún después de la fecundación.

Durante el proceso de fecundación in vivo, el aparato reproductor femenino tiene **mecanismos de selección** contra espermatozoides dañados en su ADN. Esta característica no existe en los procedimientos de fecundación in vitro (FIV) o inyección intracitoplasmática de espermatozoides.

Se ha propuesto que el principal origen de la fragmentación del ADN espermático se debe al **estrés oxidativo**. Este evento molecular ocurre cuando existe un desequilibrio entre la formación de especies reactivas de oxígeno y la defensa antioxidante. Diversas investigaciones han demostrado la relación entre **menor capacidad antioxidante y grados elevados de estrés oxidativo** en muestras de semen. Además, otros estu-



La importancia del análisis del semen

díos señalan esta relación con daño en el ADN espermático. Este examen consiste en conocer las roturas o lesiones en el material genético del espermatozoide. A mayor número de lesiones, menor será la integridad del material genético, reduciendo la tasa de embarazo. La evidencia científica señala que la fragmentación del ADN espermático tiene repercusión importante en la reproducción natural y asistida. Además, existe una fuerte asociación entre fragmentación del ADN espermático y pérdida temprana del embarazo. Por lo tanto, el **análisis de la integridad del ADN espermático** debe incluirse en el protocolo de evaluación de la fertilidad masculina.

El test de fragmentación de ADN espermático se recomienda en los siguientes casos:

- Infertilidad de causa desconocida (**idiopática**).
- **Tras fallos repetidos** en técnicas de reproducción asistida.
- Casos donde se ha observado una **mala calidad embrionaria**.
- Pacientes que han sufrido **abortos de repetición**.
- **Varicocele**.

- Casos de **congelación de semen** (se comprueba que la muestra congelada tenga unos niveles de fragmentación aceptables).
- **Episodio febril** en los últimos 3 meses.

En cuanto a los tratamientos de reproducción asistida, se ha demostrado que las técnicas de capacitación espermática son efectivas para la eliminación de gran parte de los espermatozoides con el ADN dañado, sobre todo los gradientes de densidad.

Si el índice de fragmentación es bajo, es posible que **el óvulo sea capaz de reparar este daño** por sí solo después de la fecundación. No se conoce muy bien cómo es este mecanismo, pero depende en gran parte del tipo de lesiones y de la calidad del óvulo.

Algunos antioxidantes que mejoran la calidad del semen son las **vitaminas C, E y A**, que se encuentran de forma natural en las frutas, verduras, aceites vegetales, arroz integral, soja, chocolate, orégano, té, etc. Los tratamientos con antioxidante durante 2 o 3 meses pueden reducir la fragmentación del ADN espermático hasta un **20%**.

¡No estamos SOLOS!

La Microbiota en tiempos del COVID

Pedro De La Fuente

Ginecólogo

UR Cefiva Oviedo





Ahora me vienen a la memoria los consejos de mi madre en mi infancia, para que evitara lavarme la cara con jabón porque, según decía, me estropeaba el cutis, porque arrastraba las "sustancias protectoras naturales" que tenía nuestra piel. A mi me quedó grabado aquello, y desde entonces cumplí este precepto casi a rajatabla. ¡Y quien sabe si gracias a eso ahora tengo alguna arruga menos! Esta postura tenía su mérito en un tiempo en el que se consideraba que cualquier germen era enemigo del organismo y había que eliminarlo, porque era potencialmente patógeno y lo lógico era aniquilarlo incluso con antibióticos, cuyo descubrimiento fue uno de los grandes hitos de la humanidad.

Hoy las cosas han cambiado, como se ha demostrado hace pocos años con las técnicas

de secuenciación masiva del ADN microbiano (técnicas NGS), y ahora sabemos que no, que no estamos solos!

Porque las células bacterianas que existen en nuestro organismo, son tantas como células tenemos, es decir que el 50 % de las células de nuestro cuerpo son microbios, una bacteria por cada célula aproximadamente, lo que supone que del 1 al 3 % de nuestro peso son bacterias, es decir que vamos cargados con un kilo o más de bacterias sin apenas darnos cuenta.

Desde hace muchos años se sabe que los animales y los humanos éramos portadores de microorganismos que hasta hace muy poco eran tratados con gran indiferencia, y en realidad se consideraba que lo importante para

la salud era que no existieran, porque suponían una amenaza produciendo infecciones cuando bajaban las defensas. Ahora, no caigamos en la trampa que nos tiende el COVID para volver a esa antigua teoría de exterminar todo "bicho viviente", que tenga la osadía de acercarse a nosotros.

La Microbiota es el conjunto de microorganismos vivos (bacterias, virus, hongos y otros) que residen en nuestro organismo de forma simbiótica. Estos ecosistemas microbianos se encuentran en el tracto gastrointestinal, genitourinario y reproductor, respiratorio, cavidad oral y nasofaríngea y piel.

Hasta principios de este siglo habíamos aceptado como dogma, que los bebés nacían estériles y que algunos órganos, como el útero también eran estériles, sin embargo, utilizando técnicas moleculares

de secuenciación masiva se sabe que cuando el feto está intraútero, ya tiene microbios que proceden lógicamente de la madre.

La cavidad uterina era considerada clásicamente como un lugar estéril, pero este dogma también ha caído en los últimos años, y ahora vamos sabiendo más sobre la importancia de la **Microbiota endometrial** para la implantación embrionaria, que por cierto, es distinta de la microbiota vaginal que está más estudiada por su fácil accesibilidad. Los estudios de la microbiota endometrial demuestran que cuando está compuesta por más del **90% de lactobacillus** la implantación uterina está claramente favorecida, por ello nosotros aconsejamos su estudio sistemático en pacientes con fallos de implantación, y la tendencia es ampliar el estudio a más casos y hacer tratamientos personalizados, de forma que se hace una microbiopsia endometrial en consulta con pipelle, que es fácil de realizar y poco molesta, y así poder determinar el ADN microbiano intrauterino mediante modernas técnicas de NGS.

¿Cómo actúa la Microbiota en nuestro organismo?

Lo más evidente es el papel nutricional de los microbios intestinales que son fundamentales para el metabolismo de múltiples sustancias.

También cada vez es más conocido el papel defensivo de ciertos



microorganismos como lactobacilos para colonizar un órgano, ocupando el espacio para que no proliferen organismos patógenos.

La Microbiota también actúa modulando el sistema inmune, que es propio y diferente en cada persona. Y tiene un papel crucial en el desarrollo neuronal y funciones cognitivas, mediante una compleja comunicación entre los productos de la Microbiota intestinal y el sistema nervioso central a través de lo que se ha denominado el "eje cerebro-intestinal", de forma que neurotransmisores producidos en el intestino por bacterias, como Gaba, noradrenalina, acetilcolina, etc. podrían viajar a través del nervio vago.

Cada vez es más conocido que las modificaciones de la Microbiota influyen en la aparición y desarrollo de enfermedades, como diarrea por Clostridium Difficile, cáncer de colon, enfermedades

metabólicas y neurológicas, salud bucodental, y alteraciones del aparato genitourinario y reproductor.

¿Cómo manipular la Microbiota para mejorar la salud?

Hay dos tipos de estrategias, unas modulan la Microbiota ya existente y otras van encaminadas a añadir nuevos gérmenes para que colonicen el organismo.

1. Estrategias que modulan la Microbiota:

Los cambios en la dieta modifican la Microbiota de forma temporal, pero se podrían mantener cambios de dieta personalizados prolongados para conseguir cambios permanentes. Evitar el uso indiscriminado de antibióticos: alteran la Microbiota, por lo que se deben utilizar únicamente en casos claramente necesarios evitando resistencias.

Y por último los **prebióticos**, que son nutrientes no digeribles por el sistema digestivo humano, pero que estimulan y favorecen el crecimiento y la actividad de las bacterias intestinales, y por tanto no contienen microorganismos vivos.

2. Estrategias que añaden nuevos microorganismos:

Estrategias de adición de nuevos microorganismos a nuestro cuerpo como los **probióticos**, suplementos alimenticios que contienen cepas de bacterias y levaduras vivas con la idea de que colonicen el órgano afectado, no dejando espacio para los gérmenes patógenos e incluso anular a los patógenos portando moléculas bioactivas nocivas para ellos. Otros son los **simbióticos**, que son suplementos alimenticios que contienen una combinación de un

microorganismo (Probiótico) junto con un carbohidrato (Prebiótico) que beneficia el crecimiento de la Microbiota.

Y por último, otra estrategia más novedosa, es el **trasplante de microbiota fecal**, que intenta sustituir la Microbiota intestinal de un enfermo por la de donantes sanos con cultivos sanos, o incluso el autotrasplante.

Sin embargo, restaurar la Microbiota en caso de alguna enfermedad, es mucho más complicado de lo que podríamos imaginar ya que en la **microbiota** se producen millones de interacciones entre las bacterias y las células del organismo. Por el momento, el único tratamiento que parece realmente eficaz es el Trasplante Fecal para el

tratamiento de la infección recurrente por *Clostridium difficile* de las que se están beneficiando algunos neonatos en los que los tratamientos hasta ahora eran poco eficaces.

También el tratamiento de mujeres con Microbiota endometrial alterada está empezando a dar sus frutos en casos de fallos de implantación, en los que hemos detectado una Microbiota uterina con un contenido inferior al **90% de lactobacillus**. En estos casos es preciso reponer la flora uterina con la administración de lactobacillus de diversas cepas, por vía oral y vaginal desde uno o dos meses antes de la transferencia embrionaria. Y por cierto, en estos tiempos del COVID, ya estamos empezando a oír a hablar del "Viroma endometrial".

En resumen:

Importancia de la Microbiota endometrial para la implantación embrionaria

Cuando está compuesta por más del 90% de lactobacillus la implantación está favorecida

La Microbiota es el conjunto de microorganismos vivos que residen en nuestro organismo de forma simbiótica.

Fundamentales para el metabolismo, actúa modulando el sistema inmune y tiene un papel crucial en el desarrollo neuronal.

Estrategias por manipular la Microbiota:

- Cambios de dieta personalizados prolongados
- Evitar el uso indiscriminado de antibióticos
- Adición de prebióticos, probióticos y simbióticos
- Trasplante de microbiota fecal

La infertilidad

Yanet Huerta Reyero

Ginecóloga

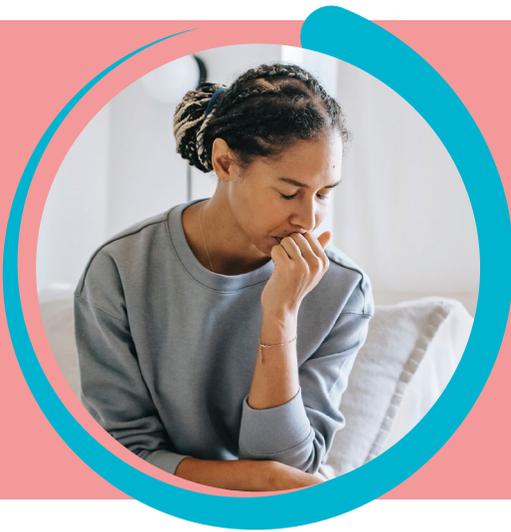
UR Ciudad de México

La infertilidad es definida como una enfermedad del sistema reproductivo, que se caracteriza por la no consecución de un embarazo clínico tras **12 meses o más** de relaciones sexuales habituales sin anticoncepción, impone una **carga psicológica importante**, ya que tener un hijo es una de las tareas claves en el desarrollo de la vida, llevando a una crisis emocional relacionada con frustración, y en muchos casos depresión, que puede pasar desapercibidas.

Su prevalencia se ha ido incrementando progresivamente, hasta alcanzar a **1 de cada 6 parejas** en el mundo, según los datos de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE). Diversos estudios (Cameiro et al., 2014; Vikstrom, Josefsson, Bladh, y Sydsjo, 2015) han descrito el impacto psicológico y en la calidad de vida de la infertilidad y las técnicas de reproducción asistida, mostrando una mayor incidencia de problemas psicológicos décadas después de comenzar tratamientos de infertilidad como la **fertilización in vitro** (FIV), que en ocasiones son procedimientos médicos mínimamente invasivos. Además, los factores psicológicos como el estrés pre-

vio a la concepción pueden aumentar el riesgo de infertilidad. Mención aparte merece el caso de mujeres de **42 años o más** que han tenido que recurrir a técnicas con ovocitos donados, debido a que la cantidad y la calidad de sus óvulos disminuye con la edad. El tratamiento con donación de gametos plantea preocupación en los futuros padres por las implicaciones que podría tener en la relación paterno/maternofamiliar la pérdida de la herencia genética.

Las mujeres con antecedentes de depresión tienen un **mayor riesgo de sufrir infertilidad** y menos probabilidades de someterse a un tratamiento de reproducción asistida. **El estado psicológico** de los pacientes con infertilidad **debe evaluarse**, idealmente mediante cuestionarios validados por un profesional de la salud mental. En particular, las mujeres con antecedentes de ansiedad y/o depresión deben ser evaluadas cuidadosamente antes de comenzar un tratamiento, ya que el nivel de estrés en los pacientes con infertilidad **tiende a aumentar** a medida que se intensifica el tratamiento y a medida que continúa el proceso. Por lo tanto, es frecuente que los pacientes con fertilización in vitro (FIV) experimenten más estrés que las



Un reto psicológico

mujeres al principio de su evaluación de infertilidad. Son muchos los que informan de síntomas depresivos antes de comenzar su ciclo, lo que probablemente refleja el impacto de formas de tratamiento repetidas, infructuosas y menos invasivas, pero también puede reflejar un historial previo de trastornos del estado de ánimo/ansiedad independientes de la infertilidad.

La mayoría de los pacientes de FIV informan síntomas de **depresión, ansiedad, ira y aislamiento** después de un tratamiento fallido. Muchos de estos síntomas persisten durante períodos prolongados. Los especialistas en infertilidad tradicionalmente han asumido que los pacientes abandonan el tratamiento solo por dos razones: **censura activa**, es decir, su médico aconseja a la pareja que suspenda el tratamiento debido a un mal pronóstico; y **economía**, ya que el coste del procedimiento en muchas ocasiones no está cubierto por un seguro. Sin embargo, esta suposición ha sido cuestionada, pues la mayoría de los pacientes cubiertos por el seguro, terminan voluntariamente el tratamiento antes de completar su asignación de ciclos cubiertos y la razón principal del abandono parece ser la carga psicológica de los procedimientos.

La Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (**ESHRE**) en su guía para profesionales de la salud mental subraya la importancia de la evaluación psicológica para la elección del tipo de ayuda a proporcionar a las parejas con infertilidad. Es esencial realizar la evaluación psicológica individualizada previa a un tratamiento de reproducción asistida, que permita identificar quienes presentan un trastorno psicológico o muestran síntomas incipientes para prevenir el empeoramiento de la salud mental.

Existen gran cantidad de cuestionarios para **evaluar el bienestar psicológico** de los pacientes en general, uno de los instrumentos diseñado y validado en la población con problemas de fertilidad, para evaluar la calidad de vida es el **Fertility Quality of life tool** (FertiQoL), que ha sido traducido en 38 idiomas y validado en diversos países. Este cuestionario muestra una gran capacidad para identificar aspectos de la calidad de vida relacionados directamente con la infertilidad. De tal manera que detectar y prevenir las disfunciones psicológicas, y mejorar la calidad de vida es, parte del tratamiento multidisciplinario de la infertilidad.

Preparación endometrial

En el siglo XXI

Manuel Aparicio

Ginecólogo

UR Cartagena

Las técnicas de reproducción han cambiado muchísimo desde sus comienzos hace más de 30 años. Tenemos a nuestro alcance la vitrificación embrionaria, que ha revolucionado nuestra manera de trabajar de una manera muy favorable. Es una técnica muy segura con tasas de supervivencia que entre el **80 y el 95%** dependiendo, sobre todo, de la calidad del embrión. Esta técnica nos permite hacer la transferencia en el próximo ciclo de la paciente o, cuando ella prefiera por motivos personales. Una vez la paciente decide transferirse los embriones, se pueden proponer varias opciones de preparación endometrial.

El objetivo es transferir el embrión al interior de la cavidad endometrial cuando la paciente

tenga su **endometrio receptivo**, que dependerá de los días de vida del embrión, ya que los embriones solo implantan en unos días en concreto. Este periodo se llama **ventana de implantación embrionaria**.

Se han realizado numerosos estudios sobre qué tipo de preparación es mejor, pero ninguno ha llegado a demostrar la superioridad de una con respecto a la otra. Actualmente contamos con dos tipos de preparación endometrial: ciclo natural y ciclo sustituido.

Ciclo natural modificado

Se basa en controlar a la paciente desde sus primeros días de la regla, realizando diversas ecografías

hasta comprobar que presenta un folículo de tamaño adecuado. A partir de ahí se induce la ovulación mediante **tratamiento médico** (B-hCG u hormona de embarazo), para, a los pocos días, comenzar con progesterona vaginal y transformar al endometrio hasta el día que se realice la transferencia embrionaria.

Esta forma de preparación solamente es recomendable para aquellas pacientes que tengan **ciclos regulares**, no demasiado largos y que no deseen ningún tratamiento médico

Dentro del ciclo natural hay una variante que consiste en hacer exactamente lo mismo que el modificado, pero sin inducir la ovulación con tratamiento médico, solamente se controla a la pa-



Estudios y tipos de preparación endometrial

ciente con ecografías hasta que confirmemos un foliculo de buen tamaño y, a partir de ahí, la paciente debe realizar varios test de ovulación en orina. A día de hoy apenas se usa debido a las altas tasas de cancelación y la dificultad que conlleva en algunas pacientes con ciclos irregulares.

Ciclo sustituido

Se basa en el **control del endometrio** en pacientes a las que se les da un tratamiento basado en dosis bajas de estrógenos, ya sea mediante vía oral o tópica, en forma de pomada o parches.

Este tipo de preparación es la que se usa comúnmente por su alta seguridad, comodidad y buenos resultados, sobre todo en ci-

clos de **ovodonación**, debido a la irregularidad y peor calidad de los ciclos menstruales en mujeres con edad materna avanzada.

Tenemos principalmente dos variables:

Sustituido sin agonista:

Consiste en dar a la paciente dosis bajas de estrógenos diarias en los **10-14 días** de los primeros días de la regla, y comprobar ecográficamente si el grosor y el tipo de endometrio son los adecuados.

Confirmado esto, se procede a la administración de **progesterona** y se realiza la transferencia embrionaria pocos días más después.

Sustituido con agonista de GnRH:

Se basa en hacer un ciclo sustituido con estrógenos a dosis bajas, pero aquí se administra, ya sea en fase lútea del ciclo anterior como dosis única en forma de agonista, o bien se administra entre **5-7 dosis de antagonista** desde el día que la paciente comienza a tomar los estrógenos. Tras **10-14 días de estrógenos** se comprueba si el endometrio es el adecuado y se procede a la administración de progesterona y transferencia embrionaria en función del día de vida del embrión como en el ciclo sin agonista.

Test Genético Preimplantacional no invasivo:

¿podemos olvidarnos de la biopsia embrionaria?

Estefanía Montoya

Genetista

UR HLA Vistahermosa

En los últimos años, han tenido lugar numerosos progresos en el campo de la Medicina Reproductiva, surgiendo nuevas estrategias que persiguen un objetivo común: conseguir el nacimiento de un bebé sano. Entre las técnicas emergentes en este campo biomédico, se encuentra el **Test Genético Preimplantacional (PGT)** no invasivo cuya finalidad es obtener información genética del embrión de la forma menos perjudicial posible antes de transferirlo al útero materno.

Para ello, el primer paso es llevar a cabo la técnica de fecundación in vitro (FIV) que consiste en la combinación del ovocito y el espermatozoide en el laboratorio. Este tratamiento está indicado en diferentes casos: edad materna avanzada, recuento bajo de espermatozoides, problemas de ovulación, o cuando han fracasado otras técnicas de reproducción asistida más sencillas.

Si el proceso de fecundación transcurre con éxito, el óvulo fecundado comenzará a dividirse y dará lu-

gar a un embrión. Los embriones se cultivan en unos incubadores especiales en el laboratorio de embriología, donde los embriólogos controlan regularmente su desarrollo y seleccionan los de mejor calidad para transferirlos al útero materno, o bien, vitrificarlos para utilizarse posteriormente.

Hasta hace unos años, la selección embrionaria se realizaba atendiendo exclusivamente a la morfología del embrión, que tiene en cuenta parámetros como el número de células, el tamaño de las mismas o el porcentaje de fragmentación. Sin embargo, la morfología no siempre está relacionada con la dotación cromosómica del embrión.

Las células humanas se componen de **46 cromosomas**, estructuras que contienen nuestra información genética, nuestro ADN. La mitad de ellos son heredados de nuestro padre y la otra mitad de nuestra madre. Decimos que un embrión es **euploide** cuando todas sus células contienen 46 cromoso-

mas, mientras que un embrión **aneuploide** es aquel al que le sobran o le faltan copias de cromosomas. Hoy en día sabemos que los embriones aneuploides son frecuentes y esto depende, entre otros factores, de la edad materna. Por ejemplo, alrededor del **25%** de los embriones de mujeres de **30 años** son aneuploides, proporción que aumenta hasta el **50%** a los **40 años** (Fransiak JM et al., *Fertil Steril*, 2014).

Los embriones aneuploides no son compatibles con la vida, la gran mayoría de ellos acaban en aborto o no llegan a implantar. Durante las técnicas de fecundación in vitro podemos seleccionar el mejor embrión en función de su morfología, pero puede ser aneuploide y, por tanto, existiría mayor riesgo de que haya un fallo de implantación, de que se produzca un aborto o, incluso, de tener un hijo con alteraciones graves.

Estudio genético del embrión

La única forma que tenemos actualmente de minimizar el riesgo de transferir embriones aneuploides es realizar un estudio genético para determinar el número de cromosomas del embrión en la fase de preimplantación, es decir, antes de transferirlo al útero materno. Este estudio se denomina **PGT-A** (Test Genético Preimplantacional para detectar aneuploidías) y se utiliza especialmente en caso de edad materna avanzada, abortos de repetición, fallos de implantación recurrentes, entre otros.

Esta prueba genética se realiza entre **3 y 5 días después de la fecundación** y, en primer lugar, es necesario realizar una **biopsia embrionaria**, es decir, extraer una o varias células de cada embrión. A continuación, este material se analiza en el laboratorio para identificar aquellos embriones que tienen una carga cromosómica correcta y, por lo tanto, tienen más posibilidades de dar lugar a un embarazo evolutivo.

Biopsia embrionaria

La biopsia embrionaria es un paso crucial durante el PGT. Puede realizarse el tercer día después de la fecundación, cuando el embrión se encuentra en la fase de

seis a ocho células. En este caso, se abre un pequeño orificio en la denominada **zona pelúcida** (membrana que rodea al embrión) y se extrae una célula para su análisis. Sin embargo, actualmente la biopsia embrionaria suele realizarse en el día 5 o 6 tras la fecundación, fase denominada **blastocisto**, en la cual el embrión está formado por más de cien células. En este caso, se extrae un pequeño grupo de células del trofoectodermo, capa celular externa del blastocisto que dará lugar a la placenta.

La biopsia en estadio de blastocisto ofrece importantes ventajas frente a la biopsia en día 3; por una parte, podemos obtener una mayor cantidad de material genético, puesto que extraemos un mayor número de células, y por otra, como el embrión contiene más células, resulta menos perjudicial. Además, permite la detección de mosaicismo embrionario (embriones formados por líneas celulares euploides y aneuploides).

Ventajas y limitaciones

Como todas las técnicas, el PGT-A tiene algunas ventajas y limitaciones. Entre los beneficios, en comparación con los ciclos de FIV en los que no se ha realizado la PGT, encontramos que:

- Mejora las tasas de implantación
- Reduce las tasas de aborto espontáneo
- Mejora las tasas de embarazo por transferencia
- Reduce el riesgo de tener un bebé con una anomalía cromosómica

Por otro lado, tiene algunas limitaciones:

- Es un **método invasivo** en el que la gran mayoría de los embriones sobreviven a la biopsia, aunque existe una pequeña posibilidad de que el embrión no evolucione.
- Es una **técnica compleja**, que requiere equipamiento específico y personal con una amplia experiencia.
- Existe la posibilidad de un diagnóstico erróneo debido al **mosaicismo embrionario**, al detectar sólo una de las líneas celulares del embrión.

PGT no invasivo

En el año 2016 se publicó la detección de ADN libre en el medio de cultivo de blastocistos y se propuso como una herramienta para la determinación de la carga cromosómica del embrión de forma no invasiva. Este ADN es liberado por el embrión al medio de cultivo durante su desarrollo in vitro por mecanismos que aún no están del todo claros. En los últimos años, varios estudios han demostrado la capacidad de detectar, extraer y amplificar el ADN del medio de cultivo embrionario, especialmente en la fase de blastocisto, y han evaluado su potencial aplicación clínica para el PGT no invasivo.

Actualmente, existe cierta controversia acerca de la utilidad del PGT no invasivo. Sin embargo, las últimas publicaciones indican que, cuando se consigue eliminar la contaminación con ADN procedente de células maternas y se optimizan los procedimientos en el laboratorio de embriología, el ADN liberado al medio por el embrión es un buen indicador de su carga cromosómica (Huang et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019; Chen et al., *Front Cell Dev Biol*, 2021).

¿Cómo se realiza el PGT no invasivo?

El protocolo es mucho más sencillo que el PGT tradicional, puesto que no es necesario realizar una biopsia embrionaria. Los pasos básicos son los siguientes:

- El día 3-4 después de la fecundación cada embrión se lava y se transfiere a un **nuevo medio de cultivo**, donde se incuba hasta el día 5-6.
- Durante este periodo de tiempo, el embrión libera ADN libre al medio.
- En el día 6 los embriones se **vitrifican** y el medio de cultivo se recoge y se analiza para detectar este ADN libre e identificar posibles aneuploidías.

El **PGT no invasivo** presenta varias ventajas respecto al PGT tradicional:

- Se elimina el riesgo de un daño potencial al embrión tras la biopsia.
- El protocolo es mucho más sencillo.
- Se reducen los gastos en equipamiento específico.

Sin embargo, también tiene algunas limitaciones:

- El origen del ADN libre de las células sigue sin estar claro. Todavía existe **cierta controversia** sobre si el ADN libre liberado al medio de cultivo es representativo o no de la composición cromosómica del embrión completo;
- Es necesario **minimizar el riesgo de contaminación** con ADN materno, que puede llevar a un diagnóstico erróneo.
- Debe ser **validado en cada laboratorio**, lo que implica la optimización y estandarización de las condiciones de cultivo y los protocolos de recuperación del medio de cultivo para obtener una cantidad suficiente de ADN libre y evitar la contaminación con ADN materno.

A pesar de las limitaciones de la técnica, actualmente, la información que aporta el PGT no invasivo se puede emplear como un sistema de priorización para identificar aquellos embriones con mayores posibilidades de ser euploides y, de esta forma, aumentar la probabilidad de conseguir un embarazo evolutivo.

El PGT no invasivo es una técnica con **gran potencial** y con algunas limitaciones que se espera que se puedan resolver en un futuro próximo.

¿Cuál es la tasa de implantación de mi embrión?

Sofía Sánchez

Embrióloga

UR HLA Montpellier

Esta puede ser una de las preguntas más frecuentes a la que nos enfrentamos ginecólogos y embriólogos en nuestro día a día. Esta cuestión tan razonable, justo antes de la tan deseada transferencia, y después de todo lo que nuestros pacientes han vivido durante el tratamiento de reproducción asistida, es sin embargo, una de las más complicadas de responder. Según los estudios publicados y la experiencia de la clínica podremos marcar un porcentaje de éxito a nivel general, pero ese porcentaje siempre va a variar según el caso que tengamos delante y es esto lo que nos impide dar una respuesta tan concreta e individualizada.

¿Y qué puede hacer variar tanto la tasa de implantación en un caso u otro?

Pues el simple hecho de que la implantación embrionaria es un evento muy complejo, condicionado por muchos factores. La implantación ocurre cuando el embrión en estadio de blastocisto (día 5 o 6 de evolución) se adhiere al endometrio (capa mucosa que reviste internamente el útero), y penetra en éste para continuar con su desarrollo intrauterino. Todo este evento tiene que darse en un ambiente uterino adecuado, obteniéndose así una sincronización entre desarrollo embrionario y endometrial.

La definición de implantación embrionaria ya nos muestra claramente dos de los factores más importantes que van a influir en la tasa de implantación: embrión y endometrio. Desde el laboratorio de embriología se tendrá la tarea de valorar y seleccionar el embrión óptimo a transferir. La valoración de la **calidad embrionaria** comprende desde los gametos (ovocitos y espermatozoides) hasta el último día de cultivo, e incluye las características morfológicas y cinéticas. Por lo que durante estos días de evolución estaremos estudiando los **factores relacionados con el embrión** que van a influir en la tasa de implantación.



Calidad ovocitaria

El ovocito tiene el papel más importante en los primeros días de evolución del embrión. La **edad de la paciente** va a determinar su calidad ovocitaria y será uno de los principales factores que afecte a la calidad embrionaria y con ello a la tasa de implantación. Los últimos resultados publicados por la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) nos muestra que la tasa de embarazo con ovocitos propios disminuye conforme aumenta la edad de la paciente: **45%** (<35 años), **35.9%** (35-39 años) y **22.5%** (≥40 años).

Calidad espermática

La técnica ICSI nos ha permitido solventar aquellos casos con factor masculino grave, además de permitirnos hacer una mejor selección espermática eligiendo el espermatozoide de mejor **movilidad y morfología**. Asimismo, tenemos

otras técnicas complementarias que nos ayudan a hacer una mejor selección espermática cuando existen alteraciones en el material genético del espermatozoide, que afectará a la correcta fecundación del ovocito o al posterior desarrollo embrionario.

Sistema de cultivo

Debido al nuevo sistema de incubación time-lapse y a los avances y mejoras en los medios de cultivo embrionario, la tendencia en los laboratorios es llevar el embrión a estadio de **blastocisto** (día 5 o 6 de cultivo). Los embriones de mejor calidad son los que llegarán a blastocisto, mientras que los de peor calidad no evolucionarán correctamente o detendrán su desarrollo en el camino. Así, obtendremos mayor información sobre el desarrollo embrionario y, por lo tanto, realizamos una mejor selección embrionaria para transferir el embrión de mejor calidad.

La genética del embrión

Un embrión de buena calidad no significa que sea genéticamente normal. Esto es algo que tenemos que recordar continuamente. Un embrión con alteraciones cromosómicas no compatibles con la vida dará lugar a fallos de implantación o a un posterior aborto. Para ello, El **DGP (Diagnóstico Genético Preimplantacional)** nos permitirá seleccionar embriones "sanos", esto es, genéticamente normales. Esta herramienta junto con la evaluación morfológica del embrión nos permitirá seleccionar el embrión sano con mayor potencial de implantación.

Como hemos comentado, la sincronización entre desarrollo embrionario y endometrio es crucial para la implantación. Si el endometrio no está preparado el día de la transferencia, por muy buena calidad que tenga nuestro embrión, éste nunca podrá im-

plantarse correctamente. Por ello un **endometrio receptivo** es otro factor crucial para que la implantación ocurra.

Los principales factores relacionados con el endometrio y que pueden influir en la tasa de implantación son:

Grosor endometrial

La mayoría de las investigaciones concluyen que hay mejores tasas de implantación cuando se consigue un **endometrio trilaminar**, con un grosor óptimo de al menos 7 mm. Este grosor se conseguirá mediante la administración de hormonas externas como estrógenos y progesterona.

Ventana de implantación

Es el periodo de tiempo que el endometrio está receptivo y permite la implantación del embrión. Esta ventana puede desplazarse, lo que provoca que el día de transferencia embrionaria y la ventana de implantación no estén sincronizadas. Este factor es el más difícil de controlar, aunque actualmente existen pruebas de diagnóstico molecular que pueden estudiarlo.

Además de la calidad embrionaria y el endometrio, existen **otros factores que pueden afectar a la tasa de implantación**:

Factores uterinos

Infecciones, pólipos, miomas y malformaciones uterinas afectarán a la implantación y desarrollo del embrión en el endometrio.

Factores inmunológicos

Trastornos del sistema inmunológico que hacen que el sistema inmune de la madre dañe al embrión por identificarlo como un cuerpo extraño, lo que provoca un fallo de implantación o posterior aborto.

Trombofilias

Alteraciones en la coagulación sanguínea, relacionadas con fallos de implantación y abortos de repetición. Para estos casos está indicado el tratamiento con aspirina y heparina.

Endometriosis

Esta enfermedad tan heterogénea además de poder afectar a la reserva ovárica, puede producir adherencias pélvicas y cambios en la producción hormonal, lo que puede conllevar a una disfunción ovulatoria y alteraciones en la receptividad endometrial disminuyendo así la tasa de implantación embrionaria.

Síndrome del Ovario Poliquístico (SOP)

Puede dificultar la implantación al haber una alteración en la producción de hormonas sexuales que pueden afectar a la receptividad endometrial, entre ellas estrógenos y progesterona.

Otros factores que también influirán en el proceso de implantación son:

El tabaquismo afectando a la calidad de los gametos; alteraciones en el IMC (obesidad y bajo peso), o el estrés que influirá en el normal funcionamiento hormonal de la mujer.

Como podemos ver la implantación es un evento complejo en el que intervienen multitud de variables, las cuales tenemos que tener en cuenta a la hora de determinar una tasa de implantación individualizada. Con el trabajo de todo el equipo, intentaremos estudiar y controlar las máximas variables posibles y tener la mejor tasa de implantación alcanzable según el caso.

Hay que recordar siempre que el éxito que realmente importa no es la implantación o el embarazo en nuestras pacientes, sino el nacimiento de un bebé sano.

No podemos obviar que existe un porcentaje considerable de **abortos espontáneos**. Por ello, siempre intentaremos explicar las tasas de la forma más clara posible, y así poder conciliar en nuestros pacientes las esperanzas que dan las estadísticas con el coste emocional de todo el proceso.



El experto responde...

¿Cuándo es recomendable realizar el test genético preimplatacional (PGT-A)?



Dr. Antonio Urbano

Genetista UR HLA Vistahermosa, especialista en PGT-A

Hoy en día sabemos que los embriones con alteraciones cromosómicas (aneuploides) son frecuentes, y esto depende, entre otros factores, de la edad materna. Los embriones aneuploides no son compatibles con la vida, la gran mayoría de ellos acaban en aborto o no llegan a implantar.

La única forma que tenemos actualmente de minimizar el riesgo de transferir embriones aneuploides es realizar un estudio genético para **determinar el número de cromosomas** del embrión en la

fase de preimplantación, es decir, antes de transferirlo al útero materno. Este estudio se denomina PGT-A (Test Genético Preimplantacional para detectar aneuploidías) y se utiliza especialmente en caso de **edad materna avanzada**, abortos de repetición, fallos de implantación recurrentes, entre otros. Esta prueba genética se realiza entre 3 y 5 días después de la fecundación y, en primer lugar, es necesario realizar una **biopsia embrionaria**, es decir, extraer una o varias células de cada embrión. A continuación, este material se

analiza en el laboratorio para identificar aquellos embriones que tienen una carga cromosómica correcta y, por lo tanto, tienen más posibilidades de dar lugar a un embarazo evolutivo. Entre los beneficios, en comparación con los ciclos de FIV en los que no se ha realizado la PGT, encontramos esta selección genética embrionaria mejora las tasas de implantación, reduce las tasas de aborto espontáneo, mejora las tasas de embarazo por transferencia, y reduce el riesgo de tener un bebé con una anomalía cromosómica.

¿Es posible mejorar la fertilidad cambiando la alimentación y los hábitos de vida?



Nuria Santamaría

Embrióloga de UR HLA Mediterráneo

Aunque la edad de la mujer continúa siendo uno de los factores más determinantes en los problemas de fertilidad, no es el único. La dieta y los hábitos de vida se consideran factores cada vez más influyentes en los niveles de fertilidad tanto de hombres como de mujeres. Las dietas saludables y equilibradas, así como la disminución del consumo de grasas "trans" (productos de bollería industrial o fritos), y el control del consumo de proteínas animales (fundamen-

talmente carne roja o embutidos), a favor de las de origen vegetal (legumbres, frutos secos, soja...), son hábitos saludables que nos pueden ayudar en el camino hacia la consecución del embarazo. Asimismo, es conveniente tomar algún **complemento vitamínico** que contenga **ácido fólico, yodo y DHA**, porque se consideran nutrientes beneficiosos para la fertilidad, pero siempre bajo la supervisión de un especialista. Además, la actividad física moderada y regular

es beneficiosa, ya que mantiene el peso corporal, mejorando la salud reproductiva. Lo recomendable es: realizar dieta en caso de sobrepeso ya que la obesidad y el sobrepeso dificultan la capacidad fértil; **evitar el estrés** que puede causar la disminución de la fertilidad; **abandonar el tabaco**, su gran cantidad de componentes tóxicos afecta a la calidad seminal; y **disminuir el consumo de cafeína**, los altos niveles pueden afectar a la capacidad de fecundación.

¿En qué consiste la nueva técnica de rejuvenecimiento ovárico?



Dr. Manuel Lloret Ferrándiz
Responsable de la UR HLA La Vega

El paso de los años es un factor fundamental en la fertilidad de la mujer, porque la reserva ovárica, esto es, su potencial fértil, empieza a verse afectado a partir de los **35 años**, y cae drásticamente a partir de los 40. La edad materna avanzada y la baja reserva ovárica son motivo de consulta prácticamente diaria. Esto es lo que nos mueve a los especialistas en reproducción asistida a investigar técnicas para revertir el envejecimiento ovárico.

La innovadora técnica de Rejuvenecimiento Ovárico tiene como objetivo revertir el envejecimiento ovárico primario. La podemos

dividir en dos grupos, un primer grupo que utiliza **células madre**, y un segundo grupo que utiliza una técnica para activar esos folículos que se encuentran dormidos, que están latentes, sobre todo en pacientes que tienen baja reserva ovárica y que cuentan con folículos residuales. La técnica que se emplea es la obtención de **plasma enriquecido** en plaquetas como tratamiento regenerativo que ofrece a las mujeres la posibilidad de ser madres con óvulos propios. El tratamiento es muy sencillo y tan solo es necesaria una extracción de sangre para procesarla en el laboratorio mediante centrifu-

gado, para obtener el plasma enriquecido en plaquetas, que posee una gran cantidad de factores de crecimiento. Este plasma se introduce en ambos ovarios a través de una **punción ovárica transvaginal**, y en unos dos o tres meses se realiza la fecundación in vitro. Este tratamiento es una opción reproductiva para aumentar las posibilidades de lograr el embarazo por vía natural, también eleva la tasa de éxito en fecundación in vitro, o como tratamiento preventivo para mantener más tiempo la actividad ovárica y hormonal, y las menstruaciones en caso de perimenopausia.

¿Qué es la endometriosis y cómo afecta a la fertilidad de la mujer?



Dra. Valeria Sotelo
Ginecóloga de UR Vistahermosa

La endometriosis es un problema benigno, pero crónico. Se habla de endometriosis cuando el endometrio, que es la capa que recubre la cavidad uterina, aparece y crece fuera del mismo, afectando a la capacidad reproductora femenina. Las mujeres con sospecha de endometriosis deben ser orientadas en la consulta ginecológica sobre los riesgos que implica esta patología en relación a actuales o futuros deseos reproductivos. A día de hoy, en medicina reproductiva, no existe un consenso

para abordar el tema de las mujeres que padecen esta enfermedad. En general si el estadio en el que se encuentra es leve, y la paciente es joven, se puede realizar una **inseminación artificial** o simplemente **estimulación ovárica**. Sin embargo, la técnica más adecuada y que mayores probabilidades ofrece es la fecundación in vitro, cuando la patología es más invasiva y **afecta a las trompas de Falopio**. Cuando el grado de endometriosis es muy severo, y es imposible acceder a los ovarios

para realizar la punción ovárica y obtener los ovocitos, o si la reserva ovárica es muy baja, es necesario recurrir a óvulos de donante para lograr el embarazo y someterse a un **tratamiento de ovodonación**. Si se padece esta enfermedad, lo más adecuado es acudir a un especialista para abordar cada caso de manera personal, y valorar, según el estadio de la endometriosis, la sintomatología, y la edad de la paciente, qué tipo de intervención es más favorable para conseguir el embarazo

Agradecimientos



Arlén Hernández
Embrióloga



Dr. Pedro De La Fuente
Ginecólogo



Dra. Yanet Huerta Reyero
Ginecóloga



Dr. Manuel Aparicio
Ginecólogo



Estefanía Montoya
Genetista



Sofía Sánchez
Embrióloga



HLA MONTPELLIER
Zaragoza





**Mantener la ilusión es
mirar al futuro con optimismo.
El momento es ahora.**

Alicante - www.urvistahermosa.com

Almería - www.urmediterraneo.com

Cádiz - www.urlasalud.com

Cartagena - www.urcartagena.com

Granada - www.urinmaculada.com

Jerez - www.urpuertadelsur.com

Lleida - www.urfivlleida.com

Madrid - www.urmoncloa.com

Málaga - www.urelangel.com

Murcia - www.urlavega.com

Oviedo - www.urcefiva.com

Valencia - www.urimedvalencia.com

Zaragoza - www.urmontpellier.com

México - www.urciudaddemexico.com

Nicaragua - www.urmanagua.com

UR HLA VISTAHERMOSA

UR Hospital HLA Vistahermosa



Avda. de Denia, 103, Alicante, 03015, España



+34 965 269 146

+34 615 822 325

DPTO. INTERNACIONAL



Avda. de Denia, 103, Alicante, 03015, España



+34 672 272 961