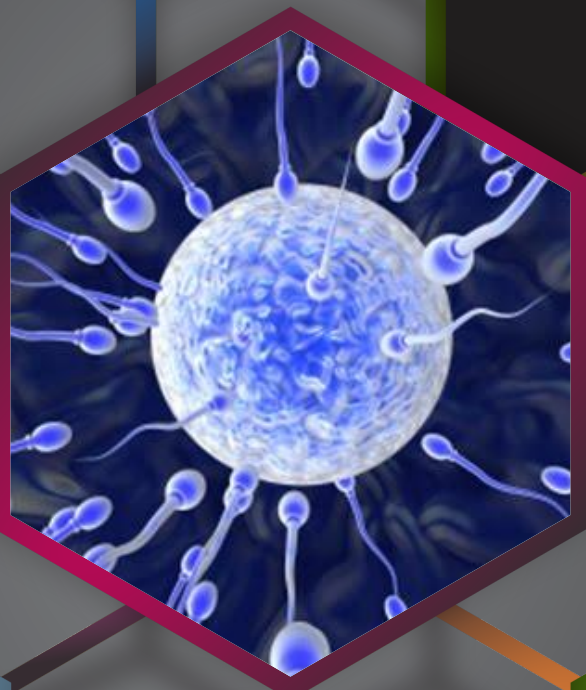


Reproducción

ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE MEDICINA REPRODUCTIVA

Volumen: 35 / Año 2020 / N° 2

ISSN: 0327-9294



SAMeR
Sociedad Argentina de
Medicina Reproductiva

Editora en Jefe:

PROF. SERPA, IDELMA

MD – PhD – Médica Ginecóloga Especialista en medicina Reproductiva, Grupo Gamma Rosario; Profesora Doctorado en Ciencias Biomédicas, Instituto Universitario Italiano de Rosario (IUNIR).

Editor Honorario:

PROF. TOZZINI, ROBERTO

MD – PhD – Médico cirujano, Especialista en Ginecología y Medicina Reproductiva; Ex – Presidente de SAMeR; Profesor Honorario UNR, Rosario.

Directora Editorial:

LANCUBA, STELLA

MD – PhD- Médica Ginecóloga Especialista en Medicina Reproductiva y Directora de CIMER; Presidente Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva (SAMER).

Secretario Comité Editorial:

FISZBAJN, GABRIEL

MD – Director Asociado y Director Dpto. Medicina Reproductiva, CEGYR; Secretario Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva (SAMeR), Bs. As.

Secretaria Editorial:

KANZEPOLSKY, LAURA

MD – Médica Asociada Especialista en Medicina Reproductiva, Procreatee; Médica adherente, CEGYR; Buenos Aires, Argentina; Miembro Comisión Directiva Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva (SAMER).

ÁLVAREZ SEDO, CRISTIAN

Lic. – PhD – Director, Laboratorio de Embriología FERTILIA y Director Científico FERTILIA, Tucumán.

AVENDAÑO, CONRADO

Bioq. – PhD – Director, ANDROLAB; Coordinador del Laboratorio de Reproducción Humana, Gynesis Salud y Fertilidad, Córdoba.

BELTRAMONE, FERNANDO

MD – Médico Tocoginecólogo, Especialista en Medicina Reproductiva y Cirugía videoasistida, CIGOR; Médico Asociado, Hospital Privado y Hospital Allende; Director Programa Ovodonación, CIGOR, Córdoba.

BONILLA, FEDERICO

Bioq. – PhD – Director Laboratorio de Embriología, Instituto de Maternidad y Ginecología “Ntra. Señora de la Merced”; Director Laboratorio de Embriología, Centro Médico Reproducir; Profesor Adjunto, Cátedra de Biología de Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia (UNT); Docente-Investigador, Instituto Superior de Investigaciones Biológicas (INSIBIO), Tucumán.

CERISOLA, VALERIA

MD – Médica Especialista en Medicina Reproductiva. Asociada al Servicio de Ginecología del Hospital Italiano de Buenos Aires, Sección Reproducción-Patología Benigna-Cirugía Mini invasiva; Docente del Curso Superior BIANUAL de Medicina Reproductiva, SAMeR.

ELENA, HERNÁN

MD – Especialista en Medicina Reproductiva y Ginecología, Médico Adherente, CEGYR, Bs As; Director Consultorio de Medicina Reproductiva y Ginecología (CMR) y Médico Titular, Servicio de Ginecología Clínica 25 de Mayo, Mar del Plata.

ESTOFÁN, GUSTAVO

MD – Médico Tocoginecólogo Especialista en Medicina Reproductiva y Codirector, CIGOR, Córdoba; Vicepresidente, Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva (SAMeR).

GANZER, LUCIANO

MD – Staff Médico Ginecología y Medicina Reproductiva, CIGOR; Staff Médico Ginecología y Medicina Reproductiva, Hospital Privado Universitario de Córdoba; Instructor Docente, Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de Córdoba (IUCBC). Staff Médico en Instituto Universitario Medicina Reproductiva (IUMER. FCM. UNC), Córdoba.

HERNÁNDEZ, MARIANA

Biol – Especialista en Embriología Clínica y Codirectora Laboratorio de Embriología CIGOR, Córdoba.

LIMA, NATACHA SALOMÉ

Psci. – Mg. – PhD – Psicóloga orientada en Reproducción Humana y Fertilización Asistida SAMeR; Investigadora del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET); Docente de la Facultad de Psicología, Universidad de Buenos Aires.

MAERO, KARINA

MD – Staff Médico, CIGOR; Instructora Docente II Cátedra Clínica Ginecológica, Facultad de Ciencias Médicas (UNC); Staff Médico Instituto Universitario Medicina Reproductiva (IUMER), Córdoba.

MARTÍNEZ, MARCELO

MD – Médico Especialista en Tocoginecología y Reproducción Humana, Procrearte; Director Médico, Centro Médico Larrea, Bs. As.

NICOTRA, PAMELA

MD – Médica Especialista en Medicina Reproductiva Staff, Cegyr-Eugin; Coordinadora Médica, Novagen; Docente Curso Bianual de Medicina Reproductiva, SAMeR.

PASQUALINI, AGUSTÍN

MD – Ginecólogo Especialista en Medicina Reproductiva y Director Médico, Halitus Instituto Médico de Buenos Aires; Secretario del Consejo de Formación y Evaluación Profesional (COFEP), SAMeR; Miembro Comisión Directiva SAMeR.

PESCE, ROMINA

MD – MSc – Médica Ginecóloga Especialista en Medicina Reproductiva, Servicio de Ginecología Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA); Jefa de Sección Reproducción y Responsable Unidad Preservación de Fertilidad, HIBA; Docente Autorizada Obst/Ginecología, Universidad de Buenos Aires; Prof. Adjunta Ginecología, Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires; Directora Fellowship en Medicina Reproductiva (SAMER sede HIBA); Miembro Comisión Directiva SAMeR.

SAD LARCHER, JOSÉ

MD- Médico Cirujano, Especialista en Ginecología y Obstetricia, Especialista en Medicina Reproductiva, Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Privado Universitario de Córdoba; Jefe de Sección Esterilidad, Hospital Privado Universitario de Córdoba; Profesor Titular Cátedra de Ginecología del IUCBC (Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de Córdoba).

SÍCARO, LAURA

MD – Médica Especialista en Tocoginecología, Medicina Reproductiva, Endocrinología y Genética de la Reproducción, IFER; Coordinadora Departamento de Genética de la Reproducción, IFER; Docente adscripta de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires.

VIGLIERCHIO, MARÍA INÉS

MD – Médica Especialista en Tocoginecología y Medicina Reproductiva, Coordinadora Departamento de Investigaciones, IFER; Docente adscripta, Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires (UBA), Bs. As.

REVISTA ARGENTINA DE REPRODUCCIÓN

Instrumento de la comunicación científica

La Revista Argentina de Reproducción Humana tiene su debut en el año 1992, de la mano del Dr. Roberto Tozzini, como presidente de la Sociedad Argentina de Medicina reproductiva. Su tiraje fue bianual en sus inicios, alcanzando desde el 2008, 4 números anuales. La última gestión editorial estuvo a cargo de la Dra. Silvia Ciarmatori y la Licenciada Alicia Pené, quienes fueron responsables de la revista hasta el primer número del corriente año.

A partir del 2020 nace la necesidad de reestructurar el perfil de la revista, renovando su contenido y aumentando los estándares de calidad con el propósito de su indexación. El objetivo será adaptarla a un formato más económico, sustentable y moderno, que estimule y promueva un nuevo vínculo con el lector. Se dejará atrás el formato papel para pasar a uno completamente digital y de libre acceso.

La revista contará con un 80% de artículos originales de alta calidad científica, disponibles en idioma español e inglés, con una periodicidad semestral. Su contenido estará dirigido al profesional de la salud relacionado a la Reproducción Humana, como así también a la comunidad científica en general.

El objetivo primordial de la Revista será difundir el conocimiento científico, a través de trabajos originales producto de investigación básica, investigación clínica, y revisiones bibliográficas que impacten en el área médica, biológica, psicológica y otras áreas afines a la fertilidad. La meta será posicionar a la Revista Argentina de Reproducción como un espacio de producción nacional e internacional, que promueva la convocatoria y participación de investigadores, como así también la cooperación científica interdisciplinaria, manteniendo siempre los estándares que reflejen la esencia de la Sociedad.

Estimados colegas

Finaliza un año muy particular y es un honor y un enorme desafío ejercer en este nuevo escenario la presidencia de nuestra Sociedad. Este rol me enfrenta durante este ejercicio a una nueva realidad inédita, que permanecerá por siempre en mi memoria.

Como miembros de SAMeR, fuimos capaces de fortalecer una amplia trama de vínculos personales, atravesando con vocación y disciplina aguas turbulentas. Nuestra gestión se consolida mediante un fructífero intercambio proactivo entre colegas, permitiéndonos desplegar durante la presente gestión una intensa actividad científica: sesiones mensuales, jornadas regionales, foros y actividades relacionadas a otras sociedades científicas, hacia la comunidad, instituciones públicas, privadas y universidades.

En el marco del manejo conjunto de la emergencia COVID-19, se conformaron nuevos grupos de trabajo para toma de decisiones, realizamos encuestas, documentos consensuados, promoción y cumplimiento de normativas, reglamentaciones y acciones conjuntas a Ministerio de Salud y redacción de consentimiento informado. Complementariamente, se llevaron a cabo actividades de prevención específicas y de divulgación hacia la comunidad, consensuadas con 26 sociedades científicas nacionales y actividades de educación médica en América Latina.

En el área de educación médica y docencia, se llevaron a cabo en forma presencial y virtual, 11 cursos de formación de postgrado de excelente nivel académico, uno de ellos en modalidad de maestría universitaria. Fueron implementados numerosos webinars de ac-



Dra. Stella Lancuba

Presidente de SAMeR

21/03/2019 - 21/03/2021

tualización, llegando a alcanzar en ellos el récord de 1010 asistentes. Se incorporaron además eventos de asesoramiento a docentes, programas educativos para becario de especialización, incorporando un asesoramiento pedagógico y académico en el ámbito de certificación profesional.

En el área de publicaciones, hemos logrado jerarquizar nuestra revista al cumplir nuevos requisitos que permitan alcanzar su indexación. Felicitamos a todos los integrantes de este comité editorial y colaboradores por su entusiasmo, compromiso y exitosa labor, y por el nivel alcanzado por nuestra revista. Este Comité continuará trabajando en objetivos superadores.

Debo decir que, en lo personal, he logrado cumplir un sueño en SAMeR: la publicación de nuestro nuevo libro: **“Tratado de reproducción humana, fisiopatología, fertilización asistida, reprogenética y aplicaciones clínicas”**.

El mismo constituye un logro académico altamente superador. En esta nueva obra de reciente publicación nos propusimos compilar el conocimiento de actualidad en temáticas relevantes de nuestra expertise y estamos sumamente orgullosos de haber alcanzado este objetivo. Sabemos que este libro ya trascendió los límites de nuestro continente. Agradecemos y felicitamos nuevamente a todos los autores, revisores y colaboradores, especialistas y docentes universitarios nacionales e internacionales por hacerlo posible.

Otro valioso aporte es la publicación del **“Manual operativo de gestión de riesgos COVID-19 en pacientes, donantes de gametos y prevención de la fertilidad y oncoferti-**

lidad”. El mismo es una herramienta básica para la reapertura de clínicas de fertilidad y cuidado de los equipos profesionales y pacientes. Constituye un documento normativo dirigido a la protección de la salud y riesgos COVID-19, brindando un marco de referencia alineado con normativas epidemiológicas y de autoridad sanitaria.

Una nueva publicación de directrices por nuestros equipos de trabajo en pandemia, denominada **“Covid 19 risk assesment and safety management operational guidelin for IVF centers reopening”**, fue aceptada para su publicación internacional en Journal of Assisted Reproduction and Genetics MS. No. JARG-D-20-00785R1. Hemos sido informados recientemente por el grupo editorial, que la misma ha sido declarada de interés particular en el área y remitida a la Organización Mundial de la Salud para su difusión internacional, situación que nos enorgullece.

Al iniciarse el próximo año, desde el 17 de marzo de 2021, les daremos la bienvenida para celebrar en conjunto el XIX Congreso Argentino de Medicina Reproductiva, el cual tendrá lugar en la ciudad de Rosario. Con un atractivo programa científico, desarrollaremos de manera amplia las necesidades educacionales de los especialistas y de todos los participantes de disciplinas afines.

Compartiremos cursos multidisciplinarios de medicina reproductiva, embriología, cirugía, reprogenética, imágenes, especialidades paramédicas, presentación de trabajos sobre múltiples temáticas innovadoras de la especialidad. Compartiremos simposios y conferencias, con la presencia de prestigiosos relatores nacionales y extranjeros. Los

invitamos a presentar sus trabajos y experiencias. Agradecemos el esfuerzo de los comités organizador y científico del mismo, y los esperamos para compartir experiencias formativas y enriquecedoras.

Para finalizar, quiero agradecer a todos los integrantes de esta maravillosa Comisión Directiva que nos acompaña, a todos los socios que nos acompañan y nos brindan su experiencia y confianza, y a todas las personas que durante la presente gestión trabajaron por SAMeR. Celebro que en este tiempo nos esforcemos por escucharnos los unos a los otros, compartir y armonizar nuestros valores, respetarnos, generar nuevas ideas, consensuar, atravesar la incertidumbre buscando las soluciones en modo cooperativo, publicar un libro, dejando nuestro legado a quienes nos

sucedan, elaborar manuales, artículos y un trabajo colaborativo que pudo trascender nuestras fronteras, logrando reconocimiento internacional. Puedo observar que día a día la comunidad SAMeR vuelve a elegirse a sí misma, demostrando que su diversidad la enriquece, otorgándole un alto potencial que perdura en el tiempo. En el primer libro de actas existente, con fecha 10 de junio de 1947, podemos entender que nos acercamos a las bodas de diamante, luego de 75 años de su fundación. Y así mismo, con la dureza de ese mismo diamante, apreciamos su fortalecimiento en el pasar del tiempo.

A todos, un sincero agradecimiento por acompañarnos.

Cirugía conservadora de la fertilidad para el tratamiento del cáncer de cérvix en mujeres en edad reproductiva

Fertility-preserving surgery for the treatment of cervical cancer in women of reproductive age

Viviana Ventura¹; Martín Riegé²; Jerónimo Costa³; Valeria Paz⁴; Martina Salvai⁵; María Victoria Vivas⁵

INSTITUCIÓN DONDE SE REALIZÓ EL TRABAJO: Grupo Gamma, Rosario, Argentina.

1: Jefa del servicio de medicina reproductiva, Grupo Gamma. Médica especialista en medicina reproductiva, Instituto de Ginecología. Rosario, Santa Fe, Argentina. 2: Jefe del servicio de ginecología, Grupo Gamma. Médico especialista en ginecología oncológica, Instituto de Ginecología. Rosario, Santa Fe, Argentina. 3: Jerónimo Costa. Médico especialista en ginecología oncológica, Instituto de Ginecología. Rosario, Santa Fe, Argentina. 4: Bioquímica. Jefa del laboratorio de embriones en el servicio de medicina reproductiva, Grupo Gamma. Rosario, Santa Fe, Argentina. 5: Fellowship en ginecología oncológica, Grupo Gamma. Rosario, Santa Fe, Argentina.

Resumen

Pregunta del estudio: ¿La preservación de la fertilidad, en ciertas pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix, puede ser una recomendación clínica?

Respuesta resumida: La cirugía conservadora en pacientes correctamente seleccionadas con cáncer de cérvix es una opción viable y segura para aquellas que desean preservar su fertilidad.

Lo que ya se sabe: Históricamente, la histerectomía abdominal radical ha sido el tratamiento de elección en pacientes con cáncer de cérvix, incluso en aquellas mujeres nulíparas en edad fértil con estadios tempranos. Se han propuesto otros enfoques quirúrgicos para permitir la preservación de la fertilidad y garantizar resultados oncológicos adecuados.

Diseño del estudio: Estudio observacional retrospectivo.

Abstract

Study question: Can fertility preservation be a clinical recommendation in certain patients with a diagnosis of cervical cancer?

Summary answer: Conservative surgery is a safe and viable treatment option for adequately selected patients with cervical cancer who seek a fertility-sparing alternative.

What is known already: Radical abdominal hysterectomy has been the mainstay of cervical cancer treatment, even in nulliparous women with early-stage disease. Other surgical techniques, that allow fertility preservation while ensuring suitable oncological results, have been proposed.

Study design: Retrospective observational study

Materiales y métodos: Revisión de informes de anatomía patológica y de historias clínicas de pacientes tratadas en el Instituto de Ginecología de Rosario y en el servicio de ginecología del Grupo Gamma de Rosario, con diagnóstico histopatológico de cáncer de cérvix estadios IA con invasión del espacio linfocelular, IB1 y IB2 (FIGO 2018), a las que se les realizó tratamiento quirúrgico conservador con o sin neoadyuvancia, entre enero de 2010 y marzo de 2018. El período mínimo de seguimiento fue de 12 meses. El alta para embarazo se otorgó al completar el año sin evidencia de enfermedad. Todas las pacientes recibieron asesoría reproductiva antes del tratamiento quirúrgico.

Resultados: Se incluyeron 19 pacientes. La supervivencia libre de enfermedad y global a 5 años fue del 94,4% y del 100%, respectivamente, con una mediana de seguimiento de 45 meses. 11 pacientes buscaron embarazo; la tasa de embarazo fue del 63,6%; 4 (36,3%) fueron embarazos espontáneos y 3 (27,3%), a través de fecundación in vitro.

Limitaciones del estudio: Muestra poblacional pequeña.

Implicancias de los hallazgos: Los resultados sugieren que es posible preservar la fertilidad en pacientes seleccionadas con diagnóstico de cáncer de cérvix. El embarazo posterior al tratamiento puede lograrse de forma espontánea o mediante fertilización asistida. La cirugía conservadora asociada al asesoramiento reproductivo es una opción viable en casos seleccionados.

Palabras clave: Cáncer de cérvix, tratamiento conservador, conización, traquelectomía, preservación de la fertilidad...

Materials and Methods: Review of patient history and pathology reports of women treated at the Gynecology Institute of Rosario and the department of gynecology of Grupo Gamma, in Rosario, who had histopathologic diagnosis of cervical cancer FIGO stages IA with lymphovascular space involvement, IB1 and IB2 (FIGO 2018) and who received conservative surgical treatment, with or without neoadjuvant chemotherapy, between the dates of January 2010 and March 2018. Minimum follow-up period was 12 months. Pregnancy was allowed beginning at the one-year disease-free mark. All patients received reproductive counseling prior to surgical treatment.

Results: Nineteen patients were included. Disease-free survival and overall survival during a 5-year period were 94.4% and 100% respectively, with a median follow-up of 45 months.

Eleven patients attempted pregnancy after conservative surgery. Pregnancy rate was 63.6%; of these, four (36.3%) were spontaneous pregnancies and three (27.3%) were achieved through in-vitro fertilization techniques.

Study limitations: Small sample size.

Wider implications of findings: The results suggest that it is possible to offer fertility-sparing surgery in properly selected patients with cervical cancer. Pregnancy after treatment may be achieved either spontaneously or through assisted fertilization. Conservative surgery associated with reproductive counseling is an acceptable course for patients wishing to preserve their fertility.

Key words: cervical cancer, conservative treatment, cervical conization, trachelectomy, fertility sparing.

Introducción

En Argentina, el cáncer de cérvix es uno de los mayores desafíos en salud pública. Constituye el segundo cáncer más diagnosticado en mujeres, con una incidencia de 17 cada 100.000 mujeres y 4000 casos nuevos por año, según cifras de la Organización Panamericana de la Salud.¹ La incidencia por edad muestra un incremento a partir de los 25 años, que llega a su pico en la quinta década. En consecuencia, un gran número de estos casos se presenta en mujeres en edad reproductiva con deseos de preservar su fertilidad.² Sumado a que es cada vez más frecuente la postergación de la maternidad, se hace necesario ofrecer a las pacientes un tratamiento que permita conservar la capacidad reproductiva sin comprometer los resultados oncológicos.³

Históricamente, el tratamiento quirúrgico en los estadios tempranos de esta patología fue la histerectomía radical abdominal con linfadenectomía pelviana.⁴ Si bien permitía alcanzar buenos resultados oncológicos, esta técnica impedía la preservación de la capacidad reproductiva y afectaba notablemente la salud sexual y psicológica de las pacientes.⁵ Ya que el cáncer de cérvix progresa hacia los parametrios o hacia el tercio superior de la vagina, pero rara vez hacia el cuerpo uterino, en tumores confinados al cérvix se propusieron tratamientos quirúrgicos que preservaran la fertilidad.

En 1994, Dargent fue el primero en describir la traquelectomía radical vaginal asociada a linfadenectomía pélvica laparoscópica como una técnica válida para casos seleccionados en estadios iniciales de cáncer de cérvix. Desde aquel momento, se utiliza el término *traquelectomía radical* para referirse a la extracción del cuello uterino, el parametrio y el manguito vaginal.⁶

Años más tarde, Smith publica su experiencia por vía abdominal, y sugiere que este abordaje permite una mejor visualiza-

ción de los parametrios, lo que optimiza su resección quirúrgica.⁷ Los avances en el uso de técnicas de cirugía mínimamente invasiva no tardaron en llegar, y se publicaron series de pacientes tratadas por vía robótica y laparoscópica.⁸⁻¹¹

Independientemente de la vía de abordaje, las complicaciones relacionadas con la resección parametrial son considerables, e incluyen lesiones de las vías urinarias y disfunción sexual a largo plazo.

En busca de procedimientos menos radicales y teniendo en cuenta que, en tumores menores de 2 cm, con profundidad de invasión estromal menor de 10 mm y ganglios negativos, la tasa de afectación parametrial es menor del 1%, se evaluó la seguridad oncológica y los resultados obstétricos de la traquelectomía simple o la conización amplia en conjunto con la resección de los Ganglios Centinelas (GC) en pacientes con estadios tempranos de cáncer cervical.¹²⁻¹⁵

Actualmente, la traquelectomía radical, la traquelectomía simple y la conización cervical amplia se consideran cirugías adecuadas para la conservación de la fertilidad, con una tendencia hacia procedimientos más conservadores en pacientes con lesiones de bajo grado. La elección del procedimiento finalmente se basa en el estadio tumoral de la paciente y los siguientes factores de riesgo para recurrencia tumoral: el tamaño tumoral, la profundidad de invasión estromal, la afectación extensa del espacio linfovascular, la presencia de metástasis tumoral en ganglios linfáticos y la afectación de los parametrios, además de la posibilidad de obtener márgenes quirúrgicos libres de enfermedad.¹²

La presencia de metástasis ganglionar es uno de los factores pronósticos más importantes. La técnica de identificación de GC es el procedimiento de elección para el estudio de la afectación ganglionar en estadios iniciales de cáncer cervical, dado que, a

través del *ultrastaging*, aumenta la detección de micrometástasis, lo que permite una mejor selección de la estrategia terapéutica.¹⁶⁻¹⁸ Por otro lado, el estudio anatomopatológico intraoperatorio resulta especialmente útil para seleccionar adecuadamente a aquellas pacientes candidatas a una cirugía conservadora de la fertilidad.

En pacientes que no cumplen con los criterios patológicos favorables para someterse a una cirugía conservadora de inicio, el uso de quimioterapia neoadyuvante ha sido reportado por pequeñas series como un enfoque posible con el fin de disminuir el tamaño tumoral.^{12,19,20}

El objetivo de este trabajo es evaluar si el tratamiento conservador puede ser una opción en pacientes con cáncer de cuello uterino que deseen preservar su fertilidad.

Materiales y métodos

Se realizó una revisión de informes de anatomía patológica y de historias clínicas de las pacientes bajo la ley de protección de datos personales N.º 25.326,²¹ tratadas en el Instituto de Ginecología de Rosario y en el servicio de Ginecología del Grupo Gamma de Rosario. Se incluyeron aquellas pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de cérvix estadios IA con invasión del espacio linfvascular, IB1 y 1B2 (según clasificación de la FIGO 2018), a las que se les realizó tratamiento quirúrgico conservador (conización cervical/traquelectomía radical con identificación de GC) con o sin neoadyuvancia previa, entre enero de 2010 y marzo de 2018. Las pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante se incluyeron únicamente al evidenciar, en una resonancia magnética de control, un tumor residual no mayor de 2 cm. Las técnicas quirúrgicas utilizadas fueron la conización cervical amplia y la traquelectomía radical. En todos los casos se realizó identificación de GC con doble trazador (tecnecio 99 y de azul paten-

te al 2%). Se consideraron centinelas todos los ganglios marcados con azul patente o radiocaptantes con *gamma probe* intraoperatorio, también aquellos que presentaban conductos aferentes teñidos y todo ganglio aumentado de tamaño o de consistencia sospechosa. Los ganglios centinelas fueron estudiados de modo seriado con tinción de hematoxilina-eosina por congelación intraoperatoria y por estudio diferido. Todas las pacientes recibieron asesoría reproductiva inmediatamente después del diagnóstico de cáncer y antes del tratamiento quirúrgico. El período mínimo de seguimiento para la inclusión fue de doce meses. El alta para la búsqueda de embarazo se otorgó al completar el año de seguimiento sin evidencia de enfermedad.

Aquellas pacientes que no tenían registros sobre su seguimiento fueron contactadas de forma telefónica y citadas para un nuevo control clínico, antes de su inclusión en el estudio.

Resultados

Se incluyeron 19 pacientes. La edad media fue 34 años (rango: 27-40 años). El estadio encontrado en mayor proporción fue el IB1, que comprendió 7 de los casos (36,8%). Lo siguieron en frecuencia los estadios IA1 con LVSI (31,6%), IB2 (26,3%) y un solo caso de IA2 (5,3%).

En cuanto al abordaje quirúrgico, 5 (26,3%) fueron tratadas con conización cervical amplia con asa radioquirúrgica (LEEP) más detección de GC, una de las cuales fue una reconización. Las 14 pacientes restantes (73,7%) fueron tratadas con traquelectomía radical más detección de GC; de estas, 4 fueron abordadas por vía laparotómica (28,6%) y 10 por vía laparoscópica (71,4%). En todas las pacientes se detectaron GC bilaterales, con un promedio de tres ganglios por paciente.

Cerca de la mitad de las pacientes (42,1%) tuvieron un tamaño tumoral menor de 1 cm; el 31,6%, tumores comprendidos entre 1 cm y 2 cm; el 10,6%, tumores de entre 2 cm y 3 cm, y el 15,7%, de entre 3 cm y 4 cm. El mayor tamaño tumoral en esta revisión fue de 4 cm. Histológicamente, se diagnosticaron carcinomas epidermoides y adenocarcinomas en igual proporción (47,6%). Se incluyó, además, un caso de carcinoma de células pequeñas (4,5%). Las características quirúrgicas y tumorales de las pacientes, con el detalle de número de casos y porcentajes, se describen en la *tabla 1*.

11 de las pacientes incluidas buscaron embarazo luego del tratamiento quirúrgico conservador; de ellas, 7 quedaron embarazadas, lo que representó una tasa del 63,6%. Las 8 pacientes restantes (42,1%) decidieron no buscar embarazo. Al presentar un número pequeño de casos, este estudio no consideró las tasas de embarazo de forma diferencial entre las pacientes que recibieron cirugía radical o simple.

De los embarazos logrados, 4 (36,3%) fueron espontáneos y 3 (27,3%), a través de técnicas de fertilización *in vitro*, 1 de ellos a partir de óvulos criopreservados antes de

TABLA 1 – Características quirúrgicas y tumorales

	N	%
Edad, mediana	32	
Cirugía		
• Conización + GC	4	21,0
• Reconización + GC	1	5,3
• Traquelectomía + GC	14	73,7
Estadio FIGO		
• IA1	6	31,6
• IA2	1	5,3
• IB1	7	36,8
• IB2	5	26,3
Tipo histológico		
• Epidermoide	9	47,6
• Adenocarcinoma	9	47,6
• Células pequeñas	1	5,3
Tamaño tumoral (cm)		
• < 1,0	8	42,1
• 1,0-2,0	6	31,6
• 2,1-3,0	2	10,6
• 3,1-4,0	3	15,7
Invasión linfovascular presente	11	57,9

iniciar el tratamiento neoadyuvante. De las 4 pacientes restantes, 2 (18,2%) se encuentran buscando embarazo (período de búsqueda menor de 10 meses) y 2 (18,2%) se encuentran actualmente en tratamiento de fertilidad asistida; una de ellas, por factor cervical.

El 71,4 % de los embarazos logrados llegaron a término. Se presentó una sola com-

plicación obstétrica conocida, correspondiente a un parto inmaduro a las 21 semanas por muerte fetal intraútero a causa de una malformación congénita. Estos valores se resumen al final de este estudio, en la *tabla 2* y en la *tabla 3*.

La sobrevida global a 5 años fue del 100%, y la sobrevida libre de enfermedad,

TABLA 2 – Embarazos^(*)

	N	%
Embarazos espontáneos	4	36,3%
Embarazos in vitro	3	27,3%
En tratamiento de fertilidad asistida	2	18,2%
Búsqueda <1 año	2	18,2%

(*) La tasa de embarazo se calculó sobre un total de 11 pacientes. Las 8 pacientes restantes de la serie no buscaron embarazo hasta el momento.

TABLA 3 – Resultados obstétricos relacionados con EG al momento del parto^(*)

Edad gestacional	N	%
>37 semanas	5	71,4
32-37 semanas	1	14,3
<32 semanas	1	14,3

(*) Sobre un total de 7 embarazos.

del 94,4%, con una mediana de seguimiento de 43 meses (12-114 meses). Se registró una sola recaída, que correspondió al caso de mayor tamaño tumoral de la serie; esta ocurrió a los 6 meses luego del tratamiento quirúrgico. Dicha paciente representó el único óbito de la serie a los 7 años de iniciado el tratamiento, lo que equivalió a una recidiva tumoral y tasa de mortalidad general del 5,3%. Los datos se resumen en la *tabla 4* y el *gráfico 1*.

Discusión

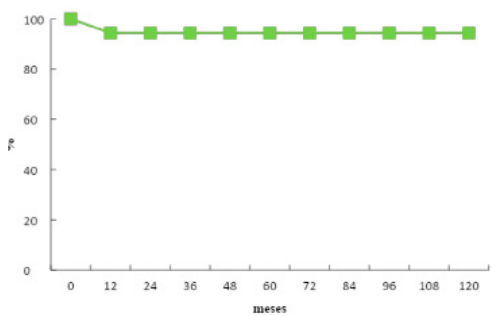
Al momento de ofrecer un tratamiento conservador de la fertilidad, la selección de la paciente será fundamental para obtener buenos resultados. La seguridad oncológica de cada procedimiento se puede evaluar según los riesgos de presentar una recurrencia tumoral: el tamaño tumoral, la profundidad de invasión estromal, la afectación extensa del espacio linfovascular (LVSI), la presencia de metástasis tumoral en ganglios lin-

fáticos y la afectación de los parametrios, y de la posibilidad de obtener márgenes quirúrgicos libres de enfermedad, además de la idoneidad del cirujano.¹²⁻¹⁵ En el caso del cáncer de cérvix, varios de estos factores se podrán evaluar con mayor exactitud durante el acto quirúrgico; aproximadamente el 10% de las pacientes originalmente seleccionadas para una cirugía conservadora de la fertilidad no podrán finalmente preservar su capacidad reproductiva.¹⁵

TABLA 4 – Evolución

	N	%
Sobrevida libre de enfermedad	18	94,7
Muertas por enfermedad	1	5,3

GRÁFICO 1 - Evolución. Sobrevida libre de enfermedad



La traquelectomía radical como estrategia terapéutica para la preservación de la fertilidad en pacientes con estadios tempranos de cáncer de cuello uterino fue considerada revolucionaria en sus inicios. En la actualidad, se la considera un procedimiento que permite ofrecerles a las pacientes no solo un tratamiento oncológico adecuado, sino también la preservación de su fertilidad.^{22,23} Diversos estudios compararon los resultados oncológicos (sobrevida libre de

enfermedad y sobrevida global) de la traquelectomía radical con los de la histerectomía radical para estadios tempranos de cáncer de cérvix, y encontraron que ambos procedimientos tuvieron resultados estadísticamente similares.^{24,25}

Un metaanálisis publicado por Willows et al. describió una recidiva tumoral menor del 5% y una tasa de mortalidad menor del 2% con la traquelectomía radical, tanto por vía abdominal como vaginal.¹² Pareja et al., en su revisión de la traquelectomía radical abdominal (ART), publicaron datos similares, incluso más alentadores: tasas de 3,8% y 0,4% para recidiva tumoral y mortalidad, respectivamente.²³ La vía de abordaje de la traquelectomía vaginal (VRT) vs. abdominal (ART) fue comparada en diversos estudios, y en general coinciden en que, aunque los resultados reproductivos son mejores por VRT, el control oncológico es mayor con ART.²⁶ Probablemente, esto se explique por la mayor radicalidad del procedimiento por vía abdominal como consecuencia de una mayor visualización de los parametrios, lo que permite no solo su mejor resección, sino también la inclusión de los ganglios linfáticos que le son contiguos en la pieza resecada.^{7,27}

Más allá del pronóstico oncológico, existe otro punto elemental para analizar al momento de ofrecer un tratamiento conservador de la fertilidad. La paciente debe tener el deseo de ser madre, y la probabilidad de lograr un embarazo luego del tratamiento quirúrgico debe ser prometedora, ya sea de forma natural o por métodos de fertilidad asistida. En relación con esto, se recomienda brindar asesoramiento reproductivo inmediatamente después del diagnóstico de cáncer. El abordaje multidisciplinario es necesario no solo para elegir la técnica de conservación más adecuada según el pronóstico y el riesgo de infertilidad relacionado con los tratamientos del cáncer, sino también

para evaluar la motivación real de la mujer para afrontar un embarazo y ser madre.

La posibilidad de perder la capacidad de concebir resulta, en ocasiones, **más** devastadora aún que el diagnóstico de cáncer en sí mismo. La esperanza de tener un hijo luego de un tratamiento oncológico puede ser un incentivo importante en el proceso terapéutico, e incluso varios estudios han demostrado que un asesoramiento adecuado sobre los tratamientos de preservación de la fertilidad se asocia con una mejor calidad de vida de las mujeres que sobreviven a un cáncer ginecológico.²⁸⁻³¹

En cuanto a los resultados reproductivos, el metaanálisis que incluyó la serie más grande de pacientes describió una tasa de embarazos del 70% en aquellas pacientes que buscaron embarazo luego de una traquelectomía radical abdominal o vaginal. El mismo estudio evidenció que, pese a haber optado por una técnica quirúrgica conservadora, el 57% de las pacientes no buscaron embarazo luego del tratamiento.³² Un gran porcentaje de mujeres que eligen cirugías conservadoras demoran luego la búsqueda del embarazo por diversos motivos, dentro de los cuales figura de manera prominente el miedo a la recaída de la enfermedad y la sugerencia clínica de esperar dos años antes de comenzar la búsqueda del embarazo. Es posible que esto explique las tasas de embarazo tan dispares publicadas en la literatura: 35,5% y 39,5% para la VRT y tan bajos como 8,8% para la ART.¹²⁻²⁷ En nuestra serie, 3 pacientes no desearon buscar embarazo luego de recibir el alta.

A su vez, deben tenerse en cuenta también las complicaciones posquirúrgicas, como la estenosis cervical, la cual dificulta la concepción. Varias teorías intentan explicar la disminución en los resultados reproductivos de la traquelectomía abdominal radical en comparación con el abordaje vaginal, y estas incluyen: la mayor alteración anatómica de la pelvis por frecuentes adhe-

rencias posquirúrgicas; la sección de la arteria uterina en esta cirugía, que disminuye el aporte sanguíneo al útero, y las lesiones importantes de la inervación uterina.¹²⁻²⁷

Por último, el acceso a técnicas de fertilidad asistida es muy dispar entre diferentes poblaciones; esto afecta las tasas de embarazo, especialmente en lugares donde esta tecnología no está disponible por cuestiones económicas o socioculturales.

Por otro lado, las pacientes con tumores mayores de 2 cm representan un grupo de pacientes históricamente excluidas de los posibles tratamientos conservadores de la fertilidad por la alta tasa de compromiso ganglionar que presentan. Hay quienes proponen el uso de la quimioterapia neoadyuvante con el objetivo de disminuir el tamaño tumoral y el compromiso parametrial y ganglionar, para así permitir la realización de la cirugía conservadora.^{12,22} Maneo et al. reportaron una serie de 21 pacientes a las cuales se les realizaron tres ciclos de quimioterapia neoadyuvante (NACT) con cisplatino, paclitaxel e ifosfamida, y luego una VRT con linfadenectomía pélvica. En esta serie, 5 pacientes tuvieron una respuesta patológica completa y, al cabo de 69 meses de seguimiento, no se había observado ninguna recurrencia; además, 6 de las 9 pacientes que buscaron embarazo lo habían conseguido.³³ La tasa de recurrencia tumoral luego de NACT seguida por cirugía conservadora (6,3%) resulta prometedora para aquellas pacientes que desean preservar su fertilidad, pero no cumplen con los criterios actuales para un procedimiento conservador.¹² En este estudio, se incluyeron tres pacientes con estas características: 2 de ellas se encuentran vivas sin evidencia de enfermedad tras un período de seguimiento de 43 y 114 meses, respectivamente. De estas, una logró embarazarse en 2 oportunidades de forma natural. La paciente restante presentó una recaída intestinal a los 6 meses de tratamiento con muy mala evolución y

posterior óbito. El tratamiento conservador inicial fue con neoadyuvancia y posterior traquelectomía por vía laparoscópica. La vía de abordaje podría explicar el sitio de recaída poco habitual.³⁴

En los últimos años, ha cobrado relevancia la posibilidad de realizar cirugías conservadoras menos radicales en las que no se incluye la resección parametrial (conización cervical amplia y traquelectomía simple con resección de GC pelvianos bilaterales), en pacientes correctamente seleccionadas. La propuesta se justifica si se tiene en cuenta que aproximadamente un 65% de las pacientes con estadios tempranos no presentan enfermedad residual después de un cono diagnóstico y que la tasa de invasión parametrial en tumores menores de 2 cm es, en promedio, de 0,6%.^{15,22,35} Un *review* literario publicado por Ramírez et al. informó un total de 261 casos, de los cuales 247 recibieron cirugías menos radicales: de estas, solo dos pacientes recayeron y una sola falleció por la enfermedad.³⁵ En cuanto a la posibilidad reproductiva, Rob et al. reportaron, en sus series de casos, que ambos procedimientos tuvieron una tasa de embarazo posterior del 71%, similar o mejor que la de las traquelectomías radicales y con menor morbilidad postquirúrgica.^{36,37} Se supone que este incremento en la fertilidad estaría relacionado con la preservación completa de los parametrios y el respeto de la anatomía pelviana, de la misma forma que estos factores benefician la fertilidad en la VRT en comparación con la ART. El beneficio de estas técnicas quirúrgicas recae no solo en su menor complejidad, sino también en que la preservación de los parametrios disminuye significativamente la morbilidad postquirúrgica y las disfunciones sensitivo-motoras de la pelvis a largo plazo.

Actualmente, se encuentran en marcha dos estudios prospectivos multicéntricos, ConCerv y SHAPE, que están comparando el rol de la cirugía simple (traquelectomía

simple con resección de GC e histerectomía simple con resección de GC) con la cirugía radical en estadios tempranos seleccionados de cáncer de cuello uterino. Además, el GOG 278, un estudio prospectivo descriptivo, está evaluando la calidad de vida general y la función sexual en aquellas pacientes que tuvieron una traquelectomía radical abdominal. La publicación de estos resultados nos ayudará a evaluar qué pacientes se podrían beneficiar con los resultados generales de las cirugías no radicales en estadios tempranos de cáncer de cérvix.^{35,38}

Conclusión

La cirugía conservadora en pacientes debidamente seleccionadas demostró resultados oncológicos aceptables, similares a los de la histerectomía radical y a los publicados en la literatura actual. Igualmente, la tasa de embarazo posterior al tratamiento conservador fue coincidente con lo reportado en otros estudios.

En las pacientes a las que se les ofreció quimioterapia neoadyuvante, observamos una disminución significativa del tamaño tumoral, lo que permitió ofrecerles un tratamiento conservador. Si bien esta serie de casos es demasiado pequeña para sacar conclusiones significativas, los resultados nos estimulan a estudiar esta posibilidad en pacientes que desean preservar su fertilidad, pero que no encuadran dentro de los criterios actuales para cirugías conservadoras.

Los resultados sugieren que es posible ofrecer cirugía para preservar la fertilidad a pacientes seleccionadas con diagnóstico de cáncer de cuello uterino. El embarazo posterior al tratamiento puede lograrse de forma espontánea o mediante fertilización asistida. La cirugía conservadora asociada al asesoramiento reproductivo y a la criopreservación de ovocitos es una opción viable para casos seleccionados de cáncer de cuello uterino, en pacientes que desean preservar su fertilidad.

REFERENCIAS

1. Organización Panamericana de la Salud. Expertos de América evalúan el impacto de la vacunación contra el virus del papiloma humano [Actualización: 09 Noviembre 2012]. https://www.paho.org/arg/index.php?option=com_content&view=article&id=1071:experto-samerica-evaluan-impacto-vacunacion-contra-virus-papiloma-humano&Itemid=225
2. Arrossi S, Paolino M. Proyecto para el mejoramiento del Programa Nacional de Prevención de Cáncer de Cuello Uterino: diagnóstico de la situación del Programa Nacional y Programas Provinciales. Organización Panamericana de la Salud. Buenos Aires, diciembre 2007 [Revisión: junio 2008]. <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/6236/2008-ARG-cancer-cuello-uterino.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
3. Del Priore G, Grifo JA, Zhang JJ. Exploring a cancer patient's reproductive options. *Contemp Ob/Gyn*. 2002; 47(1): 53-66.
4. Marin F, Plesca M, Bordea CI, Moga MA, Blidaru A. Types of radical hysterectomies: From Thoma Ionescu and Wertheim to present day. *J Med Life*. 2014 Jun 15;7(2):172-6. Epub 2014 Jun 25. PMID: 25408722; PMCID: PMC4197497.
5. Carter J, Rowland K, Chi D, Brown C, Abu-Rustum N, Castiel M, Barakat R. Gynecologic cancer treatment and the impact of cancer-related infertility. *Gynecol Oncol*. 2005 Apr;97(1):90-5. doi: 10.1016/j.ygyno.2004.12.019
6. Dargent D, Brun JL, Roy M, Mathevet P, Remy I. La trachelectomie elargie (TE), une alternative a l'hysterectomie radical dans le traitement des cancers infiltrants developpes sur la face externe du col uterin. *J Obstet Gynecol*. 1994;2:285-292.
7. Smith JR, Boyle DC, Corless DJ, Ungar L, Lawson AD, Del Priore G, McCall JM, Lindsay I, Bridges JE. Abdominal radical trachelectomy: a new surgical technique for the conservative management of cervical carcinoma. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997 Oct;104(10):1196-200. doi: 10.1111/j.1471-0528.1997.tb10946.x
8. Cibula D, Ungár L, Pálfalvi L, Binó B, Kuzel D. Laparoscopic abdominal radical trachelectomy. *Gynecol Oncol*. 2005 May;97(2):707-9. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.01.042
9. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, Lopez A, Vieira M, Ribeiro R, Buda A, Yan X, Shuzhong Y, Chetty N, Isla D, Tamura M, Zhu T, Robledo KP, GebSKI V, Asher R, Behan V, Nicklin JL, Coleman RL, Obermair A. Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Nov 15;379(20):1895-1904. doi: 10.1056/NEJMoa1806395
10. Ramirez PT, Schmeler KM, Malpica A, Soliman PT. Safety and feasibility of robotic radical trachelectomy in patients with early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2010 Mar;116(3):512-5. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.10.063
11. Chuang LT, Lerner DL, Liu CS, Nezhat FR. Fertility-sparing robotic-assisted radical trachelectomy and bilateral pelvic lymphadenectomy in early-stage cervical cancer. *J Minim Invasive Gynecol*. 2008 Nov-Dec;15(6):767-70. doi: 10.1016/j.jmig.2008.08.008
12. Willows K, Lennox G, Covens A. Fertility-sparing management in cervical cancer: balancing oncologic outcomes with reproductive success. *Gynecol Oncol Res Pract*. 2016 Oct 21;3:9. doi: 10.1186/s40661-016-0030-9

13. Covens A, Rosen B, Murphy J, Laframboise S, DePetrillo AD, Lickrish G, Colgan T, Chapman W, Shaw P. How important is removal of the parametrium at surgery for carcinoma of the cervix? *Gynecol Oncol.* 2002 Jan;84(1):145-9. doi: 10.1006/gyno.2001.6493
14. Plante M, Renaud MC, Sebastianelli A, Gregoire J. Simple vaginal trachelectomy: a valuable fertility-preserving option in early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2017 Jun;27(5):1021-1027. doi: 10.1097/IGC.0000000000000989
15. Ribeiro Cubal AF, Ferreira Carvalho JJ, Costa MF, Branco AP. Fertility-sparing surgery for early-stage cervical cancer. *Int J Surg Oncol.* 2012; 2012:936534. doi: 10.1155/2012/936534
16. Dargent D, Martin X, Mathevet P. Laparoscopic assessment of the sentinel lymph node in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2000. 79(3):411-415. DOI: <https://doi.org/10.1006/gyno.2000.5999>
17. Lambaudie E, Collinet P, Narducci F, Sonoda Y, Papageorgiou T, Carpentier P, Leblanc E, Querleu D. Laparoscopic identification of sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer: prospective study using a combination of patent blue dye injection and technetium radiocolloid injection. *Gynecol Oncol.* 2003 Apr;89(1):84-7. doi: 10.1016/s0090-8258(03)00059-3
18. Cibula D, Abu-Rustum NR, Dusek L, Slama J, Zikán M, Zaal A, Sevcik L, Kenter G, Querleu D, Jach R, Bats AS, Dyduch G, Graf P, Klat J, Meijer CJ, Mery E, Verheijen R, Zweemer RP. Bilateral ultrastaging of sentinel lymph node in cervical cancer: Lowering the false-negative rate and improving the detection of micrometastasis. *Gynecol Oncol.* 2012 Dec;127(3):462-6. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.08.035
19. Plante M. Evolution in fertility-preserving options for early-stage cervical cancer: radical trachelectomy, simple trachelectomy, neoadjuvant chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer.* 2013 Jul;23(6):982-9. doi: 10.1097/IGC.0b013e318295906b
20. Schmeler KM, Frumovitz M, Ramirez PT. Conservative management of early stage cervical cancer: is there a role for less radical surgery? *Gynecol Oncol.* 2011 Mar;120(3):321-5. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.12.352
21. Pascual R, Genoud J, Aramburu G, Pontaquarto ML. Protección de los datos personales. Ley 25.326. Información Legislativa. Ministerio de Justicia y Derechos Humanos Presidencia de la Nación 2000. <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/6000064999/64790/norma.htm>
22. Chen Y, Xu H, Zhang Q, Li Y, Wang D, Liang Z. A fertility-preserving option in early cervical carcinoma: laparoscopy-assisted vaginal radical trachelectomy and pelvic lymphadenectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008 Jan;136(1):90-3. doi: 10.1016/j.ejogrb.2006.10.014
23. Pareja R, Rendón GJ, Sanz-Lomana CM, Monzón O, Ramirez PT. Surgical, oncological, and obstetrical outcomes after abdominal radical trachelectomy - a systematic literature review. *Gynecol Oncol.* 2013 Oct;131(1):77-82. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.06.010
24. Diaz JP, Sonoda Y, Leitao MM, Zivanovic O, Brown CL, Chi DS, Barakat RR, Abu-Rustum NR. Oncologic outcome of fertility-sparing radical trachelectomy versus radical hysterectomy for stage IB1 cervical carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2008 Nov;111(2):255-60. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.07.014
25. Beiner ME, Hauspy J, Rosen B, Murphy J, Laframboise S, Nofech-Mozes S, Ismiil N, Rasty G, Khalifa MA, Covens A. Radical vaginal trachelectomy vs. radical

- hysterectomy for small early stage cervical cancer: a matched case-control study. *Gynecol Oncol.* 2008 Aug;110(2):168-71. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.04.027
26. Cao DY, Yang JX, Wu XH, Chen YL, Li L, Liu KJ, Cui MH, Xie X, Wu YM, Kong BH, Zhu GH, Xiang Y, Lang JH, Shen K; China Gynecologic Oncology Group. Comparisons of vaginal and abdominal radical trachelectomy for early-stage cervical cancer: preliminary results of a multi-center research in China. *Br J Cancer.* 2013 Nov 26;109(11):2778-82. doi: 10.1038/bjc.2013.656
 27. Einstein MH, Park KJ, Sonoda Y, Carter J, Chi DS, Barakat RR, Abu-Rustum NR. Radical vaginal versus abdominal trachelectomy for stage IB1 cervical cancer: a comparison of surgical and pathologic outcomes. *Gynecol Oncol.* 2009 Jan;112(1):73-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.09.007
 28. Vitale SG, La Rosa VL, Rapisarda AMC, Laganà AS. The importance of fertility preservation counseling in patients with gynecologic cancer. *J Reprod Infertil.* 2017 Apr-Jun;18(2):261-263. PMID: 28868252; PMCID: PMC5565906.
 29. Angarita AM, Johnson CA, Fader AN, Christianson MS. Fertility Preservation: A key survivorship issue for young women with cancer. *Front Oncol.* 2016 Apr 25;6:102. doi: 10.3389/fonc.2016.00102
 30. Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, Katz A, Ai WZ, Chien AJ, Melisko ME, Cedars MI, Rosen MP. Pretreatment fertility counseling and fertility preservation improve quality of life in reproductive age women with cancer. *Cancer.* 2012 Mar 15;118(6):1710-7. doi: 10.1002/cncr.26459
 31. Reh AE, Lu L, Weinerman R, Griffo J, Krey L, Noyes N. Treatment outcomes and quality-of-life assessment in a university-based fertility preservation program: results of a registry of female cancer patients at 2 years. *J Assist Reprod Genet.* 2011 Jul;28(7):635-41. doi: 10.1007/s10815-011-9559-z
 32. Boss EA, van Golde RJ, Beerendonk CC, Massuger LF. Pregnancy after radical trachelectomy: a real option? *Gynecol Oncol.* 2005 Dec;99(3 Suppl 1):S152-6. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.07.071
 33. Maneo A, Chiari S, Bonazzi C, Mangioni C. Neoadjuvant chemotherapy and conservative surgery for stage IB1 cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2008 Dec;111(3):438-43. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.08.023
 34. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, Lopez A, Vieira M, Ribeiro R, Buda A, Yan X, Shuzhong Y, Chetty N, Isla D, Tamura M, Zhu T, Robledo KP, Gebiski V, Asher R, Behan V, Nicklin JL, Coleman RL, Obermair A. minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *N Engl J Med.* 2018 Nov 15;379(20):1895-1904. doi: 10.1056/NEJMoa1806395
 35. Ramirez PT, Pareja R, Rendón GJ, Millan C, Frumovitz M, Schmeler KM. Management of low-risk early-stage cervical cancer: should conization, simple trachelectomy, or simple hysterectomy replace radical surgery as the new standard of care? *Gynecol Oncol.* 2014 Jan;132(1):254-9. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.09.004
 36. Rob L, Charvat M, Robova H, Pluta M, Strnad P, Hrehorcak M, Skapa P. Less radical fertility-sparing surgery than radical trachelectomy in early cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2007 Jan-Feb;17(1):304-10. doi: 10.1111/j.1525-1438.2007.00758.x
 37. Rob L, Pluta M, Strnad P, Hrehorcak M, Chmel R, Skapa P, Robova H. A less radical treatment option to the fertility-spa-

ring radical trachelectomy in patients with stage I cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2008 Nov;111(2 Suppl):S116-20. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.07.021

38. Schmeler, K. Conservative surgery for women with low-risk early stage cervical

cancer. Office of Multicenter Clinical Research UT M. D Anderson Cancer Center. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01048853>

El imaginario sobre fertilidad y técnicas de reproducción asistida en la opinión pública argentina

The imaginary about fertility and assisted reproduction techniques in Argentine public opinion

Dra. Pamela Nicotra Perassi¹; Dr. Adan Nabel¹; Lic. Guido Moscoso²; Dra. María Valeria Cerisola³

INSTITUCIÓN DONDE SE REALIZÓ EL TRABAJO: 1. Centro de Estudios en Genética y Reproducción, CEGYR. 2. Consultora OPINAIA. 3. Hospital Italiano de Buenos Aires.

Resumen

Pregunta de estudio: ¿Cuál es la opinión pública sobre las técnicas de reproducción asistida, la aceptación de los diferentes modelos familiares y el grado de conocimiento de la ley de fertilización asistida en la sociedad argentina?

Respuesta resumida: El 83% de los argentinos opina positivamente sobre las técnicas de reproducción asistida. El 92% se encuentra de acuerdo con que parejas de hombres y mujeres puedan tener hijos utilizando técnicas de reproducción asistida, y se evidencia mayor resistencia en proyectos monoparentales u homosexuales. La investigación revela que el 60% afirma conocer la ley de fertilización asistida, pero considera que debería tener más información.

Lo que ya se sabe: En Argentina, la infertilidad afecta a 1 de cada 7 parejas, en semejanza con la prevalencia a nivel mundial.¹ La perspectiva de la reproducción humana cambió drásticamente en los últimos 40 años con el desarrollo de los tratamientos de reproducción asistida.² En concordancia, los nuevos modelos de familia, la diversidad de género, la autoa-

Abstract

Study Question: Which is the public opinion on assisted reproduction techniques, the acceptance of the different family models and the knowledge of the Law of Assisted Fertilization in Argentina?

Summarized answer: 83% of Argentines think positively about assisted reproduction techniques. 92% agree that couples of men and women can have children using assisted reproduction techniques, showing greater rejection in single or homosexual couples. The investigation reveals that 60% claim to know the Law of Assisted Fertilization but consider that they should have more information.

Currently known facts: In Argentina, infertility affects 1 in 7 couples, similar to the worldwide prevalence (1). Human reproduction changed dramatically in the last 40 years with the development of assisted reproductive treatments (2). In accordance with the new family models, gender diversity, self-acceptance, social

ceptación y la apertura social, inaceptables hasta hace poco tiempo, son hoy una nueva realidad. Desde 2013, en nuestro país, los tratamientos de fertilidad se encuentran regulados bajo la Ley Nacional N.º 26.862, que permite el acceso integral a las técnicas de reproducción asistida a parejas heterosexuales, parejas de mujeres y mujeres solas, y deja fuera de la gestación por sustitución y, con ello, a los derechos reproductivos, a parejas de hombres, a hombres solteros y a mujeres con incapacidad o contraindicación para gestar.³

Diseño del estudio: Estudio descriptivo transversal.

Materiales y métodos: Se realizó, a través de OPINAIA (consultora de investigación), una encuesta estructurada y autoadministrada a una muestra de 1800 personas del público general, estratificada por sexo, edad, nivel socioeconómico y zona de residencia.

Resultados: Si bien el porcentaje de aceptación sobre las técnicas de reproducción asistida fue alto, el conocimiento sobre la ley de fertilización asistida demostró ser limitado, en particular, en niveles socioeconómicos bajos. Los datos revelaron un amplio consenso de aceptación por modelos familiares tradicionales (parejas heterosexuales), no así de otros tipos de familia. La gestación por sustitución, una técnica sin un marco legal en nuestro país, despertó más adhesión que rechazo.

Limitaciones del estudio: Estudio descriptivo, observacional.

Implicancias de los hallazgos: Los alcances del presente estudio son representativos de la población nacional. Estos evidenciaron la necesidad de afianzar los nuevos escenarios de filiación, de visibilizar la ley de fertilización asistida y de mejorar su adaptación acorde al contexto social y económico.

Palabras clave: Técnicas de fertilización asistida - Ley de cobertura - Modelos familiares - Gestación por sustitución.

openness, unacceptable until recently, are today a new reality. Since 2013, in our country, fertility treatments are regulated under National Law No. 26.862, allowing full access to assisted reproduction techniques to heterosexual couples, female couples and single mothers by choice; leaving out surrogacy and with it, the reproductive rights of couples of men, single men and women with contraindication or inability to gestate (3).

Study Design: Cross-disciplinary descriptive.

Methods and Materials: A structured and self-administered survey was carried out through OPINAIA (research consultancy), to a sample of 1800 people from the general public, stratified according to sex, age, socioeconomic level and area of residence.

Results: Although the percentage of acceptance of assisted reproduction techniques is high, knowledge about the Assisted Fertilization Law is limited, particularly at low socioeconomic levels. The data reveal a broad consensus of acceptance by traditional family models (heterosexual couples). Surrogacy arouses more adherence than rejection.

Study Limitations. Descriptive, observational study

Results' Consequences: The sample of this study is representative of the national population, they show the need to make the Assisted Fertilization Law visible and strengthen the new filiation scenarios.

Keywords: Assisted fertilization techniques - Coverage law - Family models - Substitution pregnancy

Introducción

Cuando de biología se trata, los conceptos son dinámicos y cambiantes: lo que hoy es un dogma poco tiempo después puede transformarse en una idea errada. La medicina reproductiva no escapa a este paradigma. Hasta hace 2 décadas, el universo de pacientes estaba conformado solo por parejas heterosexuales con diagnóstico de infertilidad, y hoy es tan solo uno de los tantos modelos existentes.

La infertilidad es vivida, en general, como un problema de las personas, independientemente de consideraciones demográficas, sociales o económicas. El desarrollo vertiginoso de las Técnicas de Reproducción Asistida (TRA) ha cambiado la perspectiva de la reproducción humana en los últimos 40 años.² Por otro lado, la diversidad de género, la autoaceptación, la apertura social, los nuevos modelos de familia y los nuevos vínculos son hoy parte de una nueva realidad.

Realmente, es difícil discernir si el desarrollo tecnológico precede a los cambios de las conductas sociales o viceversa, o si los nuevos modelos sociales son el motor para los avances científicos. Probablemente, exista un entrecruzamiento en estos paralelismos. Estos cambios evolutivos han permitido que muchas personas logren la paternidad, aun cuando biológicamente hubiera sido imposible.

Estos movimientos sociales han impulsado, a diferentes ritmos, el reconocimiento y aceptación de la diversidad en la mayoría de los países occidentales. En Argentina, la promulgación de diferentes leyes fue direccionando el rumbo: Ley de Divorcio Vincular N.º 23.515, 1985;⁴ Ley de Matrimonio Civil N.º 26.618 (matrimonio igualitario), 2010;⁵ Ley de Identidad de Género N.º 26.743, 2012,⁶ y Ley de Reproducción Medicamentada Asistida N.º 26.862, 2013.³

En la actualidad, las sociedades internacionales de medicina reproductiva promue-

ven y avalan el acceso a los tratamientos de fertilidad, sin discriminar por estado civil ni orientación sexual, y brindan el mismo alcance de tratamiento a parejas heterosexuales, homoparentales o personas solas.^{7,8}

Por su lado, la gestación por sustitución es un tratamiento que actualmente no está regulado por la ley argentina de fertilidad, aunque este no está prohibido en la reforma del Código Civil. Consiste en un tratamiento complejo, que involucra a una mujer (la gestante), quien aportará su útero y llevará adelante un embarazo para una pareja o un tercero. Este procedimiento requiere de un equipo multidisciplinario, implica un tratamiento de fertilización *in vitro* y está indicado en mujeres sin útero o con contraindicación para gestar, en parejas de hombres y en hombres solteros.^{9,10}

El objetivo del presente trabajo fue conocer la opinión pública de los habitantes de nuestro país sobre el uso de las TRA, el grado de conocimiento de la ley de fertilidad, la aceptación de los diferentes modelos familiares y la opinión sobre la gestación por sustitución como alternativa terapéutica controvertida.

A pesar de la gran cantidad de niños nacidos mediante estos tratamientos médicos, existen pocas investigaciones que indaguen la percepción pública sobre estas tecnologías reproductivas.

Material y métodos

Estudio descriptivo transversal. Para esta investigación, se diseñó como instrumento una encuesta estructurada y autoadministrada, con 15 preguntas cerradas, abiertas y escalas de opinión sobre el imaginario respecto a la fertilidad y las TRA.

Se realizó un cuestionario *online* con una muestra aleatoria y representativa de la población de Argentina, conformada por 1800 personas del público general. Los datos se

ponderaron según los últimos parámetros poblacionales disponibles acorde a sexo, edad, nivel socioeconómico y zona de residencia. El abordaje digital de este recurso resultó expeditivo, eficiente e innovador tanto en la recolección como en el análisis de datos.

El período de estudio comprendió del 15 al 25 de junio de 2020.

La encuesta fue ejecutada a través de OPINAI, consultora de investigación especializada en mercado y opinión pública, que cuenta con una base de datos con más de 400.000 panelistas en Latinoamérica.

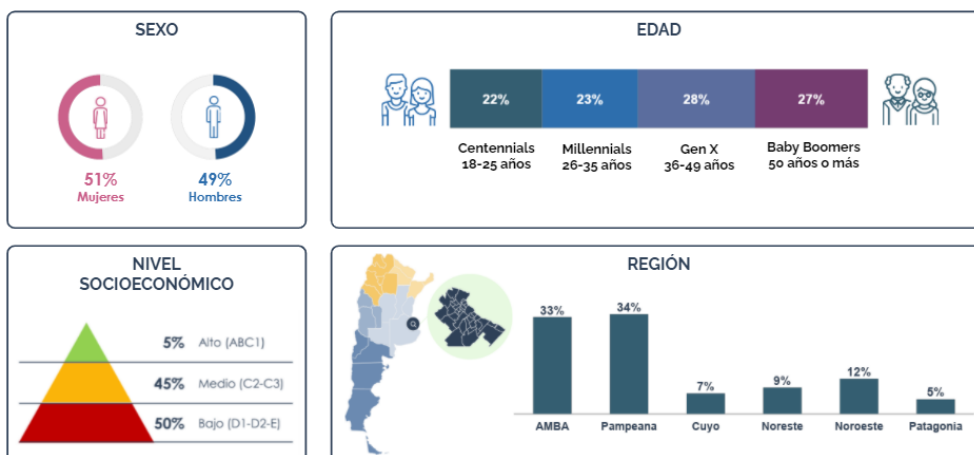
El estudio fue presentado y aprobado por el Comité de Ética de CEGYR. La participación de los encuestados fue voluntaria y anónima.

El error muestral resultó en +/- 2,3 pp, bajo el supuesto de una muestra probabilística, con una confiabilidad del 95%.

Resultados

De los 1800 participantes, el 51% correspondió al sexo femenino y el 49% al sexo masculino. Respecto a la edad, el 22% fueron *centennials* (18-25 años); el 23%, *millennials* (26-35 años); el 28%, generación X (36-49 años); el 27%, *baby boomers* (50 años o más). En relación con el nivel socioeconómico, el 5% era de nivel alto (ABC1); el 45%, de nivel medio (C2-C3); el 50%, de nivel bajo (D1-D2-E). En cuanto a las regiones del país, el 33% residía en AMBA (área metropolitana); el 34%, en la región pampeana; el 7%, en la región de Cuyo; el 9%, en la región del Noreste; el 12%, en la región del Noroeste, y el 5%, en la Patagonia (Figura 1).

Figura 1. Característica de la muestra poblacional (n = 1800). Variables ponderadas según sexo, edad, nivel socioeconómico y región del país.



En Argentina, existen dos grandes consensos en relación con la fertilidad: la legitimidad de la reproducción asistida como técnica científica para poder tener hijos y el bajo nivel de

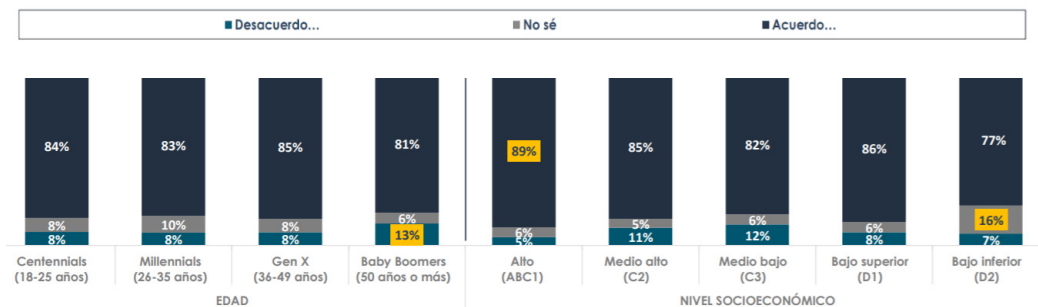
miedo o prejuicio para hablar sobre problemas de fertilidad.

Ante la dificultad de tener hijos, se evidenció un alto nivel de acuerdo en recurrir a

TRA para lograrlo, especialmente en el nivel socioeconómico alto (89%), mientras que el mayor desacuerdo, aunque modesto, lo mostraron los mayores de 50 años, los *baby boomers* (13%).

El mayor porcentaje de desconocimiento fue para quienes se encuentran en el nivel socioeconómico más bajo (16%) (Figura 2).

Figura 2. Nivel de aceptación de las TRA ante la dificultad de tener un hijo de manera natural. Graficado según edad y nivel socioeconómico.

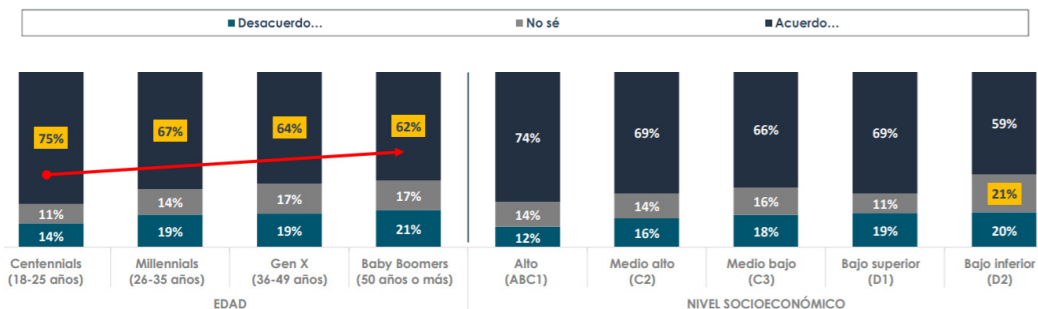


La muestra reveló que el 75% de los *centennials* está de acuerdo en que las personas sin hijos pueden ser tan felices como aquellas que los tienen, mientras que esta percepción descendió al 62% para el segmen-

to de *baby boomers*. El desconocimiento o duda fue marcadamente mayor en aquellas personas con menos recursos económicos (21%) (Figura 3).



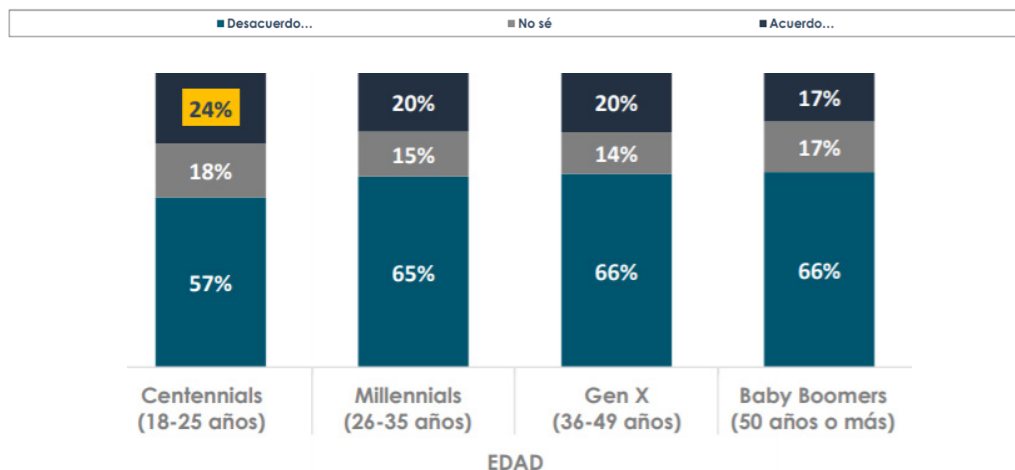
Figura 3. Nivel de aceptación del enunciado “se puede ser feliz sin hijos”, según edad y nivel socioeconómico.



A mayor edad, las personas se mostraron más dispuestas a revelar un problema de fertilidad a su entorno. Sorpresivamente, los más jóvenes se mostraron más reservados. El 24% de los *centennials* preferiría no comen-

tar, a su familia o amigos, sobre la necesidad de recurrir a un tratamiento de fertilización asistida. En el caso de los *baby boomers*, esta situación se redujo al 17% (Figura 4).

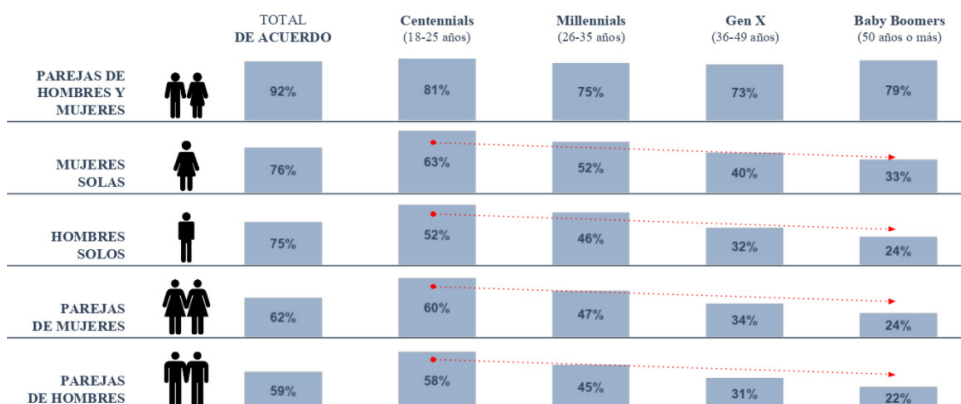
Figura 4. Nivel de acuerdo con revelar trastornos de fertilidad a su entorno personal, acorde a edad.



En cuanto a los modelos familiares, la investigación reveló que el 92% de los argentinos se encuentra de acuerdo con que parejas de hombres y mujeres puedan tener hijos utilizando TRA. Sin embargo, en los tipos de familia “no tradicionales”, el nivel de acuerdo fue claramente menor: el índice de aceptación descendió al 76% para mu-

jeress solas, al 75% para hombres solos, al 62% para parejas de mujeres y al 59% para parejas de hombres. En todos los casos, conforme avanzó la edad, aumentaron los prejuicios en relación con los tipos de familia. En los más jóvenes, se evidenció mayor flexibilidad en la aceptación de la diversidad familiar (Figura 5).

Figura 5. Nivel de aceptación con que diversos formatos de familia puedan tener hijos mediante TRA, escindido por edad de los encuestados.



Los encuestados mostraron un conocimiento parcial de la ley de fertilidad. La gran mayoría (60%) afirmó saber de su existencia, pero consideraba que debería tener más información. Contrariamente, un 31% admitió no saber que existía una legislación sobre esta cuestión. Este desconocimiento fue marcadamente mayor en la población más joven (48% de *centennials* vs. 15% de *baby boomers*) (Figuras 6-7).

La gestación por sustitución es un tratamiento que despertó más adhesión que rechazo: 7 de cada 10 argentinos están de acuerdo con el procedimiento. Además, el 48% refirió aceptar la compensación económica para la gestante. El nivel de rechazo fue comparativamente bajo (15%), y se encontró asociado con la edad: a mayor edad, mayor desacuerdo con este tratamiento.

Figura 6. Nivel de conocimiento sobre la ley de fertilidad en el total de encuestados.

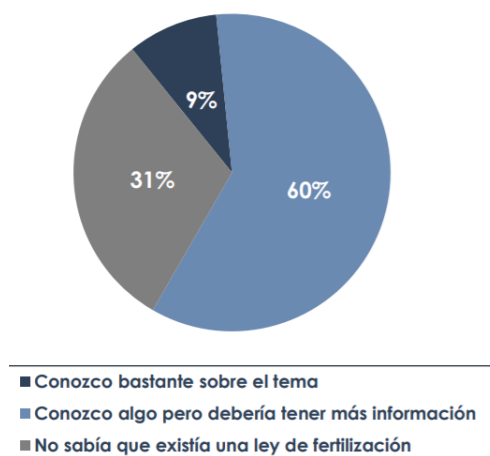
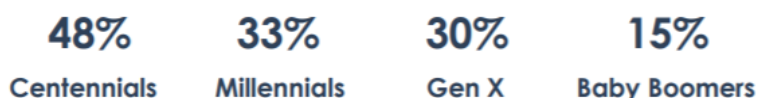


Figura 7. Nivel de conocimiento sobre la ley de fertilidad acorde a edad.

El desconocimiento sobre la ley está más presente en los jóvenes:



Discusión

Desde su aparición, las TRA han permitido el nacimiento de más de 7 millones de niños en el mundo,¹¹ de los cuales aproximadamente 100.000 han nacido en Latinoamérica.¹² Con las TRA se logró que miles de personas a nivel global concretaran el sueño de la paternidad. En concordancia, nuestro estudio reveló que prácticamente la totalidad de los encuestados se manifiesta a favor de la utilización de estas técnicas. Este apoyo se observó tanto en hombres como en mujeres, sin diferencias significativas en cuanto a nivel socioeconómico, espectro etario y regional. Estos resultados son similares a los obtenidos en otros países, donde el apoyo a las TRA para parejas infértiles alcanzó un 91%.¹³

Dentro de los encuestados, los que mejor predisposición mostraron a realizar algún tipo de tratamiento son aquellos que desean tener hijos y aún no los poseen, y los que pertenecen a la generación X. Los motivos detrás del marcado apoyo tuvieron que ver con que brindan alternativas y soluciones frente a la imposibilidad de concebir y a las dificultades burocráticas del proceso de adopción. En este sentido, dichas técnicas fueron vistas como un derecho y una oportunidad. En paralelo, los prejuicios en relación con el tema fueron de índole espiritual, ideológico y económico. Quienes declararon preferir no tener hijos son los que mayor indecisión presentaron a la hora de recurrir a algún tratamiento de fertilidad.

En cuanto a la importancia que se le da en nuestra sociedad a tener un hijo como vía para alcanzar la felicidad, se observó que, en forma escalonada, los sectores socioeconómicos de menor poder adquisitivo ponderaron esta idea con respecto a los sectores más pudientes (ABC1). En contraposición, los más jóvenes consideraron que la felicidad no está ligada exclusivamente a ser padres.¹⁴

En los últimos años, el concepto de familia ha evolucionado. Los formatos son cada vez más diversos. Las TRA han contribuido enormemente a esta diversidad familiar, aunque no siempre exista el diagnóstico de infertilidad. Como todo cambio de paradigma, requiere tiempo para que la sociedad lo incorpore. En consonancia con esto, nuestra investigación evidenció la persistencia de un cierto estigma social hacia los modelos familiares no tradicionales. Sin embargo, la utilización de las TRA en parejas hombre-mujer fue ampliamente aceptada. Observamos que 1 de cada 3 encuestados estuvo en desacuerdo con que parejas del mismo sexo o personas solas accedan a tratamientos para tener hijos. Sin embargo, hubo una mayor aceptación de los proyectos monoparentales en relación con los de las parejas homosexuales. Se puede deducir que en la sociedad persiste aún la creencia de que las personas homosexuales tendrían menor capacidad de criar un niño, un prejuicio que no se corresponde con las evidencias científicas publicadas.^{15,16}

La ley de fertilidad³ establece que toda persona mayor de edad, cualquiera sea su orientación sexual o estado civil, tenga obra social, prepaga o se atienda en el sistema público de salud, puede acceder de forma gratuita a las TRA para lograr el embarazo. Estas técnicas han puesto en el centro de la discusión los derechos a concebir que la sociedad le otorga a las personas y los deberes que acompañan estos derechos. Por lo tanto,

el acceso a las TRA requiere de un complejo manejo y coordinación, donde la participación del Estado es clave. En la encuesta, un alto porcentaje de los participantes se mostró a favor de este concepto. La ley de fertilidad, que tiene por objeto garantizar el acceso integral a los procedimientos, es conocida por nuestra población de estudio, aunque en forma parcial. Más de la mitad afirmó saber de su existencia, pero consideró que debería tener más información. Si bien la legislación existe desde el año 2013, un tercio de los encuestados no tenía conocimiento de esta. Este desconocimiento fue claramente más marcado en los más jóvenes. Esto es coincidente con los datos en otros países, donde la mayoría de los encuestados considera que las TRA deben tener financiamiento estatal o deben ser reembolsables por el sistema de salud correspondiente.^{13,17,18}

Entre las TRA, la gestación por sustitución o subrogación uterina es un procedimiento aún no contemplado en el marco de la ley de fertilidad. Se trata de una técnica de alta complejidad, donde la gestante aporta su útero para llevar a cabo un embarazo para una pareja o para una persona con imposibilidad de gestar o con contraindicación de esta. En nuestro estudio, 7 de cada 10 argentinos están de acuerdo con la gestación por sustitución, y la mitad, en su mayoría mujeres, apoya la compensación económica para la gestante o que esta no pertenezca al círculo íntimo de familiares o amigos. Por otro lado, objetivamos que, a mayor edad, mayor fue el porcentaje de personas que rechazaron la utilización de la técnica, y hubo un 15% de los encuestados que no apoyó la remuneración hacia la gestante. En nuestro país, esta falta de marco regulatorio y seguridad jurídica, especialmente en relación con la filiación del niño y con la remuneración económica de la gestante, alienta el turismo reproductivo hacia el exterior (especialmente hacia Ucrania y Estados Uni-

dos). Esto acrecienta la desigualdad según el poder adquisitivo de los pacientes, espíritu totalmente opuesto a la ley de cobertura. Por otro lado, esta falta de regulación impide la disponibilidad de bancos de gestantes, y son los comitentes o padres procreacionales quienes deben proveer la gestante candidata.

Conclusión

Este estudio de alcance nacional revela la postura de los argentinos frente a las TRA y las nuevas dinámicas familiares.

Más del 80% de los consultados tiene una opinión positiva sobre las TRA y las considera como una innovadora herramienta terapéutica, lo que implica un fuerte acuerdo en la opinión pública. Este apoyo fue transversal según sexo y estratos socioeconómicos. En sintonía con los amplios niveles de aceptación, casi 2 de cada 3 argentinos están a favor de recurrir a algún tratamiento

si fuera necesario. La aceptación del uso de las TRA disminuyó cuando se preguntó a los encuestados si personalmente considerarían su uso.

Globalmente, existe una clara diferencia en la aceptación de las conformaciones familiares distintas a la tradicional, y se observa la necesidad de afianzar los nuevos escenarios de filiación.

Hay un claro acuerdo con que el Estado garantice el acceso a los tratamientos de fertilidad y una necesidad de visibilizar la ley.

En resumen, a pesar de que Argentina es un país de vanguardia en Latinoamérica en relación con temáticas de diferente índole, observamos que la sociedad continúa mostrando rigidez y prejuicios respecto a la reproducción humana; sin embargo, se visualiza un cambio de comportamiento y apertura en las generaciones más jóvenes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vander Borgh Mélodie et al. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clinical Biochemistry*. 2018;62:2-10.
2. Ashley M et al. A History of Developments to Improve in vitro Fertilization. *Missouri Medicine*. 2017;114:156-159.
3. <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/215000219999/216700/norma.htm>
4. <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/2000024999/21776/norma.htm>
5. <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/165000169999/169608/norma.htm>
6. <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/195000199999/197860/norma.htm>
7. ESRHE fact sheets 2 January 2017 Regulation and legislation in assisted reproduction
8. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine. Recommendations for development of an emergency plan for in vitro fertilization programs: a committee opinion. *Fertil and Steril*. 2016. 105: 11-13.
9. Perkins, et al. Trends and outcomes of gestational surrogacy in the United States. *Fertil Steril*. 2016;106:435-442.
10. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Consideration of the gestational carrier: an Ethics Committee opinion. *Fertil Steril*. 2018; 110:1017-21.
11. Adamson GD et al. International Committee for Monitoring ART Preliminary World Report on ART, 2008. 28th Annual Meeting of the ESRHE, 2012. *Hum Reprod* 2012; 27 (suppl 2): 38-39.
12. Zegers-Hochschild F. Descripción y Análisis de la Técnicas de Reproducción Asistida (TRA) como Tratamiento de la Infertilidad. Documento preparado para la Corte Interamericana de Derechos Humanos. 2012.
13. Kovacs GT et al. The Australian community overwhelmingly approves IVF to treat subfertility, with increasing support over three decades. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynecology* 2012; 52 (3): 302-4.
14. Embarazo Dulce espera? Dr Mario Sebastiani. Editorial Paidós. 2000.
15. Parentalidades y género: su incidencia en la subjetividad. Valdez V. *Aperturas Psicoanalíticas*, 54. 2017.
16. Ruiz Robledillo et al. Gestational surrogacy: Psychosocial aspects. *Psychosocial Intervention*. 2016.
17. Adashi EY et al. Public perception on infertility and its treatment: an international survey. The Bertarelli Foundation Scientific Board. *Hum Reprod* 2000; 15 (2): 330-4. 32.
18. Rauprich O et al. Who should pay for assisted reproductive techniques? Answers from patients, professionals and the general public in Germany. *Hum Reprod* 2010; 25 (5): 1225-33.

Nacimiento de cuatrillizos monocigóticos (monocorial-biamniótico y bicorialbiamniótico) producto de la transferencia de dos embriones en día 3 de desarrollo.

Birth of monozygotic quadruplets (monochorial-biamniotic and bichorial-biamniotic) after the transfer of two day 3 embryos.

Mercedes Cabrera, Claudio Bisioli, Raúl Azcoaga, Carlos Zumoffen, Rosana Knuttzen, León Goldberg

INSTITUCIÓN DONDE SE REALIZÓ EL TRABAJO: HAVVA, Centro de Ginecología y Fertilidad. Cervantes 483, E3100 Paraná, Entre Ríos, Argentina

Resumen

Se reporta el nacimiento de cuatrillizos, constituido por dos pares de gemelos monocigóticos (un par monocorial-biamniótico y otro par bicorial-biamniótico) luego de la transferencia de dos embriones en el día 3 de desarrollo.

La paciente, de 31 años, realiza fecundación in vitro convencional (FIV) con la transferencia de 2 embriones de día 3, lo que resulta en un embarazo cuádruple de dos pares de gemelos de sexo masculino y femenino, que nacen por cesárea a las 31 semanas y 3 días de gestación.

Se han sugerido varios factores posiblemente involucrados en esta clase de eventos, en donde existe una división de los cigotos que da como resultado un embarazo gemelar. Este reporte suma evidencia a la creciente literatura sobre

Abstract

We report the birth of quadruplets consisting of two pairs of monozygotic twins (a monochorial-biamniotic pair and another bichorion-biamniotic pair) after the transfer of two embryos on day 3 of development.

A 31-year-old patient performs conventional in vitro fertilization (IVF) with the transfer of 2 embryos on day 3, resulting in a quadruple pregnancy of two pairs of male and female twins who are born by cesarean section at 31 weeks and 3 days of gestation.

Several factors possibly involved in this class of events have been suggested where there is a division of the zygotes that results in a twin pregnancy. This report adds evidence to the growing literature on the occurrence of twinning from

la ocurrencia de gemelaridad a partir de embriones que se dividen luego de una transferencia embrionaria en tratamientos de reproducción asistida. Hasta donde sabemos, este es el primer reporte de generalidad doble a partir de la transferencia de embriones de día 3 de desarrollo.

PALABRAS CLAVE

FIV. Gemelos monocigóticos. Embarazo múltiple. Embarazo monochorial biamniótico. Embarazo bicorial-biamniótico.

embryos that divide after embryo transfer in assisted reproduction treatments. To our knowledge this is the first report of double gemelarity from the transfer of two day 3 embryos.

KEY WORDS

IVF. Monozygotic twins. Multiple pregnancy. Monochorial bi-amniotic pregnancy. Bicornial-biamniotic pregnancy.

Introducción

La gestación de gemelos monocigóticos es un evento raro en la población en general, con una incidencia global cercana al 0,40%.¹ Se estima que esta incidencia se duplica en los embarazos producto de Tratamientos de Reproducción Asistida (TRA).²⁻¹⁰ La gestación múltiple se considera una complicación obstétrica importante debido a numerosos factores de riesgo asociados al feto y a la madre. Los embarazos monocigóticos múltiples de 3 o más fetos son extremadamente raros y conllevan un riesgo incrementado de morbilidad y mortalidad fetal en comparación con un embarazo gemelar doble, que ya de por sí es de alto riesgo.^{11,12} Aunque existen numerosos reportes acerca de la ocurrencia de gemelaridad o hasta de embarazos gemelares triples luego de la transferencia de blastocistos únicos, la división simultánea de dos embriones transferidos en un TRA es un evento muy raro (< 0,16% de todos los embarazos) y solo se han reportado algunos casos en la literatura.¹³⁻¹⁷

Objetivo

Reportar un caso clínico de embarazo y nacimiento de cuatrillizos monocigóticos (gemelos monocorial-biamniótico y bicorial-biamniótico) a partir de la transferencia de dos embriones de día 3 de desarrollo.

Diseño

Reporte de caso clínico.

Descripción del caso clínico

Mujer de 31 años que consulta por una infertilidad primaria de 5 años, con tratamiento previo en 2016 por focos de endometriosis peritoneales mediante cirugía laparoscópica seguido de un ciclo de Inseminación Intrauterina (IIU) en otra institución. En nuestro centro, realiza dos ciclos

más de IIU, con resultados negativos de embarazo.

Como consecuencia de esto, se indica un TRA de alta complejidad. Se inicia el ciclo de estimulación ovárica con la administración diaria de rFSH 200 UI (Gonal-F®, Merck). A partir del quinto día de la estimulación, se reduce la dosis a 100 UI y se agrega uFSH/LH 75 UI (Menopur®, Ferring) diarias. En el octavo día, se adiciona cetrotrelix 0,25 mg (Cetrotide®, Merck). Luego de la descarga con coriogonadotrofina alfa 250 µg (Ovidrel®, Merck), se recuperan a las 36 horas por punción transvaginal con guía ecográfica seis ovocitos metafase II.

A las 3 horas de recuperados, se inseminan mediante FIV convencional en medio GIVF® (Vitrolife), y se fertilizan de manera normal cinco de los seis ovocitos recuperados. Al día 3 del desarrollo, se observan tres embriones con 8 células grado I, un embrión con 6 células irregulares grado II y un embrión con 5 células irregulares grado 3, según el criterio del Consenso de Estambul (grado 1: buena calidad, grado 2: aceptable, grado 3: baja).¹⁸

Se transfieren sin complicaciones los dos embriones de grado I, en tanto que los embriones restantes son criopreservados según el protocolo de Kuwayama.¹⁹

A los catorce días luego de la transferencia embrionaria, se le indica a la paciente la realización de beta-hCG cuantitativa, que resulta en 1,721 UI/l. Se prosigue diariamente con la medicación prescrita desde la recuperación ovocitaria y hasta la semana 12 de gestación, consistente en 600 mg diarios de progesterona y 5 mg de ácido fólico.

El primer control ecográfico por ultrasonido se realiza en la semana 6 luego de la transferencia. Muestra una gestación gemelar monocorial-biamniótica y otra gestación gemelar bicorial-biamniótica, los cuatro embriones con actividad cardíaca normal.

En ese momento, la pareja recibe información acerca de los riesgos de morbilidad y mortalidad del embarazo múltiple tanto para la madre como para los fetos.

Se realiza el seguimiento ecográfico y con estudios de laboratorio de rutina de la gestación, y se constata una evolución clínica dentro de los parámetros esperados.²⁰

Los sucesivos controles ecográficos se detallan a continuación:

Segundo control ecográfico: Embarazo gemelar doble, con actividad cardíaca dentro de la normalidad en los cuatro fetos. Edad gestacional por ultrasonido de 10 semanas y 3 días, y 10 semanas y 6 días para cada par (Figura 1).

Figura 1: Imagen ecográfica del UT donde se aprecian los sacos monocoriales (→) y los bicoriales (◊).



Tercer control ecográfico: Presencia de actividad cardíaca y vitalidad. Edad gestacional por ultrasonido: 16 semanas y 2 días, y 16 semanas y 5 días. Pesos fetales: 149 g, 147 g, 156 g y 161 g.

Cuarto control ecográfico: Cuatrillizos.

Un par de gemelos con edad gestacional por ultrasonido de 24 semanas y 23 semanas y 3 días; los pesos fetales son de 642 g y 574 g, respectivamente. El otro par muestra edad gestacional de 23 semanas y 5 días para ambos y pesos fetales de 606 g y 627 g.

Quinto control ecográfico: Un par de gemelos monocorial-biamniótico masculino con edad gestacional y peso fetal de 28 semanas y 934 g, y 28 semanas y 1 día y 952 g. Otro par de gemelos bicorial-biamniótico femenino con edad gestacional y peso fetal de 28 semanas y 5 días y 825 g, y 28 semanas y 3 días y 823 g.

A las 31 semanas y 3 días de gestación, se realiza una cesárea debido al inicio, de manera espontánea, de un parto prematuro. La paciente dio a luz a dos niñas, con un peso de 1.251 g y 1.130 g, y a dos niños de 1.155 g y 1.310 g, respectivamente. Los neonatos permanecen en cuidados intensivos las siete semanas posteriores al nacimiento. El informe anatomopatológico reporta embarazo múltiple con placenta tricorial-tetraamniótica, con cuatro cordones umbilicales tri-vasculares de características morfológicas conservadas.

Actualmente, tienen 1 año y 4 meses de edad y presentan un desarrollo cognitivo normal acorde a su edad.

Discusión

Se han sugerido varias hipótesis que intentan explicar el incremento en la incidencia de los gemelos monocigóticos luego de los TRA, y que aún es materia de debate entre los expertos, sin que se haya llegado a una conclusión definitiva.²⁻¹⁰ El incremento en la incidencia de gemelos monocigóticos luego de TRA podría deberse a una estrangulación de la Masa Celular Interna (MCI) y del Trofoectodermo (TE) en dos o más par-

tes durante la eclosión, debido a una o más de las siguientes razones: estimulación ovárica, alteraciones en la estructura de la zona pelúcida, cultivo extendido, cambios en los medios de cultivo (ausencia de factores de crecimiento o citoquinas, presencia de radicales libres), ICSI y biopsia embrionaria, edad materna avanzada, criopreservación y día de transferencia de blastocistos. En nuestro caso, el origen de la corionicidad indica que la división fue temporalmente diferente en cada par, y fue más precoz en el par bicorial y más tardía en el monocorial.^{1,20}

El presente reporte es una contribución al conocimiento de la ocurrencia de gemelaridad a partir de embriones que se dividen luego de una transferencia en TRA. Las gemelaciones reportadas al presente ocurren luego de la transferencia de blastocistos, y no existe hasta el momento evidencia publicada de gemelaciones a partir de la transferencia de embriones de día 3 de desarrollo. Hasta donde sabemos, este es el primer caso reportado de nacimiento de cuatrillizos (dos pares de gemelos monocigóticos, monocorial-biamniótico y bicorialbiamniótico) que se gestan luego de la transferencia de dos embriones de día 3.

REFERENCIAS

1. Cafici D, Mejides A, Sepúlveda W. Ultrasonografía en obstetricia y diagnóstico prenatal. Buenos Aires: Editorial Journal, 2003.
2. Wang A, Safi N, Ali F, Lui K, Li Z, Umstad M, Sullivan E. Neonatal outcomes among twins following assisted reproductive technology: an Australian population-based retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018; 18:320. doi: 10.1186/s12884-018-1949-0.
3. Vitthala S, Gelbaya TA, Brison DR, Fitzgerald CT, Nardo LG. The risk of monozygotic twins after assisted reproductive technology: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2009 Jan-Feb;15(1):45-55. doi: 10.1093/humupd/dmn045.
4. Knopman J, Krey LC, Lee J, Fino ME, Novetsky AP, Noyes N. Monozygotic twinning: an eight-year experience at a large IVF center. *Fertil Steril*. 2010 Jul;94(2):502-10. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.03.064.
5. Saravelos SH, Zhang T, Chung JP, Sun LM, Sun Y, Li TC, Chen ZJ. Monochorionic quadramniotic and triamniotic pregnancies following single embryo transfers: two case reports and a review of the literature. *J Assist Reprod Genet*. 2016 Jan;33(1):27-32. doi: 10.1007/s10815-015-0611-2.
6. Tocino A, Blasco V, Prados N, Vargas MJ, Requena A, Pellicer A, Fernández-Sánchez M. Monozygotic twinning after assisted reproductive technologies: a case report of asymmetric development and incidence during 19 years in an international group of in vitro fertilization clinics. *Fertil Steril*. 2015 May;103(5):1185-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.01.033.
7. Song B, Wei ZL, Xu XF, Wang X, He XJ, Wu H, Zhou P, Cao YX. Prevalence and risk factors of monochorionic diamniotic twinning after assisted reproduction: A six-year experience base on a large cohort of pregnancies. *PLoS One*. 2017 Nov 6;12(11):e0186813. doi: 10.1371/journal.pone.0186813.

8. Sundaram V, Ribeiro S, Noel M. Multi-chorionic pregnancies following single embryo transfer at the blastocyst stage: a case series and review of the literature. *J Assist Reprod Genet.* 2018 Dec;35(12):2109-2117. doi: 10.1007/s10815-018-1329-8.
9. Aston KI, Peterson CM, Carrell DT. Monozygotic twinning associated with assisted reproductive technologies: a review. *Reproduction.* 2008 Oct;136(4):377-86. doi: 10.1530/REP-08-0206.
10. Papanikolaou EG, Fatemi H, Venetis C, Donoso P, Kolibianakis E, Tournaye H, Tarlatzis B, Devroey P. Monozygotic twinning is not increased after single blastocyst transfer compared with single cleavage-stage embryo transfer. *Fertil Steril.* 2010 Feb;93(2):592-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.088.
11. Wang H, Liu H, Chen W, Sun Y, Li Y. Identifying risk factors related to monozygotic twins after assisted reproductive technologies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018 Nov;230:130-135. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.09.004.
12. Busnelli A, Dallagiovanna C, Reschini M, Paffoni A, Fedele L, Somigliana E. Risk factors for monozygotic twinning after in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2019 Feb;111(2):302-317. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.10.025.
13. Li Y, Yang D, Zhang Q. Dichorionic quadramniotic quadruple gestation with monochorionic triamniotic triplets after two embryos transfer and selective reduction to twin pregnancy: case report. *Fertil Steril.* 2009 Dec;92(6):2038.e13-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.08.022.
14. Ferreira M, Bos-Mikich A, Höher M, Frantz N. Dichorionic twins and monochorionic triplets after the transfer of two blastocysts. *J Assist Reprod Genet.* 2010 Sep;27(9-10):545-8. doi: 10.1007/s10815-010-9446-z.
15. Schlueter R, Arnett C, Huang C, Burlingame J. Successful quintuplet pregnancy of monochorionic male quadruplets and single female after double embryo transfer: case report and review of the literature. *Fertil Steril.* 2018 Feb;109(2):284-288. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.11.003.
16. Grgic O, Ivanisevic M, Djelmis J, Lucinger D, Krile L. Successful pregnancy and delivery of two sets of monozygotic twins after intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer: case report and literature review. *Fertil Steril.* 2009 Jul;92(1):392.e5-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.04.011.
17. Perfumo PR, Paz MV, Petracco A. Embarazo triple monocigótico monocoriónico triamniótico luego de la transferencia de un único embrión. Reporte de caso y revisión de la literatura. *Reproducción* 2020;35(1):1-6.
18. Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. *Hum Reprod.* 2011 Jun;26(6):1270-83. doi: 10.1093/humrep/der037.
19. Kuwayama M, Vajta G, Kato O, Leibo SP. Highly efficient vitrification method for cryopreservation of human oocytes. *Reprod Biomed Online.* 2005 Sep;11(3):300-8. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60837-1.
20. D'Antonio F, Odibo A, Berghella V, Khalil A, Hack K, Saccone G, Prefumo F, Buca D, Liberati M, Pagani G, Acharya G. Perinatal mortality, timing of delivery and prenatal management of monoamniotic twin pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 Feb;53(2):166-174. doi: 10.1002/uog.20100.

Ovocitos vitrificados: tasa de retorno y resultados

Vitrified oocytes: Return rate and results

Mariana Beatriz Miguens; Andrea Natalia Coscia; Dayra Acosta Guerra; Gabriela Vega Balbuena; Felicitas Azpiroz; Florencia Nodar

INSTITUCIÓN DONDE SE REALIZÓ EL TRABAJO: CEGYR (Centro de Estudios en Genética Y Reproducción).

Resumen

PREGUNTA DE ESTUDIO: En las mujeres que realizan vitrificación de ovocitos electiva, ¿cuál es la tasa de retorno para utilizar esos ovocitos?

RESPUESTA: La tasa de retorno para asesoramiento fue del 24,7%; el principal motivo de consulta fue utilizar sus ovocitos con fines reproductivos, pero solo el 10,6% del total concretó la descongelación y la ICSI.

LO QUE YA SE SABE: Existen pocas publicaciones sobre resultados reproductivos en mujeres que vitrifican ovocitos de forma electiva, en su mayoría, debido a una baja tasa de retorno. La escasez de datos hace que el asesoramiento no pueda ser del todo preciso.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio de cohorte retrospectivo; incluyó 445 ciclos en 416 pacientes que congelaron ovocitos en forma electiva en CEGYR en el período de 2009 a 2018.

RESULTADOS: Solo el 24,7% (110) de las pacientes regresaron a la clínica luego de la criopreservación. La edad promedio de regreso fue de 39,3 años; el tiempo promedio de regreso fue de 2 años. El 10,6% (47) descon-

Abstract

STUDY QUESTION: In women who perform elective fertility preservation, what is the rate of return to using these oocytes?

SUMMARY ANSWER: The return rate for fertility counseling was 24,7%, being the prospective usage of their oocytes for reproductive purposes the main reason for consultation. However, only 10,6% of the total resulted in their thawing and subsequent ICSI.

WHAT IS KNOWN ALREADY: There are few publications on reproductive outcomes in women who electively vitrify oocytes, mostly due to low return and usage rate. The paucity of these data might lead to guidance not being entirely accurate.

MATERIALS AND METHODS: a retrospective cohort study on 445 cycles involving 416 patients who electively vitrified oocytes in CEGYR in the period going from 2009 to 2018.

MAIN RESULTS: Only 24,7% (110) of the patients returned to the clinic after

geló sus ovocitos. Los resultados reproductivos se analizaron según la edad al momento de la vitrificación: <35 años, de 35 a 39 años y ≥ 40 años. Las tasas de sobrevivencia y de fertilización no mostraron diferencias significativas. La tasa de embarazo clínico por ciclo, según los grupos etarios, fue de 57,1% (IC del 95%: 0,25 a 0,84), 52% (IC del 95%: 0,34 a 0,70) y 20% (IC del 95%: 0,06 a 0,46), respectivamente, lo que no demostró una diferencia significativa.

LIMITACIONES: El poder estadístico de este estudio retrospectivo se limita en el número de casos evaluados y en que se realizó en una sola clínica.

PALABRAS CLAVE: Vitrificación electiva, criopreservación de ovocitos, preservación de la fertilidad, tasa de retorno.

cryopreservation. The mean return age was 39.3 years, and the mean time-to-return was 2 years. Forty-seven patients 10,6% thawed their oocytes. Reproductive outcomes were analyzed according to the age at the time of vitrification: <35 years, from 35 to 39 years and ≥ 40 years. Survival and fertilization rates did not show significant differences. The clinical pregnancy rate was 57.1% (95% CI 0.25 - 0.84), 52% (95% CI 0.34 - 0.70) and 20% (95% CI 0.06 - 0.46) respectively, without a significant difference between groups.

LIMITATIONS: The statistical power the present study is limited in the number of cases evaluated and in that it was carried out in a single clinic.

KEY WORDS: elective vitrification, oocyte cryopreservation, fertility preservation, return rate.

Introducción

La vitrificación de ovocitos es una de las técnicas más utilizadas en la mayoría de las clínicas alrededor del mundo; en la actualidad, la evidencia científica y clínica respalda su seguridad y eficacia.^{1,2} Sin embargo, la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva recomienda no generar una falsa expectativa en cuanto a sus resultados y continuar con una estricta vigilancia de los nacidos vivos, dado que se cuentan con pocos datos a largo plazo.³

Existe una tendencia mundial hacia el incremento de la edad de la mujer al momento de tener su primer hijo. El empoderamiento educativo y socioeconómico de la mujer lleva a que muchas de ellas elijan la criopreservación de ovocitos como una estrategia fundamental en la planificación de su maternidad, y se transformó, en los últimos años, en la principal indicación de esta técnica.^{4,5}

La planificación de la maternidad mediante la criopreservación de ovocitos es un concepto que puede ser también llamado *criopreservación electiva*, no médica o de causa social, y no hay un consenso en la literatura científica para nombrar esta indicación.³

En el último registro de la Red Latinoamericana de Reproducción Asistida, en el año 2016, se informan 4365 ciclos de criopreservación de ovocitos iniciados en 178 instituciones en 15 países de Latinoamérica. La decisión de posponer la maternidad fue la principal indicación (2660 casos, 63,7%), mientras que las causas oncológicas se reportaron en 377 casos (9,0%). La mayoría de los ciclos se realizaron en Brasil (1919, 43,9%) y en Argentina (851 ciclos, 19,4%).⁶

A pesar de la creciente demanda de la preservación de ovocitos a nivel mundial, sigue siendo muy bajo el número de pacientes que regresan a utilizarlos, y es escasa la información publicada al respecto.

El objetivo del presente trabajo fue determinar la tasa de retorno de las pacientes que criopreservaron sus ovocitos en CE-GYR, conocer el motivo de consulta al momento del retorno, la tasa de utilización de estos y sus resultados reproductivos.

Material y métodos

Estudio transversal. Se incluyeron 445 ciclos de Estimulación Ovárica Controlada (EOC). El criterio de inclusión fue todas aquellas pacientes que realizaron EOC con el fin de criopreservar ovocitos de manera electiva entre enero de 2009 y diciembre de 2018 en el marco de un proyecto de planificación familiar. La EOC se realizó en ciclos con antagonistas de GnRH; la dosis diaria fue de 225 a 300 UI de FSHr y/o HMG, según la reserva ovárica; la descarga ovulatoria se realizó con HCGu 10.000 UI y/o con análogo agonista. La duración de la EOC fue de 8 a 12 días. La técnica de criopreservación utilizada fue la vitrificación en todos los casos. El análisis estadístico para la tasa de sobrevida y fertilización se realizó mediante ANOVA, y las tasas de embarazo clínico se calcularon con Chi cuadrado.

Resultados

En los 9 años evaluados, se efectuaron 445 ciclos de EOC con el fin de realizar una criopreservación de ovocitos, en donde el 97,3% (433) pacientes pudieron congelar ovocitos, y un 2,7% (12) no pudieron completar el tratamiento por falta de respuesta o ausencia de ovocitos al momento de la aspiración folicular. Si bien el total de ciclos fue de 445, el total de pacientes incluidas fue de 416, ya que 22 pacientes realizaron más de un ciclo. De las que repitieron la EOC, 18 realizaron 2 ciclos; 2 pacientes realizaron 3 ciclos; 1 paciente, 4 ciclos, y 1, 5 ciclos. La indicación, en las pacientes que realizaron más de una EOC, siempre fue el bajo nú-

mero de ovocitos criopreservados en el ciclo previo.

La indicación de tratamiento en el 80% (356) de los ciclos fue electivo de la paciente, el 9% (40 ciclos) lo llevó a cabo por presentar diagnóstico de disminución de la reserva ovárica, el 7,2% (32 ciclos) lo realizó por consejo de su ginecólogo por edad reproductiva avanzada y un 3,8% (17 ciclos) realizó el tratamiento por otros motivos, como patología espermática severa de la pareja o endometriosis.

En el año 2009, el número de ciclos realizados fue 2, lo que representa un 0,4% del total de ciclos analizados. En el año 2018, el total de ciclos fue de 131, lo que representa el 29,4% de los ciclos (Figura 1). El incremento de casos entre el 2013 (año en donde la vitrificación deja de ser considerada experimental) y el 2018 fue de 445,8%.

El rango etario de las pacientes fue de 28 a 44 años, con una edad promedio de 37,1 años. El total de ovocitos vitrificados fue de 3216, con un promedio de 7,2 ovocitos/ciclo por paciente y un rango de entre 0 y 32 ovocitos. El 87,7% (390 ciclos) del total de las pacientes que realizaron de manera electiva una EOC para criopreservación de ovocitos fueron mujeres mayores de 35 años. El 69,9% de las pacientes (311 ciclos) tenían entre 35 y 39 años, con un promedio de 7,8 ovocitos/ciclo criopreservados, y el 17,8% (79 ciclos) tenían 40 años o más, con un promedio de 5,8 ovocitos/ciclo. El 10,3% (46 ciclos) tenían entre 30 y 34 años, con un promedio de ovocitos criopreservados de 7,4, y solo el 2% (9) de los ciclos tenían 29 años o menos, con un promedio de 9,2 ovocitos (Tabla 1 y Figura 2).

Tabla 1: distribución de ovocitos obtenidos según grupo etario

EDAD (años)	CICLOS (n)	PORCENTAJE	MEDIA DE OVOCITOS MII	RANGO MII
≤29	9	2,0%	9,2	3-19
30-34	46	10,3%	7,4	1-23
35-39	311	69,9%	7,8	0-32
≥40	79	17,8%	5,8	0-20
TOTAL	445	100,0%	7,2	0-32

Figura 1: Distribución de números de ciclos de criopreservación por año 2009-2018

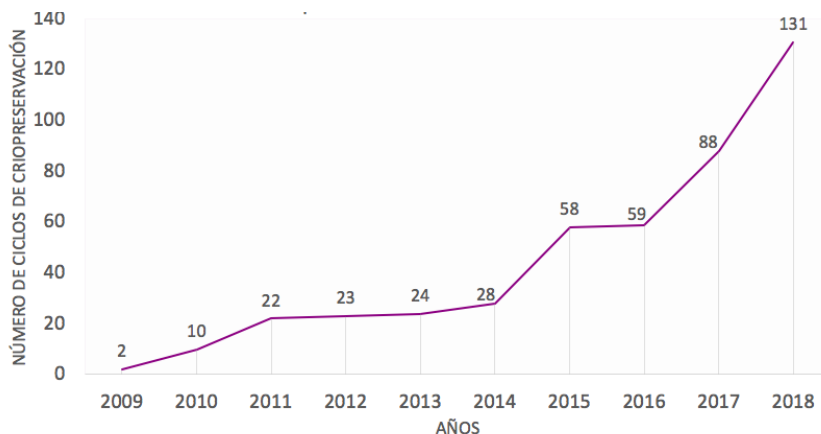
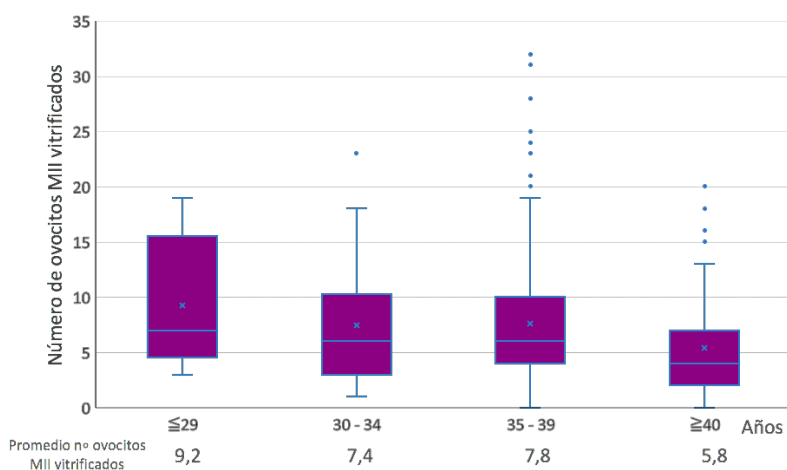


Figura 2: Distribución de ovocitos MII vitrificados según grupo etario

Solo el 24,7% (110) de las pacientes regresaron a la clínica luego de la criopreservación de ovocitos para algún tipo de consulta. La edad promedio de regreso fue de 39,3 años (rango: 29-47), con un tiempo promedio de regreso desde la criopreservación hasta el momento de la nueva consulta de 2 años. El 42,7% (47) de las pacientes consultaron para la utilización de sus ovocitos

con fines reproductivos, el 29,1% (32) consultaron por un asesoramiento para realizar una nueva criopreservación de ovocitos, el 25,5% (28) para un asesoramiento de posibles opciones para la utilización de sus ovocitos en un futuro y un 2,7% (3) regresó para solicitar traslado a otro laboratorio (Tabla 2).

Tabla 2: Motivos de consulta al momento del retorno

	n	Proporción
Asesoramiento para una nueva criopreservación	32	29,1%
Utilización de ovocito para TRA	47	42,7%
Asesoramiento sobre opciones para utilización de ovocitos	28	25,5%
Traslado de ovocitos	3	2,7%
TOTAL	110	100,0%

Del total de pacientes que realizaron una criopreservación electiva, solo el 10,6% (47) utilizó sus ovocitos en un posterior tratamiento de alta complejidad con fines reproductivos. La edad promedio de realización de la criopreservación de ovocitos en este subgrupo de pacientes fue de 37,9 años, y la edad promedio de descongelación de los ovocitos con fines reproductivos fue de 40,7

años, con un tiempo promedio de retorno de 2,7 años. El 57,4% (27) realizó el tratamiento en un proyecto parental con pareja, y el 42,6% (20) realizó el tratamiento en el marco de un proyecto monoparental.

El 53,2% (25) de las pacientes que descongelaron con fines reproductivos se encontraban en el grupo de los 35 a 39 años,

el 31,9% (15) tenían 40 años o más y solo el 14,9% (7) eran menores de 35 años.

La tasa de sobrevida al momento de la descongelación no presentó diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos analizados, valor F : 0,12 (p : 0,88).

La tasa de fertilización no presentó diferencias significativas en los diferentes grupos, F : 0,11 (p : 0,89).

La tasa de embarazo clínico por ciclo de ICSI de las pacientes menores de 35 años

fue del 57,1% (0,57, IC del 95%: 0,25 a 0,84) vs. la de las pacientes de 35 a 39 años, que fue de 52% (0,52, IC del 95%: 0,34 a 0,70), sin diferencias estadísticamente significativas, con una $p > 0,05$.

Si comparamos las de 35 a 39 años con las de 40 años o más, encontramos en estas últimas una tasa de embarazo del 20% (0,2, IC del 95%: 0,06 a 0,46) con una $p = 0,05$ (Tabla 3).

Tabla 3: Resultados de pacientes que realizaron icSI según grupo etario

VARIABLE	<35	35-39	≥40
Edad media al momento del ICSI (años)	34	40,9	43,4
N.º ciclos	7	25	15
Media ovocitos vitrificados (n [rango])	12,3 (4-23)	9,8 (2-24)	7 (2-16)
Ovocitos descongelados (n)	91	243	114
Sobrevida (%)	73,6	82,7	82,5
Fertilización (%)	61,2	68,7	68,1
Transferencia en fresco (n)	4	15	8
Transferencia de embriones criopreservados (n)	2	9	4
Abortos (n)	0	2	1
Embarazo clínico (n)	4	13	3
Nacido vivo (n)	4	12	2
Tasa de embarazo clínico por ciclo de ICSI (%)	57,1	52	20
Tasa de embarazo clínico por transferencia (%)	66,7	54,2	25
Tasa de nacido vivo por ciclo de ICSI (%)	57,1	48	13,3
Tasa de nacido vivo por transferencia (%)	66,7	50	16,7

Discusión

La preservación de la fertilidad es un área emergente y de gran crecimiento en medicina reproductiva. Involucra la conservación de ovocitos, embriones o tejido ovárico, para proteger el potencial reproductivo en mujeres que, por diferentes causas, lo requieran.^{7,8} Desde el primer nacimiento mediante el uso de ovocitos criopreservados, en 1986, pasaron largos años de investigación para poder preservar el potencial y la competencia reproductiva, debido a la dificultad técnica que representa el ovocito como célula.^{9,10} La optimización de la técnica de vitrificación llevó a mejoras en las tasas de embarazo y nacido vivo, como las publicadas por Cobo et al. en 2016, que demuestran que los resultados son similares a los que se obtienen utilizando ovocitos en fresco cuando se realiza en pacientes menores de 35 años,^{11,12} y es un método que, hoy por hoy, se considera validado ya que dejó de ser experimental en el año 2013.^{13,14}

Esta técnica fue desarrollada inicialmente para intentar preservar la fertilidad en condiciones patológicas que aceleraban la pérdida folicular y como una alternativa para la paciente con patología oncológica, en la que se planteaba el problema ético de generar embriones criopreservados para un futuro uso.

Los avances en las técnicas de criopreservación de gametas han creado un abanico de nuevas opciones reproductivas, no solo ante la amenaza de una enfermedad, sino también en la prevención de la infertilidad por el paso del tiempo o como elección en el marco de la planificación familiar.^{3,4} La criopreservación de ovocitos por causa social o decisión personal se fundamenta en la autonomía reproductiva de la mujer y en la ventaja que ofrece, principalmente, ante el avance de la edad.⁵

El desarrollo y avance de la técnica, los medios de comunicación masiva y las redes

sociales han permitido que la información y la consulta con la posterior vitrificación se hayan incrementado de manera drástica, y se observa en este trabajo un aumento de 4 ½ veces desde que la técnica dejó de ser experimental.^{12,15}

Las estadísticas de programas de ovodonación muestran mejores resultados, al momento de la utilización de los ovocitos vitrificados, en mujeres menores de 35 años; luego de esta edad, los resultados se asemejan a los obtenidos en pacientes con edad reproductiva avanzada.¹²

En la población evaluada en el presente trabajo, 1 de cada 3 mujeres que realizaron una criopreservación electiva tenían 40 años o más, y solo 1 de cada 10 tenían 35 años o menos. El número promedio de ovocitos/ciclo fue de 7,2 en el total de las pacientes; este número se considera relativamente aceptable para lograr un blastocisto euploide en el subgrupo de mujeres menores de 35 años.¹⁶ Toda esta información debería ser parte de la consulta de asesoramiento en preservación de fertilidad. Pero aquí nos enfrentamos con el mayor problema, ya que la sociedad y la comunidad médica aún no contemplan la criopreservación de ovocitos como medicina preventiva, lo que se ve reflejado en la generalizada falta de asesoramiento temprano por parte de los profesionales, que lleva a la consulta tardía de las pacientes.¹⁷

Si bien los ovocitos se pueden almacenar el tiempo que sea necesario, sin que esto implique un deterioro en su calidad, la edad límite para poder utilizarlos en la Argentina, definida por las guías de la Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva, es hasta los 50 años.¹⁸ Existe poca información sobre la tasa de retorno y el porcentaje de ovocitos criopreservados que son utilizados por las pacientes, ya que el principal foco de investigación se encuentra puesto en la efectividad de la técnica. Es interesante la información aportada por algunas encuestas, donde

sugieren que solo el 50,8% de las pacientes que realizan una criopreservación creen que utilizarán en algún momento esos ovocitos.¹⁹ En relación con esta información, en el grupo observado, 1 de cada 4 mujeres volvió para un asesoramiento y solo 1 de cada 10 descongeló con fines reproductivos; además, tuvieron un tiempo estimado de retorno de 2,7 años. Estos resultados son comparables con otros reportes internacionales.²⁰

Las tasas analizadas demuestran que tanto la sobrevida ovocitaria como la fertilización no se encuentran afectadas por la edad de la mujer al momento de la preservación. En contraste, la edad reproductiva avanzada tiene impacto en la calidad ovocitaria, en la tasa de aneuploidías y, en consecuencia, afecta de manera directa las tasas de embarazo clínico; el presente trabajo no ha podido demostrar dicha diferencia de manera estadísticamente significativa. Consideramos que este resultado podría demostrarse aumentando el número de ciclos.²⁰

La principal limitación del presente estudio es su diseño retrospectivo en un único centro, que puede estar sujeto a sesgos. Este estudio aporta información desde un punto de vista poco explorado de la vitrificación electiva de ovocitos, e invita a la realización de investigaciones futuras que permitan un asesoramiento temprano y adecuado para optimizar los resultados y la costoefectividad de la técnica.

Conclusión

La tasa de retorno de las pacientes para asesoramiento fue del 24,7%; el principal motivo de consulta fue el deseo de utilizarlos con fines reproductivos, pero solo lo concretó el 10,6%. Se observaron resultados homogéneos en las tasas de sobrevida y de fertilización, y no se encontró una diferencia significativa en las tasas de embarazo ajustadas a grupo etario, pero se observó una clara tendencia a mejores resultados en pacientes menores de 40 años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertil Steril*. 2013 Jan;99(1):37-43. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.028
2. ESHRE Task Force on Ethics and Law, Dondorp W, de Wert G, Pennings G, Shenfield F, Devroey P, Tarlatzis B, Barri P, Diedrich K. Oocyte cryopreservation for age-related fertility loss. *Hum Reprod*. 2012 May;27(5):1231-7. doi: 10.1093/humrep/des029
3. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org; Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Planned oocyte cryopreservation for women seeking to preserve future reproductive potential: an Ethics Committee opinion. *Fertil Steril*. 2018 Nov;110(6):1022-1028. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.08.027
4. Lockwood G, Fauser BC. Social egg freezing: Who chooses and who uses? *Reprod Biomed Online*. 2018 Oct;37(4):383-384. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.08.003
5. United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2020). *World Fertility and Family Planning 2020: Highlights (ST/ESA/SER.A/440)*.
6. Zegers-Hochschild F, Schwarze JE, Crosby JA, Musri C, Urbina MT. Assisted reproductive techniques in Latin America: The Latin American registry, 2016. *JBRA Assist Reprod*. 2019 Aug 22;23(3):255-267. doi: 10.5935/1518-0557.20190037
7. ACOG: Committee Opinion No. 584: oocyte cryopreservation. *Obstet Gynecol*. 2014 Jan;123(1):221-2. doi: 10.1097/01.AOG.0000441355.66434.6d
8. Argyle CE, Harper JC, Davies MC. Oocyte cryopreservation: where are we now? *Hum Reprod Update*. 2016 Jun;22(4):440-9. doi: 10.1093/humupd/dmw007
9. Chen C. Pregnancy after human oocyte cryopreservation. *Lancet*. 1986 Apr 19;1(8486):884-6. doi: 10.1016/s0140-6736(86)90989-x
10. Rienzi L, Gracia C, Maggiulli R, LaBarbera AR, Kaser DJ, Ubaldi FM, Vanderpoel S, Racowsky C. Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis comparing slow-freezing versus vitrification to produce evidence for the development of global guidance. *Hum Reprod Update*. 2017 Mar 1;23(2):139-155. doi: 10.1093/humupd/dmw038
11. Glujovsky D, Riestra B, Sueldo C, Fisz-bajn G, Repping S, Nodar F, Papier S, Ciapponi A. Vitrification versus slow freezing for women undergoing oocyte cryopreservation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Sep 5;(9):CD010047. doi: 10.1002/14651858.CD010047.pub2
12. Cobo A, García-Velasco JA, Coello A, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. *Fertil Steril*. 2016 Mar;105(3):755-764.e8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.11.027
13. Cobo A, Diaz C. Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril*. 2011 Aug;96(2):277-85. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.06.030

14. Antinori M, Licata E, Dani G, Cerusico F, Versaci C, Antinori S. Cryotop vitrification of human oocytes results in high survival rate and healthy deliveries. *Reprod Biomed Online*. 2007 Jan;14(1):72-9. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60766-3
15. Rosenblum E. Later, Baby: Will freezing your eggs free your career? *Bloomberg Business*. <http://www.bloomberg.com/bw/articles/2014-04-17/new-egg-freezing-technology-eases-womens-career-family-angst>. Accessed: August 17, 2014.
16. Miguens M, Coscia A, Lorenzi D, et al. Elective oocyte cryopreservation counselling tool based on next-generation sequencing results. *Fertil Steril*. 2019. 112(3):e140. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.07.487>
17. Stoop D, van der Veen F, Deneyer M, Nekkebroeck J, Tournaye H. Oocyte banking for anticipated gamete exhaustion (AGE) is a preventive intervention, neither social nor nonmedical. *Reprod Biomed Online*. 2014 May;28(5):548-51. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.01.007
18. Pesce R, Marconi M, Vélez C, et al. Preservación de la fertilidad. *Reproducción*. 2017; 32:34-39. http://www.samer.org.ar/revista/numeros/2017/numero_2/almer.pdf
19. Alteri A, Pisaturo V, Nogueira D, D'Angelo A. Elective egg freezing without medical indications. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019 May;98(5):647-652. doi: 10.1111/aogs.13573
20. Cobo A, García-Velasco J, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Elective and Onco-fertility preservation: factors related to IVF outcomes. *Hum Reprod*. 2018 Dec 1;33(12):2222-2231. doi: 10.1093/humrep/dey321

Perspectivas para una formación de posgrado a partir del análisis de escenarios reproductivos y no reproductivos que involucran la donación de gametos

Perspectives for postgraduate training from the analysis of reproductive and nonreproductive scenarios involving gamete donation

Natacha Salomé Lima

INSTITUCIÓN DONDE SE REALIZÓ EL TRABAJO: Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) Argentina. Instituto de Investigaciones, Facultad de Psicología, Universidad de Buenos Aires.

El trabajo se enmarca en la investigación Modulaciones subjetivas de la filiación por Técnicas de Reproducción Humana Asistida (TRHA) y se inscribe en el dictado de la Diplomatura de Psicología en Reproducción Humana Asistida 2020 de la Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva (SAMER).

Resumen

Pregunta de estudio: ¿De qué manera el análisis de las actitudes de los psicólogos/as que iniciaron una formación de posgrado durante el año 2020 acerca de escenarios reproductivos y no reproductivos que involucran la donación de gametos sirve para informar el diseño de contenidos en un currículo en pos de mejorar la articulación del/a psicólogo/a en los equipos de salud reproductiva?

Respuesta resumida. El análisis del posicionamiento de los/as profesionales frente a los escenarios propuestos demostró la necesidad de consolidar una formación de posgrado que logre transmitir las particularidades del ámbito —biomédico y legal— en el contexto específico de su realización.

Lo que ya se sabe. Concebir la salud de manera integral requiere una mayor articulación del/a psicólogo/a en los equipos

Abstract

Study question. In which way does the analysis of psychologist's attitudes who started a postgraduate training during 2020 about reproductive and non-reproductive scenarios involving gamete donation serve to inform the content design of a curriculum in order to improve the articulation of the psychologist in reproductive healthcare teams?

Summary answer. The analysis of the professional's position in each proposed scenario showed the need to consolidate a postgraduate training that manages to transmit the particularities of the field —biomedical and legal— in the specific context of its implementation.

What is known already. Conceiving health in an integral way requires a greater articulation of the psychologist into the interdisciplinary reproductive healthcare team. To

interdisciplinarios de salud reproductiva. Consolidar un saber-hacer específico del/a psicólogo/a es el objetivo principal de toda formación de posgrado.

Diseño del estudio. La investigación siguió un diseño exploratorio; el instrumento de recolección de datos fue una encuesta online autoadministrable, que fue respondida por 72 mujeres, licenciadas en psicología, quienes iniciaron una formación de posgrado en tecnologías reproductivas durante el año 2020.

Materiales y métodos. El análisis de los datos parte de una perspectiva hermenéutica que busca desentrañar de qué modo y en qué grado las respuestas de las profesionales estuvieron orientadas por concepciones morales (intuitivas), por conocimientos emanados principalmente del estado del arte (normativas y disposiciones vigentes, resultados de investigaciones, marco teórico) o bien se vieron influidas por determinaciones de género.

Resultados. Se definieron dos variables que permitieron sistematizar las respuestas de los/as profesionales para determinar los contenidos específicos que fueran a ser impartidos en cada escenario.

Limitaciones del estudio. Las limitaciones están asociadas al carácter interpretativo del análisis de datos y a las dificultades relacionadas con las novedades de este campo de aplicación, con desafíos continuos y en constante devenir.

Implicancias de los hallazgos. Se espera que los resultados sean de utilidad a la hora de diseñar programas de formación profesional para psicólogos/as interesados/as en el ámbito de la reproducción humana asistida en Argentina.

Palabras clave: psicología, ética, salud mental, inseminación artificial heteróloga, técnicas reproductivas, identidad de género.

consolidate a specific psychological know-how is the main objective of the postgraduate training.

Study design. The study followed an exploratory design; the data collection instrument was a self-administered online survey that was answered by 72 women, psychologists, who began a postgraduate training in reproductive technologies during 2020.

Materials and methods. Data analysis followed a hermeneutical perspective that seeks to unravel in what way and to what extent the professional's responses were guided by moral conceptions (intuitions); by knowledge emanating mainly from the state of the art (laws and current regulations, research updates and/or theoretical framework) or influenced by gender assumptions.

Main results. Two variables that enable to systematize the professional's responses were defined in order to determine the specific content to be taught in each scenario.

Limitations. The limitations are associated with the interpretive nature of the data analysis; and the difficulties associated with the novelties of this field, with its continuous and constantly evolving challenges.

Wider implications of the findings. The results are expected to be useful when designing professional training programs for psychologists interested in the field of human assisted reproduction in Argentina.

Key words: psychology; ethics; mental health; heterologous artificial insemination; reproductive techniques; gender identity.

Introducción

Este año, y a partir de la emergencia sanitaria producto de la pandemia por el virus de la COVID-19, el mundo vivió una mudanza más o menos abrupta hacia la virtualidad. En el ámbito educativo y de formación profesional, esto supuso reprogramar contenidos y elaborar estrategias novedosas para sostener los espacios de formación en contextos de gran incertidumbre.

La formación profesional de psicólogos/as interesados/as en el ámbito de la reproducción humana asistida ha alcanzado, con el correr de los años, un grado de especialización cada vez mayor. La consolidación del profesional de la salud mental como articulador en los equipos de salud reproductiva ha mostrado importantes beneficios,¹ tanto para velar por una concepción realmente integral de la salud como para articular estrategias de afrontamiento atentas a la dimensión subjetiva y al padecimiento psíquico que pueden sufrir las personas que inician un tratamiento de reproducción asistida.^{2,3} Las trayectorias reproductivas de muchos/as usuarios/as de TRHA dan cuenta de elevados montos de ansiedad, angustia y depresión, y distintas formas de padecimiento psíquico que pueden conducir al abandono de los tratamientos.⁴

En el transcurso del devenir reproductivo, existen algunas instancias en las cuales la articulación con el/la psicólogo/a se hace más evidente —aunque conviene tener presente la necesidad de conformar equipos de salud interdisciplinarios y atentos en todo momento de los tratamientos reproductivos— como, por ejemplo, cuando se requiere la evaluación psicológica a donantes,⁵ en las instancias previas al inicio de tratamientos de alta complejidad con gametos donados,⁶ o bien ante situaciones dilemáticas que generan preguntas en los equipos de salud. Estas instancias han sido el punto de partida para explorar las actitudes de licenciadas en

psicología que han iniciado una formación de posgrado en Técnicas de Reproducción Humana Asistida (TRHA) durante el 2020. Se espera que los resultados contribuyan a consolidar una formación capaz de promover la construcción de un juicio crítico y la transmisión de un saber-hacer experto y situado.

Material y métodos

En el marco de la investigación *Modulaciones subjetivas de la filiación por técnicas de reproducción humana asistida*, se diseñó una encuesta para identificar las actitudes del/a profesional de la psicología en escenarios reproductivos y no reproductivos en casos de donación de gametos y destino de embriones criopreservados. La encuesta se administró a 72 licenciadas en psicología que iniciaron una formación de posgrado en reproducción humana asistida durante el 2020. La muestra estuvo compuesta por mujeres, de entre 30 y 44 años (rango etario con mayor frecuencia), que residen en su mayoría en el AMBA (67% o 49 personas) y en otras provincias (23 personas), se dedican principalmente a la atención clínica en consultorio (66 personas), trabajan en organismos públicos (21 personas) y/o en docencia (14 personas) —en el caso de la ocupación, las opciones no fueron excluyentes. El 30% (22 personas) trabaja en el ámbito de la medicina reproductiva.

El análisis de los datos sigue una perspectiva hermenéutica que busca desentrañar de qué modo y en qué grado las respuestas de las profesionales estuvieron orientadas por concepciones morales (intuitivas), por conocimientos emanados principalmente del estado del arte (normativas y disposiciones vigentes, resultados de investigaciones, marco teórico), o bien se vieron influidas por determinaciones de género.

Resultados

Este escrito reúne los resultados de tres escenarios que involucraron la donación de gametos: i) el primer escenario consideró los fundamentos del asesoramiento directivo, lo cual supone explicitar los beneficios del revelamiento del origen genético a una edad temprana,⁷ de la importancia de inscribir al niño/a al momento del nacimiento como nacido/a por TRHA,⁸ de los tiempos subjetivos para la elaboración del duelo genético y de la transmisión de los orígenes;⁹ ii) el segundo escenario exploró las consideraciones sobre un caso de donación de gametos intrafamiliar,^{10,11} y iii) el último indagó las diferencias en los criterios de evaluación en donantes de gametos.^{12,13}

I) Significaciones asociadas a la genética

a. Orientación a receptores de gametos donados

La mayoría de las participantes (56,9% = 41 personas) está a favor de un asesoramiento directivo, que brinde información sobre las normativas vigentes, clarifique los pasos para la inscripción del nacimiento e informe las razones que alientan el revelado del origen genético a una edad temprana. El 80,6% (58 personas) están a favor de revelar el origen genético al/la niño/a, y el 68% recomienda que esto ocurra “desde siempre”, lo que supone poner a trabajar cómo es significada, pensada o elaborada la discontinuidad genética en instancias previas al inicio de los tratamientos.

b. Consideraciones sobre un caso de donación intrafamiliar

Se presentó el siguiente escenario:

Una médica que trabaja en oncofertilidad recibe a una paciente prepúber que debe someterse a un tratamiento quimioterápico (el cual puede poner en riesgo su fertilidad futura). En el momento de la consulta médica, la joven pregunta si se podrían congelar los

óvulos de su madre por si ella no puede tener hijos en el futuro. Refiere que desea conservar la genética familiar. La madre tiene 41 años. El médico realiza una interconsulta con el equipo de psicología porque le interesa saber cómo orientar a esta paciente y a su familia.

Junto con la viñeta, se incluyó una leyenda que informaba que en Argentina la donación de gametos es anónima. El código de ética de la Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva sugiere, en el artículo 6.2, mantener el anonimato entre el donante y el receptor de los gametos y que no los una ningún tipo de vínculo.¹⁴ En este caso, se consultó cómo respondería a la interconsulta con el equipo médico y qué le diría a la paciente. Las respuestas fueron abiertas para ubicar aquellos temas emergentes a la hora de analizar las particularidades del caso. Aparecieron algunas dificultades para distinguir el alcance y la diferencia entre las leyes vigentes —como la ley 26.862 de acceso a los tratamientos de reproducción médicamente asistida¹⁵ o las previsiones del Código Civil y Comercial (2015)¹⁶ y las resoluciones conexas— de las sugerencias emanadas de un código de ética. Esto quiere decir que, si bien la donación intrafamiliar no es un procedimiento sugerido, tampoco ha sido prohibido, y debería analizarse cada caso, a la luz de las repercusiones vinculares, socioafectivas y médicas, entre otras. Otro punto conflictivo fue aquel que distingue la comunicación con el equipo médico de la comunicación con la paciente. El tema de la urgencia, que aparece como una variable central en muchos tratamientos oncológicos, funciona como un analizador clave a la hora de pensar cursos de acción posible. Esto deja, muchas veces, escasos márgenes para evaluar o conocer mejor los deseos o propósitos de los/as pacientes. El tipo de cáncer, el diagnóstico y la terapéutica son indicadores a la hora de analizar interdisciplinariamente el mejor curso de acción posible.

A nivel del trabajo con la paciente, se propuso explorar qué significa allí “conservar el vínculo genético”, introducir una reflexión acerca de otras opciones disponibles para maternar y explorar la dinámica vincular y el lugar que ocupa la proyección a futuro en situaciones como la presentada.

E. 64: “Creo que primero indagaría si es un deseo de ella o de la madre, sobre todo, teniendo en cuenta que no sé cuánto puede estar pensando una prepúber en ser madre en esa instancia, y ni hablar de que se está sometiendo a un tratamiento oncológico y con todo lo que eso significa”.

E. 42: “Trabajaría por separado con la madre y la joven. Si hablamos de una joven prepúber, es muy chica, entonces trabajaría de dónde viene esta inquietud y necesidad, si de ella o de la mamá. Poder trabajar sobre cuál es la importancia de la genética en este momento y sobre lo que está por atravesar, que tal vez ahora es más complejo y prioritario. Y trabajaría en si se trata de una forma

de proyectar un plan a futuro, por temor al riesgo de vida”.

II) El género como matriz de inteligencia que organiza el quehacer médico-científico de una manera normativa¹⁷

a. Evaluación psicológica en donantes de semen

En este caso, el objetivo fue explorar las diferencias que existen ante la evaluación psicológica a donantes, entre hombres y mujeres. Mientras que la evaluación a mujeres donantes de ovocitos ha sido objeto de varias investigaciones^{18,19} y múltiples discusiones acerca del lugar del altruismo y la compensación económica,²⁰ las motivaciones para donar, el lugar de lo materno y del cuidado^{21,22} y los criterios de evaluación,⁵ los donantes de semen no han tenido la misma atención. En función de problematizar esta diferencia, se consultó: ¿Por qué cree que los hombres donantes de semen no suelen atravesar una instancia de “apto psicológico”? *Seleccione la respuesta más adecuada.*

Tabla I. Donantes de semen, ¿por qué no suelen atravesar un “apto psicológico”?

Proposición	F	%
Por una cuestión de género, que cosifica al hombre y no tiene en cuenta sus emociones/sentimientos.	36	50
Porque, en el caso del hombre, al no requerir una intervención corporal, no es necesaria una evaluación psicológica.	8	11
Porque, en el hombre, la donación de semen no genera demasiadas preguntas.	3	4
Porque los hombres no atraviesan los efectos emocionales que pueden vivir las mujeres donantes de óvulos.	7	10
Porque sería un gasto que el centro/banco no está dispuesto a asumir, ya que no lo considera necesario.	18	25

Luego, se presentó la siguiente situación:

Durante una entrevista con un donante de semen, se observa que el hombre está inquieto. Responde evasivamente a todo lo que se le pregunta y se lo percibe apurado por irse. Casi al final de la entrevista, refiere que su

novia no sabe que él está donando semen. Relata que discutieron por esta cuestión, y que él vino al centro de reproducción “a escondidas”. Refiere además que su novia le dijo que “no quiere que ande teniendo hijos por ahí”.

Tabla II. Idea de hijo en donantes de semen

Si aparece la idea o fantasía de que el donante “dona hijos”, ¿debería ser calificado como “no apto” para donar semen?		
Sí	50	70%
No	22	30%

Discusión

Desde los inicios de la reproducción humana asistida hasta la fecha, hemos sido protagonistas de un cambio de paradigma que posibilitó nuevas formas de hacer familias. Esta transición estuvo influida por diversos procesos políticos, sociales, culturales y de género; procesos de individuación y de democratización de las relaciones familiares;²³ cambios en los modelos de sexualidad y en las formas de convivencia (heterosexual) dominantes, los cuales, a su vez, contribuyeron a una mayor visibilidad, reconocimiento y respeto de la diversidad sexual, de género y de formación de parejas y familias. La idea de la infertilidad como una enfermedad o patología de la pareja heterosexual dio paso a considerar el derecho a formar una familia como un derecho humano básico, sin distinciones de estado civil u orientación sexual.²⁴ Gradualmente fueron ganando mayor visibilidad diversos montajes familiares,²⁵ que abren nuevos interrogantes al quehacer del/a psicólogo/a.

La inclusión de las TRHA como tercera fuente de filiación¹⁶ implicó una expansión de las fuentes filiatorias tradicionales (la fuente llamada natural y la adopción) hacia otras formas, donde se erige la autonomía de la voluntad como elemento fundamental para la constitución familiar.²⁶

Notamos, sin embargo, que la matriz heteronormativa continúa ejerciendo un gran influjo desde el cual se proyectan muchas de las intervenciones que realizan los equipos de salud.²⁷ A partir de los resultados de la

encuesta, este escrito se propuso problematizar aquellos presupuestos vinculados al lugar de la genética en escenarios de donación de gametos, para definir cuáles son los contenidos que deben ser impartidos en una formación de posgrado, teniendo en cuenta las últimas transformaciones biomédicas y legales del ámbito.

La construcción del rol del/a profesional de la psicología como efector de salud en el ámbito de la medicina reproductiva ha logrado una mayor consolidación a la par de estas transformaciones; se trata de un proceso dinámico, que responde a los desafíos y a las nuevas demandas que se presentan en la actualidad. Los distintos modelos de atención han propuesto algunas instancias clave para pensar la articulación con el equipo de psicología;²⁸ una de ellas es el momento anterior al inicio de los tratamientos de alta complejidad con donación de gametos.²⁹

Actitudes hacia la orientación en receptores de gametos

El lugar que ocupa el gameto donado ante cada proyecto de conformación familiar motivará una reflexión distinta e incidirá de diferente manera en el ejercicio de las funciones y roles parentales.³⁰ Cada persona enfrentará esta indicación de modo singular; no será lo mismo en mujeres que desean emprender la maternidad como un proyecto individual que si se trata de una pareja de mujeres o de hombres, o de una pareja heterosexual con dificultades reproductivas. En este último caso, es frecuente que la pareja haya recorrido infructuosamente un largo y penoso camino sin poder concretar el embarazo. Las investigaciones señalan que, en estos casos, el diagnóstico de infertilidad y la indicación de recurrir a gametos donados generan montos elevados de ansiedad, desorganización, tristeza y confusión,³¹ y la persona puede experimentar un quiebre en el curso vital proyectado.³² A estos estados

emocionales se agregan los distintos duelos, incluido el duelo genético, que supone poder elaborar psíquicamente que el hijo o la hija no compartirán la *carga genética* con uno o ambos progenitores.

Y mientras que la autonomía de la voluntad supone un distanciamiento del modelo biogenético de parentesco, es preciso poder trabajar qué supone en cada caso esta discontinuidad antes del inicio de los tratamientos. Muchas veces, el énfasis excesivo en intentar conservar la propia genética puede ir en detrimento de la eficacia y seguridad de los procedimientos de FIV.³³ Al mismo tiempo, parece desconocerse que la consolidación de los vínculos filiatorios, producto de la crianza, es un fenómeno eminentemente social. Otras investigaciones han mostrado que los modos de elaborar estas decisiones y el posicionamiento subjetivo a la hora de iniciar los tratamientos pueden repercutir en el vínculo futuro y condicionar la no revelación del origen genético si la donación es percibida como un tabú.³⁴ Y, si bien actualmente se promueve la apertura y el revelamiento temprano, no siempre fue así. Esto quiere decir que se trata de procesos socioculturales dinámicos, que varían y que requieren tiempo. Aún hoy muchas familias, sobre todo heterosexuales, se encuentran más reticentes a la hora de revelar el origen genético a sus hijos/as.³⁵

Los resultados de la encuesta demuestran que la mayoría de las participantes (56,9%) estaría de acuerdo en desempeñar un *asesoramiento directivo* y en alentar el revelamiento del origen genético al niño/a (80,6%) desde siempre (68%). Estos resultados son coincidentes con otras investigaciones, que encontraron que la gran mayoría de los profesionales y legos encuestados están a favor de dar a conocer la información sobre el origen genético al niño/a.³⁶

Vicisitudes de la donación intrafamiliar

¿Cuáles son las consecuencias de pensar en alguien “conocido y/o familiar” en lugar de un donante anónimo? Elegir a alguien “conocido y/o familiar” abre interrogantes respecto de los determinantes que subyacen a esa elección, la cual pareciera responder a una estrategia para significar la donación como algo “propio” antes que como algo “ajeno”. Ante estos escenarios, se propuso empezar por indagar qué significa, en cada caso, la no vinculación genética con alguno de los progenitores. Transitar la “discontinuidad genética” —lo que comúnmente se piensa como atravesar o elaborar el “duelo genético”— supone asumir que hay allí algo del orden de una pérdida.

En el caso analizado, la apuesta parece redoblar dado que no hay un deseo explícito de maternidad o un proyecto parental donde concretarlo, sino la acechanza de una terapéutica necesaria, pero donde peligra la fertilidad futura. En este contexto, aparecieron algunas dificultades asociadas al tipo de reflexión/información que cabría tratar con el equipo asistencial (tipo de diagnóstico y terapéutica, plazos, nivel de compromiso de la fertilidad futura y opciones para su cuidado) y a aquella que correspondería al espacio de la paciente (más enfocada en poder dirimir de qué se trata este pedido y cuál puede ser el alcance o las consecuencias de su realización).

En la actualidad, existen pocos estudios longitudinales sobre el tema de la *donación intrafamiliar*. Un estudio realizado en el Reino Unido entrevistó a mujeres que fueron madres por medio de la donación de óvulos de un familiar (hermanas o cuñadas) cuando sus hijos tuvieron 1, 3, 7 y 10 años.¹¹ La mayoría de las madres reportaron relaciones familiares positivas; la mayoría estaba conforme con el grado de involucramiento de la donante en la vida de sus hijos/as, y ambas mujeres continuaron desempeñando

sus roles sociales, es decir, como madre y tía, respectivamente. Este estudio concluyó que la donación intrafamiliar entre hermanas o cuñadas puede ser una experiencia positiva para los/as receptores/as durante los primeros 10 años de vida de los/as niños/as. La Sociedad Americana de Medicina Reproductiva³⁷ plantea que es necesario evaluar la *distancia emocional* para promover un consentimiento sin coerción. Agregan que en donaciones intergeneracionales —como en casos de una madre que dona para la hija, o una sobrina para la tía³⁸— existen mayores riesgos. El *dolor emocional* de la donante, el reconocimiento que puede llegar a esperar por su contribución, los acuerdos implícitos o explícitos y lo que puede jugarse en términos de una *deuda simbólica* deben ser analizados en estos casos. Muchas veces se requiere un tiempo para evaluar estos *arreglos intrafamiliares* y lo que ellos suponen en cada caso.

En los Estados Unidos, gran parte de la población (74% de los encuestados) estuvo a favor de que una mujer done sus óvulos para un miembro de la familia.¹⁰ El *deseo de ayudar* fue la motivación más frecuente (79%). Y solo un 8% de los encuestados estuvieron en contra de la donación intrafamiliar, ya que consideraban que este tipo de procedimientos podría impactar negativamente en la vida del niño/a. El estudio concluyó que la mayoría de los estadounidenses apoyan la donación de óvulos; sin embargo, el grado de acuerdo varía según las características sociodemográficas.

Criterios para la evaluación psicológica en donantes de semen

La evaluación psicológica a donantes de óvulos cuenta con criterios explícitos para su formulación,⁵ entre los que aparece la necesidad de distinguir que el material reproductivo que donan será utilizado en tratamientos de reproducción para otras personas y que, si bien con los/as nacidos/as no

tendrán ningún vínculo jurídico, estas personas (los/as nacidos/as) tienen el derecho a acceder a los datos identificatorios del donante con una autorización judicial previa.^{8,16}

Es curioso que, en nuestro contexto, las problemáticas asociadas a los donantes de semen hayan sido tan poco atendidas, más si tenemos en cuenta que es una práctica muy anterior a la donación de óvulos. Al revisar la historia, vemos que el primer nacimiento producto de una donación de óvulos ocurrió en 1983, mientras que la primera inseminación con semen de donante documentada se remonta al año 1884. Frente al diagnóstico de azoospermia del marido, el ginecólogo estadounidense William Pancoast³⁹ seleccionó a uno de sus mejores estudiantes para inseminar a la mujer de la pareja consultante, sin informar a los pacientes. Una vez que el embarazo fue constatado, se informó al marido, pero no a la mujer. El caso fue publicado a principios de 1900 luego del fallecimiento del Dr. Pancoast. Más de un siglo después, las controversias que despertó el caso permiten preguntarnos por el lugar del secreto y del anonimato de los donantes de semen hoy.

Las representaciones asociadas al donante de semen han variado a lo largo del tiempo. En los años setenta, el modelo implícito de filiación que sirvió de referencia a la reproducción asistida con donación de esperma fue el de la paternidad dentro del matrimonio. Frente a la esterilidad del marido —y guiados por el principio *pater is est quem nuptiae demonstrant*—, el recurso de la donación de esperma evitaba el adulterio al separar sexualidad y procreación. La regla del anonimato que guiaba el tratamiento médico protegía a receptores y a donantes y aseguraba el *aquí no ha pasado nada*.⁴⁰

Tradicionalmente, el semen fue significado como aquel fluido fecundante que, al independizarse del cuerpo del varón, puede “propagarse/diseminarse”. Esa característica

lo diferencia de las significaciones otorgadas al óvulo, tanto en relación con sus características biológicas como con su obtención, preservación y manipulación.⁴¹ Una mayor complejidad a la hora de extraer los ovocitos y la posibilidad de congelar/descongelar de forma funcional una estructura que es casi en su totalidad acuosa⁴² han puesto en primer plano las diferencias biológicas que existen en el nivel de la intervención corporal. Pero, más allá de las evidentes diferencias entre la donación de semen y la de óvulos, interesa revisar la forma en que los condicionamientos de género influyen y determinan los modos de gestionar el material reproductivo. ¿Por qué las mujeres donantes de material reproductivo son más propensas a ser evaluadas psicológicamente que los varones? ¿Se trata solo de la diferencia en los procedimientos, es decir, del diferente involucramiento corporal en las prácticas de la donación de gametos? ¿Qué novedades aporta pensar el género como una matriz de inteligibilidad que determina las prácticas biomédicas, en este caso?¹⁷

En el imaginario colectivo, la donación de semen se asocia a la potencia viril del hombre joven, que “da lo que le sobra” de un modo altruista, que lo hace sin esfuerzo. La antropóloga española Consuelo Álvarez Plaza y su equipo realizaron un estudio⁴³ sobre sexualidad y salud reproductiva en donantes de semen y donantes de óvulos, donde comparan cómo, desde los modos mismos de captación, se recortan cuerpos que son percibidos como objeto de consumo reproductivo, hipersexuados (excelentes productores de semen) ellos, y asexuadas (y reproductoras) ellas.

Llama la atención, sin embargo, cómo lo que se espera de un varón y lo que se espera de una mujer determina los modos en que la donación es conceptualizada. Al comparar las motivaciones entre donantes de semen y donantes de óvulos, vemos que muchas

de las investigaciones revisadas enmarcan el acto de donar semen como “un trabajo”,¹³ mientras que las donantes de óvulos parecen inclinarse más por el altruismo y la posibilidad de ayudar a otra mujer como motivo principal de la donación.

A la hora de realizar la evaluación psicológica, se espera que la donante de óvulos pueda dissociarse de aquello que dona, es decir, que entienda que dona una célula reproductiva para que otros/as sean ma/padres, mientras que, en el caso del hombre, la fantasía de “donar hijos” pareciera relativizarse. En los resultados de la encuesta, el 30% de las participantes no consideran que esta idea supondría *per se* un impedimento para el “apto” psicológico. Es decir, no queda claro si esta idea debería necesariamente ser un criterio de exclusión para el caso del hombre.

La mujer donante de ovocitos no suele confundir a sus hijos con el material reproductivo que dona,²² sería ahora el momento de indagar cómo se significa la donación en el hombre y qué supone para ellos. Es claro que, para las profesionales encuestadas, la poca atención que se ha prestado a los hombres donantes parte de estereotipos que lo cosifican y no tienen en cuenta sus sentimientos/emociones. Parece, entonces, necesario pensar la instancia de evaluación psicológica como un espacio donde abrir y discutir las implicancias de la donación tanto para el donante como para su entorno cercano.

Es interesante ver cómo han cambiado las significaciones asociadas a la donación con el paso del tiempo. Hertz¹² analiza en su estudio dos muestras, una del año 2003 y otra del 2017. En la muestra más reciente, la donación se efectuó bajo un sistema de *identidad abierta*, donde aparecía en los donantes un deseo de “transmitir los genes”, lo cual podría leerse como una consecuencia del cambio de paradigma (de anonimato a identidad abierta), mayor apertura o permeabilidad producto, en parte, de un mayor

acceso a la información genética, lo que ha llevado a postular el fin del anonimato.⁴⁴ Mientras que, en la muestra del 2003, donde la donación fue anónima, las significaciones se asociaban con la *donación de sangre*. Los donantes de ese grupo parecían mucho más preocupados por resguardar su identidad que los actuales.

Estudios comparativos en donantes de esperma y óvulos en los Estados Unidos y España^{45,46} demuestran que, mientras que los donantes de semen se perciben como “padres genéticos” de los nacidos, las mujeres que donan óvulos no comparten esta percepción.

Conclusiones

El estudio presentó los resultados de una encuesta administrada a 72 psicólogos que iniciaron, durante el 2020, una formación de posgrado en técnicas de reproducción humana asistida. El interés parte de la necesidad de formar psicólogos/as que conozcan las particularidades del ámbito —tanto legales como biomédicas— para poder articular un saber-hacer específico frente a la necesidad de los equipos asistenciales. Los escenarios propuestos (orientación a recep-

tores de gametos, donación intrafamiliar, criterios para la evaluación psicológica en donantes de semen) fueron trabajados a partir de dos claves: i) desde las significaciones asociadas a la genética reproductiva, y ii) desde pensar el género como una matriz de inteligibilidad.¹⁷

En sintonía con el cambio de paradigma que promueve la apertura y la transmisión del origen genético a los/as niños/as concebidos/as con gametos donados, se constató la necesidad de pensar un asesoramiento directivo. En el caso de la donación intrafamiliar, aparecieron algunas dificultades para diferenciar el alcance vinculante de las leyes, del Código Civil y Comercial y de los códigos de ética, dado que, si bien se trata de textos que normativizan las prácticas biomédicas, no lo hacen desde el mismo estatuto.

En el último caso, la mayoría de las participantes considera que las determinaciones de género han conducido a prestarle poca atención al donante de semen. Esto ha permitido esbozar algunas preguntas acerca de cómo se significa el acto de donar, interrogantes que serán objeto de nuevas indagaciones.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece especialmente a todas las personas que han participado de este estudio, a las instituciones que han hecho posible administrar la encuesta en los distintos espacios de formación de posgrado para profesionales psicólogos/as interesados/as por el ámbito de la reproducción humana asistida y a las colegas con quienes compartimos distintos espacios de reflexión acerca de nuestra práctica. También a los médicos, las médicas y demás profesionales de la salud que muy generosamente proveen espacios de intercambio y reflexión. Por último, al CONICET y al Instituto de Investigaciones de la Facultad de Psicología de la Universidad de Buenos Aires, sede de la investigación marco.

REFERENCIAS

1. Izzedin-Bouquet R. Psicología de la reproducción: de la infertilidad a la reproducción asistida. *Revista Científica Ciencia Médica*. 2011;14(2):31-4.
2. Uribe Larrea LM. El impacto psicológico de la infertilidad. *Papeles del psicólogo*. 2008;29(2):158-66.
3. Jurado RA, Moreno-Rosset C, Río CJ, Espada AA. Principales trastornos psicológicos asociados a la infertilidad. *Papeles del psicólogo*. 2008;29(2):167-75.
4. Domar AD. Impact of psychological factors on dropout rates in insured infertility patients. *Fertil Steril*. 2004;81(2):271-3.
5. Navés F, Wang, L, Pérez, D, Jurkowski, L, Barontini, G, Rossi, M. Capítulo 9 Guía para la evaluación y el asesoramiento psicológico a personas donantes de ovocitos. En: Lima N, Roosi M (comp.). *Desafíos actuales en la clínica de la reproducción humana asistida*. San Luis, Argentina: NEU, Nueva Editorial Universitaria; 2020.
6. Raes I, Ravelingien A, Pennings G. Donor conception disclosure: Directive or non-directive counselling? *J Bioeth Inq*. 2016;13(3):369-79.
7. Daniels K, Gillett W, Grace V. Parental information sharing with donor insemination conceived offspring: a follow-up study. *Hum Reprod*. 2009;24(5):1099-105.
8. Iturburu Rodríguez, M. Actualidad de la inscripción de los niños nacidos por TRHA. *Diario DPI Suplemento Derecho Civil, Bioética y Derechos Humanos*. 2017;28.
9. Albornoz Álvarez, C. Una mirada psicológica a la ovodonación y la alternativa de revelar o no la historia de concepción al futuro hijo. *Vox Juris*. 2014;28(2):51-66.
10. Bortoletto P, Farland LV, Ginsburg ES, Goldman RH. Public support for intergenerational oocyte donation in the United States. *Fertil Steril*. 2018;109(2):343-8.
11. Jadvá V, Casey P, Readings J, Blake L, Golombok S. A longitudinal study of recipients' views and experiences of intra-family egg donation. *Hum Reprod*. 2011;26(10):2777-82.
12. Hertz R. Donantes de espermatozoides en los Estados Unidos de América y las relaciones con su descendencia. *Rev Antropol Soc*. 2018;27(2):37.
13. Nelson MK, Hertz R. Pride and concern: differences between sperm and egg donors with respect to responsibility for their donor-conceived offspring. *New Genetics and Society*. 2017;36(2):137-58.
14. Papier S, Gorgoza S, Martínez G, Lorenzo F, Terrado G, Young E, Horton M, Andreatta E, Berta C, Grabia A, et al. Código de Ética en Reproducción Asistida. *Reproducción*. 2012;27:65-70.
15. Ley de acceso integral a los procedimientos y técnicas médico-asistenciales de reproducción médicamente asistida. Información legislativa. Ministerio de Justicia y Derechos Humanos. Presidencia de la Nación. Ley 26.862. 5 de junio de 2013. Disponible en <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/215000-219999/216700/norma.htm>
16. Aprobación Código Civil y Comercial de la Nación Argentina. Libro Segundo: Relaciones de familia. Título V: Filiación. Información legislativa. Ministerio de Justicia y Derechos Humanos. Presidencia de la Nación. Ley 26.994; 2015. Disponible en: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/235000-239999/235975/textact.htm>

17. Butler, J. El género en disputa. El feminismo y la subversión de la identidad. Programa Universitario de Estudios de Género. México Editorial: Paidós; 2001.
18. Barón, L, Koreck, A, Lancuba, S. Evaluación de las motivaciones de un grupo de donantes pagas en un programa de ovo-donación anónima. *Reproducción*.2009;49-54.
19. Wang, L, Pérez, D. La otra cara de las TRHA (técnicas de reproducción humana asistida): Las mujeres donantes. investigación cualitativa de carácter exploratorio. *Derecho de familia. Revista Interdisciplinaria de Doctrina y Jurisprudencia*. 2017;78: 261.
20. Ariza, L. “No pagarás”: el Consentimiento Informado como productor de solidaridad en la medicina reproductiva. *Ciencia, docencia y tecnología*. 2016;27(52):240-268.
21. Lima, N, Álvarez Plaza, C, Cubillos Vega, C. Donantes de ovocitos: análisis comparativo de dos muestras de Argentina y España sobre perfil de donantes, motivaciones y anonimato. *Política y Sociedad*. 2019;56(3), 603-622. <https://doi.org/10.5209/poso.59726>
22. Lima. N, Rossi, M, Kohen, N, Ormart, E. Resonancias de la donación de óvulos. Premio 2019 Facultad de Psicología de la Universidad de Buenos Aires. 2019: 11-30. Disponible en: http://www.psi.uba.ar/institucional/premio/2019/trabajos/donacion_ovulos.pdf
23. Herrera, M. La familia en la Constitución 2020 ¿Qué familia? En Gargarella R. (coord.): *La Constitución en 2020. 48 propuestas para una sociedad igualitaria*. Buenos Aires: Siglo XXI, 2011.
24. Herrera M, Salituri Amezcua MM. El derecho de las familias desde y en perspectiva de géneros. *Revista de Derecho*. 2017;14(49):42-75.
25. Godoy, C. Montajes familiares: síntoma, ficción y real. En Ormart (comp.): *Cuerpos y familias transformados por las técnicas de reproducción asistida*. Buenos Aires, Argentina: Letra Viva; 2018.
26. Straw C. ¿Autonomía de la voluntad en el derecho de las familias? Opiniones socio-jurídicas sobre filiación de usuarios de técnicas de reproducción humana asistida con donación de gametos y/o gestación por sustitución. *Revista Jurídica Universidad Autónoma de Madrid*. 2018;(38)2:247-270.
27. Romero, G. Capítulo 5 La heteronormatividad en las TRHA: maternidades lésbicas en construcción. En Lima y Romero (comp.): *Lógicas de la reproducción asistida. Deseos, Derechos y Demandas en tensión*. Buenos Aires, Argentina: Editorial Ascune; 2020.
28. Pasch LA. New realities for the practice of egg donation: a family-building perspective. *Fertil Steril*. 2018;110(7):1194-202.
29. Fernández, D. Guías para la admisión y asesoramiento psicológico en la donación y recepción de gametos donados. *Reproducción*. 2006:27-32.
30. Rivas Rivas AM, Jociles Rubio MI, Álvarez Plaza C. La intervención de “terceros” en la producción de parentesco: perspectiva de los/as donantes, las familias y la descendencia. *Un estado de la cuestión. Revista de Antropología Social*. 2018;27(2):221-45.
31. Moreno A, Díaz DG. Procesos emocionales en pacientes sometidos a técnicas de reproducción asistida. *Guías de evaluación, consejo, apoyo e intervención psicológica en reproducción asistida. Revista Iberoamericana de Fertilidad*. 2007:11-17.
32. Ariza L. La construcción narrativa de la infertilidad. *Mujeres que narran la experiencia*.

- riencia de no poder concebir. *Sexualidad, Salud y Sociedad*. 2014;(18):41-73.
33. Kirkman-Brown JC, Martins MV. 'Genes versus children': if the goal is parenthood, are we using the optimal approach? *Hum Reprod*. 2020;35(1):511.
 34. Jociles MI (editor). *Revelaciones, filiaciones y biotecnologías: una etnografía sobre la comunicación de los orígenes a los hijos e hijas concebidos mediante donación reproductiva*. Barcelona: Ediciones Bellaterra; 2016.
 35. Nabel A, Fernández D, Ugozzoli M, Briestra B, Papier S. ¿Cuántos niños nacidos por ovodonación conocen su modo de concepción? *Reproducción*. 2014;29(2):47-53.
 36. Maier AT, Provenza A, Paragis MP, Badii IC, Giambo L, Pla FG, Mastandrea P, Michel Fariña, JJ. Ovodonación y revelación del origen: representaciones sobre la importancia de comunicar el modo de concepción en psicólogos, médicos y legos. *Anuario de Investigaciones*. 2017;24:233-44.
 37. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Using family members as gamete donors or surrogates. *Fertil Steril*. 2012;98(4):797-803.
 38. Lima N, Defea, A. ¿Quién aparece en la foto? Coordinadas afectivo-emocionales del deseo de hijo. Congreso online de ética y cine 2020. Disponible en: <http://eticaycine.org/Vida-Privada-3599>
 39. Osés R. Reproducción asistida con semen de donante. ¿Qué cambió? *Reproducción*. 2017;32:22-9.
 40. Théry I. El anonimato en las donaciones de engendramiento: filiación e identidad narrativa infantil en tiempos de descasamiento. *Revista de Antropología Social*. 2009;18:21-42.
 41. Álvarez C. La búsqueda de la eterna fertilidad. *Altruismo y mercantilismo en la donación de semen y óvulos*. Jaén: Alcalá, 2008.
 42. Augé, LM. Criopreservación de ovocitos, una alternativa al congelamiento de embriones en pacientes infértiles. *Reproducción*. 2016;(31):96-108.
 43. Álvarez Plaza C. Sexo sin reproducción y reproducción sin sexo. *Sexualidad y salud reproductiva de los donantes de semen y óvulos*. *Revista de Dialectología y Tradiciones Populares*. 2015;70(2):469-84.
 44. Harper JC, Kennett D, Reisel D. The end of donor anonymity: how genetic testing is likely to drive anonymous gamete donation out of business. *Hum Reprod*. 2016;31(6):1135-40.
 45. Almeling R. *Sex cells: The medical market for eggs and sperm*. Berkeley: University of California Press, 2011.
 46. Álvarez Plaza CA. La materia humana en un alambique: nuevos modos de engendrar y la asimetría de la donación de semen y óvulos. En *Construyendo intersecciones: aproximaciones teóricas y aplicadas en las relaciones entre los ámbitos del parentesco y la atención a la salud en contexto intercultural*. Madrid, España: Ankulegi; 2008.

Registro Argentino de Fertilización Asistida (RAFA): datos 2018

Argentine Register of Assisted Fertilization (RAFA): 2018 data

Magíster María Eugenia Mackey,¹ Analista de sistemas Daniel Giordano, Dr. Gustavo Estofán,²
Dr. Carlos Morente,¹

INSTITUCIÓN DONDE SE REALIZÓ EL TRABAJO:

1 Centro Médico PROAR – Rosario, Argentina

2 CIGOR – Córdoba, Argentina

Resumen

Pregunta del estudio: ¿Cuáles fueron los resultados de los procedimientos registrados en el Registro Argentino de Fertilidad Asistida (RAFA) en el año 2018?

Diseño del Estudio: cohorte retrospectiva

Material y Métodos: se reportan los procedimientos registrados en el RAFA entre el 1 de enero de 2018 y el 31 de diciembre de 2018 y sus resultados. Se realiza un análisis multivariado para establecer la asociación entre el embarazo (determinado por la presencia de al menos un saco en el control ecográfico) en ciclos de alta complejidad realizados en fresco y posibles factores pronósticos, fijando la significancia estadística en $p < 0,05$. Se presentan los resultados de los procedimientos de ovodonación, descongelación de ovocitos y descongelación de embriones.

Resultados: 43 centros registraron los datos de 12229 ciclos iniciados en fresco de alta complejidad, con 7355 transferencias y 1690 embarazos (23%). En el análisis

Abstract

Study question: What were the results of the procedures registered in the Argentine Registry of Assisted Fertility (RAFA) in 2018?

Study Design: Retrospective Cohort

Material and Methods: the procedures registered in RAFA between January 1, 2018 and December 31, 2018 and their results are reported. A multivariate analysis is performed to establish the association between pregnancy (determined by the presence of at least one sac in the ultrasound control) in highly complex transfers performed in fresh and possible prognostic factors, setting the statistical significance at $p < 0.05$. The procedures of oocyte donation, oocyte thawing and embryo thawing are reported.

Results: 43 centers recorded data from 12,229 high-complexity fresh-started cycles, with 7,355 transfers and 1,690 pregnancies (23%). In the multivariate analysis, the age of the woman, the

multivariado la edad de la mujer, la transferencia en estadio de blastocisto, la técnica utilizada (FIV o ICSI), el tamaño del centro y la transferencia de dos embriones en blastocisto tuvieron un efecto significativo ($p < 0,05$) en la tasa de embarazo. La transferencia de tres embriones no tuvo un efecto estadísticamente significativo ($p > 0,05$). Se reportaron: 4257 procedimientos de ovodonación con 3137 transferencias en fresco y 1163 embarazos (37%), 500 procedimientos de descongelación de ovocitos con 387 transferencias y 124 embarazos (25%), y 8199 procedimientos de descongelación embrionaria con 8073 transferencias y 2433 embarazos (30%).

Conclusiones: en esta cohorte se presentaron factores asociados significativamente con el embarazo de ciclos en fresco relacionados con características de mujer: edad, con las decisiones clínicas: el estadio de desarrollo embrionario en la transferencia, la técnica utilizada y el número de embriones transferidos, y con la eficiencia de los centros relacionada con el número de procedimientos realizados.

transfer in the blastocyst stage, the technique used (FIV or ICSI), the size of the center and the transfer of two embryos into blastocyst had a significant effect ($p < 0.05$) on the rate of pregnancy. The transfer of three embryos did not show a statistically significant effect ($p > 0.05$). The following cycles were reported: 4257 oocyte donation procedures with 3137 fresh transfers and 1163 pregnancies (37%), 500 oocyte thawing procedures with 387 transfers and 124 pregnancies (25%), and 8199 embryo thawing procedures with 8073 transfers and 2433 pregnancies (30%).

Conclusions: in this cohort there were factors significantly associated with the pregnancy of fresh cycles related to the characteristics of the woman: age, clinical decisions: the stage of embryo development in the transfer, the technique used and the number of embryos transferred, and efficiency of the centers related to the number of procedures performed.

Introducción

El Registro Argentino de Fertilización Asistida (RAFA) comenzó en el año 2004 recabando los datos de 11 centros de reproducción asistida de la República Argentina, con un reporte de 2181 procedimientos agrupados por centro¹. Desde esa fecha se han ido incorporando numerosos centros con una cantidad muy importante de casos, que permiten contar hoy con una información valiosa para conocer la evolución y la situación actual de la reproducción asistida en la Argentina. En la actualidad el RAFA cuenta con un aplicativo web en el que se registran los datos de cada procedimiento².

En este artículo se presentarán los datos correspondientes a los procedimientos del año 2018, reportando información sobre las características y los resultados de los procedimientos de fertilización asistida de alta complejidad.

Material y Métodos

Se recabaron los datos de los ciclos iniciados entre el 1 de enero de 2018 y el 31 de diciembre de 2018, correspondientes a todos los centros que aportaron información al RAFA durante ese período, y los resultados de esa cohorte.

Se evaluaron las técnicas utilizadas, la edad de la mujer, el origen de los gametos, el estadio de desarrollo embrionario y la cantidad de embriones transferidos en los procedimientos en fresco. Se realizó un análisis multivariado para evaluar el efecto de las variables pronósticas en el resultado de embarazo (determinado por la presencia de al menos un saco en el control ecográfico) por transferencia, considerando significancia estadística al valor de $p < 0,05$.

Resultados

Los centros que aportaron datos al registro argentino en 2018 fueron 43 (Tabla 1), con un total de 12229 ciclos iniciados en fresco.

La técnica más utilizada en estos casos fue ICSI ($n=9047$, 74%) seguida por FIV ($n=3022$, 25%) y fueron reportados como FIV/ICSI 153 procedimientos (1%); sólo 8 casos correspondieron a GIFT o TET (Fig. 1). En el 60% ($n=7355$) de los ciclos iniciados, se realizó la transferencia de al menos un embrión en fresco, 4% ($n=442$) se reportaron como cancelaciones y de los ciclos no transferidos ($n=4425$) el 63% ($n=2769$) finalizó con la criopreservación de la totalidad de los embriones obtenidos. (Figura 2)

En 1690 casos de los ciclos transferidos se detectó la presencia de al menos un saco en el control ecográfico, resultando una tasa de embarazo en fresco por transferencia de 23%, y un total de partos con al menos un nacido vivo de 1224 con una tasa por transferencia igual a 17%. (Figura 3).

La tasa de implantación en fresco calculada como el cociente entre la suma de sacos detectados por ecografía ($n=1930$) y la suma de embriones transferidos ($n=11907$) fue de 16,2%.

Clasificando a las mujeres según el grupo etario al que pertenecían, las mujeres menores a 35 años fueron 2936 (24,5%) y presentaron una tasa de embarazo de 31%, 5167 (43%) tenían entre 35 y 39,9 años registrando una tasa de embarazo de 26%, y las mujeres de 40 años o más fueron 3901 (32,5%) con una tasa de embarazo de 14%. (Figura 4). Al comparar la tasa de embarazo por transferencia en las mujeres entre 35 y 39,9 años con respecto a las menores a 35 el Riesgo Relativo fue: $RR=0,83$ IC 95% (0,76 – 0,91), en las mujeres de 40 años o más con respecto a las menores de 35 años: $RR=0,45$

Tabla 1- Centros que aportaron datos en 2018

CEGYR	CIMER
CER	COLABIANCHI
CERFH	CREAR
CIGOR	CREO
CRECER	FERTILITY PATAGONIA
INSTITUTO GAMMA. CENTRO DE MED. REP.	GESTANZA
FECUNDART	GESTAR
FECUNDITAS	ITFER
FERTILAB	IUMER
FERTILIA	MATER
FERTILIDAD SAN ISIDRO	PERINAT
HALITUS	PREFER
HAVVA SRL	PROAR
HOSPITAL ITALIANO	PROCREARTE
IFER	PROCREARTE RAFAELA
IN VITRO BUENOS AIRES	REPRODUCIR
FERTYA INSTITUTO DE MED. REP.	SARESA
NASCENTIS	SEREMAS
PREGNA	INSTITUTO Ntra Sra de las MERCEDES
VITAE MEDICINA REPRODUCTIVA	CLINICA DE REPRODUCCION VIDAS
ALBOR	INSTITUTO VITA
CENTRO DE REPRODUCCION	

IC95% (0,40 – 0,51) y en las de 40 años o más con respecto a las mujeres entre 35 y 39,9 años: RR=0,54 IC95% (0,49 – 0,61).

Todas las comparaciones entre los distintos grupos etarios fueron estadísticamente significativas ($p < 0,0001$) (Tabla 2).

Figura 1- Técnicas utilizadas

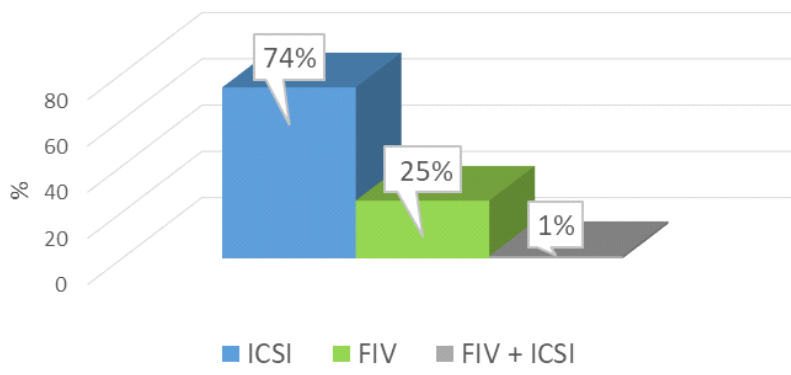


Figura 2- Resultados de los procedimientos

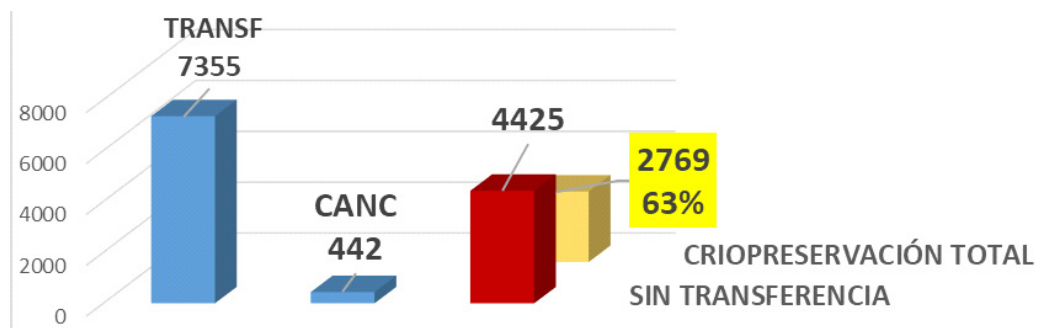


Figura 3- Resultados neonatales

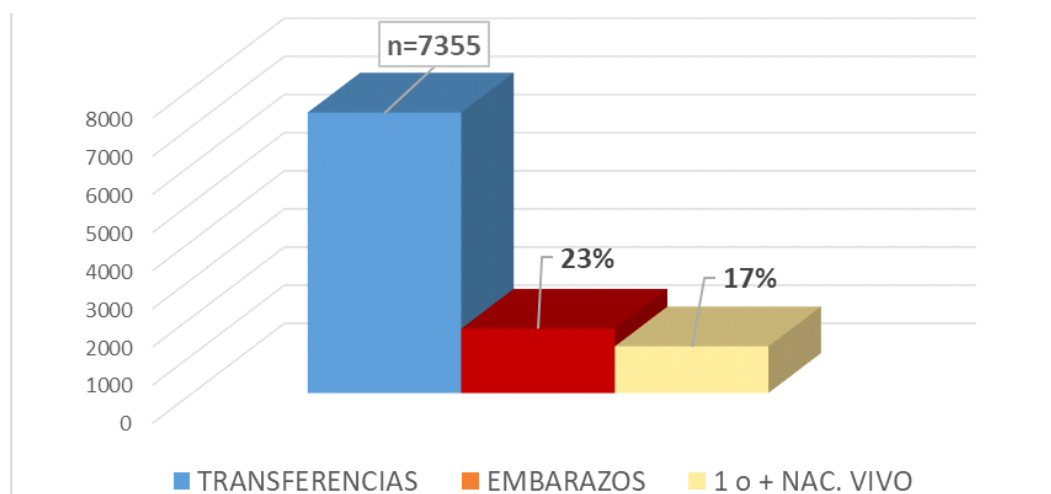
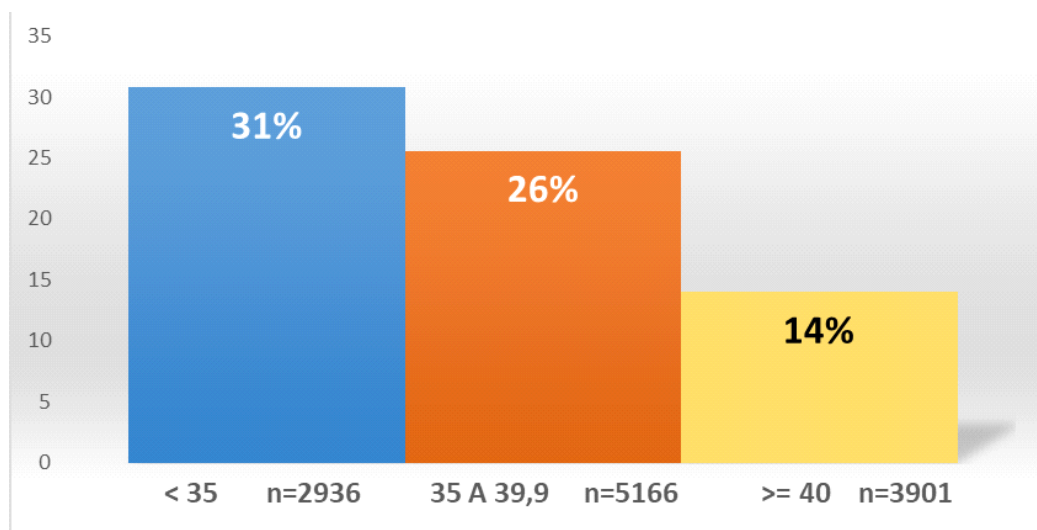


Figura 4- Tasa de embarazo por saco y trans. según grupo etario

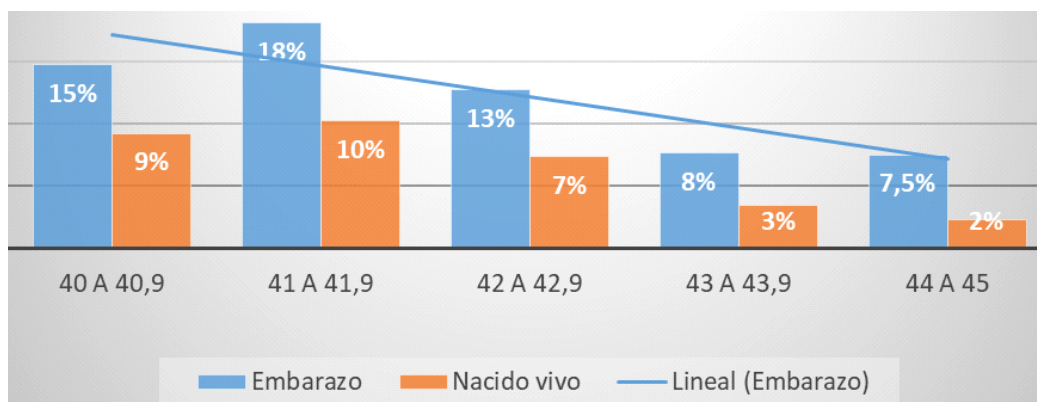


IC 95%	RR (IC 95%)
1	
0,83 (-0,91)*	1
0,45 (-0,51)*	0,54 (0,49-0,61)*

En las mujeres de 40 años o más, se observa una tendencia lineal negativamente significativa: $p < 0,0001$ y a partir de los 43 años se observa un descenso más

pronunciado en la tasa de nacidos vivos con respecto a la tasa de embarazo (Figura 5).

Figura 5- Tasas de embarazo y de al menos en nac. vivo en mujeres de 40 años o más



Al considerar el origen del semen no se observó una diferencia significativa ($p=0,2$) en la tasa de embarazo entre las muestras homólogas ($1508/6609=23\%$) y las heterólogas ($180/731=25\%$).

El número de embriones transferidos más frecuente fue de dos (55%), seguido de uno (40%), resultando infrecuente la transferencia de tres embriones (5%), con una distribución similar en los tres grupos formados según la edad de las mujeres.

El número y la tasa de embarazo por grupo etario según el número de embriones transferidos se presentan en la Figura 6, y

los embarazos múltiples asociados a estos embarazos en la Figura 7.

Las transferencias en estadio de blastocisto presentaron una tasa de embarazo consistentemente mayor con respecto a las transferencias en división temprana en los distintos grupos etarios.

Al clasificar los centros según el número de procedimientos iniciados (<100 , $100-500$, >500), se aprecia un aumento significativo en la mediana de la tasa de embarazo a medida que aumenta el número de procedimientos de los centros ($p < 0,05$) (Figura 9).

Figura 6 - Embarazo según embriones trasferidos y edad

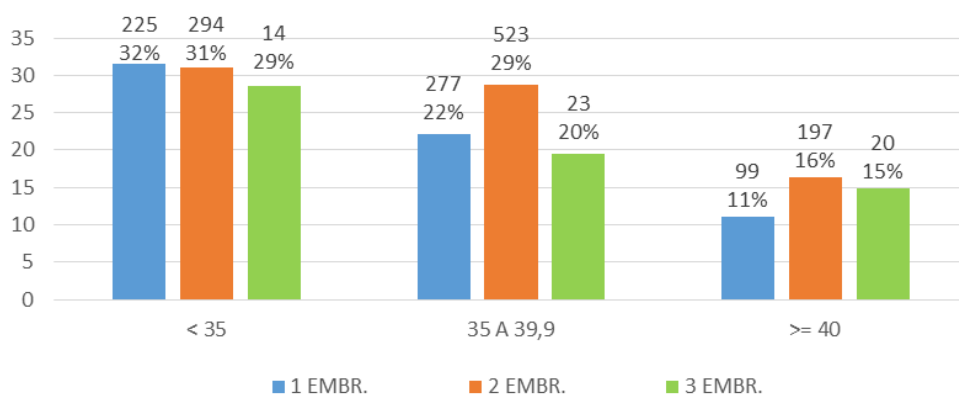


Figura 7 - Tasa de embarazo múltiple por edad y embr. transf.

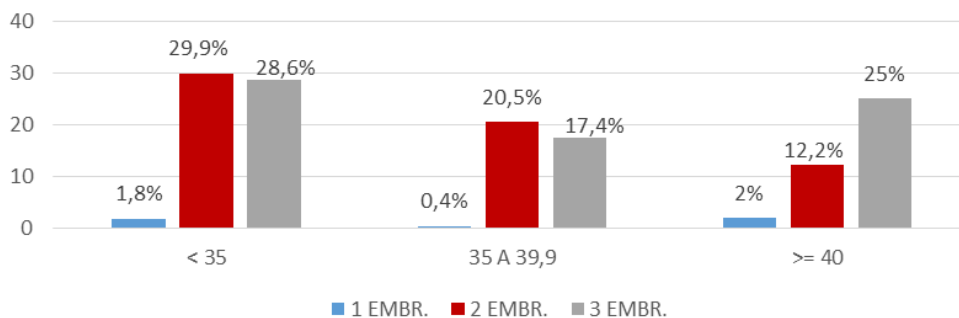


Figura 8- Tasa de embarazo por edad y desarrollo embrionario

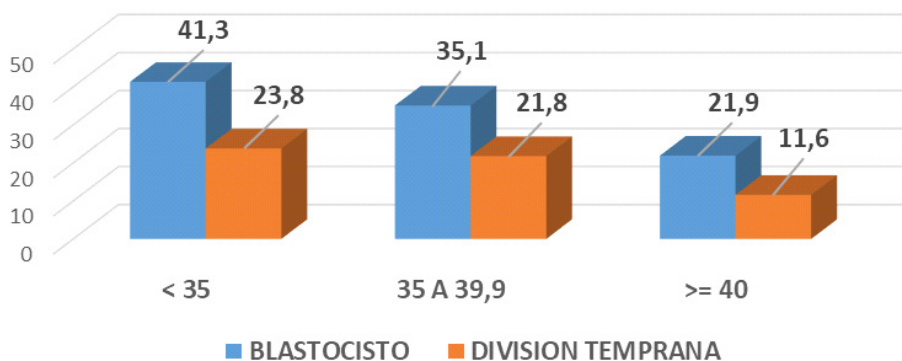
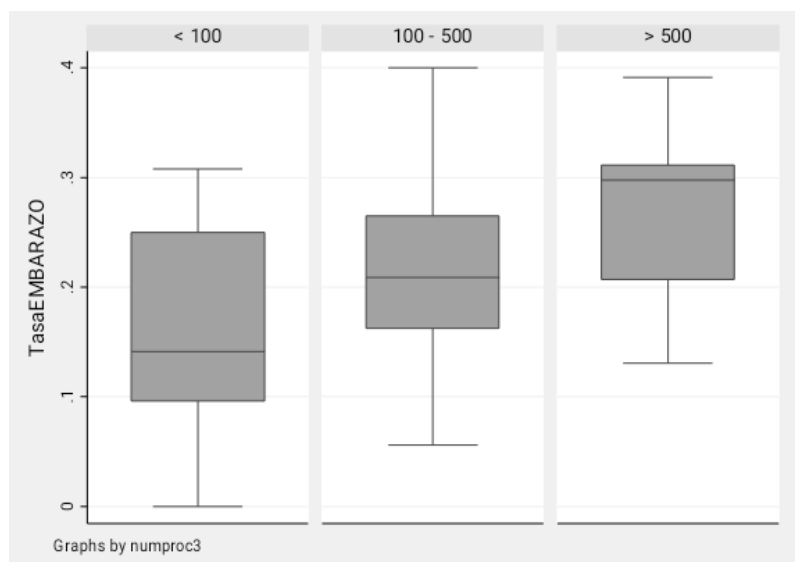


Figura 9- Tasa de embarazo según el número de procedimientos de cada centro



Al realizar un análisis multivariado para determinar la asociación entre los factores evaluados y el embarazo por transferencia, las categorías etarias, la transferencia en blastocisto, la técnica utilizada y el tamaño del centro muestran un efecto estadísticamente significativo. En cuanto al número

de embriones transferidos: la transferencia de tres embriones con respecto a uno no presenta significancia estadística y la transferencia de dos embriones transferidos con respecto a uno en blastocisto tiene un efecto estadísticamente significativo (Tabla 3).

Tabla 3- Análisis multivariado de regresión logística para embarazo por transferencia

	Odds Ratio	P	Int. conf.	95%
Blastocisto vs división temprana	0,33	0,000	0,27-	0,41
2 Embriones transferidos vs 1	1,21	0,053	1,00-	1,46
3 Embriones transferidos vs 1	1,89	0,303	0,57-	6,30
2 embr. transf. vs 1 en blastocisto	1,60	0,001	1,23-	2,10
3 embr. transf vs 1. en blastocisto	0,88	0,843	0,25-	3,10
ICSI vs FIV	1,26	0,003	1,08-	1,46
Num procedim. 100-500 vs <100	1,41	0,003	1,13-	1,77
Num procedim. >500 vs <100	1,78	0,000	1,43-	2,22
Edad 35 - <40 vs < 35	0,82	0,005	0,71-	0,94
Edad ≥40 vs <35	0,39	0,000	0,33-	0,47

Se realizaron 4257 procedimientos de ovodonación, con una transferencia en fresco en 3137 (74%) casos. Se registraron 1163 embarazos (37%) y 834 se reportaron con al menos un nacido vivo (27%) por transferencia. De los 1117 procedimientos de ovodonación en los que no se realizó transferencia, 927 (83%) correspondieron a congelación embrionaria total.

El estadio de desarrollo embrionario en las transferencias de ovodonación fue blas-

tocisto en 1735 casos con 724 embarazos (41,7%) y 1162 casos en división temprana con 329 embarazos (28,3%), representando una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,00001$). 229 transferencias correspondientes a un centro registraron el estadio de desarrollo embrionario en forma incorrecta y no pudieron ser evaluados. Los resultados de los embarazos por transferencia y los embarazos múltiples de ovodonación se presentan en la Figura 10 y la Tabla 4.

Figura 10- Tasa de embarazo y multigestación en ovodonación

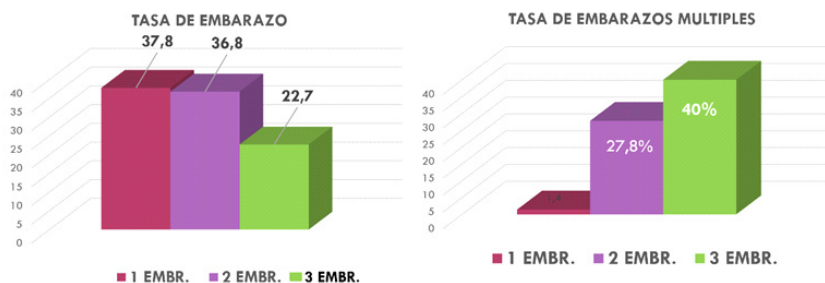


Tabla 4- Tasa de embarazo y multigestación en ovodonación

	Transferencias	Embarazos	EMB/TRANSF	Múltiples	MULT/EMB
1 Embrión	1527	577	37,8%	8	1,4%
2 Embriones	1536	565	36,8%	157	27,8%
3 Embriones	66	15	22,7%	6	40,0%
	3129	1157	37,0	171	14,8

Se registraron 500 procedimientos de descongelación de ovocitos, reportados por 31 centros, con un total de 387 transferen-

cias y 124 embarazos (32%). Los resultados y los motivos de la congelación se describen en la Tabla 5 y la Figura 11.

Figura 11- Descongelación de ovocitos: Tasa de embarazo según indicación

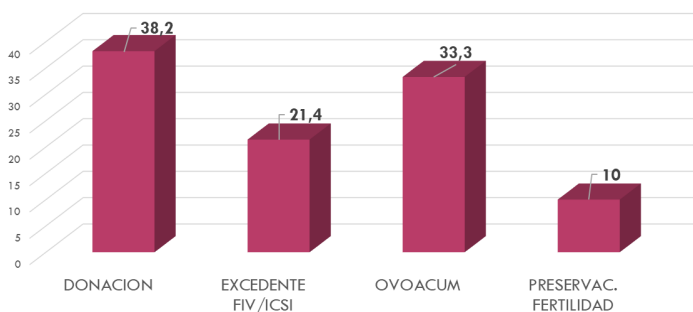


Tabla5- Descongelación de ovocitos: Tasa de embarazo según indicación

	ROCEDIM.	TRANSFERENCIA	EMBARAZO	TASA EMB
DONACION	347	272	104	38,2%
EXCEDENTE FIV/ICSI	71	56	12	21,4%
OVOACUM	11	9	3	33,3%
PRESERVAC. FERTILIDAD	71	50	5	10%
TOTAL	500	387	124	32,0%

Fueron reportados 8199 procedimientos de descongelación embrionaria con un total de 8073 transferencias y 2433 embarazos (30,1%). El origen de los embriones y sus resultados se describen en la Figura 12 y la Tabla 6.

Figura 12- Descongelación embrionaria: Tasa de embarazo según el origen de los embriones

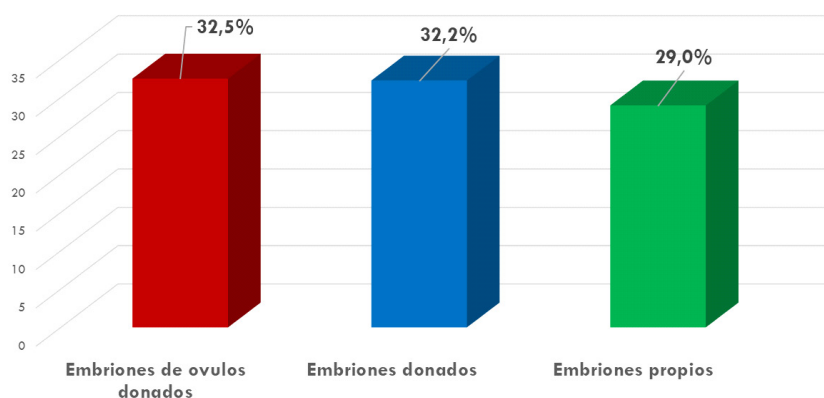


Tabla 6- Descongelación embrionaria: Tasa de embarazo según el origen de los embriones

	TRANSFER.	EMBARAZO	TASA EMB
Embriones de óvulos donados	2615	849	32,47
Embriones donados	90	29	32,22
Embriones propios	5368	1555	28,97
TOTAL	8073	2433	30,1

Discusión

En este artículo analizamos la casuística y resultados de los Centros que reportaron al RAFA en el año 2018, concluyendo que se presentaron factores significativos en el resultado del embarazo relacionados con la mujer: edad, con decisiones clínicas: el estadio de desarrollo embrionario en la transferencia, la técnica utilizada (FIV o ICSI) y el

número de embriones transferidos, y con la eficiencia de los centros relacionada con el número de procedimientos realizados.

Haciendo algunas comparaciones referenciales con los datos publicados en el 2014 por el mismo registro, en el 2018 se presentan 43 Centros con 12230 ciclos efectuados, con un 25% de FIV, y en el 2014 fueron 35 centros con 11129 ciclos, de los cuales la

FIV ocupó el 15%. La tasa de embarazo por transferencia en fresco en el año 2018 fue 23% y en el año 2014 resultó 27%.

En cuanto a la edad de la mujer, siendo un factor determinante en la probabilidad de embarazo, la distribución etárea de las pacientes en el 2018 presentó 32,5% de mujeres de 40 años o más, versus 29% en el año 2014, representando un aumento de 12%. El incremento de la cantidad de pacientes en este grupo se viene observando consistentemente desde el año 2004, en el que sólo el 20% de las mujeres tenían 40 años o más.^{1,3,4}

Al analizar los resultados de las mujeres de mayor edad en los registros del 2018, se observa que a partir de los 43 años el porcentaje de nacidos vivos disminuye a menos del 40% de los embarazos, mientras que en las mujeres entre 40 y 42 años esta relación supera el 50%.

Cuando se evalúan los resultados logrados según el número de embriones transferidos en el análisis multivariado, las tasas de embarazo no se incrementan significativamente al comparar la transferencia de 1 y 3 embriones, con un aumento importante en la tasa de multigestación. Con respecto a la transferencia de dos embriones presenta un aumento significativo con respecto a la transferencia de un único embrión en el estadio de blastocisto.

Una diferencia que surge en el análisis del 2018, fue que la tasa de embarazo mejoró según el número de ciclos realizados por cada centro: < a 100 ciclos, de 100 a 500 ciclos y en los mayores a 500 ciclos anuales.

Tal vez la mayor estructura necesaria para asistir a los pacientes determine mayores alcances en los resultados.

En ovodonación, los resultados de embarazo, fueron similares a los del 2014 y se observó una diferencia significativa en las gestaciones alcanzadas al transferir blastocistos comparadas con las realizadas en estadios de división temprana.

En el 2018, los resultados de embarazo post criopreservación y descongelación de ovocitos, presentaron una tasa menor para el grupo de preservación de la fertilidad, 10%, comparada con las otras indicaciones de la criopreservación. La tasa de éxito lograda con embriones descongelados y transferidos fue similar para las distintas situaciones clínicas analizadas.

De lo expuesto se concluye que en los últimos 4 años el reporte de datos al RAFA siguió creciendo, con leves diferencias en las tasas de embarazo y mayor edad en las mujeres, y una menor cantidad de embarazos múltiples debido a un menor número de embriones transferidos. Se han incrementado los ciclos de FIV, aspecto valioso que nos ubica dentro de las tendencias mundiales de buena práctica. Aún queda por explorar con mayor número de ciclos, las bajas tasas de embarazo en la criopreservación ovocitaria de la fertilidad.

En un futuro, el RAFA agregará los resultados con biopsias preimplantacionales, estudios de cavidad uterina y otras alternativas monoparentales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mackey María Eugenia, MSc. Presentación RAFA: Registro Fertilización Asistida 2004 – 2014. Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva. SAMeR. [www.samer.org.ar/Info para profesionales/Datos RAFA](http://www.samer.org.ar/Info_para_profesionales/Datos_RAFA)
2. Giordano Daniel. Presentación RAFA: Aplicativo web – RAFA. Instructivo de uso general del sistema. Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva. SAMeR. [www.samer.org.ar/Info para profesionales/Datos RAFA](http://www.samer.org.ar/Info_para_profesionales/Datos_RAFA)
3. Mackey María Eugenia, MSc. Presentación RAFA: Registro Fertilización Asistida 2015 – 2016. Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva. SAMeR. [www.samer.org.ar/Info para profesionales/Datos RAFA](http://www.samer.org.ar/Info_para_profesionales/Datos_RAFA)
4. Dr. Morente Carlos, Mag. Mackey María Eugenia. Presentación RAFA: Registro Fertilización Asistida 2017. Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva. SAMeR. [www.samer.org.ar/Info para profesionales/Datos RAFA](http://www.samer.org.ar/Info_para_profesionales/Datos_RAFA)

Ser o no ser; en embriones euploides, ¿el desarrollo lento realmente importa?

To be or not to be; in euploid embryos, does slow development really matter?

Veiga M., Florencia; Velasco, Melina; Lotti, Bárbara; Giordana, Santiago; Neuspiller, Fernando.

INSTITUCIÓN DONDE SE REALIZÓ EL TRABAJO: IVI RMA - Buenos Aires. Av. Del Libertador 5962 (CP 1428) Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA). Buenos Aires. Argentina.

Resumen

Pregunta de estudio: ¿Los embriones euploides de día 5 (D5) tienen mayor potencial de implantación que los embriones euploides de día 6 (D6)?

Respuesta resumida: Los embriones euploides de día 5 y 6 presentan similares tasas de gestación e implantación.

Lo que ya se sabe: El cultivo de embriones hasta la etapa de blastocisto es una estrategia de selección embrionaria que ayuda a optimizar los tratamientos de reproducción asistida. Idealmente, los embriones deberían alcanzar el estadio de blastocisto en el quinto día de cultivo, sin embargo, existe un subgrupo de embriones que presenta un desarrollo más lento, razón por la cual debemos extender su cultivo hasta el sexto día. La pregunta que surge frente a esta situación es si estos embriones tienen igual potencial de implantación.

Diseño del estudio: Estudio retrospectivo, comparativo, observacional, de centro único.

Abstract

Study question: do D5 euploid embryos have higher implantation rate than D6 euploid embryos?

Summary response: D5 and D6 euploid embryos have similar pregnancy and implantation rates.

What is already known: embryo culture to the blastocyst stage is an embryo selection strategy that optimize assisted reproduction treatments. Ideally embryos should reach blastocyst stage on the fifth day of culture, however, there is a group that show a slower development. This is the reason why we should extend their culture until day six. The question in this situation is whether these embryos have equal potential for implantation.

Study design: single-center observational, retrospective and comparative study. Clinical results of 318 cycles of cryopreserved euploid embryos transferred in D5 or D6 were evaluated during the period from January 01, 2017 to June 30, 2020.

Materiales y métodos: Se evaluaron los resultados clínicos de 318 ciclos de transferencias de embriones euploides criopreservados en D5 o D6, transferidos en ciclos de transferencia de un único embrión (Single Embryo Transfer, SET).

Resultados: El análisis de nuestros resultados evidencia que los embriones euploides de D5 vs. D6 no muestran diferencias significativas en las tasas de sobrevida, de gestación, de implantación y de nacido vivo. Sin embargo, los embriones euploides de D6 presentan mayor tasa de aborto en relación con los embriones de D5.

Limitaciones del estudio: El número de casos analizados es reducido. No se tuvo en cuenta la morfología embrionaria para el análisis de los resultados.

Implicancias de los hallazgos: Basados en los resultados presentados, la transferencia de embriones euploides de D5 o D6 conduce a los mismos resultados de implantación y nacido vivo, sin embargo, la tasa de aborto es mayor en transferencias de embriones de D6.

PALABRAS CLAVES

Blastocisto, euploide, vitrificación, tasa de supervivencia, transferencia de un solo embrión, nacimiento vivo..

Materials and Methods: clinical results of 318 cycles of cryopreserved euploid embryos transferred in D5 or D6 transferred in SET cycles were analyzed.

Results: our results show that the rates of survival, pregnancy, implantation and live birth of D5 and D6 euploid embryos are not significantly different. However, D6 euploid embryos have a higher miscarriage rate than day 5 embryos.

Study limitations: reduced number of cases. Embryo morphology was not taken into account.

Implications of findings: based on the results presented, the embryo transfer of euploid of D5 or D6 embryos leads to the same implantation and live birth rates, however D6 embryos have more potential to generate a miscarriage.

KEYWORDS

Blastocyst – vitrification - survival rate - single embryo transfer - live birth - euploid.

Introducción

En las primeras etapas del desarrollo embrionario, los embriones atraviesan varios ciclos de división y diferenciación celular para formar el blastocisto, estadio embrionario alcanzado entre el quinto y sexto día de desarrollo embrionario luego de la fecundación.

A principios de la década de 1990, se adquirió mayor conocimiento acerca de los requerimientos del embrión en desarrollo, lo que permitió introducir cambios que mejoraron las condiciones de cultivo e incrementaron la tasa de blastulación. Con estos cambios se logró implementar la transferencia de embrión único o *Single Embryo Transfer* (SET) como estrategia de transferencia y, al mismo tiempo, mejorar los resultados gestacionales, así como también disminuir la tasa de embarazos múltiples. No obstante, se preservan menos cantidad de embriones, pero con mayor potencial de implantación. Por lo dicho, el objetivo principal del cultivo a blastocisto es lograr una mejor selección embrionaria y una mejor sincronidad con el desarrollo endometrial, y optimizar así los ciclos de Técnicas de Reproducción Asistida (TRA).¹ Son muchas las publicaciones que han logrado demostrar mejores tasas de implantación y embarazo al transferir blastocistos en comparación con embriones en estadio de clivaje.^{2,5}

Como fue expresado anteriormente, si bien la mayoría de los embriones alcanza el estadio de blastocisto en el quinto día del desarrollo, existe un subgrupo de embriones con un desarrollo un poco más lento, que alcanza dicho estadio recién en el sexto día e incluso en el séptimo día de desarrollo. Existen numerosos estudios publicados que evalúan el potencial de implantación de blastocistos de día 5 (D5) en comparación con los de un desarrollo más tardío, día 6 (D6). Sin embargo, los resultados son heterogéneos y contradictorios.^{6,10}

El mejor modelo para la evaluación de los resultados de FIV en embriones de D5 y D6 resulta ser la transferencia de embriones euploides, así como también la transferencia de embriones provenientes de ciclos de ovodonación con factor masculino normal. De esta manera, evitamos el impacto de factores intrínsecos a la misma causa de infertilidad que puedan afectar la calidad embrionaria y sesgar nuestras conclusiones.

Con el objetivo de determinar si existen diferencias en los resultados de TRA cuando transferimos embriones de D5 o de D6, nos propusimos evaluar las Tasas de Gestación (TG), Implantación (TI), aborto clínico y Recién Nacido Vivo (RNV) en pacientes que realizaron transferencias de embriones euploides de D5 y de D6.

Objetivo

El objetivo principal del siguiente estudio consiste en evaluar si existen diferencias en las tasas de implantación y de RNV en ciclos de transferencias de embrión único euploide criopreservado en D5 vs. D6 y en comparar las tasas de sobrevivencia embrionaria luego de la desvitrificación de ambos grupos, las tasas de gestación y de aborto clínico.

Metodología

Se realizó un estudio retrospectivo, comparativo, observacional, de centro único. La población de estudio fueron las pacientes que realizaron transferencias de embriones euploides congelados en D5 y D6, provenientes de un ciclo previo con ovocitos propios o donados. Se excluyeron los ciclos con factor masculino severo o con FISH (*Fluorescent In Situ Hybridization*) anormal de espermatozoides y las muestras criopreservadas y de biopsia testicular. También fueron excluidos todos aquellos ciclos con indicación de test genético preimplantacional (PGT) por anomalías estructurales (PGT-

SR) o enfermedades monogénicas (PGT-M). Se analizaron ciclos de pacientes que concurren a la clínica IVI-Buenos Aires entre el 1 de enero de 2017 y el 30 junio 2020.

Tanto las pacientes que hicieron ciclos con ovocitos propios como las donantes realizaron estimulación ovárica con protocolo de antagonistas a dosis diaria con esquema flexible. Para ello, luego de una ecografía basal (Equipo Voluson 730 ProV) entre el día 1 y 3 del ciclo, se inició la estimulación con gonadotrofinas según la edad y la reserva ovárica de las pacientes (Gonal-F®, Merck; Pergoveris®, Merck; Menopur®, Ferring). En pacientes menores de 35 años y normorrespondedoras, se utilizó esquema de FSHr en dosis de 150 UI/d o 225 UI/d. En pacientes con baja reserva ovárica o mayores de 35 años, se utilizó FSHr/LHr o FSHr con hMG-HP en dosis de 150 UI/d a 300 UI/d.¹¹ Se realizó el seguimiento ecográfico habitual. El antagonista de GnRH (Cetrotide®, Merck) se inició con al menos un folículo de 14 mm y se realizó inducción de la ovulación con dos o más folículos mayores o iguales de 18 mm, utilizando agonistas de GnRH (Gonapeptyl Daily®, Ferring), HCGr (Ovidrel®, Merck) o doble *triggering* (Gonapeptyl Daily®, Ferring; Ovidrel®, Merck) según protocolo.¹²

La punción ovárica se realizó 36 horas luego de la inducción y bajo control ecográfico con aguja de 18G – 330 mm (Wallace®; Cooper Surgical).

Los complejos cumulus-ovocitos, obtenidos por punción folicular, fueron lavados en medio GTH (LifeGlobal®, 37 °C) y luego incubados en medio GTF (LifeGlobal®, 37 °C, 5% CO₂). A las tres horas de su obtención, estos fueron desnudados mecánicamente y enzimáticamente. La técnica de ICSI se realizó entre las cuatro y seis horas luego de la punción. Los ovocitos inyectados se incubaron en medio GGT (LifeGlobal®) bajo aceite mineral SAGE. A las 16-18 h, se evaluó la

fecundación. Esta fue considerada normal cuando se observó la presencia de dos pronúcleos y dos cuerpos polares. Los embriones fueron cultivados individualmente en gotas de 50 µl de medio GGT (LifeGlobal®) desde el día uno hasta el D5 sin interrupción y se evaluaron morfológicamente según los criterios ASEBIR (2015).¹³ Se consideraron viables aquellos embriones que presentaron clasificación A, B o C. Estos fueron vitrificados y desvitrificados por medio de la técnica de Kitazato® según las indicaciones del fabricante. En el día tres del desarrollo embrionario, se realizó *hatching* asistido (AH) y, a los 5 o 6 días del desarrollo embrionario, fueron biopsiados mediante la técnica con láser (OctaxEyeWare®, v 2.2.0.269).

Para la transferencia embrionaria, se realizó preparación endometrial con valerato de estradiol en dosis crecientes (Progynova®; Bayer).¹⁴

Se realizó el primer control ecográfico entre los días 8 y 10 de preparación endometrial. Con endometrio trilaminar (grosor ≥ 7 mm y patrón tipo A) y niveles séricos de progesterona menores o iguales de 1,2 ng/ml,¹⁵ se agregó suplementación de progesterona micronizada vía vaginal en dosis de 800 mg/día, durante cinco días (Mafel®; Raymos,). La transferencia embrionaria se llevó a cabo bajo control ecográfico con catéter Wallace®.

Pasados 12 días de la transferencia embrionaria, se realizó dosificación en sangre de beta-gonadotrofina coriónica (β-HCG) para determinar el embarazo. Con resultado positivo, se continuó con la sustitución hormonal por la misma vía y en la misma dosis, hasta las 10 semanas de gestación. Se realizó el primer control ecográfico en la semana 5 para evaluar la presencia de saco gestacional. En la semana 6/7, se determinó la actividad cardíaca; posteriormente, la paciente se derivó a consulta obstétrica y se realizó su seguimiento hasta el nacimiento.

Se calculó la tasa de sobrevida embrionaria luego de la desvitrificación, así como también las tasas de gestación, implantación, RNV y de aborto clínico.

Los datos fueron analizados usando el test de Fisher. Un valor $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el paquete estadístico GraphPad Prism v6.01 (GraphPad Software, Inc.).

Resultados

Se desvitrificaron 322 embriones euploides de D5 y D6 (D5: 195 y D6: 127) prove-

nientes de 318 ciclos de ICSI con PGT-A, para ser transferidos en ciclos de SET.

Se transfirieron un total de 316 embriones; 122 embriones derivados de ciclos de Ovodonación (OD) y 194 embriones de ciclos con ovocitos propios.

Se analizó la sobrevida embrionaria luego de la vitrificación/desvitrificación de embriones de D5 y D6, provenientes de ambos ciclos. Los resultados no presentan diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) en ninguno de los casos. Los datos de sobrevida embrionaria se presentan en la *Tabla 1*.

Tabla 1

	D5 (n)	D6 (n)	P
Propios Tot.	98,31 (116/118)	98,73 (78/79)	NS
Propios <37	100 (44/44)	100 (13/13)	NS
Propios ≥37	97,30 (72/74)	98,48 (65/66)	NS
OD	98,70 (76/77)	95,83 (46/48)	NS

Tasa de sobrevida de embriones euploides descongelados de D5 vs. D6 en ciclos de SET, de embriones provenientes de ciclos de ICSI con ovocitos propios de pacientes <37 años, mayores o iguales de 37 años y de ciclos de ovodonación (OD).

Cuando se analizó la TG, los resultados muestran que los embriones euploides de D5 de ciclos de OD y de ovocitos propios (<37 y ≥37 años) presentan similares tasas de gestación que los embriones descongelados de D6 (TG OD: D5: 61,84% vs. D6: 54,35%, $p > 0,05$; TG <37 años: D5: 68,18% vs. D6: 53,85%, $p > 0,05$; TG ≥ 37 años: D5: 59,72% vs. D6: 60,00%, $p > 0,05$) (*Tabla 2*). De la misma manera se observan resultados similares cuando analizamos TI de embriones vitrificados/desvitrificados para los grupos de trabajo (TI OD: D5: 56,58% vs. D6: 47,83%; TI <37 años: D5: 56,82% vs. D6:

53,85%; TI ≥37 años: D5: 51,39% vs. D6: 55,38%), lo cual demuestra que no existen diferencias en las tasas de gestación e implantación cuando se transfieren embriones euploides de D5 o D6 vitrificados/desvitrificados (*Tabla 2*).

Asimismo, los resultados para la de tasa de RNV, calculados al momento del presente trabajo, tampoco presentan diferencias significativas entre los grupos analizados (RNV OD: D5: 38,33% vs. D6: 23,26%, $p > 0,05$; RNV <37 años: D5: 40,00% vs. D6: 41,67%, $p > 0,05$; RNV ≥ 37 años: D5: 22,92% vs. D6: 35,71%, $p > 0,05$) (*Tabla 2*).

Tabla 2

		Propios <37	Propios ≥37	OD
TG	D5 ⁽ⁿ⁾	68,18 ^(30/44)	59,72 ^(43/72)	61,84 ^(47/76)
	D6 ⁽ⁿ⁾	53,85 ^(7/13)	60,00 ^(39/65)	54,34 ^(25/46)
TI	D5 ⁽ⁿ⁾	56,82 ^(25/44)	51,39 ^(37/72)	56,58 ^(43/76)
	D6 ⁽ⁿ⁾	53,85 ^(7/13)	55,38 ^(36/65)	47,83 ^(22/46)
RN	D5 ⁽ⁿ⁾	40,00 ^(16/40)	22,92 ^(11/48)	38,33 ^(23/60)
	D6 ⁽ⁿ⁾	41,67 ^(5/12)	35,71 ^(20/56)	23,26 ^(10/43)

Tasas de Gestación (TG), Implantación (TI) y Recién Nacido (RN) de embriones euploides descongelados de D5 vs. D6 en ciclos de SET. Embriones provenientes de ciclos de ICSI con ovocitos propios de pacientes <37 años, mayores o iguales de 37 años y de ciclos de ovodonación (OD).

Por otro lado, cuando analizamos la tasa de aborto clínico en pacientes mayores de 37 años, vemos que esta es mayor cuando transferimos embriones de D6 (tasa de aborto ≥37: D5 2,78% vs. D6: 10,77%), a diferencia de lo que ocurre en las pacientes menores de 37 años (tasa de aborto <37: D5: 11,36% vs. D6: 7,69%). En el grupo de embriones provenientes de OD, la tasa de aborto es mayor cuando

transferimos embriones de D6; esta diferencia resulta significativa ($p < 0,05$) (Tabla 3).

En resumen, no encontramos diferencias significativas en TG, TI y RNV para embriones euploides vitrificados/desvitrificados de D5 y D6. Sin embargo, los embriones con un desarrollo más lento parecieran tener una tasa de aborto clínico aumentada frente a los embriones de D5.

Tabla 3

	D5 (n)	D6 (n)	P
Propios Tot	6,03 (7/116)	10,26 (8/78)	NS
Propios <37	11,36 (5/44)	7,69 (1/13)	NS
Propios ≥37	2,78 (2/72)	10,77 (7/65)	NS
OD	6,58 (5/76)	17,39 (8/46)	NS

Tasa de aborto clínico de embriones euploides descongelados de D5 vs. D6 en ciclos de SET provenientes de ciclos de ICSI con ovocitos propios de pacientes <37 años, mayores o iguales de 37 años y de ciclos de ovodonación (OD).

Discusión

Existen muchos estudios en los cuales se discute el potencial de implantación de blastocistos de D5 vs. blastocistos de D6. Si bien la gran mayoría de los trabajos concuerda en que las tasas de gestación e implantación resultan ser mayores cuando se transfieren embriones de D5, no hablan de euploidía embrionaria y muestran discrepancias en el número de embriones transferidos, en la cantidad de días de suplementación con progesterona antes de la transferencia, en los embriones transferidos en fresco o vitrificados/desvitrificados y en la morfología embrionaria.

Un ejemplo es el trabajo de Barrenetxea et al., en el que transfieren embriones en fresco en pacientes con ovocitos propios con 5 y 6 días de progesterona según el desarrollo embrionario y, en algunos casos, transfieren *más de un embrión*.⁶ Otro ejemplo es el trabajo de Tubbing et al., que muestra mejores resultados con embriones de D5, pero se incluyeron tanto ciclos naturales como sustituidos con 6 días de progesterona.⁸ Hashimoto et al.⁷ estudiaron tasa de implantación de embriones vitrificados/desvitrificados y luego transferidos, y observaron que la tasa de implantación de los embriones de D6 es significativamente menor que la de embriones de D5, lo que concuerda con los resultados presentados por otros grupos.¹⁶ Otros autores observan los mismos resultados, incluso cuando se realiza transferencia electiva de embriones en D6¹⁷ o cuando los datos se ajustan por edad de las pacientes y por la calidad embrionaria.¹⁷ Por otro lado, algunos estudios muestran que, si los embriones de D6 tienen igual morfología que los embriones de D5, el potencial de implantación es el mismo.¹⁰ Otros autores muestran que tanto los embriones criopreservados mediante congelación lenta como vitrificados en D5 o D6 tienen tasas de gestación y de embarazo en

curso similares.¹⁹ Los embriones de D6 solo muestran mejores resultados de gestación e implantación frente a la transferencia de embriones D5 que no han alcanzado una expansión completa.²⁰

Al igual que en los trabajos comentados, nuestros resultados en ciclos con ovocitos propios y SET de embriones de D5 y D6 vitrificados/desvitrificados sin diagnóstico genético preimplantacional para aneuploidías (PGT-A) muestran mayores tasas de gestación con embriones de D5. En lo que se refiere a la tasa de implantación, los embriones de D5 de pacientes menores de 37 años tienen mayores tasas de implantación que los de D6. Sin embargo, los embriones de D5 y D6 de pacientes ≥ 37 años presentan TI similares, lo que sugiere que en este grupo de pacientes los resultados pueden verse afectados por el grado de aneuploidías en pacientes añosas.

A diferencia de los trabajos antes mencionados, existen otros estudios que analizan la ploidía embrionaria en transferencias de blastocistos de D5 y D6.^{21,22} Irani et al. observan mayores tasas de embarazo y nacido vivo con embriones de D5, aun ajustando por grado de expansión del blastocisto, edad materna, índice de masa corporal, grosor endometrial y número de embriones euploides disponibles; lo que confirma que la morfología y el tiempo de blastulación de embriones euploides influyen en su potencial de implantación.²¹ Sin embargo, Taylor et al. muestran resultados coincidentes con los nuestros: las tasas de gestación e implantación son similares para embriones euploides de D5 y D6.²²

Nuestro análisis evalúa la tasa de gestación e implantación de los embriones euploides de D5 y D6, sin tener en cuenta la morfología embrionaria y, a diferencia de la mayoría de los trabajos ya publicados, los embriones euploides no muestran diferencias significativas en los resultados de los

tratamientos de FIV. Es importante tener en cuenta que el presente trabajo es un estudio retrospectivo con un bajo número de casos, lo que puede explicar las diferencias con los resultados reportados previamente.²¹

Llamativamente, observamos que los embriones de D6 tienen una tasa de aborto aumentada en comparación con los embriones de quinto día de desarrollo. Si bien hoy en día el análisis de la morfología embrionaria sin morfocinética es una herramienta que carece de valor predictivo de implantación, son varios los trabajos que muestran que la morfología del blastocisto se correlaciona con la tasa de aborto;^{23,24} sin embargo, como mencionamos anteriormente, en nuestro análisis no hacemos referencia a la graduación embrionaria, por lo que no podemos asegurar que las diferencias en las tasas de aborto se deban a una baja calidad morfológica de los embriones de D6. Hashimoto et al.⁷ utiliza embriones de D5 y D6 vitrificados/desvitrificados donados, y evalúa en ellos la formación del huso mitótico. En un total de 533 husos analizados, observan una incidencia de anomalías significativamente mayor en los husos meióticos de embriones de D6 comparados con los embriones de D5 (47% vs. 30%). Si bien ellos observan una tasa de implantación menor para los embriones de D6, esto podría ser una causa que justifique el aumento en las

tasas de aborto de embriones con un desarrollo más lento, que observamos en nuestro estudio.

En conclusión, los embriones euploides de D5 y D6 tienen similares tasas de gestación e implantación. Por otro lado, los embriones euploides de D6 presentan una tasa de aborto mayor que los embriones con desarrollo más temprano. Como se mencionó previamente, una explicación posible a esta diferencia podría ser la anomalía en la formación de husos mitóticos en embriones de D6, ya reportada previamente;⁷ sin embargo, aún restan más estudios para dilucidar las causas de esta diferencia.

Finalmente, nuestro estudio añade evidencia de que los blastocistos euploides de D6 dan lugar a tasas de embarazo y gestación similares a los de D5 y, por lo tanto, siguen siendo una opción viable cuando hay blastocistos euploides de D6. Sin embargo, tiene la limitación de su diseño retrospectivo, del bajo número de embriones analizados y de que no podemos contribuir a comprender las causas del aumento de la tasa de aborto clínico en transferencias de embriones euploides de D6. Se requieren de estudios con diseño prospectivo y un análisis de resultados posnatales a largo plazo luego de la transferencia de embriones euploides vitrificados en D6.

REFERENCIAS

- 1- Hardarson T, Van Landuyt L, Jones G. The blastocyst. *Hum Reprod.* 2012;27(1):72-91.
- 2- Gardner DK, Lane M. Culture and selection of viable blastocyst: a feasible proposition for human IVF? *Hum Reprod Update.* 1997;3(4):367-382.
- 3- Cruz JR, Dubey AK, Patel J, Peak D, Hartog B, Gindoff PR. Is blastocyst transfer useful as an alternative treatment for patients with multiple in vitro fertilization failures? *Fertil Steril.* 1999;72(2):218-220.
- 4- Shapiro BS, Richter KS, Harris DC, Daneshmand ST. A comparison of day 5 and day 6 blastocyst transfers. *Fertil Steril.* 2001;75(6):1126-1130.
- 5- Wilson M, Hartke K, Kiehl M, Rodgers J, Brabec C, Lyles R. Integration of blastocyst transfer for all patients. *Fertil Steril.* 2002; 77(4):693-696.
- 6- Barrenetxea G, López de Larruzea A, Ganzabal T, Jiménez R, Carbonero K, Mandiola M. Blastocyst culture after repeated failure of cleavage-stage embryo transfers: a comparison of day 5 and day 6 transfers. *Fertil Steril.* 2005;83(1)49-53.
- 7- Hashimoto S, Amo A, Hama S, Ito K, Nakaoka Y, Morimoto Y. Growth retardation in human blastocysts increases the incidence of abnormal spindles and decreases implantation potential after vitrification. *Hum Reprod.* 2013;28(6):1528-1535.
- 8- Tubbing A, Shaw-Jackson C, Ameye L, Colin J, Rozenberg S, Autin C. Increased live births after day 5 versus day 6 transfers of vitrified-warmed blastocysts. *J Assist Reprod Genet.* 2018;35(3):417-424.
- 9- Sciorio R, Thong KJ, Pickering SJ. Increased pregnancy outcome after day 5 versus day 6 transfers of human vitrified warmed blastocysts. *Zygote.* 2019;27(5):279-284.
- 10- Sunkara SK, Siozos A, Bolton VN, Khalaf Y, Riven Braude P, El-Toukhy T. The influence of delayed blastocyst formation on the outcome of frozen-thawed blastocyst transfer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2010;25(8):1906-1915.
- 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. *F1000Res.* 2016;5:2911.
- 12- J. Haas J, Bassil R, Samara N, Zilberberg E, Mehta C, Orvieto R, Casper RF. GnRH agonist and hCG (dual trigger) versus hCG trigger for final follicular maturation: a double-blinded, randomized controlled study. *Hum Reprod.* 2020;35(7):1648-1654.
- 13- ASEBIR. Cuaderno de Embriología Clínica. Criterios ASEBIR de Valoración Morfológica de Oocitos, Embriones Tempranos y Blastocistos Humanos. 2015. 3.ª edición.
- 14- Remohí J, Bellver J, Domingo J, Bosch E, Pellicer A. Manual práctico de esterilidad y reproducción humana. Aspectos clínicos. Tercera Edición. McGraw-Hill. 2008.
- 15- Bosch E, Labarta E, Crespo J, Simón C, Remohí J, Jenkins J, et al. Circulating progesterone levels and ongoing pregnancy rates in controlled ovarian stimulation cycles for in vitro fertilization: analysis of over 4000 cycles. *Hum Reprod.* 2010;25(8):2092-100.
- 16- Sciorio R, Thong KJ, Pickering SJ. Single Blastocyst transfer (SET) and pregnancy outcome of day 5 and day 6 human blastocysts vitrified using a closed device. *Cryobiology.* 2018;84:40-45.

- 17- Poulsen V, H.J. Ingerslev HJ, Kirkegaard K. Embryology elective embryo transfers on day 6 reduce implantation compared with transfers on day 5. *Hum Reprod.* 2017;32(6):1238-1243.
- 18- Haas J, Meriano J, Laskin C, Bentov Y, Barzilay E, Casper RF, Cadesky K. Clinical pregnancy rate following frozen embryo transfer is higher with blastocysts vitrified on day 5 than on day 6. *J Assist Reprod Genet.* 2016;33(12):1553-1557.
- 19- Kaye L, Will EA, Bartolucci AB, Nulsen J, Benadiva C, Engmann L. Pregnancy rates for single embryo transfer (SET) of day 5 and day 6 blastocysts after cryopreservation by vitrification and slow freeze. *J Assist Reprod Genet.* 2017;34(7):913-919.
- 20- Tannus S, Cohen Y, Henderson S, Al Ma'mari N, Shavit T, Son WY, Dahan MH. Fresh transfer of day 5 slow-growing embryos versus deferred transfer of vitrified, fully expanded day 6 blastocysts: which is the optimal approach? *Hum Reprod.* 2019;34(1):44-51.
- 21- Irani M, O'Neill C, Palermo GD, Xu K, Zhang C, Qin X, Zhan Q, Clarke RN, Ye Z, Zaninovic N, Rosenwaks Z. Blastocyst development rate influences implantation and live birth rates of similarly graded euploid blastocysts. *Fertil Steril.* 2018;110(1):95-102.
- 22- Taylor TH, Patrick JL, Gitlin SA, Wilson JM, Crain JL, Griffin DK. Comparison of aneuploidy, pregnancy and live birth rates between day 5 and day 6 blastocysts. *RBMO.* 2014;29(3):305-310.
- 23- Irani M, Reichman D, Robles A, Melnick A, Davis O, Zaninovic N, Xu K, Rosenwaks Z. Morphologic grading of euploid blastocysts influences implantation and ongoing pregnancy rates. *Fertil Steril.* 2017;107(3):664-70.
- 24- Kovacic B, Vlaisavljevic V, Reljic M, Cizek-Sajko M. Developmental capacity of different morphological types of day 5 human morulae and blastocysts. *Reprod Biomed Online.* 2004;8(6):687-694.

Trombosis venosa profunda de ambas venas yugulares y del miembro superior izquierdo luego de un embarazo logrado por fertilización *in vitro*

Deep vein thrombosis of both jugular and upper limb veins left after a successful pregnancy by in vitro fertilization

**Dra. Virginia Maccari,^{a,c} Dra. Soledad Molnar,^b Dr. Ariel Bertoldi,^c Dr. Luciano Ganzer,^a
Dra. Celina Palena,^a Dr. Gustavo Estofan.^a**

INSTITUCIÓN DONDE SE REALIZÓ EL TRABAJO:

a) CIGOR: Centro Integral de Ginecología, Obstetricia y Reproducción, Córdoba.

b) Servicio de Hematología. Clínica Universitaria Reina Fabiola.

c) Servicio de Ginecología y Obstetricia. Clínica Universitaria Reina Fabiola.

Resumen

Los fenómenos tromboembólicos son una consecuencia poco frecuente, pero potencialmente grave, de las Técnicas de Reproducción Asistida (TRA) de alta complejidad.

Las mujeres que desarrollan Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHEO) tienen mayor riesgo de ocurrencia de trombosis, frecuentemente Trombosis Venosas Profundas (TVP) y, en menor medida, arteriales.

Debido a los cambios hemodinámicos que se producen durante el SHEO, los sitios más frecuentes de trombosis son los miembros superiores y la región cervical, a diferencia de lo que ocurre en la gestación espontánea, que es en miembros inferiores.

Presentamos un caso clínico de una paciente de 27 años, a la cual se le indicó

Abstract

Thromboembolic phenomena are a rare but potentially serious consequence of high complexity assisted reproductive techniques (ART).

Women who develop ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) have a higher risk of thrombosis, frequently deep venous thrombosis (DVT), and to a lesser extent arterial thrombosis.

Due to the hemodynamic changes that occur during OHSS, the most frequent sites of thrombosis are the upper limbs and the cervical region, unlike what occurs in spontaneous pregnancy, which is in the lower limbs.

We present a clinical case of a 27-year-old patient who underwent ART due to a male factor, with no relevant personal or family history, who achieved a pregnan-

un TRA de alta complejidad por factor masculino, sin antecedentes personales ni familiares de relevancia, que logra un embarazo. Desarrolla un SHEO tardío a las 7 semanas de gestación y TVP de ambas venas yugulares y del miembro superior izquierdo (venas subclavia, axilar, humeral y radial). Nace una niña sana a las 37 semanas por preeclampsia. Se realiza luego el seguimiento y el diagnóstico y se determina que es portadora de una mutación heterocigota para factor V de Leiden.

Se discuten los factores de riesgo para TVP en reproducción asistida y las recomendaciones para minimizar o prevenir estas complicaciones en pacientes bajo estimulación hormonal.

PALABRAS CLAVE

Reproducción asistida. Trombosis venosa profunda de extremidades superiores. Trombosis de vena subclavia. SHEO. Trombofilia y FIV.

cy. She develops late OHSS at 7 weeks' gestation and DVT of both jugular veins and left upper limb (subclavian, axillary, humeral and radial veins). A healthy girl is born at 37 weeks due to preeclampsia. Follow-up and subsequent diagnosis is carried out and it is determined that she is a carrier of a heterozygous mutation for Factor V Leiden.

Risk factors for DVT in assisted reproduction and recommendations to minimize or prevent these complications in patients under hormonal stimulation are discussed.

KEY WORDS

Assisted reproductive technology / Upper extremity deep venous thrombosis / Subclavian vein thrombosis / Deep Venous thromboembolism / SHEO / Thrombophi

Introducción

Las complicaciones trombóticas que se presentan durante el embarazo logrado mediante Técnicas de Reproducción Asistida (TRA) son una consecuencia poco común, pero generalmente grave de estas, y tienen algunas particularidades que las hacen diferentes a las trombosis relacionadas con los embarazos espontáneos. Esto se manifiesta en la incidencia, en el momento de presentación y, especialmente, en los territorios que compromete.¹

La incidencia de Tromboembolismo Venoso (TEV) asociado a TRA varía según los diferentes reportes, pero en todos los casos supera ampliamente el riesgo propio del embarazo natural, lo multiplica entre 5 y 10 veces.²

Mientras que la incidencia del TEV asociado a embarazo espontáneo es del 0,06% al 0,24%, con una distribución similar en todos los trimestres (aunque con mayor riesgo en el tercer trimestre y un incremento del riesgo aún mayor en el puerperio), en las TRA la incidencia global es del 0,1% al 0,5%,³ con mayor riesgo de ocurrencia en el primer trimestre, mientras que el riesgo en el segundo y el tercer trimestre es similar a la población general.²

En los casos que presentan Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHEO), el riesgo de TEV aumenta del 0,8% al 2,4%.⁴

El SHEO es una complicación que ocurre como consecuencia de la hiperestimulación de la ovulación en los tratamientos de fertilización asistida. Varios autores consideran que es una condición iatrogénica que aparece en la fase lútea o durante el primer trimestre del embarazo, y que la hCG exógena o endógena tiene un papel principal en el desarrollo.⁴

El SHEO se caracteriza por un agrandamiento de los ovarios y por la producción de sustancias proinflamatorias y vasoactivas, lo que resulta en la extravasación de líquido de

los capilares al espacio extravascular. Clínicamente, esto se manifiesta en un aumento de la ascitis, derrame pleural, hemoconcentración y hasta oliguria.

Existen varias clasificaciones para encuadrar el grado de severidad del SHEO; la mayoría de ellas utilizan criterios clínicos, ecográficos y de laboratorio.⁵ La incidencia global del SHEO moderado a severo luego de FIV varía entre el 1% y el 10%, pero solo una pequeña proporción (0,5% al 2%) corresponde a casos graves con compromiso vital de la paciente. En casos severos, ocurren complicaciones secundarias, tales como los eventos tromboembólicos como manifestación tardía del síndrome de hiperestimulación.⁶

La localización más frecuente de trombosis venosa en el embarazo espontáneo es en las extremidades inferiores, con un 70% en la región iliofemoral. Esto contrasta con lo que sucede en los embarazos posteriores a hiperestimulación ovárica hormonal y a FIV, en los que la trombosis asociada a SHEO se localiza en las extremidades superiores.^{1,7} Esta localización, en la unión de la vena yugular externa izquierda con la vena subclavia y en los miembros superiores, ocurre como consecuencia del drenaje del líquido ascítico por el conducto torácico y la movilización de factores inflamatorios y procoagulantes.¹ En los TRA, la trombosis arterial es menos frecuente y está asociada a mayor mortalidad.

Si bien la TVP es una complicación muy poco frecuente de los TRA, puede ser potencialmente mortal aun con tratamiento adecuado instaurado.

Estas trombosis requieren un tratamiento agresivo para evitar embolismos secundarios que pueden comprometer aún más la estabilidad de la paciente. El tromboembolismo pulmonar es la consecuencia más grave de la TVP y puede ocasionar la muerte.⁸

El objetivo del presente trabajo es describir las características clínicas y epidemiológicas de una paciente que realizó una técnica de reproducción asistida de alta complejidad (ICSI), logró el embarazo y desarrolló, como complicación, una TVP de localización inusual, a pesar de no contar con antecedentes personales ni familiares de relevancia.

Asimismo, apunta a analizar los factores de riesgo para TVP en pacientes sometidas a tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad y a elaborar recomendaciones para minimizar o prevenir este tipo de complicaciones en pacientes de alto riesgo.

DISEÑO: Reporte de un caso y breve revisión de la literatura. Para la revisión, se han consultado las bases de datos Medline y Pubmed. Los términos buscados fueron: *assisted reproductive technology, IVF, upper extremity deep venous thrombosis, subclavian vein thrombosis, deep venous thromboembolism, SHEO, thrombophilia, factor V Leiden.*

CASO CLÍNICO

Paciente de 27 años con diagnóstico de esterilidad primaria, sin antecedentes personales ni familiares patológicos. Ciclos menstruales regulares, reserva ovárica acorde a su edad, (HAM de 5 ng/ml y ecografía basal con recuento de 11 folículos antrales en cada ovario). Peso: 86 kg, talla: 1,68 m (IMC 30,5, obesidad tipo I). Se indica técnica de fertilización asistida de alta complejidad (ICSI) por factor masculino severo.

Se inicia la estimulación con protocolo de antagonista, con dosis de comienzo de 225 UI de gonadotrofinas combinadas, que se mantuvo durante todo el ciclo. Se realiza la descarga de la ovulación con hCG 10.000 UI en el día 12 del ciclo, con estradiol de 1971 ng/ml. Se realiza la aspiración folicular en el día 14 del ciclo y se obtienen 12 ovocitos, de los que 10 son MII; se fertilizan 8

de manera normal. En día 5 del desarrollo embrionario, se realiza la transferencia de un blastocisto de buena calidad (4AB, según criterio de Gardner) y se criopreservan 3 blastocistos de similares características. Se suplementa la fase lútea con 600 mcg/día de progesterona natural micronizada.

Nueve días después de la transferencia, se realiza la primera dosificación de subunidad β -hCG, de 153 mU/ml, y a las 48 h, el segundo, de 306 mU/ml. La primera ecografía se realiza a las 6 semanas de gestación y se constata una gesta única con embrión vital. La paciente presenta además ambos ovarios aumentados de tamaño, sin líquido libre en la pelvis, y refiere distensión abdominal sin otro síntoma asociado. Se repite la ecografía a las 7,6 semanas, y presenta un embrión con actividad cardíaca presente, ovario derecho de 80 × 90 mm y ovario izquierdo de 70 × 60 mm. En esa consulta, la paciente refiere presentar dolor cervical izquierdo, que comenzó unos días antes y que fue diagnosticado en la guardia como una contractura muscular, por lo cual se le indicó realizar fisioterapia y tomar analgésicos.

A las 48 horas, cursando ya un embarazo de 8 semanas, la paciente concurre a la guardia de clínica médica por cervicalgia, que irradia al miembro superior izquierdo, e impotencia funcional de 10 días de evolución, que no responden a analgésicos y que fueron agravándose en el tiempo, acompañados de edema y de eritema de cuello (Figura 1). Se le realiza ecografía Doppler de dicha zona, donde se constata la presencia de trombosis yugular bilateral y de vena subclavia, axilar, humeral, radial y cubital izquierda, con circulación colateral en tórax (Figura 2). La ecografía abdominopelviana es normal, con escaso líquido libre y ovarios muy aumentados de tamaño (Figura 3). No se constata aumento de peso ni dificultad respiratoria. Laboratorio al ingreso: Hto.:

31,8%; Hb.: 10,7 gr/dl; GR: 3.800.000; plaquetas: 259.000; fibrinógeno: 320.000 mg%.

Figura 1: Edema y eritema de cuello y miembro superior izquierdo. Se observa circulación superficial colateral.



Figura 2: Vena yugular interna dilatada, con material ecogénico en su luz, compatible con trombosis de aspecto subagudo oclusiva. Por debajo se observa la arteria carotídea común.



Inmediatamente se la interna y se instaura un tratamiento anticoagulante con heparina de bajo peso molecular según peso, 80 mg cada 12 h, tratamiento que mantiene durante el resto del embarazo y se continúa en el puerperio. En la semana 34 de gestación, se realiza el diagnóstico de preeclampsia y

oligoamnios, y lleva un estricto seguimiento hasta la semana 37, donde se decide, según las condiciones obstétricas, la finalización del embarazo. Se realiza la inducción del trabajo de parto y nace una niña viva y sana de 2770 gr por parto vaginal.

Figura 3: Ecografía realizada el día de la internación, ovarios muy aumentados de tamaño; puede verse el embarazo.



Luego de concluida la terapia anticoagulante, se le realizan estudios de trombofilia tanto adquirida como hereditaria, con un único hallazgo positivo para mutación heterocigota del factor V de Leiden. Se asesora a la paciente en que, por el evento trombótico y la mutación del factor V, necesitará heparinoprofilaxis para embarazos futuros. Se le otorga el alta sin otras complicaciones.

Discusión

Los factores de riesgo que aumentan las probabilidades de trombosis pos Fertilización *In Vitro* (FIV) incluyen: la estimulación con altas dosis de gonadotrofinas, los niveles de estradiol elevados, la utilización de hCG como desencadenante de la ovulación, el desarrollo de SHEO, el reposo en cama prolongado, la transferencia embrionaria durante el ciclo fresco y el consiguiente embarazo.

La relación entre estimulación ovárica y trombosis fue descrita por primera vez en 1965;⁹ posteriormente, varias publicaciones

han informado sobre la misma complicación. El hiperestrogenismo resultante de la estimulación ovárica es un agente trombogénico ya conocido, que provoca un aumento de los factores procoagulantes (fibrinógeno, factor de von Willebrand, factores VIII y V, y aumento de la resistencia a la proteína C activada).^{10,11}

Estudios de grandes cohortes han reportado un mayor riesgo de TVP durante el embarazo logrado por FIV y el posparto inmediato, con mayor riesgo en el primer trimestre de gestación.¹² La TVP tiene una muy baja probabilidad de que ocurra en los FIV donde no se logra el embarazo¹³ y tiene un riesgo mayor si la gestación es múltiple.^{13,14}

Respecto al riesgo aumentado de TEV asociado a SHEO, se ha propuesto que este síndrome genera un estado de hipercoagulabilidad como consecuencia de la hemoconcentración secundaria al aumento de la permeabilidad capilar, que produce la extravasación de líquido al tercer espacio, lo que provoca un aumento de la viscosidad sanguínea y la concentración de factores de coagulación. Esta condición puede verse agravada en pacientes con factores predisponentes, tales como trombofilia.¹⁵

Otro factor de riesgo que aumenta las TEV son las anomalías en los factores de coagulación, que pueden poner en riesgo a la paciente incluso sin desarrollar un SHEO. El factor V de Leiden heterocigoto es una trombofilia de bajo riesgo, de alta prevalencia en nuestra población (5-7%) y se encuentra aproximadamente en el 20% de los casos con TVP.¹⁶

Si bien las pacientes que desarrollan el SHEO tienen un riesgo aumentado de trombosis, incluso en estas pacientes la incidencia de trombosis es baja, lo que sugiere que la presencia de un factor de riesgo adicional (como un estado de hipercoagulabilidad heredado o adquirido) puede ser necesario para que la TEV ocurra.^{16,17}

Finalmente, el riesgo de TEV también se encuentra aumentado en mujeres con obesidad, embarazos múltiples, edad avanzada, reposo durante el embarazo y parto por cesárea en los embarazos espontáneos; sin embargo, no está tan claro si es así en los de FIV.^{3,4}

En el caso clínico que nos ocupa, ocurrieron una suma de factores predisponentes, que fueron los que influenciaron en esta complicación, tales como la estimulación hormonal con gonadotrofinas, los ovarios de características multifoliculares, las dosis suprafisiológicas de estrógenos endógenos, la obesidad, el hecho de ser portadora de una trombofilia hereditaria (factor V de Leiden heterocigota), la transferencia en fresco y la consecución del embarazo con altos niveles de hCG y estrógenos endógenos en el primer trimestre.

La comunicación e interacción entre los profesionales de obstetricia, de reproducción y hematología es clave a la hora de realizar el diagnóstico y comenzar el tratamiento anticoagulante de manera inmediata, además de para iniciar la suspensión de la anticoagulación periparto, el seguimiento y estudio de los factores de riesgo posparto, como así también la consejería nutricional por el sobrepeso.

Aunque en la actualidad no está indicado el estudio rutinario de trombofilia antes del inicio de técnicas de reproducción asistida, se debe tener en cuenta que aun en pacientes que no refieren antecedentes personales ni familiares conocidos de trombosis pueden existir condiciones predisponentes.

La Sociedad Europea de Medicina Reproductiva (ESHRE) sugiere que en toda mujer que tiene indicación de una estimulación ovárica se haga una evaluación personalizada sobre el riesgo de TEV. Debe considerarse especialmente lo referido a antecedentes personales y familiares de enfermedades tromboembólicas venosas.¹⁸

Por su parte, el Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) propone esquemas de profilaxis con base en los factores de riesgo.¹⁹

Durante las TRA, la principal estrategia en la reducción del riesgo de complicaciones tromboticas es evitar el desarrollo del síndrome de hiperestimulación moderado a severo.²⁰

Para ello, se pueden realizar estimulaciones hormonales con menores dosis en pacientes con reserva ovárica alta, esquemas de estimulación con antagonistas de GnRH y descarga de la ovulación con agonistas de GnRH, cancelación del ciclo y criopreservación total, y transferencia embrionaria en ciclo diferido.²¹⁻²³

Si la paciente desarrolla SHEO y está embarazada, se recomienda la tromboprofilaxis desde el diagnóstico, y debe continuarse hasta finalizar el primer trimestre aun si los síntomas han finalizado. Si no está embarazada, debe continuarse hasta la resolución del SHEO.^{24,25}

Se debe tener presente que la trombosis venosa profunda en pacientes con desarrollo de SHEO tiene una localización inusual y diferente a la localización de las trombosis asociadas al embarazo espontáneo.

Un estudio reciente sugiere que la tromboprofilaxis es costo-efectiva y debe ser considerada en todas las pacientes que desarrollan un SHEO severo.²⁶

Conclusiones

Las complicaciones tromboticas asociadas a los TRA son infrecuentes, pero su incidencia supera en 5-10 veces las asociadas a los embarazos espontáneos. Las trombosis venosas son más frecuentes que las arteriales y clínicamente presentan características particulares.

La principal estrategia para evitar esta complicación en contexto de un TRA es disminuir el riesgo de desarrollar SHEO.

El diagnóstico de la trombosis requiere un diagnóstico clínico a tiempo y un estrecho manejo multidisciplinario.

REFERENCIAS

1. Rao AK, Chitkara U, Milki AA. Subclavian vein thrombosis following IVF and ovarian hyperstimulation: a case report. *Hum Reprod.* 2005;20(12):3307-12.
2. Rova K, Passmark H, Lindqvist PG. Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization: an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles. *Fertil Steril.* 2012;97(1):95-100.
3. Gurunath S, Vinekar S, Biliangady R. Assisted reproductive techniques in a patient with history of venous thromboembolism: a case report and review of Literature. *J Hum Reprod.* 2018;11(2):193-197.
4. Ellis MH, Ben Nun I, Rathaus V, Werner M, Shenkman L. Internal jugular vein thrombosis in patients with ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.* 1998;69(1):140-142.
5. Aboulghar MA, Mansour RT. Ovarian hyperstimulation syndrome: classifications and critical analysis of preventive measures. *Hum Reprod Update.* 2003;9(3):275-289.
6. Brinsden PR, Wada I, Tan SL, Balen A, Jacobs HS. Diagnosis, prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995;102:767-772.
7. Kyrle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis. *Lancet.* 2005;365:1163-1174.
8. Grupo cooperativo argentino de hemostasia y trombosis. Hemostasia y Trombosis en la Mujer. Tromboembolismo Venoso en el Embarazo y Técnicas de Reproducción Asistida. Grupo CAHT. Edición 2018.
9. Mozes M, Bogokowsky H, Antebi E, Lunenfeld B, Rabau E, Serr DM, David A, Salomy M. Thromboembolic phenomena after ovarian stimulation with human gonadotrophins. *Lancet.* 1965 Dec 11;2(7424):1213-5.
10. Chan WS. The 'ART' of thrombosis: A review of arterial and venous thrombosis in assisted reproductive technology. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2009;21:207-18.
11. Curvers J, Nienhuis SJ, Nap AW, Hamulyák K, Evers JL, Rosing J. Activated protein C resistance during in vitro fertilization treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001 Apr;95(2):222-4.
12. Olausson N, Discacciati A, Nyman AI, Lundberg F, Hovatta O, Westerlund E, Wallén HN, Mobarrez F, Bottai M, Ekbom A, Henriksson P. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilization with fresh respectively frozen-thawed embryo transfer: Nationwide cohort study. *J Thromb Haemost.* 2020 Aug;18(8):1965-1973.
13. Ray JG and Chan WS. Deep vein thrombosis during pregnancy and the puerperium: a meta-analysis of the period of risk and the leg of presentation. *Obstet Gynecol Surv.* 1999;54:265-271.
14. Hansen AT, Kesmodel US, Juul S, Hvas AM. Increased venous thrombosis incidence in pregnancies after in vitro fertilization. *Hum Reprod.* 2014;29(3):611-7.
15. Avecillas JF, Falcone T, Arroliga AC. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Crit Care Clin.* 2004; 20(4):679-695.
16. McGowan BMC, Kay LA, Perry DJ. Deep vein thrombosis followed by internal jugular vein thrombosis as a complication of in vitro fertilization in a woman heterozygous for the prothrombin 3' UTR and factor V Leiden mutations. *Am J Hematol.* 2003 Aug;73(4):276-8.

17. Bertina RM. Factor V Leiden and other coagulation factor mutations affecting thrombotic risk. *Clin Chem.* 1997;43:1678-1683.
18. ESHRE Capri Workshop Group. Venous thromboembolism in women: a specific reproductive health risk. *Hum Reprod Update.* 2013 Sep-Oct;19(5):471-82.
19. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. Green-top Guideline No. 37a. London: RCOG; 2015.
20. Danolić D, Kasum M, Puljiz M, Alvir I, Tomica D, Mamić I, Čehić E, Bolanča I. The risk of hypercoagulability in ovarian hyperstimulation syndrome. *Acta Clin Croat.* 2015;54(2):186192.
21. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertil Steril.* 2016;106:1634-47.
22. Colaci D. Fisiopatología y prevención del síndrome de hiperestimulación ovárica. *Reproducción.* 2010;25:63-75.
23. Nelson SM. Venous thrombosis during assisted reproduction: Novel risk reduction strategies. *Thromb Res.* 2013;131 Suppl 1:S1-3.
24. Swedish Society of Obstetrics and Gynecology. Thromboprophylaxis in IVF. En *Guidelines*, disponible en <https://nfog.org/about-us/guidelines/> (último acceso septiembre 2020).
25. Nelson SM. Prophylaxis of VTE in women – during assisted reproductive techniques. *Thromb Res.* 2009;123 Suppl 3:S8-15.
26. Wormer KC, Jangda AA, El Sayed FA, Stewart KI, Mumford SL, Segars JH. Is thromboprophylaxis cost effective in ovarian hyperstimulation syndrome: A systematic review and cost analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;224:117-124.

Valor de la morfología embrionaria en días 3 y 5-7 en un programa de PGT-A

Embryo morphology value in days 3 and 5-7 in a PGT-A program

Dematteis, Andrea; Hernández, Mariana; D'Agostino, Anahí; Frautschi, Camila; Palena, Celina; Estofan, Gustavo.

INSTITUCIÓN DONDE SE REALIZÓ EL TRABAJO: CIGOR Centro Integral de Ginecología, Obstetricia y Reproducción Chacabuco 1089. Córdoba 5000.

Resumen

Pregunta de estudio: ¿Qué valor tiene la evaluación de la morfología embrionaria en días 3 y 5-7 en un programa de PGT-A?

Respuesta resumida: La morfología en el día 3 solo predice la detención embrionaria en cultivo, mientras que la morfología en los días 5-7 se correlaciona con euploidía y con la implantación de los blastocistos euploides transferidos.

Lo que ya se sabe: La morfología del blastocisto tendría correlación con euploidía, especialmente la morfología del trofoctodermo. Es controvertido su valor en la predicción de la implantación de blastocistos euploides.

Diseño del estudio: Retrospectivo. Se incluyeron 41 pacientes menores de 40 años que realizaron PGT-A con NGS entre octubre de 2016 y diciembre de 2018. De 203 embriones, 111 se desarrollaron hasta estadio de blastocisto y fueron biopsiados en los días 5-7. Se realizaron 47 transferencias diferidas de blastocistos euploides.

Materiales y métodos: Se analizó la re-

Abstract

Study question: Which is the value of embryo morphology evaluation on days 3 and 5-7 in a PGT-A program?

Summary response: Embryo morphology on day 3 only predicts embryo arrest in culture, while blastocyst morphology on day 5-7 correlates with euploidy and with the implantation of the transferred euploid blastocysts.

What is already known: Blastocyst morphology would correlate with euploidy, especially trophectoderm morphology. Its value in the prediction of euploid blastocyst implantation is controversial.

Study design: Retrospective. Forty-one patients under 40 years of age who underwent PGT with NGS between October 2016 and December 2018 were included. Of 203 embryos, 111 developed to the blastocyst stage and were biopsied on day 5-7. Forty-seven deferred transfers of euploid blastocysts were performed.

lación entre la calidad embrionaria en día 3 con detención y euploidía, y la calidad de los blastocistos con euploidía e implantación. Análisis estadístico mediante Chi-cuadrado.

Resultados: La calidad embrionaria buena, regular y mala en día 3 se correlacionó significativamente con la detención en cultivo (17%, 55%, 79%, $p < 0,0001$), pero no con euploidía (44%, 48%, 45%, NS).

Según la calidad de los blastocistos, AA, AB/BA, BB, C-, fueron significativamente diferentes la tasa de euploidía de los blastocistos (81%, 42%, 39% y 35%, $p = 0,0086$) y la tasa de implantación de los blastocistos euploides (86%, 50%, 54% y 20%, $p=0,0174$).

Según la calidad A, B y C del trofoectodermo y del macizo celular interno, la tasa de euploidía de los blastocistos fue, respectivamente, de 72%, 36% y 44% ($p = 0,0079$), y de 53%, 42% y 36% (NS).

Limitaciones del estudio: Número bajo.

Implicancias de los hallazgos: La morfología en estadio de blastocisto es insuficiente como indicador de euploidía, pero tiene valor predictivo de implantación de blastocistos euploides.

PALABRAS CLAVES

PGT-A, morfología del blastocisto, morfología del trofoectodermo, implantación.

Materials and Methods: We analyzed the relationship between embryo quality on day 3 with arrest and euploidy, and blastocyst quality on day 5-7 with euploidy and implantation. Statistical analysis was performed using Chi-square.

Main Results: Good, fair and poor embryo quality on day 3 significantly correlated with embryo arrest in culture (17%, 55%, 79%, $p < 0,0001$), but not with euploidy (44%, 48%, 45%, NS).

According to blastocysts quality, graded as AA, AB/BA, BB, C-, were significantly different the euploidy rates (81%, 42%, 39% and 35%, $p=0,0086$), and the implantation rates of euploid blastocysts (86%, 50%, 54% and 20%, $p=0,0174$).

According to trophectoderm and inner cell mass quality, graded as A, B and C, the euploidy rates were respectively 72%, 36% and 44% ($p=0,0079$), and 53%, 42% and 36% (NS).

Limitations: Low number of cases.

Wider Implications of the findings: Blastocyst morphology is insufficient as an indicator of euploidy, but has predictive value for the implantation of euploid blastocysts.

KEY WORDS:

PGT-A, blastocyst morphology, trophectoderm morphology, implantation.

Introducción

El primer objetivo deseado por los especialistas en reproducción asistida es la transferencia de un único embrión que dé lugar a una gestación simple y al nacimiento de un niño sano.

El esfuerzo de todas las áreas de la medicina reproductiva se ha puesto en evidencia en el aumento de las tasas de implantación logradas en el transcurso de los años, junto con la disminución del número de embriones transferidos necesarios para tal fin.¹

De todos modos, las tasas de parto por aspiración en ciclos de ICSI y FIV siguen siendo menores del 25%.^{1,2} Estos resultados no son tan alarmantes si tenemos en cuenta que las probabilidades de lograr un embarazo clínico por concepción natural son de solo un 30%.³

En este sentido, numerosos estudios han demostrado que la mayoría de los embriones, ya sea concebidos espontáneamente o mediante Técnicas de Reproducción Asistida (TRA), se pierden preclínicamente, y la razón principal de esto es la aneuploidía.³⁻⁷ Esta probabilidad aumenta en mujeres después de los 40 años, y llegan a ser aneuploides más de la mitad de los ovocitos recuperados en el laboratorio.⁸

Por lo tanto, es un desafío diario para los embriólogos distinguir, entre los embriones de una cohorte, cuál es el de mayor probabilidad de lograr un niño sano.

Históricamente, se han utilizado criterios para la selección embrionaria con base en la morfología observada, especialmente en los días 2-3 de cultivo⁹⁻¹¹ y en el estadio de blastocisto.^{12,13}

Y, si bien se ha demostrado una fuerte relación entre la morfología de los blastocistos y las tasas de implantación,^{12,14,15} es frecuente encontrarnos con pacientes en donde la transferencia de un blastocisto de excelente morfología no es suficiente para lograr un embarazo.

Estudios previos han reportado una asociación entre la aneuploidía y la morfología de los blastocistos, pero concluyen en que esta asociación es débil y, por ende, transferir embriones de excelente morfología no asegura la transferencia de embriones euploides.¹⁶⁻¹⁸

En nuestro laboratorio, con la intención de maximizar el éxito de los tratamientos de fertilización *in vitro*, sobre todo en aquellas pacientes con fallas de implantación reiterada, con más de un aborto espontáneo y/o edad avanzada, pusimos en marcha el actual programa de Diagnóstico Genético Preimplantatorio (PGT), que combina el cultivo embrionario a blastocisto, la biopsia de trofoectodermo, la vitrificación de blastocisto, el estudio genético por secuenciación masiva de nueva generación (NGS) y la transferencia de un blastocisto euploide desvitrificado.^{19,20}

El objetivo de este trabajo es analizar cuál es el valor de la evaluación de la morfología embrionaria en los días 3 y 5-7 en un programa de biopsia de trofoectodermo y PGT-A.

Materiales y Métodos

Estudio retrospectivo de cohorte realizado entre octubre de 2016 y diciembre de 2018.

La población estudiada comprendió 41 pacientes de 27 a 39 años que realizaron ciclos de PGT-A con NGS, ya sea por fallas previas de implantación, aborto espontáneo o deseo de transferir un embrión euploide.

En el análisis, se incluyeron 203 embriones que en día 2 tuvieron 2 a 6 células y hasta 20% de fragmentos, y que se cultivaron hasta estadio de blastocisto expandido para realizar la biopsia de trofoectodermo.

Se analizaron los resultados de 47 transferencias de blastocistos euploides de estas pacientes.

Procedimiento de laboratorio

Se usaron protocolos estándar de estimulación ovárica controlada con antagonistas de GnRH.²¹

Se realizó ICSI a los ovocitos maduros 5 h luego de la aspiración, y se cultivaron ovocitos y embriones de manera individual en microgotas de 20 μ l en medios secuenciales bajo aceite (Vitrolife o Sage) hasta los días 5-7. Se usaron incubadoras convencionales y trigas (Forma™, Thermo Scientific™, y Ksystem), ajustando el CO₂ para obtener un pH de entre 7,2 y 7,3. Se evaluó la sobrevida y fertilización de los ovocitos, la morfología embrionaria en días 2 y 3 a las 41-43 h y a las 65-67 h y la morfología de los blastocistos a partir de las 115 h hasta la realización de la biopsia.

Los blastocistos biopsiados se colocaron en cápsulas de cultivo en microgotas identificadas. Una a dos horas después de la biopsia, se los observó nuevamente para evaluar su viabilidad y se los vitrificó con medios, soportes y protocolos de Cryotech Lab, modificados del método de Cryotop®.²²

Biopsia de TE

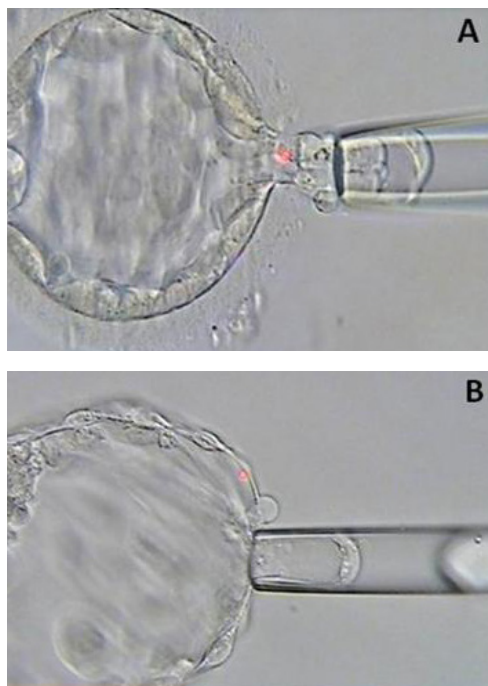
El día 3 de desarrollo, se realizó un pequeño canal en la Zona Pelúcida (ZP), desde la cara interna a la externa, de aproximadamente 5 μ m de ancho, utilizando un láser (Lykos®, Hamilton Thorne) en un área amplia de espacio perivitelino para no dañar las blastómeras (modificación del protocolo descrito por McArthur et al.²³ y Schoolcraft et al.²⁴).

A partir del día 5 y hasta el día 7, se realizó la biopsia del Trofoectodermo (TE) a los blastocistos expandidos que hubieran extruido células de TE a través del orificio realizado en la ZP.

El blastocisto fue asegurado con una pipeta de sostén (Holding Origio, diámetro interno de 1520 μ m), de manera que las células de TE extruidas queden ubicadas en hora 3. Estas células se aspiraron dentro

de la pipeta de biopsia (Biopsy Origio, 30 μ m de diámetro), y se realizaron entre 3 y 8 disparos de láser en las uniones celulares, sumado a una suave tracción para separarlas del resto del TE del blastocisto (técnica de *pulling*, Figura 1A). De esta manera, se aislaron entre 4 y 6 células del TE para ser estudiadas. La figura 1B muestra la biopsia en un blastocisto que estaba fuera de la ZP, mediante la técnica de *flicking*, donde el procedimiento no se realiza mediante láser y tracción, sino mediante láser y corte mecánico entre pipetas.²⁵

Figura 1. Biopsia de trofoectodermo en días 5, 6 o 7 de desarrollo. A) Técnica de *pulling* en blastocisto con ZP. B) Técnica de *flicking* en blastocisto sin ZP.



Estudio genético de las biopsias de TE

Las biopsias de TE fueron lavadas en medio salino a temperatura ambiente en flujo laminar, cuidando la no contaminación, y conservadas en tubos Eppendorf de PCR es-

tériles rotulados correctamente en *freezer* a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Dentro de los diez días de realizada la biopsia, las muestras se enviaron al laboratorio de referencia para ser estudiadas (kit de trabajo y protocolo provisto por Reprotec-Cooper Genomics). La amplificación se realizó con kit de Illumina SurePlex™, y fue analizada con “GeniSeq24”, secuenciación de nueva generación (Next Generation Sequencing: NGS).

Desvitrificación y transferencia de blastocistos euploides

En caso de obtenerse un blastocisto euploide, se realizó la transferencia en ciclo diferido. Se los desvitrificó e incubó un par de horas antes de la transferencia para evaluar su viabilidad. Inmediatamente después de la desvitrificación, mientras el blastocisto se encontraba aún retraído, se amplió la apertura realizada para la biopsia hasta $80\text{ }\mu\text{m}$ con varios disparos de láser (400 us) para facilitar la eclosión del blastocisto de su ZP en el proceso de implantación. Se realizaron transferencias de un único blastocisto.

Análisis de datos y estadística

En el día 3 los embriones se clasificaron en tres categorías:

- Buena calidad: Desarrollo esperado (8 o más células) y buena calidad (células simétricas, menos de 10% de fragmentos extracitoplásmicos, no multinucleados en día 2).
- Calidad regular: Desarrollo regular (5 a 7 células) y buena calidad, o desarrollo esperado y calidad regular (células asimétricas, 10% a 25% de fragmentos extracitoplásmicos, no multinucleados en día 2), o desarrollo y calidad regular.
- Mala calidad: Menos de 5 células o de mala calidad (células asimétricas, más de 25% de fragmentos extracitoplásmicos, o multinucleados en día 2).

En días 5-7, se clasificaron de acuerdo con la cantidad y cohesión de las células del Macizo Celular Interno (MCI) y del Trofoectodermo (TE), según el criterio de Gardner,¹² asignando grados A, B y C a la MCI y al TE de calidad buena, regular o mala. A esta clasificación le añadimos tamaños y forma sugeridos para la MCI y un análisis cualitativo de la cantidad de células en el radio del TE, para disminuir la subjetividad en la evaluación.^{13,26,27} La morfología fue registrada antes de la biopsia.

Se analizó la proporción de embriones determinados de acuerdo con la calidad embrionaria en el día 3.

En los blastocistos estudiados genéticamente, se analizó la proporción de blastocistos euploides y aneuploides de acuerdo con la calidad embrionaria en el día 3 y en los días 5-7, y el MCI y el TE se consideraron juntos y por separado.

Se analizó la tasa de implantación de los embriones euploides de acuerdo con la morfología del blastocisto.

El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete estadístico MedCalc (10.2.0.0), mediante test de Chi-cuadrado o Chi-cuadrado para tendencia lineal. Un $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultados

De los 203 embriones incluidos en el estudio, 92 se detuvieron en cultivo y en 111 se realizó la biopsia de trofoectodermo para el estudio de aneuploidía.

En total, 50 resultaron euploides, 48 aneuploides y 13 mosaicos (45%, 43% y 12%). Dos de estos blastocistos (uno euploide y uno aneuploide) fueron rebiopsiados luego de una primera biopsia no informativa (2%).

Edad de las pacientes

De acuerdo con la edad de las pacientes, de los 203 embriones de día 2 analizados, 71

fueron de pacientes menores de 34 años y 132 de pacientes de 35 a 39 años.

Entre estos grupos etarios, fueron comparables los porcentajes de embriones detenidos (44% y 46% respectivamente), y ligeramente diferentes (aunque no estadísticamente) las tasas de euploidía de los blastocistos biopsiados (53% y 41%, $p = 0,3240$).

Día de la biopsia

El día de realización de la biopsia depende del desarrollo alcanzado por los blastocistos, ya que se espera a que se expandan y extruyan una porción de TE fuera de la zona pelúcida.

Los blastocistos se biopsiaron: 59 en días 5 (53%), 52 en día 6 (47%) y 2 en día 7 (2%). El porcentaje de euploidía de acuerdo con el día de la biopsia fue estadísticamente comparable, de 46% en día 5 y 44% en día 6. De los blastocistos biopsiados en día 7, 1 fue euploide, y el otro, aneuploide.

Resultados según la calidad embrionaria en día 3

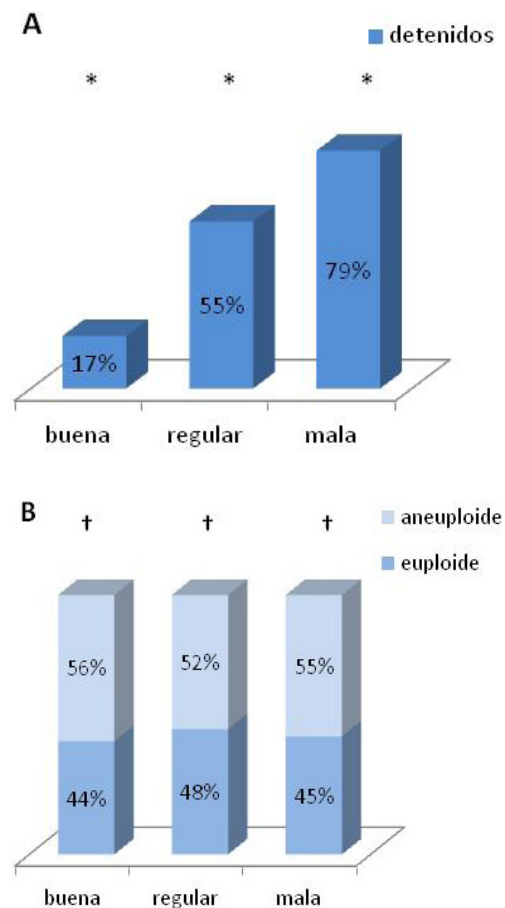
De los 203 embriones cultivados, 86 (42%) fueron de buena calidad, 65 (32%) de calidad regular y 52 (26%) de mala calidad.

La calidad embrionaria en el día 3 distinguió de manera significativa aquellos embriones que se detuvieron en cultivo (Figura 2A). En cambio, en los que llegaron a blastocisto y pudieron estudiarse genéticamente, la calidad embrionaria temprana no tuvo predicción sobre las tasas de euploidía (Figura 2B).

Resultados de acuerdo la morfología en días 5-7

De acuerdo con la calidad del MCI y del TE, se biopsiaron 16 blastocistos AA, 26 blastocistos AB/BA, 49 blastocistos BB y 20 blastocistos donde el MCI, el TE o ambos eran de grado C (CA, AC CB, BC, CC).

Figura 2: Resultados de acuerdo con la calidad embrionaria buena, regular o mala en día 3. (A) Proporción de embriones detenidos. (B) Proporción de blastocistos euploides y aneuploides. (*) $p < 0,0001$; (†) NS.



Las tasas de euploidía fueron diferentes entre estos grupos, y resultó significativamente mayor en los blastocistos AA (Figura 3).

Al analizar las tasas de euploidía para calidad A, B o C del TE y del MCI por separado, encontramos que para el TE hay una correlación significativa entre euploidía y calidad, mientras que para el MCI no la hay (Figura 4).

Figura 3: Porcentaje de euploidía de acuerdo con la calidad combinada del IMC y del TE de los blastocistos (blastocistos C- = CA/AC/CB/BC/CC); $p = 0,0086$ entre los grupos (AA vs. AB/BA $p = 0,03$; AA vs. BB $p = 0,007$; AA vs. C- $p = 0,01$).

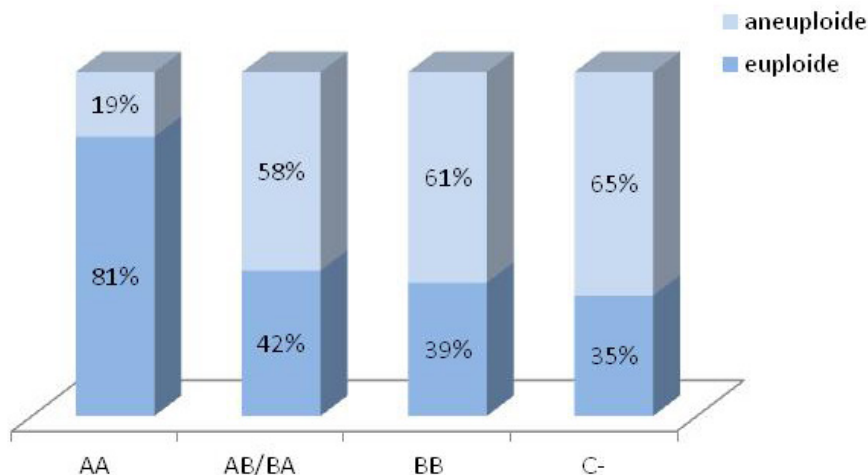
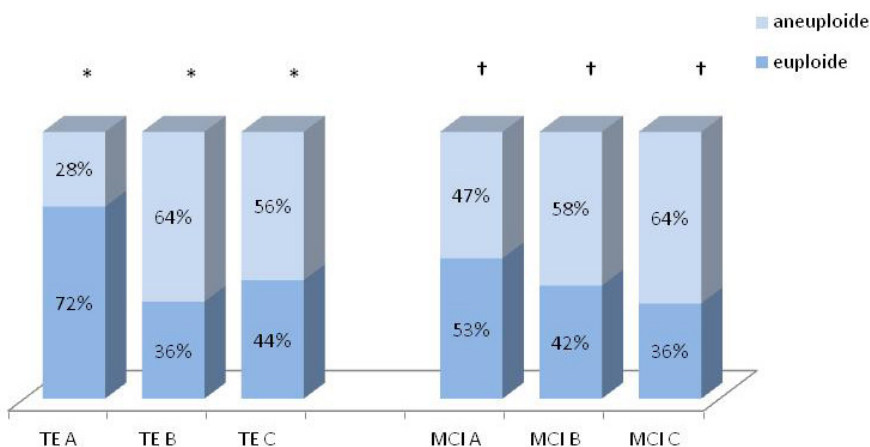


Figura 4: Porcentaje de euploidía de acuerdo con la calidad individual del IMC y del TE de los blastocistos. (*) $p = 0,0079$; (†) NS.



Implantación de los blastocistos euploides

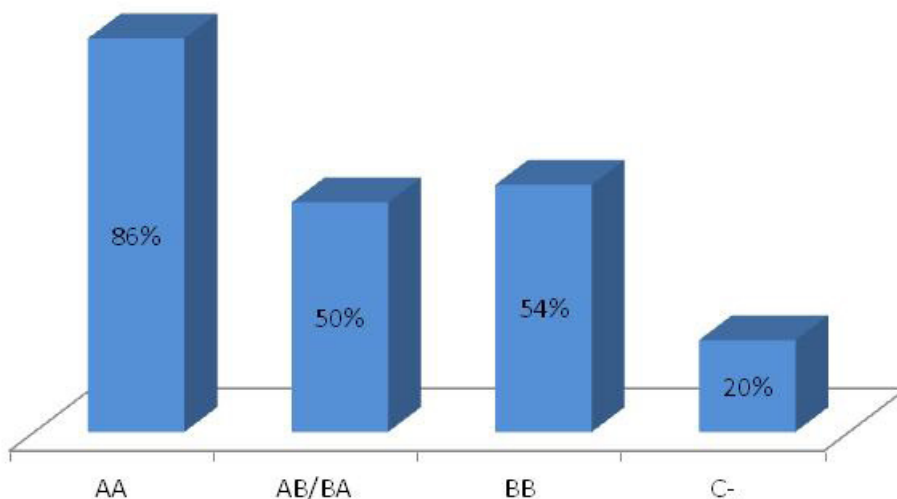
La figura 5 muestra los resultados obtenidos luego de desvitrificar y transferir 47 blastocistos estudiados que resultaron euploides. Se transfirieron 7 blastocistos AA, 17 blastocistos AB/BA, 13 blastocistos BB y 10 blastocistos C-.

A pesar de ser todos euploides, la morfología se correlacionó significativamente con la capacidad de implantación.

DISCUSIÓN

Históricamente, en nuestro laboratorio, el cultivo embrionario se realiza en gotas individuales, y la selección embrionaria se basa en observaciones seriadas en distintos momentos de desarrollo. Al implementar el Programa de Diagnóstico Genético, pudimos relacionar estas observaciones morfológicas con el estatus cromosómico de los embriones.^{28,29}

Figura 5. Tasa de implantación de acuerdo con la calidad combinada del IMC y del TE de 47 blastocistos euploides transferidos; $p = 0,0174$ entre los grupos.



El presente trabajo recopila los resultados de los primeros ciclos de PGT-A realizados mediante biopsia en días 5 a 7 y diagnóstico genético por NGS.

Tal como esperábamos, apenas la mitad de los embriones obtenidos en nuestra población fue euploide, y este porcentaje disminuyó con la edad de las pacientes. Estos datos coinciden con lo publicado por otros autores y reflejan la alta frecuencia de aneuploidía en la población que consulta por esterilidad y su aumento significativo con la edad.^{18,30,31}

En nuestros estudios anteriores^{28,29} y en el análisis preliminar de los resultados de este trabajo, la inclusión de pacientes mayores de 39 años mostró que la edad no afecta las tasas de detención en cultivo, pero sí la tasa de aneuploidía. En 33 embriones biopsiados, la tasa de aneuploidía fue del 76%, independientemente de la calidad evaluada en los días 3 y 5-7 (resultados no publicados). Ya que nuestra intención es evaluar la relación entre morfología y estatus cromosómico, excluimos de este trabajo a las pacientes mayores de 39 años.

Al analizar la euploidía en relación con la velocidad de desarrollo, encontramos un porcentaje comparable de blastocistos euploides entre el día 5 y el día 6, lo que sugiere que el tiempo que le toma al blastocisto formarse no se relaciona con su euploidía, en coincidencia con lo señalado por otros autores.^{30,31,32}

Por otro lado, a pesar del tamaño de nuestra población, la morfología de los blastocistos sí mostró una fuerte correlación con el estatus cromosómico. Estos resultados concuerdan con lo publicado por Capalbo et al.,³⁰ Yoshida et al.³¹ y Fragouli et al.,³³ aunque estos autores encontraron que esta correlación era débil. Esta diferencia podría deberse a los criterios empleados en la agrupación de blastocistos según su morfología, o en la decisión de no biopsiar blastocistos de mala calidad.

En nuestra población, la morfología del TE se correlaciona con euploidía, y no así el MCI, tal como fue publicado por otros autores.^{18,31,34,35} Esto abona la discusión vi-

gente acerca de cuánto representa al MCI el resultado de euploidía de la biopsia del TE. Por su parte, la correlación entre la morfología del TE y las tasas de embarazo señala la necesidad de un trofoblasto de buena morfología para la exitosa implantación del embrión en el endometrio.³⁶

Al considerar juntos el MCI y el TE, el porcentaje de euploidía que obtuvimos fue elevado en los 16 blastocistos de grado AA (81%). Esta correlación no tiene suficiente valor predictivo para suplantar el PGT-A, ya que existe un porcentaje considerable de blastocistos de excelente y buena morfología, candidatos a ser seleccionados para transferencia, que resultaron aneuploides (20% a 60%, respectivamente). Por otro lado, entre los blastocistos que consideramos de morfología regular a mala (CA/AC/CB/BC/CC), un 35% son euploides.

Con la intención de mejorar la selección embrionaria, analizamos si la morfología observada en los días 2 y 3 podía agregar valor a la predicción de euploidía. En nuestro trabajo, la calidad embrionaria temprana no resultó un indicador de euploidía, pero sí pudo distinguir un porcentaje mayor de embriones detenidos en los grupos de calidad regular y mala. Un 45% de los embriones que llegaron a blastocisto fueron euploides independientemente de la calidad embrionaria en días 2-3.

Esto coincide con lo expuesto por Muné, que explica que, mientras que muchas anomalías cromosómicas postcigóticas se correlacionan con parámetros tempranos (fragmentación, clivaje más lento o más rápido al esperado, detención antes de blastocisto) y traen como consecuencia el detrimiento de los embriones al realizar cultivo hasta blastocisto, esto no ocurre con las aneuploidías, que van a persistir a lo largo del desarrollo sin poder suponerse con base en la morfología.¹⁶

Esto nos lleva a replantearnos si existe una necesidad de recabar parámetros mor-

fológicos como indicadores de mayor potencial hasta el día 3 de cultivo cuando la intención es cultivar a blastocisto para su estudio mediante PGT. Es evidente que la capacidad de superar con éxito la activación del genoma embrionario y la posibilidad de “corregir” los errores metabólicos y desarrollarse es un indicador de mayor fortaleza en la selección embrionaria.

Los resultados obtenidos al transferir blastocistos euploides muestran el valor de la morfología para predecir la implantación, que se encuentra en un 86%, un 50% y un 20% a medida que la morfología de los blastocistos empeora, a pesar de su estatus cromosómico euploide.

Esto es un resultado controvertido. Mientras que algunos autores, como Irani et al.,³⁷ encuentran que los blastocistos euploides de mejor morfología tienen mayor implantación, Capalbo et al.,²⁵ transfiriendo blastocistos euploides de morfología deficiente, lograron tasas de implantación similares a las de blastocistos de excelente morfología. Una vez más, esto puede deberse a las diferencias de criterio en la agrupación de blastocistos según su morfología o a lo que consideramos como blastocistos de morfología deficiente.

Podemos pensar, entonces, que la viabilidad del embrión no reside solo en su estatus cromosómico, sino también en su metabolismo, y que este puede estar reflejado por su morfología.

Por otro lado, tal como lo advirtieron otros autores, existe un porcentaje de blastocistos euploides de excelente morfología que fracasan en su implantación.¹⁶⁻¹⁸ Esto deja en evidencia la participación de otras variables, como el estado del endometrio, la ventana de implantación y la calidad de la transferencia embrionaria, que no deben ser dejadas de lado al momento de maximizar los resultados.

Conclusiones

A partir de los hallazgos del presente trabajo, se puede concluir que la morfología embrionaria en día 3 solo predice la detección en cultivo y puede servir como indicador de la cantidad de blastocistos de la que se podría disponer para biopsiar.

En cuanto a la morfología en días 5-7, la correlación entre morfología y euploidía de los blastocistos es insuficiente para reempla-

zar el análisis genético, y depende del criterio que se utiliza para definir las categorías morfológicas.

Al momento de transferir blastocistos euploides, la morfología tiene valor predictivo de implantación, lo que indica que, en definitiva, la viabilidad del embrión no solo reside en su estatus cromosómico, sino también en su metabolismo, que puede estar reflejado por su morfología.

REFERENCIAS

1. Registro Latinoamericano de Reproducción Asistida. (RLA-REDLARA). 2014.
2. Kupka MS, Ferraretti AP, de Mouzon J, Erb K, D'Hooghe T, Castilla JA, Calhaz-Jorge C, De Geyter C, Goossens V; European IVF-Monitoring Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology. Assisted reproductive technology in Europe, 2010: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod.* 2014 Oct 10;29(10):2099-113. doi: 10.1093/humrep/deu175
3. Macklon NS, Geraedts JP, Fauser BC. Conception to ongoing pregnancy: the 'black box' of early pregnancy loss. *Hum Reprod Update.* 2002 Jul-Aug;8(4):333-43. doi: 10.1093/humupd/8.4.333
4. Munné S, Lee A, Rosenwaks Z, Grifo J, Cohen J. Diagnosis of major chromosome aneuploidies in human preimplantation embryos. *Hum Reprod.* 1993 Dec;8(12):2185-91. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a138001
5. Fragouli E, Wells D, Thornhill A, et al. Comparative genomic hybridization analysis of human oocytes and polar bodies. *Hum Reprod.* 2006;21(9):2319-28. <https://doi.org/10.1093/humrep/del157>
6. Fragouli E, Katz-Jaffe M, Alfarawati S, Stevens J, Colls P, Goodall NN, Tormasi S, Gutierrez-Mateo C, Prates R, Schoolcraft WB, Munne S, Wells D. Comprehensive chromosome screening of polar bodies and blastocysts from couples experiencing repeated implantation failure. *Fertil Steril.* 2010 Aug;94(3):875-87. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.04.053

7. Capalbo A, Hoffmann ER, Cimadomo D, Ubaldi FM, Rienzi L. Human female meiosis revised: new insights into the mechanisms of chromosome segregation and aneuploidies from advanced genomics and time-lapse imaging. *Hum Reprod Update*. 2017 Nov 1;23(6):706-722. doi: 10.1093/humupd/dmx026
8. Hassold TJ, Jacobs PA. Trisomy in man. *Annu Rev Genet*. 1984;18:69-97. doi: 10.1146/annurev.ge.18.120184.000441
9. Van Royen E, Mangelschots K, De Neubourg D, Valkenburg M, Van de Meerssche M, Ryckaert G, Eestermans W, Gerris J. Characterization of a top quality embryo, a step towards single-embryo transfer. *Hum Reprod*. 1999 Sep;14(9):2345-9. doi: 10.1093/humrep/14.9.2345
10. Puissant F, Van Rysselberge M, Barlow P, Deweze J, Leroy F. Embryo scoring as a prognostic tool in IVF treatment. *Hum Reprod*. 1987 Nov;2(8):705-8. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a136618
11. Cummins JM, Breen TM, Harrison KL, Shaw JM, Wilson LM, Hennessey JF. A formula for scoring human embryo growth rates in in vitro fertilization: its value in predicting pregnancy and in comparison with visual estimates of embryo quality. *J In Vitro Fert Embryo Transf*. 1986 Oct;3(5):284-95. doi: 10.1007/BF01133388
12. Gardner DK, Lane M, Stevens J, Schlenker T, Schoolcraft WB. Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer. *Fertil Steril*. 2000 Jun;73(6):1155-8. doi: 10.1016/s0015-0282(00)00518-5
13. Hurtado de Mendoza y Acosta, MA, Cuadros Fernández, J (coords.). Cuadernos de embriología clínica: criterios ASEBIR de valoración morfológica de oocitos, embriones tempranos y blastocistos humanos (3.^a edición). Madrid: ASEBIR, 2015.
14. Gerris J. Single-embryo transfer versus multiple-embryo transfer. *Reprod Biomed Online*. 2009;18 Suppl 2:63-70. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60451-8
15. Déniz FP, Encinas C, Fuente J. Morphological embryo selection: an elective single embryo transfer proposal. *JBRA Assist Reprod*. 2018 Mar 1;22(1):20-25. doi: 10.5935/1518-0557.20180015
16. Munné S. Chromosome abnormalities and their relationship to morphology and development of human embryos. *Reprod Biomed Online*. 2006 Feb;12(2):234-53. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60866-8
17. Magli MC, Gianaroli L, Ferraretti AP, Lappi M, Ruberti A, Farfalli V. Embryo morphology and development are dependent on the chromosomal complement. *Fertil Steril*. 2007 Mar;87(3):534-41. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.07.1512
18. Alfarawati S, Fragouli E, Colls P, Stevens J, Gutiérrez-Mateo C, Schoolcraft WB, Katz-Jaffe MG, Wells D. The relationship between blastocyst morphology, chromosomal abnormality, and embryo gender. *Fertil Steril*. 2011 Feb;95(2):520-4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.04.003
19. Sermon K, Capalbo A, Cohen J, Coonen E, De Rycke M, De Vos A, Delhanty J, Fiorentino F, Gleicher N, Griesinger G, Grifo J, Handyside A, Harper J, Kokkali G, Mastenbroek S, Meldrum D, Meseguer M, Montag M, Munné S, Rienzi L, Rubio C, Scott K, Scott R, Simon C, Swain J, Treff N, Ubaldi F, Vassena R, Vermeesch JR, Verpoest W, Wells D, Geraedts J. The why, the how and the when of PGS 2.0: current practices and expert opinions of fertility specialists, molecular biologists, and embryologists. *Mol*

- Hum Reprod. 2016 Aug;22(8):845-57. doi: 10.1093/molehr/gaw034
20. Geraedts J, Sermon K. Preimplantation genetic screening 2.0: the theory. Mol Hum Reprod. 2016 Aug;22(8):839-44. doi: 10.1093/molehr/gaw033
 21. Dematteis A, D'Agostino A, Frautschi Camila, Palena C, Estofan G, Hernández M. Experiencia en desarrollo a blastocisto en cultivo individual en incubadoras trigas y convencional. Reproducción. 2017;32(3):20-25. http://www.samer.org.ar/revista/numeros/2017/numero_3/24_a_29_Dematteis.pdf
 22. Kuwayama M. Highly efficient vitrification for cryopreservation of human oocytes and embryos: the Cryotop method. Theriogenology. 2007 Jan 1;67(1):73-80. doi: 10.1016/j.theriogenology.2006.09.014
 23. McArthur SJ, Leigh D, Marshall JT, de Boer KA, Jansen RP. Pregnancies and live births after trophectoderm biopsy and preimplantation genetic testing of human blastocysts. Fertil Steril. 2005 Dec;84(6):1628-36. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.05.063
 24. Schoolcraft WB, Fragouli E, Stevens J, Munne S, Katz-Jaffe MG, Wells D. Clinical application of comprehensive chromosomal screening at the blastocyst stage. Fertil Steril. 2010 Oct;94(5):1700-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.10.015
 25. Benavent M, Escriba M, Miret C, Vanrell I, Costa-Borges N, Calderón G, Crespo J, Teruel J. Evaluation of the impact of the pulling and flicking trophectoderm biopsy procedures on the integrity of the biopsied cells and their correlation to PGT-A results. Fertil Steril. 2019; 112(3,suppl):E242. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.07.1377>
 26. Richter KS, Harris DC, Daneshmand ST, Shapiro BS. Quantitative grading of a human blastocyst: optimal inner cell mass size and shape. Fertil Steril. 2001 Dec;76(6):1157-67. doi: 10.1016/s0015-0282(01)02870-9
 27. D'Agostino A, Frautschi C, Peretti C, Hernández M, Estofan G, Dematteis A. Asociación entre la calidad de blastocistos y los resultados en la transferencia de un único blastocisto en ciclo diferido. Reproducción 2019;34(1):7-15. http://www.samer.org.ar/revista/numeros/2019/numero_1/11-19-vol34-n1.pdf
 28. Dematteis A, Hernández M, D'Agostino A, Frautschi C, Peretti C, Estofan G. Resultados del programa de test genético preimplantatorio (PGT) en un centro de reproducción asistida. Reproducción. 2018;33(supl1):28-29. http://www.samer.org.ar/revista/numeros/2018/numero_6/14-vol33-sup1.pdf
 29. Dematteis A, Hernández M, D'Agostino A, Frautschi C, Peretti C, Estofan G. Relación entre calidad embrionaria en día 2 y 3 con euploidía en un programa de test genético preimplantatorio (PGT). Reproducción. 2018;33(supl1):30-31. http://www.samer.org.ar/revista/numeros/2018/numero_6/14-vol33-sup1.pdf
 30. Capalbo A, Rienzi L, Cimadomo D, Maggiulli R, Elliott T, Wright G, Nagy ZP, Ubaldi FM. Correlation between standard blastocyst morphology, euploidy and implantation: an observational study in two centers involving 956 screened blastocysts. Hum Reprod. 2014 Jun;29(6):1173-81. doi: 10.1093/humrep/deu033
 31. Yoshida IH, Santos M, Berton CZ, Chiarella CL, Tanada MS, BCordts E, Carvalho WP, Barbosa CP. Can trophectoderm morphology act as a predictor for euploidy? JBRA Assist Reprod. 2018 Jun 1;22(2):113-115. doi: 10.5935/1518-0557.20180036

32. Kovalevsky G, Carney SM, Morrison LS, Boylan CF, Neithardt AB, Feinberg RF. Should embryos developing to blastocysts on day 7 be cryopreserved and transferred: an analysis of pregnancy and implantation rates. *Fertil Steril.* 2013 Oct;100(4):1008-12. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.06.021
33. Fragouli E, Alfarawati S, Spath K, Wells D. Morphological and cytogenetic assessment of cleavage and blastocyst stage embryos. *Mol Hum Reprod.* 2014 Feb;20(2):117-26. doi: 10.1093/molehr/gat073
34. Whitney JB, Anderson RE, Nugent N, Schiwe M. Blastocyst inner cell mass and trophectoderm grading lends to euploidy predictability. *Giornale Italiano di Ostetricia e Ginecologia.* 2014;36:603-606. https://www.researchgate.net/publication/281676605_Blastocyst_inner_cell_mass_and_trophectoderm_grading_lends_to_euploidy_predictability
35. Majumdar G, Majumdar A, Verma IC, Upadhyaya KC. Relationship between morphology, euploidy and implantation potential of cleavage and blastocyst stage embryos. *J Hum Reprod Sci.* 2017 Jan-Mar;10(1):49-57. doi: 10.4103/0974-1208.204013. Erratum in: *J Hum Reprod Sci.* 2017 Apr-Jun;10 (2):142-150.
36. Ahlström A, Westin C, Reismer E, Wikland M, Hardarson T. Trophectoderm morphology: an important parameter for predicting live birth after single blastocyst transfer. *Hum Reprod.* 2011 Dec;26(12):3289-96. doi: 10.1093/humrep/der325
37. Irani M, Reichman D, Robles A, Melnick A, Davis O, Zaninovic N, Xu K, Rosenwaks Z. Morphologic grading of euploid blastocysts influences implantation and ongoing pregnancy rates. *Fertil Steril.* 2017 Mar;107(3):664-670. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.11.012

Vitrificación con células de cúmulus: impacto en el ovocito y en el subsiguiente desarrollo embrionario

Vitrification with cumulus cells: impact on fertilization and subsequent embryo development

Iaizzo Rocío Soledad, Lovaglio Diez María, Hechenleitner Noelia Jorgelina, Ahumada Ariel Octavio.

INSTITUCIÓN DONDE SE REALIZÓ EL TRABAJO: Procreate. Buenos Aires, Argentina.

Resumen

Pregunta del estudio: ¿La preservación? ¿Qué consecuencias trae dejar el cúmulus en ovocitos frescos y desvitrificados, en las tasas de fecundación post FIV convencional y en el subsiguiente desarrollo embrionario?

La presencia de granulosa es vital para las tasas normales de fecundación luego de la FIV convencional tanto en ovocitos frescos como desvitrificados, pero su presencia no afecta las tasas de sobrevivencia o de blastulación.

Se sabe que la granulosa es vital en ovocitos para realizar una FIV, y que es necesaria la desnudación para evaluar la madurez y vitrificar, pero poco se sabe sobre la vitrificación con células del cúmulus. Se piensa que, al momento de vitrificar, la corona radiata podría tener un efecto protector.

Se realizó un estudio prospectivo dividiendo 718 ovocitos en 4 grupos: fresco con cúmulus (“grupo A”; n = 359), fresco desnudado (“grupo B”; n = 123),

Abstract

What are the consequences of leaving the cumulus in fresh and thawed oocytes, in fertilization rates post conventional IVF, and subsequent embryo development?

The presence of granulosa is vital for normal post-conventional IVF fertilization rates, both in fresh and thawed oocytes, but its presence does not affect survival or blastulation rates.

It is known that granulosa is vital in oocytes for IVF, and that denudation is necessary in order to assess maturity and vitrify, but little is known about vitrification with cumulus cells. It is thought that, during vitrification, the corona radiata may have a protective effect.

A prospective study was carried out, dividing 718 oocytes into 4 groups: fresh with cumulus (“group A”; n = 359), fresh denuded (“group B”; n = 123), thawed with cumulus (“group C”; n = 92) and thawed denuded (“group D”; n = 144).

desvitrificado con cúmulus (“grupo C”; n = 92) y desvitrificado desnudo (“grupo D”; n = 144).

Se midieron y compararon las tasas de fecundación, clivaje y blastulación, y el porcentaje de blastocistos de buena calidad.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de fecundación entre los grupos A y B, a favor del grupo A. Con respecto a los otros parámetros, no se encontraron diferencias. No se encontraron diferencias significativas en las tasas de sobrevida entre los grupos C y D ni en los resultados de FIV entre los grupos A y C.

Una limitación del trabajo fue la diferencia de los tamaños de las muestras entre grupos.

Los mayores hallazgos del trabajo fueron, por un lado, que la corona no cumpliría con la función protectora durante la vitrificación, ya que la sobrevida no cambió de acuerdo con la presencia o ausencia de cúmulus, y, por otro lado, que no sería necesario desnudar los ovocitos antes de la vitrificación, ya que la ausencia de la corona tampoco impactó negativamente.

Palabras clave: vitrificación, oocitos, cúmulus, fertilización in vitro, sobrevida.

Fertilization, cleavage and blastulation rates, and percentage of good quality blastocysts were measured and compared.

Statistically significant differences were found in fertilization rates between groups A and B, in favor of group A. With respect to the other parameters, there were no differences. No significant differences were found in survival rates between groups C and D, or in IVF results between groups A and C.

A limitation of the work was the difference in sample sizes between groups.

The main findings of the work were, on one hand, that the corona would not fulfill a protective effect during vitrification, since survival did not change according to the presence or absence of it, and, on the other hand, it would not be necessary to denude oocytes before vitrification, since the absence of the corona did not have a negative impact either.

Key words: vitrification, oocytes, cumulus, in vitro fertilization, survival

Introducción

El objetivo del trabajo fue evaluar el impacto de dejar las células del cúmulus en ovocitos frescos y desvitrificados y sus consecuencias en las tasas de fecundación y desarrollo embrionario. Además, se investigó si la corona radiata tiene un efecto protector sobre el ovocito durante la vitrificación.

Materiales y métodos

Se dividieron 718 ovocitos en 2 grupos: parcialmente desnudados y totalmente desnudados. Posteriormente, cada grupo se dividió en fresco y desvitrificado, lo que formó un total de 4 grupos: fresco con cúmulus ("grupo A"; n = 359), fresco desnudado ("grupo B"; n = 123), desvitrificado con cúmulus ("grupo C"; n = 92) y desvitrificado desnudado ("grupo D"; n = 144).

Los resultados se midieron por las tasas de fecundación, clivaje, blastulación y por el porcentaje de blastocistos de buena calidad. Estos resultados se compararon entre ovocitos frescos con y sin células del cúmulus, y entre ovocitos frescos y desvitrificados con células del cúmulus. Con respecto a la tasa de sobrevivida postdescongelamiento, se comparó en ovocitos con y sin células del cúmulus.

Para la desnudación total, los ovocitos se expusieron a una solución de hialuronidasa de 30 U durante 30 segundos. Las células restantes se eliminaron usando capilares. La desnudación parcial se realizó exponiendo los ovocitos a la misma solución, pero solo durante 10 segundos, y se lavaron con capilares de mayor calibre. Para la vitrificación,

se utilizó el protocolo de Kitazato. Los ovocitos se inseminaron con aproximadamente 30.000 espermatozoides en gotas de 20 µl de *Global Total for Fertilization* bajo aceite mineral. Los embriones se cultivaron en grupos de hasta tres, a 37 °C, 6,5 CO₂ (pH 7,28) y 5% de O₂, en gotas de 20 µl de *Global Total* bajo aceite mineral.

Para el análisis estadístico, se realizaron tablas de contingencia con pruebas de chi-cuadrado. Los valores de p <0,05 se consideraron significativos.

Resultados

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de fecundación entre los grupos A y B, los mejores resultados se apreciaron en el grupo A. Con respecto a los otros parámetros, no se encontraron diferencias entre estos grupos. Con respecto a las tasas de sobrevivida, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos C y D. Entre los grupos A y C, no hubo diferencias en los resultados de FIV (Tabla I).

Discusión

La presencia de las células de la granulosa es vital para las tasas normales de fecundación, tanto en ovocitos frescos como en desvitrificados. Sin embargo, su presencia no afectó las tasas de sobrevivida o de blastulación.

La tasa de sobrevivida en los ovocitos desvitrificados no cambió de acuerdo con la presencia o ausencia de células del cúmulus. Esto indica que la corona radiata no cumple

Tabla I. Comparación de resultados de FIV entre ovocitos frescos con y sin células del cúmulus, y entre frescos y desvitrificados con células del cúmulus. Comparación de tasas de sobrevivida entre ovocitos desvitrificados con y sin células del cúmulus.

Fresco		Desvitri.		Fresco	Desvitri.
Grupo A Granulosa +	Grupo B Granulosa -	Grupo C Granulosa +	Grupo D Granulosa -	Grupo A Granulosa +	Grupo C Granulosa +

Tasa de sobrevivida	-		81,5%	80,6%	-	
Tasa de fecundación	76,6%*	41,4%**	-	-	76,6%	69,1%
	P = 0,0009					
Tasa de clivaje	99,2%	100%	-	-	99,2%	100%
Tasa de blastulación	66%	68,6%	-	-	66%	60,5%
Porcentaje de blastos de buena calidad	43,7%	43,1%	-	-	43,7%	47,3%

*, **p < 0,05

una función protectora, como lo describen algunos autores. Sin embargo, su presencia tampoco impacta negativamente. Por lo tanto, no es necesario denudar los ovocitos antes de la vitrificación, lo que beneficiaría la maduración y la posibilidad de realizar una FIV convencional en lugar de una ICSI.

La técnica de ICSI se utiliza en ovocitos desvitrificados para resolver la potencial baja tasa de fecundación a través de FIV convencional en ovocitos completamente

denudados. Sin embargo, el hecho de que las células del cúmulus mantengan la capacidad de fertilización del ovocito, incluso después de la vitrificación, corrobora que sería posible realizar una FIV convencional en lugar de una ICSI en los ovocitos desvitrificados con sus células del cúmulus. Esto disminuiría la carga de trabajo en los laboratorios y mejoraría los resultados, ya que la FIV se conoce como una técnica menos invasiva y más fisiológica.

AGRADECIMIENTOS

A todo el personal del laboratorio de Procreate: Gabriela Arenas, Francisco Leocata Nieto, Vanina Julianelli, Natalia Rubio, Josefina Ocantos, Florencia Zugarramurdi, Maia Morales, Sandra Mediza y, especialmente, a Camila Tiznado y a Amira Aon.

REFERENCIAS

1. Agca Y, Liu J, Peter AT, Critser ES, Critser JK. Effect of developmental stage on bovine oocyte plasma membrane water and cryoprotectant permeability characteristics. *Mol Reprod Dev.* 1998 Apr;49(4):408-15. doi: 10.1002/(SICI)1098-2795(199804)49:4<408::AID-MRD8>3.0.CO;2-R.
2. Ashwood-Smith MJ, Morris GW, Fowler R, Appleton TC, Ashorn R. Physical factors are involved in the destruction of embryos and oocytes during freezing and thawing procedures. *Hum Reprod.* 1988 Aug;3(6):795-802. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a136785.
3. Boldt J. Current results with slow freezing and vitrification of the human oocyte. *Reprod Biomed Online.* 2011 Sep;23(3):314-22. doi: 10.1016/j.rbmo.2010.11.019.
4. Clarke HJ. Regulation of germ cell development by intercellular signaling in the mammalian ovarian follicle. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol.* 2018 Jan;7(1):10.1002/wdev.294. doi: 10.1002/wdev.294.
5. Conti M, Hsieh M, Zamah AM, Oh JS. Novel signaling mechanisms in the ovary during oocyte maturation and ovulation. *Mol Cell Endocrinol.* 2012 Jun 5;356(1-2):65-73. doi: 10.1016/j.mce.2011.11.002.
6. Cox GF, Bürger J, Lip V, Mau UA, Sperling K, Wu BL, Horsthemke B. Intracytoplasmic sperm injection may increase the risk of imprinting defects. *Am J Hum Genet.* 2002 Jul;71(1):162-4. doi: 10.1086/341096.
7. El-Hayek S, Yang Q, Abbassi L, FitzHarris G, Clarke HJ. Mammalian Oocytes Locally Remodel Follicular Architecture to Provide the Foundation for Germline-Soma Communication. *Curr Biol.* 2018 Apr 2;28(7):1124-1131.e3. doi: 10.1016/j.cub.2018.02.039.
8. Fabbri R, Porcu E, Marsella T, Rocchetta G, Venturoli S, Flamigni C. Human oocyte cryopreservation: new perspectives regarding oocyte survival. *Hum Reprod.* 2001 Mar;16(3):411-6. doi: 10.1093/humrep/16.3.411.
9. Fabbri R. Cryopreservation of human oocytes and ovarian tissue. *Cell Tissue Bank.* 2006;7(2):113-22. doi: 10.1007/s10561-005-1969-7.
10. Fujiwara K, Kamoshita M, Kato T, Ito J, Kashiwazaki N. Generation of rats from vitrified oocytes with surrounding cumulus cells via in vitro fertilization with cryopreserved sperm. *Anim Sci J.* 2017 Jan;88(1):180-184. doi: 10.1111/asj.12666.
11. Gilchrist RB, Lane M, Thompson JG. Oocyte-secreted factors: regulators of cumulus cell function and oocyte quality. *Hum Reprod Update.* 2008 Mar-Apr;14(2):159-77. doi: 10.1093/humupd/dmm040.
12. Gook DA, Osborn SM, Johnston WI. Cryopreservation of mouse and human oocytes using 1,2-propanediol and the configuration of the meiotic spindle. *Hum Reprod.* 1993 Jul;8(7):1101-9. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a138201.
13. Hassan HA. Cumulus cell contribution to cytoplasmic maturation and oocyte developmental competence in vitro. *J Assist Reprod Genet.* 2001 Oct;18(10):53943. doi: 10.1023/a:1011901923261.
14. Hebisha S, Sharaf H, Abdel Aziz A. Embryo cleavage rate is enhanced by extending oocyte- cumulus cell contact: a randomized sibling oocyte study. *Hum Reprod.* 2019;34(1):236.

15. Imoedemhe DG, Sigue AB. Survival of human oocytes cryopreserved with or without the cumulus in 1,2-propanediol. *J Assist Reprod Genet.* 1992 Aug;9(4):3237. doi: 10.1007/BF01203954.
16. Jaffe LA, Egbert JR. Regulation of mammalian oocyte meiosis by intercellular communication within the ovarian follicle. *Annu Rev Physiol.* 2017 Feb 10;79:237260. doi: 10.1146/annurev-physiol-022516-034102.
17. Jin HX, Song WY, Xin ZM, Dai SJ, Chen ZJ, Sun YP. Effects of cumulus cells on vitreous cryopreservation of human mature oocytes and clinical pregnancy outcomes. *Reprod Sci.* 2012 Feb;19(2):216-20. doi: 10.1177/1933719111424450.
18. Johnson MH, Pickering SJ. The effect of dimethylsulphoxide on the microtubular system of the mouse oocyte. *Development.* 1987 Jun;100(2):313-24. PMID: 3652973.
19. Knoester M, Helmerhorst FM, Vandembroucke JP, van der Westerlaken LA, Walther FJ, Veen S; Leiden, Artificial Reproductive Techniques Follow-up Project. Cognitive development of singletons born after intracytoplasmic sperm injection compared with in vitro fertilization and natural conception. *Fertil Steril.* 2008 Aug;90(2):289-96. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.06.090.
20. Kuwayama M, Vajta G, Kato O, Leibo SP. Highly efficient vitrification method for cryopreservation of human oocytes. *Reprod Biomed Online.* 2005 Sep;11(3):300-8. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60837-1.
21. Lee SH, Ahn SY, Lee KW, Kwack K, Jun HS, Cha KY. Intracytoplasmic sperm injection may lead to vertical transmission, expansion, and de novo occurrence of Y-chromosome microdeletions in male fetuses. *Fertil Steril.* 2006 May;85(5):15125. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.10.034.
22. Leibo, S.P. Water permeability and its activation energy of fertilized and unfertilized mouse ova. *J. Membrin Biol.* 53, 179-188 (1980). <https://doi.org/10.1007/BF01868823>.
23. Mandelbaum J, Junca AM, Tibi C, Plachot M, Alnot MO, Rim H, Salat-Barroux J, Cohen J. Cryopreservation of immature and mature hamster and human oocytes. In: *In Vitro Fertilization and Other Assisted Reproduction*, HW Jones Jr, C Shrade (eds). *Ann NY Acad Sci* 1988;541:550.
24. Matzuk MM, Burns KH, Viveiros MM, Eppig JJ. Intercellular communication in the mammalian ovary: oocytes carry the conversation. *Science.* 2002 Jun 21;296(5576):2178-80. doi: 10.1126/science.1071965.
25. Minasi MG, Fabozzi G, Casciani V, Ferrero S, Litwicka K, Greco E. Efficiency of slush nitrogen vitrification of human oocytes vitrified with or without cumulus cells in relation to survival rate and meiotic spindle competence. *Fertil Steril.* 2012 May;97(5):1220-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.02.022.
26. Oehninger S, Gosden RG. Should ICSI be the treatment of choice for all cases of invitro conception? No, not in light of the scientific data. *Hum Reprod.* 2002 Sep;17(9):2237-42. doi: 10.1093/humrep/17.9.2237.
27. Park SE, Son WY, Lee SH, Lee KA, Ko JJ, Cha KY. Chromosome and spindle configurations of human oocytes matured in vitro after cryopreservation at the germinal vesicle stage. *Fertil Steril.* 1997 Nov;68(5):920-6. doi: 10.1016/s0015-0282(97)00365-8.
28. Park SE, Chung HM, Cha KY, Hwang WS, Lee ES, Lim JM. Cryopreservation

- of ICR mouse oocytes: improved post-thawed preimplantation development after vitrification using Taxol, a cytoskeleton stabilizer. *Fertil Steril*. 2001 Jun;75(6):117784. doi: 10.1016/s0015-0282(01)01809-x.
29. Parks JE, Ruffing NA. Factors affecting low temperature survival of mammalian oocytes. *Theriogenology*. 1992;37(1):59-73. doi: 10.1016/0093-691X(92)90247-O
 30. Sathananthan AH, Ng SC, Trounson AO, Bongso A, Ratnam SS, Ho J, Mok H, Lee MN. The effects of ultrarapid freezing on meiotic and mitotic spindles of mouse oocytes and embryos. *Gamete Res*. 1988 Dec;21(4):385-401. doi: 10.1002/mrd.1120210407.
 31. Schultz, R.M. Roles of cell-to-cell communication in development. *Biol Reprod*. 1985;32(1):27-42. doi: 10.1095/biolreprod32.1.27.
 32. Su YQ, Sugiura K, Eppig JJ. Mouse oocyte control of granulosa cell development and function: paracrine regulation of cumulus cell metabolism. *Semin Reprod Med*. 2009 Jan;27(1):32-42. doi: 10.1055/s-0028-1108008.
 33. Tharasanit T, Colleoni S, Galli C, Colenbrander B, Stout TA. Protective effects of the cumulus-corona radiata complex during vitrification of horse oocytes. *Reproduction*. 2009 Mar;137(3):391-401. doi: 10.1530/REP-08-0333.
 34. Tong XH, Wu LM, Jin RT, Luo LH, Luan HB, Liu YS. Fertilization rates are improved after IVF if the corona radiata is left intact in vitrified-warmed human oocytes. *Hum Reprod*. 2012 Nov;27(11):3208-14. doi: 10.1093/humrep/des295.
 35. Tong XH, Wu LM, Jin RT, Luan HB, Liu YS. Human oocyte vitrification with corona radiata, in autologous follicular fluid supplemented with ethylene glycol, preserves conventional IVF potential: birth of four healthy babies. *Reprod Fertil Dev*. 2014 Aug;26(7):1001-6. doi: 10.1071/RD13161.
 36. Trounson A, Kirby C. Problems in the cryopreservation of unfertilized eggs by slow cooling in dimethyl sulfoxide. *Fertil Steril*. 1989 Nov;52(5):778-86. doi: 10.1016/s0015-0282(16)61031-2.
 37. Whittingham DG. Fertilization in vitro and development to term of unfertilized mouse oocytes previously stored at -196 degrees C. *J Reprod Fertil*. 1977 Jan;49(1):89-94. doi: 10.1530/jrf.0.0490089.
 38. Zhang H, Liu K. Cellular and molecular regulation of the activation of mammalian primordial follicles: somatic cells initiate follicle activation in adulthood. *Hum Reprod Update*. 2015 Nov-Dec;21(6):779-86. doi: 10.1093/humupd/dmv037.
 39. Zhou CJ, Wu SN, Shen JP, Wang DH, Kong XW, Lu A, Li YJ, Zhou HX, Zhao YF, Liang CG. The beneficial effects of cumulus cells and oocyte-cumulus cell gap junctions depends on oocyte maturation and fertilization methods in mice. *PeerJ*. 2016 Mar 3;4:e1761. doi: 10.7717/peerj.1761.
 40. Zhou XL, Al Naib A, Sun DW, Lonergan P. Bovine oocyte vitrification using the Cryotop method: effect of cumulus cells and vitrification protocol on survival and subsequent development. *Cryobiology*. 2010 Aug;61(1):66-72. doi: 10.1016/j.cryobiol.2010.05.002. Epub 2010 May 25. Erratum in: *Cryobiology*. 2012 Jun;64(3):306. Sun, D W [corrected to Sun, Da-Wen]. PMID: 20510225.