



# Medicina Reproductiva y Embriología Clínica

www.elsevier.es/mrec

ASEBIR

## RESÚMENES DE PONENCIAS

### 33.º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Fertilidad

Bilbao, 4-6 de mayo de 2022

#### REUNIÓN GRUPO DE INTERÉS: DONACIÓN DE GAMETOS Y EMBRIONES. VALORACIÓN DE LOS ANTECEDENTES CLÍNICOS EN DONANTES DE GAMETOS. ASESORAMIENTO A PAREJAS RECEPTORAS DE EMBRIONES DONADOS

##### INTERPRETACIÓN Y VALORACIÓN DE LOS ANTECEDENTES CLÍNICOS EN DONANTES DE GAMETOS: ANTECEDENTES DE ARTRITIS REUMATOIDE Y PSORIASIS

Mónica Aura Masip

*GineFiv. Barcelona*

Establecer y homogeneizar criterios de actuación para la interpretación de los antecedentes personales y familiares de enfermedades complejas como son las poligénicas y multifactoriales y establecer algoritmos de actuación.

Definición de conceptos básicos: **Enfermedad multifactorial** es aquella en la que el rasgo es resultante de la interacción entre los genes y el ambiente. **Heredabilidad**: indica si la diferencia entre individuos son debidas a genes o al ambiente. **Concordancia genética**: presencia del mismo rasgo fenotípico en una pareja de gemelos monocigóticos. **RR** (riesgo relativo de...) se define como la prevalencia de ... entre los individuos con un tipo específico de familiar afecto dividido por la prevalencia de ... en la población general.

La artritis reumatoide es una enfermedad multifactorial y poligénica: factores genéticos (varios genes implicados) y factores ambientales y se caracteriza por presentar inflamación, dolor, destrucción del cartilago y erosión del hueso. La prevalencia mundial varía entre 0,2-1%. Dos formas de presentación clínica (AR clínica y AR radiológica), la Heredabilidad se estima en la AR clínica 60% y en AR radiológica 20% y los estudios en familias dan una concordancia en GM: 12% y GD: 3%.

Donantes: se recomienda descartar donante afecto, aceptar donante con un familiar afecto de 1<sup>er</sup> o 2<sup>o</sup> grado y descartar donante con más de un familiar afecto de 1<sup>er</sup> o 2<sup>o</sup> grado

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria mediada por mecanismos inmunológicos. Afecta tanto a piel, uñas y articulaciones. Es crónica y cursa en brotes. Dentro de su etiopatogenia se da una combinación de predisposición genética, base inmunológica con

participación de la inmunidad innata y adquirida y factores ambientales desencadenantes.

Los estudios epidemiológicos basados en estudios de población y en la clínica han documentado sistemáticamente una importante agregación familiar en la psoriasis y la Aps (artritis psoriásica). Su prevalencia mundial varía dependiendo de la edad, etnia, localización geográfica, género y factores ambientales, se estima entre un 2-3%. Siendo mucho mayor cuanto más alejado del ecuador.

La psoriasis tiene dos picos de aparición. Uno entre los 20-30 años de aparición precoz o tipo I y otro entre los 50-60 años de aparición tardía. La tipo I de mayor gravedad y con una agregación familiar y una mayor severidad. La prevalencia de la Aps es mucho menor, se estima en 0,1% en la población general.

La heredabilidad se estima entre un 5-28% lo que pone de manifiesto la importancia de los factores ambientales. La concordancia en gemelos en Psc: GM 72% y GD 15%.

Donantes: Se recomienda descartar donante afecto de cualquier forma de Ps, aceptar donante con un familiar afecto de 1<sup>o</sup> o 2<sup>o</sup> grado de cualquier forma de psoriasis, descartar donante con más de un familiar afecto de 1<sup>o</sup> grado y aceptar donante con más de un familiar afecto de 2<sup>o</sup> grado de cualquier forma de Ps.

#### REUNIÓN GRUPO DE INTERÉS: CENTROS PÚBLICOS

##### PÉRDIDA DE OPORTUNIDADES EN REPRODUCCIÓN ASISTIDA POR LA LISTA DE ESPERA.

Bárbara Romero Guadix

*Hospital de la Inmaculada. Granada*

Los problemas de fertilidad y su tratamiento generan sentimientos de tristeza, culpa, confusión, frustración, etc. suponiendo una crisis vital con gran impacto a nivel biológico, psicológico y social. Este impacto psicológico conlleva un riesgo para desarrollar problemas emocionales que pueden desembocar en ansiedad y depresión.

Además, la lista de espera para tratamientos de reproducción asistida (TRA), presente en la mayoría de los Centros Públicos a nivel nacional desde hace años, también tiene un efecto negativo sobre el estrés de los pacientes.

En estos últimos años, este impacto psicológico se ha visto agravado por la situación de pandemia de COVID-19, los problemas de salud y la incertidumbre generados por la misma, que ha generado un retraso en los tratamientos y por tanto un aumento de las listas de espera en reproducción asistida.

Al aumentar la lista de espera, también aumenta la edad de las pacientes cuando acceden a los tratamientos de reproducción asistida y consecuentemente disminuye su reserva ovárica.

Todos estos condicionantes es indudable que van a influir sobre el bienestar psicológico de las pacientes que se encuentran en la lista de espera de los hospitales públicos para realizar una TRA y es posible que tengan una repercusión posterior sobre el éxito de la misma o sobre la tasa de abandono. Por tanto, podríamos afirmar que se pierden oportunidades de conseguir un embarazo.

Por ello, el Grupo de Centros Públicos de la SEF ha trabajado analizando la influencia del confinamiento temporal en casa en el estrés de las mujeres en lista de espera de TRA y su posible influencia en los resultados, y por otro lado estudiando la forma de gestionar la lista de espera y establecer unos criterios de priorización en los TRA sin dejar de cumplir los criterios de la sanidad pública de equidad, universalidad, justicia y eficiencia.

## ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DEL CONFINAMIENTO TEMPORAL EN CASA EN EL ESTRÉS DE LAS EN MUJERES EN LISTA DE ESPERA DE TRA Y SU POSIBLE INFLUENCIA EN LOS RESULTADOS

Plácido Llana Coto<sup>a</sup>, María Jesús Saiz Eslava<sup>b</sup>, Berta María Martín Cabrejas<sup>c</sup>, Ana Belén Casas Marcos<sup>d</sup>, Beatriz Gaspar Herrero<sup>e</sup> y Sara Peralta Flores<sup>f</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

<sup>b</sup>Hospital Universitario San Pau. Barcelona

<sup>c</sup>Hospital Universitario Fundación de Alcorcón. Madrid

<sup>d</sup>Hospital Universitario Clínico Universitario. Valladolid

<sup>e</sup>Hospital Gregorio Marañón. Madrid

<sup>f</sup>Hospital Clinic. Barcelona

La pandemia de COVID-19 y la suspensión de tratamientos de fertilidad provocaron un gran desconcierto en las pacientes pendientes de tratamientos de reproducción asistida (TRA). Nuestro estudio pretende evaluar el impacto de la suspensión de los TRA durante el confinamiento por la pandemia COVID19 sobre la carga psicológica y los resultados de los tratamientos de FIV en las mujeres incluidas en lista de espera en hospitales públicos.

### Métodos

Se realizó un estudio transversal en una muestra de mujeres infértiles sometidas a procedimientos de FIV en seis hospitales públicos. Los participantes completaron la versión corta de la versión española de la Escala del Estrés Percibido (PSS-10) y Escala del Centro Epidemiológico de Estudios de Depresión (CESD-10).

### Resultados

Se incluyeron en el estudio un total de 298 mujeres en lista de espera para tratamiento FIV. Los valores medios de estrés percibido fueron de 16,1 (DE  $\pm$  6,78) significativamente más altos que los registrados en otra muestra de pacientes infértiles sometidas a tratamiento de FIV antes de la pandemia COVID19. La edad de la paciente y el número de intentos previos de FIV no se correlacionaban con el nivel de estrés. Ciento diecinueve mujeres (39,9%) reportaron síntomas de estado de ánimo depresivo y cincuenta y dos mujeres (17,4%) abandonaron el tratamiento por incertidumbre sobre la situación económica, traslado a la medicina privada, deseo de demora o embarazo espontáneo. La tasa acumulada de nacidos vivos por ciclo fue del 34,6% y se relacionó únicamente con una pobre reserva ovárica.

### Conclusiones

Las mujeres en la lista de espera para el tratamiento de FIV durante la suspensión de los TRA durante el confinamiento por COVID-19 mostraron altos niveles de estrés percibido y síntomas de estado de ánimo depresivo. La probabilidad de éxito del tratamiento de FIV no se vio afectada por el estrés, pero una de cada cinco mujeres abandonó el tratamiento en centro público.

## REUNIÓN GRUPO DE TRABAJO: GENÉTICA. MOSAICISMOS EMBRIONARIOS

### ORIGEN Y CLASIFICACIÓN DE LOS MOSAICISMOS EMBRIONARIOS

Fernando Bronet Campos

Director del Laboratorio de IVI Madrid

La mejora de los últimos en las técnicas de secuenciación genética aplicada a reproducción asistida ha permitido acceder a una información más amplia y robusta sobre la dotación cromosómica de los embriones. Sin embargo, este avance viene acompañado de información que en algunos casos son difíciles de interpretar y que plantean algunas dudas. Este es el caso del mosaicismo embrionario, como consecuencia del empleo de técnicas de NGS para el diagnóstico genético preimplantacional se han obtenido resultados de embriones que presentaban mosaicismo cromosómico. Este hecho ha generado la publicación de muchos estudios tratando de entender el origen y la implicación de esta dotación cromosómica en embriones en estadio de blastocisto. El origen de este mosaicismo embrionario puede ser muy variado, podría ser un proceso natural, podría ser artefactual (sesgo de la amplificación, contaminación de la muestra, algoritmo bioinformático...) o un mosaicismo iatrogénico (estimulación ovárica, condiciones de laboratorio, manipulación del gameto...). En un primer momento se optó por una posición más conservadora y estos embriones no eran seleccionados para su transferencia. Si embargo, poco a poco las sociedades científicas, en base a los datos publicados, empezaron a recomendar la transferencia de embriones mosaicos, estableciendo guías de prioridad de transferencia en base a los cromosomas implicados y al grado de del mosaicismo. Posteriormente se ha visto que estos embriones con mosaicismo de bajo grado pueden tener un potencial implantatorio similar a los embriones euploides.

Hasta la fecha solo hay un recién nacido vivo reconocido con un cariotipo que presenta mosaicismo cromosómico tras la transferencia de un embrión mosaico, esto supone una tasa no superior a los nacimientos tras concepción natural, por lo que el descarte de embriones mosaicos podría suponer un impacto en los resultados clínicos.

### DIAGNÓSTICO DE LOS MOSAICISMOS EMBRIONARIOS

Belén Lledó Bosch

Instituto Bernabeu. Alicante

Hace más de 25 años, empleando la técnica de FISH (hibridación *in situ* fluorescente), se evidenció por primera vez la presencia de líneas celulares con diferente dotación cromosómica en un embrión humano. El desarrollo de las técnicas de biología molecular aplicado al análisis de una o pocas células junto con la generalización del empleo de la biopsia de trofoectodermo ha permitido mejorar el diagnóstico y estimar con mayor precisión la incidencia real del mosaicismo embrionario. En una primera etapa, la técnica empleada para la identificación del mosaicismo fue el aCGH (array de hi-

bridación genética comparada), sin embargo, rápidamente fue sustituida por la NGS (secuenciación masiva), pudiéndose estimar la presencia de mosaicismo entre un 2 y un 13% según estudios. A pesar de que la NGS nos proporciona mayor sensibilidad en la identificación del mosaicismo, todavía a día de hoy definir con certeza la incidencia del mosaicismo en estados preimplantatorios sigue representando un gran desafío en el PGT-A. Queda todavía por determinar qué factores pueden afectar en su identificación, siendo el diagnóstico una posible causa de ello. Existen factores técnicos y biológicos que pueden afectar, sobre los biológicos no podemos influir dado que están determinados por la naturaleza, pero es importante conocer que factores técnicos podrían intervenir para evitar un mayor sobre diagnóstico del mosaicismo. Los factores técnicos que pueden afectar al diagnóstico de mosaicismo son:

- La biopsia embrionaria. Los diferentes protocolos de biopsia pueden tener un impacto en la tasa de mosaicismo: el día de *hatching* podría aumentar la incidencia de blastocistos en mosaico. Así como el método empleado para la recogida de células *pulling* o *flicking* también podría afectar a la complejidad del mosaicismo.
- El *threshold*. No existe consenso entre los distintos laboratorios en establecer cuál es el porcentaje de la línea celular con dotación aneuploide para ser considerado un embrión mosaico (*threshold*). El *threshold* puede influir en el diagnóstico del mosaicismo ya que ciertos embriones serían considerados euploides o mosaicos dependiendo de cada laboratorio.
- La técnica de NGS. Factores técnicos de la técnica de NGS como es el ruido de fondo o la presencia de pocas o muchas células biopsiadas, que afectan a la amplificación, podrían mostrar resultados de mosaicismo embrionario cuando se trata de efectos técnicos asociados a la NGS.
- La alteración cromosómica. El mosaicismo de alteraciones cromosómicas presenta más dificultades en el diagnóstico y por lo tanto puede resultar en una mayor tasa de falsos positivos.
- Otros factores. Existen otros posibles factores desconocidos asociados a las condiciones de cultivo, de manejo de las pacientes, tipología de pacientes, etc. que podría afectar al diagnóstico del mosaicismo, tal y como se observan en estudios comparativos multicéntricos.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, el diagnóstico del mosaicismo embrionario presenta un reto para el PGT-A siendo necesario optimizar los factores técnicos asociados ya que podrían ayudar a conocer con certeza la incidencia e implicación de este resultado.

## ACTITUD CLÍNICA ANTE LOS MOSAICISMOS EMBRIONARIOS EN PGT-A

Gabriela Palacios Verdú

*Clínica Dexeus Mujer. Barcelona*

La última ponencia del Grupo de Trabajo de Genética se centró en un repaso de cómo han evolucionado los posicionamientos de las sociedades científicas con respecto a la priorización y manejo de la transferencia de embriones mosaico, así como puntos a tratar en las sesiones de asesoramiento genético pre y postest.

A partir de la primera publicación en 2015 de la transferencia de embriones mosaico, diferentes sociedades científicas publicaron posicionamientos con el objetivo de aportar más información a los clínicos, laboratorios y asesores genéticos sobre el manejo y priorización de los embriones mosaico.

Inicialmente estas guías basaban sus criterios de priorización en relación al cromosoma involucrado, nivel de mosaicismo y si se trataba de una monosomía o trisomía. En las gestaciones evolutivas tras la transferencia de embriones mosaico estaba indicado el seguimiento ecográfico exhaustivo y el diagnóstico prenatal mediante amniocentesis. Aquellas parejas que solo disponían de embriones mosaico se recomendaba plantear la posibilidad de realizar un nuevo ciclo de estimulación con el objetivo de conseguir un embrión euploide.

No obstante, estas guías han ido cambiando con el tiempo, incorporando datos y evidencias de nuevas publicaciones. Las siguientes publicaciones causaron un impacto en el manejo de embriones mosaico de bajo-moderado grado. En 2021 se publicó el resultado de un estudio multicéntrico de la transferencia de 1.000 embriones mosaico que identificaron las características de embriones con resultados reproductivos más favorables: alteraciones segmentales y de bajo grado comparado con embriones que involucra todo un cromosoma, más de un cromosoma o son de alto grado (> 50%). En este y otras publicaciones o posicionamientos se deja de tener en cuenta el cromosoma implicado en la priorización de transferencia. Un ensayo clínico doble ciego mostró que los embriones mosaicos de bajo-medio grado tenían un potencial reproductivo similar que los embriones euploides. Los autores argumentaron que la transferencia de estos embriones no justifica la cascada de estudios adicionales (sesiones adicionales de asesoramiento genético o diagnóstico prenatal).

La Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE por sus siglas en inglés) redactó un manuscrito pendiente de revisión y publicación que planteó algunas recomendaciones como la incorporación de los resultados de la morfología embrionaria con el resultado del PGT-A para priorizar embriones, la no indicación de técnica invasiva en las gestaciones conseguidas tras la transferencia de embriones mosaico de bajo grado y la no recomendación de un nuevo ciclo de estimulación si la pareja dispone de embriones mosaico de bajo grado. Con respecto a los embriones mosaico de alto grado, establecieron que no podían realizar recomendaciones con la información disponible.

Finalmente, se resaltó la importancia del asesoramiento genético en este campo y puntos que se deben tratar en la visita pre y postest. El objetivo es poder ayudar a las parejas a entender el resultado de PGT-A y las implicaciones de la transferencia de embriones mosaico para que puedan realizar una toma de decisiones informada con respecto a su transferencia, criopreservación o descarte.

## REUNIÓN GRUPO DE TRABAJO: ELABORACIÓN DE UNA GUÍA DE MANEJO DE LAS PACIENTES INFÉRTILES CON PATOLOGÍA UTERINA. MANEJO DE LA CAVIDAD UTERINA ANÓMALA EN REPRODUCCIÓN

### ABORDAJE DIAGNÓSTICO DE LAS ANOMALÍAS INTRACAVITARIAS

Juan Luis Alcázar Zambrano

*Universidad de Navarra*

#### Introducción

El diagnóstico por imagen de las anomalías intracavitarias es esencial en el estudio de la mujer infértil. En esta guía clínica se ha abordado el diagnóstico por imagen de las anomalías müllerianas de útero, del útero dismórfico, la adenomiosis y el istmocele. Se presentan las recomendaciones del grupo de trabajo de patología uterina al respecto del diagnóstico de estas anomalías.

#### Anomalías müllerianas

La ecografía 2D no debe usarse como única técnica de imagen en el diagnóstico de las anomalías müllerianas, ya que presenta una baja sensibilidad para el mismo (grado de recomendación fuerte). Se debe utilizar la ecografía 3D como complemento de la 2D en el diagnóstico de las anomalías müllerianas, ya que mejora su rendimiento pre y posprueba (grado de recomendación fuerte). La ecografía 3D debe

preferirse a la sonohisterografía 2D en el diagnóstico de las anomalías müllerianas, ya que, aunque son comparables en términos de rendimiento diagnóstico, la primera presenta la ventaja de su no invasividad (grado de recomendación fuerte). La sonohisterografía 3D no debería usarse para mejorar el rendimiento diagnóstico de la ecografía 3D, ya que existen evidencias de baja calidad acerca de sus ventajas como técnica complementaria (grado de recomendación débil).

### Útero dismórfico

Para el diagnóstico del útero dismórfico mediante ecografía 3D se ha propuesto la evaluación de la imagen del plano coronal del cuerpo uterino, destinada a evaluar la morfología fúndica de la cavidad.

Algunos autores han propuesto algunos criterios objetivos, aunque no han sido validados, ni en relación a rendimiento diagnóstico ni en cuanto a su reproducibilidad. En la actualidad, se carece de criterios diagnósticos estandarizados para el diagnóstico del útero en T por medio de ecografía 3D, y de comparaciones adecuadas del rendimiento diagnóstico de este procedimiento en comparación con hallazgos quirúrgicos o con otras pruebas de imagen.

Al igual que respecto a la ecografía 3D, se carece de estudios comparativos de evaluación de la RM respecto a hallazgos quirúrgicos o de otras pruebas de imagen.

### Adenomiosis

La ecografía 2D debe considerarse comparable a la RM en cuanto a rendimiento diagnóstico. Debe preferirse el uso de la ecografía 2D como primera elección diagnóstica por su mayor accesibilidad (grado de recomendación fuerte). Se debería considerar que la utilización de la ecografía 3D no mejora el rendimiento de la ecografía 2D en el diagnóstico de la adenomiosis, ya que existen evidencias de baja calidad, insuficientes o contradictorias sobre dicha comparación (grado de recomendación débil).

### Istmocele

No se dispone en la actualidad de evaluaciones comparativas frente a pruebas de referencia que permitan emitir juicios sobre el rendimiento diagnóstico de la ecografía 2D en esta patología.

No hay evidencia que la ecografía 3D mejore a la ecografía 2D.

El uso de sonohisterografía parece que mejora la visualización del defecto, pero los estudios son observacionales y de series pequeñas.

Por otro lado, no existen criterios estandarizados validados sobre el rendimiento diagnóstico de la sonohisterografía que permitan evaluar el rendimiento diagnóstico de esta técnica.

## ABORDAJE TERAPÉUTICO DEL ÚTERO SEPTO

Enrique Moratalla Bartolomé

*Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.*

El útero septo es la malformación mülleriana más frecuente de peor pronóstico para la reproducción, con una incidencia del 5,5% en la población general, 8,0% en mujeres infértiles, 13,3% en aquellas con antecedentes de aborto espontáneo, y 24,5% en aquellas con aborto espontáneo e infertilidad. Aunque el concepto clásico es que el útero arcuato es una variante de la normalidad que solo presenta una curvatura fúndica menor de 1 cm, según la clasificación de la American Fertility Society de 1988, eventualmente puede ser la causa de alteración reproductiva cuando no se detecta ningún otro problema. Se produce debido a la falla en la etapa final de reabsorción del tabique intermülleriano y no necesita intervención. La clasificación de la ESGE engloba dentro de la categoría U2a, útero septo parcial al útero arcuato, es por ello por lo que en muchos estudios en los que no diferencian adecuadamente si se trata de un arcuato o un septo no se encuentran diferencias entre las pacientes tratadas y las no tratadas.

La técnica consistirá en la incisión del septo por histeroscopia, preferiblemente con histeroscopios de pequeño calibre o minirresecc-

tores de 15 Fr que permiten realizar este procedimiento quirúrgico con muy baja morbilidad, baja tasa de complicaciones y muy buenos resultados. Se puede utilizar tijera, electrodos bipolares, monopola- res o láser no variando los resultados si la técnica es correcta.

Planteamos dentro de la guía dos preguntas pico en referencia al útero septo.

### 1. ¿La septotomía histeroscópica reduce el riesgo de resultado gestacional adverso en pacientes con útero septo parcial y completo?

Nuestro grupo ha publicado recientemente una revisión sistemática con 11 estudios con metanálisis, que incluyó 1589 pacientes con útero septo o parcial, y halló que el riesgo de aborto espontáneo se redujo significativamente cuando se realizaba una septoplastia histeroscópica tanto en los pacientes con tabique uterino completo como parcial (OR 0,45, IC95% 0,22-0,90). Además estimamos una reducción en la incidencia de mala presentación fetal (OR 0,32, IC95%: 0,16-0,65). Nuestros resultados son, por tanto, acordes con los publicados en metanálisis anteriores.

En pacientes con diagnóstico de útero septo completo o parcial se debe de indicar la septotomía histeroscópica ya que esta reduce significativamente el riesgo de aborto espontáneo de primer y segundo trimestre, de parto pretérmino y de anomalías de la presentación, e incrementa la frecuencia de recién nacido vivo. El tipo de recomendación es FUERTE con un nivel de evidencia moderado.

### 2. Tras la septotomía ¿qué margen temporal de seguridad se precisa para permitir una nueva gestación o aplicar un TRA?

La cavidad uterina restaura su normalidad aproximadamente a las 8 semanas tras la incisión histeroscópica del tabique y este es el periodo que se recomienda esperar para intentar una gestación. No obstante, se carece de estudios comparativos que hayan abordado esta cuestión, es por ello que se trata de una Recomendación del grupo de la guía.

## REUNIÓN GRUPO DE INTERÉS: PSICOLOGÍA. CÓMO ASESORAR ADECUADAMENTE A LOS PACIENTES EN RELACIÓN A LA COMUNICACIÓN DE ORÍGENES

### CÓMO ASESORAR ADECUADAMENTE A LOS PACIENTES EN RELACIÓN A LA COMUNICACIÓN DE ORÍGENES

Cristina López López<sup>a</sup> y Raquel Urteaga García<sup>b</sup>

<sup>a</sup>IVI Madrid

<sup>b</sup>Clinica Tambre. Madrid

Desde grupo de interés de psicología de la sociedad española de fertilidad (GIP) tenemos como objetivo dotar de herramientas a los profesionales para asesorar adecuadamente a los pacientes.

Partimos de las teorías que refuerzan este protocolo basándonos en estudios en orden cronológico como Chan<sup>1</sup> donde ponen de manifiesto que los niños que aprenden antes de la pubertad el hecho de ser concebidos con un donante, pueden incorporarlo a su creciente sentido de quién son, hasta 2018 donde Zadeh *et al.*<sup>2</sup> dan respuesta a la pregunta más formulada por los pacientes de las posibles repercusiones de los niños al saber cómo fueron concebidos. Los autores sugieren que la preocupación de sus orígenes es infundada y que los niños que son informados cuando son jóvenes sobre su concepción no muestran angustia emocional.

Es fundamental evaluar en la pareja o la paciente los factores que van a determinar su disposición para comunicar los orígenes:

Los requisitos que tiene que tener el profesional en la sesión serían hacer una primera valoración de la historia previa, diferen-



Factores del paciente para la COMUNICACIÓN	Factores del paciente para la NO COMUNICACIÓN
Normalización del tratamiento	Duelo genético no elaborado
Gestión emocional estable	Emociones mal gestionadas en el proceso
Duelo genético en un entorno de aceptación, tolerancia y proyección de cuidado y amor.	Entorno conservador, rígido, opresivo
Parejas que consideran que lo principal es el vínculo afectivo no el lazo genético	Las mujeres que sobrevaloran el impacto genético difícilmente podrán acceder a la ovodonación sin sentir que es una renuncia muy grande.

Figura 1

ciar 3 grupos de aceptación del tratamiento y las resistencias que este puede generar:

- Aceptación plena: se hace explícito el deseo de llevar a cabo el tratamiento.
- Aceptación con reservas: Desean iniciar el proceso pero se plantean muchas dudas, miedos.
- Rechazo explícito: Demuestran una clara disconformidad. No es una opción para ellos.
- El procedimiento correcto para abordar este tema en consulta con los pacientes sería:
  - Identificar la actitud de los padres ante la revelación.
  - Valorar los prejuicios.
  - Inducir una actitud de apertura para entender el proceso.
  - Dar información para normalizar y legitimar la donación de gametos: identidad diferente a los gametos que lo formaron.
  - Los lazos parentales derivan más del deseo que de la genética.
  - Contarlo como proceso natural en los primeros años de vida: entre los 5 y 8 años de edad que se empieza a construir su identidad.
  - Recursos de material didáctico.
  - Integrar experiencias emocionales del claro deseo de la maternidad y paternidad.
- El avance de la sociedad ayudará a normalizar.

#### Bibliografía

1. Chan C, Raboy B, Patterson, ChJ. Psychosocial adjustment among children conceived via donor insemination by lesbian and heterosexual mothers. *Child Development*, 1998;69:443-57.
2. Zadeh S, Ilioi EC, Jadvá V, Golombok S. The perspectives of adolescents conceived using surrogacy, egg or sperm donation. *Human Reproduction*. 2018;33(6):1099-106.
3. Scheib JE, Riordan M, Rubin S. Adolescents with open-identity sperm donors: reports from 12-17 year olds. *Human Reproduction*. 2005;20(1):239-52.
4. Jadvá V, Lamba N, Kadam K, Golombok S. Indian egg donors' characteristics, motivations and feelings towards the recipient and resultant child. *Reproductive Biomedicine & Society online*. 2015;1(2):98-103.
5. García de las Bayonas Blázquez *et al*. Manual de protocolos de intervención psicológica con pacientes con problemas reproductivos, SEF, Diego Marín, 2019.

## REUNIÓN GRUPO DE INTERÉS: ENDOCRINOLOGÍA (GIER). TALLER: REVISANDO PARADIGMAS EN REPRODUCCIÓN ASISTIDA

### NUEVAS EVIDENCIAS EN LA ESTIMULACIÓN CON FRENO HIPOFISARIO CON GESTÁGENOS

Sofía Ortega Ricondo

Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares.  
Madrid

Todo ciclo de fecundación *in vitro* precisa fármacos que inhiban el pico prematuro de LH como son los grupos de agonistas y anta-

gonistas. Sin embargo, las diferentes desventajas de ambos, nos han conducido a explorar otras alternativas como son los progestágenos.

Kuang publica en 2015 el primer estudio prospectivo aleatorizado en 300 pacientes comparando el protocolo agonista corto con el protocolo de bloqueo con medroxiprogesterona,. No encuentra diferencias en el número de ovocitos e hijo nacido vivo entre ambos grupos.

Analizamos los diferentes metaanálisis que comparan el protocolo de bloqueo con gestágenos frente al protocolo agonista y antagonista, los diferentes gestágenos y diferentes dosis de inhibición del pico de LH. También se estudia el efecto de los gestágenos en el desarrollo ovocitario y embrionario.

Tras la exposición, se valoran las ventajas y desventajas del uso de este nuevo protocolo de estimulación ovárica, así como sus indicaciones.

Conclusiones: el uso de gestágenos en los protocolos de estimulación ovárica, parece eficaz y seguro en términos de obtención de número y calidad de ovocitos así como de embriones obtenidos junto con un menor riesgo de SHO.

La idea de que los tratamientos sean lo más confortables posibles y que pasen de administración subcutánea a oral es una de las opciones más deseables, así como el menor coste de este nuevo protocolo.

Sin embargo, deben realizarse más estudios sobre todo focalizados en resultados reproductivos, obstétricos y neonatales a largo plazo.

### LETROZOL EN TRA: MÁS ALLÁ DE SU EMPLEO EN PRESERVACIÓN ONCOLÓGICA

Elisa Gil Arribas

IVIRMA. IVI Zaragoza

El letrozol se ha empleado en los últimos años como coadyuvante en los ciclos de estimulación ovárica para preservación oncológica de mujeres con tumores hormono-dependientes, fundamentalmente de mama, con el objetivo de disminuir el aumento suprafisiológico de los niveles de estradiol. Los buenos resultados clínicos y de laboratorio han sido ampliamente descritos, así como la ausencia de consecuencias en la tasa de supervivencia y período libre de enfermedad de estas pacientes<sup>1</sup>.

La aromatasa es el enzima encargado de la conversión de andrógenos a estrógenos localizado en diversos órganos de la economía: placenta, huesos, cerebro, hígado, próstata, tejido adiposo, tejido mamario tumoral y especialmente en los ovarios<sup>2,3</sup>.

A nivel ovárico, el letrozol, inhibidor de la aromatasa de 3ª generación, ejerce un bloqueo enzimático competitivo con los andrógenos, dada su similitud estructural disminuyendo la conversión a estrógenos en más de un 95%. A diferencia del mecanismo de acción del citrato de clomifeno, cuya vida media es más larga y que ejerce una inhibición del eje hipotálamo-hipofisario por unión al receptor de los estrógenos hipofisario, generando además efectos negativos sobre el grosor endometrial y el moco cervical, el letrozol no frena

el eje central, puesto que tiene únicamente acción periférica, a nivel de los receptores ováricos. Ello, sumado a una vida media corta, genera crecimiento monofolicular en mujeres anovuladoras y sin afectar a la calidad endometrial ni del moco cervical<sup>5</sup>.

Desde los años 90 el letrozol empezó a utilizarse en la inducción de la ovulación en modelo murino y a principios de los 2000 se iniciaron proyectos piloto en mujeres anovuladoras con ovarios poli-quísticos<sup>6</sup>. Su uso siempre ha sido rodeado de una cierta controversia ya que en los inicios se describieron patologías cardíacas en niños nacidos de mujeres usuaria de letrozol, si bien, estos resultados nunca fueron contrastados y los estudios posteriores han sido siempre tranquilizadores. Hoy por hoy, la FDA contraindica específicamente el letrozol en mujeres embarazadas o en búsqueda activa de gestación y recomienda el uso de contracepción efectiva en las mujeres usuarias de letrozol. Paradójicamente, en sus comentarios finales desestima que la molécula sea causante de abortos o defectos congénitos<sup>7,8</sup>.

Aprovechando los efectos positivos del letrozol a nivel ovárico, se han iniciado estudios en los que se revisa su utilización en técnicas de reproducción asistida. De esta manera, al margen de para la paciente oncológica, su uso ha sido descrito para la inducción de la ovulación, la inseminación artificial, como coadyuvante en la estimulación ovárica para FIV y en la preparación para transferencias de embriones congelados.

Se describen mejores resultados de RNV con letrozol vs. otros inductores de ovulación en la mujer poliquística tanto en disovulación como en esterilidad de origen desconocido, en coitos programados y en inseminación artificial, con menores tasas de gestación múltiple y mismas de aborto. Tanto la ESHRE como la ASRM incluyen el letrozol en sus guías de estimulación a pesar de las recomendaciones de la FDA<sup>9-14</sup>.

En estimulación para FIV muchas publicaciones demuestran resultados prometedores especialmente en la baja y subóptima respondedora, en la que se obtienen el mismo nº de ovocitos, estimulaciones más cortas y menor gasto de gonadotropinas manteniendo la tasa de aborto e idénticos resultados perinatales<sup>15-17</sup>.

Tanto es así, que algunos autores abogan por el uso de letrozol como único fármaco en las pacientes ultrabajas respondedoras<sup>18</sup>.

Adicionalmente, hay que remarcar el empleo del letrozol en la preparación endometrial de criotransferencias. Por una parte, como inductor de la ovulación en ciclos naturales modificados, así como coadyuvante en ciclos artificiales con terapia hormonal sustitutiva<sup>19-21</sup>.

En las técnicas de reproducción asistida, el letrozol tiene un amplio abanico de posibilidades. Es necesaria más investigación para otorgarle la relevancia y puesto que se merece así como para publicar trabajos tranquilizadores en cuanto a salud materna y neonatal y resultados clínicos.

## Bibliografía

- Reddy J, Oktay K. *Fertil Steril*. 2012;98(6):1363-9.
- Ghosh D, Griswold J, Erman M, Pangborn W. *Nature*. 2009;457(7226):219-23.
- Santen RJ, Brodie H, Simpson ER, Siiteri PK, Brodie A. *Endocr Rev*. 2009;30(4):343-75.
- Rose BI, Brown SE. *J Assist Reprod Genet*. 2020;37(9):2093-104.
- García-Velasco JA, Moreno L, Pacheco A, Guillén A, Duque L, Requena A, Peller A. *Fertil Steril*. 2005;84(1):82-7.
- Mitwally MF, Casper RF. *Expert Opin Investig Drugs*. 2003;12(3):353-71.
- Holzer H, Casper R, Tulandi T. *Fertil Steril*. 2006;85(2):277-84.
- Pundir J, Achilli C, Bhidé P, Sabatini L, Legro RS, Rombauts L, Teede H, Coomarasamy A, Zamora J, Thangaratnam S. *Hum Reprod Update*. 2021;27(3):474-85.
- Franik S, Eltrop SM, Kremer JA, Kiesel L, Farquhar C. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018.
- Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P, et al.; NICHD Reproductive Medicine Network. *N Engl J Med*. 2014;317(15):1465.
- Ayeleke RO, Asseler JD, Cohlen BJ, Veltman-Verhulst SM. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020.
- Starosta A, Gordon CE, Hornstein MD. *Fertil Res Pract*. 2020;6(1):23.
- Huang S, Wang R, Li R, Wang H, Qiao J, Mol BWJ. *Fertil Steril*. 2018.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril*. 2020;113(2):305-22.
- Shapira M, Orvieto R, Lebovitz O, Nahum R, Aizer A, Segev-Zahav A, Haas J. *J Ovarian Res*. 2020;13(1):66.

- Bülöw NS, Dreyer Holt M, Skouby SO, Birch Petersen K, Englund ALM, Pinborg A, et al. *Reprod Biomed Online*. 2022;44(4):717-36.
- Bülöw NS, Skouby SO, Warzecha AK, Udengaard H, Andersen CY, Holt MD, et al. *Hum Reprod*. 2022;37(2):309-21.
- Khojah M, Khayat S, Dahan MH. *Int J Gynaecol Obstet*. 2022.
- Hu YJ, Chen YZ, Zhu YM, Huang HF. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80(2):283-9.
- Chen D, Shen X, Fu Y, Ding C, Zhong Y, Zhou C. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2020.
- Elgindy EA, Abdelghany AA, Sibai Abdalsalam H, Mostafa MI. *Reprod Biomed Online*. 2022;44(4):641-9.

## REUNIÓN GRUPO DE INTERÉS: ÉTICA Y BUENAS PRÁCTICAS. EL PROBLEMA DE LOS EMBRIONES ACUMULADOS EN LOS BANCOS DE LOS CENTROS DE FERTILIDAD. PRESENTACIÓN DEL DOCUMENTO ELABORADO POR EL GRUPO DE ÉTICA Y BUENA PRÁCTICA CLÍNICA

### EFFECTOS EMOCIONALES DERIVADOS DE LA CONGELACIÓN EMBRIONARIA

María Montserrat Roca de Bes

QuirónSalud. CRA. Barcelona

Los embriones se constituyen a partir de decisiones de personas: futuros padres y personal de la clínica. Los futuros padres deben tomar decisiones, generadas fuera del deseo reproductivo. Cuando una pareja o persona se plantea formar una familia, no está en su mente el tener que tomar una decisión sobre el destino de sus embriones. Los tratamientos de reproducción asistida van a crear esta disonancia cognitiva, al tener que afrontar una situación no deseada.

La disposición que hagan los padres de los embriones está directamente relacionada con la representación mental que se tenga de ellos. Para unos un embrión preimplantacional será un hijo, mientras que para otros no. Ello en parte, se explica por el apego.

El apego es la relación de ligadura entre madre e hijo. Conlleva una clara implicación del sistema límbico en el proceso afectivo-emocional de creación del vínculo durante el embarazo. El recuerdo de este proceso afectará a la decisión sobre los embriones sobrantes. Si cognitivamente se otorga la categoría hijo al embrión, se establecerá el vínculo del apego. En la conducta humana, cognición y emoción conforman una unidad de acción. El apego suele ser mayor cuanto mayor sea el vínculo genético con los embriones.

Frente a esta situación, aparece la ansiedad responsable entre otros factores de la dilación en el tiempo de la toma de decisión, como si el paso del tiempo fuera a solucionar el problema y por tanto acabar así con la ansiedad generada. Sin embargo, en muchas ocasiones el tiempo no es la solución, los pacientes no quieren o no pueden enfrentarse a la decisión y “abandonan los embriones”.

Se observan dos tipos de ansiedad:

- Ansiedad de culpa, relacionada con el descarte de los embriones y la experimentación científica, se halla muy mediada por factores religiosos y culturales. También, por la renuncia a donar sus embriones a otras parejas o personas que no pueden tener hijos, a pesar de experimentar cierta empatía con su situación.
- La ansiedad de separación se alimenta de la idea de que habrá unos hijos suyos lejos, hermanos de sus hijos en otro hogar, ello provoca incertidumbre y sensación de abandono constante en el tiempo. Aunque parezca como una inconsistencia, la destrucción de su embrión debería suponer un hecho más traumático, sin embargo, disminuye la ansiedad de separación.

La ansiedad, en general se percibe con más intensidad en las mujeres, ya que son ellas las que experimentan en mayor medida el apego y la externalización del proceso.

El distanciamiento emocional y la empatía hacia otras parejas son las estrategias más utilizadas para disminuir la ansiedad. El distanciamiento es más difícil cuanto mayor es el vínculo genético, se vive como un proyecto común lo que dificultará la decisión. Solo desde la empatía hacia otras parejas se facilitaría la donación.

La escucha activa y apoyo de todo tipo, especialmente el psicológico, es beneficioso para disminuir el malestar que produce la toma de decisiones en cuanto al futuro de los embriones sobrantes tras un proceso de reproducción asistida.

## MEDIDAS DE PREVENCIÓN PARA DISMINUIR EL ACÚMULO DE EMBRIONES EN LOS BANCOS.

Ónica Armijo Suárez

*Hospital La Paz. Madrid*

Se exponen una serie de cursos de acción que plantean diversas soluciones para evitar que se creen embriones innecesariamente.

### Información previa a los pacientes

El número de embriones de cada ciclo ha de estar directamente vinculado al proyecto reproductivo de los pacientes. Debemos reforzar la idea de evitar la generación de embriones sobrantes.

Esta decisión no debe de estar motivada por cuestiones económicas. Tiene que existir un equilibrio entre el coste y las prestaciones (número de embriones y resultados) que se ofrecen a los pacientes.

Es preceptivo explicar detenidamente a los pacientes las diferentes opciones de destino de sus embriones congelados, tanto al inicio de los tratamientos como en las renovaciones del consentimiento.

Se debe inculcar a los pacientes el principio de responsabilidad sobre sus embriones, que conlleva entre otros aspectos no crear más que los necesarios para su proyecto reproductivo y, una vez generados, no desentenderse de ellos y comunicar los cambios personales.

### No crear embriones sin un proyecto reproductivo concreto

No se deberían realizar ciclos de tratamiento cuando existan embriones criopreservados disponibles si no es, como en el caso de las pacientes con baja respuesta o en los ciclos de diagnóstico genético preimplantacional.

Se debería facilitar la transferencia de embriones criopreservados generados en otro centro.

Consideramos éticamente inaceptable generar embriones a partir de gametos donados sin un proyecto reproductivo concreto, con la finalidad de abastecer los bancos de embriones congelados disponibles para ser donados.

### Favorecer la criopreservación de gametos en lugar de embriones.

Sería deseable un cambio normativo sobre la consideración legal del ovocito para que no tenga el mismo nivel de protección que el embrión.

### Favorecer la donación de embriones en lugar de realizar ciclos de tratamiento con doble donación de gametos.

Potenciar entre los profesionales el mensaje de que crear más embriones que los imprescindibles para el proyecto reproductivo de la pareja es sinónimo de mala praxis.

Disminuir el número de ovocitos donados en un ciclo de Donación de ovocitos para crear solo el embrión o embriones necesarios considerando las estadísticas del centro, edad de la paciente y sus expectativas de maternidad/paternidad.

### Mejorar la gestión de los bancos de embriones.

Priorizar por los responsables de los Centros de Reproducción Asistida la gestión de los embriones congelados almacenados en los bancos, facilitando recursos y clasificar los embriones según los destinos.

### Impulsar la donación a otras parejas.

Consideramos que sería una obligación de la Sociedad Española de Fertilidad realizar campañas de difusión e información, sobre medidas para evitar la acumulación y el aumento de embriones congelados abandonados en los bancos.

En el caso de España, se considera que dichas campañas deben ir dirigidas a diferentes colectivos:

- A los profesionales sanitarios involucrados, para que acompañen y ayuden a los pacientes en la toma de decisiones.
- A los pacientes, para que tomen conciencia de la posibilidad de ayudar a otras parejas.

## PROPUESTAS PARA MEJORAR LA GESTIÓN DE LOS EMBRIONES Y OVOCITOS CONGELADOS

Josep Santaló Pedro

*Facultad de Biociencias de la Universitat Autònoma. Barcelona*

La ponencia consistió en un resumen de las conclusiones finales del “Documento sobre donación de embriones” elaborado por el Grupo de ética y buena práctica clínica de la SEF.

### Recomendaciones dirigidas a los profesionales/sociedades científicas

- Ajustar los tratamientos al proyecto reproductivo.
- Mejorar la información a los pacientes.
- Proporcionar apoyo psicológico a los pacientes.
- Primar la criopreservación de ovocitos en lugar de embriones.
- Disminuir el número de ovocitos donados.
- No generar embriones procedentes de donación de doble gameto.
- Gestionar de forma responsable, eficiente y adecuada los embriones congelados.

### Recomendaciones dirigidas a las autoridades sanitarias

- Eliminar la equiparación legal entre embriones y ovocitos.
- Corregir la mayor protección del embrión en la Ley de reproducción asistida frente al feto en la Ley de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo.
- Flexibilizar los límites legales para donar embriones.
- Agilizar el proceso de autorización de los proyectos de investigación.
- Cambios normativos autorizando la descongelación inmediata de los embriones
  - abandonados.
  - que la pareja decidió el cese de su mantenimiento.
  - procedentes de parejas que se disolvieron excepto si hay acuerdo para donarlos a otras parejas o a investigación.
  - en caso de viudedad, salvo autorización para utilización *post-mortem*.
- Autorizar la descongelación de embriones a instancia de los centros
  - donados a otras parejas, pero que no cumplen los requisitos exigidos por la ley.
  - para investigación médica, pero que no pudieron adscribirse a un proyecto.

Con un plazo límite de 5 años, contados a partir de la última actualización de la decisión.

## PONENCIA OFICIAL. CONJUNTA. REUNIÓN CONJUNTA HISPANO PORTUGUESA

### SITUACIÓN LEGAL ACTUAL DE LA REPRODUCCIÓN ASISTIDA EN PORTUGAL

Pedro Alexandre Fernández Xavier

*Unidade de Medicina da Reprodução. Hospital de São João. Porto*

La legislación sobre procreación médicamente asistida (PMA) en Portugal ha ido adquiriendo un protagonismo creciente desde que se publicó la primera ley de PMA en 2006. Si nos fijamos en la introducción de las técnicas, que comenzó a principios de los años 80 con la inseminación artificial y pasó por la fecundación *in vitro*, la microinyección intracitoplasmática y la biopsia embrionaria, todas ellas introducidas antes del año 2000, está claro que existía un enorme vacío legal en este ámbito. Sin embargo, tras la publicación de la primera ley de la PMA en 2006, todo cambió y a partir de ese momento la introducción de los tratamientos fue siempre posterior a la publicación de la ley correspondiente. Ejemplos de ello son la Ley de Gestación por Sustitución, aprobada en 2016 y la Ley de Inseminación Post-Mortem en el año 2021, ambas publicadas en un momento en el que no se había realizado ninguno de los respectivos tratamientos en Portugal.

Por otro lado, la aplicación de la propia ley está bajo constante escrutinio, hecho probado por la apreciación de las leyes de PMA por parte del Tribunal Constitucional (TC) en los años 2009, cuando no vio ninguna inconstitucionalidad en la ley, y en el año 2018, en una resolución que tuvo gran impacto en la actividad de la PMA, ya que abolió el anonimato en la donación de gametos y embriones y consideró inconstitucional la Ley de Gestación por Sustitución, fundamentalmente por no dar a la gestante de sustitución la posibilidad de arrepentirse y, de este modo, poder quedarse con el nacido, no entregándolo a los padres biológicos al final del embarazo. Estos cambios legales impuestos por el TC supusieron un marco muy importante en la práctica de la PMA de las donaciones, ya que se tuvo que pasar abruptamente de un régimen de anonimato a un régimen de no anonimato. Las implicaciones más importantes se relacionaron con el destino de los embriones y gametos que ya habían sido donados pero que seguían congelados (entretanto se introdujo un periodo de transición de hasta 5 años para su utilización) y con el número de donantes, que en una primera fase tuvo un pequeño descenso, pero que en la actualidad ya se encuentra en niveles más altos que antes de la abolición del anonimato.

En cuanto a la Gestación por Sustitución, la ley de 2016 fue considerada entonces inconstitucional en 2018 (todavía sin que se hubiera producido ningún embarazo), y no fue hasta 2021 cuando se publicó una nueva ley que ya contempla la posibilidad del arrepentimiento de la gestante de sustitución. La ley fue reglamentada en el primer semestre de 2022 y se espera que los primeros tratamientos comiencen en 2023, aunque con grandes desafíos, dada esa inseguridad que siempre le quedará a la pareja biológica sobre la entrega del recién nacido al final del embarazo.

Este cambio de paradigma legal en Portugal, donde las leyes ahora preceden a los tratamientos, refleja la atención que actualmente se presta a la PMA por parte de la Sociedad Civil y de los interlocutores políticos que tienen el poder de legislar.

### PROBLEMAS EXISTENTES EN PORTUGAL EN EL CAMPO DE LA REPRODUCCIÓN ASISTIDA

Margarida Silvestre

*Serviço de Medicina da Reprodução. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Instituto de Bioética. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.*

#### Introducción

Portugal es un país con una dimensión muy diferente a España y una realidad muy distinta en el ámbito de la reproducción asistida

(RA). Para una población de unos 10 millones, hay 28 centros de reproducción asistida, 10 públicos y 18 privados. En 2018, solo 2 de estos centros realizaran más de 1.000 tratamientos al año, para un total nacional de 7763 ciclos de FIV e ICSI.

En 2017 el número de niños de tratamientos de RA representó alrededor del 3,2% del número total de niños nacidos en Portugal, en una tendencia creciente que es transversal a toda Europa.

#### Apoyo estatal para la RA

No existe límite de edad para que las mujeres accedan a las consultas de apoyo a la fertilidad en el Servicio Nacional de Salud, mientras que para las técnicas de RA de primera línea (inducción de la ovulación e inseminación intrauterina - IA), solo se aceptan hasta los 42 años y para las técnicas de 2ª línea (FIV e ICSI), hasta los 40 años.

Todos los tratamientos AR se financian hasta un límite de 3 ciclos.

#### Donación de gametos

Dado el espíritu voluntario, altruista y solidario que deben realizar las donaciones, la ley portuguesa establece que el pago de una compensación económica por la donación de gametos está sujeto a un límite máximo. La donación de embriones no da derecho a compensación.

La donación de gametos en los servicios públicos es uno de los principales problemas en Portugal, dada la escasez de donantes, agravada por la actual pandemia: el número de beneficiarios en lista de espera es 698 para gametos masculinos y 327 para gametos femeninos. Esto se traduce en una espera de unos 3 años en el Servicio Nacional de Salud e excluye la posibilidad de tratamiento para muchos candidatos, dado el límite de edad para realizar el tratamiento en los servicios públicos.

#### Embriones sobrantes

En 2018 había un total de 30.715 embriones criopreservados en Portugal.

Según el único estudio portugués que buscó investigar las decisiones tomadas con respecto a los embriones excedentes, el destino preferido fue la donación para investigación. El CNPMA recibió 3 propuestas de estudios de investigación con embriones humanos criopreservados, pero solo la tercera fue aprobada. Este fue un estudio propuesto por IVI Lisboa y la Fundación IVI, utilizando únicamente embriones de mujeres/parejas tratadas en el IVI. ¿Como resultado, la opción más frecuente no se puede llevar a cabo para la mayoría de los beneficiarios que lo han designado!

#### Últimos cambios legislativos

Los cambios legislativos más recientes aprobaron la realización de inseminación *post mortem* y gestación subrogada en Portugal. Respecto a lo primero, la legislación no es muy explícita en cuanto a las técnicas de RA que se pueden realizar, ya sea solo IA o también FIV/ICSI; en el segundo caso, la ley aún espera su reglamentación, para que se pueda implementar esta modalidad reproductiva.

Otro problema en este contexto al que nos enfrentamos actualmente se debe a la guerra entre Rusia y Ucrania, que está dificultando la localización y seguimiento de decenas de gestantes subrogadas ucranianas, así como el rescate de niños nacidos mientras tanto en Ucrania, hijas de matrimonios portugueses.

#### Comentarios finales

De todo lo anterior, podemos concluir que la RA es un área compleja, delicada y particularmente exigente, requiriendo el conocimiento del soporte legal y normativo, en permanente cambio, así como el desarrollo de habilidades técnico-científicas y competencias éticas.

No podemos olvidar que la necesidad de tomar decisiones en RA culmina siempre en la responsabilidad por el "Otro": los niños nacidos, pero también los embriones sobrantes de estas técnicas, muchas veces sin destino posible dentro de lo que es el deseo de sus padres.



Finalizo mencionando que sesiones como estas, de intercambio de conocimientos, experiencias y reflexiones, son momentos privilegiados a replicar en el futuro, para que todos juntos encontremos mejores soluciones a nuestros problemas.

## PONENCIA. STEM CELLS EN INFERTILIDAD MASCULINA

Cristina Eguizabal Argaiz

Unidad de Terapia Celular y Células Madre. Centro Vasco de Transfusión y Tejidos Humanos. Galdakao. Bizkaia

Las células madre, especialmente las células madre adultas mesenquimales (MSCs), han indicado un potencial y disponibilidad considerables para tratar la infertilidad en estudios con animales y humanos entre ensayos preclínicos y clínicos, respectivamente. Las células madre alogénicas derivadas de la sangre del cordón umbilical y la placenta, las células madre autólogas derivadas de la médula ósea y hematopoyéticas y las MSC derivadas del tejido adiposo son especialmente beneficiosas porque no solo se obtienen fácilmente, sino que también evitan el rechazo del injerto después del trasplante. Hoy en día existen ensayos clínicos con células madre adultas para tratamiento de patologías relacionadas con infertilidad masculina.

Además, se están realizando muchos procedimientos preliminares alentadores basados en células madre para recuperar la fertilidad masculina en hombres jóvenes prepuberales. Actualmente, se han logrado logros relevantes en esta área de investigación, el trasplante de células madre espermatogénicas (SSCs) se han trasplantado a testículos de cadáveres humanos, se han obtenido datos preliminares para el injerto de tejido testicular en primates no humanos y se han logrado avances sustanciales en la demostración de la espermatogénesis *in vitro*. Sin embargo, hasta que se hayan realizado ensayos clínicos destacados que demuestren la eficacia y la seguridad de la recuperación de la fertilidad, la criopreservación de tejido testicular para el cuidado de la fertilidad debe continuar con el enfoque experimental. Por tanto, hemos presentado nuestro programa experimental nacional de preservación de fertilidad en varones prepúberes con diagnóstico de cáncer o síndromes genéticos. Este programa se ha iniciado en el año 2016 en el Centro Vasco de Transfusión y Tejidos Humanos en Osakidetza junto con la colaboración de otros centros Hospitalarios a nivel nacional.

Finalmente, a pesar de que la generación de células germinales *in vitro* a partir de células madre pluripotentes inducidas humanas (iPSCs) se sugiere con frecuencia como una futura alternativa para la terapia de infertilidad en humanos, se debe considerar que los protocolos *in vitro* actuales no respaldan la diferenciación suficiente de espermatozoides completamente maduros, e incluso si se puede lograr, confirmando la funcionalidad de los espermatozoides generados *in vitro* mediante la fertilización de los ovocitos y la contribución de la descendencia presentará muchas controversias éticas, que requieren ser discutidas con mucha cautela. Sin embargo, los enfoques de modelado de iPSC para investigar las características elementales de la especificación de células germinales pueden contemplarse como puntos importantes para obtener más conocimientos sobre métodos de diferenciación y desarrollo de células germinales. Por último, la generación de gametos artificiales a partir de células iPS humanas es todavía una "perspectiva lejana".

## SIMPOSIO. ¿CÓMO ESTAMOS MANEJANDO A LAS PACIENTES CON DEFICIENCIA DE FSH/LH? RESULTADOS DEL PRIMER ESTUDIO DELPHI EN ESPAÑA

Joaquín Manuel Llacer Aparicio<sup>a</sup>, Dra. D<sup>a</sup>. Joana Peñarrubia Alonso<sup>b</sup>, Elisa Gil Arribas<sup>c</sup>, Sonia Lobo Martínez<sup>d</sup> y Beatriz Álvaro Mercadal<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Clinica Ginefiv. Madrid

<sup>b</sup>IVIRMA. IVI Barcelona

<sup>c</sup>IVIRMA. IVI Zaragoza

<sup>d</sup>Hospital Universitario La Paz. Madrid

<sup>e</sup>Hospital de Sant Pau. Fundació Puigvert. Barcelona

La LH juega un papel fisiológico esencial en el desarrollo folicular, en la esteroidogénesis y en la adquisición de la madurez y competencia ovocitaria. Así, se ha demostrado que la expresión de receptores para la LH (LHR), si bien es máxima en el folículo preovulatorio, ya está presente en el folículo antral pequeño, lo que sugiere que la acción de la LH en la foliculogénesis es más precoz y más prolongada que lo clásicamente aceptado<sup>1</sup>.

De acuerdo a la "Spare receptor hypothesis"<sup>2</sup>, se necesita ocupar < 1% de los receptores de LH para inducir una respuesta esteroideogénica máxima, por lo que, incluso cuando se ha alcanzado una desensibilización hipofisaria, los niveles circulantes residuales de LH son capaces de ocupar un adecuado porcentaje de receptores y provocar una síntesis y una liberación adecuada de hormonas esteroideas.

A pesar de ello, y probablemente secundario a la existencia de polimorfismos en los receptores para FSH/LH<sup>3</sup>, un porcentaje de pacientes va a presentar una situación clínica conocida como hiporrespuesta ovárica, definida por una hiposensibilidad o resistencia ovárica a la estimulación con dosis estándar (en base a edad e IMC) de FSH. Esta situación es clínicamente evidente de diferentes formas: 1) respuesta ovárica inicial lenta en lo que respecta al incremento en los niveles de estradiol y al crecimiento folicular; 2) estancamiento en la respuesta hacia el día 7-8 de estimulación, con ausencia de incremento del diámetro folicular y de los niveles de estradiol; 3) necesidad de dosis mayores de FSH a las esperadas en base a los marcadores de reserva ovárica. Se trataría de una situación diferente a la baja respuesta ovárica ya que en la hiporrespuesta se consigue obtener un número adecuado de ovocitos, si bien a expensas de un consumo elevado de FSH y en presencia de unos marcadores de reserva ovárica (AMH y/o AFC) normales.

Uno de los índices de sensibilidad ovárica descritos para diagnosticar esta situación clínica es el FOI (Follicle-to-Oocyte Index)<sup>4</sup> que se calcula dividiendo el número de ovocitos obtenidos entre el AFC basal  $\times 100$ . Así, las pacientes con hiporrespuesta ovárica mostrarían un FOI inferior al 50%.

En cuanto a su manejo terapéutico, diferentes estudios han demostrado que la adición de LH recombinante (en una ratio FSH:LH de 2:1) en aquellas pacientes que muestran una hiporrespuesta durante la estimulación (*steady response*) permitiría incrementar el número de ovocitos así como mejorar las tasas de implantación y de gestación respecto al incremento aislado de FSH<sup>5,6</sup>. Otras estrategias terapéuticas que podrían utilizarse solas o combinadas serían el empleo de FSH recombinante, el incremento en la dosis inicial de FSH (con una dosis máxima diaria de 300 UI), el tratamiento adyuvante con andrógenos o la combinación de la estimulación en fase folicular y lútea (DuoStim)<sup>7</sup>.

## Bibliografía

1. Jeppesen JV, Kristensen SG, Nielsen ME, Humaidan P, Dal Canto M, Fadini R, *et al.* LH-receptor gene expression in human granulosa and cumulus cells from antral and preovulatory follicles. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:E1524-31.
2. Chappel SC, Howles C. Reevaluation of the roles of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in the ovulatory process. *Hum Reprod.* 1991;6:1206-12.
3. Alviggi C, Conforti A, Caprio F, Gizzo S, Noventa M, Strina I, *et al.* In estimated good prognosis patients could unexpected "hyporesponse" to controlled ovarian stimulation be related to genetic polymorphisms of FSH receptor? *Reprod Sci.* 2016;23(8):1103-8.
4. Alviggi C, Conforti A, Esteves SC, Vallone R, Venturella R, Staiano S, *et al.* Understanding ovarian hypo-response to exogenous gonadotropin in ovarian stimulation and its new proposed marker-the Follicle-To-Oocyte (FOI) index. *Front Endocrinol.* 2018;9:589.
5. Conforti A, Esteves SC, Cimadomo D, Vaiarelli A, Di Rella F, Ubaldi FM, *et al.* Management of women with an unexpected low ovarian response to gonadotropin. *Front Endocrinol.* 2019; 10:387.
6. De Placido G, Alviggi C, Perino A, Strina I, Lisi F, Fasolino A, *et al.* Recombinant human LH supplementation versus recombinant human FSH (rFSH) step-up protocol during controlled ovarian stimulation in normogonadotrophic women with initial inadequate ovarian response to rFSH. A multicentre, prospective, randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2005;20:390-6.
7. Conforti A, Esteves SC, Di Rella F, Strina I, De Rosa P, Fiorenza A, *et al.* The role of recombinant LH in women with hypo-response to controlled ovarian stimulation: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2019;17:18.

**PONENCIA OFICIAL. REJUVENECIMIENTO OVÁRICO**

Sonia Herraiz Raya

*Investigadora Principal grupo Rejuvenecimiento ovárico  
y preservación de la Fertilidad. Fundación IVI. Valencia*

El envejecimiento reproductivo es un fenómeno fisiológico asociado a la edad que se caracteriza por un descenso de la reserva ovárica y la calidad ovocitaria, especialmente a partir de los 35 años. Sin embargo, mujeres cada vez más jóvenes se ven afectadas por una baja reserva ovárica (DOR), baja respuesta a la estimulación o insuficiencia ovárica prematura (POI). Existe una necesidad urgente de desarrollar terapias que permitan mejorar la capacidad reproductiva en estas pacientes para quienes la donación de óvulos es la única opción práctica.

Incluso cuando el ovario pierde su capacidad de funcionar, quedan en él folículos quiescentes residuales que podrían rescatarse en un nicho ovárico óptimo para dar lugar a ovocitos maduros y contribuir al nacimiento de niños sanos siguiendo diferentes enfoques.

Entre ellos, la activación *in vitro* (IVA) de folículos durmientes, la inhibición de la ruta Hippo mediante fragmentación ovárica (OFFA), el trasplante ovárico de células madre autólogas (ASCOT) y la inyección intraovárica de plasma rico en plaquetas (PRP), que están siendo evaluadas como posibles estrategias alternativas para el manejo de POI y DOR. Los primeros estudios experimentales y casos clínicos que abordan estos métodos muestran resultados prometedores en algunos casos, con varios embarazos en curso y nacimientos de bebés sanos como resultado de cada una de estas alternativas que promovieron el rescate de los folículos y la reactivación ovárica. Sin embargo, la variedad de diseños de experimentales, criterios de inclusión y resultados obtenidos dificultan la interpretación de la eficacia real de cada técnica de reactivación ovárica.

Por lo tanto, todavía se requiere más investigación para entender el mecanismo de cada una de las técnicas, establecer qué grupo de pacientes podría beneficiarse realmente en cada caso y desarrollar nuevos métodos para restaurar también la calidad de los ovocitos.