



**¿CUÁNDO PASAR A TÉCNICAS DE  
REPRODUCCIÓN ASISTIDA?  
ALTA COMPLEJIDAD**

**Dr. Ranferi Gaona Arreola**

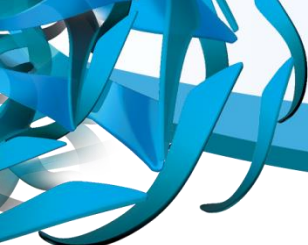


**FERRING**  
REPRODUCTIVE HEALTH

A decorative graphic consisting of a thick, wavy blue ribbon that curves across the top of the page. On the left side, the ribbon is tangled and loops back on itself, creating a complex, three-dimensional effect. The rest of the ribbon extends horizontally across the top, curving downwards towards the right.

**El contenido de esta presentación es propiedad de Ferring  
S.A. de C.V.**

**Queda prohibida la reproducción del contenido sin la autorización previa  
El contenido es estrictamente académico con fines educativos**



**La fecundidad en la población general tiene un rango de 0.15 a 0.20 % por mes**

**Fertility and Sterility. 2004. 82. S (1)**



# HISTORIA

AÑO	EVENTO	INVESTIGADOR
<u>1978</u>	Nacimiento de Louise Brown	Steptoe and Edwards
<u>1983</u>	Primer embarazo con un embrión criopreservado.	Trounson
<u>1990</u>	Diagnóstico genético pre-implantación	Handyside et al
<u>1992</u>	ICSI en humanos	Palermo et al
<u>2002</u>	IMSI	Benjamin Bartoov

## Factores que declinan la fertilidad

- ❖ Edad
- ❖ Desnutrición y obesidad
- ❖ Nicotina, alcohol, cafeína, drogas
- ❖ Medicamentos
- ❖ Patología sistémica
- ❖ Infecciones
- ❖ Trabajo y ejercicio intenso
- ❖ Tiempo de la infertilidad





# Selección de Pacientes

Seminograma evaluado con los criterios de la O.M.S.

- ❖ Perfil ginecológico: LH, FSH, E2. Prolactina
- ❖ P4 (día 18 al 22 del ciclo). Perfil tiroideo
- ❖ Hormona Anti- Müllerina.

Estudios serológicos o cultivo de chlamydia, mycoplasma y ureaplasma,

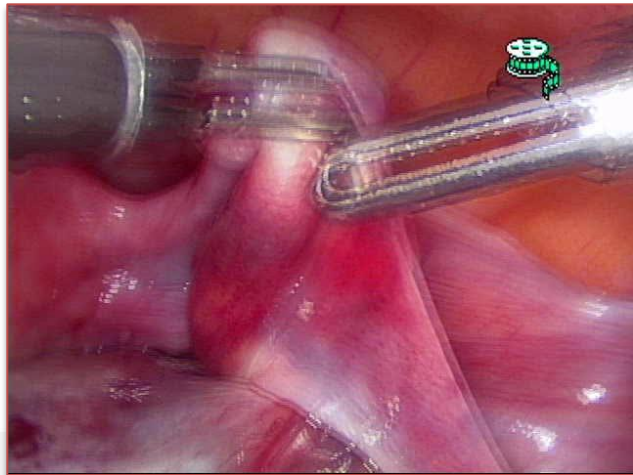
- ❖ Hepatitis B y C , SIDA.
- 

# Selección de Pacientes

USG pélvico

Histerosalpingografía

Histerosonografía



Histeroscopia

Laparoscopia

# Factores Pronóstico

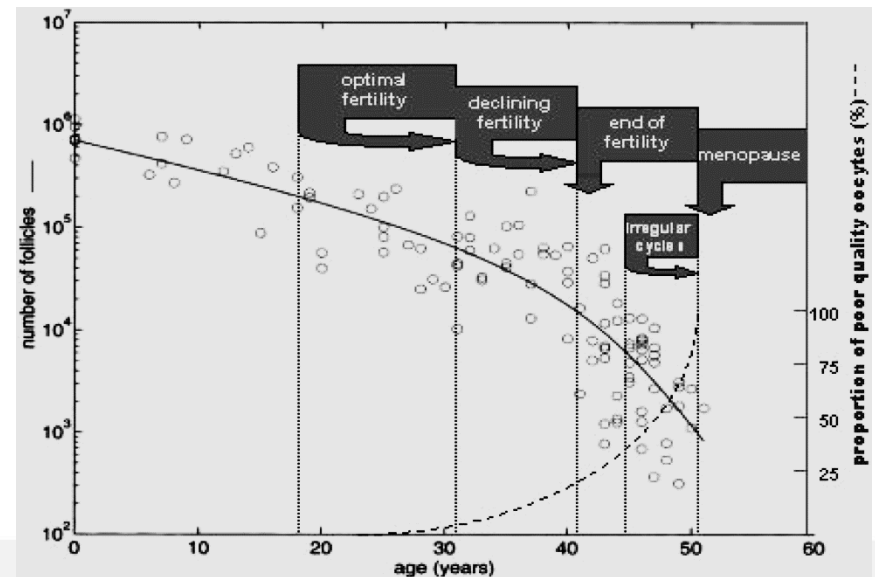




La fertilidad máxima de la mujer es entre los 24 a 26 años, declina en forma gradual después de los 30 años, con caída acentuada alrededor de los 35 años

La fertilidad  $\downarrow$  2.77% por año a partir de los 35 años

Edad y tiempo de esterilidad :  
resultado directamente  
proporcional



# Factores Pronóstico

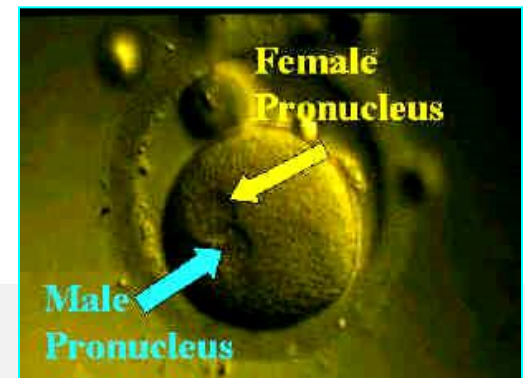
- ❖ La morfología espermática:

Fragmentación del DNA del espermatozoide  < 15%

- ❖ Respuesta a la estimulación ovárica

- ❖ Evaluación de la calidad ovocito – embrionaria

- ❖ Condiciones del laboratorio





# **INSEMINACIÓN ARTIFICIAL**

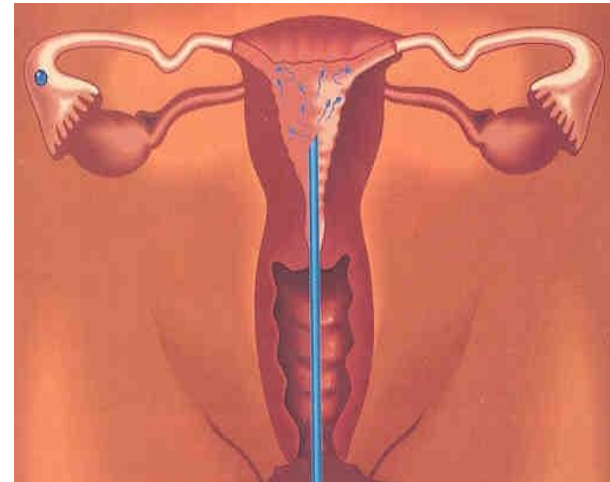


# Reproducción Asistida

Tratamiento baja complejidad

Inseminación artificial:

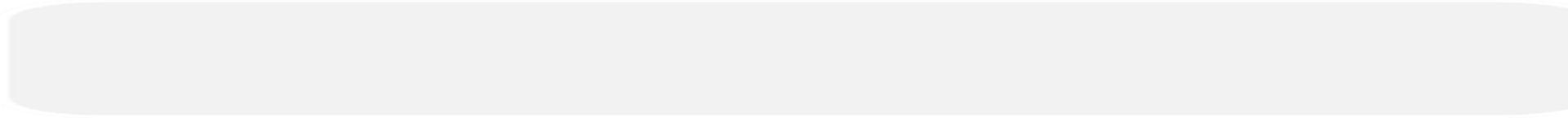
- ❖ Homóloga
- ❖ Heteróloga





# **Inseminación Artificial**

Depósito no natural de espermatozoides de la pareja o de semen donante en el tracto reproductivo de la mujer con el fin de conseguir una gestación



# Inseminación Artificial

## Indicaciones:

I. Infertilidad masculina

II. Infertilidad femenina

III. Infertilidad inmunológica

IV. Infertilidad de origen desconocido

- Incapacidad para depositar semen en vagina
- Alteración de los parámetros Seminales

Endometriosis I y II  
Anovulación.  
Factor cervical

# Inseminación Artificial

Condiciones indispensables:

- ❖ Semen adecuado
- ❖ Integridad tubárica





# Inseminación Artificial

## Hiperestimulación ovárica controlada

- ❖ Gonadotrofinas
- ❖ USG endovaginal máximo 3 folículos de 16 a 18 mm.
- ❖ hGC - 24 a 36 hrs se realiza IAH

## Preparación semen:

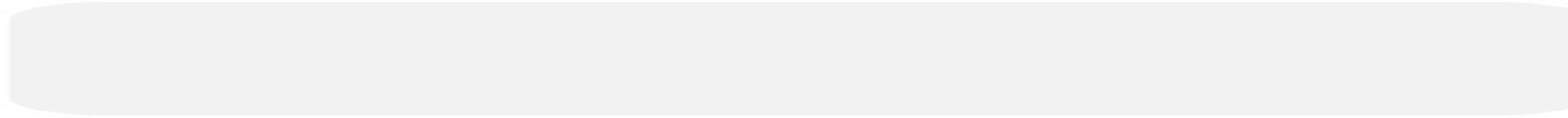
- ❖ Swim up
- ❖ Gradientes discontinuos de Percoll
- ❖ \*\* Espermatozoides móviles > 5 millón





## **RESULTADOS**

**Tasa de embarazo por ciclo es del 13%**  
**(10 al 20%)**





# Inseminación Artificial

## Conclusiones

- ❖ **Mejor resultados con ciclos estimulados**

Dokras et al., Infertil Rep Med. 2000; 11:481-495.

- ❖ **Número de inseminaciones de 4 a 6**

Rohi et al Acta obstet Gynecol Scand 2001;80:74-81

- ❖ **Tres estudios un total de 580 ciclos. No hay diferencia significativa con uno o dos eyaculados para la inseminación**

*Cochrane 2002*

- ❖ **Cuenta espermática más de 5 millones móviles**

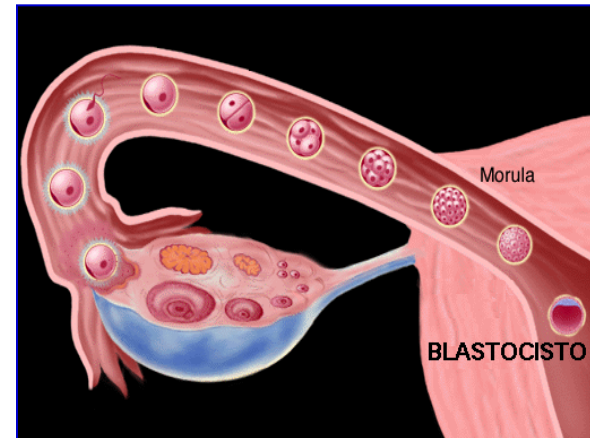
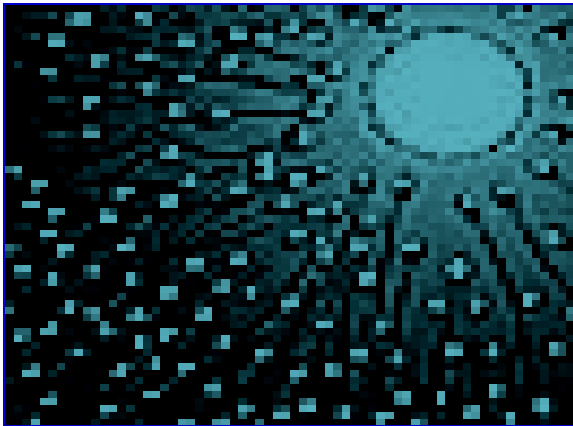


**FERTILIZACIÓN IN VITRO CON  
TRANSFERENCIA DE EMBRIONES**

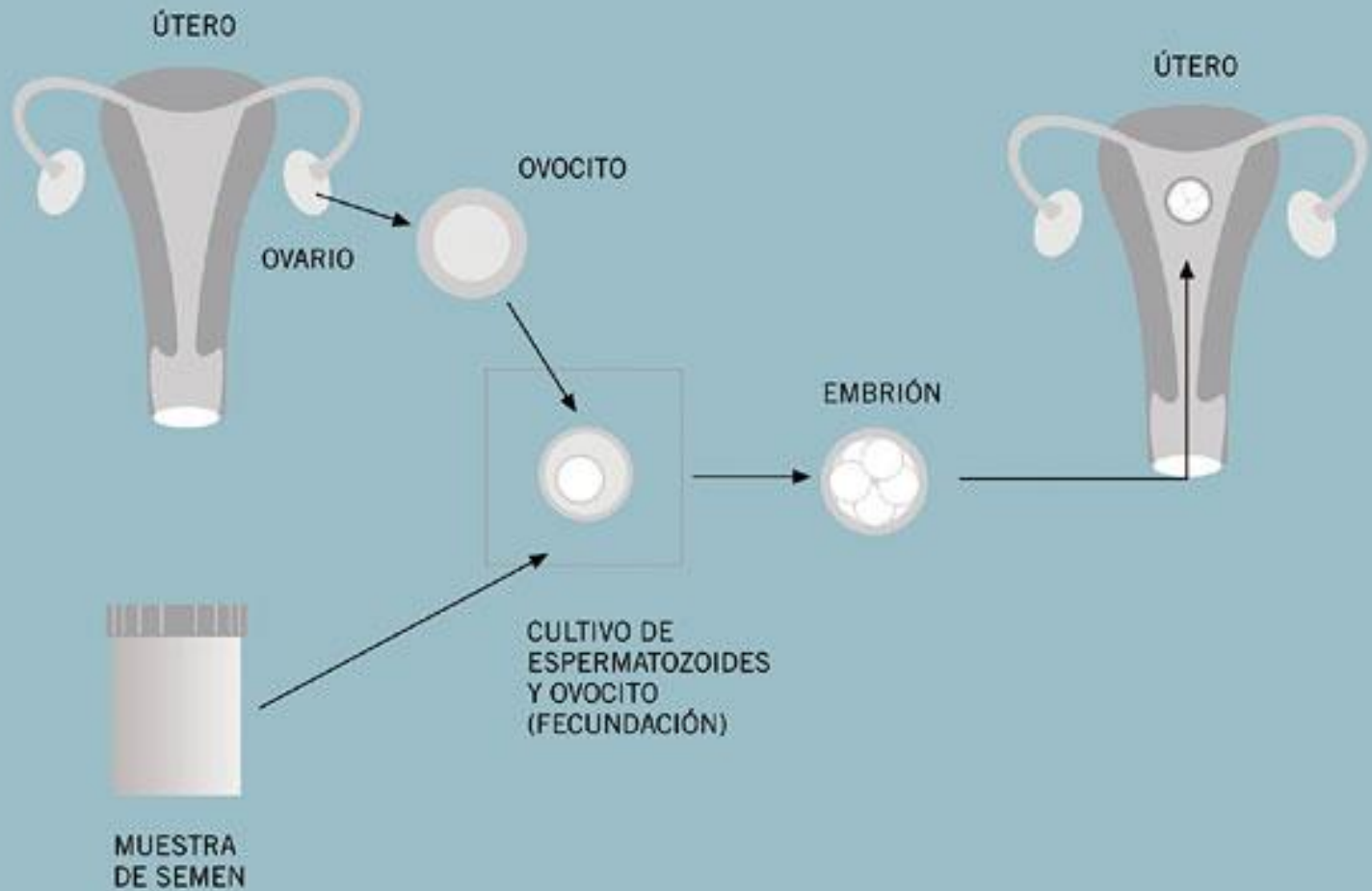


# Fertilización In vitro con transferencia de embriones (FIVTE)

Permite crear una “**salpíngue artificial**” en donde ocurre la fertilización y continúa la segmentación hasta que el embrión es transferido al útero



# FIV





# Consideraciones Generales

## 1. Estimulación ovárica

- ❖ FSH pura, antagonista o agonista de la GnRH
- ❖ FSH pura + Gonadotropinas; antagonista de la GnRH
- ❖ Gonadotropinas; antagonista de la GnRH
- ❖ Otros: Combinación con CC, uso de Antagonistas de la GnRH

## 2. Captura ovular 24 a 36 horas después de la aplicación de hGC. (anestesia general y guiada con ultrasonido)

## 3. Transferencia embrionaria día 3, 4 ó 5

## 4. Soporte de la fase lútea

# Fertilización In Vitro

## INDICACIONES:

### Factor Tubario

- Recanalización tubaria no exitosa
- Salpinges anormales por HSG ó laparoscopía

### Endometriosis

- Daño tubario
- IAH no exitosa



# Fertilización In Vitro

## INDICACIONES:

### Factor masculino

- Oligoastenoteratozoospermia. (OMS)
- Anticuerpos antiespermazoides

**Inseminación artificial fallida. (4 intentos)**

**Esterilidad de causa no determinada con falla a tratamiento previo**





# Fertilización In Vitro

## Transferencia:

- ✓ No exceder más de 3 embriones
- ✓ Transferir 2 embriones en mujeres menores de 35 años
- ✓ 3 embriones en edad de 35 a 40 años





# Fertilización In Vitro

## RESULTADOS:

Un embrión:	1%
Dos embriones:	14%
Tres embriones:	26%
Cuatro embriones:	35%
Cinco embriones:	41%

Porcentaje de embarazo 25 a 45%



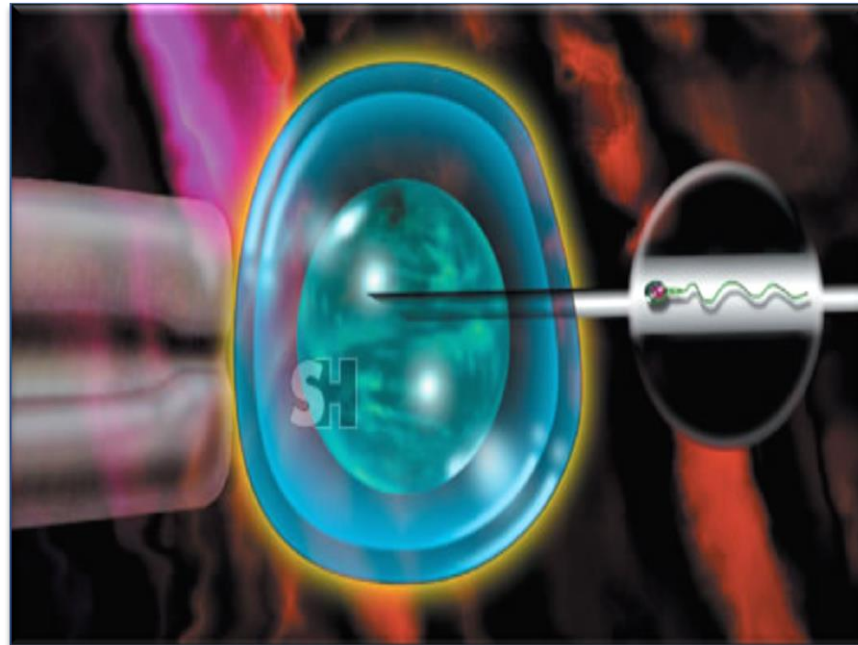


# Fertilización In Vitro

## Conclusiones:

- Es una técnica de más de 30 años de experiencia en todo el mundo
- A pesar de que se ha conseguido duplicar la tasa de fecundidad mensual, la necesidad de elevar los resultados sigue siendo un reto
- Transferencia de un solo embrión y embarazo único es la línea mundial a seguir

# INYECCIÓN INTRACITOPLASMÁTICA DE ESPERMATOZOIDES

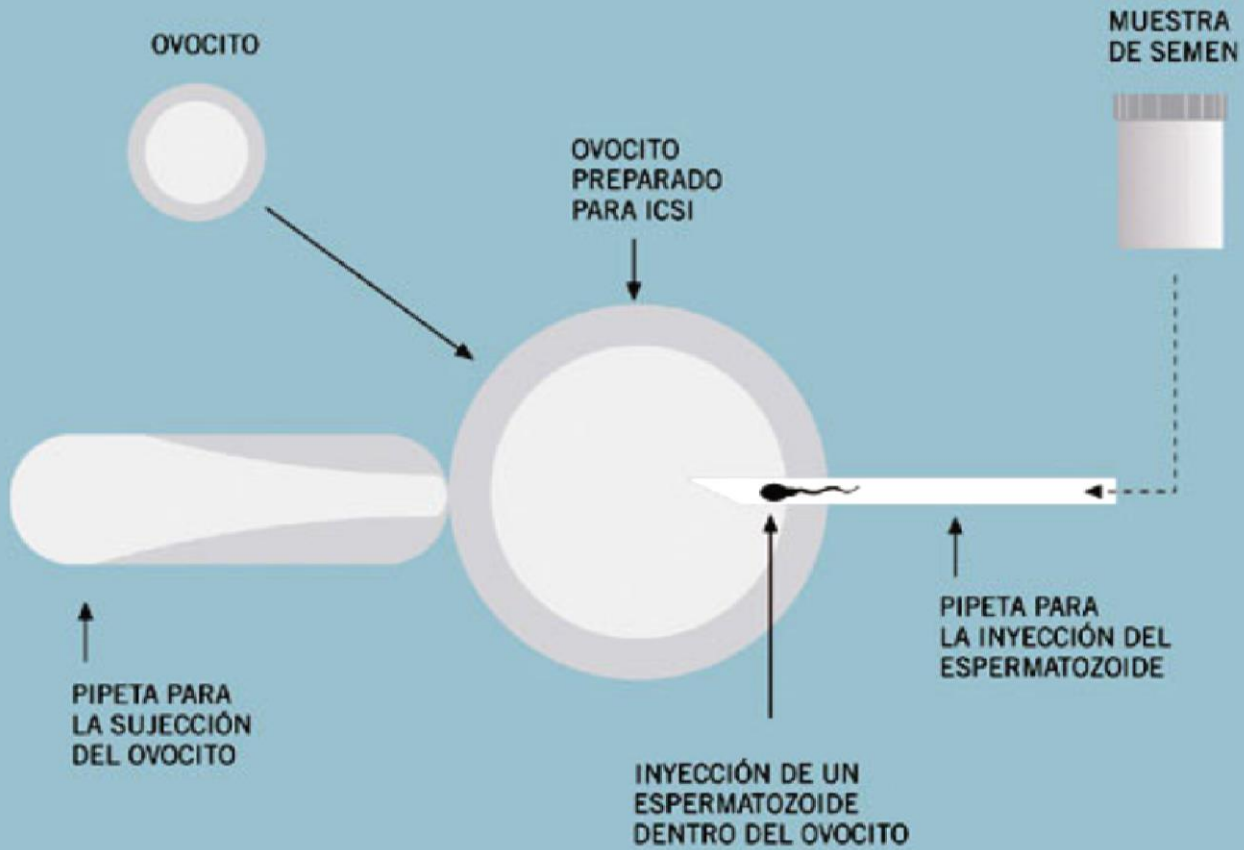


# Inyección Intraplasmática de Espermatozoides (ICSI)

Consiste en la introducción de un espermatozoide mediante una micro-pipeta directo al citoplasma del ovocito sujetándolo con otra micro-pipeta para que el cuerpo polar permanezca en una sola posición



# ICSI





# Indicaciones de ICSI

- ❖ **Falla de fertilización en ciclo previos de FIV-TE**
  - Oligoastenozoospermia severa
  - Astenozoospermia. 0 a 5%. Movilidad A.
  - Concentración espermática  $\geq$  a 2 millones/ml
  
- ❖ **Teratospermia**
  
- ❖ **Azoospermia**
  
- ❖ **Mala calidad ovocitaria**



# Indicaciones de ICSI

- ❖ Factores que afectan directamente al proceso de fecundación:
  - Elevada tasa de anticuerpos anti espermatozoides
  - Ausencia de receptores en la zona pelúcida o en los mismos espermatozoides que permitan la adhesión de éstos al ovocito
- ❖ En pacientes con fallas repetidas de inseminación intrauterina homóloga o FIV





# Consideraciones Generales

## 1. Estimulación ovárica

- ❖ FSH pura, antagonista o agonista de la GnRH.
- ❖ FSH pura + Gonadotropinas; antagonista de la GnRH.
- ❖ Gonadotropinas; antagonista de la GnRH.
- ❖ Otros: Combinación con CC, uso de Antagonistas de la GnRH

## 2. Captura ovular 24 a 36 horas después de la aplicación de hGC (anestesia general y guiada con ultrasonido)

## 3. Transferencia embrionaria día 3, 4 ó 5

## 4. Soporte de la fase lútea



# Resultados

**Tasa acumulada de embarazo puede ser de hasta el 60%**  
**(25 a 45%)**



# **Conclusiones de ICSI**

**Esta técnica ha resuelto el problema asociado al factor masculino  
con alteración severa**

**Ha superado los tratamientos andrológicos, que tenían en general  
pobres resultados**





**INYECCIÓN INTRACITOPLASMÁTICA DE  
ESPERMATOZOIDES  
MORFOLÓGICAMENTE SELECCIONADOS  
IMSI**





# **Inyección Intracitoplasmática de Espermatozoides morfológicamente IMSI**

Técnica apoyada por un microscopio de más de 6000 aumentos en donde se observan los organelos intracelulares de los espermatozoides

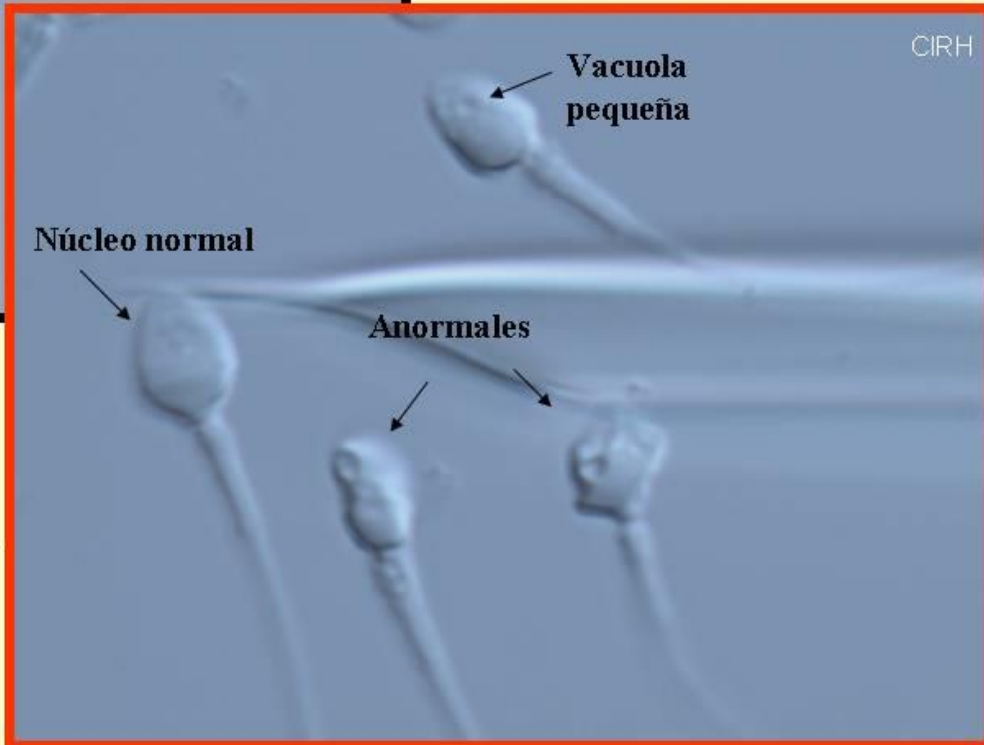
Se analiza los defectos de compactación de cromatina dentro del núcleo

**Hum. Reprod. 2005 Jan; 20(1): 185-90.**

**Fertil Steril. 2003Dec; 80(6): 1413-9.**



**ICSI: Microinyección intracitoplasmática de espermatozoides  
400x**

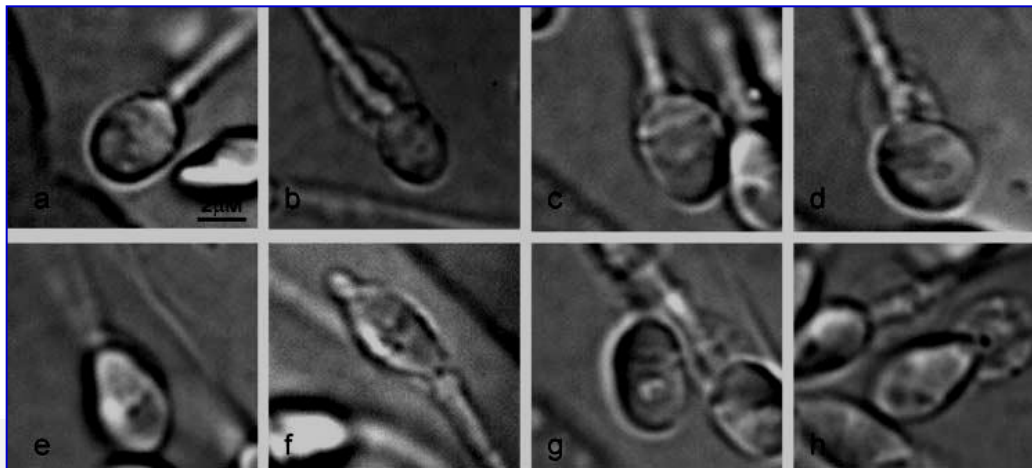


**IMSI: Inyección intracitoplasmática de espermatozoides seleccionados morfológicamente  
8000x**

# Inyección Intracitoplasmática de Espermatozoides morfológicamente IMSI

## Ventajas

Selección del gameto en tiempo real, sin tinciones que lo dañen, amplificado a 6300 X , comparado a los 400 X de la ICSI convencional





# **Inyección Intracitoplasmática de Espermatozoides morfológicamente IMSI**

## **INDICACIONES:**

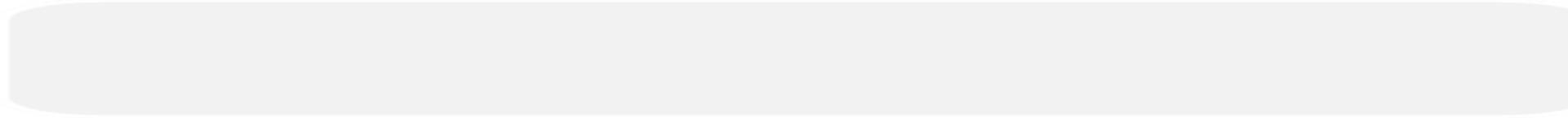
- ❖ Oligoteratoastenozoospermia severa.
- ❖ Falla de la Fertilización In Vitro.
- ❖ Embriones que detienen su crecimiento.
- ❖ Semen con fragmentación de DNA mayor al 15%.





# **Inyección Intracitoplasmática de Espermatozoides morfológicamente IMSI**

## **DESVENTAJAS**

- ❖ El tiempo medio extra de duración con respecto a la ICSI, es de 1.5 y 5 horas
  - ❖ Costo económico mayor
- 



# **Inyección Intracitoplasmática de Espermatozoides morfológicamente IMSI**

## **RESULTADOS**

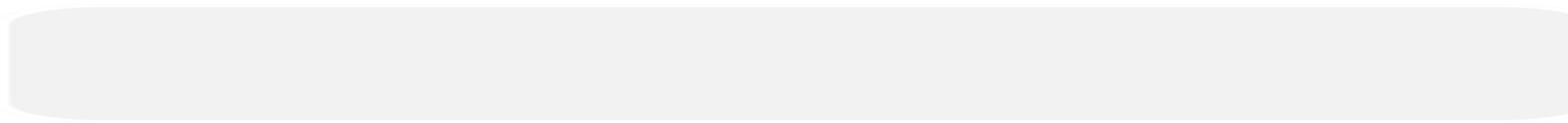
- ❖ Aumentan las tasas de embarazo de un 30% a un 66% comparadas con la ICSI convencional.
- ❖ Se reduce las tasa de aborto

J Androl. 2002 Jan- Feb; 23(1): 1-8.



**Micromanipulación de gametos**

**Diagnóstico Genético Pre-implantacional**





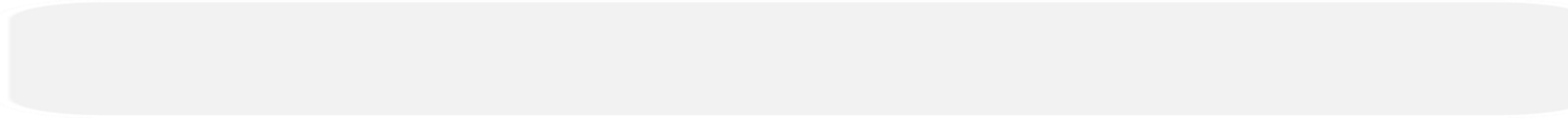
# Diagnóstico Genético Preimplantacional

- Mediante micro manipulación es posible extraer una célula de cada embrión
- Antes de ser transferidos al útero. La célula es analizada con la ayuda de técnicas de PCR (Polimerase Chain Reaction) y FISH (in situ hybridization), para detectar posibles anomalías cromosómicas y genéticas
- Los embriones con anomalías detectadas entonces no son transferidos, esto aumenta la tasa de implantación de embriones sanos y disminuye la tasa de abortos

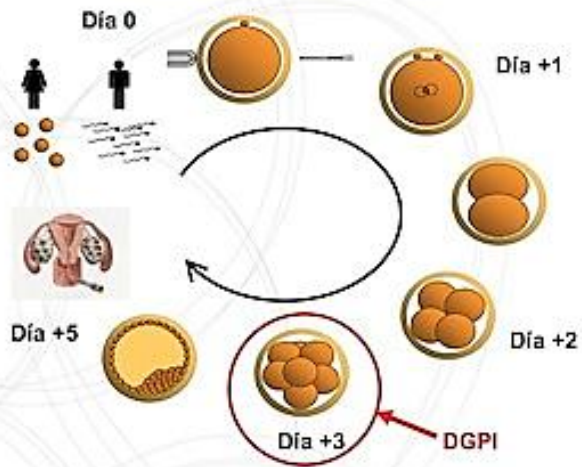


# Diagnóstico Genético Preimplantacional

Esta técnica beneficia a aquellas pacientes que:

- Han tenido fallas de implantación después de varios ciclos de FIV o ICSI
  - En pacientes con Pérdida gestacional recurrente
  - Tienen antecedentes familiares por defectos cromosómicos o genéticos
  - Requerirían amniocentesis si quedan embarazadas
- 

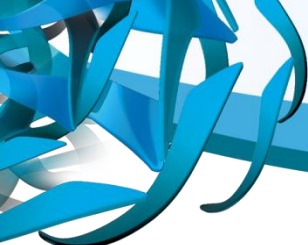
## Ciclo de FIV



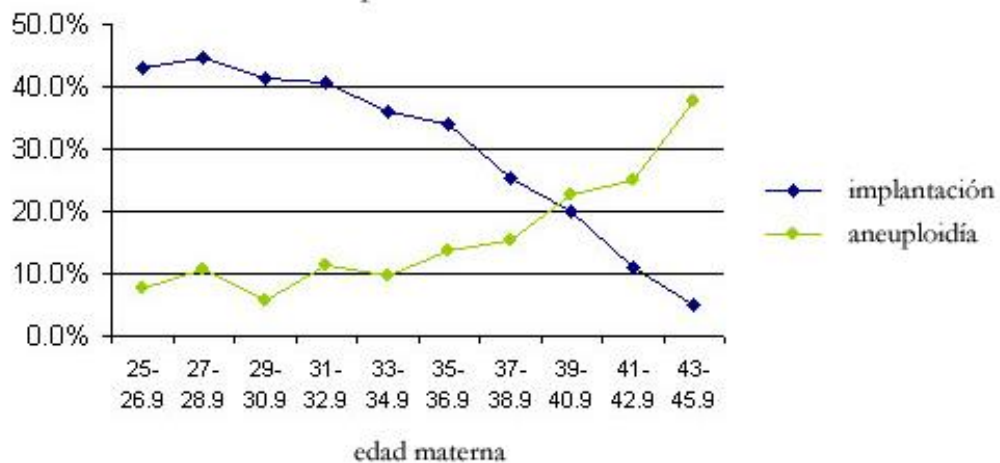


## Enfermedades genéticas detectables mediante DGP

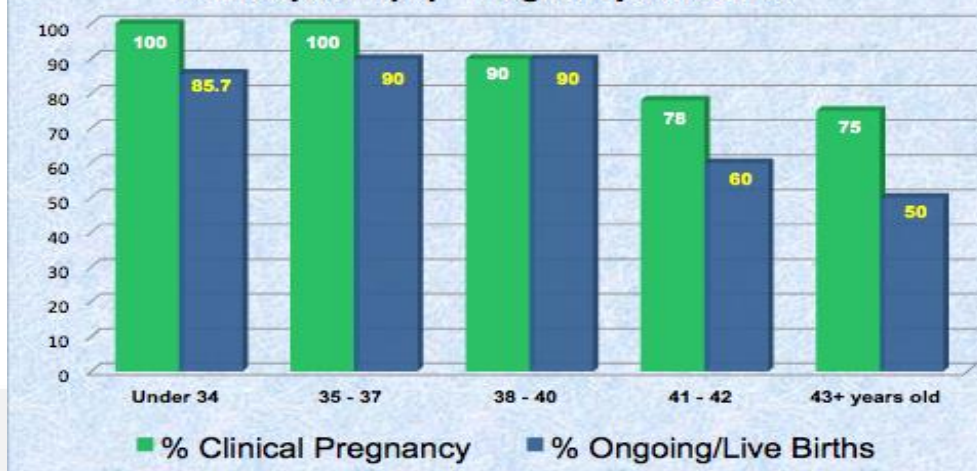
Aciduria glutárica tipo1	Acondroplasia
Adrenoleucodistrofia	Alfa-talasemia
Síndrome de Alport	Anemia de Fanconi
Ataxia espinocerebelar tipo1,2 y 3	Atrofia muscular espinal
Atrofia muscular espinal y bulbar	Charcot-Marie-Tooth
Síndrome de Crouzon	Defecto congénito glicosilación
Deficiencia de alfa-1-antitripsina	Déficit de 21-hidroxilasa
Disautonomía familiar	Displasia Espondi. de Smith
Distonía 1, torsión	Distrofia Facioscapulohumeral
Distrofia miotónica de Steinert	Distrofia mus.Duchene y Becker
Distrofia muscular de Emery-Dreifuss	Enfermedad de Menkes
Esclerosis lateral amiotrófica	Esclerosis tuberosa
Exostosis múltiple	Fibrosis quística
Enfermedad de Gaucher	Hemofilia A y B
Hipoglicemia hiperinsulinémica	Síndrome de Holt-Oram
Corea de Huntington	Incontinencia pigmenti
Leucodistrofia metacromática	Limfocitosis hemofagótica
Síndrome de Lynch	Síndrome de Marfan
Mucopolisacaridosis II (Sind.Hunter)	Neoplasia endocrina múltiple
Neurofibromatosis tipo I y II	Nonsyndromic Senso. Deafness
Síndrome de Norrie	Osteogénesis imperfecta
Parálisis periódica hipocalémica	Paraplegia espástica 4
Polineuropatía maniloidótica familiar	Poliposis adenomatosa familiar
Poliquistosis renal autosómica dominante y recesiva	Síndrome de Pompe
Retinosis pigmentaria	Síndrome de Smith-Lemli-Opitz
Sickle cell anaemia	Treacher Collins
Enfermedad de Tay Sachs	X-Frágil
Síndrome de Von Hippel-Lindau	
B-talasemia	



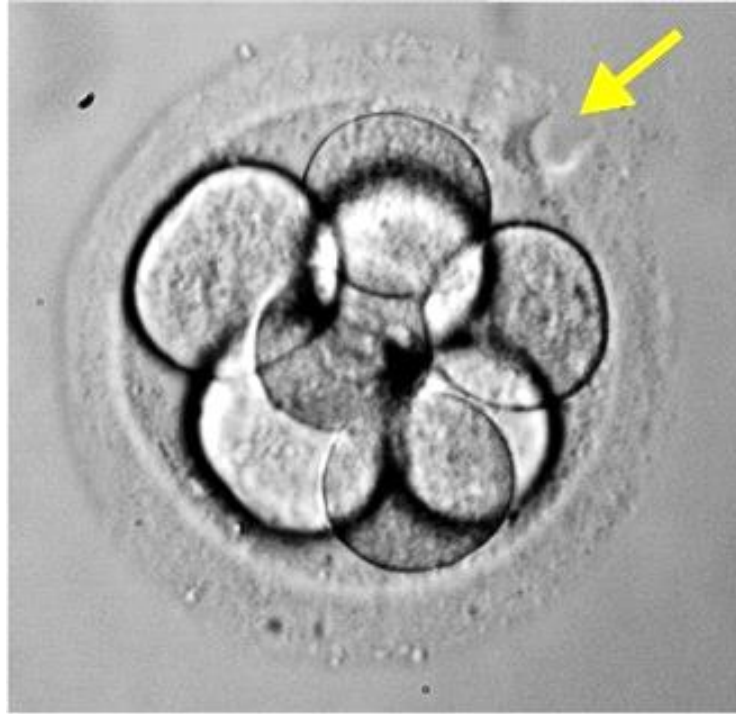
### implantación



### Preimplantation Genetic Screening Blastocyst Biopsy - Pregnancy Outcomes







# **ASSISTED HATCHING**



La capacidad del embrión para romper la zona pelúcida en el proceso de implantación

Experimentos de manipulación de la zona pelúcida para mejorar la implantación y tasas de embarazo después de fertilización in vitro

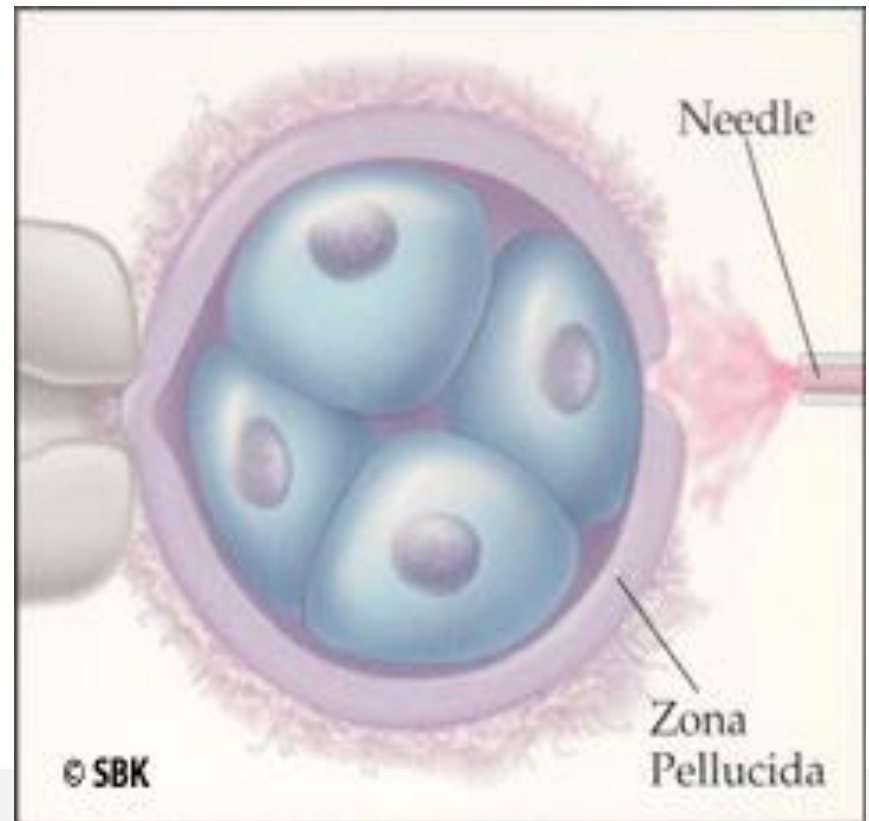
Se han usado medios: químicos, mecánicos y laser



## Ruptura asistida de la Zona Pelúcida (Assisted Hatching):

### Técnica

Esta técnica consiste en el adelgazamiento y apertura de un pequeño agujero en la zona pelúcida del embrión, con el fin de Promover su implantación, el hatching asistido se recomienda en pacientes Mayores de 38 años, con FSH elevada, Embriones altamente fragmentados, con varios intentos de FIV sin éxito o que presentan embriones cuya zona pelúcida está engrosada.



## A retrospective study comparing three different assisted hatching techniques

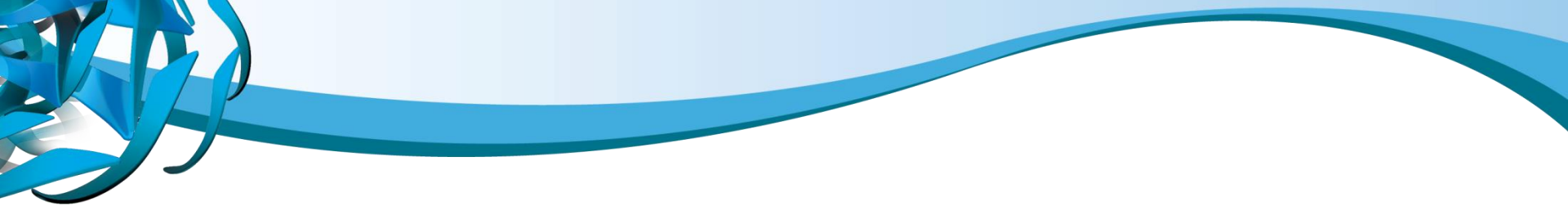
The purpose of this study was to determine the effect of four different assisted hatching techniques on pregnancy rates in women with prior IVF failure in fresh IVF cycles.

TABLE 1				
Comparison of three different assisted hatching techniques in IVF outcome.				
Descriptions	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
	Laser	Acidic Tyrode	PZD	Controls
No. of embryo transfer cycles	53	50	48	45
Age ( $\pm$ SD years)	34.3 $\pm$ 2.5	35.0 $\pm$ 2.1	34.6 $\pm$ 2.7	34.5 $\pm$ 3.1
No. of attempts	2.2 $\pm$ 0.1	2.3.0 $\pm$ 0.3	2.5 $\pm$ 0.2	2.4 $\pm$ 0.3
Day 3 FSH (mIU/mL)	6.2 $\pm$ 2.3	6.1 $\pm$ 2.2	6.0 $\pm$ 1.9	6.3 $\pm$ 2.4
Zona thickness ( $\mu$ m)	13.6 $\pm$ 2.1	13.9 $\pm$ 2.3	14.1 $\pm$ 1.8	13.8 $\pm$ 2.0
No. of retrieved oocytes	9.5 $\pm$ 6.0	9.7 $\pm$ 5.5	9.1 $\pm$ 5.8	9.3 $\pm$ 4.9
No. of 2PN	6.6 $\pm$ 2.1	6.3 $\pm$ 2.6	6.4 $\pm$ 2.3	6.0 $\pm$ 1.9
No. of embryos transferred	3.2 $\pm$ 0.8	3.3 $\pm$ 0.7	3.4 $\pm$ 0.6	3.0 $\pm$ 0.9
No of cells in ET embryos	7.6 $\pm$ 0.8	7.7 $\pm$ 0.4	7.6 $\pm$ 0.5	7.7 $\pm$ 0.5
Clinical pregnancy rate (%)	47.2 (25/53) <sup>b</sup>	46.0 (23/50) <sup>b</sup>	41.7 (20/48) <sup>a,c</sup>	31.1 (14/45)
Viable pregnancy rate (%)	41.5 (22/53) <sup>b</sup>	40.0 (20/50) <sup>b</sup>	37.5 (18/48) <sup>a</sup>	26.7 (12/45)
Implantation rate (%)	30.2 (16/53) <sup>b</sup>	28.0 (14/50) <sup>a</sup>	27.1 (13/48) <sup>a</sup>	20.0 (9/45)

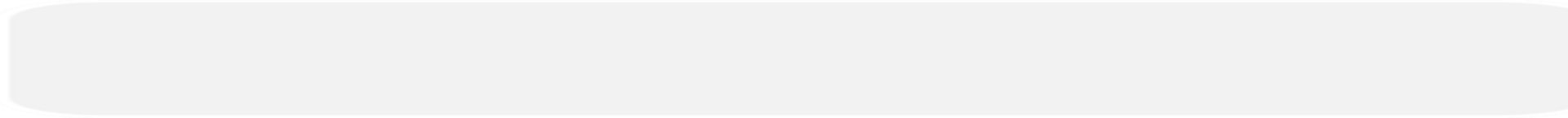
<sup>a</sup>  $P < .05$  versus control.  
<sup>b</sup>  $P < .01$  versus control.  
<sup>c</sup>  $P < .05$  PZD versus Acidic Tyrode.

Feng. Assisted Hatching Enhances Pregnancy Rate. Fertil Steril 2009.

**Conclusiones:** los resultados sugieren que el assisted hatching utilizando el laser, químico o técnica microquirúrgica incrementan la tasa tanto de implantación como de embarazo



# **MADURACIÓN IN VITRO DE OVOCITOS**

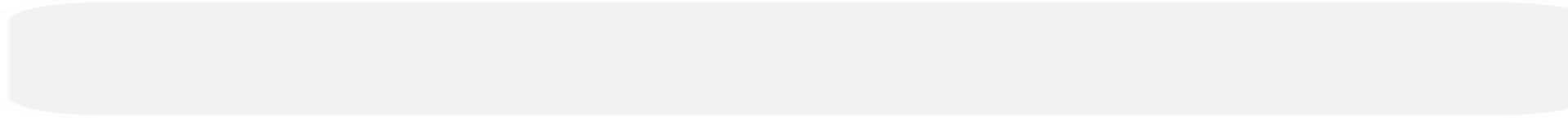




# **Maduración In Vitro de los Ovocitos**

## **CONCEPTO**

Punción-obtención de ovocitos inmaduros, sin previa estimulación ovárica y su posterior maduración in Vitro





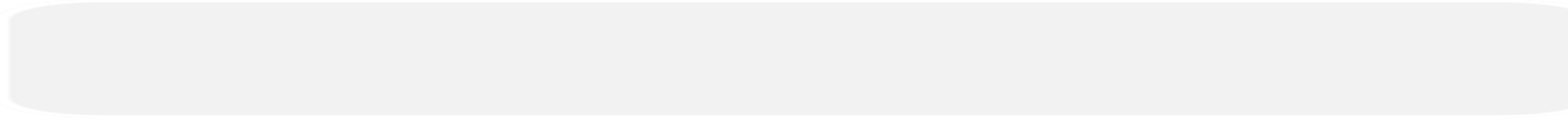
## Maduración In Vitro de los Ovocitos

- ❖ No existe un consenso sobre las posibles ventajas de una estimulación mínima o de la impregnación con HCG
- ❖ La administración de gonadotropinas es en la fase folicular precoz. (150 UI FSH durante 3 días)
- ❖ Se puede administrar 10.000 UI HCG 36 horas antes de la punción folicular



# Maduración In Vitro de los Ovocitos

## INDICACIONES:

- ❖ Riesgo de SHO. (Mayor número de folículos antrales)
  - ❖ Síndrome del ovario poliquístico
  - ❖ Ovarios de patrón ecográfico poliquístico
  - ❖ Mujeres jóvenes
  - ❖ Antecedente de SHO
  - ❖ Cancelación de FIV convencional
  - ❖ Baja respondedora
- 





# Maduración In Vitro de los Ovocitos

## Potenciales ventajas

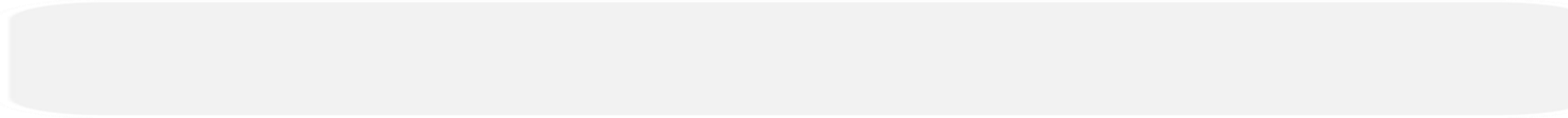
- ❖ Mayor comodidad
- ❖ Monitoreo sencillo
- ❖ Sencillez de la técnica para la paciente
- ❖ Reducir el costo y duración del tratamiento
- ❖ Menos efectos secundarios (SHO)

# Pacientes con SOP

AÑO Y AUTOR	N. DE CICLO	IMPREGNACION	TASA DE EMBARAZO POR TRANSFERENCIA
CHA 2000	94	NO	27.1%
CHA 2005	203	NO	21.9%
Child 2001	53 68 SOP	HGC	23.1% 29.9%
Child 2002	107	HGC	21.5%
LeDu 2005	45	HGC	22.5%
Mikkelsen 2001	12 24	NO FSH FSH	0% 33%
Soderstrom-Anttila 2005	20 ICSI/FIV 28 ICSI/FIV	NO	13.3 VS 0% 34.5 VS 12.5%
Dal Canto 2006	109 MASCULINO. 38 SOP	CICLO REGULAR NO. CICLO IRREGULAR FSH	20.5%



# Conclusiones

- ❖ El éxito de la Reproducción Asistida de baja o alta complejidad va ligado al diagnóstico oportuno de la pareja que permite establecer el tratamiento más adecuado y acorde a la necesidad real
  - ❖ Gracias a los avances de la Reproducción Asistida de alta complejidad se han logrado más de 5 millones de nacimientos en el mundo, siendo una alternativa para aquellas parejas que en el pasado no hubieran podido concebir
- 



**DR. RANFERI GAONA ARREOLA**

**GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA  
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN  
HUMANA**

**México, 2015**