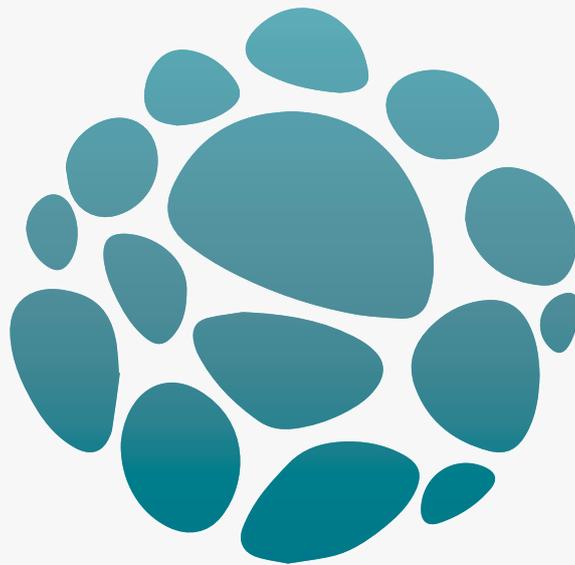


ASEBIR

Revista de Embriología Clínica
y Biología de la Reproducción

JUNIO
2022

VOL. 27 N° 1



SOCIOS POR EL MUNDO

Descubrimos a
Victoria Moliner

SOCIOS EMPREENDEDORES

Entrevista Ramón Suárez.
Nevera en cuarentena

JÓVENES ASEBIR

Situación laboral
de los embriolog@s

CONCURSO LOGOTIPO

Ana Paula
Ortíz Velasco

AULA JOVEN

- Retículo endoplásmico liso y calidad ovocitaria
- Determinación de valores umbrales de β -hcg para diagnóstico de embarazo clínico
- El estudio de la metabolómica para su aplicación en el campo de la fertilidad y calidad ovocitaria

CONOCE A LOS NUEVOS PRESIDENTES DE LOS GRUPOS DE INTERÉS

NOTICIAS

- Asamblea general ordinaria de socios 2022
- XII Congreso ASEBIR en Palma de Mallorca
- Premio a la difusión de la Ciencia 2022

EDITA

Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción

EDITORES Y DIRECTORES CIENTÍFICOS

Laura Mifsud i Elena. Ginefiv, Barcelona
Juan Manuel Moreno Moya. Stockholm Ivf, Oslo, Noruega

COMITÉ EDITORIAL

Presidente:

Antonio Urries López. Hospital Quirónsalud, Zaragoza

Vicepresidente:

Mark Grossmann i Camps. Barcelona IVF, Barcelona

Secretaría:

Beatriz González López de Bustamante. Clínica Nida, Vigo, Pontevedra

Tesorero:

Nicolás Prados Dodd. IMI Sevilla, S.L., Sevilla

Grupos de Interés:

Belén Buch Tomé. Centro Gutenberg, Málaga
Nicolás Prados Dodd. IMI Sevilla, S.L., Sevilla

Docencia y Formación:

Antonio Alcaide Raya. REPROFIV, Madrid
Cristina Camprubí Sánchez. GenIntegral, Reference Laboratory Genetics, UAB, Barcelona
Miquel Sole Inarejos. Institut Universitari Dexeus, Barcelona
Iván Ochando Sánchez. Complejo Hospitalario Universitario De Albacete, Albacete

Congresos:

Laura Mifsud i Elena. Ginefiv, Barcelona
Beatriz González López De Bustamante. Clínica Nida, Vigo, Pontevedra
María Fernández Díaz. Clínica Ergo, Gijón

Tecnología de la información y comunicación:

Juan Manuel Moreno Moya. Stockholm Ivf, Oslo, Noruega

Publicaciones:

Laura Mifsud i Elena. Ginefiv, Barcelona
Juan Manuel Moreno Moya. Stockholm Ivf, Oslo, Noruega

PUBLICIDAD Y COLABORACIONES

Secretaría ASEBIR

C/ Cronos 20, Edificio 4, 1º, 6ª

28037 Madrid - Tfno: 91 367 89 94

www.asebir.com · asebir@asebir.com

DISEÑO Y MAQUETACIÓN

Take it Easy Comunicación

Paseo Ruiseñores, 9, 50006 Zaragoza

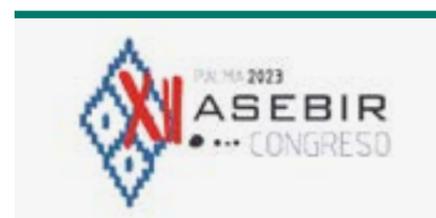
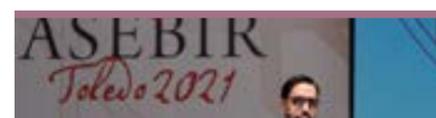
tiecomunicacion.es · comunicacion@tiecomunicacion.es

Tfno.: 876 64 29 97

Depósito legal: M-18873-1996 | ISSN: 1136-4424

Soporte válido: 78-R-CM

ASEBIR no se responsabiliza de las opiniones vertidas en el contenido de esta revista



04 EDITORIAL

06 SOCIOS POR EL MUNDO

Descubrimos a Victoria Moliner desde Alemania

14 SOCIOS EMPRENDEDORES

Entrevista Ramón Suárez. Nevera en cuarentena

18 GANADORA DEL CONCURSO LOGOTIPO ASEBIR

Ana Paula Ortíz Velasco

20 JÓVENES ASEBIR

Situación laboral de los embriolog@s

23 CONOCE A LOS NUEVOS PRESIDENTES DE LOS GRUPOS DE INTERÉS

28 AULA JOVEN

- Retículo endoplásmico liso y calidad ovocitaria
- Determinación de valores umbrales de β -hcg para diagnóstico de embarazo clínico
- El estudio de la metabolómica para su aplicación en el campo de la fertilidad y calidad ovocitaria

62 NOTICIAS

- Asamblea general ordinaria de socios 2022
- XII Congreso ASEBIR en Palma de Mallorca
- Premio a la difusión de la Ciencia 2022

EDITORIAL

▶ **ANTONIO URRIES LÓPEZ**
Presidente de ASEBIR



SOBRAN EMBRIÓLOGOS... FALTAN GINECÓLOGOS

Recientemente participé en una sesión de debate en la que se puso encima de la mesa la situación actual, según la cual, al parecer, teóricamente, hay un exceso de embriólogos frente a un claro déficit de ginecólogos. Siempre hablando en base a la oferta laboral que el mercado presenta actualmente.

Es un tema recurrente, máxime cuando con frecuencia se arguye que la automatización de los laboratorios puede generar la "sustitución de los embriólogos por máquinas" (sic)

Debo decir desde el principio que a mí esa argumentación me parece pueril, ya que la automatización en sanidad generalmente lo que ocasiona es una mayor especialización por parte de los profesionales que la aplican, ya que nunca acaba en un producto final, sino en un paso más hacia mejores resultados. Y, además, no tengo la impresión de que en nuestros laboratorios haya precisamente exceso de embriólogos.

Pero sí que es cierto que dentro de las Unidades de Reproducción Asistida es más complicado contratar ginecólogos que embriólogos y eso, a menudo, se ha utilizado casi hasta como argumento para desprestigiar nuestra profesión ("salimos de debajo de las piedras"). Y, sinceramente, creo que es todo lo contrario.

Está claro que todos querríamos que el mercado laboral fuera tan grande que absorbiera toda la de-

manda de embriólogos que desean entrar en este mundo. Pero no es así. Ni en la embriología ni en el resto de actividades profesionales...salvo en la medicina.

Y eso, quizá es lo que necesitaría un profundo debate sobre cuál es el motivo por el que hay un déficit tan importante de médicos en sanidad (no sólo en reproducción asistida), obligándonos en muchas ocasiones a contratar ginecólogos sin formación en reproducción asistida, a los que, a pesar de su especialidad, hay que acabar de formar en áreas específicas antes de que puedan asumir la totalidad de la actividad para la que se les necesita. Y eso sí no piden directamente "¿puedo venir dos tardes a la semana?"

En la otra parte de la balanza, en el campo de la embriología (como en cualquier otra actividad profesional), las plazas laborales se las llevan los mejor formados, los más motivados, los más capacitados. Eso es el libre mercado.

Con el agravante de que esto no se corresponde generalmente con los salarios percibidos por unos y otros, ya que al final lo que se está pagando no es la capacitación profesional sino la dificultad para encontrar profesionales de uno u otro signo.

También se puede argumentar que nosotros no somos especialistas, pero a estas alturas de la película el que no entienda que Sí que somos espe-

EDITORIAL

SOBRAN EMBRIÓLOGOS... FALTAN GINECÓLOGOS



Dentro de las Unidades de Reproducción Asistida es más complicado contratar ginecólogos que embriólogos y eso, a menudo, se ha utilizado casi hasta como argumento para desprestigiar nuestra profesión ("salimos de debajo de las piedras"). Y, sinceramente, creo que es todo lo contrario.

cialistas a pesar de no existir aún la especialidad es que está empeñado en vivir en un mundo paralelo. Espero que nadie interprete esta editorial como un ataque hacia nadie, pero me apetecía hacer esta reflexión sobre nuestra actividad profesional y compartirla con vosotros.

El que haya muchos embriólogos no es que "sobremos", sino que se trata de un área de la biología que nos apasiona y, como consecuencia, puede generar que el mercado laboral no nos pueda absorber a todos, pero también hace que nos esforcemos en ser mejores profesionales.

Para poder realizar mejor nuestro trabajo y para saber adaptarnos a cualquier nueva tecnología que aparezca.

Nunca pensando que nos pueda llegar a sustituir. Por cierto, ¿que opináis del libro "Un mundo feliz" de Aldous Huxley en el que un embriólogo se

ocupa de fecundar el ovulo, incubar el embrión y, mediante un útero artificial, vigilar el desarrollo del feto hasta su nacimiento para entregárselo directamente a la madre?

O mejor aún ¿habéis leído "Vuelta al Edén" de Lee M. Silver?

Seguid formándoos y abrid vuestra mente hacia el futuro de la embriología, que, quizá, no sea la de aprender a hacer más rápidas las ICSIs.

Yo, por mi parte, la próxima vez que alguien me diga que tengamos cuidado porque las máquinas van a sustituirnos en nuestro trabajo les recomendaré la lectura de estos libros.

Antonio Urries.
Presidente de ASEBIR.



VICTORIA
Moliner Aguilar

► ENTREVISTA

Para esta edición contamos con la simpática y cariñosa colaboración de Victoria Moliner, con la que hemos compartido momentos muy divertidos, y de quién tenemos el placer de contaros sus andanzas. Viajamos hasta Alemania de la mano de Victoria.

ASEBIR: ¡Bienvenida a nuestro tour de entrevistas, Victoria! ¿Qué tal estás?

VICTORIA MOLINER: ¡Muchas gracias! ¡Qué ilusión estar aquí!

ASEBIR: Y nosotros de compartir este momento contigo, que seguro será muy entretenido. Pero, sin más dilaciones, cuéntanos: ¿quién es Victoria?

VICTORIA: Si me permitís, antes de presentarme, me gustaría empezar ese relato dando las gracias a Laura por su paciencia y confianza para contar conmigo en esta colaboración. Me siento muy afortunada de poder dirigirme a todos vosotros, compañeros de profesión, para poder contaros mi experiencia laboral en el extranjero. Gracias ASEBIR por crear esta sección tan interesante e inspiradora para todos.

Me llamo Victoria Moliner Aguilar, soy socia ASEBIR nº 1370, nací en Valencia hace 30 años, donde he crecido y vivido los últimos 28, y aunque siempre me he considerado embrióloga, puedo decir orgullosa, gracias a mi experiencia en el extranjero, que lo soy oficialmente desde hace 2 años.

ASEBIR: Parece que se avecinan grandes anécdotas, Victoria. Pero empezemos por el principio... ¿Cómo llegó esta socia a convertirse oficialmente en embrióloga?

VICTORIA: Pues mira, desde muy jovencita he tenido claro que lo mío era el mundo de las ciencias de la salud. No obstante, las humanidades se colaban de vez en cuando en mis pensamientos y me rondaba la cabeza en más de una ocasión la posibilidad de estudiar periodismo: me encanta escribir y el mundo de la comunicación y las palabras. Conocer mi vocación desde el principio me ha hecho sentirme muy privilegiada, sobre todo porque me considero una persona, a veces muy insegura, y tomar decisiones no es, precisamente, uno de mis puntos fuertes. Por eso, saber desde el principio mi vocación me quitó muchas preocupaciones.

ASEBIR: Uff, un gran camino andado, ya que siempre asaltan dudas cuando decidimos empezar una cosa,...

VICTORIA: Sí, sí, y como puedes ver, Laura, mi otra faceta me permite que no sea para nada una tarea forzosa el relatarte mis vivencias profesionales con lo mucho que me gusta expresarme.

(Todos ríen).

VICTORIA: No recuerdo bien en qué momento exacto desvié toda mi atención a la reproducción asistida. No sé si es un recuerdo inventado o real, pero creo recordar que un día vi en la televisión la imagen de una ICSI. Mi siguiente pensamiento fue: qué es eso y cómo puedo hacerlo yo. Me quedé alucinada y empecé a buscar información en internet. Mi madre me decía por casa: "pues ya sabes, al IVI a estudiar. Mira que suerte tienes que lo tenemos aquí en Valencia" Y no le faltaba razón...

ASEBIR: Creo que todos hemos vivido cierta emoción al ver por primera vez una ICSI...

VICTORIA: ¡Es que es verdaderamente fascinante! Así que en el 2009 empecé el grado de Bioquímica y Ciencias Biomédicas. Durante el primer año, la frase que más se oía en mi casa

era "pues no era lo que esperaba, no me gusta tanto como creía". A pesar de todo, le (me) di una oportunidad y continué mis estudios. A partir de 2º ya fue todo rodado y empecé a disfrutar tanto de la biología molecular como de las técnicas de análisis genético, la microbiología e incluso de la parasitología. Pero no tanto como para abandonar mi idea de estudiar el Máster de reproducción asistida. Y así fue. Cuando terminé mi carrera, me matriculé en el máster de IVI - Universitat de València y ahí sí puedo decir que empecé a disfrutar verdaderamente de lo que recibía cada día en las clases.

ASEBIR: Llegamos de lleno a la materia... ¡Cuenta, cuenta!

VICTORIA: Pues, recuerdo que todo era nuevo, pero todo me gustaba, todo. Todo me parecía interesante, para mí no era estudiar, era leer novelas sobre lo que más me gustaba: las pautas de estimulación, la espermatogénesis, las técnicas de determinación del sexo, cultivo embrionario, investigación en reproducción asistida, células madre. Y todo ello explicado por grandísimos profesionales. Fue una formación teórica estupenda.

ASEBIR: Y al terminar, ¿fue fácil llegar donde estás?

VICTORIA: Ay, qué va... Lamentablemente, la oportunidad de trabajar en una clínica de FIV no llegaba y reconozco que empecé a frustrarme. Me preguntaba muchos días si merecía la pena el esfuerzo de seguir buscando y esperando.

ASEBIR: Sí, ese momento que todos tememos al terminar los estudios... ¿habrá un hueco para mí?

VICTORIA: Sí, porque había descubierto en el máster que me gustaba mucho más la embriología clínica, y no descartaba en un futuro la investigación, siempre y cuando tuviera una buena experiencia en el laboratorio como embrióloga. Y no me rendí... Decidí seguir apostando por la opción de ser embrióloga y me lo tomé como una expedición a un pico de montaña: mi particular subida al Everest.





ASEBIR: Buena forma de encaminarse al futuro...

VICTORIA: Y bueno, como toda subida, cuesta, pero me surgió la oportunidad de trabajar como visitador médico para una empresa alemana (VITROMED) vendiendo fungibles y medios de laboratorio de FIV. Además dio la casualidad de que ese mismo año me apeteció aprender alemán. Como me gusta decir, soy una persona que necesita "hacer sinapsis" constantemente, si no tiendo a aburrirme con facilidad. Aprender un idioma nuevo fue la excusa perfecta para tenerme ocupada haciendo sinapsis...

Así que me planté en Jena con mis conceptos básicos de alemán y conseguí el puesto de trabajo. Afortunadamente, el inglés lo domino mucho mejor y pude comunicarme con mi empresa en este idioma. Empecé a viajar por España con mi maletín cargado de muestras de capilares, jeringuillas de transfer, pipetas de cristal, micropipetas de ICSI... Me convertí en una mujer de negocios...jaja

(Todos ríen)

¡Nada más lejos de la realidad! Lo mejor vino cuando observé la posibilidad de asistir al congreso internacional de ESHRE en Ginebra.

ASEBIR: Lugar de muchas oportunidades, ¡bien lo sabemos!

VICTORIA: Efectivamente, así que insistiendo mucho y supongo también porque mis jefes estaban contentos con mi trabajo, pude asistir y disfruté como una enana conociendo gente nueva, hablando en inglés y alemán e incluso valenciano y escapándome a alguna que otra ponencia. Fue una experiencia inolvidable que además me trajo la posibilidad de subir la siguiente cota de mi expedición de montaña: conocí al Dr. Miguel Ruiz, codirector de CREA, Medicina de la Reproducción, donde empecé a trabajar 6 meses después.

ASEBIR: De vuelta a la ciudad natal, y de la mano de grandes profesionales... ¡Qué suerte!

VICTORIA: Así lo vi, ¡sí! Empezar a trabajar en CREA, en Valencia, un centro con tanta experiencia pero sobre todo con un equipo tan profesional, (equipo del que a día de hoy puedo presumir de considerar amigos) fue un ascenso brutal en mi Everest: había pasado del campamento base a una cota tan vertiginosa que ya me consolidaba como montañera experta: embrióloga de verdad.

Miguel me ofreció un proyecto al que era imposible decir que no: un trabajo de investigación en salud masculina relacionado con las roturas de doble cadena del DNA en espermatozoides y cómo éstas pueden afectar al desarrollo embrionario y por tanto al resultado de los ciclos FIV/ICSI. Así que solté mi maletín, dejé de subirme a trenes y visitar clínicas y por fin era yo la que estaba al otro lado de la mesa cuando el visitador venía a ofrecernos sus productos ¡Lo había conseguido!

Si algo puedo decir de mi etapa en CREA es que aprendí, aprendí muchísimo y eso para mí es lo más importante. La investigación no es fácil, no es un trabajo especialmente satisfactorio pero tiene la gran ventaja que cualquier error se convierte en un aprendizaje. Hice de todo: aprendí técnicas de andrología, tinción y fijación de ovocitos y blastos, me reunía con mis compañeros para poner en común los resultados, discutíamos sobre cuál sería el siguiente paso en la investigación, aprendía mucho escuchando a la Dra. Minerva Ferrer, "Miner" y a Empar Ferrer, por supuesto al Dr. Ruiz, a mi compañero Juan Bataller (a quien cariñosamente llamaba "jefe" y no es para menos, pues es el coordinador del laboratorio de andrología y es, junto con Toni quien me ha enseñado todo lo que sé en andrología) y a mi compañero Toni, que tenía soluciones para cualquier conflicto que se me planteaba en la investigación. Adquirí mucha capacidad analítica, manejar datos, tablas de Excel, bibliografía científica... y además me dejaban practicar en FIV cuando mi tiempo en investigación me lo permitía. En definitiva: estaba mejor que quería, rodeada de un equipo excepcional que a día de hoy echo mucho de menos.

ASEBIR: Y, ¿qué propició el cambio, Victoria?

VICTORIA: Pues que el trabajo equidistaba bastante del trabajo de embriólogo de FIV. Me gustaba mucho lo que hacía en CREA pero al mismo tiempo no quería dejar pasar la oportunidad de ganarme la vida como embrióloga... ¿Qué hago? Me lancé. Empecé a buscar clínicas de reproducción asistida en Hamburgo, donde mi novio estudiaba su máster en ingeniería medioambiental. Tuve suerte y el centro más importante de Hamburgo y el que más procedimientos realiza al año, Fertility Center Hamburg, buscaba una persona

dado el gran volumen de trabajo que poseen y en cuestión de dos semanas ya había hecho una entrevista por teléfono, les había conocido en persona y al final del día de mi visita, el Dr. Robert Fischer me recibió en su despacho y en un alemán cerrado que hizo que me temblaran todos los músculos del cuerpo me dijo "Frau Moliner, ¿cuándo te mudas a Hamburgo?" "¡La montañera profesional estaba a punto de competir en las Olimpiadas!

ASEBIR: Dejar la ciudad natal para hacerse grande, ¡qué hazaña más bonita! ¿Y cómo lo gestionaste?

VICTORIA: Pues metí toda mi vida en cajas, cerré el almacén y un 29 de agosto de 2020 me subí al avión entre lágrimas (soy muy dramas). Mi chico había buscado un piso chulísimo en Eimsbüttel, un barrio residencial y muy familiar. Tras casi 5 años de estudio dominaba el alemán bastante bien, tanto como para conseguir el trabajo, y además me iba con la mejor compañía de todas: mi pareja.

ASEBIR: Y justo después de la pandemia, no debió ser fácil...

VICTORIA: Pues por desgracia, llegamos en una época convulsa marcada por la pandemia del SARS-CoV2 y el ocio y la vida social fueron bastante difíciles de conseguir al principio.

ASEBIR: A eso nos referimos, un país diferente al nuestro y empezar en medio de una pandemia, nada fácil. Expectantes nos tienes, ¡sigue!

VICTORIA: Entré a trabajar el 7 de septiembre de 2020 y comencé muy discretamente en el laboratorio preparando placas, conociendo cada área del mismo, chequeando documentación y hojas de FIV y adquiriendo vocabulario. Esto último no era lo que más miedo me daba. A mi llegada a Alemania me asustaba mucho más que iba a comer, pues la gastronomía española nos tienen muy mal acostumbrados a comer bien y en efecto, mi experiencia en el extranjero, lo ratifica: comemos MUY bien en España.

ASEBIR: Eso te íbamos a preguntar... Ya no por comer bien, si no por cómo pedirlo bien... ¡jajaja!

VICTORIA: Sí, sí, si lo digo porque todo el mundo me pregunta "¡Madre mía, ¿cómo lo haces en alemán?" El idioma es difícil, desde luego, pero aprendiendo las palabras básicas que se manejan en un laboratorio de FIV y sobre todo, por la suerte que tenía de conocer cada técnica, aunque no las hubiera realizado todas anteriormente, fue todo mucho más llevadero.

ASEBIR: Al final todo es lanzarse y la gente suele ser tolerante con eso, ¿no?

VICTORIA: Por supuesto... y el primer día me di cuenta realmente de que estaba en un centro muy prestigioso y muy im-

portante y que había tenido muchísima suerte con esta oportunidad: el laboratorio tiene más de 120 m², cuenta con 4 Geri y 7 campanas de trabajo. Somos un total de 9 embriólogas (sí, todas mujeres) y se realizan al año una promedio de 1700 punciones y más de 800 ciclos de transfer de congelados. El ritmo es frenético.

ASEBIR: Wow, todo mujeres y ¡solo 9 para todo ese trabajo! ¿Y qué diferencias pudiste encontrar que te llamasen la atención?

VICTORIA: Pues lo que más me sorprendió es la cantidad de ciclos en fresco que realizan. Más del 70% de las punciones reciben transfer en el mismo ciclo de la punción. Esto me impactó mucho, dada la tendencia tan marcada en nuestro país del freezeall. Ligado a este hecho también me chocó que realizan transferencia en días muy variados: D2, D3, mórula... No sé si me sorprendió porque mi experiencia en FIV hasta ese entonces era limitada y este tipo de transfer se realiza en España más de lo que me imagino, pero estaba tan acostumbrada al cultivo hasta blastocisto y transfer en D5, que ver tantas transfers distintas... me llamó la atención muchísimo.

ASEBIR: Generalmente aquí solemos tender al D5, sí, es curioso esa variedad... aunque sí lo fue en un pasado, claro...

VICTORIA: Exacto...

ASEBIR: Y, ¿qué más nos puede sorprender?

VICTORIA: Otro aspecto que al principio me impactó pero al que ahora estoy más que acostumbrada está relacionado con la famosa ley alemana de protección del embrión, la llamada Embryonenschutzgesetz.

ASEBIR: Solo leerla, da vértigo, ¡jajaja!

VICTORIA: La verdad es que sí, sin saber alemán, ¡casi impronunciable!

(Todos ríen)



VICTORIA: Aunque el título de la ley hace únicamente referencia a los embriones, en ella se engloban todos los aspectos relacionados con la reproducción asistida en Alemania. Esta ley establece que los embriólogos en Alemania deben trabajar con el mínimo número de embriones que permitan a la pareja conseguir un transfer con las mayores probabilidades de implantación, embarazo evolutivo y recién nacido sano en casa. Es decir: dependiendo de la edad, del número de embriones que desee la pareja que sean transferidos y del historial evolutivo de sus embriones (en caso de que ya hayan realizado previamente ciclos) debemos dejar en cultivo solamente el número mínimo de embriones y congelar el resto en día 1, es decir: en pronúcleos.

ASEBIR: Eso sí es una gran diferencia, ¿en pronúcleos? ¿antes que se fusionen?

VICTORIA: Así es, por eso, todos los días, tras comprobar la fecundación del día anterior, congelamos muchos pronúcleos para llevar solo a día 5 el número justo de embriones y no generar blastocistos de más. Este aspecto, evidentemente, añade más trabajo al que ya tenemos cada día en FCH y a veces es un poco difícil de "calcular" pero todo se aprende...

ASEBIR: Qué curioso... y qué difícil, ¿y por qué en ese estado?

VICTORIA: Pues porque para los alemanes, tanto para los embriólogos como para las parejas, la congelación en pronúcleos supone una ventaja en tanto en cuanto el cigoto no es considerado aún "una entidad genética única" debido a que no ha ocurrido la singamia. Por eso, les libra de problemas éticos y morales si la pareja, tiempo después, decide destruir esos pronúcleos congelados.

ASEBIR: Destruir embriones aunque sea en pronúcleos, ¡qué gran diferencia! Y ¿qué más cosas puedes contarnos de esa ley?

VICTORIA: El otro punto más controvertido de la ley, por cierto la más conservadora de toda la UE ya que no ha sufrido cambios ni modificaciones desde hace casi 3 décadas, es la imposibilidad de realizar PGT en biopsia de blastocisto. El procedimiento que aquí se realiza es la biopsia de corpúsculos polares. Cada mañana, tras la comprobación de fecundación, se biopsian aquellos cigotos que se vayan a llevar a cultivo.

ASEBIR: Pero ese método...

VICTORIA: ¡Exacto! Esta técnica tiene ciertas desventajas: la más evidente, que ya me ibas a comentar, es que, aunque efectivamente certifiquemos la correcta ploidía de las muestras, seguimos sin saber el contenido cromosómico que aporta el espermatozoide. Por eso, yo siempre tuerzo el morro cuando veo en la hoja de resultados "Euploid" y pienso... "Bueno, euploide, euploooooiideee... no sé, no sé..."

(Todos ríen).

Por otra parte los corpúsculos polares son vestigios celulares muy inestables y muchos tienden a desintegrarse. A veces es difícil conseguir buen material que analizar tras la biopsia, pero de momento es lo que la ley nos permite hacer.

ASEBIR: ¿Y no se permite la biopsia del embrión en ningún caso?

VICTORIA: Sí se permite la biopsia de blastocisto, aunque solo bajo condiciones muy estrictas y con la correspondiente solitud a un comité ético que dé luz verde al procedimiento. En los casi 2 años que llevo en este laboratorio no he visualizado más de 10 biopsias de blastocisto.

ASEBIR: Y qué puedes contarnos respecto a la donación de gametos, que ya sabes que antes de la pandemia y hasta la actualidad ha sido motivo de muchos debates...

VICTORIA: Pues es un tema que tenía ganas de comentar... La donación de óvulos está prohibida en todo el territorio alemán, así como de la donación/adopción de embriones. En el laboratorio se nota porque las pacientes más añosas, reproductivamente hablando, que recibimos son de 44 años o raramente 45 dada la imposibilidad de recurrir a óvulos de donante, como ocurre en la mayoría de casos cuando nos movemos por estas franjas de edad.

En mi ámbito laboral concreto no se comenta nada o prácticamente nada sobre este aspecto y de hecho hasta hace pocos meses no han existido movimientos a favor de la donación de óvulos, aunque sí hay cierto consenso entre los embriólogos alemanes en que la ley, en general, está bastante obsoleta.



ASEBIR: Tres décadas sin actualizarse... pues sí.

VICTORIA: Sí que he leído declaraciones del nuevo canciller alemán, Olaf Scholz, sobre la donación de óvulos e incluso la subrogación de útero. Parece ser que el nuevo tripartito está a favor de crear una comisión de reproducción asistida para estudiar la despenalización de la donación de óvulos y la gestación subrogada altruista. Este tema no es baladí, pues los ginecólogos deben cuidar mucho el asesoramiento al paciente, pues no es correcto incitar a la pareja a realizar una donación de ovocitos (evidentemente en otro país) dado que en el país de origen es un tratamiento no permitido.

ASEBIR: Y ¿ocurre lo mismo con los donantes de semen?

VICTORIA: Con respecto a la donación de semen, hasta el año 2013 era anónima en tanto en cuanto los datos del donante los registraba el banco de semen y se debían guardar solo durante 10 años. Ese mismo año una joven interpuso una demanda en el tribunal de Justicia de Hamm para conocer la identidad de su padre biológico, tras saber que había sido concebida mediante semen de donante y con el pretexto del derecho de las personas nacidas con este método de conocer sus orígenes, se empezó a plantear la posibilidad de poner fin al anonimato de las donaciones en Alemania. Finalmente, este tribunal falló a favor de la demandante y, como consecuencia, a partir de ese momento, todas las donaciones de semen en Alemania han perdido su anonimato. Los bebés nacidos de semen de donante podrán, una vez hayan cumplido los 16 años, solicitar la información del donante, pues sus datos habrán quedado guardados en un registro nacional. Pero a pesar de ser una donación no anónima y de que el derecho del conocimiento de estos datos queda garantizado por ley, no es posible reclamaciones económicas de manutención o de herencias.

ASEBIR: Y en cuanto a la forma de costear los tratamientos, ¿existen ayudas por parte del estado?

VICTORIA: Las parejas cuentan con ciertas ventajas. Y digo ciertas, porque a pesar de que Alemania es uno de los países líderes de la unión y hay oportunidades laborales y económicas a raudales, tampoco son ventajas muy importantes, pues el pago del propio seguro médico ya es costoso económicamente. Las aseguradoras médicas financian el 50% de 3 intentos de tratamientos, aunque no cubren los costes de los análisis genéticos. Para ello, la mujer no debe ser mayor de 40 años y debe estar legalmente casada. Este último requerimiento excluye totalmente a todas aquellas mujeres solteras que quieren ser madres. Muchas veces he comentado sorprendida este hecho entre mis compañeras y me responden con una sonrisa: ¡Bueno, pero se van a España! No solo por la altísima calidad asistencial que ofrecen nuestros profesionales si no por lo avanzada (prefiero calificarla así, en lugar de



abierta) que es nuestra legalidad, España se convierte en el destino reproductivo de miles de parejas y mujeres que no pueden realizarse un tratamiento de reproducción en su país de origen.

ASEBIR: Pese a que nuestra ley tampoco es muy "joven" es verdad que es bastante abierta... Bueno, Victoria, ¿alguna cosa más que destacarías para finalizar?

VICTORIA: Pues mira, me gustaría destacar, como ejemplo muy clarificante de lo comentado anteriormente, que otra técnica que no es posible realizar por ley en Alemania es la inseminación con semen congelado de una pareja fallecida. En los últimos años algunas mujeres han solicitado la recuperación de la muestra y solo unas pocas lo han conseguido, pero evidentemente están obligadas a realizar el tratamiento en otro país que lo permita, como España.

ASEBIR: Pues hemos descubierto la reproducción asistida en Alemania de la mano de Victoria, y ahora ya sí, para concluir, ¿nos cuentas algo brevemente de la ciudad, de lo que sientes estando allí? Un resumen, ¡venga!

VICTORIA: Ay... A nivel personal la experiencia está siendo muy positiva y eso que, aparte de los ligeros inconvenientes comentados al principio, puedo decir que a día de hoy me desenvuelvo totalmente independiente en el laboratorio y puedo hablar con los ginecólogos y las pacientes sin dificultad ya que he mejorado mucho mi nivel de alemán. Además, una de las muchas ventajas laborales que ofrece Alemania es lo que aquí llamamos Bildungsurlaub, vacaciones formativas. Cualquier trabajador tiene por derecho una semana de vacaciones al año para emplearla en cursos que mejoren sus aptitudes relacionadas con su puesto de trabajo.

SOCIOS POR EL MUNDO · ALEMANIA

VICTORIA MOLINER

Mi horario laboral es de 6:30 a 15:30, lo cual me deja una franja del día muy amplia para realizar otras actividades como deporte, lectura, pasear por las zonas verdes de mi barrio o del centro, salir a fotografiar con mi Reflex... Pero, lo que más me gusta hacer es quedarme con mis amigos y contarnos cosas divertidas alrededor de una mesa bien llena de cerveza Astra, la más famosa de Hamburgo.

ASEBIR: ¡Eso me parece que es en todos los sitios del mundo!

(Todos ríen)

VICTORIA: Aquí el ritmo es muy diferente al que llevaba en Valencia. Descubres, con el paso del tiempo, que cuando coges un avión y aterrizas en Valencia todo sigue como antes: tu familia y tus amigos te esperan y se alegran cada vez que vas de visita y qué mejor excusa que tu llegada para quedar todos a cenar o montar un reencuentro. Vuelves a pasear por Valencia para hacer recados y te mueves por sus calles como si nunca te hubieras ido y coges el autobús como si no acabaras de aterrizar desde otro país hace unas horas... y ahí te das cuenta de que tienes la magnífica suerte de tener dos hogares, dos ciudades y de sentirte "como en casa" en dos partes diferentes del mundo. Y ahí es cuando todo merece la pena y empieza a encajar. Como me dijo un día un buen amigo que he hecho en Hamburgo: a Alemania nunca se llega por casualidad.

Tengo la tremenda suerte de que el laboratorio de Fertility Center se encuentra situado en una de las mejores zonas, Jungfernstieg.

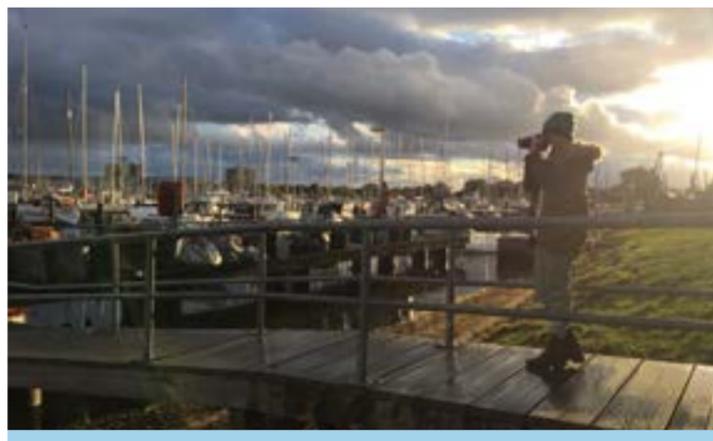
Pero no nos olvidamos de España: cada vez que puedo cocino tortilla de patata para mi equipo de FIV o mi chico prepara una buena paella valenciana, ya que en casa tenemos un pequeño jardín comunitario y lo primero que compramos tras una semana instalados en Hamburgo fue una botella de butano, un trípode y una paella. Como decimos aquí: unbedingt, es decir, imprescindible.

ASEBIR: ¡Imprescindibles! ¡Jajaja! Pues Victoria, muchas gracias por estar con nosotros aquí contando tus andanzas, y... ¿puede animar a la gente a participar en esta sección, si te has sentido a gusto?

VICTORIA: Faltaría más. La oportunidad que me habéis brindado de poder transmitir mis vivencias ha sido excepcional, quería por ello volver a dar las gracias a Laura por su confianza. Me ha permitido echar la vista atrás y poder analizar mis experiencias personales y profesionales en esta particular subida al Everest en la que creo aún me quedan cosas mucho más altas que alcanzar, pues no voy a dejar de ascender hasta llegar el pico, que si puede ser, deseo que sea en España. Espero que mi historia os anime a aquellos que, como yo en

su día, os encontráis en este momento en el campamento base. Cargad la mochila con todo lo que necesitáis: idiomas, experiencias, estudios, formación, y emprended esta subida al Everest, que os prometo que siempre merece la pena.

ASEBIR: Pues ya sabéis, si queréis compartir vuestra experiencia, como lo ha hecho Victoria, solo tendrás que escribir a asebir@asebir.com y presentarnos tu candidatura. ¡Muchas gracias, Victoria! ¡Que seas muy feliz!



Si deseáis participar en esta sección solo debéis escribirnos un mensaje a la Secretaría de ASEBIR en el correo asebir@asebir.com, diciéndonos el país en el que trabajáis y nos pondremos en contacto con vosotros a la mayor brevedad posible. ¡Animaos a participar!

KITAZATO®



¿A qué esperas para conocer nuestros productos?

Kitazato-dibimed.com



ENTREVISTA

RAMÓN SUÁREZ

NEVERA EN CUARENTENA

Ramón Suárez, o como todos lo conocimos en el pasado Congreso en Toledo, Mon, que nos deleitó con un sinfín de sorpresas que no dejó indiferente a nadie. Hemos querido conocer su faceta de "actor" y aquí le tenemos para que nos cuente.

► ENTREVISTA

ASEBIR: ¡Mon! ¡Nuestro presidente de Congreso más Molón!

(Todos ríen)

ASEBIR: Qué alegría tenerte de nuevo entre nosotros, después de, nos atreveríamos a decir, el más esperado de los Congresos ASEBIR tras esta pandemia que hemos vivido. Pero para los que no te conocen, o no pudieron asistir al XI Congreso en Toledo, cuéntanos quién es Mon...

RAMÓN SUÁREZ: Muchas gracias por vuestra invitación y gracias a todos los socios que confiaron en Toledo y nos dieron la oportunidad de celebrar el maravilloso congreso que pudimos disfrutar, así que ¡gracias a todos! Y bueno, sin más dilaciones, como dices, mi nombre es Ramón Suárez, aunque la mayoría de la gente me conoce como Mon. Soy socio de ASEBIR número 640 y llevo trabajando en reproducción asistida 15 años.

ASEBIR: 15 años, ¡qué trayectoria! ¿Y cómo fue tu experiencia? Háblanos de cómo llegaste al Mon que vimos durante el Congreso...

MON: Pues Todo comenzó a finales de 2005 cuando terminé mi carrera y vine desde Asturias (mi ciudad natal) a Madrid a buscarme la vida.

Hice varias entrevistas de trabajo (de prácticamente todo) y comencé a trabajar de programador informático en una empresa muy importante de Pozuelo. Tras tres días decidí que aquello no iba a ser mi futuro y me marché de allí.

ASEBIR: Muy diferente a nuestro trabajo cotidiano, aunque cada vez campos más cercanos...

MON: Así es, pero en aquella época te aseguro que no era así... Ese mismo día eché el curriculum en todas las clínicas de RA de Madrid con la buena suerte de que en una de ellas acababa de quedar una vacante.

Tras hacer dos entrevistas, comencé a trabajar en el antiguo IGMR Dres. Ordás y Palomo (actual Arpa Médica) donde estuve 6 años. Y tras esos 6 años, y debido a la crisis, me fui al paro.

ASEBIR: Esos momentos que tanto tememos los embriólogos, y creo que todo el mundo... Sigue por favor.

MON: Pues durante ese año de impasse me seguí formando con el Máster de la Universidad Complutense y también le di un empujón a mi "otra vida".

ASEBIR: ¡Aquí queríamos llegar! A "esa otra vida" que tanto nos sorprendió durante el Congreso...

(Todos ríen)

MON: Desde siempre me han gustado las series de televisión y la cultura pop. Desde que me vine a vivir a Madrid había estado haciendo un blog sobre series de televisión que casi nadie leía pero que a mí me divertía mucho. También por aquella época tenía más tiempo libre y comencé a potenciar mis redes sociales desde donde entablé amistad con el escritor Juan Gómez-Jurado.

Fue en uno de sus encuentros con los fans en la presentación del libro "La Leyenda del Ladrón" donde él le habló de mí al responsable de cultura del Diario ABC.



ASEBIR: Wow, ¡qué pasada!

MON: Pues imagínate... fue muy emocionante, ¡la verdad! Y unas semanas más tarde la subdirectora del Diario ABC me llamó para ver si yo podría llevar un blog para ellos en su web, y así empezó ABC.ES Veo TV, mi blog de TV en el diario ABC donde estuve escribiendo unos años.

ASEBIR: Menuda experiencia... suponemos que eso te abrió muchas puertas también, ¿no?

MON: Sí, sí... En esa época conocí a muchos personajes relacionados con la cultura y la televisión. Conocí a Javier Olivares (creador de "El Ministerio del Tiempo") con quien aún mantengo contacto esporádico y a quien admiro profundamente.

También al actor de doblaje Claudio Serrano...

ASEBIR: Y que tanto nos entretuvo en Toledo, qué gran persona...

MON: Y gran amigo, actualmente lo considero uno de mis mejores amigos... En definitiva, amplié mi círculo de amistades y aprendí mucho de un mundo que nada tiene que ver con mi profesión real.

ASEBIR: ¿Y la reproducción asistida?

MON: Pues esto tardó un poco en llegar, pero cuando llegó, compaginé esa vida con mi trabajo. Cuando la clínica Amnios de Madrid abrió sus puertas, entré como director de su laboratorio durante 3 años hasta que me surgió la oportunidad de venirme al Hospital Público de Toledo donde (junto a mi compañera Icíá García) estoy trabajando desde entonces.

ASEBIR: Sabemos que la reproducción no es un trabajo precisamente fácil para compaginar con otras cosas, pero parece ser que tú lo has sabido hacer muy bien, ¡queremos saber más!

SOCIOS EMPRENDEDORES ASEBIR

RAMÓN SUÁREZ



MON: Pues en 2014, Javier Olivares me recomendó a Ediciones B (ahora Penguin Random House) para publicar con ellos un libro sobre alguna serie de TV. Mi elección fue The Walking Dead.

En 2015 se publicó mi libro "Todo Mejora con Zombis", una guía sobre la serie donde narro en primera persona (y como si yo fuera un zombi) las curiosidades sobre la serie y los cómics en los que se basan. Ese mismo año nacieron mis mellizos y el mundo de la "farándula" se aparcó un poco. Participé en varios podcast como FrikimalismoFM donde aún estoy, seguimos con el podcast que fundé junto a unos amigos (Los Reyes Católicos) y terminamos el podcast de la serie El Ministerio del Tiempo (Funcionarios del tiempo) que también realizábamos por aquel entonces. Pero dejé de escribir salvo en contadas ocasiones en alguna colaboración.

En 2019 presenté mi candidatura junto al equipo local de Castilla-La Mancha en el congreso de ASEBIR en Cáceres y ganamos.

ASEBIR: Pero...

MON: Pero... Cuatro meses más tarde llegó la pandemia...

ASEBIR: Parece que fue ayer, pero ha llovido mucho. Debí ser muy difícil afrontar ese reto...

MON: Pues la verdad es que sí, sobre todo por la incertidumbre constante... Mientras trabajábamos en ver cómo podríamos realizar el congreso en 2021, llegó el confinamiento y ahí ocurrió algo interesante...

ASEBIR: Se cocieron tantas cosas durante la pandemia. Sigue, sigue, ¡que estamos en lo más interesante!

MON: Un día en casa recibí un mensaje de un amigo y vecino del barrio que se dedica al tema audiovisual. Me dijo que por qué no hacíamos un video para colgarlo en redes. Estábamos

los dos con gente afectada de COVID (aunque en aquel momento ya estaban fuera de peligro) y queríamos hacer algo para sacar alguna sonrisa.

ASEBIR: Que tanta falta nos hacía... ¡y nos hace!

MON: ¡Nunca debe faltar una sonrisa! Y así se hizo el primer capítulo de "Nevera de Cuarentena", donde Gonzalo Jerez y yo abríamos nuestras neveras y nos encontrábamos el uno al otro. Lo colgamos en Twitter y se hizo viral a los pocos minutos. La gente nos pidió más y dijimos ¿Por qué no? Hicimos 130 capítulos.

ASEBIR: Madre mía, ¡qué barbaridad! 130 capítulos, ¿en cuanto tiempo?

MON: Pues fueron dos capítulos diarios (con pocas excepciones) durante casi 3 meses. Hubo más de 70 cameos de gente famosa y no tan famosa: Claudio Serrano (quien nos ayudó mucho), Ramón Langa, Miguel Lago, Javier Cansado, Roberto Álamo, Chicote, Resines...

Nos hicimos virales y la gente nos llamaba para salir en nuestra nevera,

ASEBIR: No nos extraña, ¡qué divertido!



SOCIOS EMPRENDEDORES ASEBIR

RAMÓN SUÁREZ

MON: Sí, y muy gratificante... eran capítulos de 1 ó 2 minutos, y lo que más nos llenaba eran los mensajes de la gente que nos decía que les sacábamos una sonrisa mientras estaban ingresados o pasando un mal momento.

Salimos en varias televisiones, nos entrevistaron en la radio, alguna marca nos mandó incluso comida a casa durante el confinamiento (digamos que tuvimos un buen cargamento de cierto capitán con el chubasquero amarillo).

(Todos ríen).

MON: Cuando el confinamiento terminó, la serie terminó y creamos un falso documental sobre la segunda temporada. Todo esto podéis verlo en nuestro canal de YouTube "Nevera de cuarentena".

ASEBIR: Nada más termine la entrevista, ¡es visita obligada, socios! Y entonces...

MON: Y entonces, finalmente la vida volvió a la "nueva normalidad" y continuamos nuestras vidas. Seguimos trabajando para el congreso durante toda la pandemia y finalmente pudimos hacerlo de forma presencial en una de las bajadas de las olas de covid.

ASEBIR: ¡Y menudos momentazos nos ofrecisteis!

MON: Sí, sí, fue allí donde hicimos un capítulo especial de "nevera de cuarentena" que pudo verse durante la inauguración al congreso con las participaciones estelares de María José (Secretaría de ASEBIR) que es una diosa de la interpretación, el inconmensurable Antonio Urries (Presidente de ASEBIR) y el cameo del embriólogo que no puede faltar en ningún congreso con sus preguntas, Fernando Prados.

ASEBIR: ¡Épico! ¡Creo que aún se habla de eso! Fue un auténtico éxito.

MON: Estoy muy contento del resultado del congreso y de que la gente haya podido aparcar durante una temporada estos dos años aciagos y hayamos podido volver a tenernos cerca y poder intercambiar conocimientos y forjar amistades.

Le deseo a los compañeros del equipo local de Mallorca que disfruten tanto o más que yo de su próximo congreso del que estoy seguro será un auténtico éxito.

ASEBIR: No dejéis de visitar "Nevera en cuarentena" (<https://youtube.com/c/Neveradecuarentena>) y, Mon, ha sido un verdadero placer tenerme aquí con vosotros contando cómo surgió esa inesperada apertura congresual, que a todos los ha dejado una sonrisa en la boca. ¡Enhorabuena, y que tus éxitos sigan siempre! En todos los campos.

MON: Gracias a ASEBIR por todo, y venga, no dudéis en enviar vuestras peticiones de emprendedores para animar a otros compañeros a vivir aventuras fuera de nuestro querido Lab.



Si quieres participar en esta sección, y tienes alguna habilidad fuera de nuestra profesión, no dudes en ponerte en contacto con nosotros a través de la secretaria en el correo asebir@asebir.com.

ANA PAULA ORTIZ VELASCO

GANADORA CONCURSO LOGOTIPO ASEBIR



Hemos querido saber cómo la ganadora del concurso de Logotipos ASEBIR tuvo la idea de la elaboración que resultó ganadora y que consiguió el mayor número de votos entre todas las opciones. Conozcamos su historia:

"Mi nombre es **Ana Paula Ortiz Velasco, socia 899 de ASEBIR**. Soy originaria de Granada, donde tuve la suerte de estudiar mi carrera y formarme como embrióloga en mi querida ESGRE (Escuela Granadina de Reproducción y Embriología), a la que siempre estaré agradecida.

Hace ya más de 10 años que comencé mi carrera profesional como embrióloga clínica, profesión en la que sigo trabajando, actualmente en la clínica CERT de Santa Cruz de Tenerife, en mi isla adoptiva. Sin embargo, todos mis compañeros con los que he tenido la suerte de coincidir conocen de sobra mi faceta artística. Soy una enamorada del dibujo, la ilustración, el lettering, el diseño... ¡todo lo que me permita expresar mi creatividad!

A pesar de no tener formación en diseño gráfico, y como buena autodidacta, hace tiempo que comencé a experimentar con programas de diseño, como Illustrator o Procreate, y finalmente me atreví con el reto de crear dos propuestas de logotipo para participar en el concurso de ASEBIR. Reconozco que cuando decidí participar no imaginaba quedar finalista y mucho menos que mi alguna de mis propuestas fuera la ganadora.

La oportunidad de que un embriólogo/a pudiera diseñar el logotipo que representara a su propia asociación me pareció un aliciente enorme, así que pensé aquello con lo que me sentiría más identificada y comencé a plasmarlo. Como todo proceso creativo (aunque finalmente sea digitalizado), todo empieza con un lápiz y un papel.



CONCURSO LOGOTIPO ASEBIR

GANADORA ANA PAULA ORTIZ VELASCO

Finalmente, y muchos bocetos después, las propuestas que desarrollé pretendían inspirar aquello que para una embrióloga es el centro de su trabajo: un microscopio y un embrión (blastocisto), intentando no caer en diseños "típicos". La propuesta seleccionada fue la segunda, mi particular versión de un embrión que llega a blastocisto, que pretende representar el esfuerzo y el éxito del trabajo bien hecho en el laboratorio, y a la vez dar una imagen moderna y acorde con los tiempos en los que desarrollamos nuestra labor, en constante evolución y en constante mejora.

Gracias a todos los compañeros socios de ASEBIR que apoyaron este nuevo logotipo, espero que se sientan tan identificados y representados como yo misma."

Muchas gracias Ana por tu aportación, y GRACIAS a todos los asociados que participaron en este concurso. ¡Esperamos todos lo hayáis disfrutado!



Nace la primera RED de muestras biológicas

- La única RED nacional que cubre las principales capitales de la península, balears y canarias.
- Todo el personal, los vehículos y las gestiones están certificados, formados y adaptados para el transporte de muestras.
- Contamos con el único seguro de muestras que se ha dado de alta en nuestra país, totalmente único e innovador. Que cubre todo tipo de muestras.
- Tendremos almacenamiento en frío de muestras.
- Tenemos un innovador sistema de trazabilidad adaptado para cada necesidad que el cliente precise.
- Contamos con la ISO Transporte de muestras biológicas a nivel nacional e internacional.
- Podrá conocer en tiempo real la posición de su envío.
- Departamento especializado para atención y traslados de pacientes.

y además....

- Olvide la manipulación incorrecta.
- El desconocimiento del tipo de mercancía y condiciones que precisan sus muestras.
- Olvide el trato de conductores, que no dan valor a la importancia que estas tienen para sus pacientes.
- Ofrezcale a sus pacientes el servicio que cumple íntegramente la normativa y la mejor solución para el traslado de sus muestras.
- Evite las altas temperaturas con envíos controlados.

JÓVENES ASEBIR



SITUACIÓN LABORAL DE LOS EMBRIOLOG@S

En nuestro día a día no solemos hablar de nuestros salarios ni de nuestras condiciones laborales. Esta costumbre que parece tan arraigada en nuestro país no es compartida por muchos de nuestros vecinos europeos donde esta cuestión se trata de una manera más abierta y accesible.

No vamos a ponernos a buscar las razones por las que hablar de estos asuntos es tabú en nuestra sociedad. No somos sociólogos y ya hay múltiples teorías al respecto. Lo que vamos a hacer es hablar de nuestros sueldos y condiciones. ¿Cómo vamos a saber si nos están pagando un sueldo justo o si trabajamos bajo condiciones draconianas si no sabemos cómo están nuestros compañeros? Como científicos, no nos gusta la subjetividad, así que para tener datos objetivos os preguntamos a vosotros, compañeros y compañeras, cuáles eran vuestros salarios y condiciones. Y más de 200 respondisteis a nuestra encuesta, dándonos una buena base para escribir este artículo, que esperamos encontréis interesante.

Como no podía ser de otra forma, empezaremos hablando del **salario de compañeros con menos de 5 años de experiencia**. El salario medio mensual y neto se sitúa en 1672€. No obstante, la media del primer sueldo se sitúa en 1256€ y cabe destacar que un 43% de los encuestados cobró su primer sueldo por debajo del SMI (2021). No entraremos a valorar si es un buen salario o no, ya que dependiendo de la ciudad dónde vivamos y de otros muchos factores, este puede ser un buen salario o totalmente insuficiente.

Con la experiencia, la situación mejora. La **media del salario para aquellas personas con más de 5 años de experiencia** se sitúa en 2051€. La media salarial para todos los encuestados en su puesto actual es de 1890€. Y para aquellos compañeros que salieron de nuestras fronteras para ejercer su profesión, la media del salario actual se sitúa en 2807€.

El debate sobre si estos salarios son justos o suficientes os lo vamos a dejar a vosotros, ya que nuestra intención es de tan solo romper el tabú y poner los datos sobre la mesa.

En **relación a las guardias de fin de semana y festivos**, más del 60% de los encuestados realiza guardias rotativas con sus compañeros y un 1% realiza siempre guardias al ser el único integrante del laboratorio. De forma positiva podemos observar que este grupo tienen una compensación económica o con días libres dependiendo del convenio laboral que tengan. En cambio, un 15% responde que realizan guardias rotativas pero sin compensación. Parece que en este sentido, la situación actual es favorable para el embriólogo. Cabe destacar que existen casos en los que la semana laboral son los **7 días sin descanso**, lo que bien supone una precariedad. *Ver ilustración 5.

JÓVENES ASEBIR SITUACIÓN LABORAL DE LOS EMBRIOLOG@S

Respecto a los extras salariales el 89% no tienen ningún complemento, aunque existen algunos casos en los que se contemplan en caso de realizarse biopsia embrionaria o actividades que requieran el quirófano como punciones o transfusiones.

El 75% expresa que en su centro de trabajo no se contempla la posibilidad de aumento de sueldo si se amplía la formación o se adquiere una certificación como el de ASEBIR o ESHRE. Parece que eso sí que se plantea en algunos casos concretos o si en cambio se recibe formación para poder realizar nuevas técnicas en el laboratorio.

A continuación, vamos a analizar el grado de satisfacción o de insatisfacción de todos los encuestados, tanto a nivel general como en situaciones más concretas como el entorno laboral, el salario o el horario.

EN TÉRMINOS GENERALES

El **84% (181) de los encuestados están satisfechos** en términos generales (puntuación 5 o superior). *Ver ilustración 1. Cabe destacar que el 16% (33) restante han otorgado puntuaciones más bajas repartiéndose de la siguiente forma:

- 5 personas (15%) que llevan trabajando entre 1 y 2 años, 5 personas (15%) con una experiencia laboral de 3 a 5 años, 15 personas (**45%**) que **llevan más de 5 años en la embriología** y 8 personas (**24%**), que **todavía no han conseguido un contrato laboral**, lo que nos indica que tanto las personas que todavía no han podido conseguir trabajar en esta profesión (a pesar de formarse continuamente o realizando prácticas no remuneradas, esperando una oportunidad) como aquellas que llevan muchos años (y no ven cumplidos una serie de objetivos o expectativas laborales), muestran los mayores niveles de insatisfacción.
- De las 33 personas insatisfechas, 25 (**75%**) **están satisfechos con sus compañeros**, lo que muestra que el equipo de trabajo no es la causa principal de insatisfacción y, de hecho, puede ser en ocasiones uno de los motivos que ayudan a compensar aquellas carencias salariales o profesionales.
- Es importante recalcar que 22 de estas personas que muestran no estar satisfechas (**66%**) **dan una nota inferior a 5 al salario**, por lo que se deduce que este es uno de los factores importantes a la hora de analizar la satisfacción global.

Respecto a la satisfacción con el horario de trabajo, 17 personas (51%) no están satisfechos con su horario de trabajo.

De aquellas personas que, en términos generales no están satisfechas, solo 11 (33%) trabaja fuera de España, pero 22 de ellas (**66%**) **trabajan en España**, lo que se traduce en que, trabajar en nuestro país suele generar un mayor descontento que trabajar fuera.

AMBIENTE LABORAL

El 93% (199) de las personas que han realizado la encuesta **están satisfechas con sus compañer@s**. Es un dato muy significativo que vuelve a demostrarnos que el ambiente de trabajo, en general, suele ser positivo en el campo de la reproducción asistida. *Ver ilustración 2.

SALARIO

El **69% (148) están satisfechas con su salario**. En cambio el **31% (67), no lo están**. De éstas estas personas no satisfechas, el 87% trabaja en España, lo que demuestra que los salarios en nuestro país son menores, generando mayores niveles de insatisfacción. *Ver ilustración 3.

Es interesante comparar el salario medio neto mensual de aquellos que no están satisfechos (**1550€**) frente a los que sí están satisfechos (**2143€**).

HORARIO

En cuanto al horario, el **82% (176) están satisfechas con el horario** de trabajo, lo que es una buena señal y nos indica que el horario no es la principal causa de insatisfacción entre l@s embriólog@s. *Ver ilustración 4.

COMENTARIOS ADICIONALES

En resumen, la mayor fuente de insatisfacción son el salario (111 personas; 51%), la dificultad de poder progresar laboralmente (81 personas; 38%), la falta de conciliación familiar (50 personas; 23%), horario (41 personas; 19%) y ambiente laboral (39 personas; 18%).

Desde Jóvenes ASEBIR hemos querido poner sobre la mesa datos objetivos de nuestra situación laboral sin entrar en valoraciones. El debate queda ahora abierto sobre si estas condiciones son las correctas y justas o si se pudieran tomar medidas para mejorarlas o cambiarlas.

JÓVENES ASEBIR

SITUACIÓN LABORAL DE LOS EMBRIÓLOG@S

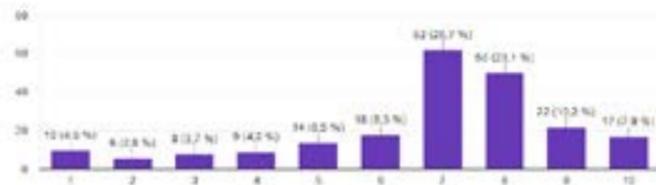


Ilustración 1. Valora tu satisfacción laboral en general



Ilustración 2. Valora tu satisfacción con tus compañeros

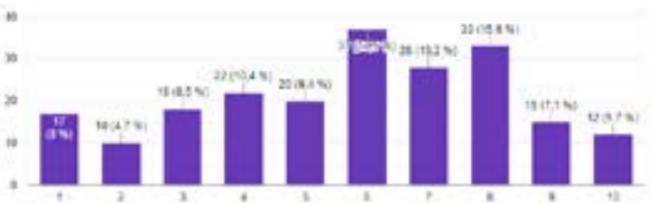


Ilustración 3. Valora tu satisfacción con tu salario

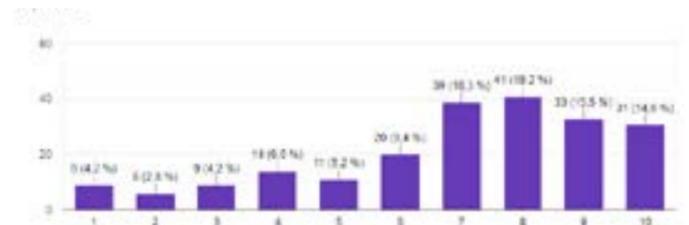


Ilustración 4. Valora tu satisfacción con tu horario

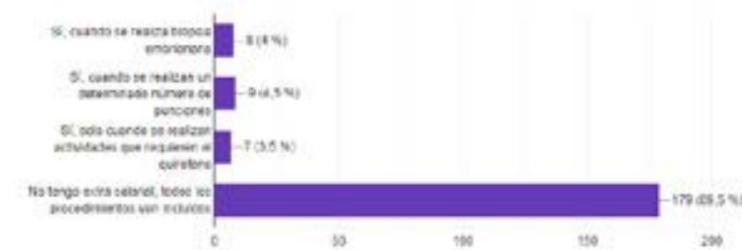
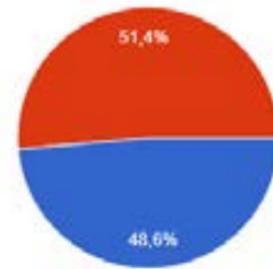
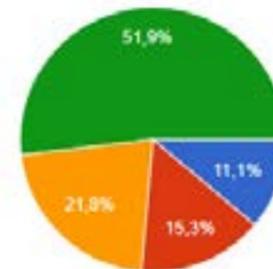


Ilustración 5. En referencia a las guardias ¿Tienes algún extra salarial en función de algún procedimiento que realices?



● Si
● No

Ilustración 6 ¿Alguna vez has tenido un contrato de una categoría profesional inferior a la que te corresponde por tu formación?



● Menos de 1 año
● 1-2 años
● 3-5 años
● Más de 5 años

Ilustración 7 ¿Cuántos años de experiencia tienes?

GRUPOS DE INTERÉS ASEBIR

CONOCE LOS NUEVOS GRUPOS Y SUS OBJETIVOS ¡APÚNTATE!



GI ANDROLOGÍA

Presidente: Jose Luís Girela
Secretaria: Gemma López
Tesorerera: Elena García
Base: 16 / **Vocales:**



(6) Marta Ballester Ferrer, Juan Jesús Bataller Sánchez, Aitziber Domingo Bilbao, Mónica Dorado Silva, Laura Latre Navarro y Ana Munuera Puigvert

Nuestro objetivo es desarrollar, dentro del campo de la Andrología, actividades en el ámbito clínico y de investigación. Así mismo, fomentar actividades formativas de interés para los asociados.

gi_andrologia@asebir.com



GI CRIOBIOLOGÍA

Presidenta: Silvia Tabar
Secretaria: Iris Martínez
Tesorero: Miguel Gallardo
Base: 51 / **Vocales:**



(5) Cristina de la Cruz Rodrigo, Cristina Mestre Ferrer, Raul Noblom Artigues, Miquel Solé y Alberto Yoldi Chaure

Trabajamos juntos para elaborar documentos, artículos de formación y guías que puedan ser de interés en el ámbito de la Criobiología y así poder estandarizar protocolos. Además de promover estudios multicéntricos aportando nuevos conocimientos en nuestro campo.

gi_criobiologia@asebir.com



GI CALIDAD

Presidenta: Miriam Iglesias
Secretaria: Empar Ferrer
Tesorerera: Alba Mauri
Base: 39 / **Vocales:**



(5) María Luisa López Regalado, Luis Martínez Granados, Carla Olmedo Illueca, Ernesto Veiga Álvarez y Miguel Ángel Vilches Ferrón

Intentamos facilitar las herramientas necesarias para el desarrollo de las técnicas de RHA. Para ello, actualizamos cada año las fichas de indicadores de calidad, colaboramos en el desarrollo del Control de Calidad Externo de ASEBIR y publicamos guías periódicamente. Además, estamos trabajando en otros proyectos que esperamos sean de utilidad para todos los embriólogos.

gi_calidad@asebir.com

CONOCE A LOS NUEVOS PRESIDENTES



GI EMBRIOLOGÍA

Presidenta: Irene Cuevas
Secretaria: Muriel Cuadros
Tesorerera: Arantza Delgado
Base: 52 / **Vocales:**

(11) Marta Badia García, Yolanda Cabello Vives, Olga Cairo Doncos, Beatriz Carrasco Canal, Laura Cascales Romero, M^a José Figueroa García, Ana García Belda, Ana Gómez García, Beatriz González Soto, Álvaro Martínez Moro y Natalia Rives Endaguila



El objetivo del grupo de interés de embriología (GIE) es ofrecer formación a los embriólogos clínicos, hacer estudios y mantener actualizados los criterios ASEBIR de valoración embrionaria con las publicaciones y el Cuaderno de embriología clínica.

gi_embriologia@asebir.com

CONOCE A LOS NUEVOS PRESIDENTES



GI INVESTIGACIÓN

Presidenta: Minerva Ferrer
Secretaria: María Fernández
Tesorerera: M^a Fernanda Insua
Base: 24 / **Vocales:**

(7) Nuno Costa Borges, Antonio Díez Juan, M^a José Escribá Pérez, Yosú Franco Iriarte, Emilio Gómez Sánchez, Leonor Ortega López, Xavier Vendrell



Nuestro objetivo es habilitar un foro de discusión, consulta y acción sobre actividades científicas potencialmente aplicables a la embriología clínica.

gi_investigacion@asebir.com



GI GENÉTICA

Presidente: Pere Mir
Secretaria: Marta Tresánchez
Tesorerera: Sílvia Mateo
Base: 26 / **Vocales:**

(6) Nasser Al-Asmar Piñar, Judit Cánovas Padilla, Eva Martínez Méndez, Laura Peralta Rubio y Andrea Rodrigo Carbajosa



El grupo lleva en el ADN el promover el estudio, la discusión y la difusión de cualquier aspecto de la genética relacionado con la reproducción, principalmente en el entorno de la reproducción humana asistida.

gi_genetica@asebir.com



JÓVENES ASEBIR

Presidente: Víctor Manuel Chaperó
Secretario: Sonia Molero Romero
Base: 38 / **Vocales:**

(6) Mireya Cantero Nieto, Lucía Chico Sordo, Carmen Lechuga Álvarez, Luíís María Magro Bello, Eva Muñoz Ruiz, Ana Sota Sáenz, Montserrat Vallet Buisan.



En Jóvenes ASEBIR nuestro principal objetivo sigue siendo servir de apoyo para todos aquellos embriólogos/as que han finalizado sus estudios de forma reciente y, en consecuencia, experimentan dificultades a la hora de encontrar prácticas y primeros empleos

jovenes@asebir.com



GI ÉTICA

Presidente: Jose Muñoz
Secretaria: Alba Martín
Tesorero: Pedro Jose Belchín
Base: 24 / **Vocales:**

(10) Montserrat Boada Pala, Ruben Dasi Crespo, Patricia Fadón Marcilla, Sheila Fernández Cisneros, Leyre Herrero Grassa, Gisela Maggiotto, Laura Marqués Soler, Marta Reguera Cabezas, Ángel Ruiz-Castizo Corcoles, Ramón José Suárez García



Nuestro objetivo es elaborar una guía ética del trabajo en el laboratorio así como establecer una guía de buena práctica clínica.

gi_etica@asebir.com



GT SALUD DEL EMBRIÓLOGO

Director del GT y coordinador del equipo de terapias: Iván Ochando

Coordinadora del equipo de divulgación: Icíá García Escribano

Coordinadora del equipo de atención a socios: Muriel Cuadros



El objetivo principal de este grupo de trabajo es evaluar el estado de salud, calidad de vida y bienestar de los Embriólogos/as Clínicos/as considerados como uno de los sectores de mayor riesgo de desgaste emocional.

gt_saludembriologo@asebir.es

LABO C-TOP



Incubador de sobremesa.
Zonas calefactadas independientes.



CABINA FLUJO LAMINAR
VERTICAL TERMOSTATIZADA



Con fuentes de iluminación OCC (tipo Hoffman).



EMBRYOGLUE



Medio de transferencia más documentado que incrementa la tasa de nacido vivo.



LABWARE VITROLIFE



Para mejorar las condiciones de cultivo de los embriones.
Con marcaje CE para IVF.



OCTAX NAVILASE



Para un perfecto control de la biopsia embrionaria con una mayor facilidad y eficacia.
Un nuevo láser con tecnología específica para PGS y DGP.



DEFEND 1050



El Defend 1050 y su tecnología NanoStrike® patentada por NOVAERUS es la solución más eficaz, rápida y segura para la desinfección y purificación continua del aire en Laboratorios de FIV.



PIPETAS PARA MANIPULACIÓN
DE EMBRIONES Y OVOCITOS



De borosilicato MEA-testado con punta recta y atraumática.
Para usar con bulbo de silicona (incluido) con volumen menor del 75% de la pipeta.
Con dimensiones comprobadas individualmente.



MICROPIPETAS VITROLIFE



Micropipetas de alta precisión.
Toda gama de tipos y angulaciones.



SMOOTH ENDOPLASMIC RETICULUM AND OOCYTE QUALITY

Título abreviado: REL y cal.ov.

Sara Díez de Hoz. Centro de formación "IVI Learning Center". Calle Guillem de Castro, 9, 46007 Valencia.

Estudiante del Máster Universitario en Biotecnología de la Reproducción Humana Asistida de la Universitat de València.

Email: sara.diezdehoz@gmail.com

► RESUMEN

La identificación de ovocitos de buena calidad es de suma importancia ya que determinará en parte el futuro desarrollo del embrión. Hasta el día de hoy, el método más extendido para llevar a cabo esta función es la evaluación de parámetros morfológicos bajo el microscopio invertido. De entre la enorme variabilidad morfológica que presentan estos gametos, el retículo endoplásmico liso (REL) es uno de los que más controversia ha generado a lo largo de los años. Cuando este REL forma agregados (aREL) hipertróficos, se producen alteraciones que pueden modificar los resultados reproductivos. El objetivo de este artículo de revisión es analizar los estudios disponibles que evalúan la influencia del dimorfismo ovocitario aREL en cuanto a resultados embriológicos, clínicos y neonatales, con el fin de conocer la trayectoria cronológica de esta problemática y tratar de esclarecer la posible relación de los aREL con la calidad ovocitaria. De este modo, se comprueba que la literatura analizada (16 estudios) no presenta resultados unánimes que apoyen una asociación evidente y perjudicial de estos aREL sobre los resultados reproductivos y la mayor incidencia de malformaciones. Aun así, se recomienda prudencia a la hora de proceder con estos ovocitos afectados: transferirlos siempre y cuando no exista otra posibilidad, y llevar un control exhaustivo del embarazo y el nacimiento.

PALABRAS CLAVE: agregados de retículo endoplásmico liso (aREL), ovocito, tasa de fecundación, tasa de embarazo, malformaciones.

► ABSTRACT

The identification of good quality oocytes is of utmost importance as it will determine the future development of the embryo. To date, the most widespread method to carry out this function is the evaluation of morphological parameters under light microscopy. Among the enormous variability of morphological characteristics in these gametes, the smooth endoplasmic reticulum (SER) is one of the most controversial. When this SER forms hypertrophic aggregates (SERa), they generate alterations in the oocyte that can modify reproductive results. The objective of this review is to analyze the available studies that evaluate the influence of aREL oocyte dimorphism in terms of embryological, clinical and neonatal results, in order to know the chronological trajectory of this problem and to try to clarify the possible relationship of the aREL with oocyte quality. Thus, it is found that the literature analyzed (16 studies) does not present unanimous results that support an evident and harmful association of these aRELs on reproductive outcomes and the higher incidence of malformations. Even so, prudence is recommended when proceeding with these affected oocytes: transfer them as long as there is no other possibility, and carry out an exhaustive control of pregnancy and birth.

KEY WORDS: aggregates of smooth endoplasmic reticulum (SERa), oocyte, fertilization rate, pregnancy rate, malformations.

1. INTRODUCCIÓN

Probablemente, una de las tareas más importantes a llevar a cabo por el embriólogo en la práctica clínica, sea la identificación de ovocitos de buena calidad, ya que esta va a determinar en gran parte el futuro desarrollo del embrión. Es evidente que, otra serie de factores como la calidad espermática o la receptividad endometrial, van a ser de suma importancia para lograr el éxito reproductivo, pero es indiscutible la contribución y el papel central que juega el ovocito en este proceso (Coticchio et al., 2004).

En la actualidad, el método más utilizado para valorar la calidad ovocitaria, sigue siendo la evaluación bajo el microscopio invertido de parámetros morfológicos, tanto intra- como extracitoplasmáticos. Dentro del primer grupo, una de las alteraciones morfológicas que más debate ha generado siempre, ha sido el retículo endoplásmico liso (REL), un orgánulo citoplasmático con gran dinamismo, que cumple funciones en la célula tan importantes como el almacenamiento o la liberación de calcio, la síntesis de proteínas y el metabolismo de lípidos (Schwarz and Blower, 2016). Además, el REL está relacionado con la síntesis de hormonas de tipo esteroideo en distintos tipos celulares (Ishimura and Fujita, 1997; Knobil, 1981). En el ovario, la esteroidogénesis se lleva a cabo bajo la acción de las gonadotropinas (Havelock et al., 2004). Ya que la FSH incrementa la expresión de la aromatasa (Dewailly et al., 2016), y que hay autores que han descrito la presencia de receptores para la FSH en ovocitos (Meduri et al., 2002), es posible que durante una estimulación ovárica controlada, en la que se administran gonadotropinas de forma suprafisiológica, se esté generando una sobrecarga en el funcionamiento del REL, que acabe derivando en la formación de una estructura hipertrofiada. De este modo, cuando este REL forma agregados hipertróficos, con apariencia de pronúcleos/vacuolas planas (Figura 1) (Familiari et al., 2006; Sa et al., 2011), se ha visto que puede tener un impacto negativo en las variables reproductivas (Shaw-Jackson et al., 2014; Ferreux et al., 2019).

Por ello, se procede a exponer y repasar los aspectos más relevantes de los estudios disponibles que evalúan la influencia del dimorfismo ovocitario aREL en cuanto a resultados embriológicos, clínicos y neonatales, con el fin de conocer la trayectoria cronológica de esta problemática y tratar de esclarecer la posible relación de los aREL con la calidad ovocitaria.

2. CRONOLOGÍA SOBRE EL IMPACTO DE AREL EN OVOCITOS

AÑO 2004

Comenzando por el año 2004, Otsuki publicó un trabajo pionero en esta área, en el que trató de encontrar relación entre los resultados de embarazo y la presencia de clusters de REL. Describió al menos 3 formas de clasificar el tamaño de los aREL: los grandes (18µm) y los medianos (10 a 17µm) que serían visibles con el microscopio óptico; y los pequeños (2 a 9 µm), que eran visibles exclusivamente con microscopía electrónica (Otsuki et al., 2004). Esto sugería, en primer lugar, que la frecuencia de aparición de este dismorfismo por ciclo descrita hasta la fecha podría estar subestimada debido a que no se usa microscopía electrónica de forma habitual; y, en segundo lugar, planteaba la posibilidad de que todos los tamaños tuvieran un mismo origen al derivar de los agregados más pequeños. Así pues, en este trabajo compararon ciclos aREL+ (ciclos en los que al menos un ovocito tiene estos agregados) y aREL- (ciclos en los que no aparece ningún ovocito afectado), y observaron las siguientes diferencias. En primer lugar, vieron que el nivel sérico de estradiol el día de la administración de la hCG se encontraba aumentada en los ciclos aREL+ (la aparición ovocitos afectados era hasta 3 veces mayor cuando se usaba un protocolo de estimulación corto). También observaron que, en estos mismos ciclos, aumentaba la tasa de embarazo bioquímico y disminuía la tasa de embarazo clínico. De hecho, el único embarazo conseguido en el grupo de los ciclos aREL+, de un ovocito no afectado, dio lugar a un nacido vivo diagnosticado con el síndrome de Beckwith-Wiedemann, un trastorno epigenético.

AÑO 2008

Así que, en 2008, con un trabajo de Ebner, se confirman las sospechas sobre la influencia del protocolo de estimulación (Ebner et al., 2008). En este caso vieron que, tanto la duración como la dosis, se relacionaba de manera significativa con la aparición de ciclos aREL+. Además, al estudiar la tasa de fecundación entre ovocitos de estos ciclos, se veía que ésta disminuía de forma significativa cuando los ovocitos tenían estos agregados en comparación con los que no los tenían, lo que los autores atribuían a un posible impedimento u obstaculización en la formación de los pronúcleos (Ebner et al., 2006). Contrario a los datos proporcionados por el trabajo de Otsuki (Otsuki et al., 2004), la tasa de embarazo no disminuía en los ciclos de pacientes afectados, aunque la tasa de aborto sí era definitivamente más elevada, por lo que, en términos generales, la tasa de nacido vivo mostraba una disminución significativa (Tabla I). También se volvieron a registrar casos de

AULA JOVEN

Retículo endoplásmico liso y calidad ovocitaria

malformaciones, aunque en este caso las tasas eran similares en ambos grupos (en ciclos aREL+, se dio un caso de hernia diafragmática; y en ciclos aREL-, hasta cinco casos de distintas anomalías).

AÑO 2009

En 2009, aparece el primer caso reportado de una pareja con varios años de infertilidad primaria (Akarsu et al., 2009). Al miembro masculino se le diagnosticó una severa oligoastenozoospermia, mientras que, en la mujer, a pesar de descartar cualquier patología en las diversas exploraciones y análisis que se le realizaron, todos los ovocitos recuperados (59) tras punción en 3 ciclos consecutivos, mostraban la presencia de agregados. Así, en el primer ciclo no se obtuvo embarazo; en el segundo ciclo, la mujer quedó embarazada, pero se decidió interrumpir la gestación, ya que el feto presentaba diversas malformaciones (holoprosencefalia, ciclopía y una única arteria en el cordón umbilical); y, por último, en el tercer ciclo, quedó nuevamente embarazada pero el feto volvió a presentar anomalías y malformaciones, y, a pesar de haber llegado a nacer por cesárea en la semana 36 de gestación, falleció a los 14 días.

AÑO 2011

Como se ha ido describiendo, en todos los estudios publicados hasta la fecha se ponía de manifiesto una posible correlación entre los ciclos aREL+ y los resultados obstétricos y neonatales adversos con diversas malformaciones. Esto comenzó a suscitar una creciente preocupación entre los profesionales con respecto a si debería prohibirse la transferencia de embriones provenientes de ovocitos aREL+. De este modo, en 2011 se celebró en Estambul una reunión de expertos de la Alpha/ESHRE, donde se declaró: "es una fuerte recomendación del Panel de Expertos que los ovocitos con esta característica no deben ser inseminados. Además, se señaló que los ovocitos hermanos también deben examinarse para detectar la presencia de discos aREL, que se presentan como un solo disco o como una serie de placas más pequeñas" (Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE SpecialInterestGroupofEmbryology, 2011).

Ese mismo año, un estudio de Sà (Sa et al., 2011b) vuelve a encontrar diferencias significativas en el ámbito hormonal, y es que en los ciclos en los que se realizaba transferencia de ovocitos con el dimorfismo se habían necesitado dosis mayores de FSH y un tiempo mayor de estimulación. Además, estos ovocitos mostraban claros detrimentos en las tasas de fecundación (Tabla I), de división embrionaria y de formación de blastocistos, cuando se comparaba con los ovocitos hermanos aREL-. Una vez más, se registró un nacido vivo precedente

de uno de estos ovocitos con agregados, con un defecto en el septo ventricular.

AÑO 2013

El estudio de Mateizel (Mateizel et al., 2013), es el que tiene el mayor número de ciclos aREL+ analizados hasta la fecha, y en el único parámetro en el que se encontraron diferencias significativas, fue en que se recuperaban más ovocitos en los ciclos aREL+, lo que explicaría las concentraciones más elevadas de estradiol que se habían observado en estudios anteriores (Otsuki et al., 2004; Sa et al., 2011b) así como con las concentraciones más elevadas de hormona antimülleriana (Ebner et al., 2008). Además, se reportaron los primeros casos de 7 nacidos vivos de ovocitos con agregados que eran completamente sanos.

El estudio de Braga (Braga et al., 2013), se centró en la calidad de los blastocistos derivados de ovocitos afectados con dismorfismos, y vieron que, en el caso de la aparición de agregados de REL, los blastos presentaban un menor grado de expansión y hatching, y una masa celular interna de peor calidad. Además, podían disminuir la tasa de embarazo hasta en un 67% e incrementar la de aborto en un 20%.

AÑO 2014

En este estudio de Hattori, no se encontraron diferencias significativas en las variables reproductivas entre ciclos; sin embargo, al comparar entre los ovocitos afectados y sanos de los ciclos positivos, sí se observó que la tasa de fecundación y la de implantación eran significativamente más bajas en los ovocitos que tenían agregados (Tabla I) (Hattori et al., 2014). Una vez más, en cuanto a la influencia hormonal, en los ciclos aREL+ se detectó que se habían empleado mayores dosis de gonadotropinas, un mayor tiempo en la estimulación, y que la concentración de estradiol era más elevada. Este estudio sería el segundo que, nuevamente, registra nacimientos de 14 bebés sanos provenientes de ovocitos con agregados.

AÑO 2015

En este año se publicó un estudio muy interesante de Restelli, en el que querían hacer una aproximación sobre el impacto que tenía sobre los tratamientos de reproducción asistida la aplicación estricta de la recomendación de la Alpha ESHRE que se ha comentado anteriormente sobre descartar los ovocitos afectados (Restelli et al., 2015). Como cabría esperar, la exclusión sistemática de estos ovocitos aumentaba de forma significativa las tasas de cancelación de transferencias embrionarias, hasta en un 18%. De hecho, hubo 4 pacientes que tuvieron una cancelación directa debido a que todos sus ovocitos tenían agregados de retículo. Además, comprobaron

AULA JOVEN

Retículo endoplásmico liso y calidad ovocitaria

que este aumento de las cancelaciones era en realidad debido a que se reducía el número total de ovocitos disponibles, y no porque se viera afectada la calidad de los ovocitos hermanos aREL-, que era un tema que estaba siempre en debate. En vista de que los datos más recientes sugerían que pueden originarse bebés sanos a partir de ovocitos afectados (Hattori et al., 2014; Mateizel et al., 2013) y que los ciclos aREL+ han demostrado ser recurrentes en hasta el 40% de los ciclos (Sa et al., 2011b; Ebner et al., 2008) las bajas respondedoras con un ciclo aREL+, podrían optar por la transferencia de un embrión que se origine a partir de un ovocito con aREL para concebir con sus propios gametos, evitando el "desperdicio" de estos ovocitos y embriones.

AÑO 2016

En 2016, uno de los trabajos más interesantes que aparecieron fue el de Itoi (Itoi et al., 2016) ya que fue el primero hasta la fecha en analizar la presencia de agregados de retículo tras tratamientos de FIV convencional. Comprobaron que tras cultivar los gametos juntos y decumular el ovocito, se podía seguir observando el agregado hasta 5-6h después de haber realizado la técnica y tras haberse producido la extrusión del segundo corpúsculo.

El trabajo de Shaw Jackson (Shaw-Jackson et al., 2016), demostró una vez más que se podían obtener bebés sanos de ovocitos con el dimorfismo; de hecho, 2 pacientes que tuvieron todos sus ovocitos afectados, dieron a luz bebés completamente sanos.

Por último, el trabajo de Setti en este mismo año, analizó si los blastocistos originados de ovocitos con aREL veían afectado su potencial implantatorio (Setti et al., 2016). Demostraron que en los ciclos aREL+, la probabilidad de implantación era hasta un 40% menor. En este estudio, más concretamente, ningún ovocito aREL+ implantó. De este modo, en contra de las conclusiones a las que se llegaron en otros trabajos anteriores, parecía que la presencia de agregados en el ciclo perjudicaba, incluso, a la implantación de los embriones aREL- de la misma cohorte.

AÑO 2017

Vuelve a publicar Itoi, que continúa su línea de investigación de la influencia de los aREL en fecundación in vitro convencional (Itoi et al., 2017). Gracias a la tecnología time-lapse, confirman los datos obtenidos en su anterior trabajo y, además, comprueban que los agregados desaparecían justo antes de la formación de los pronúcleos (salvo en aquellos casos en los que se producía un fallo de fecundación, en los que el dimorfismo no desaparecía). Por otra parte, vieron que la calidad de

los blastocistos era mayor en ciclos de FIV que en los de ICSI, diferencia que puede ser debida a que el factor masculino no se encuentra alterado en el primer caso. Nuevamente nacen bebés sanos procedentes de ovocitos con agregados de retículo.

Ante la creciente aparición de estudios que demostraban la obtención de bebés sanos a partir de ovocitos afectados por aREL, la duda y controversia se implantó de nuevo entre los profesionales, por lo que, en ese mismo año se volvieron a reunir los expertos, esta vez en Viena, para revisar el contenido del anterior consenso de Estambul. Así, se establecieron nuevos criterios/sugerencias: "la decisión de inyectar ovocitos aREL positivos debería ser revisada por el equipo clínico caso por caso. Se debe realizar un seguimiento de los resultados, incluido el resultado del embarazo y los bebés nacidos después de la inseminación y la transferencia de los embriones resultantes" (ESHRE SpecialInterestGroupofEmbryology and Alpha Scientists in Reproductive Medicine. Electronic address: <http://coticchio.biogenesi@grupposandonato.it>, 2017).

AÑO 2018

En 2018 vuelve a publicar Otsuki, pero esta vez el estudio trata de la incidencia de fallo de división meiótica y mitótica, y descubrieron que, en ambos casos, los ovocitos con estos agregados eran los que sufrían más errores al dividirse (Otsuki et al., 2018). Estos errores conducen a la aparición de anomalías cromosómicas, lo que podría explicar en otros trabajos la disminución de las tasas de embarazo o el aumento de las tasas de aborto. Además, fue el estudio que reportó la prevalencia más alta de ovocitos con aREL hasta la fecha (hasta un 23%), lo que podría deberse a que en este trabajo utilizaron el sistema time lapse, que permite la observación en 7 planos focales distintos, logrando, por tanto, una evaluación más exhaustiva del dimorfismo.

Justo ese mismo año, aparece el segundo caso reportado y el último que se ha publicado hasta la fecha (Sfontouris et al., 2018). En este caso, la mujer también presentaba todos sus ovocitos con agregados de retículo. En la primera transferencia que se le realizó, consiguió un embarazo, pero tras detectar alguna malformación en feto que podría asociarse a una trisomía del cromosoma 18, decidieron realizar una amniocentesis; desgraciadamente, a la semana siguiente, la mujer dio a luz a un bebé muerto. El análisis genético de la amniocentesis reportó un reordenamiento cromosómico complejo con delección concomitante. Antes de la segunda transferencia se hizo un PGS a los embriones criopreservados, y a pesar de hacerle una transferencia de 2 embriones euploides, no quedó embarazada.

AULA JOVEN

Retículo endoplásmico liso y calidad ovocitaria

AÑO 2019

Una de las publicaciones ya más recientes es la de Gurunath, que realizó un trabajo pionero, ya que es el único en el que se comparan los resultados de embarazo con la frecuencia observada de ovocitos con agregados en un ciclo (Gurunath et al., 2019). Se dividieron los ciclos en 3 grupos: el primero con una frecuencia en ciclo inferior al 30%, el segundo grupo entre un 30% y 50%, y el tercer grupo, con más del 50%. Así, vieron que los embriones de buena calidad disponibles disminuían conforme aumentaba la proporción de ovocitos afectados en el ciclo. De modo que las tasas de embarazo iban siendo progresivamente menores en relación con los grupos en orden creciente, y las tasas de nacido vivo, en el tercer grupo se reducía al 0%. Aun así, este es otro estudio en el que no se detectaron malformaciones en los recién nacidos de ciclos positivos.

AÑO 2021

El estudio más reciente publicado al respecto es el de Massarotti (Massarotti et al., 2021). Lo que quisieron comprobar era si, como se había estado hipotetizando, la estimulación prolongada afectaba negativamente a los ovocitos, induciendo la aparición de agregados de retículo. Obtuvieron que, tanto la duración de la estimulación, como los niveles de progesterona sérica, el tamaño del folículo, el número de ovocitos recuperados y en MII, eran mayores en los ciclos aREL+. Este grupo de investigación fue uno de los que cumplió fielmente los criterios del consenso de Estambul; hasta 2017 no inyectaron ovocitos con el dimorfismo, pero sí lo hicieron a partir de esa fecha, lo cual podría estar introduciendo un sesgo al analizar los resultados neonatales, ya que la mayoría de las transferencias serían de ovocitos aREL-. De este modo, de las únicas dos transferencias que se realizaron con ovocitos aREL+, no se obtuvo ningún nacido vivo.

3. DISCUSIÓN

Varios estudios han señalado cómo posibles consecuencias de la aparición de estos agregados en los ovocitos a problemas en el citoesqueleto, como por ejemplo el incremento de la longitud del spindle meiótico, así como con una desorganización cortical de actina (Dal Canto et al., 2017). Otros trabajos, como el publicado por Stigliani, arroja por primera vez información sobre el estatus molecular de estos ovocitos afectados. En su trabajo de aproximación transcriptómica, descubren que en ovocitos aREL+ aparecen genes implicados en la regulación de la citoquinesis meiótica y mitótica, en el reparto

de cromosomas, y en la actividad y estructura mitocondrial, que se encuentran infraexpresados; y genes que participan en la organización del citoesqueleto y los microtúbulos, que se encuentran sobreexpresados (Stigliani et al., 2018). Estos dos problemas en concreto podrían derivar en anomalías cromosómicas que pudieran explicar en parte los malos resultados reproductivos. Finalmente, también se ha considerado como una posible consecuencia los desequilibrios en el almacenamiento y la liberación de calcio, proceso de suma importancia que podría estar produciendo fallos tanto en la fecundación como en el subsiguiente desarrollo embrionario (Otsuki et al., 2004). Esta liberación de calcio parece ser de mayor intensidad y duración en los ovocitos aREL+ que en los ovocitos aREL- de la misma cohorte (Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE SpecialInterestGroupofEmbryology, 2011).

El mecanismo subyacente que causa la agrupación de aREL en el citoplasma, aún se desconoce. Se ha sugerido que la aparición de aREL pueda ser el resultado de la estimulación ovárica controlada y puede estar asociada con el tipo de protocolo de estimulación, su duración, la dosis de gonadotropinas o los niveles de estradiol (Otsuki et al., 2004; Sa et al., 2011; Ebner et al., 2008). Aunque el primer trabajo de Otsuki et al. destacaba que la aparición de aREL era hasta 3 veces mayor en el grupo de estimulación con protocolo corto, esto podía ser debido a que el tamaño muestral en ese grupo era muy reducido. De hecho, en trabajos posteriores demostraron que la aparición de este dimorfismo estaba más asociada con la aplicación de protocolos largos (Zanetti et al., 2020; Hattori et al., 2014). Ha sido descrito que se reducía hasta en un 53% la aparición de aREL en ciclos consecutivos utilizando antagonistas de la GnRH, ya que los niveles de estradiol se ven reducidos (Zanetti et al., 2020). Por tanto, el cambio de protocolo de estimulación de un ciclo a otro podría ser una opción si la mujer no consigue un nacido vivo sano tras un primer ciclo aREL+. Sin embargo, no se sabe si este efecto se observaría en mujeres con el 100% de los ovocitos de su cohorte afectados. En el estudio de Akarsu et al., el protocolo de estimulación escogido fue el largo y la dosis de inicio de gonadotropinas se fue bajando en los ciclos consecutivos; y sin embargo, todos los ovocitos de los tres ciclos presentaron la misma anomalía. Esto deja abierta la posibilidad de pudiera tratarse de una característica intrínseca de estos pacientes.

Según la literatura, hasta el 23,1% (rango de un 4 a un 23%) de los ciclos de FIV podrían verse afectados por aREL y aproximadamente entre el 19-34% de los ovocitos de estos ciclos afectados pueden ser positivos para agregados cuando se

AULA JOVEN

Retículo endoplásmico liso y calidad ovocitaria

observan bajo microscopía óptica (Shaw-Jackson et al., 2014; Ferreux et al., 2019), por lo que a pesar de ser un evento cuya aparición en las clínicas no es alarmante, tampoco sería despreciable (Tabla II).

A pesar de lo preocupantes que pudieran parecer en un principio los resultados neonatales, es importante tener en cuenta que finalmente se han descrito unos 364 nacimientos de bebés sanos de ciclos positivos, y unos 48 específicamente de ovocitos afectados. Sin embargo, la cuestión de si los ovocitos afectados por el dimorfismo del REL deben descartarse o no, sigue abierta a debate, y la política en clínica sigue sin ser homogénea en muchos casos. Un estudio multicéntrico (Van Beirs et al., 2015) realizado tras el consenso de la Alpha/ESHRE, reveló que aproximadamente la mitad de los centros encuestados había cambiado la actitud de los embriólogos sobre esos ovocitos aREL+, pero solo el 14% de los centros los descartaba. Muchos especialistas se mostraban escépticos ante esa publicación, por lo que hasta un 43% de los centros no descartaban estos ovocitos, y se dedicaban a realizar un registro y seguimiento de los datos neonatales. Si bien es cierto que, recientemente, se está llegando a la conclusión de que, ante los resultados de los estudios más recientes, parece poco ético descartar gametos potencialmente viables, sobre todo para las pacientes de las que se obtenían pocos ovocitos en el momento de la extracción.

4. CONCLUSIONES

Debido a las discrepancias en los diferentes estudios en cuanto a los resultados embriológicos y clínicos, no es posible llegar a conclusiones firmes. Multitud de factores de confusión pueden estar sesgando estos resultados, como, por ejemplo: i) el diseño del estudio, ya que la mayoría son retrospectivos; ii) la homogeneidad del estudio (se usan diferentes protocolos de estimulación, la variabilidad en la población de estudio, la etiología de la infertilidad, el factor espermático, identificación y valoración de un ovocito con aREL; y iii) número de casos insuficientes o pequeño tamaño muestral.

Con los datos disponibles de la bibliografía actualmente, no se hace evidente, y por tanto no podemos afirmar, que exista una asociación o relación causal entre los aREL y la mayor incidencia de malformaciones. Por ello, en primer lugar, se hace necesario la realización de más estudios que sigan analizando esta problemática, y colaboración por parte de los laboratorios registrando información acerca de los aREL, sobre todo en términos de resultados de recién nacido vivo. Aun así, las

clínicas deben actuar con especial cautela ante la aparición de ovocitos con este dimorfismo. Las transferencias con embriones derivados de ovocitos afectados deberían realizarse solo cuando no haya disponibles embriones alternativos de calidad suficiente y bajo el conocimiento y consentimiento expreso de los pacientes. Si finalmente, la mujer queda embarazada de un embrión afectado, se hace imperativo el seguimiento del feto durante todo el embarazo, así como del bebé en el nacimiento. Y, en segundo lugar, se hace necesario investigar la frecuencia, el tamaño y el origen de la formación de estos agregados con el fin de poder encontrar una forma potencial de evitarlos, prestando una especial atención al protocolo de estimulación.

5. AGRADECIMIENTOS

A M^a Fernanda Insua y Laura Escrich Albada por sus recomendaciones y entera disposición; y a M^a José Escribá Pérez por su confianza e interés en este trabajo bibliográfico.

BIBLIOGRAFÍA

Akarsu C, Caglar G, Vicdan K, Sozen E, Biberoglu K. Smooth endoplasmic reticulum aggregations in all retrieved oocytes causing recurrent multiple anomalies: case report. *Fertil Steril* 2009;4: 1496.e1-1496.e3.

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;6: 1270-1283.

Braga DP, Setti AS, Figueira Rde C, Machado RB, Iaconelli A, Jr, Borges E, Jr. Influence of oocyte dysmorphisms on blastocyst formation and quality. *Fertil Steril* 2013;3: 748-754.

Coticchio G, Sereni E, Serrao L, Mazzone S, Iadarola I, Borini A. What criteria for the definition of oocyte quality? *Ann N Y Acad Sci* 2004;: 132-144.

Dal Canto M, Guglielmo MC, Mignini Renzini M, Fadini R, Moutier C, Merola M, De Ponti E, Coticchio G. Dysmorphic patterns are associated with cytoskeletal alterations in human oocytes. *Hum Reprod* 2017;4: 750-757.

Dewailly D, Robin G, Peigne M, Decanter C, Pigny P, Catteau-Jonard S. Interactions between androgens, FSH, anti-Mu-

AULA JOVEN

Retículo endoplásmico liso y calidad ovocitaria

larian hormone and estradiol during folliculogenesis in the human normal and polycystic ovary. Hum Reprod Update 2016;6: 709-724.

Ebner T, Moser M, Shebl O, Sommerguber M, Tews G. Prognosis of oocytes showing aggregation of smooth endoplasmic reticulum. Reprod Biomed Online 2008;1: 113-118.

Ebner T, Sommergruber M, Moser M, Shebl O, Schreier-Lechner E, Tews G. Basal level of anti-Mullerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles. Hum Reprod 2006;8: 2022-2026.

ESHRE Special Interest Group of Embryology and Alpha Scientists in Reproductive Medicine. Electronic address: coticchio.biogenesi@grupposandonato.it. The Vienna consensus: report of an expert meeting on the development of ART laboratory performance indicators. Reprod Biomed Online 2017;5: 494-510.

Familiari G, Heyn R, Relucenti M, Nottola SA, Sathananthan AH. Ultrastructural dynamics of human reproduction, from ovulation to fertilization and early embryo development. Int Rev Cytol 2006; 53-141.

Ferreux L, Sallem A, Chargui A, Gille AS, Bourdon M, Maignien C, Santulli P, Wolf JP, Patrat C, Pocate-Cheriet K. Is it time to reconsider how to manage oocytes affected by smooth endoplasmic reticulum aggregates? Hum Reprod 2019;4: 591-600.

Gurunath S, Biliangady R, Sundhararaj UM, Gangadharswamy A, Gundlapalli S, Reddy GMM. Live Birth Rates in In vitro Fertilization Cycles with Oocytes Containing Smooth Endoplasmic Reticulum Aggregates and Normal Oocytes. J Hum Reprod Sci 2019;2: 156-163.

Hattori H, Nakamura Y, Nakajo Y, Araki Y, Kyono K. Deliveries of babies with normal health derived from oocytes with smooth endoplasmic reticulum clusters. J Assist Reprod Genet 2014;11: 1461-1467.

Havelock JC, Rainey WE, Carr BR. Ovarian granulosa cell lines. Mol Cell Endocrinol 2004;1-2: 67-78.

Ishimura K, Fujita H. Light and electron microscopic immunohistochemistry of the localization of adrenal steroidogenic enzymes. Microsc Res Tech 1997;6: 445-453.

Itoi F, Asano Y, Shimizu M, Honnma H, Murata Y. Embryological outcomes in cycles with human oocytes containing large tubular smooth endoplasmic reticulum clusters after conventional in vitro fertilization. Gynecol Endocrinol 2016;4: 315-318.

Itoi F, Asano Y, Shimizu M, Nagai R, Saitou K, Honnma H, Murata Y. Clinical outcomes after IVF or ICSI using human blastocysts derived from oocytes containing aggregates of smooth endoplasmic reticulum. Reprod Biomed Online 2017;4: 337-344.

Knobil E. William Harvey and the physiology of reproduction. Physiologist 1981;1: 3-7.

Massarotti C, Stigliani S, Ramone A, Bovis F, Sozzi F, Remorgida V, Cagnacci A, Anserini P, Scaruffi P. Occurrence of smooth endoplasmic reticulum aggregates in metaphase II oocytes: relationship with stimulation protocols and outcome of ICSI and IVF cycles. Hum Reprod 2021;4: 907-917.

Mateizel I, Van Landuyt L, Tournaye H, Verheyen G. Deliveries of normal healthy babies from embryos originating from oocytes showing the presence of smooth endoplasmic reticulum aggregates. Hum Reprod 2013;8: 2111-2117.

Meduri G, Charnaux N, Driancourt MA, Combettes L, Granet P, Vannier B, Loosfelt H, Milgrom E. Follicle-stimulating hormone receptors in oocytes? J Clin Endocrinol Metab 2002;5: 2266-2276.

Otsuki J, Iwasaki T, Katada Y, Tsutsumi Y, Tsuji Y, Furuhashi K, Kokeguchi S, Shiotani M. A higher incidence of cleavage failure in oocytes containing smooth endoplasmic reticulum clusters. J Assist Reprod Genet 2018;5: 899-905.

Otsuki J, Okada A, Morimoto K, Nagai Y, Kubo H. The relationship between pregnancy outcome and smooth endoplasmic reticulum clusters in MII human oocytes. Hum Reprod 2004;7: 1591-1597.

Restelli L, Delle Noci S, Mangiarini A, Ferrari S, Somigliana E, Paffoni A. The impact of Alpha/ESHRE consensus regarding oocytes with aggregates of smooth endoplasmic reticulum (SERa) on in vitro fertilization outcome. J Assist Reprod Genet 2015;11: 1629-1635.

Sa R, Cunha M, Silva J, Luis A, Oliveira C, Teixeira da Silva J, Barros A, Sousa M. Ultrastructure of tubular smooth endoplasmic reticulum aggregates in human metaphase II oocytes and clinical implications. Fertil Steril 2011a;1: 143-149.e7.

Sa R, Cunha M, Silva J, Luis A, Oliveira C, Teixeira da Silva J, Barros A, Sousa M. Ultrastructure of tubular smooth endoplasmic reticulum aggregates in human metaphase II oocytes and clinical implications. Fertil Steril 2011b;1: 143-149.e7.

Schwarz DS, Blower MD. The endoplasmic reticulum: structure, function and response to cellular signaling. Cell Mol Life Sci 2016;1: 79-94.

AULA JOVEN

Retículo endoplásmico liso y calidad ovocitaria

Setti AS, Figueira RC, de Almeida Ferreira Braga DP, Azevedo MC, Iaconelli A, Jr, Borges E, Jr. Oocytes with smooth endoplasmic reticulum clusters originate blastocysts with impaired implantation potential. Fertil Steril 2016;7: 1718-1724.

Sfontouris IA, Lainas GT, Lainas TG, Faros E, Banti M, Kardara K, Anagnostopoulou K, Kontos H, Petsas GK, Kolibianakis EM. Complex chromosomal aberrations in a fetus originating from oocytes with smooth endoplasmic reticulum (SER) aggregates. Syst Biol Reprod Med 2018;4: 283-290.

Shaw-Jackson C, Thomas AL, Van Beirs N, Ameye L, Colin J, Bertrand E, Becker B, Rozenberg S, Autin C. Oocytes affected by smooth endoplasmic reticulum aggregates: to discard or not to discard? Arch Gynecol Obstet 2016;1: 175-184.

Shaw-Jackson C, Van Beirs N, Thomas AL, Rozenberg S, Autin C. Can healthy babies originate from oocytes with smooth endoplasmic reticulum aggregates? A systematic mini-review. Hum Reprod 2014;7: 1380-1386.

Stigliani S, Moretti S, Casciano I, Canepa P, Remorgida V, Anserini P, Scaruffi P. Presence of aggregates of smooth endoplasmic reticulum in MII oocytes affects oocyte competence: molecular-based evidence. Mol Hum Reprod 2018;6: 310-317.

Van Beirs N, Shaw-Jackson C, Rozenberg S, Autin C. Policy of IVF centres towards oocytes affected by Smooth Endoplasmic Reticulum aggregates: a multicentre survey study. J Assist Reprod Genet 2015;6: 945-950.

Zanetti BF, Braga DPAF, Setti AS, Iaconelli A, Jr, Borges E, Jr. Effect of GnRH analogues for pituitary suppression on oocyte morphology in repeated ovarian stimulation cycles. JBRA Assist Reprod 2020;1: 24-29.

FIGURAS Y TABLAS



Figura 1. A) Ovocito MII presentando un aREL de tamaño estándar o medio en el centro del citoplasma. B) Ovocito MII con dos aREL de pequeño tamaño. Fuente: Imagen modificada de ADDIN RW.CITE:{{56 Shaw-Jackson, C. 2016}} (Shaw-Jackson et al., 2016)

AULA JOVEN

Redículo endoplásmico liso y calidad ovocitaria

Autor Y Año	Tasa de fecundación				Tasa de embarazo			
	Ciclos aREL+ (%)	Ciclos aREL- (%)	aREL+ MII (%)	aREL- MII (%)	Ciclos aREL+ (%)	Ciclos aREL- (%)	aREL+ MII (%)	aREL- MII (%)
Otsuki (2004)	81.6	85.2			5.6*	28.2*		
Ebner (2008)	72.8	71.9	58.9*	77.4*	26.7	41.1		
Sá (2011)	69.69*	76.0*	44.7*	75.8*	47.3	38.4	25.0	52.5
Mateizel (2013)	76.2	73.5	72.9	77.0	33.0	32.4	22.6	32.4
Hattori (2014)	71.7	70.3	64.0*	73.3*	20.0	17.8	39.6	
Restelli (2015)	75.0*	83.0*			26.0	29.0		
Itoi (2016)	71.8	76.0	70.1*	77.3				
Shaw Jackson (2016)	66.0	65.0	65.0	69.0	38.0	27.0	32.0	40.0
Setti (2016)	79.5	82.3	76.4	76.2	33.3	42.4		
Itoi (2017)	74.1	75.7	64.2	74.1	38.5	34.8	38.3	38.3
Otsuki (2018)	84.6		86.4	85.4				
Gurunath (2019)	82.61	84.72			41.1	37.7		
Massarotti (2020)	45.0*	66.0	33.0	62.0	24.1	29.3	0	44.4

Tabla I. Comparación de resultados (tasas de fecundación y de embarazo clínico) entre ciclos y ovocitos aREL+ y aREL.

Estudios no incluidos: reportes de casos, Braga (2013) y Sfontouris (2018); *p=significativo%; ciclo aREL+, n ciclos aREL+/n total de ciclos; aREL+M11, n ovocitos aREL +/n total de ovocitos en un ciclo aREL+; aREL-, n ciclos aREL-n/total de ciclos; aREL-M11, n ovocitos aREL-/n total de ovocitos en un ciclo aREL.

Autor Y Año	Diseño del estudio	Ciclos aREL+ (%)	aREL+ MII (%)	T.F.	T.E.	T.I.	T.A.	Calidad embrionaria	Resultados perinatales
Otsuki (2004)	Retro.	18 (9,4)	42 (34,4)	x	x	x	x	x	x
Ebner (2008)	Pros observ.	30 (6,2)	(7,5)	x	x	x	x	x	x
Akarsu (2009)	Case report	3	59 (100)						x
Sá (2011)	Retro.	60 (10,3)	(18,8)	x	x	x	x	x	x
Mateizel (2013)	Retro.	394 (5,4)	(17,6)	x	x	x	x	x	x
Braga (2013)	Retro.	53 pacientes			x		x	x	
Hattori (2014)	Retro.	252 (7)	322 (20,7)	x	x	x	x	x	x
Restelli (2015)	Casos y controles	130 (12)		x	x	x	x		x
Itoi (2016)	Retro.	51 (8,8)		x				x	
Shaw Jackson (2016)	Pros.	112 (13,6)	(29,1)	x	x	x	x	x	x
Setti (2016)	Pros.	78 (10,6)		x	x	x	x	x	
Itoi (2017)	Retro.	242 (15,5)		x	x	x	x	x	x
Otsuki (2018)	Retro.	43 (23,1)	(23,3)	x					
Sfontouris (2018)	Case report	1	19 (100)						x
Gurunath (2019)	Retro.	112 (11,7)		x	x		x	x	x
Massarotti (2020)	Retro.	180 (10,8)	347 (21,8)	x	x	x	x	x	x

Tabla II. Metodología empleada y resultados estudios al evaluar ciclos con agregados de retículo endoplásmico liso (aREL+) en mujeres.

Retro., estudio retrospectivo; Pros., estudio prospectivo; Pros. Observ., estudio prospectivo observacional; Case Report, estudio de reporte de un caso; T.F., tasa de fecundación; T.E., tasa de embarazo; T.I., tasa de implantación; T.A., tasa de aborto; % ciclo aREL+, n ciclos aREL+/n total de ciclos; aREL+M11, novocitos aREL+/n total de ovocitos en un ciclo aREL+; X= resultados estudiados.

Con el Seguro de Responsabilidad Civil Profesional de Segurmec puedes contratar un capital asegurado de hasta 1 200 000 €

Incluye coberturas específicas para nuestro colectivo tales como la Garantía de Gametos y Preembriones y la posibilidad de asegurar a las Sociedades Profesionales sin coste añadido

Llama ahora al 944 354 600 e infórmate

Teléfono exclusivo para asociadas y asociados comercializado por la Correduría de Seguros del Colegio de Médicos de Bizkaia

DETERMINACIÓN DE VALORES UMBRALES DE β -HCG PARA DIAGNÓSTICO DE EMBARAZO CLÍNICO

DETERMINATION OF THRESHOLD VALUES OF β -HCG FOR DIAGNOSIS OF CLINICAL PREGNANCY

Karina Genesio¹, Marcela Cullere¹, Ivana Capitanelli¹, Natalia Battello¹, Teresa Nievas¹, Cesar Sanchez Sarmiento¹

1.Nascentis. Especialistas en Fertilidad y Genética Reproductiva. Córdoba, Argentina.

Email: mcullere.nas@gmail.com

► RESUMEN

1. INTRODUCCIÓN

El valor de la hormona β -hCG es actualmente el único marcador temprano de la ocurrencia de embarazo, pudiendo determinarse 14 días después de la transferencia de un embrión en estadio de clivaje o blastocisto. Si bien el embarazo clínico (EC) puede confirmarse mediante la visualización del saco gestacional con latido a partir de las seis semanas de gestación por medio de ecografía, el uso del valor de β -hCG como predictor temprano de ocurrencia de embarazo es de gran utilidad en los centros de fertilidad para disminuir los niveles de ansiedad de los pacientes que acuden a la ayuda de tratamientos de fertilización asistida. Por este motivo, parece de fundamental importancia que cada centro de reproducción cuente con sus propios valores de corte de β -hCG, que resulten indicadores confiables de embarazo clínico, o que adviertan tempranamente sobre la posibilidad de que no exista evolución del mismo.

El objetivo de este trabajo fue determinar un valor umbral de β -hCG capaz de predecir embarazo clínico, en función del estadio de desarrollo embrionario. Además, obtener un valor mínimo de β -hCG por debajo del cual no exista evolución a embarazo clínico.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

La muestra estuvo inicialmente compuesta por 1927 mujeres de entre 20 y 50 años que se sometieron a ciclos de ICSI con transferencia embrionaria de embriones en estadio de clivaje (D2, D3) o blastocisto (D5) entre los años 2011 y 2018 en el centro de medicina reproductiva Nascentis. Se incluyeron en el estudio 450 mujeres que realizaron transferencia en fresco y cuya concentración de β -hCG en sangre 14 días después de la transferencia fuese indicativa de embarazo (mayor a 2 mUI/ml). El embarazo clínico se definió mediante la observación ecográfica, en cavidad uterina, de uno o más sacos gestacionales con latido cardíaco fetal positivo, 6 semanas posteriores a la transferencia embrionaria. Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el programa SPSS para Windows versión 20.0. Se utilizaron las pruebas Chi Cuadrado para variables nominales y las pruebas no Paramétricas U de Mann-Whitney (1947) para variables continuas. Para determinar el valor umbral de β -hCG capaz de predecir EC, se aplicaron diferentes curvas COR (Característica Operativa del Receptor), para la muestra global y para cada uno de los estadios de los embriones transferidos (D2, D3 y D5). Se calcularon la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo.

3. RESULTADOS

Del total de ciclos analizados (1927), 450 pacientes presentaron niveles de β -hcg positivos. De ellas 326 (72%) fueron diagnosticadas con embarazo clínico. Se observaron diferencias significativas en los niveles de β -hCG en función del estadio del embrión transferido [$X^2 = 48.809$, $p \leq 0.001$]. Específicamente, se observó que el grupo D2 presenta un rango promedio inferior al grupo D3 ($U = 10777.5$; $p \leq .001$) y al grupo D+5 ($U = 3362.5$; $p \leq .001$). Con respecto a los niveles umbrales de β -hCG capaces de predecir ocurrencia de EC, se observó para el grupo D2, que el valor mínimo adecuado de hormona de β -hCG es de 183 mIU/ml COR: 0,89 (S: 80,6% E: 87,5%); para el grupo D3, el valor de β -hCG = 256 IU/L COR: 0,89 (S: 83,2 E: 85,2) resultó ser el más adecuado y para el grupo D5 el valor de β -hCG = 393 IU/L, COR: 0,81 (S: 87,7% E: 67,7%) resultó ser el más adecuado. Cuando se analizó el valor mínimo de β -hCG por debajo del cual no es posible observar la ocurrencia de un embarazo clínico, nuestros datos muestran que por debajo de 60 mUI/ml el 100% de nuestras pacientes no tuvo éxito en la evolución del embarazo.

4. CONCLUSIONES

Este estudio permitió determinar valores umbrales de β -hCG capaces de predecir, con niveles confiables de sensibilidad y especificidad, la ocurrencia de un embarazo clínico en función del estadio del embrión transferido, así como también, un valor por debajo del cual no se observó evolución a embarazo clínico. Existen diferencias entre los valores umbrales cuando se transfieren embriones en estadio de clivaje (D2, D3) comparado con blastocistos (D5) y fue posible determinar un valor mínimo por debajo del cual no fue posible observar la ocurrencia de embarazo clínico (60 mUI/ml.) En general, estos resultados correlacionan con lo hallado en la literatura y son de mucha utilidad al momento de aconsejar a médicos y pacientes respecto a la probabilidad de evolución del embarazo post transferencia, disminuyendo así la ansiedad de los pacientes en estas instancias del procedimiento.

► ABSTRACT

1. INTRODUCTION

The value of the β -hCG hormone is currently the only early marker of the occurrence of pregnancy, and it can be determined 14 days after the transfer of an embryo in cleavage or blastocyst stage. Although clinical pregnancy (CP) can be confirmed by visualizing the gestational sac with a heartbeat from six weeks of gestation by means of ultrasound, the use of the β -hCG value as an early predictor of pregnancy is very useful in fertility centers to deal with the anxiety levels of patients who come for the help of assisted fertilization treatments. For this reason, it seems of fundamental importance that each center has its own cut-off values for β -hCG, which are reliable indicators of CP.

The objective of this work was to determine a threshold value of β -hCG capable of predicting clinical pregnancy, depending on the stage of embryonic development. In addition, to obtain a minimum value of β -hCG below which there is no evolution to clinical pregnancy.

2. MATERIALS AND METHODS

The sample was initially composed of 1,927 women between 20 and 50 years of age who underwent ICSI cycles with embryo transfer of embryos in cleavage stage (D2, D3) or blastocyst stage (D5) between the years 2011 and 2018 at the Nascentis Center for Reproductive Medicine. 450 women who underwent fresh transfer and whose blood β -hCG

AULA JOVEN

Determinación de valores umbrales de β -hcg para diagnóstico de embarazo clínico

concentration 14 days after transfer were indicative of pregnancy (greater than 2 mIU / ml) were included in the study. Clinical pregnancy was defined by ultrasound observation, in the uterine cavity, of one or more gestational sacs with a positive fetal heartbeat, 6 weeks after embryo transfer. For the statistical analysis of the data, the SPSS program for Windows version 20.0 was used. Chi Square tests were used for nominal variables and the Mann-Whitney (1947) nonparametric U tests for continuous variables. To determine the threshold value of β -hCG capable of predicting CD, different COR (Receptor Operational Characteristic) curves were applied for the global sample and for each of the stages of the transferred embryos (D2, D3 and D5). Sensitivity, specificity, positive and negative predictive value were calculated.

3. RESULTS

Of the total cycles analyzed (1927), 450 patients had positive levels of β -hcg. Of these, 326 (72%) were diagnosed with clinical pregnancy. Significant differences were observed in the levels of β -hCG as a function of the stage of the transferred embryo [$X^2 = 48.809$, $p \leq 0.001$]. Specifically, it was observed that group D2 presents a lower average range than group D3 ($U = 10777.5$; $p \leq .001$) and group D + 5 ($U = 3362.5$; $p \leq .001$). Regarding the threshold levels of β -hCG capable of predicting the occurrence of CD, it was observed for the D2 group that the minimum adequate value of β -hCG hormone is 183 mIU / ml COR: 0.89 (S: 80 , 6% E: 87.5%); for group D3, the value of β -hCG = 256 IU / L COR: 0.89 (S: 83.2 E: 85.2) was the most appropriate and for group D5 the value of β -hCG = 393 IU / L, COR: 0.81 (S: 87.7% E: 67.7%) turned out to be the most suitable. When the minimum value of β -hCG below which it is not possible to observe the occurrence of a clinical pregnancy was analyzed, our data show that below 60 mIU / ml 100% of our patients were unsuccessful in the evolution of pregnancy.

4. CONCLUSIONS

This study made it possible to determine threshold values of β -hCG capable of predicting, with reliable levels of sensitivity and specificity, the occurrence of a clinical pregnancy based on the stage of the transferred embryo, as well as a value below which no observed evolution to clinical pregnancy. There are differences between the threshold values when embryos in cleavage stage (D2, D3) are transferred compared to blastocysts (D5) and it was possible to determine a minimum value below which it was not possible to observe the occurrence of clinical pregnancy (60 mIU / ml). In general, these results correlate with what has been found in the literature and are very useful when advising doctors and patients regarding the probability of evolution of the post-transfer pregnancy, thus reducing the anxiety of the patients in these instances of the procedure.

1. INTRODUCCIÓN

La gonadotropina coriónica humana (hCG) es una hormona glicoproteica que forma parte de la familia de las gonadotropinas. Sus pares hipofisarios son la FSH (hormona foliculo estimulante), LH (hormona luteinizante) y TSH (tirotrófina), todas con una estrecha similitud química. Específicamente, la HCG está compuesta por 2 cadenas peptídicas: α y β , siendo la cadena β la que le confiere su especificidad de acción (Cole 2009, Bahl et al 1975, Morgan et al 1975, Fiddes & Goodman 1980). Esta hormona aparece en sangre materna aproximadamente 6 a 10 días después de la

concepción (Edwards 1980), aunque su presencia ha sido demostrada en medios de cultivo de blastocistos (Fishel et al 1984, Woodward et al 1993, Jurisicova et al 1999, Lopata et al 1997), e incluso algunos trabajos de metabolómica han reportado la expresión del gen de β -hCG en medios de cultivo de embriones en estadio de clivaje (días 2 y 3 post fertilización) (Bonduell et al 1988, Adjaye et al 1999, Hansis et al 2002).

Durante el estadio de blastocisto, la HCG es producida por las células del citotrofoblasto y una vez ocurrida la implantación, comienza a sintetizarse en el sincitiotrofoblasto. (La-

AULA JOVEN

Determinación de valores umbrales de β -hcg para diagnóstico de embarazo clínico

chlán 1993, Lachlan 1988). En cuanto a la función de esta hormona, se ha demostrado que, durante la gestación, β -hCG se encarga de promover la producción de progesterona durante 3 a 4 semanas después de la implantación del blastocisto. (Rao et al 1977, Strott et al 1969, Cedard et al 1962). Su pico máximo aparece a las 10 semanas y luego se mantiene a lo largo de todo el embarazo (Cole 2010). Además, esta hormona posee varias otras funciones que la hacen fundamental para el éxito reproductivo. En este sentido, Lei et al. (Lei & Rao 1992), Zygmunt et al (2003), y Berndt et al (2006), demostraron que está involucrada en la angiogénesis y vasculogénesis uterina, actuando también sobre los receptores miometriales LH/hCG mediante la estimulación de la angiogénesis de las arterias espirales del miometrio, asegurando de esta manera el suministro óptimo de sangre durante el embarazo (Lei et al 1992, Herr et al 2007, Zygmunt et al 2003, 2002, Toth et al 2001, Rao & Alsip 2001). β -hCG también tiene una importante función promoviendo la fusión de las células del citotrofoblasto y su diferenciación a sincitiotrofoblasto (Shi et al 1993, Cronier et al 1994). Por otro lado, se ha demostrado que esta hormona está relacionada con una citoquina que modula la respuesta inmune durante el embarazo, reduciendo la actividad de fagocitosis de los macrófagos en la interfase placenta-útero y previniendo la destrucción de los tejidos fetoplacentarios. (Akoum et al 2005, Matsuura et al 2002, Wan et al 2007). Debido a su aparición temprana y a sus funciones fundamentales relacionadas con el inicio y mantenimiento del embarazo, la determinación de la β -hCG actúa como un excelente marcador temprano de la ocurrencia del mismo. Una vez detectada, su concentración aumenta aproximadamente en un 50% cada 24 horas y 100% cada 48 hrs (Barnhart et al 2004, Morse et al 2012), y por esta característica es utilizada para evaluar la progresión del embarazo durante los estadios más tempranos (Ochsenkühn et al 2009, Poikkeus et al 2002). Se ha demostrado por ejemplo que estos valores hormonales, medidos de manera repetida cada 48 horas, permiten diferenciar embarazos normales de ectópicos (Lambers et al 2006, Chung et al 2006).

Cuando el embarazo no ocurre espontáneamente, y la pareja debe acudir a la ayuda de un tratamiento de reproducción asistida, los valores de β -hCG también resultan marcadores exitosos de embarazo temprano. En los ciclos de FIV/ICSI, los embriones pueden transferirse al útero, ya sea 2 o 3 días después de la fertilización (embrión en estadio de clivaje) o de 5 a 6 días después de la fertilización (embrión en etapa de blastocisto). Comparado con embriones en etapa de clivaje, las transferencias de blastocistos ofrecen la ventaja de me-

yor viabilidad y potencial de desarrollo, mejor sincronización entre la etapa de desarrollo embrionario y el entorno endometrial además de dar la oportunidad de realizar el diagnóstico genético preimplantatorio cuando esté indicado, lo que aumenta las tasas de implantación, permitiendo la transferencia de menos embriones y disminuyendo potencialmente el riesgo de gestaciones múltiples (Martins et al 2017, Glujovsky et al 2016, Zeng et al 2018). En este sentido, la transferencia de blastocistos ha demostrado ser una de las opciones más efectivas para obtener tasas superiores, tanto de embarazo clínico como de nacido vivo (Oron et al 2015). Si bien el objetivo generalizado es lograr la transferencia de embrión único en estadio de blastocisto, todavía en la actualidad sigue utilizándose como estrategia la transferencia de embriones en estadio de clivaje (Glujovsky & Farquhar 2016, Martins et al 2017).

Por otro lado, es importante considerar la carga emocional de los pacientes que atraviesan tratamientos de reproducción asistida (TRA) (Exposito et al 2017). Después de la transferencia embrionaria, es común que aparezcan estados de mucha angustia y ansiedad, por el miedo al fracaso que puede terminar en un aborto espontáneo. De hecho, se ha reportado que la tasa de abortos es superior cuando el embarazo procede de un tratamiento de fertilidad, que cuando procede de un embarazo espontáneo (Ochsenkühn et al 2009). Es así que la espera para la confirmación del embarazo representa uno de los momentos más angustiantes de todo el tratamiento, y como se mencionara anteriormente, el valor de β -hCG es el único marcador temprano de la ocurrencia del mismo, ya que recién es posible visualizar el saco gestacional con latido a partir de las seis semanas de gestación por medio de ecografía, momento en que se diagnostica el embarazo clínico.

Es por todo esto que resulta fundamental para cada centro de reproducción asistida contar con sus propios valores de corte de β -hCG, que resulten indicadores confiables de embarazo clínico, o que adviertan tempranamente sobre la posibilidad de que no exista evolución del mismo.

El objetivo de este trabajo fue determinar un valor umbral de β -hCG capaz de predecir embarazo clínico, en función del estadio de desarrollo embrionario. Además, obtener un valor mínimo de β -hCG por debajo del cual no exista evolución a embarazo clínico.

AULA JOVEN

Determinación de valores umbrales de β -hcg para diagnóstico de embarazo clínico

2. MATERIALES Y MÉTODOS

SUJETOS

La muestra estuvo inicialmente compuesta por 1927 mujeres de entre 20 y 50 años que se sometieron a ciclos de ICSI con transferencia embrionaria entre los años 2011 y 2018 en el centro de medicina reproductiva Nascentis. Se incluyeron en el estudio 450 mujeres que realizaron transferencia en fresco y cuya concentración de β -hCG en sangre 14 días después de la transferencia fuese indicativa de embarazo (mayor a 2 mUI/ml).

PREPARACIÓN PREVIA A LA EOC (ESTIMULACIÓN OVÁRICA CONTROLADA)

Se realizó a todas las pacientes una ecografía transvaginal previamente al inicio de la estimulación ovárica, en días 1 -3 del ciclo menstrual, para corroborar que no exista ningún folículo dominante y que toda la cohorte folicular pudiera ser estimulada en sincronía. En presencia de folículos mayores a 12 mm se realizó dosaje de estradiol, con valor máximo aceptable de 60 pg/m. Aceptado este valor, se reprogramó el inicio de EOC para próximo ciclo.

El protocolo de estimulación para cada paciente se definió en función de la evaluación de los resultados obtenidos de la ecografía para recuento de folículos antrales, valor de HAM (hormona antimülleriana) e historia clínica completa (ciclos previos de TRHA, Síndrome de Ovario Poliquístico, Falla Ovárica precoz).

ESTIMULACIÓN OVÁRICA CONTROLADA

La EOC se realizó mediante la aplicación diaria de gonadotrofinas coriónicas humanas (FSH r, HMG, FSH/LH) y citrato de clomifeno (antagonista estrogénico hipotalámico) a partir del 3er día del ciclo menstrual, en dosis variables desde 150 UI (en paciente con SOP o riesgo de SHEO) a 375 en bajas respondedoras, con dosis promedio de 300 UI.

Tras 6 días de tratamiento se citó a las pacientes para realizar el 1er control ecográfico. En presencia de un folículo de 14 mm o más se administraron antagonistas de GNRH (acetato de cetrorelix) en dosis 0.25 ug subcutánea diaria, en conjunto con las dosis de gonadotrofinas utilizadas previamente. 48 hs después se re-evaluó crecimiento folicular. Con un promedio de 9 días de estimulación ovárica (mínimo: 7 días, máximo: 12), 3 controles ecográficos seriados y 3 o más folículos mayores a 18 mm se descargó la ovulación con HCGr o urinario (aquellas pacientes sin riesgo a SHEO) o con agonistas de la GNRH (triptorelina), 36 hs previas a la aspiración folicular.

ASPIRACIÓN FOLICULAR Y RECUPERACIÓN OVOCITARIA

La recuperación ovocitaria se realizó 36 horas después de la descarga folicular. Las pacientes fueron expuestas a una sedación con propofol y sometidas a punción ovárica con agujas para aspiración folicular (Wallace PES) conectadas a una bomba de aspiración (Pioneer Pro Pump Single GPPS-230) con presión controlada. El procedimiento nunca duró más de 20 minutos y las pacientes fueron dadas de alta una hora después.

El líquido folicular fue inspeccionado mediante lupa y los ovocitos fueron individualizados, separados y cultivados bajo aceite en medio G1 (Vitrolife) a condiciones de 6% de O₂ y 7% de CO₂.

ICSI Y CULTIVO EMBRIONARIO

Los ovocitos fueron decumulados química (Hialuronidasa, Vitrolife) y mecánicamente hasta dejarlos desnudos para determinar madurez nuclear. Se realizó la inyección intracitoplasmática 4 horas después de la aspiración. La fertilización normal (presencia de dos pronúcleos y dos cuerpos polares) se registró entre 16 y 18 horas post- inyección (Día 1). Los embriones fueron cultivados individualmente en gotas de 40 ul en medios secuenciales (Vitrolife R). Se utilizó G1 desde la fertilización hasta el día 3 de cultivo, día en el que los embriones que no hubiesen sido transferidos se pasaron a placas de cultivo de gotas de G2 de 40 ul cubiertas por aceite mineral, para llevar su cultivo hasta día 5.

Desde el día 1 hasta el día 3 se registró el número de células y el porcentaje de fragmentación como indicadores de calidad embrionaria. Aquellos embriones que llegaron hasta el estadio de blastocisto fueron categorizados según la clasificación de Gardner.

TRANSFERENCIA

Los embriones (transferencia de embrión único en estadio de blastocisto o máximo de dos embriones en estadio de clivaje) fueron transferidos en D2, D3 o D5 en función de la calidad, sincronía de clivaje y criterio consensuado entre médicos y embriólogos orientado a obtener la mayor chance de embarazo de la paciente.

El día del procedimiento, se ubicó a la paciente en posición ginecológica, se removieron todos los restos de óvulos del cuello uterino y se lavó el mismo con medio de cultivo para asegurar la limpieza de la zona. Mediante ecografía se ubicó la cánula de transferencia en el canal cervical hasta permeabilizar el orificio cervical interno. Los embriones se depositaron a una distancia entre 12 -19 mm del fondo uterino, inmersos en una gota de medio de cultivo de aproximadamente 20 ul.

AULA JOVEN

Determinación de valores umbrales de β -hcg para diagnóstico de embarazo clínico

DETERMINACIÓN DE B-HCG EN SANGRE

Se extrajeron muestras de sangre de las pacientes 14 días posteriores a la transferencia embrionaria, para realizar el análisis de β -hCG. La metodología utilizada fue Elisa por electroquimioluminiscencia -EQL- (ROCHE Elecsys), su nivel de sensibilidad permitió definir como β -hCG positiva toda aquella mayor a 2 mUI/ml, como valor de corte sugerido por el fabricante y validado en la práctica diaria como marcador de implantación embrionaria. Un resultado positivo indica embarazo bioquímico y a partir del mismo se espera a la realización de la ecografía para la determinación del embarazo clínico.

DETERMINACIÓN DE EMBARAZO CLÍNICO (EC)

El embarazo clínico se definió mediante la observación ecográfica, en cavidad uterina, de uno o más sacos gestacionales con latido cardíaco fetal positivo, 6 semanas posteriores a la transferencia embrionaria.

MANEJO DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el programa SPSS para Windows versión 20.0. Se utilizaron las pruebas Chi Cuadrado para variables nominales y las pruebas no Paramétricas U de Mann-Whitney (1947) para variables continuas. Para determinar el valor umbral de β -hCG capaz de predecir embarazo clínico (EC) se aplicaron diferentes curvas COR (Característica Operativa del Receptor), para la muestra global y para cada uno de los grupos (D+2, D+3 y D+5). Se calcularon la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo. También se calculó la Exactitud y la Razón de Verosimilitud Positiva del valor de corte propuesto. Para determinar el punto de corte más adecuado de la prueba se utilizó el índice de Youden (J).

3. RESULTADOS

DATOS DEMOGRÁFICOS Y VALORES B-HCG

Del total de ciclos analizados (1927), 450 pacientes presentaron niveles de β -hcg positivos. De ellas 326 (72%) fueron diagnosticadas con embarazo clínico, mientras que 124 (27,6%) no evolucionaron y se clasificaron para el estudio como embarazo bioquímico.

La edad media de las pacientes fue de 36.26 (DE 5.3). En función del día de transferencia post-fertilización, los grupos se clasificaron según el estadio embrionario en D+2 (28,9%), D+3(48%) y D+5 (23.1%). No se observó interacción significativa entre la edad materna y el estadio embrionario (Tabla

I). Tampoco se observó relación entre la ocurrencia de embarazo clínico y estadio del embrión transferido (tabla I) [$X^2 = 1.135$, $p \geq 0.67$], así como diferencias en el número de sacos gestacionales intrauterinos y el estadio del embrión transferido [$X^2 = 8.826$, $p \geq 0.07$]. Por otro lado, la cantidad de embarazos a término, así como el número de nacidos vivos tampoco mostraron relación con el estadio embrionario.

La media de β -hCG obtenida 14 días después de la transferencia fue de 684.18 mUI/ml (DS = 1084.20). La prueba H de Kruskal-Wallis demostró que existen diferencias significativas en los niveles de β -hCG en función del estadio del embrión transferido [$X^2 = 48.809$, $p \leq 0.001$]. Específicamente, se observó que el grupo D+2 presenta un rango promedio inferior al grupo D+3 (U = 10777.5; $p \leq .001$) y al grupo D+5 (U = 3362.5; $p \leq .001$). Por otro lado, el grupo D+3 presenta un rango promedio inferior al grupo D+5 (U = 7539.0; $p \leq .001$). Fue posible observar diferencias significativas en los valores de β -hCG en función del número de sacos gestacionales con latido. Se compararon los valores para el grupo con un saco gestacional (Rango Promedio = 148.68 mUI/ml) y con dos o más (Rango Promedio = 215.39); y se determinó que la diferencia entre ellos fue estadísticamente significativa [U Mann-Whitney = 3437 ($p \leq 0.01$)]. Finalmente, también se comparó si existe diferencia de valores de β -hCG según la edad de las participantes, agrupando para este análisis a las pacientes en menores o mayores de 35 años. No se observaron diferencias significativas según la edad (U = 23158; $p \geq .86$).

SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD Y CURVAS COR

Se calcularon los valores de sensibilidad, especificidad, y valor predictivo positivo y negativo para cada uno de los grupos de estadio embrionario (D+2, D+3 y D+5) para predecir el diagnóstico de embarazo clínico (DEC). Para determinar el punto de corte más adecuado de la prueba se utilizó el índice de Youden (J).

Tomando en cuenta los valores de β -hCG independientemente del estadio del embrión transferido, el área bajo la curva fue del 0.84 con un intervalo de confianza (IC) del 95 entre 0.80-0.89 (Figura 1). El valor de hormona de β -hCG = 190 IU/L resultó ser el más adecuado (J = 0.60) para predecir DEC. Para este punto de corte, la sensibilidad fue del 88%, mientras que la especificidad de la prueba considerando este punto de corte fue del 70.2%. La exactitud considerando ambos índices, fue del 83.1%. Este valor de β -hCG correspondía a un valor predictivo positivo [VPP] de la ocurrencia del DEC del 88.6%, mientras que el valor predictivo negativo [VPN] fue del 69%. En consideración a lo expuesto se estimó también la Razón

AULA JOVEN

Determinación de valores umbrales de β -hcg para diagnóstico de embarazo clínico

de Verosimilitud (LR: Likelihood Ratio). Considerando este punto de corte, la prueba arrojó un valor de LR (+) igual a 2.95 con un intervalo de confianza (IC) del 95 entre 2.25 – 3.88.

Para el grupo D+2, el área bajo la curva fue del 0.89 con un intervalo de confianza (IC) del 95 entre 0.81-0.87. El valor de hormona de β -hCG = 183 mIU/ml resultó ser el más adecuado ($J = 0.68$) para predecir DEC. La sensibilidad fue del 80,6% y la especificidad de 87,5%. Este valor de hormona dio como resultado un 95,2% de probabilidad [VPP] del embarazo clínico, mientras que el VPN fue de 59,6%. La exactitud de este punto del corte fue del 82,3%, y el LR (+) fue igual a 6.45 con un intervalo de confianza (IC) del 95% entre 2.57 – 16.21.

Para el grupo D+3, el área bajo la curva fue del 0.89 (IC 95 = 0.83-0.94). El valor de hormona de β -hCG = 256 IU/L resultó ser el más adecuado ($J = 0.68$) para predecir DEC. La sensibilidad fue del 83,2% y la especificidad del 85,2%. El valor predictivo positivo fue de 93,5% y el valor predictivo negativo del 66,7%. La exactitud de este punto del corte fue del 83,8%, y el LR (+) fue igual a 5.64 con un intervalo de confianza (IC) del 95% entre 3.07 – 10.35.

Para el grupo D+5, el área bajo la curva fue del 0.81 (IC 95 = 0.71-0.90). El valor de hormona de β -hCG = 393 IU/L resultó ser el más adecuado ($J = 0.60$) para predecir DEC. La sensibilidad fue del 87,7% y la especificidad del 67,7%. El valor predictivo positivo fue de 86,5% y el valor predictivo negativo del 70%. La exactitud de este punto del corte fue del 81,7%, y el LR (+) fue igual a 2.72 con un intervalo de confianza (IC) del 95% entre 1.62 – 4.56.

4. DISCUSIÓN

Este estudio permitió determinar valores umbrales de β -hCG capaces de predecir, con niveles confiables de sensibilidad y especificidad, la ocurrencia de un embarazo clínico en función del estadio del embrión transferido, así como también, un valor por debajo del cual no hay evolución a embarazo clínico.

Como se mencionara anteriormente, la gonadotropina coriónica humana β -hCG, es el mejor y más utilizado marcador de embarazo, debido a su aparición temprana en sangre materna por síntesis en las células citotrofoblásticas. Esta característica le ha permitido asociarla a la aparición de complicaciones precoces del embarazo, tales como embarazo ectópico, embarazo detenido y embarazo bioquímico (Braunstein et al 1980, Homan et al 2000, Urbancsek 2002). Es por esto que

numerosos estudios se han dedicado a la determinación de valores de corte de β -hCG capaces de predecir embarazo evolutivo (Confino et al 1986, Daily et al 1994, Guth et al 1995, Poikkeus et al 2002, Qasim et al 1996, Schmidt et al 1994, Sugantha et al 2000), pero en todos ellos se observan diferencias importantes en aspectos tales como el medio de cultivo embrionario utilizado, la etiología de la infertilidad, el tipo de tratamiento de reproducción asistida aplicado, el estadio embrionario en el momento de la transferencia, el tiempo transcurrido desde la transferencia hasta la determinación de los valores de β -hCG, el número de embriones transferidos y si su estado previo a la transferencia era congelado o no.

Carmona y colaboradores (Carmona et al 2003) señalan que una concentración de 72 IU/l, doce o trece días después de la transferencia de un embrión en estadio de clivaje es un valor confiable para predecir la posibilidad de ocurrencia de embarazo clínico. Por otro lado, Seerepapong et al (2002) sugiere que valores mayores a 350 mIU/ml son capaces de predecir con altos niveles de especificidad y sensibilidad la ocurrencia de embarazo clínico. Mientras que otros trabajos han sugerido valores entre 300 y 600 mIU/ml (Guth et al 1995), 135 y 220 mIU/ml (Glatstein et al 1995) con transferencia de un solo embrión en día 3 y 5 de estadio embrionario, respectivamente.

Revisando otro grupo de estudios más estrictos en la definición de factores, puede citarse a Kathiresan y colaboradores (Kathiresan et al 1995), quienes reportan resultados de 78 y 160 mIU/ml para día 3 y día 5 respectivamente, valores que son menores en comparación a los nuestros, pero cabe destacar que la medición de la hormona fue realizada el día 15 post fertilización (día 10 y 12 post transferencia). Kumbak y colaboradores reportan valores predictivos de embarazo evolutivo de 98 mIU/ml y 257 mIU/ml cuando la transferencia fue en día 12 (Kumbak et al 2006), mientras que Papageorgiou (2001) muestra valores de 173 mIU/ml y 232 mIU/ml cuando la transferencia fue en día 16 post fertilización, siempre comparando estadio de día 3 y 5. Estos valores umbrales se acercan más a los obtenidos en nuestro estudio, ya que los parámetros temporales de medición son más parecidos. Cabe destacar que ninguno de los trabajos anteriormente mencionados incluyó resultados de estadio embrionario de día 2 y todos fueron con transferencia de embrión único. Naredi y colaboradores (Naredi et al 2017), por su parte, incluyen en el análisis transferencias de hasta 2 embriones y realizan la determinación de β -hCG en día 16 post transferencia, encontrando un valor \geq 500 mIU/ml como predictor de embarazo clínico.

Este amplio espectro de valores de β -HCG encontrados en la bibliografía se relaciona directamente con la gran cantidad de

AULA JOVEN

Determinación de valores umbrales de β -hcg para diagnóstico de embarazo clínico

factores diferentes que intervienen en cada uno de los estudios; motivo por el cual se consideró de fundamental importancia determinar los valores umbrales obtenidos por nuestro centro, incluyendo el conjunto único de condiciones desde la estimulación ovárica hasta el momento de la ecografía para confirmar embarazo evolutivo.

Nuestro estudio permitió determinar diferencias entre los valores umbrales cuando se transfirieron embriones en estadio de clivaje comparado con blastocistos (D5). Particularmente se observó que la transferencia de blastocistos genera valores más altos de β -HCG: 393 mIU/ml COR: 0,81 (S: 87,7% E: 67,7%) cuando esta se mide catorce días después de la transferencia. Y a su vez, la transferencia de embriones de tercer día de clivaje β -HCG: 256 COR: 0,89 (S: 83,2 E: 85,2) generó valores mayores que embriones en día 2 β -HCG: 183 mIU/ml COR: 0,89 (S: 80,6% E: 87,5%).

Hemos demostrado también, al igual que otros trabajos anteriores, que efectivamente entre día 2 y día 3 el incremento es aproximadamente de 50% (24h) y de D3 a D5 es de aproximadamente 100% (48h) por lo cual la transferencia de un blastocisto genera mayores valores de β -hCG en sangre. Estos niveles mayores de β -hCG serían un reflejo de la mayor masa celular trofoblástica (Gallia et al 2015) y esto correlacionaría con un mejor resultado debido a su efecto sobre la producción de progesterona que estimula la invasión del trofoblasto al endometrio (Zygmunt et al 2005, Lee et al 2013) y, además, promueve una mejor implantación y tasa de embarazo (Glujovsky et al 2012).

Cuando se analizó el valor mínimo de β -hCG por debajo del cual no es posible observar la ocurrencia de un embarazo clínico, nuestros datos muestran que por debajo de 60 mIU/ml el 100% de nuestras pacientes no tuvo éxito en la evolución del embarazo. En este sentido, Kathiresan et al. (61) encuentra que con un valor por debajo de 80 mIU/ml no se obtiene un embarazo evolutivo (96% probabilidad), mientras que Qasim y colaboradores sugieren un valor de 42 mIU/ml como límite inferior de valor predictivo. Si bien estos valores se encuentran en concordancia entre sí, cada centro de fertilidad debería utilizar sus propios valores de corte y compararlos solo con aquellos cuyos protocolos de manejo de pacientes sean similares.

En resumen, hemos encontrado valores de corte de β -hCG con excelente sensibilidad y especificidad para predecir embarazo clínico, dependiendo del estadio de clivaje en el que se transfiere el embrión y valores por debajo de los cuales no esperamos tener probabilidad alguna de obtener un embarazo clínico evolutivo. En general, estos resultados correlacio-

nan con lo hallado en la literatura y son de mucha utilidad al momento de aconsejar respecto a la probabilidad de evolución del embarazo post transferencia, disminuyendo la ansiedad de los pacientes en estas instancias del procedimiento.

Las aplicaciones de estos conocimientos a la práctica diaria permiten que el personal médico sea capaz de contener a los pacientes durante este momento que genera importantes niveles de ansiedad y expectativa, y cada centro debería analizar sus protocolos y resultados para poder apuntalar este momento del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

Adjaye J, Bolton V, Monk M. Developmental expression of specific genes detected in high-quality cDNA libraries from single human preimplantation embryos. *Gene* 1999;237:373–83.

Akoum A, Metz CN, Morin M: Marked increase in macrophage migration inhibitory factor synthesis and secretion in human endometrial cells in response to human chorionic gonadotropin hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90:2904-2910. Bahl OP, Carlsen RB, Bellisario R, Swaminathan N: Human chorionic gonadotrophin: Amino acid sequences of the α and β subunits. *J Biol Chem* 1975, 250:5247-5253.

Barnhart KT, Sammel MD, Rinaudo PF, Zhou L, Hummel AC, Guo W. Symptomatic patients with an early viable intrauterine pregnancy: HCG curves redefined. *Obstet Gynecol* 2004;104:50–5.

Berndt S1, Perrier d'Hauterive S, Blacher S, Péqueux C, Lorquet S, Munaut C, Applanat M, Hervé MA, Lamandé N, Corvol P, van den Brùle F, Frankenne F, Poutanen M, Huhtaniemi I, Geenen V, Noël A, Foidart JM. Angiogenic activity of human chorionic gonadotropin through LH receptor activation on endothelial and epithelial cells of the endometrium. *FASEB J*. 2006 Dec;20(14):2630-2.

Bonduelle ML, Dodd R, Liebaers I, Van Steirteghem A, Williamson R, Akhurst R. Chorionic gonadotrophin-beta mRNA, a trophoblast marker, is expressed in human 8-cell embryos derived from tripronucleate zygotes. *Hum Reprod* 1988;3:909–14.

Braunstein GD, Rasor JL, Engvall E, Wade ME. Interrelationships of human chorionic gonadotropin, human placental lactogen, and pregnancy-specific beta 1-glycoprotein throughout normal human gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138:1205–13.

AULA JOVEN

Determinación de valores umbrales de β -hcg para diagnóstico de embarazo clínico

Carmona F, Balasch J, Creus M, Fábregues F, Casamitjana R, Cívico S, Vidal E, Calafell JM, Moreno V, Vanrell JA. Early hormonal markers of pregnancy outcome after in vitro fertilization and embryo transfer. *J Assist Reprod Genet.* 2003 Dec;20(12):521-6.

Cedard L, Varangot J, Yannotti S. The metabolism of estrogens in human placentas artificially maintained in survival by perfusion in vitro. *Comptes Rendus Hebdomadaires Seances de l'Academie des Sci* 1962, 254:1870-1871.

Cole LA. New discoveries on the biology and detection of human chorionic gonadotropin. *Reprod Biol Endocrinol* 2009; 7:8. Cole L. Biological functions of hCG and hCG-related molecules. *Reprod Biol Endocrinol.* 2010; 8: 102.

Edwards RG. Conception in the human female. London: Academic Press; 1980.

Confino E, Demir RH, Friberg J, Gleicher N. The predictive value of hCG beta subunit levels in pregnancies achieved by in vitro fertilization and embryo transfer: an international collaborative study. *Fertil Steril* 1986;45:526-31.

Chung K, Sammel MD, Coutifaris C, et al. Defining the rise of serum HCG in viable pregnancies achieved through use of IVF. *Hum Reprod.* 2006; 21: 823-8.

Cronier L, Bastide B, Herve JC, Deleze J, Malassine A: Gap junctional communication during human trophoblast differentiation: influence of human chorionic gonadotropin. *Endocrinology* 1994, 135:402-408.

Daily CA, Laurent SL, Nunley WC Jr. The prognostic value of serum progesterone and quantitative betahuman chorionic gonadotropin in early human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:380-3; discussion 383-4.

Expósito M, Nieves MT, Battello N, Mata J, Sánchez Sarmiento C, Avendaño C. Emotional aspects in infertile women in Argentina: from diagnosis to treatment. *Fertility and Sterility.* Volume 100, Issue 3, Supplement, Page S414.

Fiddes JC, Goodman HM: The cDNA for the β -subunit of human chorionic gonadotropin suggests evolution of a gene by readthrough into the 3'-untranslated region. *Nature* 1980;286:684-687.

Fishel SB, Edwards RG, Evans CJ. Human chorionic gonadotropin secreted by preimplantation embryos cultured in vitro. *Science* 1984; 223:816-8. 4.

Galia Oron, M.D., et al. Predictive value of maternal serum human chorionic gonadotropin levels in pregnancies achieved by in vitro fertilization with single cleavage and single blastocyst embryo transfers Article in press. *Fertil Steril.* 2015.

Glatstein IZ1, Hornstein MD, Kahana MJ, Jackson KV, Friedman AJ. The predictive value of discriminatory human chorionic gonadotropin levels in the diagnosis of implantation outcome in in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril.* 1995 Feb;63(2):350-6.

Glujovsky D1, Farquhar C, Quinteiro Retamar AM, Alvarez Sedo CR, Blake D. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jun 30;(6):CD002118.

Glujovsky D1, Farquhar C2. Cleavage-stage or blastocyst transfer: what are the benefits and harms? *Fertil Steril.* 2016 Aug;106(2):244-50.

Guth B1, Hudelson J, Higbie J, Solomon B, Polley S, Thomas S, Gentry WL. Predictive value of hCG level 14 days after embryo transfer. *J Assist Reprod Genet.* 1995 Jan;12(1):13-4.

Hansis C, Grifo JA, Tang Y, Krey LC. Assessment of beta-HCG, beta-LH mRNA and ploidy in individual human blastomeres. *Reprod Biomed Online* 2002;5: 156-61.

Hay DL. Placental histology and the production of human chorionic gonadotropin and its subunits in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1988 Dec;95(12):1268-75. doi: 10.1111/j.1471-0528.1988.tb06817.x. PMID: 2465021.

Hay DL, Lopata A. Chorionic gonadotropin secretion by human embryos in vitro. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988 Dec;67(6):1322-4. doi: 10.1210/jcem-67-6-1322. PMID: 2461389.

Herr F, Baal N, Reisinger K, Lorenz A, McKinnon T, Preissner KT, Zygmunt M: HCG in the regulation of placental angiogenesis. Results of an in vitro study. *Placenta* 2007, 28(Suppl A):5-93.

Homan G, Brown S, Moran J, Homan S, Kerin J. Human chorionic gonadotropin as a predictor of outcome in assisted reproductive technology pregnancies. *Fertil Steril* 2000;73:270-4

Kathiresan AS, Cruz-Almeida Y, Barrionuevo MJ, Maxson WS, Hoffman DI, Weitzman VN, Christie DR, Manko GF, Ory SJ. Prognostic value of beta-human chorionic gonadotropin is dependent on day of embryo transfer during in vitro. *Fertil Steril.*

AULA JOVEN

Determinación de valores umbrales de β -hcg para diagnóstico de embarazo clínico

2011 Dec;96(6):1362-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.042. Epub 2011 Nov 1. PMID: 22047663.

Kumbak B et al. Serum oestradiol and beta-HCG measurements after day 3 or 5 embryo transfers in interpreting pregnancy outcome. *Reprod Biomed Online* 2006;13:459-64.

Lambers MJ, van Weering HGI, van't Grunewold MS, et al. Optimizing hCG cut-off values: a single determination on day 14 or 15 is sufficient for a reliable prediction of pregnancy outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006; 127: 94-8.

Lee CL, Chiu PC, Hautala L, Salo T, Yeung WS, Stenman UH, et al. Human chorionic gonadotropin and its free b-subunit stimulate trophoblast invasion independent of LH/hCG receptor. *Mol Cell Endocrinol* 2013; 375:43-52.

Lei ZM., Rao Ch.V. Gonadotropin receptors in human fetoplacental unit: Implications for hCG as an intracrine, paracrine and endocrine regulator of human fetoplacental function. *Placenta, Volume 13, Supplement 1, 1992 (213-224)*

Lei ZM, Reshef E, Rao CV: The expression of human chorionic gonadotropin/luteinizing hormone receptors in human endometrial and myometrial blood vessels. *J Clin Endocrinol Metab* 1992, 75:651-659.

Lopata A, Oliva K, Stanton PG, Robertson DM. Analysis of chorionic gonadotropin secreted by cultured human blastocysts. *Mol Hum Reprod* 1997;3:517-21

Martins WP, Natri CO, Rienzi L, van der Poel SZ, Gracia C, Racowsky C. Blastocyst vs cleavage-stage embryo transfer: systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 May;49(5):583-591.

Matsuura T, Sugimura M, Iwaki T, Ohashi R, Kanayama N, Nishihira J: Antimacrophage inhibitory factor antibody inhibits PMSG-hCG-induced follicular growth and ovulation in mice. *J Assist Reprod Genet* 2002, 19:591-595.

Morgan FJ, Birken S, Canfield RE: The amino acid sequence of human chorionic gonadotropin. The α -subunit and the β -subunit. *Endocrinology* 1975, 250:5247.

Morse CB, Sammel MD, Shaunik A, Allen-Taylor L, Oberfoell NL, Takacs P, et al. Performance of human chorionic gonadotropin curves in women at risk for ectopic pregnancy: exceptions to the rules. *Fertil Steril* 2012;97.

Naredi N, Singh SK, Sharma R. Does First Serum Beta-Human Chorionic Gonadotropin Value Prognosticate the Early Pregnancy Outcome in an In-Vitro Fertilisation Cycle? *J Hum Reprod Sci.* 2017 Apr-Jun;10(2):108-113. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_50_16.

Ochsenkühn R, Arzberger A, von Schönfeldt V, Engel J, Thaler CJ, Nosws U. Predictive value of early serum beta-hCG levels after single blastocyst transfer. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88:1382-8.

Oron G, Esh-Broder E, Son WY, Holzer H, Tulandi T. Predictive value of maternal serum human chorionic gonadotropin levels in pregnancies achieved by in vitro fertilization with single cleavage and single blastocyst embryo transfers. *Fertil Steril.* 2015; 103: 1526-1531.

Papageorgiou TC et al. Human chorionic gonadotropin levels after blastocyst transfer are highly predictive of pregnancy outcome. *Fertil Steril* 2001;76:981-7.

Poikkeus P, Hiilesmaa V, Tiitinen A, Serum HCG. 12 days after embryo transfer in predicting pregnancy outcome. *Hum Reprod* 2002;17:1901-5.

Qasim SM, Callan C, Choe JK. The predictive value of an initial serum beta human chorionic gonadotropin level for pregnancy outcome following in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet* 1996; 13:705-8.

Rao CV, Griffin LP, Carman FR Jr: Prostaglandin F2 alpha binding sites in human corpora lutea. *J Clin Endocrinol Metab* 1977, 44:1032-1037.

Rao CV, Alsip NL: Use of the rat model to study hCG/LH effects on uterine blood flow. *Semin Reprod Med* 2001, 19:75-8.

Schmidt LL, Asch RH, Frederick JL, Rojas FJ, Stone SC, Balmaceda JP. The predictive value of a single beta human chorionic gonadotropin in pregnancies achieved by assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 1994;62:333-8.

Sereepapong W, Suwajanakorn S, Pruksananonda K, Boonkasemsanti W, Virutamasen P. Predictive value of human chorionic gonadotropin in the outcome of early pregnancy achieved by assisted reproductive technology. *J Med Assoc Thai.* 2002 Jun;85 Suppl 1:S447-54.

Shi QJ, Lei ZM, Rao CV, Lin J: Novel role of human chorionic gonadotropin in differentiation of human cytotrophoblasts. *Endocrinol* 1993, 132:387-395.

AULA JOVEN

Determinación de valores umbrales de β -hcg para diagnóstico de embarazo clínico

Strott CA, Yoshimi T, Ross GT, Lipsett MB: Ovarian physiology: relationship between plasma LH and steroidogenesis by the follicle and corpus luteum; effect of HCG. J Clin Endocrinol Metab 1969; 29:1157-1167.

Sugantha SE, Webster S, Sundar E, Lenton EA. Predictive value of plasma human chorionic gonadotrophin following assisted conception treatment. Hum Reprod 2000;15:469-73.

Toth P, Lukacs H, Gimes G, Sebestyen A, Pasztor N, Paulin F, Rao CV: Clinical importance of vascular LH/hCG receptors-a review. Reprod Biol 2001, 1:5-11.

Wan H, Marjan A, Cheung VW, Leenen PJM, Khan NA, Benner R, Kiekens RCM: Chorionic gonadotropin can enhance innate immunity by stimulating macrophage function. J Leukocyte Biol 2007, 82:926-933.

Urbancsek J, Hauzman E, Fedorcsak P, Halmos A, Devenyi N, Papp Z. Serum human chorionic gonadotropin measurements may predict pregnancy outcome and multiple gestation after in vitro fertilization. Fertil Steril 2002;78:540-2.

Woodward BJ, Lenton EA, Turner K. Human chorionic gonadotropin: embryonic secretion is a timedependent phenomenon. Hum Reprod 1993;8:1463-8. 5. 8_Juriscova A, Antenos M, Kapasi K, Meriano J, Casper RF. Variability in the expression

of trophoctodermal markers beta-human chorionic gonadotropin, human leukocyte antigen-G and pregnancy specific beta-1 glycoprotein by the human blastocyst. Hum Reprod 1999;14:1852-8. 6.

Poikkeus P, Hiilesmaa V, Tiitinen A. Serum HCG 12 days after embryo transfer in predicting pregnancy outcome. Hum Reprod. 2002;17:1901-5.

Zeng M, Su S, Li L. Comparison of pregnancy outcomes after vitrification at the cleavage and blastocyst stage: a meta-analysis. J Assist Reprod Genet. 2018 Jan;35(1):127-134.

Zygmunt M, Herr F, Keller-Schoenwetter S, Kunzi-Rapp K, Munstedt K, Rao CV, Lang U, Preissner KT: Characterization of human chorionic gonadotropin as a novel angiogenic factor. J Clin Endocrinol Metab 2002, 87:5290-5296.

Zygmunt M, Herr F, Münstedt K, Lang U, Liang OD. Angiogenesis and vasculogenesis in pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2003 Sep 22;110 Suppl 1:S10-8.

Zygmunt M, McKinnon T, Herr F, Lala PK, Han VK. HC increases trophoblast migration in vitro via the insulin-like growth factor-II/mannose-6 phosphate receptor. Mol Hum Reprod 2005;11:261-7

AULA JOVEN

Determinación de valores umbrales de β -hcg para diagnóstico de embarazo clínico

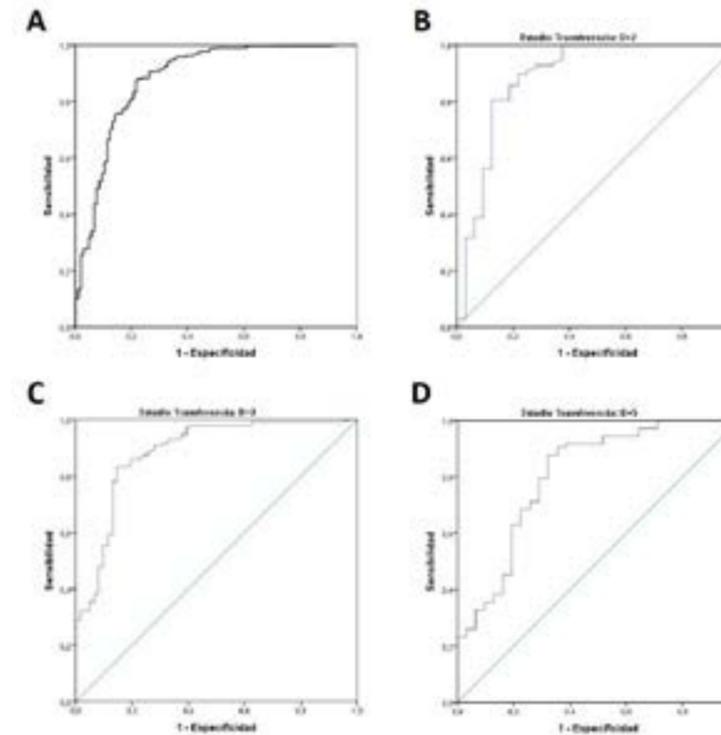


Figura 1. Curvas COR para los valores de corte de β -hCG para: A) el total de los pacientes analizados en relación con la predicción de los embarazos clínicos. B) los valores obtenidos después de una transferencia de embriones en D2 en relación con la predicción de los embarazos clínicos. C) los valores obtenidos después de una transferencia de embriones en D3 en relación con la predicción de los embarazos clínicos. D) los valores obtenidos después de una transferencia de embriones en D5 en relación con la predicción de los embarazos clínicos.

TABLAS Y GRÁFICAS

Grupo	D+2 (n = 130)	D+3 (n = 216)	D+5 (n = 104)	p
Edad (Media \pm DS)	35.45 \pm 5.12	36.44 \pm 5.01	36.90 \pm 6.03	\geq 0.09
Embarazos Clínicos	98 (21.8)	155 (34.4)	72 (16.2)	\geq 0.67
Sacos gestacionales intrauterinos				\geq 0.07
Uno (n = 276)	84 (25.8)	131 (40.2)	61 (18.7)	
Dos (n = 48)	15 (4.6)	26 (8.0)	7 (2.1)	
Nacidos vivos	82 (25.2)	123 (37.7)	55 (16.9)	\geq 0.40
β -hCG				\leq 0.01
Rango Promedio	174.27	223.51	293.68	
Media \pm DS	350.5 \pm 392.09	597.1 \pm 732.2	1282.1 \pm 1815.3	

Tabla 1. Edad, número de embarazos clínicos, número de sacos gestacionales con y sin latidos, número de nacidos vivos y valores de β -hCG en función del día de transferencia embrionaria.

CONTROL EN SALAS DE CRIOBIOLOGIA



MONITORES DE OXÍGENO Y CO₂



RACKS PARA GOBELETS CON ACCESO LATERAL Y PARA BOLSAS DE SANGRE



CONTROL DE NIVEL Y TEMPERATURA "INALÁMBRICO"



EL ESTUDIO DE LA METABOLÓMICA PARA SU APLICACIÓN EN EL CAMPO DE LA FERTILIDAD Y CALIDAD OVOCITARIA

THE STUDY OF METABOLOMICS FOR APPLICATION IN THE FERTILITY FIELD

Jorge Redondo Leal. Máster Propio en Reproducción Humana Asistida. Fundación GINEMED, HU Virgen del Rocío, Línea IAVANTE y Universidad de Sevilla.
E-mail: j.redondoleal@gmail.com

► RESUMEN

¿Cómo se podrían mejorar los resultados reproductivos? ¿Cuál podría ser el papel de la metabolómica en Reproducción Asistida? Aumentar la efectividad de los procedimientos y tratamientos en medicina reproductiva es una de las principales claves de mejora. Actualmente, la metabolómica es un tema de investigación candente. A pesar de las diferentes técnicas con aplicación en la práctica clínica diaria, los avances en Inteligencia Artificial (IA) y en Biología de sistemas permiten a las ciencias ómicas abrir nuevas perspectivas a futuro. De este modo, podrían convertirse en una poderosa herramienta complementaria y no invasiva relevante para el estudio de la infertilidad masculina y femenina, orientados hacia una mejora en la selección e implantación embrionaria, con el objetivo final de la consecución del recién nacido vivo y sano en casa.

PALABRAS CLAVE: metabolómica, IA, FIV, FLIM, técnica no invasiva, espermatozoide, ovocito, aneuploidías, selección e implantación embrionaria.

► ABSTRACT

How could reproductive outcomes be improved? What could be the role of metabolomics in Assisted Reproduction? Increasing the effectiveness of procedures and treatments in reproductive medicine is one of the main keys to improvement. Currently, metabolomics is a hot research topic. Despite the different techniques with applications in daily clinical practice, the advances in AI and Systems Biology allow omics sciences to open new perspectives for the future. In this way, they could become a powerful complementary and non-invasive tool relevant to the study of male and female infertility, aimed at improving embryo selection and implantation, with the ultimate target of achieving a live and healthy newborn at home.

El estudio de la metabolómica para su aplicación en el campo de la fertilidad y calidad ovocitaria

1. INTRODUCCIÓN

¿Cuál es el futuro de la Reproducción Humana Asistida? ¿Hacia dónde se dirige? ¿Cómo se podrían mejorar los resultados en las clínicas de Fecundación In Vitro (FIV)? ¿Existe o existirá un cambio de paradigma hacia una mejora en la selección embrionaria? ¿Cuál podría ser el papel de la metabolómica en la Embriología Clínica?

La infertilidad es un trastorno complejo con consecuencias médicas, psicológicas y económicas (Bracewell-Milnes et al., 2017). Existe una tendencia mundial a la transferencia de un solo embrión (SET, del inglés single embryo transfer), con el objetivo de disminuir las complicaciones y los riesgos asociados a gestaciones múltiples. Sin embargo, la eficiencia de la implantación sigue siendo baja, oscilando entre el 4 y el 40% (Ajduk and Zernicka-Goetz, 2013). De este modo, aumentar la efectividad de los procedimientos y tratamientos en medicina reproductiva es una de las principales claves de mejora. En las últimas décadas, incluso hoy en día, el método de evaluación embrionaria por excelencia se basa en la evaluación morfológica de embriones a través de la microscopía a diferentes tiempos del desarrollo embrionario (ASEBIR, 2015; De los Santos et al., 2016). Sin embargo, limitaciones relacionadas por este método como el incremento de la subjetividad, la variabilidad entre embriólogos y las condiciones de cultivo subóptimas dio lugar a mejoras como el empleo de la Inteligencia Artificial (IA), el uso de incubadores Time-Lapse (T-L) que aportan imágenes del desarrollo embrionario a tiempo real sumado a parámetros morfocinéticos que nos aporta información relevante para la selección del mejor embrión (Meseguer et al., 2011) o técnicas como el Diagnóstico Genético Preimplantacional (DGP) para evaluar la ploidía del embrión (Kang et al., 2016). A pesar de las diferentes técnicas más o menos invasivas con aplicación en la práctica clínica diaria, se considera que los estudios denominados "ómicos" son el futuro de la biología molecular y reproductiva. Recientes estudios muestran que el perfil metabolómico difiere entre embriones que dan lugar a un embarazo y los que no. Por lo tanto, identificar y desarrollar aquellas técnicas con un enfoque menos invasivo para predecir la capacidad de implantación y desarrollo de embriones tendría numerosos beneficios tanto para el embrión como para su entorno (Zmuidinaite et al., 2021), mejorándose, en última instancia, la tasa de recién nacido vivo y reduciéndose el tiempo de consecución del embarazo. En esta línea, las pruebas no invasivas, en concreto la metabolómica y al análisis del ADN libre liberado por el embrión al medio de cultivo, abren nuevas perspectivas y podrían ser una vía relevante para una mejora en la evaluación de la ploidía y de la selección embrionaria.

El objetivo de este artículo será realizar una revisión exhaustiva de los últimos avances en metabolómica como técnica complementaria no invasiva dirigida al estudio del espermatozoide, ovocito, embrión y endometrio profundizando en la relevancia y en su repercusión clínica.

2. TÉCNICAS NO INVASIVAS

Uno de los mayores retos en el campo de la reproducción humana asistida es la selección de los embriones más apropiados a transferir. Como se ha comentado en el epígrafe anterior, hasta la fecha, en los ciclos de FIV, la evaluación morfológica sigue siendo el método de evaluación más utilizado para escoger el mejor embrión, pero este método de selección es altamente subjetivo, limitado en cuanto a fiabilidad y la alta variabilidad inter e intraobservador. Además, concibe el desarrollo embrionario desde un enfoque estático y rígido. Por lo tanto, seleccionar el mejor embrión a transferir no solo significa escoger el embrión que nos va a dar más posibilidades de embarazo, sino que también es crucial escoger aquel embrión con el que se logre el objetivo más importante, el recién nacido vivo y sano en casa (Sánchez Ribas et al., 2010). De modo que, en los últimos años, se ha investigado sobre la aplicación de métodos no invasivos que podrían resultar prometedores en la evaluación de viabilidad y calidad embrionaria (Bernal-Ruiz et al., 2015; Gutiérrez-Aguilar et al., 2017). El enfoque actual en el campo de la medicina reproductiva humana es desarrollar una prueba más rápida, cuantitativa y no invasiva (Zmuidinaite et al., 2021). Las técnicas no invasivas ofrecen la solución sin el requisito de alterar las células embrionarias. Algunos de los campos de investigación no invasivos más prometedores comprenden las técnicas de microscopía junto con la IA, el análisis de ADN libre en el medio de cultivo, y el análisis "ómico" de los procesos que acontecen desde la obtención de la muestra seminal y la extracción del ovocito hasta la implantación del embrión.

La tecnología T-L representa una herramienta poderosa en reproducción asistida. Dispone de herramientas especialmente diseñadas para captar y registrar el desarrollo de los embriones de manera continua a tiempo real mediante sucesivas imágenes de manera automática. De esta manera, el embriólogo obtiene información adicional con el objeto de valorar la evolución y la calidad de los embriones desde un punto de vista dinámico. Podemos estudiar los cambios graduales de la dinámica celular sin alterar las condiciones de cultivo, aumentando la cantidad y calidad de la información de manera exponencial (Nakahara et al., 2010; Cruz et al., 2011; Meseguer et al., 2011; Kirkegaard et al., 2012). Su implementación en clí-

AULA JOVEN

El estudio de la metabolómica para su aplicación en el campo de la fertilidad y calidad ovocitaria

nica ha permitido la elaboración de algoritmos que permiten clasificar los embriones según su morfocinética (Meseguer et al., 2011), pudiendo estudiar parámetros para predecir el desarrollo a blastocisto (Dal Canto et al., 2012) o el potencial de implantación (Cruz et al., 2012). Además, la observación completa del desarrollo embrionario ha permitido fijar numerosos criterios de exclusión que penalizan la calidad de los futuros embriones (Kirkegaard et al., 2012).

El reciente descubrimiento de la liberación de ADN nuclear al medio de cultivo durante el desarrollo embrionario (ni-PGT), así como la presencia de ADN en el líquido del blastocelo unido a las limitaciones de la biopsia embrionaria ha supuesto que se pongan en marcha un gran número de estudios que permitan esclarecer la utilidad clínica del ADN libre encontrado en el medio de cultivo (Hammond et al., 2016). Alrededor de un 8% de este ADN libre es de origen embrionario y aumenta a medida que avanza el desarrollo embrionario (Hammond et al., 2017; Vera-Rodríguez et al., 2018), aunque también se ha encontrado contaminación de ADN materno procedente de las células del cúmulus. El análisis de este ADN libre en el medio de cultivo podría ser útil para el desarrollo y la implantación en clínica de un método de screening no invasivo (niPGT-A) o mínimamente invasivo (miPGT-A) para el DGP, evitando así el impacto negativo que supondría la realización de la biopsia embrionaria en estadio de blastocisto para su potencial de implantación. El mecanismo por el cual el embrión libera ADN al medio que lo rodea en el cultivo in vitro no parece que esté del todo claro.

El estudio de nuevos biomarcadores metabolómicos en los procesos que acontecen desde la extracción de la muestra seminal y del ovocito evaluándose su calidad, pasando por la selección del mejor embrión hasta la implantación del mismo podría convertirse en una herramienta poderosa no invasiva para optimizar y mejorar los resultados en medicina reproductiva.

3. METABOLÓMICA

La metabolómica consiste en el estudio y la comparación de los metabolomas, es decir, la colección de todos los metabolitos (moléculas de bajo peso molecular) presentes en una célula, tejido u organismo en el momento de estudio que cambian con dinamismo en respuesta a señales físicas o químicas. En definitiva, la composición del metaboloma determina el estado fenotípico actual de una célula y cambia activamente en respuesta a estímulos celulares y extracelulares (Nicholson et al., 1999). Comprende los productos finales de la expresión

génica como lípidos, aminoácidos, péptidos, ácidos nucleicos, azúcares, alcoholes o ácidos orgánicos (Wishart, 2019). De este modo, la metabolómica proporciona información tanto sobre las relaciones genotipo-fenotipo como sobre las interacciones genotipo-ambiente (Uyar y Seli, 2014). En la misma línea, la metabolómica dirigida es la técnica que analiza metabolitos previamente identificados y de estructura conocida, así como su cuantificación (Calomarde González et al., 2016). Además, la caracterización de miles de metabolitos en una sola muestra permite el estudio de procesos biológicos completos y proporciona una huella química al medio donde se desarrolla el embrión (Hernández-Vargas et al., 2020). Algunos de los campos de interés para el estudio de la metabolómica en la medicina reproductiva se encuentran destinadas al diagnóstico de la calidad seminal; al análisis del líquido folicular para evaluar la calidad de los ovocitos; al estudio de los medios de cultivo en estadio de blastocisto tanto en fresco como vitrificados para evaluar la viabilidad, la ploidía y la calidad de los embriones; a valorar y predecir el éxito de la implantación a través del estudio de las interacciones moleculares entre el endometrio y el embrión.

3.1. METABOLÓMICA Y REPRODUCCIÓN MASCULINA

3.1.1 Metabolómica en los espermatozoides

El análisis metabolómico de los espermatozoides es complejo debido a que la presencia de plasma seminal puede interferir con el análisis metabolómico (Selvam et al., 2020). Sin embargo, estudios como el de Paiva et al. (2015) analizaron el metaboloma de los espermatozoides reportando aminoácidos, péptidos, lípidos, ácidos orgánicos, compuestos acíclicos alifáticos, carbohidratos y nucleótidos. Posteriormente, Reynolds et al. (2017) observaron que los perfiles metabolómicos de espermatozoides maduros e inmaduros revelaron diferencias en la composición lipídica en la fracción inmadura debido a la presencia de defectos morfológicos. En el caso de pacientes astenozoospermicos, las vías metabólicas de nucleósidos, aminoácidos esenciales, como el triptófano y la leucina, y azúcares estaban alteradas (Zhao et al., 2018). En sémenes criopreservados, estudios metabolómicos como el de Fu et al. (2019) mostraron una alteración del metabolismo de azúcares, además de la reducción de la motilidad del semen tras los procesos de congelación/descongelación. En pacientes normozoospermicos, Engel et al. (2019) determinaron las concentraciones de aminoácidos y azúcares con el objeto de identificar la concentración fisiológica de dichos metabolitos correlacionándolos con parámetros estándar del espermograma. Sin embargo, serán necesarios más estudios para defi-

AULA JOVEN

El estudio de la metabolómica para su aplicación en el campo de la fertilidad y calidad ovocitaria

nir el rango normal en las concentraciones de los metabolitos en las muestras seminales de hombres sanos, además de realizar más estudios metabolómicos en sémenes de pacientes subfértiles e infértiles.

3.1.2 Metabolómica en el plasma seminal

Diversos estudios metabolómicos aplicados al plasma seminal identificaron diferentes biomarcadores que podrían estar ligados a la infertilidad masculina, particularmente asociados a alteraciones como la motilidad, morfología y concentración espermática. En este orden, en pacientes astenozoospermicos se detectaron desregulaciones metabolómicas relacionadas con azúcares, lípidos y aminoácidos (Jayaraman et al., 2014; Zhang et al., 2015). Además, Tang et al. (2017) identificó un aumento de los niveles de ácidos oleico y palmítico y una menor concentración de valina, pudiéndose causar una disfunción de la membrana y comprometiendo así a la motilidad de los espermatozoides. Por otro lado, también se detectaron metabolitos alterados en pacientes teratozoospermicos. Concretamente, Mehrparvar et al. (2020) observaron que el ácido cítrico, colina, D-glucosa, mio-inositol, lactato y piruvato estaban significativamente sobreexpresados en estos pacientes. Sin embargo, el lactato, el citrato, la creatinina, el ácido α -cetoglutárico, la espermina y la putrescina, se observaron en niveles reducidos en el plasma seminal de pacientes oligoastenozoospermicos (Mumcu et al., 2019). En esta línea, Engel et al. (2019) informaron también de la correlación entre la concentración y la morfología de los espermatozoides, aunque en donantes sanos. En cambio, en pacientes oligozoospermicos, se identificaron niveles alterados de metabolitos como alanina, citrato, tirosina, fenilalanina, aspartato, colina, fructosa y mio-inositol (Gupta et al., 2011; Murgia et al., 2020). Resultados similares a los de Huang et al. (2019), que observaron una asociación entre la concentración espermática y los productos del metabolismo de ácidos grasos, lípidos y aminoácidos. Por otro lado, metabolitos como la fructosa, el citrato y aminoácidos ácidos, se propusieron como biomarcadores para pacientes infértiles idiopáticos (Jayaraman et al., 2014). Finalmente, estudios como Zhang et al. (2014) identificaron que la combinación de metabolitos urinarios como las carnitinas y el ácido aspártico fueron capaces de predecir la oligozoospermia, incluso metabolitos procedentes del plasma sanguíneo podían asociarse a pacientes con anomalías seminales y con disfunción eréctil (Zhou et al., 2016).

3.1.3 Metabolómica testicular

La metabolómica también permite estudiar el tejido testicular. Concretamente, en pacientes azoospermicos no obstructivos, el análisis del tejido testicular criopreservado reveló un

aumento en la concentración de la fosfocolina en pacientes con espermatogénesis normal sometidos a vasectomía, en comparación con los pacientes que mostraban defectos en la espermatogénesis (Aaronsen et al., 2010; Gilany et al., 2017, 2018). Además, Liu et al. (2014) identificaron metabolitos expresados diferencialmente en los túbulos seminíferos de pacientes azoospermicos no obstructivos y obstructivos.

La metabolómica permite investigar las causas moleculares de la infertilidad masculina. De este modo, la comprensión de los cambios moleculares y la identificación de biomarcadores en espermatozoides, plasma seminal, tejido testicular y otros fluidos biológicos ayudará a diagnosticar mejor la infertilidad masculina y a predecir los resultados reproductivos.

3.2. METABOLÓMICA Y REPRODUCCIÓN FEMENINA

3.2.1 Líquido folicular como biomarcador de la calidad de los ovocitos

El líquido folicular (FF) proporciona un microambiente óptimo y adecuado conteniendo los metabolitos esenciales para el crecimiento folicular y la maduración del ovocito. De este modo, si la composición metabólica del FF es conocida y se identifican aquellos metabolitos que son claves para el desarrollo óptimo del ovocito, se podría deducir la calidad del mismo. En la última década, numerosos estudios han realizado análisis específicos de moléculas de bajo peso molecular en el FF (Revelli et al., 2009). Piñero-Sagredo et al. (2010) estudiaron el perfil metabólico del FF en donantes de ovocitos menores de 35 años e identificaron una alta correlación entre las concentraciones de glucosa, lactato y piruvato, concluyéndose que el suministro de lactato y piruvato como fuente de energía tenía un papel importante en la maduración de los ovocitos. Además, observaron una fuerte conexión entre la vía glucolítica y la síntesis de ácidos grasos, siendo más fuerte en las donantes más jóvenes, donde las tasas de fertilización mejoraban. Además, Wallace et al. (2012) investigaron la relación entre el perfil metabólico del FF humana, el potencial de desarrollo de los ovocitos y el resultado de la implantación. Aquellos ovocitos que no fecundaban tenían mayores niveles de glucosa y lipoproteínas de alta densidad (HDL), y menores niveles de lactato, colina y fosfocolina en el FF. Por otro lado, Petro et al. (2012) investigaron la presencia de sustancias químicas disruptoras endocrinas en el líquido folicular humano observando un impacto negativo en el desarrollo de los ovocitos in vivo en términos de bajas tasas de fecundación y una menor posibilidad de que el ovocito se convirtiera en un embrión de alta calidad. En pacientes con fallos recurrentes

en FIV, Xia et al. (2014) encontraron que estas pacientes mostraban niveles elevados de los aminoácidos valina, treonina, isoleucina, cisteína, serina, prolina, alanina, fenilalanina, lisina, metionina y ornitina; y niveles reducidos de ácido dicarboxílico y colesterol. Por otro lado, la alteración de la calidad de los ovocitos en pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP) también se ha relacionado con niveles elevados de factor de necrosis tumoral alfa en el FF e interleucinas (Dumesic et al., 2015). Zhang et al. (2018) investigaron los componentes del FF y cómo se modificaban con el envejecimiento. Concluyeron que determinadas hormonas, licitina, lipofosfolípidos y fragmentos de degradación de proteínas se expresaban de manera significativamente diferente en el grupo de mayor edad. Asimismo, tras realizar un análisis metabólico del FF, Zhang et al. (2020) observaron que, al aumentar la edad de las pacientes, se producen cambios significativos en el metabolismo de los lípidos que afectan al desarrollo de los ovocitos y provocan una disminución de su fertilidad. En pacientes con endometriosis, Karaer et al. (2018) observaron que los perfiles metabólicos de estas pacientes eran diferentes con respecto a pacientes sin esta patología. Encontraron niveles elevados estadísticamente de lactato, β -glucosa, piruvato y valina. En el caso de pacientes con obesidad sometidas a tratamientos de FIV, grupos de investigación como Ruebel et al. (2019) y Song et al. (2020), concluyeron que existe una expresión diferencial de metabolitos proporcionando un mecanismo de patogénesis, lo cual explica la disminución en el desarrollo de ovocitos en mujeres con obesidad. Más recientemente, Yang et al. (2020) observaron perfiles metabólicos diferentes durante las distintas fases del desarrollo folicular.

Por tanto, estos metabolitos relacionados con el desarrollo folicular podrían convertirse en posibles dianas terapéuticas y de detección para promover el estudio de los ovocitos y proporcionar una base científica para comprender el entorno del desarrollo de los mismos con el fin de mejorar los resultados FIV.

3.3 METABOLÓMICA DIRIGIDA A LA SELECCIÓN DE EMBRIONES

Identificar el embrión con mayor potencial de implantación y establecer un embarazo evolutivo que proporcione un recién nacido vivo y sano en casa es el objetivo primordial en la reproducción humana asistida. Debido a las limitaciones actuales en la determinación de los embriones con mayor potencial a través de la evaluación morfológica, surgen nuevos enfoques complementarios no invasivos para la evaluación del embrión, como el análisis del perfil metabólico.

3.3.1 Biomarcadores de interés

Se aplican varias técnicas para analizar e identificar biomarcadores específicos, sus proporciones y sus concentraciones en los medios de cultivo condicionados (Zmuidinaite et al., 2021). La elección de la técnica dependerá del tipo de metabolito que deseemos medir, de la sensibilidad, del pretratamiento que requiera, del tiempo en la obtención de resultados y de los costes. Sánchez-Rivas et al. (2012) identificaron el caproato y el sulfato de androsterona como biomarcadores para diferenciar entre embriones euploides y aneuploides. Además, el aumento de la concentración de formiato a glicina y la disminución de la proporción de citrato a alanina era indicativo de embarazo intrauterino (Wallace et al., 2014). Asimismo, Zhao et al. (2013) asociaron los niveles de piruvato de sodio y fenilalanina con el potencial de implantación del embrión. También se observó que la expresión diferencial de isoformas de gonadotropina coriónica humana (hCG) e interleucina (IL) 6, factor de células madre (SCF) e interferón (IFN) $\alpha 2$ podría pronosticar el éxito del embrión (Butler et al., 2013; Domínguez et al., 2015). Recientemente, Hou et al. (2020) detectaron la presencia de determinados aminoácidos que podrían predecir el potencial de implantación embrionario.

3.3.2 Metabolómica de los medios de cultivo condicionados en estadio de blastocisto

Seli et al. (2007) llevaron a cabo el primer estudio de metabolómica de los medios de cultivo de embriones y concluyeron que los embriones con mayor potencial reproductivo tienen un impacto diferente en el medio de cultivo que aquellos embriones con menor potencial (Scott et al., 2008). Posteriormente, Li et al. (2015) investigó los perfiles metabólicos como técnica complementaria y no invasiva al sistema de clasificación por morfología para predecir el resultado de implantación en ciclos de embriones vitrificados. Concluye que el uso de ambas técnicas proporciona un resultado más objetivo que utilizando exclusivamente la evaluación morfológica. Del mismo modo, Bracewell-Milnes et al. (2017) sostienen que las tecnologías metabolómicas dirigidas al estudio de los medios de cultivo condicionados podrían predecir la viabilidad de los embriones individuales y la tasa de implantación mejor que la morfología embrionaria estándar (Li et al., 2015). Además, la detección y el estudio de biomarcadores moleculares en los medios de cultivo podrían reflejar diferencias fisiológicas entre embriones morfológicamente similares (Abreu et al., 2020). Sin embargo, los datos obtenidos no mostraron evidencia de que el uso de la metabolómica fuera capaz de mejorar los resultados reproductivos más importantes, como el embarazo clínico y las tasas de nacidos vivos. Estos resultados estaban en consonancia con otros estudios realizados en

años anteriores, como Vergouw et al. (2012, 2014) en el que no muestran diferencias significativas en la tasa de nacidos vivos después de realizar la selección embrionaria con ambas técnicas. A las mismas conclusiones llegaron Kirkegaard et al. (2014), los cuales observaron que el perfil metabólico del medio de cultivo de embriones de los días 3 y 5 no predice el resultado del embarazo en pacientes con buen pronóstico. Un reciente metanálisis expone que no hay evidencia clara (calidad baja o muy baja de la evidencia) que demuestre que la evaluación metabolómica de los embriones antes de la implantación tenga un efecto significativo sobre las tasas de nacidos vivos, embarazo en curso, aborto espontáneo, embarazo múltiple, embarazo ectópico o anomalías fetales (Siristatidis et al., 2018). Por otro lado, Zorina et al. (2017) estudiaron el perfil metabólico en medios de cultivo de embriones en estadio de blastocisto y concluyeron que los medios de cultivo mostraron perfiles metabólicos distintos entre embriones que posteriormente conseguían implantar de los que no; sin embargo, no demostraron diferencias significativas entre embriones euploides y aneuploides. Por el contrario, Liang et al. (2019) realizaron un estudio prospectivo que sugiere que las anomalías cromosómicas dejan una huella en los medios de cultivo condicionados. Además, los resultados fueron consistentes con las pruebas de DGP-A realizadas posteriormente. Asimismo, Cabello-Pinedo et al. (2020) sostienen la presencia de diferencias en las concentraciones de metabolitos en los medios de cultivo condicionados entre los embriones euploides y aneuploides, resultados que estaban en concordancia con los análisis de DGP posteriores, identificando la presencia de biomarcadores potenciales para su uso en clínica y demostrando el poder de la metabolómica en la FIV como herramienta no invasiva para la selección precisa de embriones euploides.

3.3.3 Determinación metabolómica directa y no invasiva en gametos y embriones

¿El uso combinado de imágenes metabólicas basadas en microscopía de imágenes por fluorescencia (FLIM) proporciona un enfoque factible y seguro para la evaluación embrionaria no invasiva? Un metabolismo óptimo es clave para la viabilidad del embrión, por lo que su estudio sugiere utilidad potencial en las TRA para ayudar a seleccionar embriones de alta calidad. Las imágenes metabólicas basadas en autofluorescencia de coenzimas como NADH y FAD, fundamentales para la respiración celular y la glucólisis, pueden detectar con sensibilidad alteraciones metabólicas significativas en ovocitos y embriones en respuesta a variaciones ambientales como cambios en el contenido de nutrientes y gases en el medio de cultivo (Sanchez et al., 2019). En este sentido, Sanchez et al. (2018) evaluó eficazmente la función mitocondrial en

ovocitos de ratones con disfunción metabólica grave y leve. Asimismo, en embriones de ratón, Seidler et al. (2020) observaron que las imágenes metabólicas basadas en FLIM podían detectar cambios metabólicos severos inducidos por hipoxia en las diferentes etapas del desarrollo embrionario. En el caso de embriones humanos, Venturas et al. (2022) descubrieron que FLIM es lo suficientemente sensible como para detectar diferencias metabólicas significativas entre blastocistos durante el desarrollo embrionario, incluso había heterogeneidad metabólica dentro del mismo blastocisto, observándose diferencias entre la masa celular interna (MCI), el trofoectodermo (TE) y las porciones de blastocistos que eclosionan dentro y fuera de la zona pelúcida, así como variaciones metabólicas sustanciales entre blastocistos de los mismos y entre diferentes pacientes. En la misma línea, Shah et al. (2022) detectaron firmas metabólicas significativas entre blastocistos euploides y aneuploides, en los cuales previamente se evaluó la ploidía mediante PTG-A. Sin embargo, en ambos estudios (Shah et al., 2022; Venturas et al., 2022) los blastocistos eran descartados, de modo que pueden diferir metabólicamente de los blastocistos no descartados.

Por lo tanto, aunque se requieran de más estudios, FLIM podría considerarse como una herramienta prometedora para la evaluación de la calidad del embrión y proporcionar una evidencia alentadora para su uso en investigaciones científicas y para aplicaciones clínicas.

3.4 METABOLÓMICA APLICADA A LA RECEPTIVIDAD ENDOMETRIAL Y A LA IMPLANTACIÓN EMBRIONARIA

El éxito de la implantación del embrión requiere de la coordinación de una serie de acontecimientos clave como una cascada de señalización de mecanismos moleculares regulados por moduladores endocrinos, paracrinos y autocrinos de origen embrionario y materno (Hernández-Vargas et al., 2020). A pesar de los avances en las Técnicas de Reproducción Asistida (TRA), el fallo repetido de implantación sigue afectando a numerosas parejas infértiles. Por tanto, la selección de embriones viables y el estudio del fenotipo endometrial para la transferencia sigue siendo crucial para mejorar las posibilidades de implantación. Los avances en Biología de sistemas, Bioinformática y en las "ómicas" permiten realizar un enfoque diferente e interesante acerca de las interacciones que se producen en el momento de la implantación entre el embrión y las células endometriales maternas, conocer el instante óptimo para efectuar la implantación (ventana de implantación) o comprender las causas de los fallos de implantación u otras patologías. (Haouzi et al., 2011; Altmae et al., 2012). Sin

AULA JOVEN

El estudio de la metabolómica para su aplicación en el campo de la fertilidad y calidad ovocitaria

embargo, la aplicación de la metabolómica en la búsqueda de nuevos biomarcadores de la receptividad endometrial es aún insuficiente. En particular, además de la presencia de nucleósidos, aminoácidos y carbohidratos, el fluido endometrial contiene lípidos, entre los que destacan, los endocannabinoides, los esfingolípidos y los eicosanoides (Sordelli et al., 2012). Además, varios estudios han destacado el papel de algunos lípidos específicos como las prostaglandinas (PG) en la receptividad endometrial y en la implantación embrionaria proponiéndose como biomarcadores no invasivos del estado endometrial para predecir el éxito del embarazo (Vilella et al., 2013; Braga et al., 2019). De este modo, la producción desregulada de PG aparece en pacientes con trastornos endometriales o en pacientes con fallos repetidos de implantación sometidas a FIV (Achache et al., 2010; Catalano et al., 2011). Asimismo, Li et al. (2019) detectaron alteraciones en los niveles de lípidos relacionados con afectaciones de la receptividad endometrial y la implantación temprana del embrión. En este sentido, Matorras et al. (2020) realizan un estudio comparativo de los perfiles lipídicos obteniendo una firma lipídica predictiva en el líquido endometrial en ciclos de FIV implantativos y no implantativos. Además, Harden et al. (2021) observaron la presencia de esfingolípidos, PG y ácido hialurónico durante y tras la decidualización, dando lugar a una reprogramación celular y a la adquisición de un fenotipo secretor, esencial para la implantación embrionaria.

A pesar de los continuos avances en metabolómica, los numerosos biomarcadores identificados y los postulados sobre viabilidad embrionaria y receptividad endometrial, muchos estudios aún no se han reproducido ni la metabolómica se ha trasladado a la práctica clínica diaria. Por lo tanto, es necesario unificar criterios de estudio para estudiar las interacciones embrión-endometrio durante la implantación y así crear una plataforma metabolómica consistente y multicéntrica que pueda aportar datos de marcadores expresados de forma diferencial entre los embriones que dan lugar a un resultado reproductivo satisfactorio o a un fallo de implantación con valor clínico (Hernández-Vargas et al., 2020).

4. CONCLUSIONES

La Reproducción Asistida se dirige hacia una mejora de la sociedad. En el Congreso ASEBIR 2021, Antonio Urries dijo: "No se tratará de seleccionar un embrión sano, sino de eliminar la mutación que origine la enfermedad". Sin embargo, hasta que la edición genética se convierta en una realidad y en una herramienta segura, la metabolómica es un área prometedora

de la que puede obtenerse una amplia información adicional sobre el comportamiento de los embriones. La investigación actual en torno al análisis metabolómico está en sus primeras fases y, según la evidencia actual, no se puede demostrar una eficacia significativa de la metabolómica para mejorar los resultados en las TRA (Siristatidis et al., 2021). Actualmente, existe una escasez en cuanto al número de estudios metabolómicos en el campo de la fertilidad e inconsistencias en los distintos hallazgos. Por lo tanto, ensayos controlados aleatorios (ECA) más grandes y bien diseñados sobre la evaluación metabolómica de muestras seminales, ovocitos, embriones y endometrio podrían lograr una mayor comprensión a nivel molecular sobre la infertilidad permitiendo determinar su efectividad como técnica complementaria. Asimismo, el auge de la Bioinformática, el almacenamiento masivo de datos conocido como Big Data y los enfoques de Biología de sistemas nos permite traducir los resultados en forma de nuevas terapias con la finalidad de mejorar la atención al paciente y proporcionarles una medicina personalizada. Además, la medicina reproductiva se beneficiaría de evaluaciones más precisas, cuantitativas, rápidas, efectivas y no invasivas para predecir el éxito en las TRA, reducir los embarazos múltiples y mejorar aún más las tasas de embarazo y de recién nacido vivo.

BIBLIOGRAFÍA

Aaronson DS, Iman R, Walsh TJ, Kurhanewicz J, Turek PJ A novel application of 1H magnetic resonance spectroscopy: Non-invasive identification of spermatogenesis in men with non-obstructive azoospermia. *Human Reproduction*. 2010; 25:847-852.

Abreu CM, Thomas V, Knaggs P, Bunkheila A, Cruz A, Teixeira SR, et al. Noninvasive molecular assessment of human embryo development and implantation potential. *Biosens Bioelectron*. 2020; 157:1-9.

Achache H, Tsafirir A, Prus D, Reich R, Revel A. Defective endometrial prostaglandin synthesis identified in patients with repeated implantation failure undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2010; 4:1271-1278.

Ajduk A., Zernicka-Goetz M. Control de calidad del desarrollo embrionario. *Mol. Áspid. Medicina*. 2013; 34: 903-918.

Altmae S, Reimand J, Hovatta O, Zhang P, Kere J, Laik T, et al. Research resource: interactome of human embryo implantation: identification of gene expression pathways, regulation, and integrated regulatory networks. *Mol Endocrinol*. 2012; 1:203-217.

AULA JOVEN

El estudio de la metabolómica para su aplicación en el campo de la fertilidad y calidad ovocitaria

Bernal-Ruiz M. L. La era de las ciencias ómicas; Colegio Oficial de Farmacéuticos de Aragón. 2015.

Bracewell-Milnes T, Saso S, Abdalla H, Nikolau D, Norman-Taylor J, Johnson M, et al. Metabolomics as a tool to identify biomarkers to predict and improve outcomes in reproductive medicine: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2017; 23:723-736.

Braga DPAF, Borges E, Jr GAT, Montani DA, Setti AS, Zanetti BF, et al. Lipidomic profile as a noninvasive tool to predict endometrial receptivity. *Mol Reprod Dev*. 2019; 2:145-155.

Butler SA, Luttoo J., Freire MOT, Abban TK, Borrelli PTA, Iles RK. Human Chorionic Gonadotropin (hCG) en el secretome of cultured embryos. *Sci Reprod*. 2013; 20: 1038-1045.

Cabello-Pinedo S, Abdulla H, Seth-Smith ML, Escriba M, Crespo J, Munne S, et al. A novel non-invasive metabolomics approach to screen embryos for aneuploidy. *Fertil Steril*. 2020.

Calomarde González C, Carmona Saborido L, Guerra JI, Gutiérrez PD, Santana Martín A, Domingo del Pozo J. Técnicas invasivas y no invasivas en el diagnóstico de embriones humanos. *Rev. Iberoam. Fert Rep Hum*. 2016; 33; 67-72.

Catalano RD, Wilson MR, Boddy SC, Jabbour HN. Comprehensive expression analysis of prostanoid enzymes and receptors in the human endometrium across the menstrual cycle. *Mol Hum Reprod*. 2011; 3:182-192.

Criterios ASEBIR de Valoración Morfológica de Oocitos, Embriones Tempranos y Blastocistos Humanos. 3ª Edición. 2015.

Cruz M, Gadea B, Garrido N, Pedersen KS, Martínez M, Pérez-Cano I, et al. Embryo quality, blastocyst and ongoing pregnancy rates in oocyte donation patients whose embryos were monitored by time-lapse imaging. *J Assist Reprod Genet*. 2011; 28:569-573.

Dal Canto M, Cotichio G, Mignini Renzini M, Ponti E De, Novara PV, Brambillasca F, et al. Cleavage kinetics analysis of human embryos predicts development to blastocyst and implantation. *Reprod Biomed Online*. 2012; 25:474-480.

De los Santos MJ, Apter S, Cotichio G, Debrock S, Lundin K, Plancha CE, et al. ESHRE Guideline Group on Good Practice in IVF Labs., *Hum Reprod*. 2016; 31: 685-6.

Domínguez F., Meseguer M., Aparicio-Ruiz B., Piqueras P., Quiñero A., Simón C. Nueva estrategia para diagnosticar el po-

tencial de implantación embrionaria mediante la combinación de tecnologías de proteómica y time-lapse. *Fertil Steril*. 2015; 104: 908-914.

Dumesic DA, Meldrum DR, Katz-Jaffe MG, Krisner RL, Schoolcraft WB. Oocyte environment: follicular fluid and cumulus cells are critical for oocyte health. *Fertil Steril*. 2015; 103:303-16.

Engel KM, Baumann S, Rolle-Kampczyk U, Schiller J, von Bergen M, Grunewald S. Metabolomic profiling reveals correlations between spermogram parameters and the metabolites present in human spermatozoa and seminal plasma. *PLoS One*. 2019; 14:1-27.

Fu L, Liu Y, An Q, Zhang J, Tong Y, Zhou F, et al. Glycolysis metabolic changes in sperm cryopreservation based on a targeted metabolomic strategy. *Int J Clin Exp Pathol*. 2019; 12:1775-1781.

Gilany K, Mani-Varnosfaderani A, Minai-Tehrani A, Mirzajani F, Ghassempour A, Sadeghi MR, et al. Untargeted metabolomic profiling of seminal plasma in nonobstructive azoospermia men: A noninvasive detection of spermatogenesis. *Biomedical Chromatography*. 2017; 31:1-10.

Gilany K, Jafarzadeh N, Mani-Varnosfaderani A, Minai-Tehrani A, Sadeghi MR, Darbandi M, et al. Metabolic fingerprinting of seminal plasma from non-obstructive azoospermia patients: Positive versus negative sperm retrieval. *Journal of Reproduction and Infertility*. 2018; 19:109-114.

Gupta A, Mahdi AA, Ahmad MK, Shukla KK, Jaiswer SP, Shankhwar SN. 1H NMR spectroscopic studies on human seminal plasma: A probative discriminant function analysis classification model. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2011; 54: 106-113.

Gutiérrez-Aguilar R; Frigolet-Vázquez ME. Ciencias ómicas, ¿cómo ayudan a las ciencias de la salud?; Revista digital universitaria. 2017.

Hammond ER, Shelling AN, Cree LM. Nuclear and mitochondrial DNA in blastocoele fluid and embryo culture medium: evidence and potential clinical use. *Hum.Reprod*. 2016; 31:1653-1661.

Hammond ER, McGillivray BC, Wicker SM, Peek JC, Shelling AN, Stone P, et al. Characterizing nuclear and mitochondrial DNA in spent embryo culture media: genetic contamination identified. *Fertil Steril*. 2017; 107:220-228.

AULA JOVEN

El estudio de la metabolómica para su aplicación en el campo de la fertilidad y calidad ovocitaria

Haouzi D, Dechaud H, Assou S, Monzo C, de Vos J, Hamamah S. Transcriptome analysis reveals dialogues between human trophoctoderm and endometrial cells during the implantation period. *Hum Reprod*. 2011; 6:1440–1449.

Harden SL, Zhou J, Gharanei S, Diniz-da-Costa M, Lucas ES, Cui L, et al. Análisis exometabolómico de la decidualización de células estromales y perivasculares endometriales humanas. *Front Cell Dev Biol*. 2021; 9: 626619.

Hernández-Vargas P, Muñoz M, Domínguez F. Identifying biomarkers for predicting successful embryo implantation: Applying single to multi-OMICs to improve reproductive outcomes. *Hum Reprod Update*. 2020; 26:264–301.

Huang Q, Liu L, Wu Y, Wang X, Luo L, Nan B, et al. Seminal plasma metabolites mediate the associations of multiple environmental pollutants with semen quality in Chinese men. *Environment International*. 2019; 132.

Huo P, Zhu Y, Liang C, Yao J, Le J, Qin L, et al. La elaboración de perfiles de aminoácidos no invasivos del medio de cultivo de embriones mediante HPLC se correlaciona con el potencial de implantación de embriones en mujeres sometidas a fertilización in vitro. Parte delantera. *Physiol*. 2020; 11: 405.

Itmae S, Reimand J, Hovatta O, Zhang P, Kere J, Laisk T, et al. Research resource: interactome of human embryo implantation: identification of gene expression pathways, regulation, and integrated regulatory networks. *Mol Endocrinol*. 2012; 1:203–217.

Jayaraman V, Ghosh S, Sengupta A, Srivastava S, Sonawat HM, Narayan PK. Identification of biochemical differences between different forms of male infertility by nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2014; 31:1195–1204.

Kang HJ, Melnick AP, Stewart JD, Xu K, Rosenwaks Z. Examen genético previo a la implantación: ¿Quién se beneficia? *Fertil Steril*. 2016; 106: 597–602.

Karaer A, Tuncay G, Mumcu A, Dogan B. Análisis metabolómico del líquido folicular en mujeres con endometriosis ovárica sometidas a FIV. *Biología de sistemas en Medicina reproductiva*. 2019; 65:1, 39–47.

Kirkegaard K, Hindkjaer JJ, Grøndahl ML, Kesmodel US, Ingerslev HJ. A randomized clinical trial comparing embryo culture in a conventional incubator with a time-lapse incubator. *J Assist Reprod Genet*. 2012; 29:565–572.

Kirkegaard K, Svane AS, Nielsen JS, Hindkjaer JJ, Nielsen NC, Ingerslev HJ. Nuclear magnetic resonance metabolomic profiling of Day 3 and 5 embryo culture medium does not predict pregnancy outcome in good prognosis patients: a prospective cohort study on single transferred embryos. *Hum Reprod*. 2014; 29:2413–20.

Li J, Gao Y, Guan L, Zhang H, Chen P, Gong X, et al. Perfiles lipídicos del endometrio periimplantario en pacientes con aumento prematuro de progesterona en la fase folicular tardía. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104: 5555–5565.

Li X, Xu Y, Fu J, Zhang WB, Liu SY, Sun XX. Non-invasive metabolomic profiling of embryo culture media and morphology grading to predict implantation outcome in frozen-thawed embryo transfer cycles. *J Assist Reprod Genet*. 2015; 32:1597–605.

Liang B, Gao Y, Xu J, Song Y, Xuan L, Shi T, et al. Raman profiling of embryo culture medium to identify aneuploid and euploid embryos. *Fertil Steril*. 2019; 111:753–762.

Matorras R, Martínez-Arranz I, Arretxe E, Iruarrizaga-Lejarreta M, Corral B, Ibañez-Perez J, et al. El lipidoma del líquido endometrial difiere entre los ciclos de FIV implantativos y no implantativos. *J Assist Reprod Genet*. 2020; 37: 385–394.

Mehrpour B, Chashmian S, Nobakht F, Amini M, Javidi A, Minai-Tehrani A, et al. Metabolic profiling of seminal plasma from teratozoospermia patients. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2020; 178.

Meseguer M, Herrero J, Tejera A, Hilligsøe KM, Ramsing NB, Remohí J. The use of morphokinetics as a predictor of embryo implantation. *Hum Reprod*. 2011; 26:2658–71.

Mumcu A, Karaer A, Dogan B, Tuncay G. Metabolomics analysis of seminal plasma in patients with idiopathic Oligoastheno-teratozoospermia using high-resolution NMR spectroscopy. *Andrology*. 2019; 1–7.

Murgia F, Corda V, Serrenti M, Usai V, Santoru ML, Hurt KJ, et al. Seminal fluid metabolomic markers of oligozoospermic infertility in humans. *Metabolites*. 2020; 10: 64.

Nakahara T, Iwase A, Goto M, Harata T, Suzuki M, Ienaga M, et al. Evaluation of the safety of time-lapse observations for human embryos. *J Assist Reprod Genet*. 2010; 27:93–96.

Nicholson JK, Lindon JC, Holmes E. “Metabonomics”: Understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analy-

sis of biological NMR spectroscopic data. *Xenobiotica*, 1999; 29:1181–1189.

Paiva C, Amaral A, Rodriguez M, Canyellas N, Correig X, Ballescà et al. Identification of endogenous metabolites in human sperm cells using proton nuclear magnetic resonance (1H NMR) spectroscopy and gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS). *Andrology*. 2015; 3:496–505.

Petro EM, Leroy JL, Covaci A, Fransen E, De Neubourg D, Dirtu AC, et al. Endocrine-disrupting chemicals in human follicular fluid impair in vitro oocyte developmental competence. *Hum Reprod*. 2012; 27:1025–33.

Piñero-Sagredo E, Nunes S, de Los Santos MJ, Celda B, Esteve V. NMR metabolic profile of human follicular fluid. *NMR Biomed*. 2010; 23:485–95.

Revelli A, Delle Piane L, Casano S, Molinari E, Massobrio M, Rinaldo P. Follicular fluid content and oocyte quality: from single biochemical markers to metabolomics. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009; 7:40.

Reynolds S, Calvert SJ, Paley MN, Pacey AA. 1H magnetic resonance spectroscopy of live human sperm. *Molecular Human Reproduction*. 2017; 23:441–451.

Ruebel ML, Piccolo BD, Mercer KE, Pack L, Moutos D, Shankar K, et al. Obesity leads to distinct metabolomic signatures in follicular fluid of women undergoing in vitro fertilization. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2019; 316:383–396.

Sánchez Ribas I, Domínguez F, Simon C. Metabolómica y reproducción asistida. *ASEBIR*. 2010.

Sánchez-Ribas I, Riqueros M, Vime P, Puchades-Carrasco L, Jönsson T, Pineda-Lucena A, et al. Differential metabolic profiling of non-pure trisomía 21 embriones humanos preimplantatorios. *Fertil Steril*. 2012; 98: 1152–1157.

Sanchez T, Wang T, Pedro MV, Zhang M, Esencan E, Sakkas D, et al. Metabolic imaging with the use of fluorescence lifetime imaging microscopy (FLIM) accurately detects mitochondrial dysfunction in mouse oocytes. *Fertil Steril*. 2018; 110:1387–1397.

Sanchez T, Venturas M, Aghvami SA, Yang X, Fraden S, Sakkas D, et al. Combined noninvasive metabolic and spindle imaging as potential tools for embryo and oocyte assessment. *Hum Reprod*. 2019; 34:2349–2361.

AULA JOVEN

El estudio de la metabolómica para su aplicación en el campo de la fertilidad y calidad ovocitaria

Scott R, Seli E, Miller K, Sakkas D, Scott K, Burns DH. Noninvasive metabolomic profiling of human embryo culture media using Raman spectroscopy predicts embryonic reproductive potential: a prospective blinded pilot study. *Fertil Steril*. 2008; 90:77–83.

Seidler EA, Sanchez T, Venturas M, Sakkas D, Needleman DJ. Non-invasive imaging of mouse embryo metabolism in response to induced hypoxia. *J Assist Reprod Genet*. 2020; 37:1797–1805.

Seli E, Sakkas D, Scott R, Kwok SC, Rosendahl SM, Burns DH. Noninvasive metabolomic profiling of embryo culture media using Raman and near-infrared spectroscopy correlates with reproductive potential of embryos in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2007; 88:1350–7.

Selvam P, Kumar M, Renata F, Ashok A, Ralf H. (2020). Proteomics and metabolomics-Current and future perspectives in clinical andrology. *Andrologia*. 2020.

Shah JS, Venturas M, Sanchez TH, Penzias AS, Needleman DJ, Sakkas D. La microscopía de imágenes de por vida de fluorescencia (FLIM) detecta diferencias en las firmas metabólicas entre blastocistos humanos euploides y aneuploides. *Reprod Hum*. 2022.

Siristatidis CS, Sertedaki E, Vaidakis D, Varounis C, Trivella M. Metabolomics para mejorar los resultados del embarazo en mujeres sometidas a tecnologías de reproducción asistida. Base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas. 2018, número 3.

Siristatidis C, Dafopoulos K, Papapanou M, Stavros S, Pouliakis A, Eleftheriades A, et al. ¿Por qué la metabolómica hasta ahora no ha logrado contribuir de manera eficiente a la mejora de los resultados de la reproducción asistida? La respuesta a través de una revisión de la mejor evidencia actual disponible. *Diagnóstico*. 2021; 11:1602.

Song J, Xiang S, Pang C, Guo J, Sun Z. Metabolomic alterations of follicular fluid of obese women undergoing in-vitro fertilization treatment. *Sci Rep*. 2020; 10:5968.

Sordelli MS, Beltrame JS, Cella M, Gervasi MG, Perez Martinez S, Burdet J, et al. Interaction between lysophosphatidic acid, prostaglandins and the endocannabinoid system during the window of implantation in the rat uterus. *PLoS One*. 2012; 9.

Tang B, Shang X, Qi H, Li J, Ma B, An G, et al. Metabonomic analysis of fatty acids in seminal plasma between healthy and asthenozoospermic men based on gas chromatography mass spectrometry. *Andrologia*. 2017; 49:1–13.

AULA JOVEN

El estudio de la metabolómica para su aplicación en el campo de la fertilidad y calidad ovocitaria

Uyar A, Seli E. Metabolomic assessment of embryo viability. *Semin Reprod Med.* 2014; 2:141–152.

Venturas M, Shah JS, Yang X, Sanchez TH, Conway W, Sakkas D, et al. Metabolic state of human blastocysts measured by fluorescence lifetime imaging microscopy. *Hum Reprod.* 2022; 283.

Vera-Rodriguez M, Diez-Juan A, Jimenez-Almazan J, Martinez S, Navarro R, Peinado V, et al. Origin and composition of cell-free DNA in spent medium from human embryo culture during preimplantation development. *Hum Reprod.* 2018; 33:745-756.

Vergouw CG, Kieslinger DC, Kosteljik EH, Botros LL, Schats R, Hompes PG, et al. Day 3 embryo selection by metabolomic profiling of culture medium with near-infrared spectroscopy as an adjunct to morphology: a randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2012; 27:2304-11.

Vergouw CG, Heymans MW, Hardarson T, Sfontouris IA, Economou KA, Ahlström A, et al. No evidence that embryo selection by near-infrared spectroscopy in addition to morphology is able to improve live birth rates: results from an individual patient data meta-analysis. *Hum Reprod.* 2014; 29:455-61.

Vilella F, Ramirez L, Berlanga O, Martinez S, Alama P, Meseguer M, et al. PGE2 and PGF2alpha concentrations in human endometrial fluid as biomarkers for embryonic implantation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 10:4123–4132.

Wallace M, Cottell E, Gibney MJ, Cullinane J, McAuliffe FM, Wingfield M, et al. An investigation into the relationship between the metabolic profile of follicular fluid, oocyte developmental potential, and implantation outcome. *Fertil Steril.* 2012; 97:1078-84.

Wallace M, Cottell E, Cullinane J, McAuliffe FM, Wingfield M, Brennan L. El perfil metabólico basado en RMN de 1H del medio embrionario gastado del día 2 se correlaciona con el potencial de implantación. *Syst Biol Reprod.* 2014; 60: 58–63.

Wishart DS. Metabolomics for Investigating Physiological and Pathophysiological processes. *Physiol Rev.* 2019; 99:1819–1875.

Xia L, Zhao X, Sun Y, Hong Y, Gao Y, Hu S. Metabolomic profiling of human follicular fluid from patients with repeated failure of in vitro fertilization using gas chromatography/mass spectrometry. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014; 7:7220-9.

Yang J, Feng T, Li S, Zhang X, Qian Y. El líquido folicular humano muestra diversos perfiles metabólicos en diferentes etapas de desarrollo del folículo. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020; 18:74.

Zhang J, Mu X, Xia Y, Martin FL, Hang W, Liu L, et al. Metabolomic analysis reveals a unique urinary pattern in normozoospermic infertile men. *Journal of Proteome Research.* 2014; 13:3088–3099.

Zhang X, Diao R, Zhu X, Li Z, Cai Z. Metabolic characterization of asthenozoospermia using nontargeted seminal plasma metabolomics. *Clinica Chimica Acta.* 2015; 450:254–261.

Zhang XX, Yu Y, Sun ZG, Song JY, Wang AJ. Metabolomic analysis of human follicular fluid: potential follicular fluid markers of reproductive aging. *J Pak Med Assoc.* 2018; 68:1769-1781.

Zhang X, Wang T, Song J, Deng J, Sun Z. Estudio sobre los componentes de la metabolómica del líquido folicular a diferentes edades según el metabolismo de los lípidos. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020; 18:42.

Zhao Q, Yin T, Peng J, Zou Y, Yang J, Shen A, et al. Perfilado metabólico no invasivo de medios de cultivo de embriones humanos utilizando una espectroscopia simple adjunta a la morfología para la evaluación de embriones IVF. *Int. J. Mol. Sci.* 2013; 14: 6556–6570.

Zhao K, Zhang J, Xu Z, Xu Y, Xu A, Chen W, et al. Metabolomic profiling of human spermatozoa in idiopathic Asthenozoospermia patients using gas chromatography-mass spectrometry. *BioMed Research International.* 2018; 1–8.

Zhou X, Wang Y, Yun Y, Xia Z, Lu H, Luo J, et al. A potential tool for diagnosis of male infertility: Plasma metabolomics based on GC-MS. *Talanta.* 2016; 147:82–89.

Zmuidinaite R, Sharara FI, Iles RK. Avances actuales en la elaboración de perfiles no invasivos de los medios de cultivo de embriones Secretome. *Int J Mol Sci.* 2021; 22: 2513.

Zorina IM, Eldarov CM, Yarigina SA, Makarova NP, Trofimov DY, Smolnikova VY, et al. Metabolomic profiling in culture media of day-5 human embryos. *Biomed Khim.* 2017; 63:385-391.

Changing fertility care for generations to come

At CooperSurgical, we are on an ambitious journey to change fertility care. We strive to be the best partner for fertility clinics around the world by collaborating closely to utilize technologies and services that standardize and optimize clinical workflows. To work closely to utilize the potential of digital platforms, artificial intelligence and knowledge-sharing. And to break down the barriers that are standing in the way of parenthood. This way, we believe that together we can change fertility care. And not just today, but for #GenerationsToCome.

Read our perspective on changing fertility care for generations to come and much more on forgenerationstocome.net





ASEBIR

Asociación para el Estudio de la
Biología de la Reproducción

NOTICIAS

ASAMBLEA GENERAL ORDINARIA DE SOCIOS 2022

Os recordamos que este año, la Asamblea General Ordinaria de Socios, **NO se ha celebrado durante el Congreso de la SEF**, como hemos hecho en años anteriores. Este año la Asamblea **se celebrará la tarde del 12 de noviembre en Madrid**, coincidiendo con la celebración de la 8ª Edición del Examen de certificación ASEBIR.

Estad atentos a nuestros correos y notificaciones de la App, donde os mantendremos informados de la ubicación y hora exacta.

XII CONGRESO ASEBIR EN PALMA DE MALLORCA



Los días **15, 16 y 17 de noviembre de 2023** celebraremos el **XII Congreso ASEBIR en Palma de Mallorca**.

Id reservando las fechas en vuestras agendas, parece que queda mucho, pero el tiempo pasa volando.

El Comité Científico y Organizador, a cargo de Rafael M. Trinchant, de IVI Mallorca, ya han comenzado a trabajar con el objetivo de ofrecer el mejor programa posible.

PREMIO A LA DIFUSIÓN DE LA CIENCIA 2022



La Confederación de Sociedades Científicas de España (COSCE), a la que ASEBIR pertenece, convocó el pasado mes de abril el **PREMIO A LA DIFUSIÓN DE LA CIENCIA 2022**. Los candidatos al galardón los presentan las Sociedades miembros de COSCE.

Tras informar de esto a nuestros asociados, ASEBIR presentó dos candidaturas. Las de **Rocío Núñez Calonge (socia 079) y Mireya Cantero Nieto (socia 1721)**.

Un jurado experto, designado por la Junta de Gobierno de la COSCE, valoró todas las candidaturas presentadas por las diferentes asociaciones y designó como ganador, al **biólogo e investigador del CSIC, Lluís Montoliu**.

La proclamación y entrega del Premio COSCE se celebró el 28 de junio de 2022, en Madrid.

Felicidades al ganador.

IMAGEN DE PORTADA

Logotipo ganador del concurso ASEBIR

IMAGEN DE CONTRAPORTADA

Extracto de Logotipo oficial ASEBIR

ASEBIR

Asociación para el Estudio
de la Biología de la Reproducción

Secretaría ASEBIR C/ Cronos, Nº 20, Bloque 4, 1 Piso, Nº 6 - 28037 Madrid
Tel +34 91 367 89 94 / www.asebir.com / asebir@asebir.com

