

Consenso Nacional Mexicano de Reproducción Asistida

Alberto Kably Ambe,* Carlos Salazar López Ortiz,** Claudio Serviere Zaragoza,*** Gerardo Velázquez Cornejo,*** Efraín Pérez Peña,*** Roberto Santos Haliscack,*** Martha Luna Rojas,*** Emilio Valerio,*** Héctor Santana,*** Fernando Gaviño Gaviño****

RESUMEN

Antecedentes: se estima que 15% de las parejas que viven en países industrializados son infértiles; es decir, tienen falla para concebir, en edad reproductiva, luego de 12 meses o más de coitos regulares sin anticoncepción. Durante la última década se ha incrementado la demanda de tratamientos de reproducción asistida porque se cree que ahora son más efectivos.

Objetivo: unificar el criterio terapéutico y el servicio a las pacientes y sentar el precedente para una Norma Oficial Mexicana al respecto y de ayuda para la legislación de estos procedimientos.

Método: de consenso mediante la técnica grupal de panel de expertos con la participación de 34 centros nacionales acreditados para el uso de la reproducción asistida. Se organizaron siete mesas de trabajo con la siguiente temática: 1) selección de pacientes para tratamiento de reproducción asistida; 2) esquemas de estimulación ovárica controlada para técnicas de reproducción asistida de alta complejidad; 3) preparación y técnica de captura ovular; 4) transferencia embrionaria; 5) complementación de la fase lútea; 6) indicaciones y técnicas de criopreservación y 7) consentimiento informado. Cada mesa tuvo un coordinador que redactó las conclusiones y las expuso ante el pleno, mismo que hizo una serie de observaciones hasta que se llegó a la unanimidad de criterios, que se plasman en este documento.

Resultados: la selección de pacientes para las técnicas de reproducción asistida es el primer paso de todo el proceso. Una correcta selección llevará al éxito, de la misma forma que una mala selección conducirá al fracaso. Para el caso de la ovodonación la recomendación más importante es que sólo se transfieran uno a dos embriones con el propósito de reducir las tasas de embarazo múltiple y mantener tasas elevadas de embarazo.

Palabras clave: infertilidad, reproducción asistida, estimulación ovárica, captura ovular, transferencia embrionaria, suplementación de la fase lútea, indicaciones y técnicas de criopreservación, consentimiento informado.

ABSTRACT

Background: It is estimated that 15% of couples living in industrialized countries are infertile (have failed to conceive during reproductive age, after 12 months or more of regular intercourse without contraception). During the past decade the demand for assisted reproductive technology (ART) treatments has increased due to its greater efficacy.

Objective: To unify criteria regarding the therapeutic approach and service to patients and to set a precedent for the creation of a Mexican Official Regulation with respect to these topics, and to further support in the legislation of these procedures.

Method: Consensus by a group panel of experts with the participation of 34 national accredited ART centers. Seven workshops were organized with the following topics: 1) selection of patients for ART treatment, 2) controlled ovarian stimulation protocols for high complexity ART treatment, 3) preparation and egg retrieval technique, 4) embryo transfer; 5) luteal phase supplementation; 6) indications and techniques of cryopreservation and 7) informed consent. Each workshop was integrated by a coordinator who described and presented the conclusions to the expert panel. The expert panel then pointed out a series of observations until unanimous criteria was reached, which are reflected in this document.

Results: Patient selection for ART is the first step of the process. Proper patient selection leads to success, in the same way that a bad selection leads to failure. In the case of egg donation, the most important recommendation is that only one to two embryos be transferred, in order to reduce multiple pregnancies while maintaining high pregnancy rates.

Key words: infertility, assisted reproduction, ovarian stimulation, oocyte retrieval, embryo transfer, luteal phase supplementation, cryopreservation indication and techniques, informed consent.

Integrantes de las mesas temáticas

El grupo de expertos estuvo integrado por:

Mesa 1. Selección de pacientes para tratamiento de reproducción asistida

Claudio Serviere Zaragoza, Coordinador de la Mesa (IVI México, México, DF.), Rubén Tlapanco Barba (Hospital Ángeles del Pedregal, México, DF.), Alfonso Orta García (Centro Poblano de Fertilidad, Atlixcatyotl, Pue.), Julio Francisco de la Jara Díaz (Instituto Nacional de Perinatología, México, DF.), Juan Carlos Hinojosa Cruz (Hospital de Gineco-obstetricia 3, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, México, DF.).

Mesa 2. Esquemas de estimulación ovárica controlada para técnicas de reproducción asistida de alta complejidad

Dr. Gerardo Velázquez Cornejo, Coordinador de la Mesa (Clínica de Reproducción Asistida, Hospital Español de México, México, DF.), Dr. Saúl Vital (Servicio de Biología de la Reproducción y Ginecología, Centro Médico Nacional La Raza – Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco-Obstetricia 3, IMSS, México, DF.), Dra. Elizabeth Fraustro (Clínica Creasis, Monterrey, NL), Dr. Cuauhtémoc Villagómez (Servicio de Medicina Reproductiva y Cirugía de Mínima Invasión, Clínica de Especialidades de la Mujer, SEDENA), Dr. Sergio Téllez (Clínica de Reproducción Asistida, Hospital Español de México; Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, México, D.F.), Dr. Álvaro Santibáñez (Unidad de Reproducción Asistida, Instituto Nacional de Perinatología; Centro de Reproducción Procrea, México, DF.).

* Coordinador Académico del Consenso.

** Presidente de la Asociación Mexicana de Medicina de la Reproducción, A.C.

*** Coordinadores de Mesa.

**** Presidente de la Agrupación de Médicos en Reproducción Asistida.

Recibido: junio 2012. Aceptado: agosto 2012.

Este artículo debe citarse como: Kably-Ambe A, Salazar-López Ortiz C, Serviere-Zaragoza C, Velázquez-Cornejo G, Pérez-Peña E, Santos-Haliscack R, et al. Consenso Nacional Mexicano de Reproducción Asistida. Rev Mex Reprod 2012;5(2):68-113.

www.nietoeditores.com.mx

Mesa 3. Preparación y técnica de captura ovular

Dr. Roberto Santos Haliscak, Coordinador de la Mesa (Instituto para el Estudio de la Concepción Humana, Monterrey, NL), Dr. José Enrique Islas Varela (Instituto Especializado en Infertilidad y Medicina Reproductiva), Dr. Carlos Guillermo Makita Nakano (RedCrea), Dr. Jesús Daniel Moreno García (Servicio de Biología de la Reproducción Humana, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE), Dr. Oscar Javier León Martínez (Instituto para el Estudio de la Concepción Humana, Tijuana, BC), Dr. Jaime Escárcega Preciado (Instituto para el Estudio de la Concepción Humana, Chihuahua, Chih.).

Mesa 4. Transferencia Embrionaria

Martha Luna Rojas, Coordinadora de la Mesa (Reproductive Medicine Associates of New York – México, México, DF.), Dr. Antonio M. Gutiérrez Gutiérrez (Instituto de Ciencias en Reproducción Humana Vida, León, Gto.), Dr. Julián Ruiz Anguas (Sanatorio Galenus, Toluca, Edo de México), Dr. Carlos Félix Arce (Centro de Reproducción Asistida, Monterrey, NL.) Dr. Arturo Garza Morales (Instituto de Ciencias en Reproducción Humana Vida, Matamoros, Tamps.), Dr. Rafael Sánchez Usabiaga (Médica Fértil, Querétaro, Qro.).

Mesa 5. Suplementación de la fase lútea

Dr. Emilio Valerio Castro, Coordinador de la Mesa (Clínica de Reproducción Asistida, Centro Médico ABC, México, DF.), Dr. Jacobo Dabbah Mussaly (Clínica Embryos Polanco, México, DF.), Dr. Sergio Estévez González (Diagnóstico y Tratamiento en Salud Reproductiva, México, DF.), Dr. Fernando Gaviño Gaviño (Clínica RAM, México, DF.), Dr. Marino Miguel González Cervantes (Hospital Ángeles Puebla, Puebla, Pue.), Dr. Alberto Ramírez Angulo (CEFAM, Hermosillo, Son.), Dr. Jorge Alberto Michel Vergara (CERFERTIL, Guadalajara, Jal.).

Mesa 6. Indicaciones y técnicas de criopreservación

Dr. Efraín Pérez Peña, Coordinador de la Mesa (Instituto Vida Guadalajara, Guadalajara, Jal.), Dr. Jorge Amerena Abreu (Centro de Fertilización In Vitro, Boca del Río, Ver.), Dr. Víctor Alfonso Batiza Resendiz (Ginecología, Obstetricia y Biología de la reproducción, Centro Médico de la Mujer Constitución; Centro de Ginecología

y Obstetricia de Monterrey, Monterrey, NL.), Dr. Raúl Cabra Zurita (Centro de Cirugía Reproductiva y Ginecología REPROGYN; Unidad de reproducción humana, Hospital Ángeles, Villahermosa, Tab.), Dr. Jorge Alberto Campos Cañas (Centro Especializado para la Atención de la Mujer (CEPAM), Hospital Ángeles Lomas, Huixquilucan, Edo. Mex.), Dr. Silvio Cuneo Pareto (Centro Médico de Reproducción Asistida Concibe, México, DF.), Dr. Luis Arturo Ruvalcaba Castellón (Instituto Mexicano de Infertilidad (IMI), Centro Médico Puerta de Hierro, Zapopan, Jal.).

Mesa 7. Consentimiento informado

Dr. Héctor Rogelio Santana García, Coordinador de la Mesa (Federación Mexicana de Colegios de Obstetricia y Ginecología), Lic. Julia Escalante de Haro (Ipas México, A.C.), Lic. Martha Juárez Pérez (Consortio para el Diálogo Parlamentario y la Equidad, A.C., México, DF.), Dr. Israel Maldonado Rosas (Instituto Mexicano de Alta Tecnología Reproductiva (Inmater), México, DF.), Dr. José María Mojarra Estrada (Unidad de Reproducción Asistida, Hospital CIMA, Hermosillo, Son.), Saúl Ruiz Muñoz (Biofertility Center, León, Gto.).

SELECCIÓN DE PACIENTES PARA TRATAMIENTO DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

La infertilidad es la falla para concebir en una pareja en edad reproductiva después de 12 meses o más de coitos regulares sin anticoncepción. Los estudios epidemiológicos demuestran que 80% de las parejas en la población general normalmente logran concebir en ese período. Se estima que 15% de las parejas en países desarrollados son infértiles. No ha habido cambio en la prevalencia, pero se ha incrementado la demanda de tratamientos durante la última década, dada la creencia de que existen ahora tratamientos más efectivos para la reproducción asistida. En el Cuadro 1 se resumen los tratamientos que comúnmente se practican en el mundo.

Aunque los tratamientos para reproducción asistida se desarrollaron inicialmente para pacientes con infertilidad tubárica, en la actualidad se utilizan para casi todos los tipos de infertilidad. Se espera que las tasas de efectividad sean mayores que las de los tratamientos convencionales. Sin embargo, los tratamientos para re-

producción asistida también tienen desventajas. Son más costosos, y presentan mayor riesgo de complicaciones, y son más serias (por ejemplo, síndrome de hiperestimulación ovárica, embarazos múltiples). También se teme que los medicamentos que inducen la ovulación puedan incrementar el riesgo de cáncer de ovario. Por ello, el tratamiento para la infertilidad debe ser individualizado para evitar riesgos innecesarios por sobretratamiento (uso innecesario de reproducción asistida) o subtratamiento (retraso inapropiado).

El Cuadro 2 resume los tratamientos más comunes contra la infertilidad y sus indicaciones. La elección de un tratamiento es influida por otros factores, como la edad de la mujer y la duración de la infertilidad. La edad de la pareja varón es uno de los puntos decisivos en la infertilidad espontánea. Un estudio retrospectivo en el Reino Unido encontró una disminución marcada en las tasas de embarazo en mujeres mayores de 35 años y no registró embarazos en mujeres mayores de 45 años, excepto en las que participaron en un programa de donación de ovocitos. Mientras que las pacientes jóvenes, alrededor de los 20 años, pueden utilizar tratamientos más seguros, pero sólo moderadamente eficaces, en las pacientes de más de 30 años, el tratamiento debe ser más agresivo. Los tratamientos agresivos no se aconsejan en las mujeres mayores de 40 años, a causa de la baja tasa de éxito. La duración de la infertilidad es otro factor importante que determina la probabilidad de embarazo espontáneo en las parejas infértiles no tratadas. Como en la mayoría de los casos, la infertilidad no es absoluta, sino que incluye cierto grado de subinfertilidad; muchas parejas tienen la oportunidad de concebir de forma natural. Sin embargo, cuanto más larga sea la duración de la infertilidad, es menos probable que esto suceda. Este valor predictivo es de particular importancia para las parejas con infertilidad inexplicada.

En las parejas con fertilidad comprobada, la tasa promedio mensual de concepción es sólo de 20 a 25%. La tasa máxima es de 33%, en el primer mes de intentarlo, y desciende rápidamente, alrededor de 5% cada mes a partir de entonces. La expectativa de cualquier tratamiento para la infertilidad debe juzgarse contra esas cifras. El tratamiento se debe ofrecer cuando las probabilidades de concebir de forma natural son inaceptablemente bajas (<1 a 2% por ciclo, o 20 a 30% después de 2 años).

Cuadro 1. Procedimientos comúnmente utilizados como técnicas para reproducción asistida

<i>Tipo de tecnología para reproducción asistida</i>	<i>Procedimiento</i>
Fertilización <i>in vitro</i>	Procedimiento en cuatro fases: hiperestimulación ovárica controlada, recuperación de ovocitos mediante guía ultrasonográfica, fertilización con espermia <i>in vitro</i> y recolocación del embrión en el útero.
Transferencia intratubárica de gametos	Similar a la fecundación <i>in vitro</i> , excepto que los ovocitos y el espermia se inyectan en la trompa de Falopio mediante guía laparoscópica y la fertilización tiene lugar dentro del cuerpo.
Inyección intracitoplásmica de espermatozoides	Un solo espermatozoide se inyecta directamente en el ovocito para facilitar la fertilización, por lo menos debe haber algunos espermatozoides viables en la eyaculación, en el epidídimo o en el testículo.
Aspiración de espermatozoides del epidídimo mediante microcirugía	Tratamiento de la azoospermia obstructiva cuando no se encuentran espermatozoides en la eyaculación; los espermatozoides se obtienen directamente del epidídimo mediante aspiración con aguja.
Extracción de espermatozoides del testículo	Tratamiento de la azoospermia obstructiva y no obstructiva cuando no se encuentran espermatozoides en la eyaculación o en el epidídimo; los espermatozoides se obtienen directamente del testículo mediante biopsia.

Cuadro 2. Tratamientos comunes para la infertilidad y sus indicaciones

<i>Tratamiento para la infertilidad</i>	<i>Indicaciones</i>
Inducción de la ovulación sola	Anovulación
Inseminación intrauterina sola	Problemas para el coito, factores inmunológicos, factores cervicales, factores masculinos limitados.
Inducción de la ovulación e inseminación intrauterina	Infertilidad inexplicada, endometriosis leve a moderada, factores masculinos limitados.
Transferencia intratubárica de gametos	Infertilidad inexplicada, endometriosis leve a moderada.
Fertilización <i>in vitro</i>	Infertilidad tubárica, endometriosis moderada a severa, infertilidad masculina, falla ante otros tratamientos para la infertilidad.
Inyección intracitoplásmica de espermatozoides	Infertilidad masculina severa, fertilización previa fallida.
Donación de ovocitos	Falla primaria o secundaria ovárica, alteraciones genéticas familiares, múltiples tratamientos para la infertilidad no exitosos.

Existen tratamientos simples, como la inducción de la ovulación y la inseminación intrauterina, que son adecuados en situaciones específicas (Cuadro 2) y en los que se espera alcanzar una tasa de embarazo de aproximadamente 10% por ciclo. Cualquier técnica de reproducción asistida es adecuada para casi todo tipo de problema de infertilidad; incluso con la más avanzada tecnología se espera sólo 25 a 30% de tasa de éxito por ciclo. Puede ser necesario repetir varias veces el tratamiento antes de tener éxito. Se ha demostrado una constante elevación en las tasas acumulativas de embarazo durante los

primeros seis ciclos. Antes de que una pareja infértil se reclute para un programa de fertilización *in vitro*, debe advertírsele que el embarazo acumulativo y las tasas de natalidad disminuyen con la edad de la mujer. El embarazo acumulado y las tasas de recién nacidos vivos después de cinco ciclos de fecundación *in vitro* es de 54 y 45%, respectivamente, a edades <35 años; de 38.7 y 28.9%, de 35 a 39 años; y de 20.2 y 14.4%, a edades >40 años. También hay que destacar el estrés, el tiempo laboral perdido, el costo y las complicaciones de los tratamientos. Se deben discutir alternativas como la

adopción o la posibilidad de no tener hijos. La aceptación de los pacientes es muy importante, pero a menudo se descuida durante la evaluación de infertilidad.

Inseminación artificial humana

Los primeros antecedentes de inseminación artificial en animales se remontan a la época de la hegemonía sumeria en el Medio Oriente, cuando se practicaba artesanal y exitosamente primero en ovinos y luego en equinos. Como dato curioso, Juana de Portugal, esposa de Enrique IV Rey de Castilla, “El impotente”, fue inseminada en 1462 con semen de un desconocido y dio a luz a Juana “La Beltraneja”, sin que exista un informe médico al respecto.¹ En 1677, Leeuwenhoek, con sus propios microscopios, observó y describió espermatozoides. Spallanzani, en 1780, puntualizó que sólo la unión de un huevo y un espermatozoide dan origen a un embrión; él mismo practicó inseminaciones artificiales exitosas en anfibios y peces, y a una perra que parió tres cachorros sanos 62 días después. En 1790, Hunter recogió en una jeringa caliente el semen de un comerciante con hipospadias, y lo depositó en la vagina de su mujer con un resultado exitoso, lo que constituye el primer procedimiento registrado de inseminación artificial exitoso en humanos. Sims, en 1866, reportó la obtención de embarazos en seis pacientes tratadas con inseminación artificial durante 55 procedimientos. En 1880, Mante-gazza inauguró el primer banco de esperma veterinario en el mundo con fines netamente comerciales. Pancoast realizó la primera inseminación artificial registrada en el mundo con semen de un donante. En 1899 se dio a conocer en Rusia la aplicación de técnicas modernas de inseminación artificial; e Ivanoff, en 1922, reportó sobre inseminación exitosa en yeguas. En 1949 se diseñaron técnicas de congelación y descongelación de esperma, incluyendo el humano; asimismo, surgió la idea de añadir antibióticos a las muestras de semen, para evitar la transmisión de enfermedades venéreas. Para 1950 la inseminación artificial era ya una industria establecida. Bunge y Sherman, en 1953, reportaron el primer embarazo utilizando semen congelado. Entre 1957 y 1958 se reportaron técnicas de capacitación para mejorar la calidad espermática. A partir de 1970 han avanzado sustancialmente las técnicas de recolección de semen, preparación espermática, medios de cultivo, tecnología

óptica y material para efectuar los procedimientos de inseminación artificial.²

La inseminación artificial es un procedimiento de reproducción asistida de baja complejidad, generalmente practicado en un consultorio, en el que se preparan células espermáticas y después se colocan, utilizando material especial, dentro del tracto reproductor femenino, sin haber coito, con el objetivo de obtener un embarazo.³ Se puede clasificar, por el origen de los espermatozoides, en homóloga o conyugal (de su esposo o pareja), o heteróloga o de donante; por el sitio donde se coloca la muestra, en vaginal, intracervical, intrauterina (la más utilizada y efectiva), por perfusión, intraperitoneal e intrafolicular; por la preparación del recipiente, en ciclos naturales o por estimulación ovárica controlada, que incrementa las tasas de éxito; y por el manejo de la muestra espermática, en espécimen fresco, casi siempre para muestras homólogas, o espécimen congelado, para muestras heterólogas y luego de pasar por tamizaje estricto de infecciones.⁴

La inseminación artificial elimina los factores que retardan la dinámica espermática en el tracto genital, mejora las características fertilizantes de los espermatozoides y las del endometrio. Con ella y el monitoreo asociado se tiene una idea certera del momento ovulatorio y mayor cantidad de óvulos (2 a 3 folículos), lo que aumenta la probabilidad de embarazo.⁵

Indicaciones para inseminación con muestra homóloga

Este procedimiento está indicado cuando existen impedimentos fisiológicos en el hombre o la mujer para que el embarazo ocurra como resultado normal del coito. Por el lado masculino: *a)* imposibilidad para depositar el eyaculado en la vagina, por hipospadias, impotencia, eyaculación retrógrada, trastornos neurológicos; *b)* preservación de la fertilidad (semen congelado previo a tratamiento médico o quirúrgico de tumores testiculares); *c)* hipospermia (<1 mL); y *d)* alteraciones del seminograma (oligoastenozoospermia, toxinas en el plasma seminal). Por el lado femenino: *a)* anomalías anatómicas cervicales o moco cervical insuficiente o inadecuado; *b)* infertilidad por factor endócrino-ovárico (disfunción ovulatoria); *c)* endometriosis estadios I ó II (mínima o leve); *d)* infertilidad por factores inmunológicos; *e)* infertilidad

inexplicable, y *f*) vaginismo o imposibilidad orgánica femenina.⁶⁻⁸

Indicaciones para inseminación con muestra heteróloga

Por el lado masculino: *a*) azoospermia total y oligoastoteratozoospermia severa, cuando no se aceptan otras técnicas de alta complejidad, o cuando éstas han fracasado; *b*) enfermedad genética, sin aceptación de diagnóstico genético preimplantacional; y *c*) enfermedades de transmisión vertical (por ejemplo, SIDA). Por el lado femenino: *a*) incompatibilidad de Rh con isoimmunización previa; *b*) mujeres solteras o lesbianas con deseo de procrear.^{9,10}

Condiciones para la inseminación artificial

El procedimiento puede realizarse cuando: *a*) hay evidencia de función ovárica, en mujeres <38 años; *b*) hay buena reserva ovárica (tamizaje de reserva en mujeres de 35 a 38 años); *c*) histerosalpingografía que evidencie por lo menos una salpinx permeable (valorando la conveniencia de efectuar laparoscopia en caso de obstrucción bilateral); *d*) seminograma de acuerdo con los criterios de la OMS que revele por lo menos un recuento de espermatozoides móviles de tres millones; *e*) serologías negativas para rubéola, toxoplasmosis, hepatitis B y C, sífilis y virus de inmunodeficiencia humana; *f*) citologías cervicovaginales negativas a neoplasias, descartada la posibilidad de infección por virus de papiloma humano; *g*) cultivos vaginales de clamidia, micoplasma, ureaplasma y gonococo negativos; *h*) se han tratado los aspectos psicológicos de la pareja; *i*) hay firma de consentimiento informado de los riesgos, complicaciones y resultados, y *j*) una prueba de transferencia transcervical positiva.¹¹⁻¹³ Se contraindica cuando hay neoplasias del aparato reproductor, cervicitis intensas, endometritis, obstrucción tubaria bilateral o trastornos graves de los parámetros seminográficos.

Complicaciones de la inseminación artificial

Las complicaciones más comunes son: contracciones uterinas (5%), manchado transvaginal (1%), malestar abdominal con náusea (0.5%) e infección (0.2%). Otras incluyen: elevación de títulos de anticuerpos anti-esperma en pacientes sensibilizadas, perforación uterina y embarazo múltiple.^{14,15}

Resultados de la inseminación intrauterina

En términos generales, las cifras de resultados en tasas de embarazo por ciclo, van de 3.5 a 18.5%, con tasas acumuladas de 17, 26 y 44%, a 3, 6 y 12 meses, respectivamente. Desde luego, los resultados dependen de muy diversas variables del procedimiento y de las pacientes, por lo que los rangos son muy amplios y, en ocasiones, aparentemente discordantes.¹⁶⁻²⁰

El 25 de julio de 2012, Louis Brown, el primer ser humano nacido gracias a una técnica de reproducción asistida cumplió 34 años. Se estima que hoy hay cinco millones de personas que nacieron por esas técnicas. La historia de la reproducción asistida ha pasado por tres etapas que coinciden con cada una de las décadas de su existencia. En la primera, en la década de 1980, se desarrollaron los medicamentos para la estimulación ovárica y se empezó a utilizar el ultrasonido en sustitución de la laparoscopia para la captura de óvulos. En esta primera década se establecen las dosis adecuadas para la estimulación de la ovulación y también los riesgos y complicaciones de una estimulación agresiva. En la segunda etapa, en los 1990, se empiezan a utilizar técnicas de más alta complejidad, como la micromanipulación de embriones; surgen la inyección intracitoplasmática de espermatozoides, la biopsia de blastómeros y la eclosión asistida, que han permitido ampliar las indicaciones de las técnicas de reproducción asistida, en un principio sólo utilizadas para el tratamiento del factor tubo peritoneal irreversible. En la tercera etapa, que coincide con el inicio del presente siglo, los esfuerzos se dirigen a la mejora en los laboratorios de embriología y al desarrollo de métodos que permitan conocer el estado de salud del embrión, lo que ha dado lugar a la utilización de esquemas de estimulación ovárica con dosis menores de medicamentos obtenidos por ingeniería genética. La tendencia en la actualidad es alcanzar la meta de la reproducción asistida que es la transferencia de un solo embrión sano.

La selección de pacientes para las técnicas de reproducción asistida es el primer paso de todo el proceso. Una correcta selección llevará al éxito, de la misma forma que una mala selección conducirá al fracaso. Para una adecuada selección se debe contar con un protocolo de estudio completo de la pareja infértil, con el que se evalúen los diferentes factores que pueden ser la causa

de la infertilidad. Aquí proponemos la estrategia para la selección de candidatas a fertilización *in vitro* y sus variantes con las técnicas de micromanipulación.

Criterios para la selección de pacientes

Inicialmente, el factor tuboperitoneal fue la principal indicación para llevar a cabo las técnicas de reproducción asistida de alta complejidad. En la actualidad, las indicaciones se han ampliado notablemente. Entre las causas más frecuentes están: el daño severo o la ausencia de trompas de Falopio, endometriosis, factor masculino anormal e infertilidad inexplicable resistente a tratamientos de menor complejidad.

Edad. En la mujer, la fertilidad tiene una estrecha relación con la edad. La mayor cantidad de óvulos (6 a 7 millones) se da en la vida fetal, alrededor de la semana 20 de gestación. El número de ovocitos decrece a 1 o 2 millones para el momento del nacimiento, 300,000-500,000 en la pubertad, 25,000 a los 37 años y sólo 1,000 a los 51 años.²¹ Debido a que los ovocitos no se renuevan, la fecundidad tiende a disminuir con la edad, lo que es notable a partir de los 32 años y más rápido a partir de los 37.²² Aparte de esta disminución biológica de la capacidad reproductiva, los paradigmas sociales de la mujer han cambiado radicalmente. Todavía en el siglo pasado el rol de la mujer como base de la familia, encargada de la crianza de los hijos, era la única opción. Hoy, en la mayoría de las sociedades occidentales, la mujer tiene la misma oportunidad que el hombre para una formación profesional, que asegura su posterior entrada al mercado laboral. El resultado de este cambio es la posposición de la maternidad a una edad en la que se cuente con solvencia económica, pero no con la misma solvencia biológica para lograr un embarazo. La aparición de enfermedades propias de mujeres de mayor edad, como la miomatosis uterina o la endometriosis, puede ser causa de infertilidad. Más aún, muchas mujeres ni siquiera piensan en la formación de una familia tradicional integrada por el padre, la madre y los hijos: deciden ser madres solteras o formar una familia con una pareja del mismo género. Con base en estudios que relacionan la edad con la fecundidad,^{23,24} proponemos recomendar la fertilización *in vitro* con transferencia de embriones para mujeres entre 38 y 41 años de edad; para mujeres de más de 42 años es recomendable la fertilización *in vitro* con donación de óvulos.

Factor tuboperitoneal. Se estima que el factor tuboperitoneal es causa de infertilidad en 25% de los casos, aunque la cifra es variable y depende de la población estudiada.²⁵ Diferentes alteraciones, entre las que se encuentran los procesos infecciosos, la endometriosis y el antecedente de cirugías pélvicas, o los casos de peritonitis de causa no ginecológica, pueden afectar la anatomía y función de las trompas de Falopio. Para las mujeres con ausencia de trompas de Falopio o daño tubario irreversible y oclusión tubaria bilateral, la única opción para lograr el embarazo es la fertilización *in vitro* con transferencia de embriones.

Oclusión tubaria bilateral quirúrgica. En la decisión de realizar una recanalización tubaria o fertilización *in vitro* en pacientes con antecedente de oclusión tubaria bilateral, debe considerarse la edad de la mujer, la reserva ovárica, la calidad seminal, la técnica empleada para la oclusión tubaria y otros factores de infertilidad. No hay estudios que comparen el éxito en las tasas de embarazo cuando se emplea la recanalización tubaria contra la fertilización *in vitro*.²⁶ La fertilización *in vitro* tiene mejores tasas de embarazo por ciclo que la recanalización tubaria. La recanalización para reversión de salpingoclasia tiene tasas acumuladas de embarazo más altas y es más rentable que la fertilización *in vitro*, aun en mujeres de mayor edad.²⁶

Hidrosalpinx. Una de las causas más claras de infertilidad de origen tubario, es el hidrosalpinx. Varias teorías han tratado de explicar el efecto del hidrosalpinx en la fertilidad. Se ha mencionado que el líquido del hidrosalpinx tiene un efecto embriotóxico, que afecta la interacción entre el embrión transferido y el endometrio o, incluso, que afecta la calidad de los ovocitos.²⁷ Se ha calculado que el hidrosalpinx disminuye a la mitad las tasas de embarazo en las pacientes sometidas a fertilización *in vitro*. Se recomienda realizar salpingectomía u oclusión tubaria proximal en las pacientes con hidrosalpinx antes de la fertilización *in vitro*.²⁸

Endometriosis. La endometriosis es una causa reconocida de infertilidad. Aún en los casos de endometriosis mínima o leve, sin ningún otro factor alterado, se ha observado disminución de la fecundidad.²⁹ El tratamiento es complejo debido a que, independientemente de la enfermedad, influyen otros factores con efecto aditivo, como la edad. En general, el tratamiento de

los casos de endometriosis mínima o leve logra buenos resultados con la hiperestimulación ovárica y técnicas de baja complejidad después de la ablación quirúrgica de los implantes endometriósicos, preferentemente por vía laparoscópica. Sin embargo, en los casos de endometriosis moderada o severa los estudios han arrojado resultados controvertidos. Un estudio realizado en Italia muestra que el resultado de la fertilización *in vitro* es muy pobre en pacientes con endometriosis III y IV.³⁰ Otros estudios muestran resultados similares en fertilización *in vitro* al comparar pacientes con endometriosis o con factor tubario.³¹ No hay estudios controlados, aleatorizados, que demuestren que la fertilización *in vitro* sea más eficaz que el tratamiento expectante después de cirugía en casos de endometriosis moderada y severa. Un estudio controlado y aleatorizado con un grupo pequeño de pacientes demostró que, de 15 pacientes sometidas a fertilización *in vitro*, se embarazaron cinco (33%) contra ningún embarazo en seis pacientes con sólo tratamiento expectante.³² A pesar de la ausencia de estudios controlados aleatorizados, la fertilización *in vitro* parece la mejor opción para los casos de endometriosis moderada y severa, inmediatamente después del tratamiento quirúrgico.

Infertilidad inexplicable. Se calcula que hasta 30% de las parejas infértiles padecen infertilidad inexplicable.³³ Se considera infertilidad inexplicable cuando después de una evaluación básica que incluya evidencia de ovulación, adecuada calidad seminal y permeabilidad de las trompas de Falopio, no se demuestra ninguna anormalidad. En ausencia de una causa corregible, el tratamiento de la infertilidad inexplicable es empírico y ha utilizado desde la inducción de ovulación y la inseminación artificial hasta la fertilización *in vitro*. Una revisión sistemática parece demostrar que la fertilización *in vitro* es más efectiva que la superovulación junto con inseminación artificial.³⁴ Sin embargo, no hay estudios controlados que demuestren que la fertilización *in vitro* es más efectiva que el manejo expectante, el citrato de clomifeno o la inseminación artificial sola (sin estimulación de la ovulación). Para parejas con infertilidad inexplicable es prudente considerar, primero, los tratamientos más simples y optar por la fertilización *in vitro*, debido a su costo y complicaciones potenciales, sólo si fallan.

Factor masculino. El varón contribuye en aproximadamente 40% de los casos de infertilidad.³⁵ El análisis seminal, valorado de acuerdo con los parámetros de la OMS, es el estudio a partir del cual se requerirá o no de un acercamiento diagnóstico más complejo. La selección de pacientes masculinos para una técnica de reproducción asistida dependerá de la alteración encontrada. En términos generales, se acepta que la fertilización *in vitro* está indicada en el factor masculino moderadamente alterado; para un factor masculino severamente afectado, se recomiendan técnicas más complejas, como la inyección intracitoplasmática de espermatozoides.³⁶ Los parámetros seminales más importantes para tomar la decisión de usar una técnica de reproducción asistida de alta complejidad por factor masculino son la cantidad y morfología de los espermatozoides, es más importante la segunda. Con una morfología espermática normal menor a 2%, se recomienda la fertilización *in vitro* con inyección intracitoplasmática; con morfología espermática de 2 a 4%, fertilización *in vitro* convencional. En los casos de fracaso de la inseminación intrauterina homóloga, en ausencia de patología tubaria u ovulatoria, se recomienda la inyección intracitoplasmática. En casos de factor masculino severamente afectado, sólo la inyección intracitoplasmática ofrece buenos resultados. La inyección intracitoplasmática con espermatozoides obtenidos de testículo o epidídimo es una técnica segura y es el tratamiento de primera elección en muchos casos en los que la inyección de espermatozoides de eyaculado no es aplicable.

Donación de ovocitos

El procedimiento de reproducción asistida comúnmente llamado ovodonación o donación de ovocitos consiste en utilizar los óvulos de una mujer joven (donadora), sin factores de riesgo, para que sean fertilizados por el espermatozoide de la pareja de una mujer (receptora) que por alguna razón no puede o no desea utilizar sus propios óvulos, para después transferir al producto de la fertilización a la receptora. La donación de ovocitos forma parte integral de las técnicas de reproducción asistida actuales. La indicación original para este procedimiento fue para mujeres con insuficiencia ovárica primaria (falta ovárica prematura) o para mujeres con algún trastorno genético que no querían correr riesgo de transmitirlo a su descendencia. Actualmente, la donación de ovocitos

es un procedimiento indicado en mujeres con diferentes trastornos reproductivos y con frecuencia se lleva a cabo en mujeres de edad reproductiva avanzada.³⁷ Este procedimiento es, actualmente, la única terapia efectiva para la infertilidad en mujeres con insuficiencia ovárica y para la mayoría de mujeres en edad reproductiva avanzada. En Estados Unidos se calcula que cada año se hacen aproximadamente 17,000 intentos de embarazo a través de procedimientos de fertilización *in vitro* con ovocitos donados.³⁸

Indicaciones

La Sociedad Americana de Medicina Reproductiva propone las siguientes indicaciones: *a)* insuficiencia ovárica primaria (falla ovárica prematura) o disgenesia gonadal; es una indicación absoluta, dado que se presupone que el aparato folicular original de la mujer se ha agotado; las mujeres con síndrome de Turner son susceptibles de fertilización *in vitro* con ovodonación; sin embargo, estas mujeres, que con frecuencia tienen anomalías cardiovasculares, tienen alta tasa de mortalidad cardiovascular durante el embarazo debido a disección de la aorta; por esta razón, antes de intentar el embarazo, las mujeres con síndrome de Turner deben tener una evaluación médica completa, con especial atención a las funciones cardiovascular y renal;³⁹ *b)* evitar la transmisión de una enfermedad genética; sin ser una indicación absoluta, ya que la pareja es quien tiene la última palabra, el beneficio médico de esta indicación es indiscutible; *c)* función ovárica ausente o disminuida; *d)* persistencia de pobre calidad ovocitaria durante técnicas de reproducción asistida o falla en intentos de fertilización *in vitro* previos; los procedimientos de fertilización *in vitro* con ovocitos propios no garantizan la mejora de la calidad ovocitaria ni su capacidad de implantación; cuando estos defectos persisten puede indicarse ovodonación; *e)* edad reproductiva avanzada (>40 años); actualmente, mujeres en la perimenopausia, o francamente postmenopáusicas, y mujeres que no han tenido éxito para embarazarse con los tratamientos tradicionales, representan la mayoría de las tratadas con este procedimiento.³⁷ Las mujeres en edad reproductiva avanzada son una población con alto riesgo de complicaciones durante el embarazo, particularmente si se trata de embarazo múltiple. Una recomendación importante para estas mujeres es que

sólo se transfieran uno a dos embriones con el objetivo de reducir las tasas de embarazo múltiple, manteniendo tasas elevadas de embarazo. En los casos en los que se obtengan blastocitos de alta calidad, debe considerarse la posibilidad de sólo transferir un embrión.⁴⁰

REFERENCIAS

- Herrero del Collado T. La inseminación artificial ante el derecho penal. Granada: Universidad de Granada, 1969.
- Orta García A. Inseminación artificial terapéutica, semen de donador: mitos y realidades en la selección del sexo. En: Vázquez Benítez E, editor. Medicina Reproductiva. México: Manual Moderno, 2003;305-315.
- Angell NF, Moustafa HF, Rizk BRM, Nawar MG, et al. Intrauterine insemination. In: Rizk B, Garcia-Velasco J, Sallam H, Makrigiannakis A, editores. Infertility and assisted reproduction. Nueva York: Cambridge University Press, 2008;416-427.
- Martínez AR, Bernardus RE, Vermeiden JP, Schoemaker J. Basic questions on intrauterine insemination: an update. *Obstet Gynecol Surv* 1993;48:811-828.
- Allahbadia GN, Gandhi G, Gosrani S. Human semen banking -Where are we today? In: Allahbadia GN, editor. Intrauterine insemination. Londres: Taylor & Francis, 2005;318-340.
- Barwin BN. Intrauterine insemination of husband's semen. *J Reprod Fertil* 1974;36:101-106.
- Hanson FM, Rock J. Artificial insemination with husband's sperm. *Fertil Steril* 1951;2:162-174.
- Nachtigall RD, Faure N, Glass RH. Artificial insemination of husband's sperm. *Fertil Steril* 1979;32:141-147.
- Orta García A. Inseminación terapéutica con semen de donador. En: Vázquez Benítez E, editor. Medicina reproductiva en México, 2a ed. México: Manual Moderno, 2003;305-308.
- Potter RG. Artificial insemination by donors; analysis of seven series. *Fertil Steril* 1958;9:37-53.
- Karande VC. Patient selection and management to optimize success in an intrauterine insemination program. In: Allahbadia GN, editor. Intrauterine insemination. Londres: Taylor & Francis, 2005;75-85.
- Marcus SF. Intrauterine insemination. In: Brinsden PR, editor. Textbook of in vitro fertilization and assisted reproduction. Abingdon: Taylor & Francis, 2005;259-269.
- Remohí J, Bellver A, Requena A, Pellicer A. Recuento de espermatozoides móviles. En: Remohí J, Bellver A, Requena A, Pellicer A, editores. Guía de protocolos en reproducción humana. Madrid: Momento Médico Iberoamericana, 2009;17-18.
- Lenton EA. Stimulated intrauterine insemination: efficient, cost-effective, safe? *Hum Fertil* 2004;7:253-265.
- Norwitz ER. Multiple pregnancy. Trends, past, present and future. *Infert Reprod Med* 1998;9:351-369.
- Balasch J. Gonadotropin ovarian stimulation and intrauterine insemination for unexplained infertility. *Reprod Biomed Online* 2004;9:664-672.
- Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in

- the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. N Engl J Med 1999;340:177-183.
18. Kemmann E, Bohrer M, Shelden R, Fiasconaro G, et al. Active ovulation management increases the monthly probability of pregnancy occurrence in ovulatory women who receive intrauterine insemination. Fertil Steril 1987;48:916-920.
19. Nyboe Andersen A, Goossens V, Bhattacharya S, Ferraretti AP, et al. Assisted reproductive technology and intrauterine inseminations in Europe, 2005: results generated from European registers by ESHRE. Hum Reprod 2009;24:1267-1287.
20. Shenfield F, Doyle P, Valentine A, Steele SJ, et al. Effects of age, gravidity and male infertility status on cumulative conception rates following artificial insemination with cryopreserved donor semen: analysis of 2998 cycles of treatment in one centre over 10 years. Hum Reprod 1993;8:60-64.
21. Committee on Gynecologic Practice of American College of Obstetricians and Gynecologists, Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Age-related fertility decline: a committee opinion. Fertil Steril 2008;90(suppl.c5):S154-S155.
22. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, et al. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. Hum Reprod 1992;7:1342-1346.
23. Reproductive Endocrinology and Infertility Committee, Family Physicians Advisory Committee, Maternal-Fetal Medicine Committee, Executive and Council of the Society of Obstetricians, et al. Advanced reproductive age and fertility. J Obstet Gynaecol Can 2011;33:1165-1175.
24. Johnson JA, Tough S. Delayed child-bearing. J Obstet Gynaecol Can 2012;34:80-93.
25. Pérez Peña E. Atención integral de la infertilidad, 3a ed. México: Panamericana, 2011.
26. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Committee opinion: role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology. Fertil Steril 2012;97:539-545.
27. Johnson N, van Voorst S, Sowter MC, Strandell A, et al. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilization. Cochrane Database Syst Rev 2010;20:CD002125.
28. Déchaud H, Daurès JP, Arnal F, Humeau C, et al. Does previous salpingectomy improve implantation and pregnancy rates in patients with severe tubal factor infertility who are undergoing in vitro fertilization? A pilot prospective randomized study. Fertil Steril 1998;69:1020-1025.
29. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility. Fertil Steril 2006;86(5 suppl.1):S156-S160.
30. Coccia ME, Rizzello F, Mariani G, Bulletti C, et al. Impact of endometriosis on in vitro fertilization and embryo transfer cycles in young women: a stage-dependent interference. Acta Obstet Gynecol Scand 2011;90:1232-1238.
31. Opøien HK, Fedorcsak P, Omland AK, Abyholm T, et al. In vitro fertilization is a successful treatment in endometriosis-associated infertility. Fertil Steril 2012;97:912-918.
32. Soliman S, Daya S, Collins J, Jarrell J. A randomized trial of in vitro fertilization versus conventional treatment for infertility. Fertil Steril 1993;59:1239-1244.
33. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Effectiveness and treatment for unexplained infertility. Fertil Steril 2006;86(5 suppl.1):S111-S114.
34. Pandian Z, Gibreel A, Bhattacharya S. In vitro fertilisation for unexplained subfertility. Cochrane Database Syst Rev 2012;18:CD003357.
35. Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association, Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Report on optimal evaluation of the infertile male. Fertil Steril 2006;86(5 suppl.1):S202-S209.
36. Kamel RM. Management of the infertile couple: an evidence-based protocol. Reprod Biol Endocrinol 2010;6:21.
37. Sauer MV, Kavic SM. Oocyte and embryo donation 2006: reviewing two decades of innovation and controversy. Reprod Biomed Online 2006;12:153-162.
38. Centers for Disease Control and Prevention. Assisted reproductive technology (ART). Atlanta: CDC, 2012.
39. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Increased maternal cardiovascular mortality associated with pregnancy in women with Turner syndrome. Fertil Steril 2006;86(5 suppl.1):S127-S128.
40. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology. Guidelines on number of embryos transferred. Fertil Steril 2009;92:1518-1519.

ESQUEMAS DE ESTIMULACIÓN OVÁRICA CONTROLADA PARA TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA DE ALTA COMPLEJIDAD

La estimulación ovárica controlada es una parte de la fertilización *in vitro* que induce el desarrollo de múltiples folículos dominantes y, con ello, la maduración de múltiples ovocitos para aumentar la posibilidad de lograr un embarazo. Debe diferenciarse de la inducción de la ovulación, cuya finalidad es inducir el desarrollo monofolicular en mujeres anovulatorias. No existe un esquema único de estimulación ovárica controlada que pueda aplicarse a todos los casos. El diseño de un esquema debe considerar: *a)* la edad de la paciente, *b)* la evaluación de la reserva ovárica, *c)* la respuesta a ciclos previos de estimulación, y *d)* el índice de masa corporal. Para mujeres con respuesta ovárica normal esperada se proponen protocolos largos con agonistas de hormona liberadora de gonadotropina y hormona folículo estimulante recombinante o con antagonistas de hormona liberadora y hormona recombinante. Para mujeres con

respuesta ovárica alta esperada, los esquemas son los mismos pero con dosis menores de hormona folículo estimulante. Para mujeres con respuesta ovárica baja esperada, se propone el protocolo *stop* con agonista de hormona liberadora y hormona folículo estimulante; o protocolo con antagonista, ambos con dosis mayores de hormona folículo estimulante.

Han transcurrido 34 años desde el informe del nacimiento de Louise Brown en Oldham, Inglaterra, el primer nacimiento obtenido en el mundo mediante fertilización *in vitro* en un ciclo natural. Con la idea de mejorar los resultados, se inició el uso de estimulación ovárica controlada que, desde entonces, ha sido parte integral de la fertilización *in vitro*. Su objetivo es inducir el desarrollo de múltiples folículos dominantes y, con ello, la maduración de múltiples ovocitos para aumentar la oportunidad de lograr un embarazo.¹ La estimulación ovárica controlada es un tratamiento que interfiere con los mecanismos fisiológicos subyacentes a la selección de un folículo dominante único.² Esto debe diferenciarse claramente de la inducción de ovulación, que tiene la finalidad de inducir el desarrollo monofolicular y la ovulación en mujeres anovuladoras.³

Estimulación ovárica controlada

Cuatro conceptos son decisivos para el manejo clínico óptimo de la estimulación ovárica controlada para fertilización *in vitro*:

1. *Investigación de la reserva ovárica.* La edad es un factor determinante en la evaluación de la reserva ovárica y para ello se han utilizado múltiples pruebas. Éstas incluyen: prueba de citrato de clomifeno,⁴ prueba de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH),⁵ prueba de agonista de hormona liberadora de gonadotropina,⁶ cuantificación de niveles séricos de hormona folículo-estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH) y estradiol en día tres del ciclo,⁵ cuantificación de inhibina B sérica,⁷ cuantificación de hormona antimülleriana⁸ y ultrasonido endovaginal para medición basal del volumen ovárico, conteo de folículos antrales y flujo sanguíneo del estroma ovárico.⁹⁻¹¹ La determinación basal de las concentraciones de hormonas folículo estimulante, luteinizante, estradiol en día tres del ciclo y el conteo basal de folículos antrales son las pruebas de evaluación más utilizadas para reserva ovárica. La

cuantificación del nivel sérico de hormona antimülleriana ha demostrado ser la más precisa, pero no se emplea de manera rutinaria.

2. *Tratamiento individualizado.* No existe un esquema único de estimulación ovárica controlada que pueda aplicarse en todos los casos; de hecho, el diseño de un esquema debe tomar en cuenta una variedad de factores, que incluyen, entre otros: 1) edad de la paciente, 2) evaluación de la reserva ovárica, 3) respuesta ovárica en ciclos previos de estimulación, y 4) índice de masa corporal.¹²

3. *Prevención de complicaciones.* La complicación más frecuente de la estimulación ovárica controlada es el síndrome de hiperestimulación ovárica, particularmente en su forma grave, debido al riesgo potencial de ser fatal. La identificación de mujeres en riesgo de padecerlo es crítica para su prevención. Navot y colaboradores.¹³ identificaron las características comunes de mujeres con predisposición al síndrome de hiperestimulación ovárica, que incluyen: mujeres menores de 35 años, delgadas o con síndrome de ovario poliquístico u ovarios que semejan síndrome de ovario poliquístico. La consideración cuidadosa de la dosis inicial de gonadotropina es decisiva para prevenir el síndrome de hiperestimulación ovárica, mientras se cumple el objetivo de recuperar una aceptable cohorte de ovocitos maduros. Los valores de estradiol asociados con la aparición del síndrome son controvertidos, pero se consideran cercanos o superiores a 5,000 pg/mL para fertilización *in vitro*. Algunas de las medidas propuestas para disminuir el riesgo de un síndrome de hiperestimulación ovárica severo incluyen: 1) utilizar esquemas de estimulación ovárica “suave” (dosis bajas de gonadotropinas), 2) suspender temporalmente la administración de gonadotropinas (*coasting*),¹⁴ 3) disminuir la dosis de gonadotropina coriónica humana (hCG) de 10,000 a 5,000 UI, 4) sustituir la gonadotropina urinaria por compuestos de vida media más corta como gonadotropina recombinante (rhCG) o un agonista de hormona liberadora de gonadotropina,¹⁵ 5) usar cabergolina 0.5 mg a partir del día que se empiece a administrar gonadotropina,¹⁶ 6) criopreservar ovocitos o embriones y diferir la transferencia embrionaria para otro ciclo,^{17,18} y 7) usar antagonistas de hormona liberadora de gonadotropina.¹⁹

Preparaciones hormonales y esquemas

Las gonadotropinas son los agentes fundamentales utilizados para la estimulación ovárica controlada. La combinación de supresión hipofisaria con agonistas y antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina y gonadotropinas exógenas en los protocolos de reproducción asistida ha traído beneficios importantes que incluyen: 1) mejoría en la estimulación del desarrollo folicular y en la calidad de los ovocitos en desarrollo, 2) prevención de liberación prematura de hormona luteinizante, 3) disminución en la tasa de cancelación y 4) mejoría en la tasa de embarazo.^{20,21}

La primera gonadotropina utilizada fue la humana menopáusica (hMG) urinaria, que contiene cantidades iguales de hormonas folículo estimulante y luteinizante. Después aparecieron en el mercado las preparaciones urinarias purificadas y altamente purificadas, que contienen la última <0.1 UI de hormona luteinizante y <5% de proteínas copurificadas. La hormona folículo estimulante recombinante (rFSH), carente de actividad luteinizante y con <1% de proteínas copurificadas, se introdujo a mediados del decenio del 1990.²²

No existe un esquema único aplicable a todas las circunstancias y, de hecho, pueden utilizarse múltiples esquemas para una misma situación. Algunas definiciones y terminología se enlistan en el Cuadro 1. A continuación se presentan los esquemas más ampliamente aceptados y utilizados internacionalmente, basados sobre todo en la respuesta ovárica esperada.

Esquemas para mujeres con respuesta ovárica normal esperada. Las mujeres con respuesta ovárica normal se identifican como las que tienen: a) reserva ovárica normal manifestada por niveles de hormona folículo estimulante en día 3 <10 mUI/mL, niveles de estradiol (E2) de 30 a 50 pg/mL, volumen ovárico normal (3 a 10 mL/ovario), conteo de folículos antrales de 5-10/ovario y hormona antimülleriana (HAM) de 1.0-3.0 ng/mL, y b) respuesta ovárica normal manifestada por la producción de 5 a 15 folículos maduros en respuesta a la estimulación ovárica controlada convencional, con concentraciones pico de estradiol de 1,000-3,000 pg/mL. En este grupo de mujeres se utilizan generalmente dos diferentes esquemas de estimulación ovárica controlada para técnicas de reproducción asistida de alta complejidad:

1. *Protocolo largo con agonista de hormona liberadora de gonadotropina y hormona folículo estimulante recombinante.* Se recomienda el uso de anticonceptivo oral combinado en el ciclo previo a la estimulación. Se utiliza acetato de leuprolide a partir del día 21 de la fase lútea previa a una dosis de 0.5-1.0 mg/día y se disminuye a 0.25-0.50 mg/día al inicio de la menstruación. Se inicia la hormona folículo estimulante recombinante en el día tres del ciclo menstrual a una dosis inicial de 150-300 UI/día. Las dosis se ajustan de forma individualizada de acuerdo con el monitoreo de la respuesta ovárica evaluada mediante cuantificación de los niveles séricos de estradiol y del crecimiento folicular por ultrasonido transvaginal. El monitoreo se realiza con ultrasonido y cuantificación de estradiol sérico al inicio de la estimulación, después de cuatro o cinco días de estimulación y posteriormente cada tercer día hasta la administración de la gonadotropina coriónica humana. Se administra la dosis de disparo de gonadotropina (10,000 UI, IM) cuando al menos dos folículos alcanzan 17 mm de diámetro promedio.²³ Se realiza la captura de los ovocitos guiada con ultrasonido transvaginal 34 a 36 horas después de la administración de gonadotropina.

2. *Protocolo con antagonista de hormona liberadora de gonadotropina y hormona folículo estimulante recombinante.* Este protocolo es habitualmente precedido por el uso de un anticonceptivo oral en los días 1 al 21 del ciclo previo y entonces se inicia hormona folículo estimulante en el día tres del ciclo a una dosis de 150-300 UI/día. El antagonista se inicia cuando el folículo mayor alcanza un diámetro de 14 mm, a una dosis de 0.25 mg/día. La dosis de gonadotropina se mantiene durante los días de administración del antagonista. El monitoreo se realiza como se describió para el protocolo anterior con la excepción de cuantificar los niveles de progesterona sérica junto con los de estradiol.

En fecha reciente se ha establecido la recomendación de que, para mujeres menores de 39 años con respuesta ovárica normal, la dosis óptima de estimulación para ciclos de fertilización *in vitro* es de 150 UI de hormona folículo estimulante recombinante por día.²⁴ Aunque en términos generales se aceptan ventajas con el uso de hormona folículo estimulante recombinante sobre las gonadotropinas urinarias en relación con su pureza, consistencia y producción a gran escala, las

Cuadro 1. Terminología y definiciones de fertilización *in vitro***Terminología para ciclos***Recomendada*

Ciclo natural

Ciclo natural modificado

Estimulación leve

Convencional

Reemplaza

ciclo espontáneo, no estimulado

seminatural, natural controlado

suave, mínima, amigable

estándar, de rutina, EOC

Definiciones*Terminología**Meta (Cantidad de ovocitos)**Medicamentos*

Ciclo natural

1

Ninguno

Ciclo natural modificado

1

hCG solamente, antagonista y respaldo FSH/HMG

Leve

2 a 7

FSH/HMG dosis bajas, CC, IA y antagonista

Convencional

≥8

dosis convencionales FSH/HMG, agonista o antagonista

EOC: estimulación ovárica controlada; hCG: gonadotropina coriónica humana; FSH: hormona folículo estimulante; HMG: menopausinas humanas; CC: citrato de clomifeno; IA: inseminación artificial.

gonadotropinas urinarias pueden utilizarse de forma exclusiva o en combinación con las recombinantes en todos los esquemas de estimulación ovárica controlada para fertilización *in vitro*, dado que los resultados de estudios prospectivos aleatorizados no han demostrado contundentemente diferencias entre ellas, especialmente en relación con tasas de embarazo.²⁵ Existen otros protocolos de estimulación ovárica controlada que pueden utilizarse para este grupo de mujeres; sin embargo, consideramos que estos son los esquemas más utilizados y con los que se logran buenos resultados.

Esquemas para mujeres con respuesta ovárica alta esperada. En general, las altas respondedoras son pacientes que reaccionan a la estimulación ovárica para fertilización *in vitro* con niveles pico de estradiol mayores de 3,000 pg/mL y recuperación de más de 15 ovocitos. Estas pacientes generalmente tienen un pronóstico muy favorable en relación con tasas de nacidos vivos pero también tienen una tasa muy aumentada de síndrome de hiperestimulación ovárica. En general, la sospecha incluye, pero no está limitada a: pacientes con síndrome de ovario poliquístico, donadoras de ovocitos, mujeres jóvenes con ciclos irregulares, con relación de hormonas luteinizante-folículo estimulante (LH/FSH) alta (>2:1), cuenta de folículos antrales alta para cada ovario (más de ocho por ovario) y un nivel de hormona antimülleriana relativamente alto (>3.0 ng/mL), con an-

tecedente de hipotiroidismo, con índice de masa corporal <21. No hay datos exactos en la bibliografía acerca de la incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica en relación con el número de ovocitos recuperados y el nivel pico de estradiol, pero en general se cree, por experiencia clínica, que las altas respondedoras tienen un riesgo muy aumentado de este síndrome, siendo esta complicación casi una certeza en pacientes cuyas concentraciones pico de estradiol son mayores de 5,000 pg/mL o con más de 20 ovocitos recuperados. Por ello, la prevención del síndrome de hiperestimulación ovárica debe ser el objetivo principal en el tratamiento de altas respondedoras. Los protocolos más utilizados en este grupo de pacientes incluyen:

1. Protocolo largo con agonista de hormona liberadora de gonadotropina y hormona folículo estimulante recombinante. El protocolo es el mismo descrito antes, pero la dosis de hormona folículo estimulante se inicia el día tres del ciclo con una dosis de 150 UI/día. La dosis se ajusta de forma individualizada de acuerdo con el monitoreo de los niveles séricos de estradiol y del crecimiento folicular mediante ultrasonografía transvaginal.
2. Protocolo con antagonista de hormona liberadora de gonadotropina y hormona folículo estimulante recombinante. Este protocolo es el mismo descrito previamente, pero la dosis de hormona folículo

estimulante que inicia en el día tres del ciclo es de 150 UI/día. El antagonista se inicia cuando el folículo mayor alcanza un diámetro de 14 mm, a una dosis de 0.25 mg/día. La dosis de gonadotropina se mantiene durante los días de administración del antagonista.

Esquemas para mujeres con respuesta ovárica baja esperada. No hay una definición universalmente aceptada para bajas respondedoras. El término es comúnmente aplicado a pacientes con una o más de las siguientes características: *a)* edad ≥ 37 años; *b)* pobre reserva ovárica medida por un nivel elevado de hormona folículo estimulante en día tres; FSH ≥ 10 mUI/mL, estradiol ≥ 90 pg/mL; cuenta baja de folículos antrales, < 5 , o nivel bajo de hormona antimülleriana, < 1.0 ng/mL; *c)* producción de número bajo de folículos maduros (menos de seis en un protocolo convencional de fertilización *in vitro*); *d)* nivel bajo del pico de estradiol (menos de 900 pg/mL); *e)* dosis alta de gonadotropinas ($> 3,000$ UI) utilizadas para la estimulación total, y *f)* ciclos previos cancelados con un protocolo estándar de fertilización *in vitro* debido a una respuesta demasiado pobre.²⁶⁻²⁸ Independientemente de las inconsistencias en la definición, este grupo de mujeres tiene el pronóstico más pobre para resultados de estimulación ovárica controlada y de embarazo en fertilización *in vitro*.

Se han instrumentado múltiples estrategias de estimulación ovárica controlada en este desafiante grupo de pacientes y éstas incluyen: *1)* altas dosis de hormona folículo estimulante;²⁸ *2)* citrato de clomifeno y gonadotropina humana menopáusica;²⁹ *3)* *Microflare* con agonista de hormona liberadora de gonadotropina;³⁰ *4)* *flare* con agonista de hormona liberadora de gonadotropina;³¹⁻³³ *5)* protocolo *stop-GnRH* con agonista;³⁴ *6)* hormona de crecimiento;³⁵ *7)* uso de antagonistas de hormona liberadora de gonadotropina;³⁶ *8)* ciclo natural;³⁷ y *9)* estimulación leve. Esta variedad de protocolos refleja una gran variabilidad intergrupo, un origen probablemente multifactorial y, sobre todo, un pronóstico general pobre.

Los esquemas más utilizados para este grupo de mujeres son:

1. Protocolo *stop-GnRH* con agonista. El agonista de hormona liberadora de gonadotropina (acetato de leuprolide 0.5 mg/día) iniciado en la fase lútea se

suspende al inicio de la menstruación y se inicia hormona folículo estimulante recombinante a dosis de 450 UI/día.

2. Protocolo de antagonista de hormona liberadora de gonadotropina. La paciente es pretratada con anticonceptivos orales por tres semanas. La hormona folículo estimulante recombinante se inicia el día tres a dosis de 450 UI/día y el antagonista se inicia cuando el folículo mayor alcanza 14 mm de diámetro.

En muchas de estas pacientes se utiliza gonadotropina humana menopáusica para la estimulación. En algunos casos, la dosis total de gonadotropinas se divide en 300 UI/día de hormona folículo estimulante recombinante y 150 UI/día de gonadotropina; en otros casos, la gonadotropina (75-150 UI/día) se agrega a partir del inicio del antagonista.

Esquemas de mínima estimulación para fertilización *in vitro*

“Estimulación mínima” generalmente se refiere a protocolos de estimulación que producen entre dos y siete ovocitos.²⁴ Se han descrito diversos esquemas de estimulación mínima para fertilización *in vitro* que incluyen la administración secuencial de citrato de clomifeno, seguida por dosis bajas de gonadotropinas, con o sin antagonista de hormona liberadora de gonadotropina.³⁸⁻⁴³ Estos protocolos ofrecen importantes ventajas de costo y tolerabilidad y disminución del riesgo de complicaciones serias para todas las pacientes, pero específicamente para altas y bajas respondedoras.⁴² En la actualidad existe una tendencia hacia el uso de estos esquemas porque han demostrado su utilidad para pacientes con todo tipo de respuesta ovárica.

Indicaciones para el uso de hormona luteinizante

Las indicaciones de hormona luteinizante (LH) incluyen: *1)* pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico; *2)* hormona luteinizante basal < 0.1 mUI/mL; y *3)* pacientes mayores de 38 años (a partir del inicio del antagonista).^{19,44}

Enfermedad por priones

Aunque no se han reportado infecciones por priones urinarios en humanos y animales, el riesgo de enfermedad

por priones, como la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, ha sido considerado por algunos como suficiente para advertir en contra del uso de hormona folículo estimulante o gonadotropinas urinarias. Sin embargo, en un estudio reciente de los 143 casos de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob registrados a la fecha en el Reino Unido, 63 fueron en mujeres y solamente una de ellas había recibido tratamiento de infertilidad de 1998 a 1999. Aunque esto puede sugerir bajo riesgo en asociación con tratamientos de infertilidad, el largo periodo de incubación de esta enfermedad podría estar enmascarando el riesgo real.⁴⁵ Las encefalopatías espongiformes humanas transmisibles comprenden un grupo de enfermedades neurodegenerativas e incluyen a la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y sus variantes. La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es una condición rara con una incidencia de uno a dos por cada diez millones. La crisis de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en el Reino Unido, y un artículo en la bibliografía científica que sugirió que los priones causales pueden estar presentes en la orina de animales y humanos infectados con encefalopatía espongiforme transmisible, resultó en una iniciativa para una conferencia y para realizar un análisis profundo de la bioseguridad de los productos urinarios. Esta conferencia se realizó en la Fundación FLENI, en Buenos Aires, Argentina, el 26 y 27 de abril de 2004, e incluyó a expertos internacionales en el campo de priones y encefalopatías transmisibles, junto con las autoridades reguladoras de Estados Unidos, Europa, Japón y Australia.⁴⁶ El consenso fue que: 1) las encefalopatías espongiformes transmisibles comprenden un grupo de enfermedades neurodegenerativas raras; mientras la mayoría de los casos son esporádicos, estas enfermedades pueden ser transmitidas a un huésped nuevo; el agente infeccioso parece ser una proteína (prión), pero su naturaleza exacta no se ha establecido aún; 2) se ha reportado transmisión de la infectividad de la encefalopatía espongiforme humana por consumo de tejido neural, trasplantes de duramadre, trasplantes corneales, gonadotropinas y hormona de crecimiento de origen hipofisario y electrodos cerebrales, todos ellos infectados; un solo caso de probable transmisión vía transfusión sanguínea se ha reportado (más un caso adicional posterior a la conferencia). La infectividad en la orina no se ha demostrado y no se ha reportado

ningún caso de transmisión vía urinaria o por productos medicinales urinarios. Debido a que la evidencia epidemiológica ha permitido la identificación de casos de transmisión iatrogénica de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob por gonadotropinas de origen hipofisario, cabría esperar que la transmisión por gonadotropinas urinarias se habría detectado si hubiera ocurrido; 3) la orina para la fabricación de productos medicinales debe obtenerse de fuentes que minimicen los posibles materiales derivados de sujetos que padecen o están en gran riesgo de padecer encefalopatía espongiforme transmisible; 4) aunque la declaración de infectividad de encefalopatía espongiforme no es actualmente obligatoria para productos medicinales urinarios, el proceso de manufactura debe someterse a escrutinio para identificar pasos que puedan resultar en la remoción del agente de la encefalopatía, y 5) se requiere investigación adicional para resolver la situación incierta de si la orina es infectiva para encefalopatía espongiforme humana; mientras tanto, la evidencia actual indica que, con respecto al riesgo de esa infección, las gonadotropinas urinarias parecen ser seguras.

REFERENCIAS

1. Macklon NS, Stouffer RL, Giudice LC, Fauser BC. The science behind 25 years of ovarian stimulation for *in vitro* fertilization. *Endocr Rev* 2006;27:170-207.
2. Fauser BC, Devroey P, Macklon NS. Multiple birth resulting from ovarian stimulation for subfertility treatment. *Lancet* 2005;365:1807-1816.
3. Fauser BC, Van Heusden AM. Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences. *Endocr Rev* 1997;18:71-106.
4. Navot D, Rosenwaks Z, Margalioth EJ. Prognostic assessment of female fecundity. *Lancet* 1987;2:645-647.
5. Muasher SJ, Oehninger S, Simonetti S, Matta J, et al. The value of basal and/or stimulated serum gonadotropin levels in prediction of stimulation response and *in vitro* fertilization outcome. *Fertil Steril* 1988;50:298-307.
6. Padilla SL, Bayati J, Garcia JE. Prognostic value of the early serum estradiol response to leuprolide acetate in *in vitro* fertilization. *Fertil Steril* 1990;53:288-294.
7. Seifer DB, Lambert-Messerlian G, Hogan JW, Gardiner AC, et al. Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril* 1997;67:110-114.
8. Seifer DB, MacLaughlin DT, Christian BP, Feng B, et al. Early follicular serum müllerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 2002;77:468-471.

9. Syrop CH, Willhoite A, Van Voorhis BJ. Ovarian volume: a novel outcome predictor for assisted reproduction. *Fertil Steril* 1995;64:1167-1171.
10. Tomas C, Nuojua-Huttunen S, Martikainen H. Pretreatment transvaginal ultrasound examination predicts ovarian responsiveness to gonadotrophins in *in-vitro* fertilization. *Hum Reprod* 1997;12:220-223.
11. Zaidi J, Barber J, Kyei-Mensah A, Bekir J, *et al.* Relationship of ovarian stromal blood flow at the baseline ultrasound scan to subsequent follicular response in an *in vitro* fertilization program. *Obstet Gynecol* 1996;88:779-784.
12. Howles CM, Saunders H, Alam V, Engrand P, *et al.* Predictive factors and a corresponding treatment algorithm for controlled ovarian stimulation in patients treated with recombinant human follicle stimulation hormone (follitropin alfa) during assisted reproduction technology (ART) procedures. An Analysis of 1378 patients. *Curr Med Res Opin* 2006;22:907-918.
13. Navot D, Bergh PA, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment. *Fertil Steril* 1992;58:249-261.
14. Ulug U, Bahceci M, Erden HF, Shalev E, *et al.* The significance of coasting duration during ovarian stimulation for conception in assisted fertilization cycles. *Hum Reprod* 2002;17:310-313.
15. Gonen Y, Balakier H, Powell W, Casper RF. Use of gonadotropin-releasing hormone agonist to trigger follicular maturation for *in vitro* fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:918-922.
16. Alvarez C, Martí-Bonmatí L, Novella-Maestre E, Sanz R, *et al.* Dopamine agonist cabergoline reduces hemoconcentration and ascites in hyperstimulated women undergoing assisted reproduction. *J. Clin. Endocrinol Metab* 2007;92:2931-2937.
17. D'Angelo A, Amso N. Embryo freezing for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD002806.
18. Oehninger S, Mayer J, Muasher S. Impact of different clinical variables on pregnancy outcome following embryo cryopreservation. *Mol Cell Endocrinol* 2000;169:73-77.
19. Pundir J, Sunkara SK, El-Toukhy T, Khalaf Y. Meta-analysis of GnRH antagonist protocols: do they reduce the risk of OHSS in PCOS? *Reprod Biomed Online* 2012;24:6-22.
20. Meldrum DR, Wisot A, Hamilton F, Gutlay AL, *et al.* Routine pituitary suppression with leuprolide before ovarian stimulation for oocyte retrieval. *Fertil Steril* 1989;51:455-459.
21. Muasher SJ. Use of gonadotrophin-releasing hormone agonists in controlled ovarian hyperstimulation for *in vitro* fertilization. *Clin Ther* 1992;14 (suppl. A):74-86.
22. Arslan M, Bocca S, Mirkin S, Barroso G, *et al.* Controlled ovarian hyperstimulation protocols for *in vitro* fertilization: two decades of experience after the birth of Elizabeth Carr. *Fertil Steril* 2005;84:555-569.
23. Ferraretti AP, Garcia JE, Acosta AA, Jones GS. Serum luteinizing hormone during ovulation induction with human menopausal gonadotropin for *in vitro* fertilization in normally menstruating women. *Fertil Steril* 1983;40:742-747.
24. Sterrenburg MD, Veltman-Verhulst SM, Eijkemans MJC, Hughes EG, *et al.* Clinical outcomes in relation to the daily dose of recombinant follicle-stimulating hormone for ovarian stimulation in *in vitro* fertilization in presumed normal responders younger than 39 years: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011;17:184-196.
25. Nargund G, Fauser BC, Macklon NS, Ombelet W, *et al.* The ISMAAR proposal on terminology for ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod* 2007;22:2801-2804.
26. Craft I, Gorgy A, Hill J, Menon D, *et al.* Will GnRH antagonists provide new hope for patients considered 'difficult responders' to GnRH agonist protocols? *Hum Reprod* 1999;14:2959-2962.
27. Karande V, Gleicher N. A rational approach to the management of low responders in *in-vitro* fertilization. *Hum Reprod* 1999;14:1744-1748.
28. Karande VC, Jones GS, Veeck LL, Muasher SL. High-dose follicle-stimulating hormone stimulation at the onset of the menstrual cycle does not improve the *in vitro* fertilization outcome in low-responder patients. *Fertil Steril* 1990;53:486-489.
29. Saadat P, Slater CC, Jain JK, Tourgeman DE, *et al.* Treatment-associated serum FSH levels in very poor responders to ovarian stimulation. *J Assist Reprod Genet* 2003;20:395-399.
30. Scott RT, Navot D. Enhancement of ovarian responsiveness with microdoses of gonadotropin-releasing hormone agonist during ovulation induction for *in vitro* fertilization. *Fertil Steril* 1994;61:880-885.
31. Brzyski RG, Muasher SJ, Droesch K, Simonetti S, *et al.* Follicular atresia associated with concurrent initiation of gonadotropin-releasing hormone agonist and follicle-stimulating hormone for oocyte recruitment. *Fertil Steril* 1988;50:917-921.
32. Garcia JE, Padilla SL, Bayati J, Baramki TA. Follicular phase gonadotropin-releasing hormone agonist and human gonadotropins: a better alternative for ovulation induction in *in vitro* fertilization. *Fertil Steril* 1990;53:302-305.
33. Winslow KL, Toner JP, Brzyski RG, Oehninger SC, *et al.* The gonadotropin-releasing hormone agonist stimulation test—a sensitive predictor of performance in the flare-up *in vitro* fertilization cycle. *Fertil Steril* 1991;56:711-717.
34. Faber BM, Mayer J, Cox B, Jones D, *et al.* Cessation of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy combined with high-dose gonadotropin stimulation yields favorable pregnancy results in low responders. *Fertil Steril* 1998;69:826-830.
35. Hugues JN, Torresani T, Herve F, Martin-Pont B, *et al.* Interest of growth hormone-releasing hormone administration for improvement of ovarian responsiveness to gonadotropins in poor responder women. *Fertil Steril* 1991;55:945-951.
36. Akman MA, Erden HF, Tosun SB, Bayazit N, *et al.* Addition of GnRH antagonist in cycles of poor responders undergoing IVF. *Hum Reprod* 2000;15:2145-2147.
37. Bassil S, Godin PA, Donnez J. Outcome of *in-vitro* fertilization through natural cycles in poor responders. *Hum Reprod* 1999;14:1262-1265.
38. Corfman RS, Milad MP, Bellavance TL, Ory SJ, *et al.* A novel ovarian stimulation protocol for use with the assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 1993;60:864-870.

39. Hwang JL, Huang LW, Hsieh BC, Tsai YL, et al. Ovarian stimulation by clomiphene citrate and hMG in combination with cetorelix acetate for ICSI cycles. *Hum Reprod* 2003;18:45-49.
40. Lu PY, Chen AL, Atkinson EJ, Lee SH, et al. Minimal stimulation achieves pregnancy rates comparable to human menopausal gonadotropins in the treatment of infertility. *Fertil Steril* 1996;65:583-587.
41. Teramoto S, Kato O. Minimal ovarian stimulation with clomiphene citrate: a large-scale retrospective study. *Reprod Biomed Online* 2007;15:134-148.
42. Zarek SM, Muasher SJ. Mild/minimal stimulation for *in vitro* fertilization: an old idea that needs to be revisited. *Fertil Steril* 2011;95:2449-2455.
43. Zhang J, Chang L, Sone Y, Silber S. Minimal ovarian stimulation (mini-IVF) for IVF utilizing vitrification and cryopreserved embryo transfer. *Reprod Biomed Online* 2010;21:485-495.
44. Kolibianakis EM, Kalogeropoulou L, Griesinger G, Papanikolaou EG, et al. Among patients treated with FSH and GnRH analogues for *in vitro* fertilization, is the addition of recombinant LH associated with the probability of live birth? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2007;13:445-452.
45. Ward HJ, Balen A, Will RG. Creutzfeldt-Jakob disease and urinary gonadotrophins. *Hum Reprod* 2004;19:1236-1237.
46. Balen AH, Lumholtz IB. Consensus statement on the biosafety of urinary-derived gonadotrophins with respect to Creutzfeldt-Jakob disease. *Hum Reprod* 2005;20:2994-2999.

PREPARACIÓN Y TÉCNICA DE CAPTURA OVULAR

La aspiración folicular transvaginal guiada por ultrasonido para la obtención de óvulos es un procedimiento sencillo, reproducible, ambulatorio, con empleo de agujas de aspiración y tubos de recolección desechables y de fácil obtención, y baja incidencia de complicaciones. Se efectúa en un área contigua al laboratorio de fertilización *in vitro*, con participación y comunicación estrecha con los biólogos, para preservar el potencial de los óvulos.

Un tratamiento de reproducción asistida requiere que el equipo de clínicos y embriólogos lleve a cabo de manera coordinada y rápida sus acciones. Es indispensable que el laboratorio de fertilización *in vitro* proporcione las condiciones necesarias para que, desde el momento de la recuperación, los ovocitos sobrelleven adecuadamente el proceso de fecundación y posterior desarrollo embrionario.¹ La aspiración folicular guiada por ultrasonografía transvaginal es la técnica de elección debido a su simplicidad y eficacia. Son raras las complicaciones (0.4 a

1%); incluso en condiciones adversas como la obesidad de la paciente, los ovarios pueden visualizarse fácilmente.¹ La aspiración a través de la vagina ofrece ventajas: la distancia hasta los folículos es corta, lo que facilita su localización; no daña la piel; es un procedimiento ambulatorio; se necesita poco personal para llevarla a cabo; el aprendizaje es rápido y relativamente sencillo; se puede realizar incluso cuando hay adherencias pélvicas importantes, y es menos costosa que otras técnicas.²

Técnica de punción folicular

Al ingresar la paciente se le debe interrogar sobre la aplicación de la gonadotropina coriónica y si se administró a la hora establecida. Si existe duda, debe efectuarse una prueba inmunológica cualitativa de embarazo en orina. Hay que contar con los consentimientos firmados.

Momento de la recuperación ovocitaria. El momento más adecuado para la aspiración folicular es justo antes de la ovulación. Esta debe ser programada 34 a 36 horas después de la administración de gonadotropina (10,000 UI de hormona urinaria o 250 mg de recombinante). No es aconsejable dejar pasar más de 38 a 39 horas tras la aplicación de la gonadotropina, debido al riesgo de ovulación espontánea. Si ésta sucediera, existe la posibilidad de recuperar los ovocitos aspirando el fondo del saco de Douglas, aunque su número siempre será menor al esperado.¹

Anestesia. El dolor es el principal temor en las pacientes al momento de la recuperación ovocitaria. La anestesia tiene que ser eficaz y segura, además de fácil de administrar y controlar, de acción corta y reversible. Asimismo, debe tener el menor número de efectos secundarios y proporcionar analgesia adecuada, sin ser sedante hasta el punto de afectar la vía aérea. Por lo general se emplea: propofol (2 a 3 mg/kg) a velocidad de 3 a 4 mL/min, repitiendo los bolos de 20 a 50 mg, dependiendo del tiempo de punción; atropina (0.5 mg); fentanilo (0.75 mg como analgésico intravenoso durante el procedimiento); monitorización con pulsoxímetro y analgésicos intravenosos postpunción. La anestesia general requiere largo tiempo de recuperación, con mayor riesgo de efectos secundarios (náusea y otros de la anestesia). A pesar de estos inconvenientes, aproximadamente la mitad de los centros en Europa usan la anestesia general para la fecundación *in vitro*.³ La sedación es el método más comúnmente utiliza-

do; requiere de un anestesiólogo. Los anestésicos usados incluyen opioides en combinación con benzodiacepinas. Esta combinación reduce al mínimo el dolor, disminuye la ansiedad y proporciona la sedación y amnesia deseadas. La sedación es bien tolerada por las pacientes y no requiere equipos altamente especializados. Los estudios de toxicidad no han encontrado efectos significativos en la fertilización o de división.³ Bajo sedación con propofol y fentanil, no hubo diferencia en la fertilización, recolección y número de células embrionarias.⁴

Pueden utilizarse otros tipos de anestesia para la aspiración folicular transvaginal, incluidos: anestesia epidural, sedación y anestesia local; o, incluso, puede realizarse el procedimiento sin anestesia. Aunque la anestesia epidural evita muchos de los efectos secundarios de la anestesia general y acelera el tiempo de recuperación, su aplicación es compleja. Por lo general, requiere la pericia de un anestesiólogo y un equipo altamente especializado. La anestesia epidural puede tener ventajas teóricas para la fertilización *in vitro*, ya que resulta en niveles más bajos de agentes anestésicos en el líquido folicular, que podrían afectar al ovocito. Sin embargo, no se encontraron diferencias en las tasas de embarazo por fertilización *in vitro* cuando la anestesia epidural se comparó con sedación y ventilación con mascarilla.³ La aplicación de anestesia local y la realización del procedimiento sin anestesia pueden causar molestias a la paciente. El bloqueo paracervical también se ha utilizado y, aunque casi la mitad de las mujeres piensan que no es muy doloroso, 28% de las pacientes necesitó sedación adicional para el bloqueo paracervical.³

Preparación de la paciente²

Algunas condiciones relevantes son: ayuno, vejiga vacía, venoclisis, posición de litotomía, antisepsia del campo operatorio. Respecto de la última, actualmente sólo se efectúa lavado con abundante solución fisiológica para evitar el posible efecto deletéreo de los antisépticos sobre los ovocitos.

Material necesario para la punción¹

a) Ultrasonido transvaginal multifrecuencia (5-7.5 MHz); b) bomba de vacío de regulación continua (presión negativa 140 mmHg), sin que se llegue a alcanzar en la punta de la aguja una presión real superior a

120 mmHg debido a la pérdida de la presión del sistema; se sugiere tener equipo alternativo por si llegara a fallar; c) paquete de tubos de aspiración de poliestireno de 10 cm, con diámetro interno de 1.7 cm y capacidad de 15 mL; adaptado a un conector con catéter de teflón de 50 cm y un tapón de silicón que cierra el tubo; otra cánula de conexión con un tubo flexible de teflón de 1.2 mm de diámetro con la aguja de aspiración; d) las agujas de punción deben tener una longitud de 35 cm, calibre 17G, bisel de 60°; pueden ser de un lumen o doble lumen; deben ser rígidas y fijarse al transductor por medio de una guía de punción; en el extremo de las agujas existen ranuras que aumentan la ecogenicidad para facilitar la visibilidad por medio del ultrasonido. En maduración *in vitro* se emplean agujas de 19G o menor calibre y heparina en el medio de lavado para evitar que se tapen las agujas,⁵ y e) bloque térmico regulado a 37°C.

Técnica¹

1) Lavar la aguja con 10 mL de medio de lavado, lo que favorece la eliminación de residuos en su interior.

2) Para el procedimiento es necesario un operador y un ayudante; mientras el primero efectúa la punción, el ayudante se encarga del cambio de los tubos a medida que se van llenando de líquido folicular,

3) Se introduce por la vagina el transductor y, con la aguja ya acoplada, se localizan el útero, ovarios y vasos pélvicos.

4) Una vez localizado el ovario más accesible, se punciona a través del fondo de saco vaginal observando las siguientes pautas: puncionar primero el folículo más cercano a la aguja; una vez dentro del folículo, hacer vacío; si la aspiración del folículo se interrumpe, realizar giros de 45-90° con la aguja durante la aspiración hasta vaciar el folículo y que se replieguen las paredes; puncionar sucesivamente el resto de los folículos mediante el mismo método hasta terminar con todos los folículos.

5) Realizar una sola punción para entrar al ovario; esto reducirá el riesgo de hemorragia.

Existen múltiples variaciones en cuanto a la técnica para la recolección de los óvulos. En la visualización de la imagen del ultrasonido puede hacerse de abajo hacia arriba o viceversa. Otra variación es la mano con la que se sujeta la aguja: el ovario derecho se aspira con la mano izquierda, el ovario izquierdo con la mano derecha, se

cambia la toma en el ultrasonido para que coincidan los movimientos y no cruzar las manos.

6) Movimiento ordenado en forma de vector para traumatizar lo menos posible el ovario; es importante colocar la aguja en el centro del folículo e ir retirando la aguja conforme se colapsa el folículo, avanzar en dirección del mismo vector y aspirar todos los folículos que se encuentren en su camino. Se deberá intentar, en un solo movimiento de vector hacia el frente, extraer el mayor número de óvulos evitando puncionar en repetidas ocasiones el ovario; retirar la aguja hasta la pared vaginal, movilizar el transductor, identificar nuevos folículos e, igualmente, sobre un mismo vector aspirar los folículos que se encuentren; este movimiento deberá repetirse tantas veces como se requiera para terminar la aspiración de todos los folículos del ovario.

7) Terminar la punción de un ovario, extraer y lavar la aguja; puncionar el otro ovario, que suele quedar más accesible después de haber puncionado el primero.

8) Una vez finalizada la punción de ambos ovarios se visualiza con ultrasonido la cavidad pélvica y se intenta comprobar la ausencia de hemorragia. Tras la punción es frecuente observar líquido en el fondo de saco de Douglas, es normal hasta 100 mL. Si existe duda sobre la posibilidad de hemorragia, debe mantenerse monitorizada a la paciente y volver a evaluarla por ultrasonido vaginal antes de que salga del hospital.

9) Se procede a la colocación de un espéculo vaginal para comprobar la hemostasia del sitio de punción en el fondo de saco; si existiera sangrado, se debe hacer hemostasia sobre el punto sangrante; suele ser suficiente la presión con una torunda, pero en casos necesarios se recurrirá a sutura o electrocoagulación.

Se recomienda utilizar agujas de 17G de diferentes marcas en la aspiración folicular.^{6,7}

En cuanto a la cantidad de ovocitos recuperados por la punción, varios estudios han comparado la eficacia de la aspiración sola contra aspiración y lavado durante la punción folicular sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. Aunque la aspiración folicular sola produce tasas de captación ovocitaria comparables con las de aspiración y lavado, se reduce el tiempo de procedimiento, de 30 a 15 minutos, y las dosis de anestesia requeridas. La aspiración sola es suficiente para casi todos los casos durante la recuperación transvaginal de

ovocitos.⁸ La aspiración sin lavado folicular proporciona buena cantidad de ovocitos; además, si se prescinde del lavado, se reduce la agresión traumática de la cápsula del ovario y la fina vascularización de la teca interna.¹ La recomendación es no hacer lavado folicular, lo que queda a consideración de cada centro de reproducción. La tasa de captura folicular en folículos mayores de 16 mm deberá ser de 80% como mínimo.^{8,9}

Los tubos de aspiración con líquido folicular se deben mantener a una temperatura de 37°C por medio del bloque térmico.¹

Seguimiento postpunción

Una vez realizada la aspiración se mantiene a la paciente en observación por dos horas para controlar el dolor y vigilar complicaciones circulatorias. Al salir del hospital, la paciente debe recibir instrucciones precisas: posibles complicaciones (sangrado, trastornos circulatorios, infección) y medicación (analgésicos, antibióticos, hormonales de soporte).²

Situaciones que dificultan el procedimiento¹

Endometriomas. Si se punciona inadvertidamente un endometrioma, hay que lavar la aguja y sistema, o cambiarla por una nueva.

Ovario retrouterino. Esta situación es relativamente frecuente; hay ocasiones en la que la simple maniobra de desplazarlo con el transductor es suficiente. Si ello no es posible, y el ovario queda fijo al intentar desplazarlo mediante tacto bimanual o movilización de la paciente, puede requerirse punción transuterina.

Ovario "móvil". También es frecuente, lo que dificulta su punción y aumenta el riesgo de hemorragia y de torsión. Se recomienda que el ayudante ejerza presión suave sobre la pared pélvica.

Ovarios poliquísticos. Es común que al estimular a una paciente con este padecimiento haya una respuesta excesiva al tratamiento; se aconseja puncionar y aspirar todos los folículos desarrollados en ambos ovarios. Puede haber mayor cantidad de ovocitos inmaduros; también se reduce la probabilidad de luteinización folicular.

Complicaciones de la punción

Hemorragia. Es la complicación más común (24%); el sangrado superior a 100 mL ocurre en 0.3 a 0.6%;

un riesgo especial es la punción de vasos pélvicos y la formación de hematomas retroperitoneales.

Infección. Ocurre en 0.3 a 0.6%, por inoculación de microbiota vaginal arrastrada por la aguja, o por punción inadvertida del intestino; se recomienda el uso profiláctico de azitromicina o cefalotina.

Dolor. La sedación intravenosa sistémica o el uso de analgésicos disminuyen su incidencia.

Fallo en la captación de ovocitos. Es rara (0.9%) cuando hay buena respuesta folicular puede darse el síndrome de foliculo vacío; puede ser consecuencia de omisión en la administración de gonadotropina.

Torsión ovárica. Es una complicación poco frecuente pero de consecuencias graves.

Aprendizaje

La mayoría de los médicos en adiestramiento requieren realizar 20 procedimientos para perfeccionar la técnica de la aspiración folicular.⁹

REFERENCIAS

1. Remohi J. Manual práctico de esterilidad y reproducción humana, 3a ed. México: McGraw-Hill, 2008.
2. Feichtinger W. Current technology of oocyte retrieval. Curr Opin Obstet Gynecol 1992;4:697-701.
3. Trout SW, Vallerand AH, Kemmann E. Conscious sedation for *in vitro* fertilization. Fertil Steril 1998;69:799-808.
4. Ben-Shlomo I, Moskovich R, Golan J, Eyali V, et al. The effect of propofol anaesthesia on oocyte fertilization and early embryo quality. Hum Reprod 2000;15:2197-2199.
5. Lim JH, Yang SH, Xu Y, Yoon SH, et al. Selection of patients for natural cycle *in vitro* fertilization combined with *in vitro* maturation of immature oocytes. Fertil Steril 2009;91:1050-1055.
6. Awonuga A, Waterstone J, Oyesanya O, Curson R, et al. A prospective randomized study comparing needles of different diameters for transvaginal ultrasound-directed follicle aspiration. Fertil Steril 1996;65:109-113.
7. Miller KA, Elkind-Hirsch K, Benson M, Bergh P, et al. A new follicle aspiration needle set is equally effective and as well tolerated as the standard needle when used in a prospective randomized trial in a large *in vitro* fertilization program. Fertil Steril 2004;81:191-193.
8. Tan SL, Waterstone J, Wren M, Parsons J. A prospective randomized study comparing aspiration only with aspiration and flushing for transvaginal ultrasound-directed oocyte recovery. Fertil Steril 1992;58:356-360.
9. Goldman KN, Moon KS, Yauger BJ, Payson MD, et al. Proficiency in oocyte retrieval: how many procedures are necessary for training? Fertil Steril 2011;95:2279-2282.

TRANSFERENCIA EMBRIONARIA

La transferencia embrionaria es decisiva para un ciclo de fertilización *in vitro*. Su objetivo es depositar sin traumatismo los embriones necesarios para lograr un embarazo único. El número de embriones depende de factores como: edad de la paciente, día de desarrollo y calidad morfológica de los embriones y el número de ciclos previos, entre otros. La conducta clínica debe individualizarse. Se recomienda una prueba de transferencia previa al ciclo de fertilización, bajo las mismas condiciones en las que se efectuará la final para identificar situaciones que puedan dificultar el procedimiento. La transferencia debiera realizarse guiada por ultrasonido abdominal y con la vejiga llena, para introducir el catéter minimizando el trauma. Se depositan los embriones a 15-20 mm del fondo uterino, manteniendo presión constante sobre el émbolo hasta que el catéter es retirado muy lentamente. Se recomienda completar la transferencia en menos de dos minutos. Los catéteres blandos con punta ecogénica facilitan el procedimiento. El reposo posterior a la transferencia no afecta los resultados del ciclo de fertilización. No hay evidencia que sustente el uso de antibióticos, corticoesteroides o ácido acetilsalicílico después de la transferencia, aunque éstos se usen de manera rutinaria.

El objetivo de la transferencia embrionaria es depositar, de manera atraumática, el número de embriones necesarios, resultantes de un ciclo de fertilización *in vitro*, a la cavidad uterina; se utiliza un catéter especialmente diseñado para este procedimiento con el objetivo de lograr la implantación de uno de ellos y obtener, finalmente, el nacimiento de un recién nacido sano. La transferencia embrionaria es el último paso, pero decisivo, para concluir con éxito un largo proceso de reproducción asistida. Se conocen factores determinantes que influyen en la implantación embrionaria, como receptividad uterina, calidad del embrión y eficiencia en el procedimiento de transferencia. Una transferencia subóptima puede repercutir negativamente en los resultados de la fertilización *in vitro*. Se requieren varios pasos durante un ciclo de fertilización *in vitro* y, aproximadamente, 80% de los casos llegan a la transferencia embrionaria.¹ Existe abundante evidencia científica sobre la preparación y técnica de este proce-

dimiento, y sobre los medicamentos y recomendaciones post-transferencia que pueden mejorar el pronóstico después de fertilización *in vitro*. Se revisarán los últimos en este texto, dividido en tres etapas: pre-transferencia, transferencia y post-transferencia.

Pre-transferencia

Prueba de transferencia. Se debe realizar una prueba de transferencia en todos los casos de fertilización *in vitro*. Se deben registrar los resultados relacionados con el tipo de espejo vaginal requerido, el tipo de catéter, la longitud de la cavidad uterina y del canal cervical, además de su condición (por ejemplo, estenosis e irregularidades anatómicas y patológicas, dirección y curvatura del ángulo cervicouterino) y destacar algún dato relevante que podría dificultar la transferencia embrionaria. La prueba de transferencia se puede llevar a cabo con o sin guía ultrasonográfica, pero con las mismas condiciones que se tendrán durante la transferencia. El objetivo de la prueba de transferencia es identificar casos que pueden resultar difíciles de transferir y determinar qué factores pueden modificarse para facilitar la transferencia embrionaria. Se evita, así, cancelar la transferencia en fresco por dificultad y traumatizar el cuello uterino y el endometrio, lo que puede afectar la tasa de embarazo. Mansour y su grupo² estudiaron 355 pacientes en quienes se practicó o no la prueba de transferencia. Encontraron que las pacientes a quienes no se les practicó tuvieron problemas durante la transferencia hasta en 30% de los casos. La tasa de embarazo e implantación en mujeres en quienes no hubo problema durante la transferencia embrionaria fue de 22.8 y 7.2%, respectivamente, comparadas con una transferencia difícil, que fue de 13.1 y 4.4%, respectivamente.

La prueba de transferencia se puede llevar a cabo en tres momentos: *a)* antes de iniciar la estimulación ovárica, ya sea en ciclos previos o en el día dos del ciclo de estimulación; *b)* inmediatamente antes de la transferencia embrionaria bajo guía ultrasonográfica; sin embargo, la cánula deberá avanzar únicamente pasando el orificio cervical interno para no lesionar el endometrio; si se realiza en el momento de la transferencia se podrá remover el catéter interno, dejarse únicamente la camisa externa *in utero* e insertar el catéter con los embriones cargados a través de la misma; con esta técnica hay

menor contaminación del catéter por moco;³ y *c)* en el momento de la aspiración de óvulos ésta ofrece la ventaja de identificar cualquier cambio de la posición del útero, que podría modificarse luego de que los ovarios se hiperestimulen. Un estudio retrospectivo de 289 pacientes no demostró diferencia en la tasa de embarazo clínico en curso cuando la prueba de transferencia se realizó antes de la estimulación ovárica en comparación con el momento de la aspiración de óvulos (47.6 vs 48.4%).⁴

En caso de identificar estenosis cervical, se deberá realizar una dilatación cervical mecánica o colocar laminarias para facilitar el procedimiento de transferencia embrionaria. La dilatación deberá llevarse a cabo varias semanas antes de la transferencia. La dilatación efectuada cinco días antes de la transferencia afecta negativamente la tasa de embarazo,^{5,6} mientras que si la dilatación se efectúa varias semanas antes de la transferencia, las tasas de embarazo no resultan afectadas.⁷⁻⁹

La recomendación del consenso es que la prueba de transferencia se realice únicamente antes del ciclo estimulado y bajo exactamente las mismas condiciones que se tendrán para la transferencia.

Transferencia

Día de transferencia. Con el desarrollo y validación clínica de los sistemas de cultivo embrionario, actualmente es posible el desarrollo del embrión en sus diferentes etapas hasta llegar a blastocisto. De acuerdo con el proceso reproductivo fisiológico, el momento ideal para que el embrión se encuentre en la cavidad uterina es durante la etapa de blastocisto. La transferencia en etapa de blastocisto ofrece diversas ventajas que incluyen: *1)* oportunidad de seleccionar, de una manera más certera, embriones viables a transferir; *2)* menor número de embriones a transferir; *3)* reducción de embarazos de alto orden fetal, y *4)* reducción de embriones a congelar, que representan un problema de almacenamiento para los laboratorios de reproducción asistida.

Los factores determinantes en la toma de decisión con respecto al día de la transferencia incluyen: *a)* edad de la paciente, *b)* número y calidad de embriones conforme el desarrollo en los siguientes estadios embrionarios, *c)* calidad del laboratorio y su técnica de criopreservación y *d)* ciclos previos y su evolución. Recomendamos mantener los embriones en cultivo

extendido si se cuenta con cinco o más embriones de buena calidad morfológica en día tres.

En la mayor parte de los centros en México predominan las transferencias en día tres (clivaje) y en algunos casos se realiza la transferencia embrionaria en etapa de blastocisto. Estos casos incluyen pacientes con gran cantidad de embriones de buena calidad morfológica en día tres, pacientes aptas para transferencia selectiva de un solo embrión o casos en los que se realiza diagnóstico genético preimplantatorio. Aunque en algunos centros la transferencia de blastocistos ha dado buenos resultados, esta técnica no debe utilizarse de manera rutinaria en todas las pacientes, especialmente en las de edad avanzada, baja reserva ovárica o con pocos embriones disponibles para transferir. El cultivo extendido a etapa de blastocisto está indicado cuando la selección de los embriones en etapa de clivaje a transferir resulta difícil por contar con una gran cantidad de embriones de buena calidad morfológica. Dar oportunidad de que continúen su desarrollo tiene el objetivo de disponer de más herramientas de selección para los biólogos.

Número de embriones a transferir. La conducta clínica debe ser individualizar cada caso y, con base en los factores mencionados (edad, calidad embrionaria, estadio del día de la transferencia, resultados de criopreservación), tomar la decisión acerca del número de embriones a transferir. Se deben incorporar a la toma de esta decisión los datos propios, la experiencia y tasas de implantación y éxito de cada centro.¹⁰ Los programas deberán monitorear sus resultados continuamente y ajustar el número de embriones a transferir para minimizar resultados no deseables. El éxito de los tratamientos de fertilización *in vitro* es lograr el nacimiento de un recién nacido saludable, por lo que se deberá evitar el embarazo múltiple y, sobre todo, el de alto orden fetal (tres o más), ya que éste aumenta significativamente la morbilidad y mortalidad obstétrica y perinatal fetal.^{11,12} Esta situación obliga a transferir el menor número de embriones posible sin afectar las tasas de embarazo.

Con el propósito de disminuir los embarazos múltiples durante un ciclo de fertilización *in vitro*, diferentes y prestigiadas instituciones, como la Red Latinoamericana de Reproducción Asistida (RED LARA), la Asociación Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) y la Asociación de Tecnología Reproductiva Asistida

(SART), han desarrollado guías para determinar el número de embriones a transferir. Estas asociaciones publicaron sus primeras recomendaciones en 1998, que coincidieron con reducción en la tasa de embarazos de alto orden fetal.^{13,14} Las guías para transferencia embrionaria se revisaron en 2004, 2006, 2008 y 2009. Se ha propuesto que la única forma efectiva para evitar el embarazo múltiple en los ciclos de fertilización *in vitro* es mediante la transferencia de un solo embrión,¹⁵ con la consiguiente disminución en la tasa de embarazo si se emplea de manera indiscriminada.^{16,17}

Como se refleja en las guías publicadas por la ASRM,¹¹ la edad materna es un factor importante en los resultados del tratamiento; sin embargo, habrá que considerar también las siguientes características, que se han asociado con un pronóstico favorable: 1) primer ciclo de fertilización *in vitro*, 2) buena calidad embrionaria de acuerdo con criterios morfológicos, 3) embriones supernumerarios de buena calidad morfológica para criopreservar y 4) pacientes con antecedentes de un ciclo exitoso de fertilización *in vitro* o fertilidad previa.

Con la adecuada asesoría por parte del profesional médico, la decisión final del número de embriones a transferir deberá tomarse junto con la pareja. Las parejas deberán asesorarse con respecto a riesgos obstétricos, perinatales y neonatales de embarazos múltiples para facilitarles la toma de decisión acerca del número de embriones a transferir. En ausencia de información generada por el centro, recomendamos estos lineamientos: a) se recomienda no transferir más de dos embriones a pacientes menores de 35 años, ya sea en etapa de clivaje o blastocisto; en pacientes con buen pronóstico reproductivo se deberá considerar transferir sólo un embrión; b) a pacientes de 35 a 37 años de edad con buen pronóstico, transferir no más de dos embriones en etapa de clivaje o blastocisto; el resto de las pacientes de este grupo etario deberán recibir no más de tres embriones; c) a pacientes de 38 años de edad o más con buen pronóstico, transferir no más de tres embriones en etapa de clivaje o dos blastocistos; d) en los grupos citados, con pronóstico desfavorable, estas recomendaciones pueden modificarse según criterio médico e incrementar el número a un embrión adicional como máximo; e) en ciclos con donación de óvulos, la edad de la donante deberá considerarse en la decisión del número de embriones por

transferir; f) en ciclos de embriones criopreservados, el número de embriones descongelados de buena calidad no deberá exceder el número recomendado de embriones en fresco en cada grupo de pacientes; g) en mujeres con contraindicaciones médicas u obstétricas para embarazos múltiples, deberán transferirse menos embriones que los recomendados, para minimizar el riesgo de embarazo gemelar; deberá considerarse la transferencia electiva de embrión único; en tales casos, se deberá tener una consulta previa al tratamiento con un especialista en medicina materno fetal.¹⁸

Transferencia electiva de embrión único. En la transferencia electiva de embrión único, ya sea en la etapa de clivaje o blastocisto, éste se selecciona entre una gran cohorte de embriones de buena calidad, como lo estipula la SART. Numerosas publicaciones han estudiado la práctica de transferencia electiva de embrión único.¹⁹⁻²² Algunos reportes han demostrado disminución en la tasa de nacidos vivos con la aplicación de transferencia electiva de embrión único en una población no seleccionada. La experiencia clínica de múltiples reportes ha confirmado que la transferencia electiva de embrión único reduce la tasa de embarazo múltiple y mantiene las tasas de embarazo y de nacidos vivos en un grupo selecto de pacientes.²³ Otros autores han demostrado que la tasa acumulada de embarazo clínico se mantiene estable en comparación con la transferencia doble de embriones. Esto requiere un programa de criopreservación eficiente para la subsecuente transferencia de embriones únicos, que ocasione que las tasas de embarazo acumuladas por captura oocitaria no se vean afectadas.^{24,25} Estudios aleatorios que compararon la transferencia electiva de embrión único y la doble en etapa de blastocisto no encontraron diferencia estadística significativa en cuanto a las tasas de embarazo; sin embargo, la reducción de embarazos múltiples fue de 47 a 0%.

A escala mundial, la práctica de transferencia electiva de embrión único ha aumentado en los últimos años. Sin embargo, México ha quedado rezagado y la tasa de embarazo múltiple continúa siendo elevada en los tratamientos de fertilización *in vitro*. Esto puede deberse a múltiples factores, como el económico: a diferencia de países europeos y de Estados Unidos, en nuestro país los pacientes tienen que solventar económicamente los ciclos de fertilización *in vitro* en los que participan y

buscan, por lo tanto, incrementar al máximo su posibilidad de lograr un embarazo declinando la transferencia electiva de embrión único. Existen estudios que han demostrado mayor tasa de implantación cuando se transfieren embriones en etapa de blastocisto,^{26,27} por lo que, en caso de una transferencia electiva de embrión único, se deberá optar por cultivo extendido; ésta es una limitante para algunos programas de nuestro país.

Con base en lo anterior se puede concluir que: a) la aplicación indiscriminada de transferencia electiva de embrión único en pacientes con pronóstico menor al óptimo resultará en reducción significativa de la tasa de nacidos vivos en comparación con transferencia doble, b) en mujeres por arriba de 38 años, la transferencia electiva de embrión único puede resultar en reducción significativa en la tasa de nacidos vivos en comparación con transferencia doble, y c) la aplicación de transferencia electiva de embrión único en un grupo selecto de pacientes con buen pronóstico puede resultar efectiva en disminuir la tasa general de embarazo múltiple.

Recomendaciones para transferencia electiva de embrión único. a) Se deberá informar a las pacientes sobre la reducción, en la tasa de embarazo múltiple y en la de nacidos vivos, en comparación con transferencia doble en pacientes de buen pronóstico. b) Puesto que la tasa acumulada de nacidos vivos después de transferencia electiva de embrión único en fresco, seguido de la transferencia de un embrión único descongelado, es similar a la tasa de nacidos vivos después de transferencia doble de embriones en pacientes con buen pronóstico, se deberá emplear esta estrategia para evitar embarazos múltiples. c) Mujeres de 37 años o menos, en su primer o segundo ciclo de fertilización *in vitro* con por lo menos dos blastocistos de buena calidad disponibles para transferir, deberán considerarse de buen pronóstico. d) Para maximizar la tasa acumulada de nacidos vivos después de transferencia electiva de embrión único deberá existir un programa efectivo de criopreservación. e) La transferencia electiva de embrión único deberá efectuarse en mujeres con contraindicación médica u obstétrica para embarazo gemelar.

Preparación para la transferencia. a) La paciente deberá presentarse a la transferencia embrionaria con la vejiga semillena (por ejemplo, no vaciar la vejiga dos horas antes del procedimiento). Esto permitirá

visualizar el útero ultrasonográficamente, ayudará a rectificar el ángulo cervicouterino y facilitará la inserción del catéter; *b)* no se requieren analgésicos o sedación en la mayor parte de los casos; *c)* se debe obtener información embriológica del laboratorio e informar a la paciente acerca de la evolución de cada uno de los embriones hasta el día de la transferencia y del destino final de cada embrión desarrollado (por transferir, congelables, en observación y no viables); *d)* corroborar la identidad de la paciente antes de la transferencia y cuando esté preparada para la transferencia en quirófano; *e)* colocar en posición de litotomía dorsal con ligera posición de Trendelenburg²⁸ y colocar un espejo vaginal previamente lubricado con medio de cultivo; *f)* identificar el cuello uterino y limpiar, suavemente, el exceso de secreciones vaginales con un hisopo o gasa húmeda con solución salina o medio de cultivo; aspirar el exceso de moco cervical con una jeringa de insulina o con un catéter de lavado. El moco cervical puede interferir con la transferencia, por la posibilidad de retener a los embriones si obstruye la punta del catéter, y alterar el contacto que debe tenerse con la superficie endometrial; el moco en la punta del catéter se relaciona con retención de embriones dentro del mismo y quizás aumente el riesgo de contaminar la cavidad endometrial;²⁹ *g)* evitar el uso de pinzas para ejercer tracción sobre el cuello uterino que puedan ocasionar liberación de oxitocina y prostaglandinas e incremento de la contractilidad uterina, con la consecuente disminución de la tasa de éxito;³⁰ *h)* cargar los embriones en el catéter con aproximadamente 20 µL de medio de cultivo, entre dos pequeñas columnas de aire, lo que incrementará las posibilidades de expulsión del embrión hacia la cavidad; volúmenes de transferencia mayores a 60 µL pueden resultar en expulsión de embriones a la vagina,³¹ mientras que volúmenes menores a 10 µL pueden afectar las tasas de implantación negativamente.³²

Guía ultrasonográfica. Se recomienda efectuar la transferencia guiada por ultrasonografía. La visualización ultrasonográfica permite la transferencia atraumática porque hace posible evaluar el canal cervical y observar el catéter durante la inserción. Además, se evita tocar el fondo uterino y se asegura la colocación de embriones en un lugar adecuado de la cavidad ute-

rina. Los sitios donde se coloca el catéter al momento de depositar los embriones conducen a diferentes tasas de embarazo y embarazos ectópicos. Un metanálisis reciente demostró que la transferencia embrionaria guiada por ultrasonido es significativamente más efectiva que la sensación clínica.³³ Una revisión que incluyó 17 estudios aleatorios controlados encontró que la guía ultrasonográfica aumentó la tasa de embarazo comparada con la realización de la técnica clínica de tocar el fondo uterino.³⁴

Técnica para liberación de embriones. *a)* En caso de utilizar un catéter con camisa externa, éste se inserta en el orificio cervical procurando mantener la punta del catéter por dentro de la camisa para evitar que sea contaminada por las secreciones del cuello, ya que el moco cervical puede obstruir el catéter e impedir el depósito de embriones en el útero; *b)* avanzar el catéter hacia el fondo uterino vigilando que la punta del catéter se encuentre a no menos de 15 a 20 mm;³⁵ evitar el fondo uterino durante la transferencia de embriones no sólo mejora las tasas de embarazo, también parece disminuir la frecuencia de embarazos ectópicos; las transferencias realizadas a menos de 5 mm del fondo uterino se asocian con aumento de embarazos ectópicos.³⁶ *c)* Luego de la inyección de embriones, deberá mantenerse presión constante sobre el émbolo hasta que el catéter se remueva completamente del útero. La camisa externa deberá retirarse por completo, simultáneamente con el catéter interno. El retiro del catéter debe ser muy lento para minimizar la presión negativa. Se recomienda esperar algunos segundos (5 a 30) antes de remover el catéter para estabilizar el útero;³⁷ *d)* el intervalo transcurrido entre la carga de embriones en el catéter y su liberación dentro del útero debe minimizarse, ya que los embriones son vulnerables a la temperatura ambiental, la luz y otros agentes dentro del catéter; un intervalo >120 segundos se ha asociado con menor tasa de embarazos; *e)* luego de la liberación de embriones, entregar el catéter al biólogo para que se lave, se inspeccione y se descarte la posibilidad de embriones retenidos; en caso de retención de embriones, deberán recargarse para su transferencia; cuando los embriones retenidos se retransfieren, las tasas de embarazo no se ven afectadas.^{38,39}

No es necesario mantener reposo en cama por más de 20 minutos. El Instituto Nacional de Excelencia Clínica

(NICE) del Reino Unido hizo, en 2004, la siguiente recomendación: deberá informarse a las mujeres que el reposo en cama mayor a 20 minutos postransferencia de embriones no mejora los resultados de las tasas de embarazo.⁴⁰ Múltiples estudios han demostrado que el reposo prolongado no mejora las tasas de embarazo.⁴¹⁻⁴⁷ Recientemente se demostró que la deambulaci3n inmediata posterior a la transferencia embrionaria no tiene efectos adversos cuando se compara con pacientes que permanecieron entre una y dos horas en reposo.⁴⁸ Hay adem3s nueva evidencia del beneficio de realizar ejercicio moderado en pacientes tratadas con fertilizaci3n *in vitro* y se reportan mayores tasas de implantaci3n y nacidos vivos en ellas que en las mujeres que estuvieron en reposo relativo en casa.⁴⁹

Existen otro tipo de transferencias que, aunque han caído en desuso, vale la pena mencionar. Estas variantes incluyen el GIFT (transferencia intratubaria de gametos), ZIFT (transferencia intratubaria de cigotos), PROST (transferencia intratubaria de estadio pronuclear) y TET (transferencia intratubaria de embriones). Este tipo de transferencias requiere laparoscopia para depositar gametos, cigotos o embriones en el tercio distal de las trompas. Se reservan para casos en los que la transferencia intrauterina se complica debido a un canal cervical extremadamente difícil de acceder. Estas técnicas requieren trompas de Falopio perfectamente sanas.

Catéteres para transferencia de embriones. Los catéteres de transferencia embrionaria son dispositivos estériles utilizados para la introducci3n de embriones a la cavidad uterina durante un ciclo de fertilizaci3n *in vitro*. Los catéteres disponibles para uso clínico se fabrican con materiales no tóxicos para el embri3n. El diseño de los diferentes catéteres de transferencia embrionaria varía en longitud, rigidez, estilete interno, y refringencia ecogénica, entre otras características. De acuerdo con la experiencia de cada grupo y las características de cada paciente, se pueden utilizar diferentes tipos de catéteres de transferencia. Estudios recientes han demostrado que el catéter utilizado para la transferencia de embriones es un factor importante en el éxito de un programa de fertilizaci3n *in vitro*.

El tipo ideal de catéter de transferencia es lo suficientemente blando para evitar un traumatismo al endocérvix o endometrio, pero lo suficientemente maleable para

dirigirse hacia la cavidad uterina siguiendo su contorno natural. Éstos incluyen los catéteres blandos de Cook (Cook Ob/Gyn, Bloomington, IN) y de Wallace (Marlow Technologies, Willoughby, OH). Los catéteres firmes pueden facilitar la transferencia en casos difíciles, pero pueden asociarse con mayor sangrado, traumatismo y estimulaci3n de contracciones uterinas. Éstos incluyen el TDT (obturador metálico; Laboratoire CCD, París), Frydman (Laboratoire CCD, París), los *Tomcat* y *Tefcat* (Kendell Health Care, Hampshire, MA), y los *Rocket ET catheters* (Rocket Medical, Tyne and Wear, UK). Una revisi3n demostró que los catéteres blandos tenían mejores resultados que los rígidos; se evaluaron las tasas de implantaci3n, embarazo clínico y recién nacido en casa.⁵⁰ Los catéteres internos blandos dentro de una camisa externa ligeramente rígida permitieron no utilizar catéteres rígidos para transferencias embrionarias difíciles. Adem3s, la camisa externa estabiliza el catéter interno blando que lleva los embriones y entra directamente en la cavidad endometrial. La camisa externa sólo deberá pasar lo mínimo el nivel del orificio cervical interno. Cuando se realizó la comparaci3n de catéteres de doble lumen con los firmes de lumen único, se encontró que los primeros lograban tasas de embarazo hasta 50% mayores. Otros factores que pudieran contribuir para los mejores resultados de los catéteres con doble lumen es la protecci3n de la punta del catéter interno, que evitan el contacto y posible contaminaci3n de los embriones por la microbiota cervical. Se ha demostrado que la contaminaci3n bacteriana de los catéteres disminuye las tasas de embarazo; adem3s, la camisa externa puede proteger los embriones del contacto físico durante el paso por el canal endocervical.

Recientemente se ha propuesto que los nuevos catéteres ecodensos facilitan la visualizaci3n ultrasonográfica y pueden contribuir a mejorar la técnica de la transferencia embrionaria, lo que se refleja en mejores tasas de embarazo al causar menos daño y permitir la colocaci3n precisa de los embriones dentro de la cavidad uterina. Algunos de estos catéteres en el mercado son: el Cook *Echo-tip* y el Wallace *Sure View*.

Post-transferencia

Medicaci3n post-transferencia. Desde que se comenzaron a utilizar los agonistas de la hormona liberadora

de gonadotropina (GnRH) en los ciclos de estimulación ovárica para fertilización *in vitro*, se vio la necesidad de indicar medicamentos que produjeran una adecuada transformación endometrial secretora para favorecer la implantación embrionaria. La supresión ovárica exagerada y la aspiración folicular condicionan alteraciones en la fase lútea que determinan la secreción anómala de progesterona con menores tasa de implantación. Las estimulaciones ováricas resultan en niveles supra-fisiológicos de esteroides séricos que, asociados con una disminución importante en las concentraciones de hormona luteinizante durante la fase lútea, pueden afectar negativamente las tasas de implantación.⁵¹ Los antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina producen menor supresión sostenida de la hipófisis que los agonistas, lo que sugiere que el soporte de fase lútea en ciclos con antagonistas pudiera afectarse menos que en los ciclos con agonistas. Sin embargo, Beckers y sus colaboradores⁵² demostraron que la fase lútea era deficiente en pacientes que recibieron antagonistas durante la estimulación ovárica. En la actualidad, el refuerzo de fase lútea se realiza prácticamente en todas las pacientes que se tratan con fertilización *in vitro*, sin importar los medicamentos utilizados para la estimulación folicular.

Progesterona. Se puede iniciar el mismo día o al día siguiente de la aspiración de óvulos. Se puede administrar en forma: *a)* intramuscular, en dosis de 50 mg diarios; su absorción es rápida y su depuración lenta cuando se administra en vehículo de aceite de cacahuate o aceite de oliva; la progesterona IM se asocia con algunos efectos secundarios: reacción alérgica, abscesos, equimosis y dolor en el sitio de aplicación. Se tienen algunos reportes de casos de neumonía eosinofílica aguda posterior a la aplicación de progesterona intramuscular; *b)* vaginal, en cápsulas o gel, en dosis de 400-800 mg diarios; la vía vaginal ha ganado amplia aplicación principalmente por su comodidad y efectividad; la vía vaginal resulta en mayor viabilidad, debido a su efecto local y cercanía del útero. Los niveles encontrados en el endometrio son mayores a pesar de sus bajos niveles séricos. El uso de progesterona vaginal muestra cambios histológicos endometriales similares a los encontrados con progesterona IM; o *c)* oral, no se recomienda por la baja biodisponibilidad; a pesar de que la hormona alcanza niveles séricos adecuados, su concentración no

es muy alta en el endometrio;⁵³ la progesterona oral se considera menos efectiva que la IM o vaginal. Los efectos secundarios del metabolismo oral de la progesterona incluyen: vértigo, molestias gástricas y somnolencia. Se disminuye la dosis de manera paulatina hasta llegar a las nueve o diez semanas de gestación, cuando se suspende. En los casos de ovodonación, la suplementación se prolonga hasta la semana 12.

Gonadotropina coriónica humana y estrógenos. Otro de los medicamentos utilizados es la gonadotropina coriónica humana (hCG), vía intramuscular, en dosis de 5,000-10,000 UI semanales, o la recombinante vía SC, en dosis de entre 250 y 500 UI semanales. Con este medicamento se logran tasas de embarazo semejantes a las obtenidas con progesterona, pero tiene el inconveniente de aumentar el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica, por lo que no debe utilizarse en pacientes que se sospeche que puedan desarrollarlo. También se utilizan estrógenos, además de la progesterona; sin embargo, no dan mayores ventajas que cuando no se utilizan. El estrógeno utilizado con mayor frecuencia es el valerاناتo de estradiol, vía oral, en dosis de 4 a 6 mg diarios.^{54,55}

Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (como soporte de fase lútea en ciclos estimulados con antagonista). Las evidencias disponibles sugieren que agregar agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina como soporte de fase lútea mejora los resultados de los tratamientos de fertilización *in vitro*^{56,57} y disminuye el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica.⁵⁸ El mecanismo exacto de acción no es claro; se ha especulado que los agonistas soportan la función del cuerpo lúteo e inducen la secreción de hormona luteinizante por la hipófisis o estimulan los receptores de hormona liberadora de gonadotropina en el endometrio.⁵⁹ Tesarik y col.⁵⁷ propusieron un efecto directo de los agonistas en el embrión, evidenciado por aumento de la secreción de la subunidad β de la gonadotropina. Un estudio reportó un significativamente mayor número de embarazos, implantación y nacidos vivos cuando se agregó 0.1 mg de análogos de la hormona liberadora de gonadotropina a los 400 mg de progesterona y a 4 mg de estradiol comparado con el grupo que sólo utilizó progesterona y estrógenos.⁶⁰ Un metaanálisis de Kyrou y su grupo⁶¹ encontraron que las evidencias sugieren que los análogos agregados al soporte de fase lútea aumentan

significativamente el porcentaje de nacidos vivos. Estos resultados contrastan con un estudio anterior de Babayof y su grupo⁶² donde un grupo de pacientes con alto riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica fue tratado con soporte de fase lútea similar, con decepcionante tasa de embarazo de 6%, y pérdida de 80%. Papanikolaou y sus coautores⁶³ utilizaron hasta 300 UI de hormona luteinizante recombinante en días alternos, además de la progesterona, y lograron resultados satisfactorios de embarazo sin que ninguna paciente padeciera síndrome de hiperestimulación ovárica.

Corticoesteroides. Entre la extensa bibliografía acerca del uso de corticoesteroides como co-tratamiento durante los ciclos de fertilización *in vitro*, se carece de adecuados diseños estadísticos y, por lo tanto, no pueden extraerse conclusiones de sus posibles beneficios farmacológicos. Se especula que la inmunosupresión lograda con corticoides reduce la cantidad de linfocitos a nivel uterino, de células inmunológicas periféricas y asesinas naturales que pudiesen infiltrarse y dañar el embrión. Datos recientes no han demostrado que agregar rutinariamente corticoides durante la fase lútea en ciclos de fertilización *in vitro* mejore las tasas de embarazo.^{64,65} La dosis comunmente empleada de metilprednisolona es de 5 a 15 µg durante 7 a 14 días y se inicia el día de la aspiración de óvulos.

Heparina y ácido acetilsalicílico. La idea de mejorar la implantación con dosis bajas de ácido acetilsalicílico parece práctica, pero las evidencias sugieren que agregarla podría beneficiar mínimamente como terapia coadyuvante durante un ciclo de fertilización *in vitro*. Los mecanismos de la influencia de la heparina sobre los anticuerpos antifosfolípidos y la implantación embrionaria no se entienden bien. Estudios aleatorios controlados no apoyan el uso de heparina y ácido acetilsalicílico en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivos con fallas repetidas de implantación de embriones,⁶⁶ por lo que no se recomienda su uso en forma sistemática en pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y fallas repetidas de implantación, al menos que tengan otros factores de riesgo para trombosis.

Antibióticos. A pesar de que no hay evidencia científica que sustente el uso de antibióticos, algunos centros utilizan doxiciclina, azitromicina o ciprofloxacina,

durante 3 a 7 días, iniciando el día del disparo de gonadotropina, el día de la aspiración o el día de la transferencia.

Resumen y conclusiones

1. Se recomienda la prueba de transferencia en todos los casos de fertilización *in vitro* antes de la estimulación, tratando de imitar las condiciones en que se realizará la transferencia.
2. Llevar a cultivo extendido los casos en los que existan cinco o más embriones de buena calidad morfológica en día tres, si el laboratorio cuenta con las condiciones para realizarlo.
3. Las pacientes se catalogarán como de buen pronóstico si están cursando el primer ciclo de fertilización *in vitro*, si cuentan con buena calidad embrionaria de acuerdo con criterios morfológicos, si existen embriones supernumerarios de buena calidad morfológica para criopreservar y si cuentan con antecedentes de un ciclo exitoso de FIV o fertilidad previa.
4. En lo que respecta al número de embriones por transferir, la conducta clínica se deberá individualizar en cada caso y la decisión final se tomará en conjunto con la pareja:
 - a) En pacientes menores de 35 años se recomienda no transferir más de dos embriones, ya sea en etapa de clivaje o blastocisto. En pacientes con buen pronóstico reproductivo se deberá considerar transferir sólo un embrión.
 - b) En pacientes de 35 a 37 años con buen pronóstico se recomienda transferir no más de dos embriones en etapa de clivaje o blastocisto. El resto de pacientes de este grupo etario deberán recibir no más de tres embriones.
 - c) En pacientes de 38 años o más, transferir no más de tres embriones en etapa de clivaje o dos blastocistos.
 - d) En los grupos citados, en caso de pronóstico desfavorable, estas recomendaciones pueden modificarse según criterio médico y se puede incrementar el número de embriones adicionales a uno como máximo.
 - e) En ciclos con donación de óvulos, la edad de la donante deberá considerarse en la decisión del número de embriones por transferir.

- f) En ciclos de embriones criopreservados, el número de embriones descongelados de buena calidad no deberá exceder el número recomendado de embriones en fresco en cada grupo de pacientes.
 - g) En mujeres con contraindicaciones médicas u obstétricas para embarazos múltiples, deberán transferirse menos embriones que los recomendados para minimizar el riesgo de embarazo gemelar. Deberá considerarse la transferencia selectiva de embrión único. En tales casos, se deberá tener una consulta previa al tratamiento con un especialista en Medicina Materno Fetal.
5. La transferencia electiva de embrión único deberá considerarse en pacientes con las siguientes características:
 - a) Edad menor de 37 años.
 - b) Contar con más de un embrión de buena calidad para transferencia en blastocisto.
 - c) Primer o segundo ciclo de tratamiento.
 - d) Ciclo previo con éxito de fertilización *in vitro*.
 - e) Receptoras de embriones en programas de donación de óvulos.
 - 6) La tasa acumulada de nacido vivo después de transferencia electiva de embrión único en fresco, seguido de la transferencia de un embrión único descongelado, es similar a la tasa después de una transferencia doble.
 - 7) Se recomienda llevar a cabo la transferencia guiada por ultrasonido abdominal y con vejiga llena, y realizar limpieza del cérvix removiendo el moco cervical en preparación para la transferencia.
 - 8) Se insertará el catéter de la manera menos traumática posible, depositando los embriones a una distancia de 15 a 20 mm del fondo uterino.
 - 9) Deberá mantenerse presión constante sobre el émbolo hasta que el catéter sea retirado muy lentamente de manera simultánea con la camisa externa. Se recomienda esperar 5 a 30 segundos antes de remover el catéter.
 - 10) Se recomienda completar la transferencia en un intervalo menor a dos minutos (desde cargar los embriones al catéter hasta su liberación).
 - 11) Se recomienda el uso de catéteres blandos con doble lumen (camisa externa) y ecogénicos.

- 12) Luego de la transferencia, no es necesario el reposo mayor a 20 minutos.
- 13) Se recomienda iniciar con progesterona el mismo día o al día siguiente de la aspiración de óvulos, ya sea 50 mg de progesterona IM o vaginal de 400 a 800 mg diarios. Se continúa en caso de embarazo hasta la semana 9 o 10 de gestación.

La prescripción de antibióticos, corticoides y aspirina ha sido controvertida y, aunque no hay evidencia que sustente su uso, se ha convertido en rutinaria.

REFERENCIAS

1. HFEA. Fifth Annual Report. London: Human Fertilization and Embryology Authority, 1996.
2. Mansour R, Aboulghar M, Serour G. Dummy embryo transfer: a technique that minimizes the problems of embryo transfer and improves the pregnancy rate in human *in vitro* fertilization. *Fertil Steril* 1990;54:678-681.
3. Neithardt AB, Segars JH, Hennessy S, James AN, et al. Embryo afterloading: a refinement in embryo transfer technique that may increase clinical pregnancy. *Fertil Steril* 2005;83:710-714.
4. Katariya KO, Bates GW, Robinson RD, Arthur NJ, et al. Does the timing of mock embryo transfer affect *in vitro* fertilization implantation and pregnancy rates? *Fertil Steril* 2007;88:1462-1464.
5. Groutz A, Lessing JB, Wolf Y, Yovel I, et al. Cervical dilatation during ovum pick-up in patients with cervical stenosis: effect on pregnancy outcome in an *in vitro* fertilization-embryo transfer program. *Fertil Steril* 1997;67:909-911.
6. Visser DS, Fourie FL, Kruger HF. Multiple attempts at embryo transfer: effect on pregnancy outcome in an *in vitro* fertilization and embryo transfer program. *J Assist Reprod Genet* 1993;10:37-43.
7. Glatstein IZ, Pang SC, McShane PM. Successful pregnancies with the use of laminaria tents before embryo transfer for refractory cervical stenosis. *Fertil Steril* 1997;67:1172-1174.
8. Prapas N, Prapas Y, Panagiotidis Y, Prapa S, et al. Cervical dilatation has a positive impact on the outcome of IVF in randomly assigned cases having two previous difficult embryo transfers. *Hum Reprod* 2004;19:1791-1795.
9. Serhal P, Ranieri DM, Khadum I, Wakim RA. Cervical dilatation with hygroscopic rods prior to ovarian stimulation facilitates embryo transfer. *Hum Reprod* 2003;18:2618-2620.
10. Mortimer D. Quality and quality management. In: Mortimer D, Mortimer ST, editors. *Quality and risk management in the IVF laboratory*. Cambridge: Cambridge University Press, 2005;24-44.
11. SART, ASRM. Assisted reproductive technology in the United States. American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry, 2009.

12. Schieve LA, Peterson HB, Meikle SF, Jeng G, et al. Live-birth rates and multiple-birth risk using *in vitro* fertilization. *JAMA* 1999;282:1832-1838.
13. ASRM Practice Committee. Guidelines on number of embryos transferred: ASRM Practice Committee Report. Birmingham: American Society for Reproductive Medicine, 1998.
14. Jain T, Missmer SA, Hornstein MD. Trends in embryo-transfer practice and in outcomes of the use of assisted reproductive technology in the United States. *N Engl J Med* 2004;350:1639-1645.
15. Coetsier T, Dhont M. Avoiding multiple pregnancies in *in-vitro* fertilization: who's afraid of single embryo transfer? *Hum Reprod* 1998;13:2663-2664.
16. Davis OK. Elective single-embryo transfer-has its time arrived? *N Engl J Med* 2004;351:2440-2442.
17. van Montfoort AP, Fiddelers AA, Janssen JM, Derhaag JG, et al. In unselected patients, elective single embryo transfer prevents all multiples, but results in significantly lower pregnancy rates compared with double embryo transfer: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2006;21:338-343.
18. SOGC, CFAS. Guidelines for the number of embryos to transfer following *in vitro* fertilization No. 182, September 2006. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;102:203-216.
19. De Sutter P, Van der Elst J, Coetsier T, Dhont M. Single embryo transfer and multiple pregnancy rate reduction in IVF/ICSI: a 5-year appraisal. *Reprod Biomed Online* 2003;6:464-469.
20. Gardner DK, Surrey E, Minjarez D, Leitz A, et al. Single blastocyst transfer: a prospective randomized trial. *Fertil Steril* 2004;81:551-555.
21. Koryntová D, Moosová M, Rezábek K, Pavelková I, et al. [Single embryo transfer does not compromise the pregnancy rate in patients with good IVF/ICSI prognosis]. *Ceska Gynekol* 2005;70:435-439.
22. Söderström-Anttila V, Viiska S. Five years of single embryo transfer with anonymous and non-anonymous oocyte donation. *Reprod Biomed Online* 2007;15:428-433.
23. Gerris J, De Neubourg D, Mangelschots K, Van Royen E, et al. Elective single day 3 embryo transfer halves the twinning rate without decrease in the ongoing pregnancy rate of an IVF/ICSI programme. *Hum Reprod* 2002;17:2626-2631.
24. Gerris JM. Single embryo transfer and IVF/ICSI outcome: a balanced appraisal. *Hum Reprod Update* 2005;11:105-121.
25. Thurin A, Hausken J, Hillensjö T, Jablonowska B, et al. Elective single-embryo transfer versus double-embryo transfer in *in vitro* fertilization. *N Engl J Med* 2004;351:2392-2402.
26. Gardner DK, Lane M, Schoolcraft WB. Culture and transfer of viable blastocysts: a feasible proposition for human IVF. *Hum Reprod* 2000;15(suppl.6):9-23.
27. Rehman KS, Bukulmez O, Langley M, Carr BR, et al. Late stages of embryo progression are a much better predictor of clinical pregnancy than early cleavage in intracytoplasmic sperm injection and *in vitro* fertilization cycles with blastocyst-stage transfer. *Fertil Steril* 2007;87:1041-1052.
28. Diedrich K, van der Ven H, al-Hasani S, Krebs D. Establishment of pregnancy related to embryo transfer techniques after *in-vitro* fertilization. *Hum Reprod* 1989;4(suppl.8):111-114.
29. Awonuga A, Nabi A, Govindbhai J, Birch H, et al. Contamination of embryo transfer catheter and treatment outcome in *in vitro* fertilization. *J Assist Reprod Genet* 1998;15:198-201.
30. Mansour RT, Aboulghar MA. Optimizing the embryo transfer technique. *Hum Reprod* 2002;17:1149-1153.
31. Poindexter ANr, Thompson DJ, Gibbons WE, Findley WE, et al. Residual embryos in failed embryo transfer. *Fertil Steril* 1986;46:262-267.
32. Ebner T, Yaman C, Moser M, Sommergruber M, et al. The ineffective loading process of the embryo transfer catheter alters implantation and pregnancy rates. *Fertil Steril* 2001;76:630-632.
33. Abou-Setta AM, Mansour RT, Al-Inany HG, Aboulghar MM, et al. Among women undergoing embryo transfer, is the probability of pregnancy and live birth improved with ultrasound guidance over clinical touch alone? A systemic review and meta-analysis of prospective randomized trials. *Fertil Steril* 2007;88:333-341.
34. Brown JA, Buckingham K, Abou-Setta A, Buckett W. Ultrasound versus 'clinical touch' for catheter guidance during embryo transfer in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD006107.
35. Coroleu B, Barri PN, Carreras O, Martínez F, et al. The influence of the depth of embryo replacement into the uterine cavity on implantation rates after IVF: a controlled, ultrasound-guided study. *Hum Reprod* 2002;17:341-346.
36. Gergely R. 3D/4D ultrasound-guided embryo transfer targeting maximal implantation potential (MIP) point increases pregnancy rate and reduces ectopic pregnancies. *Hum Reprod* 2010;25(suppl.1):i87.
37. Mains L, Van Voorhis BJ. Optimizing the technique of embryo transfer. *Fertil Steril* 2010;94:785-790.
38. Goudas VT, Hammit DG, Damario MA, Session DR, et al. Blood on the embryo transfer catheter is associated with decreased rates of embryo implantation and clinical pregnancy with the use of *in vitro* fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 1998;70:878-882.
39. Nabi A, Awonuga A, Birch H, Barlow S, et al. Multiple attempts at embryo transfer: does this affect *in-vitro* fertilization treatment outcome? *Hum Reprod* 1997;12:1188-1190.
40. NICE. NICE Clinical Guidelines 011 for Fertility. UK National Institute of Clinical Excellence, 2004.
41. Abou-Setta AM, D'Angelo A, Sallam HN, Hart RJ, et al. Post-embryo transfer interventions for *in vitro* fertilization and intracytoplasmic sperm injection patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD006567.
42. al-Shawaf T, Dave R, Harper J, Linehan D, et al. Transfer of embryos into the uterus: how much do technical factors affect pregnancy rates? *J Assist Reprod Genet* 1993;10:31-36.
43. Amarín ZO, Obeidat BR. Bed rest versus free mobilisation following embryo transfer: a prospective randomised study. *BJOG* 2004;111:1273-1276.
44. Botta G, Grudzinskas G. Is a prolonged bed rest following embryo transfer useful? *Hum Reprod* 1997;12:2489-2492.
45. Lambers MJ, Lambalk CB, Schats R, Hompes PG. Ultrasonographic evidence that bedrest after embryo transfer is useless. *Gynecol Obstet Invest* 2009;68:122-126.

46. Sharif K, Afnan M, Lashen H, Elgendy M, et al. Is bed rest following embryo transfer necessary? *Fertil Steril* 1998;69:478-481.
47. Woolcott R, Stranger J. Ultrasound tracking of the movement of embryo-associated air bubbles on standing after transfer. *Hum Reprod* 1998;13:2107-2109.
48. Bar-Hava I, Kernel R, Yoeli R, Ashkenazi J, et al. Immediate ambulation after embryo transfer: a prospective study. *Fertil Steril* 2005;83:594-597.
49. Kucuk M, Doymaz F, Urman B. Effect of energy expenditure and physical activity on the outcomes of assisted reproduction treatment. *Reprod Biomed Online* 2010;20:274-279.
50. Abou-Setta AM, Al-Inany HG, Mansour RT, Serour GI, et al. Soft versus firm embryo transfer catheters for assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2005;20:3114-3121.
51. Tavaniotou A, Albano C, Smitz J, Devroey P. Comparison of LH concentrations in the early and mid-luteal phase in IVF cycles after treatment with HMG alone or in association with the GnRH antagonist Cetorelix. *Hum Reprod* 2001;16:663-667.
52. Beckers NG, Macklon NS, Eijkemans MJ, Ludwig M, et al. Nonsupplemented luteal phase characteristics after the administration of recombinant human chorionic gonadotropin, recombinant luteinizing hormone, or gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce final oocyte maturation in *in vitro* fertilization patients after ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone and GnRH antagonist cotreatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4186-4192.
53. McAuley JW, Kroboth FJ, Kroboth PD. Oral administration of micronized progesterone: a review and more experience. *Pharmacotherapy* 1996;16:453-457.
54. Gelbaya TA, Kyrgiou M, Tsoumpou I, Nardo LG. The use of estradiol for luteal phase support in *in vitro* fertilization/ intracytoplasmic sperm injection cycles: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2008;90:2116-2125.
55. Pritts EA, Atwood AK. Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. *Hum Reprod* 2002;17:2287-2299.
56. Humaidan P, Ejdrup Bredkjaer H, Westergaard LG, Yding Andersen C. 1,500 IU human chorionic gonadotropin administered at oocyte retrieval rescues the luteal phase when gonadotropin-releasing hormone agonist is used for ovulation induction: a prospective, randomized, controlled study. *Fertil Steril* 2010;93:847-854.
57. Tesarik J, Hazout A, Mendoza C. Enhancement of embryo developmental potential by a single administration of GnRH agonist at the time of implantation. *Hum Reprod* 2004;19:1176-1180.
58. Engmann L, DiLuigi A, Schmidt D, Nulsen J, et al. The use of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce oocyte maturation after cotreatment with GnRH antagonist in high-risk patients undergoing *in vitro* fertilization prevents the risk of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized controlled study. *Fertil Steril* 2008;89:84-91.
59. Pirard C, Donnez J, Loumaye E. GnRH agonist as luteal phase support in assisted reproduction technique cycles: results of a pilot study. *Hum Reprod* 2006;21:1894-1900.
60. Tesarik J, Hazout A, Mendoza-Tesarik R, Mendoza N, et al. Beneficial effect of luteal-phase GnRH agonist administration on embryo implantation after ICSI in both GnRH agonist- and antagonist-treated ovarian stimulation cycles. *Hum Reprod* 2006;21:2572-2579.
61. Kyrou D, Kolibianakis EM, Fatemi HM, Tarlatzi TB, et al. Increased live birth rates with GnRH agonist addition for luteal support in ICSI/IVF cycles: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011;17:734-740.
62. Babayof R, Margalioth EJ, Huleihel M, Amash A, et al. Serum inhibin A, VEGF and TNFalpha levels after triggering oocyte maturation with GnRH agonist compared with HCG in women with polycystic ovaries undergoing IVF treatment: a prospective randomized trial. *Hum Reprod* 2006;21:1260-1265.
63. Papanikolaou EG, Verpoest W, Fatemi H, Tarlatzis B, et al. A novel method of luteal supplementation with recombinant luteinizing hormone when a gonadotropin-releasing hormone agonist is used instead of human chorionic gonadotropin for ovulation triggering: a randomized prospective proof of concept study. *Fertil Steril* 2011;95:1174-1177.
64. Boomsma CM, Keay SD, Macklon NS. Peri-implantation glucocorticoid administration for assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD005996.
65. Boomsma CM, Macklon NS. Does glucocorticoid therapy in the peri-implantation period have an impact on IVF outcomes? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20:249-256.
66. Stern C, Chamley L, Norris H, Hale L, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of heparin and aspirin for women with *in vitro* fertilization implantation failure and antiphospholipid or antinuclear antibodies. *Fertil Steril* 2003;80:376-383.

COMPLEMENTACIÓN DE LA FASE LÚTEA

Los efectos de la progesterona en la estructura y función del endometrio son fundamentales para el éxito de la reproducción humana. El desarrollo embrionario inicial depende de la decidualización endometrial, provocada por la progesterona que produce el cuerpo lúteo. La suplementación exógena de progesterona se usa en tratamientos de infertilidad, en especial en las técnicas de reproducción asistida. El empleo de los análogos de hormona liberadora de gonadotropina en técnicas de reproducción asistida de alta complejidad provoca la desensibilización pituitaria y la secreción de gonadotropinas hasta por dos o tres semanas después de terminado el tratamiento. Ya que la función del cuerpo lúteo depende de la secreción pulsátil de hormona luteinizante, se hace necesaria alguna forma de complementación de progesterona para evitar, así, los riesgos de la implantación y el desarrollo embrionario inicial. La biodisponibilidad y los efectos colaterales de

la progesterona exógena varían dependiendo de la ruta de administración. Diferentes revisiones sistematizadas apoyan el inicio de la complementación con progesterona en cualquier momento entre la captura ovular y la transferencia embrionaria y la suspensión de la misma entre la semana 8 y 12 del embarazo. Aquí se revisarán las razones para la complementación de progesterona al utilizar diferentes esquemas de estimulación ovárica controlada, las rutas y dosis empleadas, así como los beneficios y riesgos de su utilización durante las fases iniciales del embarazo.

El éxito de la reproducción humana se basa en gran medida en los efectos moduladores de la progesterona sobre la estructura y función del endometrio. La progesterona que produce el cuerpo lúteo induce cambios endometriales en un proceso de maduración que al final hacen al endometrio receptivo a la implantación embrionaria. Al final de este proceso, el estímulo continuo de la gonadotropina coriónica humana (hCG) sobre la producción de progesterona del cuerpo lúteo provoca la deciduización del estroma endometrial, que es fundamental para el desarrollo embrionario inicial. Considerando este papel fundamental de la progesterona en la reproducción, no sorprende que su suplementación exógena sea un elemento importante en los tratamientos de infertilidad, en particular en las técnicas de reproducción humana médicamente asistidas.

Las progestinas son compuestos esteroideos con acciones parecidas a la progesterona que incluyen la progesterona natural y varias progestinas sintéticas derivadas de la progesterona (con 21 carbonos, o C-21), de la testosterona (C-19) o de la aldosterona (C-18). La necesidad absoluta de producción de progesterona por el cuerpo lúteo para el éxito del embarazo inicial se demostró hace más de cuatro décadas, en estudios clásicos donde, al realizar lutectomía antes de la semana siete de la gestación, se precipitaba en forma abrupta y uniforme la disminución en la concentración sérica de progesterona, lo que llevaba al aborto.¹ Al realizar la resección después de la semana ocho de gestación, los niveles de progesterona disminuían sólo en forma discreta y el embarazo podía continuar. Finalmente, la complementación con progesterona exógena antes de realizar la resección del cuerpo lúteo en la semana siete del embarazo evitaba el aborto.²

No existen métodos confiables para el diagnóstico de deficiencia de progesterona durante la fase lútea o el embarazo temprano. Las concentraciones séricas tienen grandes variaciones durante la mitad y el final de la fase lútea debido a la pulsatilidad con la que el cuerpo lúteo produce la progesterona; se pueden encontrar niveles tan bajos como 2.3 ng/mL y tan altos como 40 ng/mL en el intervalo de un solo pulso secretor (60-90 minutos).³ Así, la medición simple o seriada de las concentraciones de progesterona tiene una limitada utilidad clínica en la determinación de la calidad de la fase lútea o en el embarazo temprano, donde los niveles son particularmente cambiantes, en especial cuando el embarazo se ha logrado después de tratamientos para estimulación ovárica.

Indicaciones

La complementación con progesterona es empírica y se ha aplicado en forma liberal, en circunstancias clínicas en que se duda sobre la cantidad y duración de su producción. El uso de los análogos de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), agonistas o antagonistas, es muy común en los ciclos de fertilización *in vitro* para sincronizar el desarrollo folicular temprano y evitar la luteinización prematura durante los ciclos de hiperestimulación ovárica controlada con gonadotropinas exógenas. Sin embargo, su mecanismo de acción afecta la calidad de la fase lútea después de la captura ovular.

Los agonistas de hormona liberadora de gonadotropina provocan la desensibilización pituitaria y la secreción de gonadotropinas hasta por dos o tres semanas después de finalizado el tratamiento⁴ y, ya que la función del cuerpo lúteo depende de la secreción pulsátil de hormona luteinizante, se hace necesaria alguna forma de complementación lútea con progesterona para evitar, así, los riesgos potenciales de la implantación y desarrollo embrionario inicial.⁵ Los antagonistas de hormona liberadora de gonadotropina bloquean directamente los receptores hipofisarios y el inicio de su efecto es más rápido que con los agonistas. Aun cuando la supresión que provocan es por menor tiempo que con los agonistas, el tratamiento con antagonistas predispone a una pobre función lútea sin importar que para provocar la ovulación se utilice gonadotropina coriónica, hormona luteinizante o agonistas de hormona liberadora de gonadotropina.⁶

Existe suficiente evidencia de que con el uso de soporte lúteo cuando el tratamiento incluye análogos de hormona liberadora de gonadotropina las tasas de embarazo son significativamente mejores. En 2002, en un metanálisis que incluyó estudios controlados aleatorizados de fertilización *in vitro* usando agonistas o antagonistas, la complementación lútea con progesterona oral, vaginal, intramuscular, o gonadotropina coriónica humana, mostró mejores tasas de embarazo al compararse con placebo o con grupos sin tratamiento.⁷ En una revisión sistematizada en 2004, se concluyó que en los ciclos de fertilización *in vitro* que incluían agonistas de hormona liberadora de gonadotropina en protocolo largo, la suplementación con progesterona vaginal o intramuscular logró mejores tasas de embarazo por transferencia al compararse con placebo o con grupos sin tratamiento.⁸

Vía de administración

Se describen tres vías de administración de la progesterona: oral, vaginal e intramuscular. En la vía oral, la biodisponibilidad disminuye porque el paso hepático implica el retorno a valores basales a las seis horas de su administración. Casi siempre es bien aceptada, aunque pueden presentarse efectos colaterales que en algunas pacientes llegan a ser muy molestos, como somnolencia, fatiga, cefalea y aumento de la frecuencia urinaria.⁹ En Europa y Estados Unidos se utiliza más la vía vaginal o la intramuscular.

La administración vaginal es la que más se utiliza; existen diferentes presentaciones. La biodisponibilidad es prolongada y se mantienen niveles elevados hasta más de 48 horas.⁹ Tiene un efecto local uterino, donde se lleva el primer paso y se logran niveles elevados, aunque las mediciones séricas son bajas.¹⁰ Además, no existe dolor al aplicarla y su absorción es rápida. Los efectos adversos encontrados son bajos; algunas pacientes pueden cursar con irritación vaginal, leucorrea, dispareunia, mareos y somnolencia.^{9,10} Existen diferentes productos en el mercado; la presentación puede ser de 100, 200 o 400 mg; se recomiendan en total 400 a 600 mg diarios en ciclos de reproducción asistida de alta complejidad. Existe, además, la presentación en gel, con la que se recomienda una dosis de 90 mg diarios. En general, la vía vaginal es la más conveniente.¹¹

La vía intramuscular tiene la ventaja de que se administra una vez al día en dosis de 50 mg. Sus niveles en plasma son altos y se mantienen por periodos prolongados. Los efectos colaterales más comunes son: dolor e inflamación en el sitio de aplicación; y otros, aunque raros, incluyen: reacciones alérgicas, síndrome de *distress* respiratorio del adulto y neumonitis eosinofílica.^{12,13}

Un estudio prospectivo aleatorizado que comparó progesterona en gel, 90 mg diarios, vs micronizada oral, 300 mg diarios, concluyó que no existe diferencia significativa en índice de embarazo, nacidos vivos y aborto.¹⁴ Otro estudio comparó 600 mg diarios de progesterona micronizada vaginal vs didrogesteron oral, 20 mg diarios, y tampoco se encontraron diferencias significativas en índice de embarazo.¹⁵ Otro más comparó 600 mg de progesterona micronizada vs intramuscular, 50 mg diarios y encontró mayor índice de implantación en las pacientes con administración intramuscular, aunque el índice de embarazo clínico fue similar entre ambos grupos.¹⁶ Actualmente, la administración oral está prácticamente en desuso.

La mayor parte de los estudios comparan la vía intramuscular con la vaginal y, aunque algunos parecen favorecer a la progesterona intramuscular por mejores índices de embarazo y recién nacidos vivos, tienen deficiencias metodológicas, en especial por la heterogeneidad de las poblaciones comparadas.¹⁷ El estudio clásico de Pritts y colaboradores, concluyó que la vía intramuscular tenía mejores resultados en índice de embarazo y nacidos vivos.⁷ Pero existen otros donde no se encontraron diferencias significativas; por ejemplo, un estudio prospectivo publicado en 1992 reporta mejores resultados en índice de embarazo cuando se aplicaron 600 mg diarios vía vaginal que cuando la aplicación fue de 50 mg intramusculares, pero sin alcanzar significación estadística.¹⁸ En conclusión, los resultados de la administración intramuscular parecen ser similares a los de la vaginal.

Dosis

Existen pocos estudios con los que se pueda apoyar una dosis óptima de progesterona. Una comparación de la vía vaginal con administración de 400 o 600 mg de progesterona micronizada no encontró diferencias estadísticamente significativas en embarazo clínico.¹⁹ En

la vía intramuscular se valoraron dosis de 25 a 100 mg sin encontrar diferencias significativas en embarazo clínico y aborto.²⁰ El metanálisis de Polyzos²¹ provee evidencia de que no existen diferencias significativas en embarazos clínicos al comparar la presentación en gel vaginal contra otros tipos de progesterona vaginal. Un estudio más reciente que compara las tasas de embarazo en pacientes que recibieron gel vaginal en dosis de 90 mg al día contra progesterona intramuscular (25 a 50 mg) no encontró diferencias significativas.²² En conclusión, las dosis factibles son 400 a 600 mg de progesterona vaginal, 90 a 180 mg diarios en gel vaginal y 25 a 100 mg diarios en forma intramuscular.

Duración

Otra de las controversias existentes alrededor de la complementación de fase lútea con progesterona es: cuándo se debe iniciar y terminar. Actualmente existen pocos estudios aleatorizados en el tema. Generalmente, se ha utilizado a partir del día de la captura y hasta la semana 8 a 12. En un estudio en el que se comparó iniciar un día antes de la captura *vs* el día de la captura, hubo menor índice de embarazo clínico cuando se inició antes de la captura.²³ Otro estudio obtuvo significativamente menor índice de embarazo clínico en pacientes que iniciaron la suplementación en el día seis de la fase lútea *vs* los que iniciaron el día tres.²⁴ Uno más no encontró diferencias significativas si se iniciaba la complementación el día de la captura *vs* el día de la transferencia.²⁵ La complementación de fase lútea puede iniciar en cualquier momento entre la captura ovular y la transferencia embrionaria.

Son pocos los estudios que han analizado cuándo debe discontinuarse la complementación. Hay tres estudios donde se demuestra que no existe diferencia significativa entre discontinuar la progesterona en cuanto se tiene la prueba positiva de embarazo o hasta la semana siete.²⁶⁻²⁸

Complementación con progesterona y estradiol

La implantación, para ser exitosa, requiere que varios factores se conjuguen; especialmente la calidad del endometrio, que se encuentra regida por la progesterona y el estradiol. Existe controversia en relación con agregar estradiol al tratamiento con progesterona. Estudios como el de Farhi²⁹ compararon dos grupos en el que uno se complementó con 4 mg diarios de estradiol, además de la dosis habitual de 50 mg de progesterona intramuscular,

y el otro sólo recibió la dosis diaria de progesterona; hubo mejores índices de embarazo en las pacientes del grupo con estradiol. En 2005, Lukaszuk³⁰ comparó tres grupos: uno complementado con 2 mg de estradiol, otro con 6 mg (en ambos aunado a progesterona vaginal 600 mg diarios) y un tercer grupo que sólo recibió progesterona. Encontró diferencia significativa en las tasas de embarazo a favor de los grupos estradiol e índices similares de abortos espontáneos y embarazo ectópico. Otro estudio publicado recientemente evaluó los efectos de tres diferentes esquemas de complementación de fase lútea: progesterona sola, asociada con 4 mg diarios de estradiol, o 1500 IU of gonadotropina coriónica humana adicional. En el grupo complementado con 4 mg de estradiol, se incrementaron los índices de embarazo y de implantación y disminuyó la tasa de aborto en comparación con el grupo de solo progesterona.³¹ Otros grupos no encuentran diferencias significativas en los resultados cuando se agrega estradiol al tratamiento convencional con progesterona.^{5,32,33}

En dos estudios prospectivos aleatorizados, uno donde se compara progesterona intramuscular sola *vs* progesterona más estradiol por vía vaginal³⁴ y otro donde se compara progesterona vaginal *vs* progesterona más parches de estradiol,³⁵ no se encontraron diferencias significativas en relación con embarazo clínico y nacidos vivos. Dos metanálisis de estudios que comparan la complementación lútea de progesterona sola *vs* progesterona y estrógenos no encontraron diferencias significativas en los resultados de ambos.^{36,37} La evidencia parece contradictoria, pero los estudios son limitados y heterogéneos; sin embargo, nada indica que haya diferencia entre estos esquemas.

Complementación con gonadotropina coriónica humana y progesterona

Otra opción de complementación de la fase lútea es la utilización de gonadotropina coriónica humana, que puede administrarse sola o acompañada de progesterona. Su utilización permite el incremento de producción de estradiol y progesterona del cuerpo lúteo. Al comparar la complementación de fase lútea con gonadotropina *vs* progesterona, es importante mencionar dos metanálisis. El primero no encontró diferencias significativas en tasas de embarazo.⁷ El segundo concluyó que la gonadotropina, comparada con

progesterona, lograba mejores tasas de embarazo clínico.³⁸ Otros estudios, como el de Fujimoto, que compara progesterona en combinación con gonadotropina, reporta tasas de embarazo significativamente mejores.³⁹ Sin embargo, otros estudios reportan un índice de embarazo similar en ambos grupos.^{8,37} Un estudio reciente compara estrógeno y progesterona vs gonadotropina y progesterona y vs progesterona sola. La conclusión de dicho estudio es que no existe diferencia significativa en los índices de embarazo en los grupos en los que la gonadotropina se comparó contra el estradiol o la progesterona sola.³¹

Se debe tomar en cuenta que la gonadotropina coriónica predispone a síndrome de hiperestimulación ovárica; algunos estudios estiman que el riesgo durante la complementación es dos veces mayor que en la paciente complementada sólo con progesterona.⁸

Riesgos

No existe evidencia directa que indique que la complementación con progesterona durante las primeras semanas de embarazo cause algún riesgo para la madre o el feto. En un estudio retrospectivo se reportó mayor frecuencia de hipospadias en hijos de madres que recibieron tratamiento con progestágenos. Sin embargo, en 30 de los 42 casos descritos en el reporte no se especificó el tipo de progestina utilizado ni la duración del tratamiento. Debido a que ciertas progestinas poseen propiedades androgénicas y antiandrogénicas, es posible que las alteraciones observadas guarden relación con las progestinas que se unen a receptores de andrógenos.⁴⁰ En 1999, la FDA realizó una revisión de los datos científicos publicados y concluyó tres puntos: *a)* los estudios controlados no muestran incremento en anomalías congénitas, incluidas anomalías genitales, que resulten de exposición materna de progesterona o 17-alfa-hidroxiprogesterona; *b)* el análisis de la bibliografía indica que altas dosis de progestinas derivadas de andrógenos (etisterona y noretindrona) están involucradas en la virilización de genitales en infantes femeninos, y *c)* otros casos reportados de masculinización de infantes femeninos se asocian con exposición materna a metiltestosterona, metandriol y danazol. La prescripción de progesterona natural en gel, vía oral o intramuscular, está aprobada en pacientes en tratamiento con técnicas de reproducción asistida.⁴¹

Conclusiones

1. La complementación de la fase lútea mejora las tasas de embarazo en tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad.
2. Las vías de administración asociadas con mejores resultados en los tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad son la vaginal y la intramuscular.
3. La dosis recomendada para la administración vaginal de cápsulas de progesterona es 400 a 800 mg al día.
4. La dosis recomendada para la administración intramuscular de progesterona en pacientes bajo tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad es 50 mg al día.
5. La dosis recomendada de progesterona en gel vaginal en pacientes bajo tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad es 90 a 180 mg al día.
6. No existe evidencia que apoye el beneficio del estradiol durante la fase lútea de ciclos de tratamiento de reproducción asistida de alta complejidad.
7. La complementación de fase lútea con gonadotropina coriónica humana incrementa el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica severo, por lo que su uso rutinario no se recomienda.
8. Se recomienda la complementación de la fase lútea desde el día de la captura ovular o la transferencia embrionaria y, en caso de embarazo, hasta la semana 8 a 12.
9. La progesterona en la fase lútea de ciclos de tratamiento de reproducción asistida de alta complejidad no representa riesgos para la madre o los productos de la concepción.

REFERENCIAS

1. Csapo AI, Pulkkinen MO, Ruttner B, Sauvage JP, et al. The significance of the human corpus luteum in pregnancy maintenance. I. Preliminary studies. *Am J Obstet Gynecol* 1972;112:1061-1067.
2. Csapo AI, Pulkkinen MO, Wiest WG. Effects of luteectomy and progesterone replacement therapy in early pregnant patients. *Am J Obstet Gynecol* 1973;115:759-765.
3. Filicori M, Butler JP, Crowley WFJ. Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human. Evidence for pulsatile progesterone secretion. *J Clin Invest* 1984;73:1638-1647.

4. Smitz J, Erard P, Camus M, Devroey P, et al. Pituitary gonadotrophin secretory capacity during the luteal phase in superovulation using GnRH-agonists and HMG in a desensitization or flare-up protocol. *Hum Reprod* 1992;7:1225-1229.
5. Smitz J, Bourgain C, Van Waesberghe L, Camus M, et al. A prospective randomized study on oestradiol valerate supplementation in addition to intravaginal micronized progesterone in buserelin and HMG induced superovulation. *Hum Reprod* 1993;8:40-45.
6. Beckers NG, Macklon NS, Eijkemans MJ, Ludwig M, et al. Nonsupplemented luteal phase characteristics after the administration of recombinant human chorionic gonadotropin, recombinant luteinizing hormone, or gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce final oocyte maturation in *in vitro* fertilization patients after ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone and GnRH antagonist cotreatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4186-4192.
7. Pritts EA, Atwood AK. Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. *Hum Reprod* 2002;17:2287-2299.
8. Daya S, Gunby J. Luteal phase support in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD004830.
9. Posaci C, Smitz J, Camus M, Osmanagaoglu K, et al. Progesterone for the luteal support of assisted reproductive technologies: clinical options. *Hum Reprod* 2000;15(suppl. 1):129-148.
10. Bulletti C, de Ziegler D, Flamigni C, Giacomucci E, et al. Targeted drug delivery in gynaecology: the first uterine pass effect. *Hum Reprod* 1997;12:1073-1079.
11. Penzias AS, Alper MM. Luteal support with vaginal micronized progesterone gel in assisted reproduction. *Reprod Biomed Online* 2003;6:287-295.
12. Bouckaert Y, Robert F, Englert Y, De Backer D, et al. Acute eosinophilic pneumonia associated with intramuscular administration of progesterone as luteal phase support after IVF: case report. *Hum Reprod* 2004;19:1806-1810.
13. Veysman B, Vlahos I, Oshwa L. Pneumonitis and eosinophilia after *in vitro* fertilization treatment. *Ann Emerg Med* 2006;47:472-475.
14. Pouly JL, Bassil S, Frydman R, Hedon B, et al. Luteal support after *in-vitro* fertilization: Crinone 8%, a sustained release vaginal progesterone gel, versus Utrogestan, an oral micronized progesterone. *Hum Reprod* 1996;11:2085-2089.
15. Chakravarty BN, Shirazee HH, Dam P, Goswami SK, et al. Oral dydrogesterone versus intravaginal micronised progesterone as luteal phase support in assisted reproductive technology (ART) cycles: results of a randomised study. *J. Steroid Biochem. Mol Biol* 2005;97:416-420.
16. Licciardi FL, Kwiatkowski A, Noyes NL, Berkeley AS, et al. Oral versus intramuscular progesterone for *in vitro* fertilization: a prospective randomized study. *Fertil Steril* 1999;71:614-618.
17. Propst AM, Hill JA, Ginsburg ES, Hurwitz S, et al. A randomized study comparing Crinone 8% and intramuscular progesterone supplementation in *in vitro* fertilization-embryo transfer cycles. *Fertil Steril* 2001;76:1144-1149.
18. Smitz J, Devroey P, Faguer B, Bourgain C, et al. [A randomized prospective study comparing supplementation of the luteal phase and early pregnancy by natural progesterone administered by intramuscular or vaginal route]. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1992;87:507-516.
19. Chanson A, Germond M, Lagnaux Y, Singh L, et al. Comparison of two progesterone dose regimens for luteal phase support after embryo transfer: a prospective randomized study. *Human Reprod* 1996;11(suppl. 1):170.
20. Check JH, Nowroozi K, Chase J, Nazari A, et al. Comparison of luteal-phase support with high- and low-dose progesterone therapy on pregnancy rates in an *in vitro* fertilization program. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 1991;8:173-175.
21. Polyzos NP, Messini CI, Papanikolaou EG, Mauri D, et al. Vaginal progesterone gel for luteal phase support in IVF/ICSI cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2010;94:2083-2087.
22. Silverberg KM, Vaughn TC, Hansard LJ, Burger NZ, et al. Vaginal (Crinone 8%) gel vs. intramuscular progesterone in oil for luteal phase support in *in vitro* fertilization: a large prospective trial. *Fertil Steril* 2012;97:344-348.
23. Sohn SH, Penzias AS, Emmi AM, Dubey AK, et al. Administration of progesterone before oocyte retrieval negatively affects the implantation rate. *Fertil Steril* 1999;71:11-14.
24. Williams SC, Oehninger S, Gibbons WE, Van Cleave WC, et al. Delaying the initiation of progesterone supplementation results in decreased pregnancy rates after *in vitro* fertilization: a randomized, prospective study. *Fertil Steril* 2001;76:1140-1143.
25. Baruffi R, Mauri AL, Petersen CG, Felipe V, et al. Effects of vaginal progesterone administration starting on the day of oocyte retrieval on pregnancy rates. *J Assist Reprod Genet* 2003;20:517-520.
26. Nybye Andersen A, Popovic-Todorovic B, Schmidt KT, Loft A, et al. Progesterone supplementation during early gestations after IVF or ICSI has no effect on the delivery rates: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2002;17:357-361.
27. Schmidt KL, Ziebe S, Popovic B, Lindhard A, et al. Progesterone supplementation during early gestation after *in vitro* fertilization has no effect on the delivery rate. *Fertil Steril* 2001;75:337-341.
28. Stovall DW, Van Voorhis BJ, Sparks AE, Adams LM, et al. Selective early elimination of luteal support in assisted reproduction cycles using a gonadotropin-releasing hormone agonist during ovarian stimulation. *Fertil Steril* 1998;70:1056-1062.
29. Farhi J, Weissman A, Steinfeld Z, Shorer M, et al. Estradiol supplementation during the luteal phase may improve the pregnancy rate in patients undergoing *in vitro* fertilization-embryo transfer cycles. *Fertil Steril* 2000;73:761-766.
30. Lukaszuk K, Liss J, Lukaszuk M, Maj B. Optimization of estradiol supplementation during the luteal phase improves the pregnancy rate in women undergoing *in vitro* fertilization-embryo transfer cycles. *Fertil Steril* 2005;83:1372-1376.
31. Var T, Tonguc EA, Doğanay M, Gulerman C, et al. A comparison of the effects of three different luteal phase support protocols on *in vitro* fertilization outcomes: a randomized clinical trial. *Fertil Steril* 2011;95:985-989.

32. Lewin A, Benshushan A, Mezker E, Yanai N, et al. The role of estrogen support during the luteal phase of *in vitro* fertilization-embryo transplant cycles: a comparative study between progesterone alone and estrogen and progesterone support. *Fertil Steril* 1994;62:121-125.
33. Tay PY, Lenton EA. Inhibition of progesterone secretion by oestradiol administered in the luteal phase of assisted conception cycles. *Med J Malaysia* 2003;58:187-195.
34. Engmann L, DiLuigi A, Schmidt D, Benadiva C, et al. The effect of luteal phase vaginal estradiol supplementation on the success of *in vitro* fertilization treatment: a prospective randomized study. *Fertil Steril* 2008;89:554-561.
35. Serna J, Cholquevilque JL, Cela V, Martínez-Salazar J, et al. Estradiol supplementation during the luteal phase of IVF-ICSI patients: a randomized, controlled trial. *Fertil Steril* 2008;90:2190-2195.
36. Gelbaya TA, Kyrgiou M, Tsoumpou I, Nardo LG. The use of estradiol for luteal phase support in *in vitro* fertilization/ intracytoplasmic sperm injection cycles: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2008;90:2116-2125.
37. Jee BC, Suh CS, Kim SH, Kim YB, et al. Effects of estradiol supplementation during the luteal phase of *in vitro* fertilization cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2010;93:428-436.
38. Nosarka S, Kruger T, Siebert I, Grové D. Luteal phase support in *in vitro* fertilization: meta-analysis of randomized trials. *Gynecol Obstet Invest* 2005;60:67-74.
39. Fujimoto A, Osuga Y, Fujiwara T, Yano T, et al. Human chorionic gonadotropin combined with progesterone for luteal support improves pregnancy rate in patients with low late-midluteal estradiol levels in IVF cycles. *J Assist Reprod Genet* 2002;19:550-554.
40. Carmichael SL, Shaw GM, Laurent C, Croughan MS, et al. Maternal progesterone intake and risk of hypospadias. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:957-962.
41. DHHS. Progestational drug products for human use; requirements for labeling directed to the patient. *Federal Register* 1999;64:17985-17988.

INDICACIONES Y TÉCNICAS DE CRIOPRESERVACIÓN

Por causas médicas, oncológicas, o para posponer un embarazo, más personas desean preservar su fertilidad. Los avances en reproducción asistida, criobiología y, en especial, vitrificación, logran excelentes resultados en preservación de espermatozoides, óvulos (fecundados o no) y tejido gonadal. Existen indicaciones, contraindicaciones, posibilidades, limitaciones y consideraciones éticas, médicas y legales de cada una de las técnicas que se revisan aquí. Estas recomendaciones siguen los lineamientos generales de organizaciones internacionales que se han pronunciado al respecto, pero toman en cuenta las características propias de nuestro medio.

Los avances en criobiología y en técnicas de reproducción asistida han mejorado el pronóstico de parejas infértiles que las requieren para lograr uno o más recién nacidos o desean preservar la fertilidad. Las distintas técnicas de criopreservación de tejido gonadal, espermatozoides y óvulos, fecundados o no, tienen indicaciones, ventajas y desventajas que deben considerarse en cada caso y presentarse a la pareja para consentimiento informado que le permita tomar decisiones inteligentes. Al respecto se han pronunciado asociaciones internacionales, que han publicado lineamientos y guías sobre estas técnicas.¹⁻³ Aquí se presenta el consenso de un grupo de expertos que ha revisado la evidencia en la bibliografía sobre estos procedimientos y, además, ha aportado su experiencia.

Criopreservación de espermatozoides

Es una técnica muy exitosa, sencilla y barata. Existe amplia experiencia con ella desde la aparición de bancos de semen de donadores. Aun con muestras de semen normal, alrededor de la tercera parte de los espermatozoides no toleran el proceso de congelación-descongelación, por lo que en casos seleccionados deben realizarse pruebas de tolerancia al procedimiento. Las muestras de semen anormales son menos resistentes al proceso de criopreservación-descongelación. En condiciones normales para fertilización *in vitro* o inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI), no hay diferencia en resultados con espermatozoides en fresco o criopreservados.⁴ Los crioviales de semen no son a prueba de fugas o rotura y la posibilidad de pérdida de la muestra o contaminación cruzada siempre está presente. Además, existe el riesgo de falla en el mantenimiento de las condiciones adecuadas de almacenaje, que pueden ser completamente ajenas al centro de fertilidad. No deben congelarse muestras sin descartar infecciones ni conservar en un mismo tanque muestras de semen con infección y sin ella; deben separarse las de donadores de las de pacientes.

En reproducción asistida las principales indicaciones para criopreservar espermatozoides son: *a)* como medida de seguridad si se sospecha imposibilidad para obtener muestras en el momento preciso por viajes frecuentes, ocupaciones muy demandantes o estrés que interfiera en la eyaculación; *b)* en programas de donación de óvulos

para facilitar la realización y el anonimato al evitar que el día de la captura ovular de la donadora acuda el esposo al centro de fertilidad a dejar su muestra; *c*) en pacientes con mayor posibilidad de que la calidad de la muestra no sea adecuada en el momento que se requiera; *d*) para donación de semen; permite almacenar muestras en cuarentena y aumentar la seguridad biológica; y *e*) en pacientes sujetos a biopsia testicular para búsqueda de espermatozoides. En preservación de fertilidad las principales indicaciones son: *a*) antes de cirugía, radiación o quimioterapia, que pudieran condicionar falla testicular posterior, y *b*) antes de una vasectomía, en casos especiales.

Los requisitos son: *a*) espermograma sin datos de infección o, en caso de ella, espermocultivo y antibióticoterapia específica previos; y *b*) exámenes negativos para HIV, hepatitis B y C; en ausencia de ellos y urgencia por inicio de tratamientos oncológicos, pueden congelarse muestras en un tanque aislado mientras se realizan los exámenes y mantener las muestras aisladas en caso de algún resultado positivo.

En la criopreservación, la congelación y descongelación lentas son el método más utilizado y con experiencia de muchos años; la vitrificación se ha empezado a utilizar con este fin con buenos resultados. Los bancos de semen generalmente utilizan el primer método. La muestra puede obtenerse por eyaculado, aspirado epididimario o biopsia testicular.

La técnica está bien establecida, es barata y está disponible en la mayor parte de los centros. Suele tener buenos resultados, en especial si se usan técnicas de reproducción asistida de mayor complejidad. Sin embargo, tiene algunas desventajas: *1*) no puede obtenerse de eyaculado en niños, aunque si en 66% de los púberes;⁵ *2*) requiere una buena calidad espermática, lo que no siempre ocurre, por enfermedad o un tratamiento ya iniciado; *3*) aun con muestras de semen normales, en la tercera parte de los casos no se tolera bien el proceso de congelación-descongelación; *4*) los mejores resultados requieren técnicas de mayor complejidad; sin embargo, no garantizan fertilidad posterior; *5*) a pesar de todas sus ventajas, los pediatras, urólogos, oncólogos o médicos en general no suelen ofrecer el tratamiento de preservación de fertilidad, y *6*) con frecuencia es solicitada por familiares del afectado, una vez iniciado el tratamiento.

Criopreservación de óvulos

Con los avances logrados en vitrificación en los últimos años, la criopreservación de ovocitos maduros es una excelente alternativa ampliamente utilizada en la mayoría de los centros con indicaciones diversas. Aunque la ASRM y el ACOG en sus más recientes lineamientos publicados⁶ todavía clasifican la técnica como experimental, cada vez se instrumenta más en todo el mundo² por sus ventajas y seguridad. Aunque los protocolos de congelación lenta para ovocitos han mejorado enormemente,⁷ la vitrificación y el empleo posterior del ICSI representan los avances más significativos. Algunos programas con donación de óvulos ya muestran resultados similares a los que se obtienen con ovocitos frescos.^{8,9}

La vitrificación ovular ofrece menos problemas éticos, morales y religiosos que la criopreservación de óvulos fecundados, aunque ésta última no puede eliminarse sin reducir significativamente las tasas acumuladas de embarazo por ciclo y aumentar el número de ciclos en que no se dispone de embriones en fresco para transferir. La vitrificación de óvulos no fecundados es una técnica rápida, eficiente y económica, ya que no necesita congeladores automatizados. La mayor experiencia es con óvulos maduros. Los resultados del seguimiento a corto plazo de los recién nacidos post-vitrificación ovular e inyección intracitoplásmica de espermatozoides, también son muy alentadores, ya que no se ha encontrado aumento de alteraciones congénitas.¹⁰ Existe experiencia inicial con ovocitos inmaduros, ya sea vesícula germinal o metafase I, que pueden ser madurados *in vitro* y luego vitrificados¹¹ o pueden congelarse ovocitos inmaduros para su maduración después de desvitrificación.¹²

En reproducción asistida las principales indicaciones para criopreservar óvulos son: *a*) en pacientes que no acepten criopreservar óvulos fecundados, inseminando sólo un mínimo de óvulos que brinde una oportunidad razonable de embarazo, sin transferir un exceso de óvulos fecundados; *b*) en pacientes con síndrome de hiperestimulación ovárica que en su forma de consentimiento especifican que no desean congelar óvulos fecundados; *c*) en pacientes en que el número de óvulos obtenidos es excesivo y una inseminación o inyección intracitoplásmica de espermatozoides a todos ellos conduciría al aumento del riesgo de abandono de óvulos fecundados; *d*) en pacientes que en el momento de la captura ovular

no es posible obtener espermatozoides; *e*) en captura ovular de donadora en la que la receptora o su esposo no estén en condiciones de continuar con el procedimiento; *f*) en casos muy seleccionados de parejas que no acepten donación de óvulos e insistan en intentar con los propios a pesar de la baja respuesta; se pueden recolectar en varios intentos, con estimulación mínima o ciclo natural, uno o dos óvulos por ciclo y vitrificarlos para inyección intracitoplásmica de esperma posterior, con mejores posibilidades de éxito,¹³ y *g*) en programas de donación de óvulos para crear un banco de óvulos, siempre y cuando se instrumenten medidas de seguridad y control de calidad similares a las de bancos de espermatozoides o de sangre y se mantenga el espíritu de donación y no comercialización, sin que esto implique eliminar los costos asociados para poder realizar la vitrificación de óvulos donados.

En preservación de fertilidad por razones médicas o sociales, las indicaciones más frecuentes son: *a*) pacientes que por cáncer u otros padecimientos requieren radiación y quimioterapia, y hay posibilidad de estimulación ovárica previa al tratamiento; en casos de neoplasias estrógeno-dependientes es factible la estimulación con antiestrógenos o la obtención de los óvulos en ciclo natural modificado o de mínima estimulación; *b*) pacientes que requieren cirugía radical, radiación o quimioterapia y en quienes no hay tiempo de estimular los ovarios; pueden aspirarse inmaduros para maduración *in vitro* posterior u obtenerse del tejido ovárico directamente; estos procedimientos tienen carácter experimental, como se verá más adelante; *c*) pacientes sin pareja que desean criopreservar sus óvulos anticipándose a los efectos deletéreos de la edad, y *d*) pacientes donde la posibilidad de falla ovárica es mayor o inminente; de preferencia deben obtenerse antes de que la edad sea avanzada para mejorar el pronóstico y disminuir el riesgo de alteraciones cromosómicas en los recién nacidos.

Las técnicas empleadas son: *a*) vitrificación; con las modificaciones introducidas por Kuwayama¹⁴ y el empleo de inyección intracitoplásmica de esperma se han obtenido los mejores resultados; éstos son mejores con crioviales abiertos tipo *cryotop* o algunas otras variantes; con ellos, se ha señalado el posible riesgo de contaminación de muestras por el contacto directo con el nitrógeno líquido,¹⁵ lo cual no ha sido reportado en

vitrificación ovular en mujeres; como estrategia para evitar este improbable riesgo, es preferible esterilizar el nitrógeno líquido que utilizar crioviales cerrados, con los que se disminuyen las tasas de éxito, y *b*) congelación y descongelación lentas, con resultados inferiores a la vitrificación de óvulos; sin embargo, los centros deberán mantener los medios adecuados para descongelar, cuando las parejas lo soliciten, los gametos que se hayan preservado con congelación lenta.

La criopreservación de óvulos puede utilizarse en mujeres solteras y tiene ventajas en parejas que no desean congelar embriones; es una opción en casos en los que se ha recolectado un exceso de óvulos. La vitrificación es una técnica sencilla, económica y eficiente. Sin embargo, aunque los resultados de los recién nacidos son favorables, aún no hay seguimiento de los mismos a largo plazo; y aunque cada vez se utiliza y acepta más en todo el mundo, incluyendo México, la vitrificación aún es considerada experimental¹⁶ por algunas organizaciones. Para vitrificar ovocitos maduros se requiere retrasar el tratamiento antineoplásico y estimular los ovarios con los concomitantes riesgos en pacientes con cáncer, en especial los estrógeno-dependientes. Finalmente, la captura de ovocitos inmaduros para su maduración *in vitro* implica menores tasas de éxito.

Criopreservación de óvulos fecundados

Es una técnica bien establecida y muy eficiente para aumentar las tasas acumulativas de embarazo por ciclo y también para preservar la fertilidad.¹⁷ Los óvulos fecundados transferidos en diferentes etapas de desarrollo tienen más posibilidades de no implantarse que de hacerlo. En este último caso, al igual que en la fertilización natural, también existe la probabilidad de producir sacos gestacionales anembrionicos, o embriones con anomalías incompatibles con la vida, destinados al aborto. Menos frecuentes son molas, coriocarcinomas y embarazos ectópicos. Sin embargo, es alta la probabilidad de generar embriones normales destinados a obtener recién nacidos sin anomalías. Por ello, su empleo se recomienda en pacientes sin contraindicaciones para estimulación ovárica y tiempo para realizar ésta antes de efectuar otros tratamientos, lo que puede tomar tres a cinco semanas. No es una alternativa para mujeres sin pareja estable, salvo excepciones aprobadas por el comi-

té de ética del centro y con los debidos consentimientos informados. Involucra aspectos médicos, éticos, legales, religiosos y hasta políticos. Las tasas de embarazo por transferencia, aunque no tan buenas como las de óvulos fecundados frescos, son muy aceptables y cada vez más reproducibles. Incluso, aunque la paciente pierda el útero por el tratamiento de cáncer genital, se han logrado nacimientos con óvulos fecundados criopreservados mediante la utilización de una madre subrogada,¹⁸ siempre apegándose a las normas legales.

Anteriormente, la técnica más utilizada para criopreservar óvulos fecundados era la de congelación lenta con descongelamiento rápido; actualmente, se está utilizando cada vez más la vitrificación debido a sus excelentes resultados.¹⁹ También se ha reportado que con la vitrificación se obtiene significativamente mayor formación de blastocistos y mejores tasas de embarazo e implantación.²⁰ La experiencia es mayor con congelación lenta y los óvulos fecundados de similar calidad toleran mejor la descongelación según su etapa de desarrollo: primero pronúcleos, luego blastómeros y, al final, blastocistos, aunque cada vez las diferencias son menores. En pacientes con cáncer, hay mayor riesgo de abandono de los óvulos fecundados por deterioro físico o muerte de la paciente.

Con congelación lenta no hay diferencias en desarrollo fetal, complicaciones perinatales, o tasas de anomalías congénitas en niños procedentes de óvulos fecundados en fresco o criopreservados, comparados con los espontáneos.^{21,22} Falta seguimiento a largo plazo de los fetos concebidos post-vitrificación.

En esta técnica, el riesgo de abandono de óvulos fecundados debe prevenirse e instrumentarse medidas para evitarlo al máximo. Éstas incluyen consentimientos informados donde se establezcan las responsabilidades y el destino final de los óvulos congelados cuando sus padres no deseen o no puedan recibirlos. Otras medidas incluyen: transferencia en ciclos no estimulados, donación a parejas infértiles, entrega a familiares designados o cesión para investigación. Los esfuerzos deberán orientarse a minimizar la cantidad de óvulos fecundados criopreservados mediante la inseminación de un número mínimo de óvulos que permita tasas aceptables de embarazo, según la experiencia del centro. En casos de exceso de óvulos,

se recomienda favorecer la criopreservación de óvulos no fecundados.

En reproducción asistida las principales indicaciones para criopreservación de óvulos fecundados son: *a)* aumentar las tasas de embarazo acumulado por ciclo, transfiriendo cada vez un número limitado que no incremente el riesgo de embarazos múltiples; se debe aclarar que las tasas de éxito dependerán de la calidad de los óvulos fecundados pre y post criopreservación; *b)* disponer de óvulos fecundados para obtener uno o más hijos, sin necesidad de una nueva estimulación ovárica, en las parejas que hayan logrado uno o más hijos con la transferencia de óvulos fecundados en fresco; *c)* posponer una transferencia en casos de síndrome de hiperestimulación ovárica, donde hay alto riesgo de que la paciente empeore si queda embarazada; *d)* posponer una transferencia cuando, después de varios intentos, ésta se vuelve traumática y reduce las posibilidades de éxito; ello permite preparar mejor a la paciente, con dilatación cervical previa o corrección de alteraciones anatómicas mediante histeroscopia, y *e)* posponer una transferencia cuando el día de la transferencia el endometrio no sea adecuado o la paciente no acude al procedimiento.

En preservación de la fertilidad, la principal indicación para criopreservación de óvulos fecundados es para parejas en las que la mujer vaya a recibir un tratamiento antineoplásico, haya tiempo y no haya contraindicaciones para realizar el procedimiento; las sobrevivientes de cáncer se vuelven bajas respondedoras después de su terapia.²³ Se requiere retrasar el inicio del tratamiento del cáncer de 2 a 5 semanas; la exposición a altas dosis de estrógenos durante la estimulación ovárica con gonadotropinas es indeseable en tumores estrógeno-dependientes, como el mamario. Los inhibidores de la aromataasa son muy útiles para estimulación ovárica en estos casos, ya que la cantidad de estrógenos producidos es menor que con sólo gonadotropinas.²⁴

Las técnicas disponibles son, por la velocidad de congelación-descongelación: congelación lenta y descongelación rápida y vitrificación; por estadio de desarrollo de los óvulos fecundados, pronúcleos, blastómeros y blastocistos (dos a cinco días post-inseminación).

Es una técnica bien establecida con resultados reproductibles que permite aumentar tasas acumulativas

de embarazo por ciclo y obtener, de un mismo ciclo, más de un hijo en épocas diferentes. Su utilización evita el agravamiento de síndrome de hiperestimulación ovárica y permite la transferencia posterior en condiciones más fisiológicas, incluidos ciclos no estimulados. Sin embargo, requiere que la mujer se encuentre en edad reproductiva; igualmente, requiere tiempo para la estimulación ovárica y, en pacientes con neoplasias estrógeno-dependientes, la elevación de estrógenos concomitante es indeseable. Aún instrumentando la vitrificación, se requieren medios de cultivo para descongelar los óvulos fecundados preservados con congelación lenta. Finalmente, implica el riesgo de abandono de óvulos fecundados.

Criopreservación de tejido ovárico

La Sociedad Americana de Medicina Reproductiva categoriza la criopreservación de tejido ovárico con posterior trasplante como alternativa experimental para preservar la fertilidad en supervivientes de cáncer. A pesar de ello, esta modalidad se ha ofrecido en diversas partes del mundo por alrededor de dos décadas.²⁵ Tras el trasplante autólogo de tejido ovárico congelado-descongelado sólo se han logrado alrededor de 18 nacimientos hasta la fecha.²⁶⁻³⁵ La tasa de éxito de la técnica es limitada por la isquemia causada por la lenta revascularización del injerto post-trasplante con una importante pérdida folicular. El pre-tratamiento con antioxidantes como la vitamina E, reduce la isquemia del injerto y mejora la supervivencia folicular.³⁶

Las indicaciones son similares a las de la congelación de ovocitos en pacientes prepúberes con cáncer que van a recibir radioterapia o quimioterapia y no tienen oportunidad de una estimulación ovárica o captura ovular. También en quienes la insuficiencia ovárica posterior es inminente y no se pueda realizar estimulación ovárica. Finalmente, en los muy raros casos de gemelas monocigóticas, en los que una de ellas tenga insuficiencia ovárica y la otra no.³⁷

El tejido ovárico se obtiene mediante biopsia u ooforectomía por laparoscopia o laparotomía. Éstas pueden realizarse durante el tratamiento quirúrgico de la neoplasia maligna para no retardar el tratamiento antineoplásico. Del mismo tejido, antes de criopreservarlos, se pueden aspirar con aguja delgada ovocitos inmaduros

para su maduración *in vitro* y posterior vitrificación.³⁸ El método más exitoso hasta el momento es criopreservar tiras delgadas de corteza ovárica de alrededor de 1 mm o menos de espesor y 0.5 cm de ancho por 1.5 cm de largo, lo que permite una penetración adecuada de los agentes crioprotectores (dimetilsulfóxido, propanediol o etilenglicol). La vitrificación se utiliza cada vez más con este fin, con muy buenos resultados. Después de la descongelación del tejido ovárico pueden extraerse los folículos primordiales para su maduración *in vitro*, la cual es muy ineficiente en esta etapa y requiere cultivo de hasta meses de duración. Las técnicas y medios de cultivo que existen en la actualidad son inadecuados para soportar el largo periodo del desarrollo folicular. Los mejores resultados se consiguen con trasplantes autólogos (en la misma persona). Los trasplantes autólogos o autotrasplantes, a su vez, pueden ser ortotópicos (si se colocan en el mismo lugar de donde se extrajeron) o heterotópicos (en lugar diferente de aquél de donde se extrajeron, como áreas subcutáneas del antebrazo, abdomen, espalda, etc.). El autotrasplante ortotópico puede restaurar la función endocrina y la gametogénesis en el ovario, e incluso permitir la concepción natural, mientras que el heterotópico requiere estimulación ovárica previa para realizar aspiración folicular y fertilización *in vitro* o inyección intracitoplásmica de esperma. La longevidad del injerto ovárico es desconocida y en algunos casos se requieren múltiples trasplantes, por lo que podría ser conveniente realizar trasplantes heterotópicos, como el tejido subcutáneo, para hacer el procedimiento menos invasivo y facilitar la obtención de ovocitos. Aunque esto puede parecer simple, en realidad la obtención de ovocitos sanos para fertilización *in vitro* después de trasplante heterotópico es un gran avance; aún se desconoce el sitio óptimo para el trasplante.

Otra estrategia propuesta es el trasplante de todo el ovario y su pedículo vascular; la experiencia en humanos es más limitada. Se trata de evitar al máximo la isquemia que ocurre entre la extirpación y la criopreservación con una técnica microquirúrgica para anastomosis vasculares satisfactorias, sin rechazo del órgano trasplantado ni disminución importante de la carga folicular. Es más difícil que el agente crioprotector se difunda adecuadamente en todo el ovario, pero ha empezado a dar resultados satisfactorios. Otra posibilidad es la combinación de

técnicas como la congelación de óvulos y tejido ovárico, o inclusive dejar un ovario *in situ*, ya que existen casos de recuperación de función ovárica.

Esta técnica enfrenta pocos problemas éticos, ya que se utiliza en mujeres o niñas que van a perder su función ovárica. Se pueden almacenar gran cantidad de células germinales. Los ovocitos primordiales toleran mejor la criopreservación por su tamaño pequeño, baja tasa de metabolismo basal, ausencia de zona perlúcida, huso meiótico y gránulos corticales. La difusión del crioprotector en ovocitos pequeños es más uniforme y sucede antes que en ovocitos más grandes. Además, los primeros disponen de más tiempo durante su crecimiento para reparar el daño subletal a su estructura.³⁹ No se requiere estimulación ovárica, por lo que no se retarda el tratamiento antineoplásico y no se expone a la paciente a altas concentraciones de estrógenos. En trasplantes ortotópicos existe la posibilidad de concepción natural.

Sin embargo, se trata de una técnica experimental con escasos resultados a pesar de décadas de experiencia. Requiere maduración *in vitro* a partir de etapas primordiales o trasplantes de corteza ovárica u ovarios y tiene resultados muy inferiores a los obtenidos con vitrificación ovular. El tejido trasplantado tiene menor tiempo de supervivencia y, en casos de cáncer, en especial linfomieloproliferativos tipo leucemia y linfomas, hay riesgo de reactivación de la neoplasia, aunque se descartan con inmunohistoquímica células tumorales en el injerto. La criopreservación de folículos aislados para disminuir este riesgo está en etapa de investigación inicial.

Como aún no hay resultados consistentes respecto a tasas de éxito con criopreservación de tejido ovárico en humanos, las pacientes que soliciten esta alternativa deben recibir información precisa de la naturaleza experimental del procedimiento, sus posibilidades y limitaciones. Además, deben contar con la aprobación del comité de ética del centro de fertilidad.

Criopreservación de tejido testicular

Es una alternativa experimental para niños prepúberes con cáncer que requieren tratamiento inmediato y en quienes no se puede obtener una muestra seminal por eyaculación, o en casos donde no hay gametos haploides (espermatozoides y espermátides) en los testículos. Se realiza la criopreservación para un posterior trasplante de

tejido testicular sin que hasta el momento haya evidencia de su utilidad clínica.

Antes de iniciar el tratamiento antineoplásico se extraen los fragmentos testiculares mediante biopsia, se dilaceran y, con centrifugación, se aíslan las células madre espermatogoniales, a las que se agrega un crioprotector y se almacenan en nitrógeno líquido donde pueden durar varios años. Una vez que el niño se cura de cáncer, sus células precursoras de espermatozoides congeladas pueden transplantarse dentro de sus propios testículos por medio del conducto deferente (autotrasplante) con la finalidad de recuperar la fertilidad; o bien, pueden madurarse *in vitro* o *in vivo* hasta que alcancen un estadio en el que sean competentes para una fertilización normal con la técnica de inyección intracitoplásmica. Actualmente esta técnica se encuentra en fases iniciales de investigación.³⁹⁻⁴¹

Por este método se evita la pérdida de espermatogonias propias que, con los avances de la tecnología, podrían restaurar la fertilidad en un futuro. Sin embargo, es un procedimiento experimental sin resultados reproducibles en el momento actual. Además, existe cierto desprestigio, pues se utilizó sin éxito en forma empírica con fines rejuvenecedores o restauradores de potencia sexual.

Elementos decisivos de un consentimiento informado en criopreservación

Hay que asegurar que todos los interesados en un proceso de criopreservación de espermatozoides, tejido gonadal y óvulos, fecundados o no, entiendan las implicaciones, riesgos, posibilidades, limitaciones y costos. Para ello se debe proporcionar, en forma oral y por escrito, la información pertinente para que, después de su análisis, puedan tomar una decisión informada y firmar el consentimiento correspondiente.⁴² Existen situaciones especiales, como las de reproducción póstuma o de personas que se encuentran en coma irreversible, que involucran consideraciones éticas, médicas y legales que deben estar bien definidas en el manual de procedimientos del centro de fertilidad. Si el centro la practica, se deben establecer los requerimientos para evitar conflictos médico-legales y sobre todo considerar los derechos de la prole.⁴³ Los elementos decisivos que debe

incluir esta información son los siguientes:⁴⁴ *a)* la criopreservación de tejido gonadal, espermatozoides y óvulos fecundados o no, requiere, para su posterior uso, técnicas de reproducción asistida, en la mayor parte de los casos de alta complejidad; ello implica costos por cada intento, posibilidades de éxito o fracaso en cada caso particular y riesgos asociados con el procedimiento de la técnica; por ello, en pacientes sin indicaciones para reproducción asistida se debe insistir en las ventajas de no posponer e intentar el embarazo de manera más natural; la criopreservación no asegura la fertilidad futura; *b)* en cada caso, una técnica ofrece más ventajas que desventajas; esto debe ponderarse cuidadosamente para tomar la mejor decisión; la obtención de espermatozoides de eyaculado es muy sencilla, mientras que se requiere estimulación ovárica para óvulos maduros obtenidos por aspiración; la obtención de tejido gonadal implica cirugía, que puede ser sencilla en una biopsia testicular o más complicada en una biopsia ovárica; *c)* las decisiones respecto a tejido gonadal, espermatozoides y óvulos fecundados o no, deben considerar los aspectos legales respecto a la potestad de los mismos en caso de que no deseen utilizarse porque desde el inicio se obtenga un embarazo, éste sea múltiple o sobrevengan eventos imprevistos como divorcio, o muerte de uno o ambos cónyuges; *d)* procurar prevenir y disminuir al máximo el abandono de óvulos fecundados; *e)* los costos incluyen los de la técnica de reproducción asistida que se requiera, en su caso particular, para la obtención de gametos, tejido gonadal o óvulos fecundados, y los de la criopreservación y el almacenaje anual; *f)* informar las posibilidades de éxito con la técnica seleccionada, no alentar expectativas irreales ni desahuciar a casos con menores posibilidades que deseen intentarlo a pesar de su mal pronóstico; las posibilidades de éxito deben basarse en resultados obtenidos en su centro con casos similares y sólo en ausencia de ellos se utilizarán los de la bibliografía y se explicarán a la pareja, y *g)* decisiones tan importantes deben considerar que existe el riesgo potencial de daño al sistema de almacenaje por accidentes o eventos fuera del control del centro de fertilidad; igualmente, pueden romperse crioviales o no tolerar la descongelación el tejido o las células conservadas.

REFERENCIAS

1. ECASRM. Fertility preservation and reproduction in cancer patients. *Fertil Steril* 2005;83:1622-1628.
2. ESHRE Task Force on Ethics and Law, Dondorp W, de Wert G, Pennings G, et al. Oocyte cryopreservation for age-related fertility loss. *Hum Reprod* 2012;27:1231-1237.
3. PCASRM, PCSART. Ovarian tissue and oocyte cryopreservation. *Fertil Steril* 2008;90(suppl. 5):S241-S246.
4. Hourvitz A, Goldschlag DE, Davis OK, Gosden LV, et al. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) using cryopreserved sperm from men with malignant neoplasm yields high pregnancy rates. *Fertil Steril* 2008;90:557-563.
5. van Casteren NJ, Dohle GR, Romijn JC, de Muinck Keizer-Schrama SM, et al. Semen cryopreservation in pubertal boys before gonadotoxic treatment and the role of endocrinologic evaluation in predicting sperm yield. *Fertil Steril* 2008;90:1119-1125.
6. Cobo A, Diaz C. Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2011;96:277-285.
7. PCASRM, PCSART. Ovarian tissue and oocyte cryopreservation. *Fertil Steril* 2006;86(suppl.):S142-S147.
8. Cobo A, Kuwayama M, Pérez S, Ruiz A, et al. Comparison of concomitant outcome achieved with fresh and cryopreserved donor oocytes vitrified by the Cryotop method. *Fertil Steril* 2008;89:1657-1664.
9. Cobo A, Meseguer M, Remohí J, Pellicer A. Use of cryobanked oocytes in an ovum donation programme: a prospective, randomized, controlled, clinical trial. *Hum Reprod* 2010;25:2239-2246.
10. Chian RC, Huang JY, Tan SL, Lucena E, et al. Obstetric and perinatal outcome in 200 infants conceived from vitrified oocytes. *Reprod Biomed Online* 2008;16:608-610.
11. Chavez-Badiola A, Ruvalcaba Castellón LA, Chanona-Flores JC, García-Amador MI, et al. Live birth following in-vitro maturation of oocytes and vitrification. Further strategies in fertility preservation. *Fertil Steril* 2008;90(suppl.):S394-S395.
12. Tucker M, Morton P, Liebermann J. Human oocyte cryopreservation: a valid alternative to embryo cryopreservation? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;113(suppl. 1):S24-S27.
13. Racicot MH, Labarta E, Cobo A, Bosch E, et al. Minimal vs. conventional ovarian stimulation followed by oocyte accumulation and vitrification; a new approach for low responders before ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection). *Fertil Steril* 2011;96(suppl.):S261-S262.
14. Kuwayama M, Vajta G, Kato O, Leibo SP. Highly efficient vitrification method for cryopreservation of human oocytes. *Reprod Biomed Online* 2005;11:300-308.
15. Bielanski A, Bergeron H, Lau PC, Devenish J. Microbial contamination of embryos and semen during long term banking in liquid nitrogen. *Cryobiology* 2003;46:146-152.
16. PCASRM. Definition of «experimental procedures». *Fertil Steril* 2009;92:1517.
17. Ku LT, Elster N, Nakajima ST. Frozen embryos: a life-saving option. *Fertil Steril* 2008;90:849.
18. Juretzka MM, O'Hanlan KA, Katz SL, El-Danasouri I, et al. Embryo cryopreservation after diagnosis of stage IIB endo-

- metrial cancer and subsequent pregnancy in a gestational carrier. *Fertil Steril* 2005;83:1041.
19. Loutradi KE, Kolibianakis EM, Venetis CA, Papanikolaou EG, et al. Cryopreservation of human embryos by vitrification or slow freezing: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2008;90:186-193.
 20. Balaban B, Urman B, Ata B, Isiklar A, et al. A randomized controlled study of human Day 3 embryo cryopreservation by slow freezing or vitrification: vitrification is associated with higher survival, metabolism and blastocyst formation. *Hum Reprod* 2008;23:1976-1982.
 21. Ménéz YJ, Chouteau J, Torelló J, Girard A, et al. Birth weight and sex ratio after transfer at blastocyst stage in humans. *Fertil Steril* 1999;72:221-224.
 22. Wennerholm UB, Albertsson-Wikland K, Bergh C, Hamberger L, et al. Postnatal growth and health in children born after cryopreservation as embryos. *Lancet* 1998;351:1085-1090.
 23. Barton SE, Missmer SA, Berry KF, Ginsburg ES. Female cancer survivors are low responders and have reduced success compared with other patients undergoing assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 2012;97:381-386.
 24. Oktay K, Buyuk E, Akar M, Rosenwaks Z, et al. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. *Fertil Steril* 2004;82(suppl. 2):S1.
 25. Poirat CJ, Martelli H, Genestie C, Golmard JL, et al. Feasibility of ovarian tissue cryopreservation for prepubertal females with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:74-78.
 26. Andersen CY, Rosendahl M, Byskov AG, Loft A, et al. Two successful pregnancies following autotransplantation of frozen/thawed ovarian tissue. *Hum Reprod* 2008;23:2266-2272.
 27. Demeestere I, Simon P, Emiliani S, Delbaere A, et al. Fertility preservation: successful transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a young patient previously treated for Hodgkin's disease. *Oncologist* 2007;12:1437-1442.
 28. Demeestere I, Simon P, Moffa F, Delbaere A, et al. Birth of a second healthy girl more than 3 years after cryopreserved ovarian graft. *Hum Reprod* 2010;25:1590-1591.
 29. Dittrich R, Lotz L, Keck G, Hoffmann I, et al. Live birth after ovarian tissue autotransplantation following overnight transportation before cryopreservation. *Fertil Steril* 2012;97:387-390.
 30. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004;364:1405-1410.
 31. Ernst E, Bergholdt S, Jørgensen JS, Andersen CY. The first woman to give birth to two children following transplantation of frozen/thawed ovarian tissue. *Hum Reprod* 2010;25:1280-1281.
 32. Meirou D, Levron J, Eldar-Geva T, Hardan I, et al. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. *N Engl J Med* 2005;353:318-321.
 33. Roux C, Amiot C, Agnani G, Aubard Y, et al. Live birth after ovarian tissue autograft in a patient with sickle cell disease treated by allogeneic bone marrow transplantation. *Fertil Steril* 2010;93:2413.
 34. Sánchez-Serrano M, Crespo J, Mirabet V, Cobo AC, et al. Twins born after transplantation of ovarian cortical tissue and oocyte vitrification. *Fertil Steril* 2010;93:268.
 35. Schmidt KT, Rosendahl M, Ernst E, Loft A, et al. Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue in 12 women with chemotherapy-induced premature ovarian failure: the Danish experience. *Fertil Steril* 2011;95:695-701.
 36. Nugent D, Newton H, Gallivan L, Gosden RG. Protective effect of vitamin E on ischaemia-reperfusion injury in ovarian grafts. *J Reprod Fertil* 1998;114:341-346.
 37. Silber SJ, DeRosa M, Pineda J, Lenahan K, et al. A series of monozygotic twins discordant for ovarian failure: ovary transplantation (cortical versus microvascular) and cryopreservation. *Hum Reprod* 2008;23:1531-1537.
 38. Huang JY, Tulandi T, Holzer H, Tan SL, et al. Combining ovarian tissue cryobanking with retrieval of immature oocytes followed by *in vitro* maturation and vitrification: an additional strategy of fertility preservation. *Fertil Steril* 2008;89:567-572.
 39. Brinster RL, Nagano M. Spermatogonial stem cell transplantation, cryopreservation and culture. *Semin Cell Dev Biol* 1998;9:401-409.
 40. Avarbock MR, Brinster CJ, Brinster RL. Reconstitution of spermatogenesis from frozen spermatogonial stem cells. *Nat Med* 1996;2:693-696.
 41. Jahnukainen K, Ehmcke J, Hergenrother SD, Schlatt S. Effect of cold storage and cryopreservation of immature non-human primate testicular tissue on spermatogonial stem cell potential in xenografts. *Hum Reprod* 2007;22:1060-1067.
 42. Pérez-Peña E, Gutiérrez-Gutiérrez AM, Pascual-Rodríguez AV, González Ortega C. Preservación de la fertilidad. In: Barroso-Villa JG, editors. *Biología de la reproducción en el siglo XXI*. Clin Perinat y Reprod Hum 2009;III:121-142.
 43. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Posthumous reproduction. *Fertil Steril* 2004;82(suppl. 1):S260-S262.
 44. PCSART, PCASRM. Essential elements of informed consent for elective oocyte cryopreservation: a Practice Committee opinion. *Fertil Steril* 2007;88:1495-1496.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

La Ley General de Salud publicada en el *Diario Oficial de la Federación* en 1984 se refiere al consentimiento informado en los artículos 100 fracción IV, 324, y 327. El Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Prestación de Servicios de Atención Médica publicado en 1984 señala los elementos que constituyen el consentimiento y la información en los artículos 29, 30, 76, 80-83, mientras que otras formas de consentimiento informado se encuentran en la fracción IV y V del artículo 16 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Control Sanitario de la Disposición de Órganos, Tejidos y Cadáveres de Seres Humanos, publicado

en 1985. Ya definido como consentimiento informado lo encontramos en la fracción V del artículo 14 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, publicado en 1987.¹

A partir de 1999, con la publicación de la Norma Oficial Mexicana del Expediente Clínico (NOM-168-SSA 1-1998), se redefinen las formas de autorización y consentimiento señalando y agregando nuevos actos médicos, diciendo que los eventos mínimos que requieren carta de consentimiento informado son: *a)* ingreso hospitalario; *b)* procedimientos de cirugía mayor; *c)* procedimientos que requieren anestesia general; *d)* salpingoclasia y vasectomía; *e)* trasplantes; *f)* investigación clínica en seres humanos; *g)* necropsia hospitalaria; *h)* procedimientos diagnósticos y terapéuticos considerados de alto riesgo por el médico, *i)* cualquier procedimiento que entrañe mutilación.

Los elementos que debe contener el consentimiento informado por escrito según la NOM-168-SSA 1-1998 y la Ley 41/2002, de España, son:¹ *1)* nombre de la institución a la que pertenezca el establecimiento, en su caso; *2)* nombre, razón o denominación social del establecimiento; *3)* título del documento; *4)* lugar y fecha en que se emite; *5)* acto autorizado (naturaleza del acto, en qué consiste, qué se va a hacer y para qué se sugiere); *6)* señalamiento de los riesgos y beneficios esperados del acto médico autorizado, incluidos los derivados de no llevar a cabo la intervención o el tratamiento; *7)* alternativas posibles a lo propuesto; *8)* explicación de por qué se sugiere éste y no otro tratamiento; *9)* autorización al personal de salud para la atención de contingencias y urgencias derivadas del acto autorizado, en atención al principio de libertad prescriptiva; *10)* posibilidad de revocar el consentimiento antes de consumarse el acto médico; *11)* disponibilidad explícita a ampliar toda la información si se desea, y *12)* nombre completo y firma de los testigos.

Con respecto al punto 6, el facultativo proporcionará al paciente, antes de recabar su consentimiento escrito, la información básica siguiente: *a)* las consecuencias relevantes o de importancia que la intervención origina (posibles o seguras); *b)* los riesgos relacionados con las circunstancias personales o profesionales del paciente; *c)* los riesgos probables en condiciones normales, conforme a la experiencia y al estado de la ciencia o

directamente relacionados con el tipo de intervención, y *d)* las contraindicaciones.

El médico responsable deberá ponderar en cada caso que cuanto más dudoso sea el resultado de una intervención, más imperioso resulta el previo consentimiento por escrito del paciente. Podría ser necesario recabar el documento de instrucciones previas, tal y como lo establece la ley española,² cuando una persona mayor de edad, capaz y libre, manifiesta anticipadamente su voluntad con objeto de que ésta se cumpla en el momento en que no sea capaz de expresarla personalmente sobre los cuidados y el tratamiento de su salud o, una vez llegado el fallecimiento, sobre el destino de su cuerpo o de los órganos del mismo. El otorgante del documento puede designar, además, un representante para que, llegado el caso, sirva como interlocutor suyo con el médico o el equipo sanitario para procurar el cumplimiento de las instrucciones previas

Tratándose de procedimientos de reproducción asistida, son requisitos básicos del consentimiento informado que éste sea otorgado por persona mayor de dieciocho años con plena capacidad de ejercicio y que podrá beneficiarse de dichas técnicas, para ello otorgará su consentimiento informado mediante un contrato de prestación de servicios profesionales por escrito, previas información que se le proporcione y valoración médica, que deberá incluir la consejería, atención general y especializada y el acompañamiento psicológico. Las mujeres podrán ser usuarias o receptoras de estas técnicas con independencia de su estado civil y orientación sexual. Tratándose de parejas, se requerirá el consentimiento previo, libre, informado y por escrito de ambos.³

La historia clínica de la persona o de la pareja debe servir para conocer sus circunstancias particulares y su proyecto reproductivo, con el fin de que estos elementos se consideren para determinar la intensidad de la estimulación ovárica, el número de ovocitos que se pretende fertilizar y el número de óvulos fertilizados preimplantatorios que se van a transferir.

El médico responsable deberá informarle a la o los pacientes el diagnóstico, pronóstico y posible tratamiento. De igual manera, deberá hacerles saber cuando se trate de una técnica en etapa experimental, de las posibilidades de éxito de la intervención y los posibles riesgos para su salud y la de su descendencia. Todos los

datos relativos a la utilización de estas técnicas deberán recogerse en historias clínicas individuales, que deberán manejarse con las debidas garantías de confidencialidad respecto de la identidad de los donantes, de los datos y condiciones de los usuarios y de las circunstancias que concurran en el origen de los hijos así nacidos.

Los usuarios de estas técnicas podrán pedir que los procedimientos se suspendan en cualquier momento de su realización, otorgando el consentimiento por escrito para que, en su caso, los óvulos fertilizados preimplantatorios que no van a transferirse a la usuaria se donen con fines reproductivos, de investigación o se cese su conservación.

El consentimiento informado debe hacer mención de la posibilidad de realizar diagnóstico genético preimplantacional, que tendrá como propósito detectar y, en su caso, prevenir enfermedades genéticas o cromosómicas. En este caso, si fuera necesario realizar algún procedimiento terapéutico en óvulos fertilizados *in vitro*, éste deberá realizarse bajo los siguientes requisitos: *a)* que la pareja o, en su caso, la mujer, haya sido debidamente informada sobre los procedimientos, pruebas diagnósticas, posibilidades y riesgos de la terapia propuesta y las haya aceptado previamente; *b)* que se trate de enfermedades con un diagnóstico preciso, de mal pronóstico y que se ofrezcan posibilidades razonables de mejoría o curación; *c)* que no se modifiquen los caracteres hereditarios no patológicos ni se busque la selección de individuos o de raza; y *d)* que se realice en centros sanitarios autorizados y por equipos calificados y dotados de medios tecnológicos necesarios.

En lo que se refiere a la crioconservación, el consentimiento informado debe contemplar las siguientes reglas: *a)* el semen podrá crioconservarse en bancos autorizados cinco años o durante la vida del varón de quien procede, siempre y cuando él cubra el costo correspondiente a la crioconservación; tratándose de semen crioconservado de un donante, podrá conservarse durante dos años; *b)* los óvulos fertilizados no utilizados en la aplicación de alguna de las técnicas de fertilización *in vitro* y que no sean transferidos a la mujer en un ciclo reproductivo, podrán crioconservarse por cinco años en los bancos autorizados; la crioconservación de los ovocitos, del tejido ovárico y de los óvulos fertilizados no utilizados de manera

excepcional, se podrá prolongar por el periodo considerado por los responsables médicos, con el dictamen de especialistas independientes y ajenos al centro correspondiente de que la receptora no reúne los requisitos clínicamente adecuados para la práctica de la técnica de reproducción asistida; *c)* los diferentes destinos posibles que podrán darse a los óvulos fertilizados crioconservados y, en los casos que proceda, al semen, ovocitos y tejido ovárico crioconservados, son: 1) utilización por la mujer o por el varón solicitante; 2) donación con fines reproductivos; 3) donación con fines de investigación, o 4) cese de su conservación sin otra utilización; en el caso de los óvulos fertilizados y los ovocitos crioconservados, esta última opción sólo será aplicable una vez finalizado el plazo máximo de conservación establecido en el consentimiento sin que se haya optado por alguno de los destinos mencionados; *d)* la utilización de óvulos fertilizados, semen, ovocitos o tejido ovárico crioconservados, para cualquiera de los fines citados, requerirá consentimiento informado correspondiente debidamente acreditado y por escrito; en el caso de óvulos fertilizados, el consentimiento deberá suscribirse por la mujer o, en el caso de que fuese casada, también por su cónyuge, con anterioridad a la generación de los óvulos fertilizados; *e)* el consentimiento para dar a los óvulos fertilizados o gametos crioconservados cualquiera de los destinos citados podrá modificarse o revocarse en cualquier momento anterior a su aplicación, por lo que se solicitará que, cada dos años como mínimo, se renueve o modifique el consentimiento firmado previamente; si durante dos renovaciones consecutivas fuera imposible obtener de la mujer o de la pareja progenitora la firma del consentimiento correspondiente, y se pudieran demostrar de manera fehaciente las actuaciones llevadas a cabo con el fin de obtener dicha renovación sin obtener la respuesta requerida, los óvulos fertilizados quedarán a disposición de los centros en los que se encuentren crioconservados, que podrán destinarlos, conforme a su criterio, a cualquiera de los fines citados, manteniendo las exigencias de confidencialidad, anonimato, gratuidad y ausencia de ánimo de lucro, situación que deberá hacerse del conocimiento de la o los contratantes previo a la suscripción del consentimiento informado.

Para la donación de gametos y óvulos fertilizados para los fines que comprende el numeral 3 se hará a través de un contrato gratuito, formal y confidencial entre el donante o los donantes y el centro autorizado, previo consentimiento informado sobre los fines y consecuencias de dicho acto, mismo que podrá ser revocable cuando el donante requiera para sí los gametos donados, siempre que en la fecha de la revocación estén disponibles. A la revocación procederá el pago del donante de los gastos de todo tipo originados al centro receptor.³

REFERENCIAS

1. Dobler López IF. Aspectos legales y éticos del consentimiento informado en la atención médica en México. *Rev Mex Patol Clin* 2001;48:3-6.
2. Gobierno de España. Ley 41/2002 básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. *Boletín Oficial del Estado* 2002;40126-40132 (BOE-A-2002-22188).
3. Aguirre Méndez JC, Arce Círiga R. Iniciativa con proyecto de decreto que reforma la Ley General de Salud. México. Senado de la República, LVI Legislatura, 2010.