

Guías para la reproducción asistida de alta complejidad

Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva 2006

Las técnicas de reproducción asistida (TRA) han permitido que miles de parejas alrededor del mundo logren un embarazo y un hijo vivo en casa. Este procedimiento consta de varios pasos que se describirán.

Es importante recordar que se requieren ciertos estudios antes de realizar una técnica de reproducción asistida de alta complejidad con el fin de optimizar la efectividad del procedimiento. Uno de ellos es la evaluación de la reserva ovárica para elegir el esquema de estimulación adecuado y verificar la integridad de la cavidad uterina para la implantación embrionaria.

También es fundamental descartar la presencia de patologías que pudieran disminuir la efectividad de estas técnicas (pólipo intrauterino, hidrosálpinx, o endometrioma, etc). La corrección de estas patologías debería encararse antes del inicio de la estimulación ovárica.

1. Requisitos

- a) Control ginecológico actualizado
- b) Rutina de laboratorio: grupo sanguíneo y factor Rh, hemograma, coagulograma, glucemia, IgG rubéola.
- c) Evaluación de reserva ovárica: FSH, LH y estradiol en día 3° del ciclo menstrual y ecografía transvaginal en fase folicular temprana.

d) Estudios complementarios: cultivo endocervical e histerosalpingografía. Se aconseja probar la permeabilidad cervical antes del inicio del ciclo de tratamiento.

e) Espermograma: concentración, movilidad, morfología estricta (Kruger), descartar factor inmunológico.

f) Serologías a la pareja: HIV; HbsAg, anticuerpos hepatitis C, VDRL.

g) Cariotipo con bandeado G de la pareja (en caso de factor masculino severo, reserva ovárica disminuida y en abortadora recurrente). Estudio de microdeleciones de cromosoma Y en caso de factor masculino severo

h) Asesoramiento psicológico (opcional)

i) Consentimiento informado de ambos miembros de la pareja

2. Indicaciones

Desde la realización del primer ciclo exitoso de fertilización in vitro realizado en 1978 por factor tubario, las indicaciones de las técnicas de alta complejidad se han extendido a:

- a) Factor tuboperitoneal
- b) Endometriosis severa, cuando fallaron otros tratamientos previos
- c) Factor masculino moderado/severo
- d) ESCA (esterilidad sin causa aparente)

- e) Inseminaciones intrauterinas fallidas
- f) Disminución de la reserva ovárica

Dentro de las técnicas de fertilización asistida de alta complejidad contamos con la fertilización in vitro (FIV) y la inyección intracitoplasmática de un espermatozoide (ICSI). Esta última se basa en los mismos conceptos que la técnica de FIV, excepto en que se asiste el ingreso al ovocito de un único espermatozoide con ayuda de un micromanipulador.

A continuación describiremos las indicaciones de cada una de estas técnicas:

A. **Fertilización in vitro (FIV)**

Indicaciones:

- 1) Factor tuboperitoneal
- 2) Endometriosis severa
- 3) Factor masculino: recuperación de al menos 1,5 millones de espermatozoides móviles; Kruger >4%
- 4) Antecedente de procedimientos de baja complejidad sin éxito
- 5) Disminución de la reserva ovárica

B. **Inyección intracitoplasmática de un espermatozoide (ICSI)**

Indicaciones:

- 1) Factor masculino severo: recuperación menor a 1 millón de espermatozoides móviles; Kruger < 4%; azoospermia (obstructiva o no obstructiva).
- 2) Baja tasa de fertilización en ciclos previos de FIV
- 3) ESCA: técnica combinada de FIV + ICSI
- 4) Muestras de semen limitadas (pacientes oncológicos)

3. Etapas de una técnica de alta complejidad

- a) Hiperestimulación ovárica controlada
- b) Aspiración de ovocitos

c) Recolección del semen

d) Fecundación:

e) FIV: Inseminación

f) ICSI: Inyección intracitoplasmática de un espermatozoide.

g) Evaluación de la fertilización

h) Desarrollo in vitro de los embriones

i) Transferencia embrionaria

j) Test de embarazo

k) Ecografía transvaginal

a) **Hiperestimulación controlada:**

Ver guía de estimulación ovárica

b) **Extracción de ovocitos** (aspiración ó punción):

Objetivo: extraer los ovocitos del interior de los folículos.

Se realiza mediante la punción del ovario con una aguja que se introduce a través de la vagina guiada al interior de los folículos mediante visualización ecográfica (transductor transvaginal de 7.5 mHz). Es un procedimiento ambulatorio que requiere de una anestesia local (paracervical en horas 3 y 9) o general. La aspiración folicular se programa a las 34-36 horas post aplicación de la hCG.

Se recomienda:

- Usar guantes sin talco o eventualmente enjuagar los guantes
- No utilizar ningún tipo de antiséptico lavando la vagina con abundante agua de irrigación. En el caso de usar yodopovidona se debe enjuagar exhaustivamente con agua de irrigación o solución fisiológica.

- Controlar la presión de la aspiración
- Mantener estable la temperatura de los tubos y medios de cultivo

Inmediatamente después de obtenidos los ovocitos, éstos son clasificados morfológicamente y guardados en la incubadora en cápsulas que contienen medio de cultivo y que han sido previamente rotuladas con el nombre de la paciente.

c) **Recolección del semen:**

Eyaculado: cuando existen espermatozoides en el semen, la muestra se obtiene por masturbación, sin el uso de lubricantes, en un frasco estéril. La muestra ideal es aquella obtenida con una abstinencia sexual de 3-5 días y que se entrega al laboratorio de embriología antes de 1 hora de su recolección.

Epididimario: En los casos de azoospermia obstructiva, los espermatozoides pueden obtenerse mediante una punción del epidídimo, procedimiento denominado PESA

Testicular: En los casos de azoospermia obstructiva y azoospermia no obstructiva, los espermatozoides pueden obtenerse mediante una punción o biopsia de testículo (TESE)

d) **Fecundación:**

- FIV: inseminación

Se incuban en un mismo medio de cultivo cada ovocito con aproximadamente 50.000 a 100.000 espermatozoides previamente capacitados en el laboratorio. El número de ovocitos a inseminar dependerá de la tasa de fertilización del centro, los cuadros clínicos asociados de la pareja y de la disponibilidad de un programa de criopreservación de embriones.

- ICSI: Inyección intra-citoplasmática de un único espermatozoide con la ayuda de un micromanipulador.

El día de la aspiración ovocitaria se indica el sostén de fase lútea con progesterona que deberá mantenerse hasta confirmar o descartar embarazo (doce días).

e) **Evaluación de fertilización:**

La evidencia de que hubo fecundación está dada por la visualización al microscopio de los pronúcleos (PN) masculino y femenino, 16 a 18 horas luego de la inseminación de los ovocitos. La tasa de fertilización reportada por la Red Latinoamericana de Reproducción Asistida (Red LARA) fue del 70% de

ovocitos en 2 PN. Esta tasa varía de acuerdo a las características morfológicas de los gametos, a la edad de la mujer y la causa de infertilidad. Según la Red, la falla total de fertilización no debe superar el 1% de los procedimientos.

Otros factores que pueden influir en las tasas de fecundación son las variables ambientales, tales como la calidad e indemnidad de los medios de cultivo y la pureza del aire y del ambiente físico en el interior de las incubadoras.

f) **Desarrollo in vitro de los embriones**

Habitualmente, los embriones permanecen en cultivo un total de 2 ó 3 días (48-72 horas luego de la aspiración). También se puede prolongar el cultivo de los embriones en el laboratorio durante 6 días hasta el estadio llamado de blastocisto (en medios secuenciales o co-cultivo).

Durante esta etapa (previo a la realización de la transferencia embrionaria) se debe evaluar la calidad embrionaria teniendo en cuenta, entre otras variables, la velocidad de división celular, el número de blastómeras, el tamaño de las mismas y el porcentaje de fragmentación. Esto permite clasificar a los embriones con un score de calidad.

g) **Transferencia embrionaria:**

- Vía cervical:

Los embriones son transferidos al segundo o tercer día (48-72 horas de la aspiración) o bien en blastocisto (6 días) por vía transcervical sin anestesia.

Debe ser lo menos traumática posible

Sugerencias:

- Vejiga llena
- Catéter flexible
- Tratar de no usar pinza erina
- Control ecográfico simultáneo por vía abdominal
- Evitar el contacto del catéter con el fondo uterino.

Se ha visto que la tasa de implantación disminuye notablemente cuando la transferencia se realiza a menos de 1 cm o más de 2 cm del fondo uterino. Se debe tratar de evitar que la cánula entre en contacto con el fondo, ya que se han descrito contracciones que pueden llevar a la expulsión de los embriones o a una implantación embrionaria ectópica.

El número de embriones a transferir dependerá de la edad de la mujer, la indicación del procedimiento, el número de intentos previos y de la calidad embrionaria. Cabe destacar que se sugiere no transferir más de 3 embriones.

- Vía intratubaria:

Otra alternativa a la transferencia por vía cervical es la vía intratubaria.

PROST o ZIFT (transferencia de células en estado de pronúcleos).

TET (transferencia embrionaria a la trompa).

Se ha demostrado que ciertas medidas tales como reposo, uso de corticoides, antibióticos, heparina no mejoran la tasa de embarazo.

h) **Test de embarazo**

Se realiza un dosaje en sangre de subunidad b HCG cuantitativa a los 12 días de la transferencia.

i) **Ecografía transvaginal**

La ecografía transvaginal debe indicarse a las 2 semanas del test de embarazo positivo.

4. Transferencia de gametas intratubaria (GIFT)

El GIFT se basa en el principio de que los espermatozoides fecunden a los ovocitos en su sitio natural, la trompa de Falopio. Para poder desarrollar esta técnica se requiere que al menos una trom-

pa esté permeable. Cabe destacar que esta técnica no permite evaluar la presencia de fertilización

Indicaciones:

En la actualidad esta técnica se indica en los casos en que las parejas no desean someterse a una técnica de Fertilización in vitro por cuestiones de índole personal.

Etapas:

- a) Hiperestimulación ovárica controlada
- b) Aspiración
- c) Laparoscopia: Se realiza luego de la aspiración folicular con anestesia general. Se introduce un fino catéter en una de las trompas, que en su interior contiene los ovocitos y los espermatozoides separados por una burbuja de aire.
- d) Al partir del día siguiente, la mujer recibe progesterona para sostén de fase lútea.
- e) Test de embarazo (subunidad b-HCG cuantitativa) : 14 días después del GIFT.
- f) Ecografía transvaginal

5. Factores pronóstico

- a) Edad. La tasa de embarazo se encuentra relacionada a la edad materna. Debido a esto es que no se recomienda realizar un ciclo de FIV a mujeres mayores de 44 años
- b) reserva ovárica
- c) cirugías previas a nivel de los ovarios presencia de patologías asociadas (ver ítem 7)
- d) número de tratamientos previos sin éxito

6. Complicaciones más frecuentes de las TRA:

- 1) Hiperestimulación ovárica severa: frecuencia 1-5%
- 2) Embarazo ectópico (tubario): frecuencia: 1-2 %
- 3) Torsión Ovárica: Frecuencia < 1%
- 4) Complicaciones locales derivadas de

la punción transvaginal: hemorragia por lesión de la pared vaginal o de un vaso, absceso tubo-ovárico, lesiones de vejiga o intestino.

5) Embarazo múltiple: Tasa global (> 2 sacos): 29% (Red, 2001). Sugerencia a nivel Mundial: < 20% (2 ó más sacos).

7. Manejo de patologías asociadas:

a. *Hidrosálpinx*

La presencia de un hidrosálpinx empeora los resultados de las TRA. Es por eso que, cuando se realiza el diagnóstico de un hidrosálpinx previo al inicio del ciclo de estimulación a través de la histerosalpingografía o de una ecografía transvaginal, se debe realizar la sección, ligadura, drenaje o salpingectomía.

Cuando se establece la presencia de un hidrosálpinx durante la estimulación de la ovulación se puede diferir la transferencia de embriones luego de la resolución quirúrgica, aspirar durante la captación de ovocitos o realizar una laparoscopia junto con la aspiración folicular para su resolución simultánea.

b. *Pólipo endometrial*

La presencia de un pólipo endometrial durante la estimulación nos va a cambiar la conducta según el tamaño del mismo. Frente a un pólipo de gran tamaño se puede optar por diferir la transferencia embrionaria para después de su resolución quirúrgica.

c. *Endometrioma*

El diagnóstico de un endometrioma previo a la estimulación nos obliga a evaluar la posibilidad de cirugía según el tamaño del quiste, la edad de la paciente,

su reserva ovárica y el antecedente de recidivas. La alternativa de la punción previa al estímulo es controvertida.

Cuando el endometrioma se diagnostica durante la estimulación de la ovulación es aconsejable tomar todos los recaudos durante la aspiración folicular para no punzar el endometrioma y así evitar la contaminación ovocitaria. Si se llegara a punzar accidentalmente el quiste de endometriosis, se sugiere cambiar la aguja y administrar antibióticos.

8. Bibliografía:

1. Red Latinoamericana e Reproducción Asistida: Formularios de educación y consentimiento en procedimientos de reproducción asistida. Septiembre 2001, pp. 7-19-29.
2. ASRM (American Society for Reproductive Medicine): Normas. SART (Society for Assisted Reproductive Technology): Normas.
3. Coroleu B, Barri PN, Carrera O, 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(2), 341-346.
4. ASRM Committee opinion: Salpingectomy for Hydrosalpinx Prior to IVF. reviewed May 2003; released July 2001; Fertil Steril 2004;82:S117-9 (Suppl 1).
5. Kruger T; Acosta A; Simmons K, Swanson, Matta J and Oehninger S. Predictive value of abnormal sperm morphology in in vitro fertilization. Fertil Steril 1988; 49: 112- 117



CENTRO DE ESTUDIOS EN GINECOLOGÍA Y REPRODUCCIÓN
Institución afiliada a la Facultad de Medicina
de la Universidad de Bs. As.

Director Médico
Dr. Sergio Papier

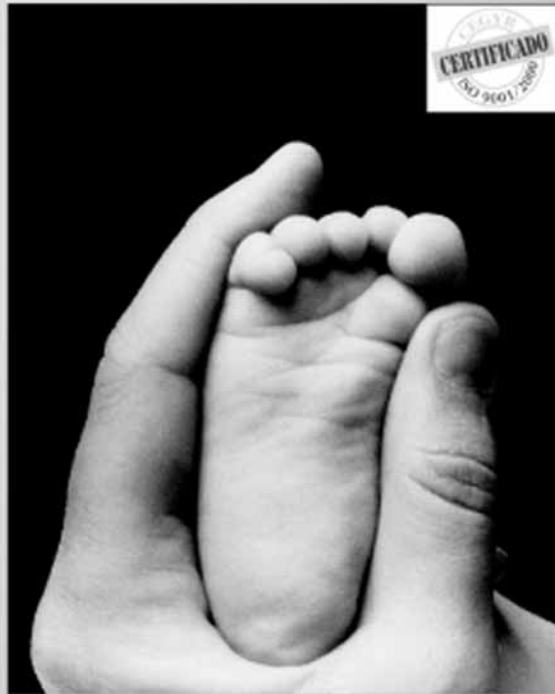
Sub Director Médico
Dra. Susana Kopelman

Consultor Médico
Dr. Claudio Chillik

Director Científico
Dr. Carlos Sueldo

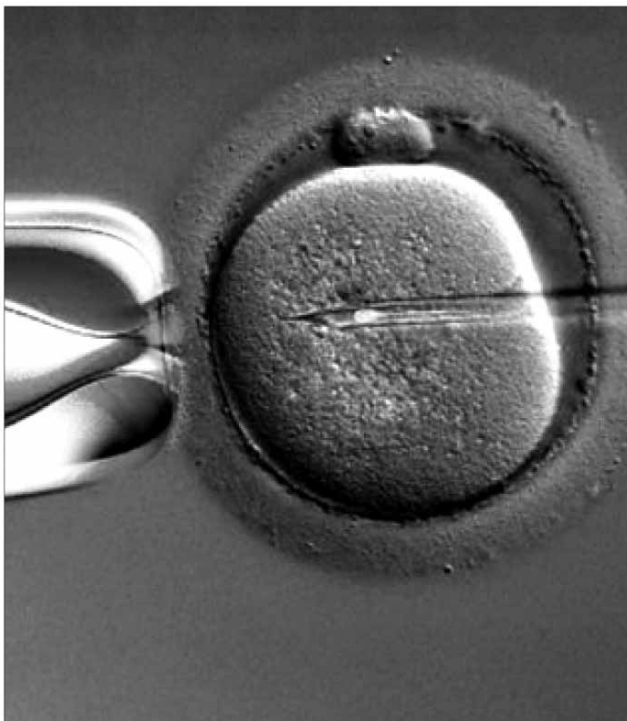
Directores Asociados
Dr. Mario Borghi
Dr. Gabriel Fiszbajn
Lic. Florencia Nodar

Profesionales Asociados
Dr. Mariano Baronio
Dr. Juan Calamera
Dr. Jorge Hamer
Dr. Luis Uktveris



Institución Pionera en Medicina Reproductiva

Viamonte 1438 (1055), Buenos Aires, Argentina
Tel: (54-11) 4372 - 8289 - Fax: (54-11) 4371 - 7275
E-mail: cegyr@cegyr.com
Home Page: www.cegyr.com



HALITUS INSTITUTO MÉDICO

Dir. Med. Dr. R. Sergio Pasqualini

**LÍDER
EN TÉCNICAS
DE REPRODUCCIÓN
ASISTIDA (ICSI - DGP)
Y
PIONERO
DE LA TÉCNICA ICSI
EN LA ARGENTINA**



"En el inicio de la vida y después..."

Halitus Instituto Médico
Marcelo T. de Alvear 2084, C1122AAF Buenos Aires, Argentina
Te. +(54)11-4962-2200 email: info@halitus.com