



Boletín SOCHEG

Sociedad Chilena de Endocrinología Ginecológica



Fertilidad

Edición N° 6 , Enero 2020

ISBN 978-956-09285-9-7

<https://socheg.org>

● Director Boletín:

Dr. Patricio Barriga P.

● Editores encargados:

Dr. Sergio Brantes G.

Dr. Arnaldo Porcile J.

Dr. Sócrates Aedo

● Comité Científico:

Dra. Paula Vanhauwert S.

Dr. Pablo Lavín A.

Dr. Enzo Devoto

Dr. Rodrigo Carvajal

Dr. Rodrigo Macaya

Dra. Verónica Chamy P.

Dra. Macarena Castiglione

Dra. Paulina Villaseca

Dra. Marcela López

Directorio SOCHEG:

Dra. Paula Vanhauwaert S. (Presidente)

Dra. Marcela López P. (Vicepresidente)

Dr. Rodrigo Macaya. (Secretario General)

Dr. Juan Enrique Schwarze. (Prosecretario)

Dr. Sergio Brantes G. (Tesorero)

Dr. Patricio Barriga P. (Paspresidente)

Dra. Andrea Von Hoveling. (Directora)

Dr. Badir Chahuán M. (Director)

Dr. Pablo Lavín (Director)

Consejeros Regionales:

Dr. Juan Carlos Carvajal V. (Antofagasta)

Dra. Macarena Castiglione (Concepción)

Dra. Verónica Chamy P. (Valparaíso)

Dr. Eric Fritz Jara (Antofagasta)

Dr. Humberto Hott Aldea (Valdivia)

Dr. Alessandro Olivari M. (Concepción)

Consejeros:

Dr. Sócrates Aedo M.

Dr. Ítalo Campodónico G.

Dr. Angelo Castiglione D.

Dr. Luis Cruzat T.

Dr. Luis Espinoza V.

Dr. Guillermo Galán C.

Dr. Reinaldo Gonzalez R.

Dra. Amanda Ladrón de Guevara H.

Dra. Abril Salinas Q.

Dr. Alberto Palominos A.

Dr. Manuel Parra A.

Dr. Ernesto Pizarro O.

Fertilidad

- ▶ Introducción 3
- ▶ Flujograma de estudio básico de la pareja infértil indicaciones de derivación 8
- ▶ Preservación de la fertilidad en la mujer 12
- ▶ Utilidad de determinación de niveles plasmáticos de hormona anti mülleriana en consulta ginecológica. 15
- ▶ A qué se refiere el “tratamiento escalonado” 16
- ▶ Competencias necesarias de los centros que realizan técnicas de reproducción asistida 19
- ▶ Análisis crítico del espermiograma ¿Porque hombres con espermiograma alterado si son padres? 22
- ▶ Análisis crítico del estudio genético preimplacional para aneuploidías (PGT-A). ¿Sirve? En quienes sí, en quienes no. 24
- ▶ Embarazo en edad avanzada: una mirada ética 27



Definición:

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la infertilidad es una enfermedad del aparato reproductor definida por la imposibilidad de lograr un embarazo clínico después de 12 meses o más de exposición sin el uso de métodos anticonceptivos.

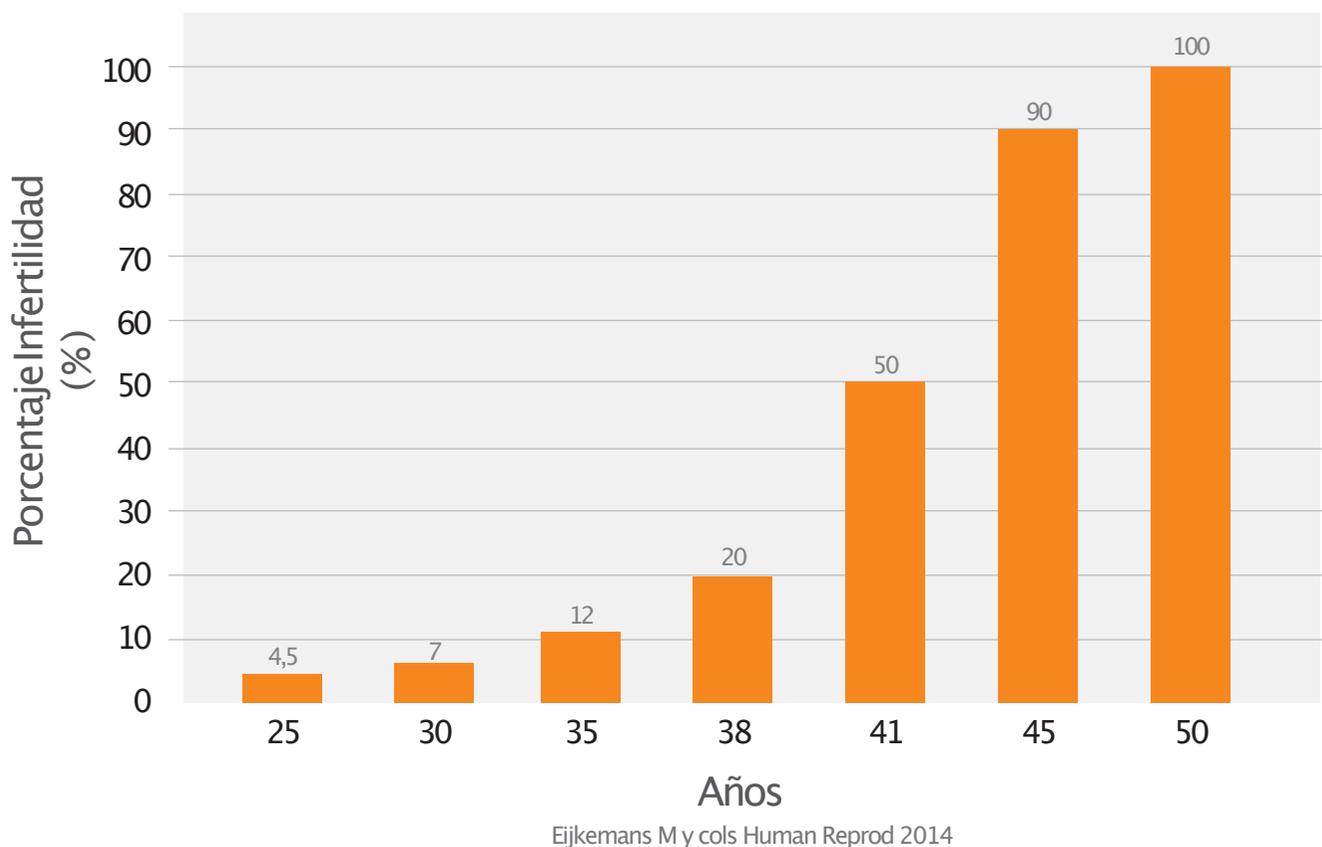
Epidemiología:

Se ha estimado que la prevalencia de infertilidad en mujeres en edad reproductiva es de una de cada siete parejas en el mundo occidental y una de cada cuatro parejas en los países en desarrollo. Sin embargo, este porcentaje varía de acuerdo a la edad de la mujer. (Figura N°1).

Se supone que la pérdida de fertilidad dependiente de la edad está determinada por el agotamiento continuo de los ovocitos almacenados en ambos ovarios durante la vida fetal, lo que conduce primero a una disminución de la fertilidad y luego a su posterior vencimiento una década más tarde, al inicio de la menopausia. Además, está bien establecido que la calidad de los ovocitos también se deteriora con el avance de la edad reproductiva, además del reclutamiento prematuro de folículos, el aumento de los trastornos ovulatorios, la frecuencia ovulatoria reducida y la fase lútea alterada, todo lo que conduce a tasas de concepción reducidas.

A partir de los años 60, la maternidad se ha transformado principalmente en una decisión personal más que un hecho biológico. Las mujeres decidieron continuar sus estudios y adquirir una profesión antes de pensar en tener hijos y, como consecuencia, ha ocurrido un aplazamiento significativo de la maternidad en las sociedades occidentales. Actualmente, la edad materna media en el primer nacimiento se acerca a los 30 años en varios países europeos y muchas mujeres dan a luz su primer hijo a los 35 años o más. No hay que olvidar que el factor predictivo negativo más importante de fertilidad es la edad de las mujeres al momento de concebir, por lo que es de suponer que los porcentajes de pacientes infértiles en nuestra sociedad aumentarán con el tiempo.

Figura N°1: Edad de la Mujer e Infertilidad



Causa de Infertilidad:

Las causas de Infertilidad, se distribuyen de la siguiente manera: Causas femeninas 30%, Causas masculina 30%, Causas mixtas o de ambos conyuges 30%. Un 10% de parejas en las cuales no se encuentra la causa.

Causas de infertilidad femenina:

Historia Clínica:

La evaluación de la mujer, comienza con una historia completa, que abarca antecedentes de embarazos anteriores, característica de los ciclos menstruales, antecedentes médicos quirúrgicos, genéticos, congénitos, conductuales y causas ambientales. Además de una detallada historia de actividad sexual, Estudios complementarios: estudios hormonales, ecografías, estudio de la permeabilidad tubaria y la detección de infecciones del tracto genital según sea el caso clínico

Insuficiencia ovárica prematura:

La insuficiencia ovárica prematura (IOP) ocurre en aproximadamente el 1% de las mujeres. Se define como el cese de los ciclos menstruales en menores de 40 años en presencia de una FSH sérica elevada medida en dos ocasiones separadas. Las causas pueden ser genéticas, ambientales, infecciosas, asociadas con afecciones autoinmunes, metabólicas y posteriores a la terapia o cirugía contra el cáncer. Sin embargo, en la mayoría de los casos, el origen permanece indeterminado. Posiblemente la causa genética más común de IOP es el síndrome de Turner.

El IOP se caracteriza por una disminución en el número de folículos antrales. La medición de la hormona circulante anti-Mülleriana (AMH) parece reflejar el número de folículos antrales y pre-antrales presentes en los ovarios y se libera de las células de la granulosa. Por lo tanto, su concentración sérica es proporcional al número de folículos en desarrollo en los ovarios, Es por esto que la AMH se consideró como un marcador para el proceso de envejecimiento ovárico.

Síndrome de Ovario poliquístico:

El síndrome de ovario poliquístico (SOP), es el trastorno endocrino más frecuente en las mujeres y afecta al 5-10% de la población femenina. Además del deterioro de la ovulación como lo demuestran las tasas de éxito de la Fertilización in Vitro, el potencial de implantación embrionaria también disminuye en presencia del síndrome. El SOP se describe como un síndrome que consiste en dos de los siguientes tres criterios: ovulación infrecuente o ausente (oligo-amenorrea), una descripción morfológica de los ovarios mediante evaluación ecográfica e hiperandrogenismo. Las mujeres con SOP también muestran niveles marcadamente elevados de AMH debido tanto al aumento del número de pequeños folículos antrales. La obesidad se ha asociado a una disfunción metabólica y ovulatoria exacerbada relacionada con SOP, y se ha encontrado que la pérdida de peso restaura la ovulación y reduce el hiperandrogenismo.

Endometriosis:

La endometriosis es un proceso inflamatorio pélvico patológico asociado con infertilidad. Los mecanismos involucrados en la infertilidad relacionada con la endometriosis varían desde distorsiones anatómicas debido a adherencias y fibrosis hasta anomalías endocrinas y trastornos inmunológicos. La verdadera prevalencia de la endometriosis en mujeres en edad reproductiva sigue siendo incierta. La prevalencia general estimada de endometriosis en estudios poblacionales varía de 0,8% a 6%; sin embargo, en las mujeres subfértiles, la prevalencia parece ser considerablemente más alta, oscila entre el 20% y el 50%, pero con variaciones significativas a lo largo de los períodos de tiempo y con la edad de las pacientes.

Miomas:

Los leiomiomas son los tumores benignos más comunes en el tracto reproductivo femenino. Aunque su papel en la infertilidad sigue siendo cuestionable, la evidencia hasta la fecha sugiere que la ubicación anatómica puede estar relacionada con los resultados reproductivos. Mecanismos propuestos que pueden afectar la fertilidad: distorsión anatómica de la cavidad endometrial, la contractilidad uterina anormal, el suministro sanguíneo reducido al endometrio y la receptividad endometrial alterada.

Pólipos endometriales:

La disminución del potencial de implantación embrionaria y la pérdida temprana del embarazo se observan en presencia de pólipos endometriales.

Infecciones:

Los agentes infecciosos tienen diferentes modos de acción en la infertilidad. En las mujeres, pueden causar enfermedad inflamatoria pélvica y obstrucción tubaria. El agente infeccioso más común que causa infertilidad es Chlamydia trachomatis, La Neisseria gonorrhoea es otro patógeno que puede afectar las trompas de Falopio.

Causas de infertilidad masculina:

La fertilidad masculina "normal" depende de la producción y el transporte de espermatozoides, un proceso altamente complejo que involucra el sistema endocrino, sistemas inmunes y neurológico. Evaluar el potencial de fertilidad del varón representa una parte importante en la evaluación de una pareja que no pudo lograr el embarazo. Esta evaluación debe realizarse simultáneamente con la evaluación de la mujer. Al no realizar una evaluación completa del paciente hombre, uno no solo compromete el pronóstico de fertilidad de la pareja, sino también pierde la oportunidad de mejorar la salud de pacientes masculinos ya que la infertilidad masculina se asocia con peor estado de salud general, mayor riesgo de cáncer y disminución de la expectativa de vida.

La infertilidad masculina puede ser causada por una amplia gama de condiciones, que abarcan: anomalías anatómicas o genéticas, enfermedades sistémicas o neurológicas, infecciones, traumatismos, lesiones iatrogénicas, gonadotoxinas y desarrollo de anticuerpos espermáticos. En el 30–40% de los casos de infertilidad masculina, no se identifica ninguna causa (infertilidad masculina idiopática) (Tabla 2).

Historia y examen físico

La evaluación del varón comienza con una historia completa, que abarca posibles antecedentes médicos quirúrgicos, genéticos, congénitos, conductuales y causas ambientales. Esto incluye una historia reproductiva detallada e historia de actividad sexual, seguida de un minucioso pasado médico general y antecedentes quirúrgicos, exposiciones y estilo de vida, antecedentes familiares y revisión de sistemas.

Los objetivos principales del examen físico son determinar: anatomía del pene, grado de virilización, características testiculares y epididimarios (es decir, presencia, tamaño, consistencia), presencia de vasa deferente, presencia de varicocele, anomalías en el examen rectal digital, evidencia de antecedentes de cirugías inguinales, escrotales, pélvicas o abdominales.

Análisis de semen

El análisis de semen es la prueba más importante en la evaluación del paciente, el examen no es definitivo para determinar la fertilidad de un hombre ya que personas con resultados anormales de la prueba aún pueden concebir y, por el contrario, individuos con resultados dentro del rango de referencia normal pueden ser incapaces de lograr un embarazo. Se han sugerido períodos de abstinencia de dos a tres días. Los períodos más cortos pueden tener impacto negativo en el conteo de espermatozoides, mientras que los intervalos más largos pueden afectar motilidad. La recolección debe hacerse directamente en un recipiente estéril.

Los valores normales establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) se presenta en la Tabla N°3. En pacientes con resultados normales, una sola prueba de espermiograma es suficiente. Sin embargo, como existe una variabilidad significativa, se recomienda repetir el análisis seminal en pacientes con resultados anormales, preferiblemente en un laboratorio especializado en andrología. El análisis de semen repetido es recomendado después de uno a tres meses para aquellos con trastornos leves o moderados, y dentro de dos a cuatro semanas para aquellos con oligospermia severa o azoospermia. Pacientes con un recuento de leucocitos $>1 \times 10^6$ /ml en la eyaculación necesitan realizar un urocultivo, cultivo de semen y/o reacción de polimerasa en cadena (PCR) para clamidia y gonorrea. Infecciones de las glándulas accesorias masculinas (p. Ej., Uretritis, prostatitis, orquitis, epididimitis) son causas potencialmente tratables de infertilidad. Los pacientes deben ser tratados según las sensibilidades y en caso de infección de transmisión sexual, la pareja también necesita evaluación y tratamiento.

Evaluación endocrina

La evaluación mínima incluye la medición matutina en suero de niveles de hormona folículo-estimulante (FSH) y testosterona. En pacientes con niveles bajos de testosterona se requiere de más investigaciones, incluyendo una repetición de testosterona por la mañana y testosterona libre. Se recomienda la hormona luteinizante (LH) y la prolactina. La relación entre estas hormonas permite determinar la mayoría de la anomalía en la mayoría de los casos. Muchos pacientes con espermatogénesis anormal tienen niveles de FSH normal, pero un resultado cercano al límite superior de lo normal es sugerente de espermatogénesis anormal, y una elevación marcada es un claro indicación de anomalía. El hipogonadismo hipogonadotrópico, es el resultado de la falla del eje hipotálamo-hipófisis para estimular la función gonadal normal. Las causas incluyen síndromes congénitos, tumores cerebrales, enfermedades infiltrativas, trauma, drogas, infección o enfermedad sistémica.

El tratamiento depende de la etiología primaria. Incluso si se identifica hipogonadismo, testosterona exógena su uso está contraindicado en pacientes que buscan tratamiento de fertilidad. La espermatogénesis requiere un cierto nivel intratesticular de testosterona, y el uso de testosterona exógena, inhibiendo la producción de LH, suprime la producción de testosterona testicular, como resultado niveles más bajos de testosterona intratesticular se deteriora la espermatogénesis.

Tabla 1: Causas de Infertilidad

Ambos sexos	Mujer	Hombre
<ul style="list-style-type: none"> • Hipogonadismo Hipogonadotropo • Hiperprolactinemia • Desórdenes en la función ciliar • Fibrosis Quística • Infección • Enfermedades Sistémicas • Estilos de Vida 	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia Ovárica Prematura • Síndrome Ovarios Poli quísticos • Endometriosis • Miomas Uterinos • Pólipos Endometriales 	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia Testicular • Alteraciones post testiculares

Tabla 2 : Causas de Infertilidad masculina

Pretesticular	Testicular	Testicular
<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia Testicular • Alteraciones post testiculares 	<ul style="list-style-type: none"> • Varicocele • Criptorquidea • Cáncer • Farmacológica • Quimioterapia • Azoospermia u Oligospermia Genética • Microdelección Cromosoma Y • S. Klinefelter • Factores Ambientales • Infección • Trauma o Injuria • Diskinesia ciliar primaria • Síndrome Sertoly solo • Anticuerpos antipermáticos 	<ul style="list-style-type: none"> • Coital • Farmacológica • Eyaculación Retrógrada • Ausencia Congénita vas Deferens • Obstrucción Ductus eyaculatorios o disfunción vesículas seminales • Vasectomía o lesión iatrogénica vas deferens • Síndrome Young's • Lesión Nerviosa • Lesión Médula Espinal • Disección Linfonodos retroperitoneales • Enfermedades sistémicas

Tabla 3 : Parámetros Normales Espermograma (Organización Mundial de la Salud)

Volumen	≥ 1.5 ml
pH	≥ 7.2
Concentración	≥ 15 millones/ml
Recuento total espermatozoides	≥ 39 millones
Motilidad total	≥ 40 %
Motilidad progresiva	≥ 32 %
Vitalidad	≥ 58 %
Morfología normal	≥ 4 %
Leucocitos	≤ 1,000,000/ml

Factores y/o enfermedades relacionadas con el estilo de vida que alteran la fertilidad en hombres y mujeres:

Frecuencia de coito:

Relaciones sexuales regulares, dos a tres veces por semana, comenzando poco después de la menstruación, es un determinante importante para la aparición del embarazo.

Restricción dietética y ejercicio excesivo:

Está bien establecido que la restricción calórica y el ejercicio excesivo conducen a una reducción en la frecuencia de la ovulación, desarrollo endometrial deficiente y amenorrea. Incluso se puede observar subfertilidad a niveles de actividad recreativa que inducen anomalías en la secreción de gonadotropinas y trastornos ovulatorios sin inducir amenorrea. También hay evidencia de que la práctica deportiva afecta la calidad del semen. En los atletas recreativos, el ejercicio parece estar asociado principalmente con efectos positivos o neutros. Por el contrario, los profesionales deben ser conscientes de los riesgos potenciales de infertilidad ya que el entrenamiento intenso reduce la concentración de espermatozoides, el porcentaje de espermatozoides móviles y el porcentaje de espermatozoides morfológicamente normales. Además, algunos hombres que practican deporte pueden tomar esteroides anabólicos que inhiben el eje hipotalámico-pituitario-gonadal y conducen a hipogonadismo hipogonadotrópico, lo que resulta en una inhibición parcial o completa de la espermatogénesis.

Estrés:

Se asocia con un mayor tiempo para concebir, lo que sugiere una relación de cansancio o estrés con una fecundidad reducida. En el varón afecta la calidad del semen, de hecho, la depresión severa parece estar asociada con niveles disminuidos de testosterona, lo que afecta las interacciones paracrina testiculares y la espermatogénesis.

Obesidad:

El 13% de los hombres y el 21% de las mujeres del mundo están clasificados como obesos según su índice de masa corporal (IMC). Las mujeres con sobrepeso tienen menos probabilidades de ovular y de concebir espontáneamente, incluso después de la atención de infertilidad. Desde la concepción, también tienen un mayor riesgo de aborto espontáneo y están predispuestos a un resultado adverso del embarazo. La obesidad puede afectar negativamente la reproducción masculina por mecanismos endocrinos, térmicos, genéticos y sexuales.

Tabaco:

Fumar cigarrillos tiene un efecto bien conocido sobre la fertilidad tanto en hombres como en mujeres. Para una mujer que fuma cigarrillos, cada etapa de la función reproductiva, foliculogénesis, esteroidogénesis, transporte de embriones, receptividad endometrial, angiogénesis endometrial, flujo sanguíneo uterino y miometrio uterino se ven afectados, ya que el humo contiene metales pesados, hidrocarburos policíclicos, nitrosaminas y aminas aromáticas. En los hombres, fumar afecta negativamente la producción de espermatozoides, la motilidad y la morfología y se asocia con un mayor riesgo de daño en el ADN.

Consumo de alcohol:

Si bien el alcohol es un teratógeno conocido y debe evitarse durante el embarazo; su efecto sobre la fertilidad es menos claro. Los posibles mecanismos a través de los cuales el alcohol puede afectar la fertilidad incluyen un aumento de los estrógenos relacionado con el alcohol que conduce a una disminución de la secreción de hormonas estimulantes del folículo y una ovulación deteriorada. En los consumidores de alcohol crónico, hay buena evidencia del deterioro de la espermatogénesis y la reducción de los recuentos de espermatozoides y los niveles de testosterona.



Sin duda, antes de indicar cuál sería un estudio básico de la pareja infértil, es necesario definir infertilidad como la falla en haber logrado un embarazo dentro de 12 meses de actividad sexual no protegida en mujeres menores de 35 años o dentro de 6 meses en mujeres mayores de 35 años. Esta situación afecta sobre el 15% de las parejas en edad reproductiva, observando con mayor frecuencia a la mujer quien primero acude a su gineco-obstetra preguntando por esta situación.

Una evaluación médica básica de infertilidad puede estar indicada a aquella pareja que cumple el criterio de la definición de infertilidad, pero también a aquella pareja que tenga algún antecedente para estar en un "alto riesgo de infertilidad", aunque no cumpla los plazos definidos anteriormente. Las mujeres mayores de 35 años deben recibir una evaluación expedita e iniciar tratamiento después de 6 meses de intentos fallidos para lograr embarazo. Mujeres mayores de 40 años, sin duda deben recibir una evaluación y tratamiento inmediato. Adicionalmente, si una mujer ya tiene una condición que puede producir infertilidad, debe recibir una evaluación inmediata, como por ejemplo la presencia de oligomenorrea o amenorrea, enfermedad o daño tubario, uterino o peritoneal, endometriosis moderada o severa y/o sospecha de infertilidad masculina.

Factor Femenino de Infertilidad

Es el ginecólogo quien habitualmente recibe primero a una pareja que presenta alguna preocupación respecto a su fertilidad. En la evaluación inicial de la mujer se debe incluir primero una revisión del historial médico, un detallado examen físico general y ginecológico y posteriormente exámenes adicionales dirigidos.

Historia médica

Una evaluación completa del historial médico, incluyendo aspectos importantes relacionados a la fertilidad de la pareja deben ser obtenidos de ambos componentes de la pareja, aunque hay aspectos claves que deben ser registrados tales como:

- Duración de la infertilidad y el resultado de tratamientos previos, historia de frecuencia y duración de los ciclos menstruales, síntomas asociados a la ovulación, presencia de moco cervical estrogénico, presencia de dismenorrea y desde cuando se inició, así como dolor pélvico crónico y dispareunia.
- Historia de embarazos previos, vía del parto y complicaciones de estos, métodos anticonceptivos anteriormente usados,
- Frecuencia de actividad sexual, disfunciones sexuales, cirugías abdominales o pélvicas, antecedente de enfermedad inflamatoria pélvica, infecciones de transmisión sexual y endometriosis.
- Antecedente de enfermedades sistémicas como hipo/hipertiroidismo, historia de galactorrea, hirsutismo, síndrome metabólico, sobrepeso u obesidad.
- Historia de Papanicolaou alterado y tratamientos recibidos.
- Antecedentes familiares de menopausia precoz
- Antecedentes ocupacionales y exposición a factores ambientales
- Consumo de nicotina, alcohol o drogas ilícitas

Examen físico:

Se debe siempre realizar un examen físico general el cual considera talla, peso, (e índice de masa corporal), signos vitales y presión arterial. En forma dirigida se hará:

- Evaluación de glándula tiroides, aumento de tamaño o mayor sensibilidad.
- Galactorrea
- Signos de exceso de andrógenos (hirsutismo y acné)
- Desarrollo mamario, vello púbico y axilar (Tanner).
- Flujo vaginal o cervical anormal
- Dolor pelviano a la palpación, aumento de volumen de órganos pelvianos o tumor palpable.
- Tamaño uterino y ovárico, posición y movilidad
- Sensibilidad aumentada, nodularidad o tumor palpable en fondo de saco de Douglas

Evaluación dirigida de factores femeninos que afectan la fertilidad

La evaluación dirigida del factor femenino se realiza mediante exámenes de laboratorio e imágenes, enfocados en la reserva ovárica, función ovulatoria y anomalías anatómicas del sistema reproductor.

Desde ya es absolutamente necesario indicar que en la evaluación inicial de la pareja con infertilidad hay exámenes iniciales que tiene un campo reducido en distinguir mujeres con diagnósticos modificables, no distinguen mujeres que se van o no se van a embarazar, o están asociados con un daño que sobrepasa un beneficio demostrable (ASRM, 2015; <http://www.choosingwisely.org/wp-content/uploads/2015/02/ASRM-Choosing-Wisely-List.pdf>).

Entre ellos destaca:

- Laparoscopia diagnóstica por infertilidad inexplicada
- Test de función espermática avanzados (ej. fragmentación DNA espermático)
- Test Post Coital
- Evaluación de Trombofilias
- Test inmunológicos
- Cariotipo
- Biopsia de Endometrio
- Prolactina

De los exámenes que sí importan en la evaluación inicial de una mujer con infertilidad están:

Evaluación de Reserva Ovárica:

El potencial reproductivo de los ovarios, llamado reserva ovárica, representa el número de ovocitos disponibles para una potencial fertilización, lo cual puede ser evaluado a través de exámenes plasmáticos o ultrasonografía. La presencia de una reserva ovárica disminuida puede predecir una baja respuesta a la estimulación ovárica. Sin duda estos exámenes se deben evaluar considerando la edad de la mujer y aunque no existe un criterio definitivo, los siguientes valores son consistentes con una disminución de la reserva ovárica: Hormona Antimülleriana (AMH) menor a 1 ng/mL, recuento de folículos antrales menor de 5-7, Hormona folículo estimulante (FSH) mayor a 10 UI/L o una historia de pobre respuesta a la estimulación ovárica en Fertilización In Vitro (menos de cuatro ovocitos al momento de la aspiración folicular).

La reserva ovárica puede ser evaluada midiendo los niveles de FSH en la fase folicular temprana (día 2 al 5 del ciclo menstrual) reconociendo que un valor mayor a 10 UI/L está asociado con una pobre respuesta a la estimulación ovárica, sin embargo, la medición simultánea de estradiol ayuda aun más a la interpretación de los niveles de FSH. Los niveles de estradiol basal frecuentemente se encuentran en valores menores a 60 - 80 pg/mL. Niveles mayores de estradiol tienen un efecto supresor en los niveles de FSH y son indicativos de una reserva ovárica disminuida. La AMH es producida por las células de la granulosa de los folículos antrales y por lo tanto sirve como marcador de reserva ovárica. Es interesante que la AMH permanece estable durante el ciclo menstrual y por lo tanto puede ser evaluada en cualquier momento. La AMH es similar al recuento de folículos antrales y su disponibilidad para predecir la respuesta a la estimulación ovárica en la mujer infértil. Los exámenes de reserva ovárica son buenos predictores de respuesta a la estimulación ovárica, pero un resultado pobre, no necesariamente predice una imposibilidad de lograr un embarazo.

La evaluación con ultrasonido del recuento de folículos antrales es determinada por el número de folículos que miden entre 2 a 10 mm en ambos ovarios. Un recuento folicular bajo, definido como menos de 5-7 folículos, está asociado con una pobre respuesta a la estimulación ovárica. Sin embargo, condiciones especiales pueden no correlacionar el recuento de folículos antrales con la probabilidad de embarazo, como lo observado en pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico o SOP (recuento elevado), amenorrea hipotalámica (recuento bajo) o el uso de anticonceptivos hormonales (que también muestran un recuento disminuido).

Función ovulatoria:

La alteración en la función ovulatoria da cuenta de una importante proporción de la infertilidad femenina. Incluye pacientes con oligomenorrea, amenorrea o niveles de progesterona en fase lútea repetidamente menores a 3 ng/mL. En muchos casos la historia menstrual es suficiente para realizar el diagnóstico, sin embargo, un tercio de las mujeres con ciclos regulares, son anovulatorias. Una evaluación objetiva de la evaluación puede ser la medición de progesterona en la fase lútea media. Un valor de progesterona mayor a 3 ng/mL es evidencia de ovulación, pero no de la calidad de la fase lútea.

La anovulación puede estar relacionada a la obesidad, disfunción hipotalámica o hipofisiaria, SOP y otras etiologías. SOP es la causa más frecuente de infertilidad de origen ovulatorio. Las mujeres con SOP están adicionalmente expuestas a un mayor riesgo de síndrome metabólico, eventos cardiovasculares adversos y malos resultados del embarazo. La enfermedad tiroidea y la hiperprolactinemia pueden causar disfunción ovulatoria, que va desde una fase lútea inadecuada hasta oligomenorrea y amenorrea. Una evaluación de la función tiroidea sérica debe medirse en mujeres con disfunción ovulatoria, mujeres infértiles o con signos de enfermedad tiroidea. La prolactina sérica por otro lado debe medirse en mujeres infértiles con menstruaciones irregulares u otros signos y síntomas de hiperprolactinemia.

Factor tubario:

El examen más usado para evaluar la permeabilidad de ambas trompas de Falopio es la Histerosalpingografía, procedimiento que requiere la inyección de un medio de contraste radio opaco (hypoaque o ácido diatrizoico) a través del orificio cervical al momento de realizar varias radiografías de la pelvis. Se puede observar obstrucción proximal o distal de las trompas, imágenes sugerentes de adherencias peri-tubarias o imágenes sugerentes de salpingitis ístmica nodosa. El valor predictivo positivo y negativo de la histerosalpingografía para la evaluación de la permeabilidad tubaria ha sido estimado en un 38% y 94%, respectivamente. Este bajo valor predictivo positivo hace que una histerosalpingografía que no logra demostrar permeabilidad tubaria pueda requerir una evaluación adicional con otro método que confirme la oclusión tubaria.

Factor uterino:

Factores uterinos asociados con infertilidad incluyen la presencia de pólipos endometriales, sinequias, anomalías müllerianas, y miomas. Aquellos miomas que pueden modificar la fertilidad de una mujer son aquellos de ubicación submucosa o que distorsionan la cavidad endometrial. Es importante recalcar que no se recomienda la miomectomía para mejorar la fertilidad de una mujer en aquellos casos en que el mioma es asintomático y no deforma la cavidad uterina. La histerosonografía (ultrasonido transvaginal, simultáneo a la infusión de suero fisiológico en la cavidad uterina con una cánula a través del orificio cervical) logra mostrar una cavidad uterina fácilmente bien delimitada donde anomalías como pólipos endometriales, miomas submucosos y adherencias intrauterinas pueden ser fácilmente demostrados. La histerosonografía tiene una sensibilidad y una especificidad de 91% y 84%, respectivamente para la detección de alteraciones de la cavidad uterina como pólipos endometriales o miomas submucosos. La histeroscopia en este punto de la evaluación está indicada para confirmar y tratar lesiones detectadas anteriormente y no es habitualmente usada como evaluación inicial de una mujer con infertilidad. La histerosalpingografía por otro lado, aunque es una buena herramienta para la evaluación de la permeabilidad tubaria, tiene una capacidad limitada en el diagnóstico de tumores de la cavidad uterina o adherencias los cuales no suelen ser completamente radio opaco. En este sentido, la histerosalpingografía se basa en la visualización del efecto de masa que la lesión para lograr identificar esta anomalía. Así es que la sensibilidad de la HSG para detectar pólipos endometriales es sólo del 50%. Adicionalmente, en el contexto de la evaluación de las malformaciones müllerianas, el uso del ultrasonido transvaginal tridimensional es de capacidad comparable a la que tiene la resonancia magnética pelviana para este tipo de diagnóstico.

Evaluación dirigida de factores masculinos que afectan la fertilidad

El factor masculino afecta al 40 - 50% de las parejas en edad fértil que desean embarazo. Dada esta alta prevalencia, se justifica desde un inicio la evaluación de este factor. El análisis mínimo debe incluir la historia reproductiva y un espermograma.

Historia médica

En la anamnesis dirigida al hombre se debe preguntar por la frecuencia coital, evidencia de disfunción sexual, disfunción eréctil o alteraciones de la eyaculación, duración de la infertilidad, fertilidad previa, enfermedades de la infancia, cirugías previas (criptorquidea), uso de medicamentos como anabólicos y/o suplementos como testosterona, antecedente de enfermedades de transmisión sexual y exposición a trauma gonadal.

Espermograma

Es el médico que evalúa a la pareja infértil, habitualmente el ginecólogo, quien debe solicitar un espermograma, el cual consiste en la evaluación cuantitativa y cualitativa microscópica de parámetros espermáticos. Para una evaluación óptima de este examen se requiere una muestra seminal obtenida con masturbación, con 2 a 5 días de abstinencia sexual. La muestra puede obtenerse en el laboratorio o también en el domicilio, asegurando su transporte al laboratorio a temperatura corporal y en menos de una hora. Un solo espermograma alterado no hace un diagnóstico definitivo, lo que justifica que este deba repetirse. (Tabla 2.-Valores de normalidad del espermograma según la OMS, 2010). Según el resultado puede ser de utilidad solicitar una separación espermática y/o derivar al hombre con infertilidad a un especialista experto en medicina reproductiva masculina (habitualmente un andrólogo).

De todo el análisis anterior, se desprende que el gineco-obstetra que está evaluando una pareja con diagnóstico de infertilidad comprende el análisis de los resultados de los exámenes solicitados y dependerá de sus capacidades la correcta forma de iniciar un tratamiento según estos resultados.

En términos generales, una de las causas más frecuentes de infertilidad sigue siendo las alteraciones de la ovulación la cual se corrige con inductores de la ovulación orales o inyectables acompañado siempre de un seguimiento de la ovulación con ultrasonografía que evalúa el resultado de dicha estimulación. Esta inducción de la ovulación puede ir acompañada de actividad sexual dirigida en el período fértil (cuando el espermograma es normal) o una inseminación intrauterina, para lo cual se hace necesario contar con un adecuado laboratorio de andrología, asumiendo que no existe otra causa de infertilidad que deba ser corregida con anticipación o que contraindique este tipo de (por ejemplo un pólipo o mioma submucoso, permeabilidad tubaria adecuada, reserva ovárica satisfactoria). Adicionalmente se debe comprender que existen requerimientos mínimos en el espermograma para proponer hacer una inseminación intrauterina y, dependiendo del centro que realice el tratamiento, se estima que se necesita una separación espermática con un total mínimo de 2 a 5 millones de espermios inseminados para que exista una probabilidad de éxito satisfactorio. También, comprendiendo que la tasa de embarazo por ciclo estimulado más inseminación intrauterina no supera más de un 15 a 18% por ciclo, se estima que un máximo de 3 ciclos de seguimiento de ovulación estimulado más inseminación intrauterina serían suficientes para decidir cambiar de estrategia en el tipo de tratamiento. En las series de estudio más importantes publicadas en la literatura, se demuestra que aproximadamente el 90% de las parejas que lograrán un embarazo con un seguimiento folicular en ciclo estimulado más inseminación intrauterina lo harán

dentro de los 3 primeros ciclos realizados. Después de 3 intentos, la posibilidad de éxito con este tipo de tratamiento disminuye dramáticamente. Parejas en la que la edad de la mujer supera los 35 años y que cumplen criterios para realizar una inseminación intrauterina en ciclo estimulado y no logran embarazo en 3 ciclos, deberían acudir a tratamiento de alta complejidad como fertilización in vitro. Se debe recordar que la reserva ovárica de una mujer disminuye rápidamente después de los 35 años y más aún después de los 37 años. En esta misma línea de pensamiento se entiende que después de los 40 años la tasa de embarazos muy baja por lo que realizar inseminación intrauterina en ciclo estimulado a esta edad probablemente no se justifica como recomendación general. Parejas en donde la reserva ovárica no es satisfactoria, no existe una permeabilidad ovárica normal, existe antecedente de endometriosis moderada o severa con distorsión de la anatomía pelviana y adecuada relación tubo ovárica, o existe un espermiograma que no permite realizar una inseminación intrauterina, deben ser derivadas a tratamiento de alta complejidad con fertilización in vitro.

Tabla 1.
Evaluación básica de la pareja infértil

Evaluación del factor femenino		
Historia		
Examen Físico		
Evaluación adicional	Reserva ovárica	AMH, FSH y Estradiol Recuento de Folículos antrales
	Disfunción ovulatoria	Test de Ovulación Progesterona sérica TSH, T4L Prolactina
	Factor tubario	Histerosalpingografía
	Factor uterino	Ultrasonido transvaginal Histerosonografía Histerosalpingografía Histeroscopia
Evaluación del factor masculino		
Historia		
Espermiograma		

Tabla 2.
Valores de Referencia del Espermiograma, OMS, 2010

Parametro	Referencia (Limite inferior, 5° Centile)
Volumen (mL)	1,5
pH	≥ 7,2
Concentración espermática (10 ⁶ por mL)	15
Número de espermios totales (10 ⁶ por eyaculado)	39
Motilidad total (%)	40
Motilidad progresiva (%)	32
Aglutinación espermática	Ausente
Morfología espermática (formas normales %)	4



Introducción

La preservación de la fertilidad se refiere a intervenciones médicas destinadas a mantener la fertilidad de niñas y mujeres cuya capacidad de ser madre en el futuro se ve amenazada. Surgió, inicialmente, como una necesidad para aquellas pacientes con cáncer en riesgo de falla por los tratamientos oncológicos, pero se ha ido extendiendo a otras patologías y condiciones no oncológicas que también se asocian a una disminución importante de la reserva ovárica. Actualmente, la principal indicación para preservar la fertilidad en la mujer es la prevención de la disminución de la fertilidad asociada a la edad, mediante la vitrificación electiva de ovocitos.

Indicaciones

1) Preservación de la función ovárica en la paciente con cáncer

Las tasas de supervivencia para niñas y mujeres en edad reproductiva con cáncer han mejorado en forma dramática. Actualmente, se estima que la supervivencia a 5 años de los cánceres de la infancia supera el 83%, es alrededor de 90% para la mayoría de los cánceres hematológicos y que la supervivencia a 5 años para el cáncer de mama se está acercando al 90%. Esto hace que exista una población creciente de adultas sobrevivientes a patologías oncológicas.

En oncología, la quimioterapia combinada constituye la base de los tratamientos adyuvantes y, frecuentemente, tiene como secuela una insuficiencia ovárica prematura. Mientras que el daño citotóxico es reversible en los tejidos de rápida división celular, es progresivo e irreversible en el ovario, donde el número de células germinales es limitado y fijo desde la vida fetal. La probabilidad de que una paciente experimente falla ovárica luego de un tratamiento con quimioterapia se asocia al régimen específico de quimioterapia administrado (tipo de drogas utilizadas y dosis acumulativa) y a la edad y reserva ovárica de la paciente: a mayor edad y menor reserva ovárica, la dosis de quimioterápico necesaria para producir daño gonadal irreversible es menor.

Los ovocitos son también muy sensibles a la radiación, que produce una reducción dosis dependiente en el número de folículos ováricos. Esto no solo ocurre por radiación directa a nivel pélvico, sino que también puede ocurrir, en menor medida; si ésta es aplicada sobre otras áreas del cuerpo. La edad al momento de la exposición, la extensión y tipo de radiación y la programación del fraccionamiento de la terapia son factores pronósticos importantes de la función ovárica futura. La radiación corporal total se utiliza en regímenes de acondicionamiento antes del trasplante de células madre de médula ósea para erradicar la médula ósea del huésped (ej. en leucemias) y se asocia, comúnmente, a falla ovárica posterior. Aunque la función ovárica no se pierda o se reanude posteriormente, el riesgo de falla ovárica prematura siempre es alto en mujeres que han recibido altas dosis de radiación pélvica o abdominal. Además, si se logra un embarazo, estas mujeres tienen un riesgo aumentado de complicaciones que incluyen aborto precoz, parto prematuro y bajo peso de nacimiento, asociado a flujo sanguíneo y crecimiento uterino disminuido.

Cuando una paciente ha recibido tratamiento con quimio y/o radioterapia pélvica, una aparente reanudación de la función ovárica después del tratamiento oncológico (al recuperar el ciclo menstrual) no descarta una reducción significativa en la reserva ovárica. Incluso, el tratamiento para el cáncer puede depletar en forma importante la reserva folicular en las niñas.

En la actualidad, las neoplasias hematológicas (linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin y leucemias) y el cáncer de mama son las indicaciones oncológicas más frecuentes para preservar fertilidad. La evidencia disponible sugiere que la preservación de la fertilidad es muy importante para muchos pacientes a los que se les ha diagnosticado un cáncer, y que la infertilidad resultante de los distintos tratamientos puede causar un estrés psicosocial considerable. A pesar de esto, se ha reportado que los oncólogos no discuten este tema de la forma como lo hacen sobre otros efectos derivados del tratamiento y los pacientes quedan insatisfechos con la cantidad y calidad de información dada por el médico.

2) Condiciones médicas no oncológicas

También debe ofrecerse alternativas para preservar la fertilidad a mujeres que tienen ciertas patologías benignas que se asocian a riesgo de insuficiencia ovárica prematura. Algunas enfermedades hematológicas (como anemia de células falciformes, talasemia mayor o anemia aplásica) y autoinmunes (carditis lúpica severa y algunas glomerulonefritis, por ejemplo) requieren tratamientos con quimioterapia o incluso trasplante de médula ósea, con las mismas consecuencias discutidas para las pacientes con cáncer.

Existen otras condiciones que pueden afectar la reserva ovárica, como tumores ováricos bilaterales, endometriosis severa y torsión ovárica recurrente. También hay evidencia de que la cirugía ovárica puede causar distintos grados de compromiso de la reserva folicular. Mujeres con una historia familiar de insuficiencia ovárica prematura, pacientes con síndrome de Turner y hombres transsexuales que recibirán tratamientos de readecuación corporal también pueden requerir preservar su fertilidad.

3) Razones personales

En la sociedad actual, por distintos motivos, el retraso de la maternidad es una tendencia cada vez más marcada. Como resultado, muchas mujeres tienen dificultades para lograr un embarazo por la disminución de la reserva ovárica asociada a la edad. Actualmente, esta es la principal indicación para preservar la fertilidad en la mujer. La vitrificación de ovocitos ofrece a mujeres jóvenes y con buena reserva ovárica, sin deseos de embarazarse en ese momento, la posibilidad de ser madres en el futuro. Los embarazos a una edad avanzada se asocian a más complicaciones, pero se pueden esperar buenos resultados en la ausencia de condiciones médicas de base y con un adecuado manejo obstétrico.

Estrategias para la preservar la fertilidad en la mujer

En los casos en que es necesario preservar la fertilidad por patología, es el oncólogo o médico tratante quien debe dar información sobre las alternativas disponibles y, cuando corresponda, derivar a las pacientes a un equipo de fertilidad que tenga experiencia en preservación de fertilidad. Para decidir qué estrategia ofrecer es necesario tomar en cuenta una serie de factores, siendo los más importantes el estadio de desarrollo puberal, edad y reserva ovárica, la urgencia y tipo de tratamiento para la enfermedad de base y si la paciente tiene o no una pareja estable.

Criopreservación de embriones y ovocitos

Son las alternativas más probadas para preservar la fertilidad, con evidencia suficiente que apoya su factibilidad y eficacia. Dado que requieren la obtención de ovocitos, solo pueden ser ofrecidas a pacientes postpuberales.

Los esquemas clásicos de estimulación ovárica para la obtención de ovocitos maduros requieren alrededor de 2 semanas, comenzando con inyecciones diarias de gonadotrofinas desde la menstruación. En algunas ocasiones, especialmente en aquellas pacientes oncológicas que no pueden posponer mucho tiempo el inicio de la quimioterapia, es necesario acortar estos plazos, por lo que se han desarrollado nuevos esquemas de estimulación ovárica. El uso de esquemas de inicio aleatorio ("random start"), en cualquier momento del ciclo menstrual, ha demostrado similares resultados con respecto a número de ovocitos recuperados y desarrollo embrionario precoz. El protocolo de Shanghai (Double Stimulation in the Same Ovarian Cycle, DuoStim), que consiste en una estimulación doble tanto durante la fase folicular como en la fase lútea, permite obtener un mayor número de ovocitos en un período de tiempo menor. También se han desarrollado protocolos específicos para pacientes con tumores hormonosensibles, como el cáncer de mama, que incorporan el uso de Letrozole para reducir los niveles de estrógeno circulantes.

El desarrollo folicular se monitoriza mediante ecografías y/o niveles de estrógeno y, luego de gatillar la ovulación, se realiza la aspiración folicular, por vía trasvaginal y guiada por ecografía. Una vez que se recuperan los ovocitos, se pueden fecundar in vitro, si se dispone de semen, o se vitrifican, si es que se decide hacer una criopreservación de ovocitos.

La criopreservación de ovocitos dejó de ser experimental en el año 2014y, dado a la mejoría en los protocolos de criopreservación y a la introducción de la vitrificación (técnica de congelación ultrarápida), en reemplazo de la congelación lenta, los resultados son cada vez mejores y se acercan a los obtenidos con ovocitos frescos. Según la Sociedad Americana de Reproducción Asistida y el Comité de Práctica de la Sociedad de Técnicas de Reproducción Asistida (Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology, SART), la tasa de embarazo por ovocito criopreservado es 4.5– 12%, lo que indica que para tener un nacido vivo se requieren al menos 10 ovocitos vitrificados. Dado que la proporción de ovocitos con alteraciones cromosómicas aumenta con la edad de la mujer, mientras mayor es la mujer al momento de vitrificar sus ovocitos, necesita un mayor número de éstos para lograr un nacido vivo. En un reporte reciente de mujeres que vitrificaron ovocitos por motivos no oncológicos se vio que, en las mujeres que tenían 35 años o menos al momento de la criopreservación, la tasa acumulativa de nacido vivo era mucho menor cuando se usaban solo 5 ovocitos (15.4%) que cuando se usaban 8 ó 10 ovocitos (40.8% y 60.5% respectivamente). Dentro de las mujeres que tenían más de 35 años al momento de la obtención de los ovocitos, las tasas de embarazo acumulativas eran 5.1%, 19.9%, y 29.7% con 5, 8, y 10 ovocitos, respectivamente. Por lo tanto, con 10 ovocitos, la tasa acumulativa de nacido vivo fue más del doble en el grupo que tenía 35 años o menos (60.5%) que en el grupo que tenía más de 35 años (29.7%) al momento de la vitrificación. Estos datos confirman que, en la vitrificación de ovocitos por motivos personales, se debe fomentar criopreservación a edades más tempranas para maximizarlas probabilidades de tener un hijo biológico.

Criopreservación de tejido ovárico para autotransplante posterior

La finalidad de este tratamiento es recuperar la fertilidad mediante el reimplante del tejido ovárico una vez que el tratamiento citotóxico se ha completado, la paciente esté sana y desee embarazarse. Tiene dos ventajas fundamentales con respecto a la criopreservación de embriones y ovocitos: no requiere estimulación ovárica ni preparación previa, por lo que se puede realizar sin retrasar el inicio del tratamiento oncológico, y no requiere de madurez sexual, siendo la única alternativa para preservar la fertilidad en niñas prepuberales. Además de la eventual preservación de la fertilidad, el injerto ovárico futuro puede ser una fuente de esteroides sexuales naturales.

Los criterios de selección para realizar esta técnica son: edad menor de 35 años (cuando la reserva ovárica aún es buena), pronóstico real de supervivencia a 5 años y riesgo de falla ovárica prematura de al menos un 50%. La obtención del tejido debe realizarse, idealmente, antes de comenzar la quimioterapia o, por lo menos, antes del tratamiento con altas dosis de agentes alquilantes, ya que estos son los que tienen más probabilidad de producir daño ovárico irreversible. La cantidad de tejido ovárico que debe ser obtenido para criopreservar depende del riesgo de falla ovárica y del volumen ovárico. En las niñas pequeñas, en que el volumen ovárico es muy pequeño, y en los casos en que se realizará radioterapia pélvica o radiación corporal total, se prefiere realizar una ooforectomía unilateral. En los otros casos está indicado tomar 4–5 muestras de corteza ovárica, de más o menos 10 x 5 x 1 mm. La técnica de criopreservación considerada como estándar es la congelación lenta.

A pesar de que con el retransplante de tejido ovárico criopreservado hay 130 nacidos vivos reportados a la fecha, esta alternativa sigue siendo considerada experimental, excepto en Noruega, Dinamarca e Israel.

Protección hormonal con análogos de la GnRH

Al parecer, los ovarios prepuberales son menos sensibles a los agentes alquilantes. Basado en esto, se ha intentado imitar este estado usando análogos de la hormona liberadora de gonadotrofinas (aGnRH) durante el tratamiento con quimioterapia, con la intención de proteger la función ovárica. La mejor evidencia disponible a la fecha está dada por un metaanálisis en el que se evaluaron los resultados de 13 estudios prospectivos y randomizados que compararon el uso concomitante de aGnRH y quimioterapia (609 participantes) con el uso de quimioterapia sin aGnRH (599 participantes). Las pacientes fueron tratadas por cáncer de mama (n: 1099) o por linfoma (n: 109). El uso concomitante de aGnRH tuvo un beneficio significativo en el riesgo de falla ovárica prematura/amenorrea (RR, 0.60; 95% CI, 0.45– 0.79), que persistió cuando se analizaron solo las pacientes con cáncer de mama (RR, 0.57; 95% CI, 0.43– 0.77) pero que no se evidenció cuando se analizaron las pacientes con linfoma (RR, 0.70; 95% CI, 0.20– 2.47). La calidad de la evidencia es baja (riesgo de sesgo poco claro, seguimiento corto y ausencia de una evaluación objetiva de la reserva ovárica), pero

apoya el uso de aGnRH antes y/o durante la quimioterapia para reducir el riesgo de falla ovárica en pacientes con cáncer de mama. Las recomendaciones publicadas en 2018 por la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) concluyen que la evidencia disponible es conflictiva para recomendar el uso de aGnRH como un método para preservar la fertilidad. El panel de expertos reconoce que, en aquellos casos de mujeres jóvenes con cáncer de mama en que no se dispone de métodos probados para preservar la fertilidad, como criopreservación de ovocitos, embriones o tejido ovárico, se puede ofrecer el uso de aGnRH para intentar disminuir la posibilidad de insuficiencia ovárica inducida por quimioterapia. Este tratamiento es considerado experimental, no debe utilizarse en reemplazo de métodos probados de preservación de la fertilidad y, en ningún caso, es planteable en pacientes prepuberales.

Ooforopexia o transposición ovárica antes de la radioterapia

Está indicada para evitar los efectos directos de la radiación pélvica sobre los ovarios. Dado que existe el riesgo de que los ovarios vuelvan a migrar a su posición original, la ooforopexia debe realizarse justo antes de la radioterapia y, al final del procedimiento, se coloca un clip metálico en el ovario de modo que el radioterapeuta lo pueda ubicar y dejar fuera del campo de radiación. La ooforopexia por vía laparoscópica es simple, segura y efectiva, no retrasa el inicio de la radioterapia y, con este procedimiento, el ovario recibe solo el 5-10% de la dosis de radioterapia que recibiría si se dejara en su posición normal. Se ha reportado la mantención de la función ovárica en el 88% de las pacientes menores de 40 años a las que se les ha realizado una transposición ovárica. Las fallas estarían dadas por alteraciones en la irrigación del ovario y por radiación dispersa. La combinación de criopreservación de tejido ovárico con transposición ovárica puede maximizar las opciones de fertilidad futura en mujeres que se enfrentan a una radioterapia pélvica.

Se han reportado gestaciones espontáneas por lo que, al decidir embarazarse, no siempre es necesario reposicionar el ovario. En el caso que la paciente no logre un embarazo espontáneo es necesario reubicar los ovarios o realizar un procedimiento de reproducción asistida con aspiración folicular, que puede ser técnicamente más difícil por la posición de las gónadas.

Es muy importante tener en cuenta que, si se logra un embarazo, existe un riesgo aumentado de complicaciones que incluyen aborto precoz, parto prematuro y bajo peso de nacimiento, asociado a flujo sanguíneo y crecimiento uterino disminuido.

Conclusiones

El aumento en el número de mujeres jóvenes sobrevivientes a distintas neoplasias malignas ha obligado a enfrentar su tratamiento de una manera más integral, para mejorar la calidad de vida después de la enfermedad. Esto incluye la preservación de la fertilidad. Las pacientes que están en riesgo de ver comprometida su fertilidad futura y el equipo médico responsable deben saber que, en muchas situaciones, la función reproductiva de la mujer se puede preservar. Para que esto sea una opción real es imprescindible educar sobre las alternativas disponibles y considerar realizar estas intervenciones lo más temprano posible dentro de la planificación del tratamiento, por lo que el trabajo en equipo entre los especialistas en oncología y fertilidad es imperativo.

La vitrificación de embriones y ovocitos son, en la actualidad, las alternativas con mayores tasas de efectividad. La transposición ovárica antes de la radioterapia pélvica también se considera como un método probado. El resto de los tratamientos para preservar la fertilidad en la mujer (protección ovárica con análogos de GnRH, criopreservación de tejido ovárico) son todavía considerados experimentales. La preservación de la fertilidad es especialmente desafiante en las niñas, ya que en ellas la criopreservación embrionaria u ovocitaria no es posible. Actualmente, la única opción que puede ofrecerse a pacientes pediátricas es la criopreservación de tejido ovárico. La combinación de varias de las modalidades que existen para una paciente específica pueden aumentar las posibilidades de preservar su fertilidad. Por ejemplo, se puede criopreservar de tejido ovárico y aprovechar de aspirar ovocitos inmaduros de la corteza ovárica obtenida, para luego madurarlos in vitro y vitrificarlos. Eventualmente, esto se puede asociar a la administración de análogos de GnRH durante el tratamiento con quimioterapia, como otra forma de proteger la función de el o los ovarios remanentes.



Introducción

La hormona anti-Mülleriana (HAM) es una glicoproteína, pertenece a la superfamilia de factores de crecimiento beta, a la que también pertenecen las inhibinas y activinas. Es codificada por gen localizado en el cromosoma 19.

En el feto masculino, su expresión es activada por el factor SOX9 producido por las células de Sertoli. Su expresión inhibe el desarrollo del tracto reproductivo femenino, inhibiendo el desarrollo de tubas uterinas, útero, y extremo superior de la vagina. Asimismo, su expresión permite el desarrollo de los conductos de Wolff en el tracto reproductivo masculino, bajo el estímulo de testosterona.

En la mujer, HAM es producida por células de la granulosa de folículos prenatales y antrales hasta 8 mm, luego su secreción disminuye abruptamente con el aumento del diámetro folicular. De modo que la liberación de HAM disminuye en los folículos que alcanzan dominancia.

Su liberación regula la foliculogénesis al inhibir el reclutamiento de folículos desde el grupo de folículos en reposo.

Factores que influyen en la concentración plasmática de HAM

Al entrar en la pubertad, hay aproximadamente 500.000 ovocitos remanentes en los ovarios. Al entrar en tercera década, el número de folículos ha disminuido a 25.000. Esta disminución se debe a que todos los meses una cohorte de folículos es activada, iniciando el desarrollo que culmina con la ovulación de un folículo y la atresia del resto. La disminución constante del número de folículos remanente en los ovarios se asocia a una disminución en la concentración plasmática de HAM.

Además de esta disminución de HAM debido a la depresión por edad de folículos, otras condiciones pueden causar cambios en la concentración de HAM, por lo que deben ser considerados a la hora de evaluar un resultado de HAM.

Las fluctuaciones en la concentración de HAM durante el ciclo menstrual parecen ser aleatorias y menores, por lo que la determinación de HAM en cualquier momento del ciclo, permite tener una idea de la reserva ovárica de la paciente. Sin embargo, intervenciones farmacológicas o condiciones fisiológicas que inducen supresión ovárica prolongada pueden reducir los niveles de HAM. Dentro de los fármacos que inducen supresión prolongada ovárica está el uso de anticonceptivos hormonales y el uso de agonistas de GnRH. Es así como al suspender el uso de anticonceptivos hormonales, los niveles de HAM pueden aumentar hasta un 30%. Condiciones fisiológicas asociadas a supresión ovárica prolongada son principalmente condiciones asociadas al embarazo.

Otras características de la paciente como la etnicidad, y hábitos, como fumar, tienen que ser considerados también. Es así como mujeres negras e hispanicas tienen niveles séricos de HAM hasta un 25% más bajos que sus contraparte caucásicas. En relación a los hábitos, existe clara evidencia que fumar puede acelerar la pérdida de folículos, los niveles de HAM y la edad de menopausia. Otros factores que pueden influenciar los niveles de HAM son la obesidad, origen étnico, nivel de vitamina D, polimorfismo de HAM y receptor de HAM, y consumo de tabaco.

Utilidad de la determinación de HAM en fecundación in vitro

Los niveles séricos de HAM son un claro y, probablemente, el mejor predictor del número de folículos que se desarrollarán durante una hiperestimulación ovárica controlada con hormonas exógenas en un ciclo de fecundación in vitro. Es decir, permite predecir con una alta seguridad, que pacientes desarrollaran una pobre respuesta y que pacientes están en riesgo de desarrollar un cuadro potencialmente letal, el síndrome de hiperestimulación ovárica. En efecto, mujeres sometidas a hiperestimulación ovárica controlada, niveles bajos de AMH se han asociado a una sensibilidad de 44–97% y especificidad de 41–100% para predecir una mala respuesta, es decir la recuperación de tres o menos ovocitos. A pesar de esta excelente capacidad predictiva, los niveles plasmáticos de AMH predicen mal la posibilidad de embarazo y no-embarazo, con sensibilidad de 19–66%, y especificidad de 55–89%.

Utilidad de HAM como predictor de fertilidad en mujeres sin diagnóstico de infertilidad

El rol de HAM como predictor de fertilidad natural ha sido estudiado en un limitado número de estudios. Si bien, la determinación de HAM es superior que la edad de la mujer en determinar los aspectos cuantitativos de la reserva ovárica, su utilidad es limitada en la capacidad predictiva de embarazo espontáneo. La capacidad de usar los niveles de HAM como una forma de estimar la cantidad de folículos en los ovarios ha encontrado una aplicación comercial. Es así como algunos centros ofrecen la determinación de niveles de HAM como evaluación de fertilidad (en realidad es evaluación de la reserva ovárica,) y si el examen está alterado, recomiendan consultar con un especialista en fertilidad, o criopreservar ovocitos. Esto se basa en el pensamiento, que un número menor de ovocitos, sugiera una menor probabilidad de embarazo. Esto no tiene ni un fundamento científico. De hecho, estudios han comprobado que en mujeres jóvenes y sanas, la fecundabilidad no está comprometida incluso con niveles muy bajos de HAM. Siendo un marcador de la cantidad de ovocitos, la utilidad de HAM sería entonces, predecir la temporalidad del proceso de envejecimiento ovárico que son determinados por la cantidad de ovocitos remanente en los ovarios. De este modo, la determinación de HAM, podría transformarse en un marcador para identificar mujeres en desarrollar insuficiencia ovárica o menopausia precoz. Es decir, cuando una paciente joven tiene bajos niveles de HAM, está en riesgo de tener menopausia precoz (<45 años) o prematura (<40 años), y se les recomienda proteger su fertilidad. El uso de la determinación de HMA en pacientes sin diagnóstico de infertilidad no tiene soporte ni evidencia científica. Los médicos no deben evaluar a mujeres que no están tratando de conseguir embarazo de la misma forma que evalúan mujeres con infertilidad. De lo contrario, puede dar no sólo información incorrecta sino que incompleta, generando ansiedad que puede llevar a tratamientos de reproducción asistida costosos, y que no están indicados.

A qué se refiere el “tratamiento escalonado”



► Dra. Sonia Villa

Obstetricia/Ginecología, Subespecialista Medicina Reproductiva e Infertilidad
Integramédica
Unidad Medicina Reproductiva Clínica Monteblanco

La infertilidad es un problema clínico común que afecta a un 10–15% de las parejas en el mundo. Debido a sus repercusiones, debiera considerarse como un problema público y social, ya que no sólo afecta la vida de las parejas, sino también afecta su salud, física y mental ya que las parejas con infertilidad, frecuentemente, cursan con cuadros de depresión e inadecuación social.

El potencial fértil disminuye con la edad, fundamentalmente, de la mujer. Esta disminución de la fertilidad se acentúa a partir de los 35 años en la mujer, desde este punto, inicia un rápido descenso hasta la menopausia. Esto ocurre debido a que existe una pérdida de ovocitos a lo largo de la vida (cuya velocidad se encuentra genéticamente programada y se puede afectar por algunos factores ambientales como el tabaco, la quimio y radioterapia entre otros), esta pérdida se mantiene durante toda la vida fértil hasta la menopausia y no se ve afectada por los embarazos ni por el uso de anticoncepción. Además, en la medida que los ovocitos envejecen (junto con la edad de la mujer), se afecta su calidad, lo que puede traducirse en la producción de embriones cromosómicamente alterados y, con ello, mayores tasas de aborto. La edad del hombre también repercute en el potencial fértil, sin embargo, esta repercusión es menor y suele ser más tardía en la vida.

La fertilidad humana es un proceso muy ineficiente. Las parejas jóvenes y sanas (con mujeres menores de 35 años), tienen entre un 20–25% probabilidades de lograr un embarazo por mes de intento. A los 6 meses, un 60% de las parejas se ha embarazado, al año un 85% y a los 18 meses un 92% lo ha logrado. Considerando estos datos, el estudio de fertilidad y el inicio de un tratamiento, debiera plantearse al año de exposición de embarazo, sin embargo, en algunas situaciones, este tiempo debiera ser menor, como por ejemplo, en mujeres mayores de 35 años, o inmediatamente, si existe alguna causa altamente sugerente de infertilidad (antecedentes mórbidos y quirúrgicos que podrían haber medrado la condición de fertilidad).

Caso aparte lo constituyen las parejas homoparentales de mujeres, o las mujeres sin pareja, ya que, si bien es cierto, se aplican los mismos criterios de riesgo de infertilidad en base a edad y antecedentes mórbidos y quirúrgicos, en ellas, habitualmente, no existe la exposición a embarazo, por lo que la primera consulta en la cual se plantea el deseo de embarazarse inicia el estudio y se programa un tratamiento.

Una vez realizado el estudio de infertilidad, nos enfrentaremos a alguno de los siguientes escenarios de infertilidad:

- Factor masculino
- Factor femenino
- Mixta
- Infertilidad sin causa aparente (ISCA)

Dentro de estas causas, a su vez, existen subdiagnósticos, que pueden requerir tratamientos distintos, algunos que podrían ser muy sencillos y otros más complejos. De este modo, las opciones terapéuticas pudieran emplearse de manera combinada y/o como alternativa diagnóstica y terapéutica como la cirugía.

La elección del tratamiento de infertilidad dependerá, evidentemente, de la causa de la infertilidad, de la edad de la mujer, de la duración de la infertilidad y de factores inherentes a la opción terapéutica misma, como eficacia, costo, facilidad de administración y sus efectos secundarios, es importante considerar, además, si el tratamiento tendrá cobertura por algún ente asegurador de salud. Con todos estos elementos, se puede realizar una aproximación terapéutica lo más costo efectiva posible, ya que los tratamientos, sobre todo los de alta complejidad, son muy costosos. En Chile, sólo reciente y parcialmente son cubiertos por las aseguradoras de salud. Aunque el tratamiento debe ser propuesto por el médico tratante, finalmente, es la pareja o la mujer (en caso de no haber pareja), la que toma la decisión (informada) sobre el mismo, por eso, es muy importante, considerar como parte del tratamiento, el apoyo sicoterapéutico, ya que la infertilidad es una patología que genera niveles muy elevados de estrés, angustia y ansiedad y esto, podría jugar en contra de la correcta toma de decisiones a la hora de elegir el tratamiento.

Las opciones terapéuticas disponibles en la actualidad son:

- Cirugía
- Tratamiento médico
- Inseminaciones intrauterinas con muestra seminal homóloga o de donante (IAD)
- Técnicas de reproducción asistida de alta complejidad: fertilización in vitro (IVF), inyección intracitoplasmática de espermios (ICSI), ovodonación.

Los tratamientos apropiados para algunos diagnósticos, pueden no serlo para otros. En algunos casos, la opción del tratamiento escalonado pareciera ser una buena aproximación terapéutica del punto de vista costo efectivo, en otros casos, la indicación pudiera ser ir directo a una técnica de alta complejidad.

Cuando hablamos de tratamiento escalonado, hablamos de ir ascendiendo en la medida en que no se vaya obteniendo el resultado esperado. Esto permite que una cantidad de parejas, pueda embarazarse a un bajo costo, haciendo que lleguen a la alta complejidad, sólo un porcentaje de las parejas. Esto es, particularmente factible, en casos de factores leves a moderados, en mujeres idealmente, menores de 35 años, en parejas con un

parejas. Esto es, particularmente factible, en casos de factores leves a moderados, en mujeres idealmente, menores de 35 años, en parejas con un período de infertilidad menor a 3 años de exposición. Es importante explicar adecuadamente a la pareja el plan terapéutico, ya que la ansiedad que las afecta, mucha veces obliga a optar por opciones terapéuticas mucho menos costo efectivas. En este mismo sentido, se debe progresar en el tratamiento en la medida en que el resultado no se vaya obteniendo, dando plazos acotados y razonables de exposición a cada una de las opciones.

Esta aproximación, escalonada, es, por lo tanto, la más costo efectiva. Sin embargo, no es aplicable a todas las parejas con infertilidad. Este tratamiento es particularmente adecuado, para parejas con:

Mujer menor o igual a 35 años y

- Parejas con historia de hasta 3 años de infertilidad y/o
- Parejas con ISCA, o
- Parejas con factor masculino leve a moderado, o
- Mujeres con reserva ovárica normal

A modo de ejemplo, en una pareja con una infertilidad con un factor femenino debido a oligoanovulación secundaria a un síndrome de los ovarios poliquísticos, menor de 35 años, sin un factor masculino agregado, podríamos plantear la inducción de ovulación (tratamiento médico) con medicamentos orales, asociada a coito dirigido por un máximo de 6 ciclos (en caso de ser estos ovulatorios). En estos casos, el objetivo será tener ciclos mono ovulatorios no mayores de 35 días para intentar optimizar el embarazo. En caso de no obtener embarazo, el paso siguiente, sería proponer la realización de inseminaciones intrauterinas junto con la inducción de la ovulación (esta puede ser con los mismos agentes orales o con gonadotropinas urinarias o recombinantes, dependerá del número de folículos deseado por ciclo). En este caso, la inducción de ovulación puede intentar reclutar dos folículos, buscando aumentar las tasas de embarazo sin aumentar de manera significativa, las tasas de embarazo múltiple, a esto se asocia la inseminación intrauterina, un procedimiento ambulatorio, sencillo y de relativo bajo costo. La cantidad de ciclos a realizar debieran ser de 3-4, la tasa de embarazo acumulado tiende a mantenerse desde este punto y, por otro lado, aumentan la edad de la mujer, el tiempo de infertilidad y la ansiedad de la pareja. De no lograrse el embarazo hasta ahora, el paso siguiente debiera ser ir a la alta complejidad, completando con esto la escalada del tratamiento.

En algunos casos de anovulación crónica en mujeres que son resistentes a inductores de ovulación orales como el citrato de clomifeno o el letrozole, podría plantearse la realización de un drilling laparoscópico, técnica que debe ser realizada por un especialista en infertilidad, ya que existe la posibilidad que el tratamiento sea excesivo y termine por causar una falla ovárica precoz. Una vez realizado el procedimiento, pudiera ocurrir que la mujer ovule espontáneamente o, con más frecuencia, que se haga susceptible de inducir ovulación con medicamentos orales y de esta manera se continúa con el tratamiento escalonado.

En términos generales, cuando hablamos de un tratamiento escalonado, hablamos fundamentalmente, de la implementación técnicas de baja complejidad como las inseminaciones intrauterinas asociadas a estimulación ovárica como primera opción terapéutica y sólo en caso que no se obtenga el embarazo, se continúa a la alta complejidad que se encuentra en la cima terapéutica. Esta aproximación, es, por lo tanto, la más costo efectiva. Sin embargo, no es aplicable a todas las parejas con infertilidad.

Al realizar el tratamiento escalonado, no sólo se reduce el costo del tratamiento, sino también se reducen algunos riesgos como el del síndrome de hiperestimulación ovárica y el de embarazo múltiple, al realizar esquemas de inducción de ovulación adecuados para obtener de 1-2 folículos ovulatorios por ciclo con lo que los riesgos ya mencionados son muy menores.

Los resultados en términos de embarazo al realizar inseminaciones intrauterinas con inducción de ovulación, dependerán de varios factores, sobre todo de la edad de la mujer, pero en términos generales, se habla de entre 10-20% por ciclo con un resultado acumulado que según los estudios varía entre un 35% y un 50% de embarazo tras 4 ciclos.

Los casos que no cumplan los criterios previamente señalados, para la realización del tratamiento escalonado, deberán ser analizados caso a caso, discutiendo en conjunto con los pacientes las mejores opciones terapéuticas. Siendo muy importante considerar las posibilidades económicas, ya que, tal como se planteó más arriba, las coberturas actuales son limitadas y es probable que los pacientes deban costear una buena proporción de los gastos.

Es indudable que las tasas de éxito de las técnicas de alta complejidad son mayores que las de las inseminaciones intrauterinas y esto pudiera motivar tanto a tratantes como a pacientes a eliminar las estrategias previas para ir directo a la alta complejidad, sin embargo, los costos son mayores y existen mayores riesgos, incluyendo aquellos propios de la estimulación ovárica y de la recolección de ovocitos (hemorragias, infecciones, síndrome de hiperestimulación ovárica), como aquellos inherentes a la técnica como el embarazo múltiple y, aunque, la tendencia actual es a minimizar este riesgo, transfiriendo un menor número de embriones, sigue siendo un riesgo mayor que con otro tipo de tratamientos y sus efectos pueden ser dramáticos, incluyendo, mayores tasas de aborto, embarazos de alto riesgo, muy elevada tasa de parto prematuro y los riesgos propios de la prematuridad: muerte, parálisis cerebral, hospitalizaciones prolongadas, discapacidad visual, auditiva, motora, etc.

Consulta de Infertilidad – Estudio – Diagnóstico

Mujer \leq 35 años y

- >3 años de infertilidad y/o
- ISCA o
- Factor masculino leve o moderado o
- Reserva ovárica normal



* El área sombreada es el ámbito que debiera ser manejado por el subespecialista





Los tratamientos de la infertilidad han experimentado vertiginosos avances en las últimas décadas y las técnicas de reproducción asistida (TRA) son el mejor ejemplo de ello. Desde el tratamiento exitoso de la primera mujer con obstrucción tubaria por Fertilización in Vitro (FIV) en 1978, se han reportado embarazos con una serie de nuevas técnicas que han permitido resolver gran parte de los problemas de fertilidad: donación de ovocitos en mujeres sin ovarios (1983), donación de embriones en pacientes con menopausia precoz (1983), transferencia de embriones criopreservados (1983), transferencia de gametos en las trompas de Falopio (1984), uso de espermatozoides aspirados desde el epidídimo en hombres con azoospermia obstructiva para FIV (1985), fecundación de ovocitos criopreservados (1986), inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) (1992), uso de espermatozoides provenientes del testículo en azoospermia no obstructiva para ICSI (1993), diagnóstico genético preimplantacional en embriones de tercer día de desarrollo (1999) y en blastocistos (2002) para transferencia de embriones euploides y/o libres de enfermedades genéticas familiares, preservación y trasplante de tejido ovárico en pacientes oncológicas (2004), estudio del genoma en los embriones y edición genética (2015 - 2018).

Los avances en las TRA han abierto la posibilidad de procrear a cientos de hombres y mujeres que antes no podían hacerlo. Esta nueva realidad trajo consigo una proliferación creciente de centros ofreciendo TRA durante los últimos 30 años, aunque las necesidades de la población estén muy lejos de cumplirse aún por un acceso desigual a tratamientos que son de un alto costo. Algunos países han promulgado leyes que permiten mayor igualdad en el acceso, sin embargo, eso no siempre ha traído consigo la mantención de la calidad de los centros que ofrecen estos tratamientos. Por ello, en las últimas dos décadas, las sociedades científicas y algunas organizaciones afines han puesto especial énfasis en los requerimientos mínimos que deben tener los centros donde se realizan TRA para que puedan cumplir ciertos estándares de calidad que aseguren buenos resultados y minimicen las complicaciones para madres y recién nacidos.

Competencias necesarias de los centros que realizan TRA.

1. Diseño y equipamiento del laboratorio: debe ser adecuado para minimizar efectos adversos del medio ambiente sobre las células reproductivas y los embriones.

1.1. Diseño:

- El laboratorio debe ser funcional al trabajo de los embriólogos y la trazabilidad de las muestras biológicas, por lo cual debe estar adyacente a la sala de aspiración folicular y transferencia embrionaria.
- Debe existir un manejo y control constante de la calidad del aire e idealmente presión positiva de aire para evitar la contaminación.
- La circulación debe ser restringida y los ambientes controlados.

1.2. Equipamiento:

- Para el equipamiento del laboratorio se deben considerar equipos de última generación.
- Los equipos deben ser chequeados, calibrados y mantenidos regularmente.
- Debe existir respaldo confiable para elementos indispensables como electricidad y gases.

2. Personal: es siempre lo más importante de un centro, la cantidad debe ser apropiada al número de ciclos que el centro realiza y siempre debe existir personal de reemplazo para cargos indispensables (*).

2.1. Personal administrativo:

- Un director administrativo.
- Un director médico que sea certificado en medicina reproductiva, el cual puede también hacer de director administrativo y cumplir funciones clínicas.
- Un director del laboratorio de TRA, que sea idealmente un embriólogo, el cual debe tener al menos dos años de experiencia en TRA y control de calidad del laboratorio, habiendo realizado un mínimo de 60 procedimientos completos (aspiración folicular, inseminación, cultivo, transferencia, vitrificación embrionaria y biopsia de trofoectodermo para diagnóstico genético preimplantacional).

2.2. Personal clínico:

- Un médico que tenga experiencia en el manejo de la inducción de la ovulación, en aspiración folicular y en transferencia embrionaria, el cual debe ser capaz de resolver eventuales complicaciones como hemorragia o infección luego de la culdocentesis, Síndrome de Hiperestimulación Ovárica y torsión ovárica (*).
- Un profesional con experiencia en ultrasonido ginecológico para realizar el monitoreo de la inducción de la ovulación (es deseable que esté involucrado también en el manejo de la misma) y la asistencia ecográfica en la transferencia intrauterina de embriones (*).
- Un profesional con experiencia en andrología, que sea idealmente un urólogo y que esté capacitado para realizar los procedimientos quirúrgicos de extracción espermática, tanto del testículo como del epidídimo.

- Un especialista en psicología (puede ser externo).
- Un especialista en genética (puede ser externo).
- Enfermeras especializadas que sean capaces de educar, orientar y aconsejar pacientes, así como de coordinar y supervisar los tratamientos y administración de los medicamentos durante los mismos(*)
- Técnicos en enfermería.
- Secretarías.
- Personal responsable de los registros y el manejo de los consentimientos informados.

2.3. Personal de laboratorio:

- Especialistas en embriología (*) con al menos dos años de experiencia en TRA y un mínimo de 30 procedimientos completos. Deben ser dos embriólogos hasta 150 aspiraciones foliculares por año (uno de ellos puede ser el director del laboratorio), tres para 151 a 300 aspiraciones y cuatro para 301 a 600 aspiraciones (el número aumenta según el número de procedimientos y la complejidad de los mismos).
- Un profesional competente para realizar exámenes y procedimientos relacionados con el laboratorio de andrología (*).
- Un profesional especializado en análisis de exámenes hormonales en sangre (puede ser un servicio externo).

3. Control de calidad:

El control de calidad es un proceso constante que debe asegurar condiciones óptimas para mantener buenos resultados y minimizar las complicaciones de las TRA.

3.1. Indicadores generales de desempeño y competencia (Tabla 1):

Tabla 1: Indicadores de desempeño y competencia*	Valor crítico	Valor ideal
Tasa de recuperación de ovocitos	80	95
Tasa de madurez ovocitaria en ICSI	75	90
Tasa de fecundación con FIV	60	75
Tasa de fecundación con ICSI	70	80
Daño o citólisis del ovocito en ICSI	10	5
Tasa de triploidía en FIV	6	2
Falla total de fecundación	5	1
Desarrollo embrionario hasta día 3º	45	70
Tasa de blastulación	40	60
Proporción de blastocitos expandidos	30	40
Biopsia de trofoectodermo exitosa	90	95
Tasa de supervivencia al descongelar ovocitos	80	90
Tasa de fecundación con ovocitos congelados/descongelados	70	80
Supervivencia de blastocitos congelados/descongelados	90	99
Tasa de transferencias difíciles	15	10

*Valor ideal es aquel al cual todo centro donde se realizan TRA debe aspirar y valor crítico es el punto de quiebre de las competencias de un centro.

- Efectividad de la inducción de la ovulación, que se puede evaluar midiendo la tasa de ovocitos recuperados respecto de los folículos aspirados, la proporción de ovocitos con cúmulo expandido en FIV y de ovocitos maduros en ICSI.
- Tasa de fecundación en FIV, que es un buen indicador de calidad ovocitaria y espermática, así como las condiciones de cultivo en el laboratorio.
- Tasa de fecundación con ICSI, que es un buen indicador de calidad ovocitaria, adecuada selección espermática, experiencia del embriólogo y calidad del laboratorio.
- Daño o citólisis del ovocito luego de un ICSI, que mide la experiencia del operador en denudar e inyectar el ovocito.
- Tasa de triploidía en FIV, que es la presencia de tres o más pronúcleos, lo cual indica que hubo una fecundación anormal o poliespermia, la que puede producirse por mala calidad ovocitaria o una excesiva concentración espermática.

- Falla total fecundación en FIV sin factor masculino severo y en ICSI.
- Clivaje temprano.
- Desarrollo embrionario hasta día tercero.
- Tasade blastulación o desarrollo embrionario hasta día 5°.
- Proporción de blastocitos expandidos de óptima calidad.
- Biospia de trofoectodermo exitosa (ADN analizable por cada embrión biopsiado), que es un reflejo de la experiencia del embriólogo.
- Sobrevida de los ovocitos y embriones congelados al descongelarlos, que revela no solo buenos equipos e insumos para lograrla sino también una buena técnica, que es operador dependiente. En el caso de los blastocitos está demostrado que el éxito depende directamente del grado de expansión de los mismos luego de descongelarlos.
- Fecundación de ovocitos descongelados y desarrollo embrionario.
- Transferencias embrionarias dificultosas (catéter con sangre o más de un intento), que depende del médico operador.
- Transferencia de embrión único en estado de blastocisto en pacientes <35 años y en mujeres sometidas a donación de ovocitos. Esta debiera ser una práctica habitual en un buen centro de medicina reproductiva donde se realizan TRA, ya que permite mantener las tasas de embarazo y parto y minimizar las tasas de multigestación.

3.2. Indicadores de efectividad (Tabla 2):

Tabla 2: Indicadores de efectividad*	Valor crítico	Valor ideal
Tasade implantación FIV/ICSI con embriones frescos	25	35
Tasade parto FIV/ICSI con embriones frescos en mujeres <35 años y donación de ovocitos	35	50
Tasade multigestación en FIV/ICSI	40	30
Tasa de multigestación en FIV/ICSI con embriones frescos en mujeres <35 años y donación de ovocitos	30	20

*Valor ideal es aquel al cual todo centro donde se realizan TRA debe aspirar y valor crítico es el punto de quiebre de las competencias de un centro.

- Tasade implantación, es quizás el indicador más completo de efectividad básica-clínica, ya que mide la calidad del laboratorio (infraestructura y desempeño de embriólogos) y la calidad de la transferencia embrionaria (médicos). La tasa de implantación debe ser evaluada en forma periódica, no solo para el centro sino que para cada embriólogo y médico perteneciente al mismo.
- Tasade parto y recién nacido vivo, que depende de muchos factores como edad de la mujer (es mejor en mujeres <35 años), tipo de procedimiento (es mejor en donación de ovocitos) y cantidad y calidad de los espermatozoides (es mejor con espermograma normal). Un centro competente debe tener tasas de parto comparativamente buenas para los casos de buen pronóstico (la comparación puede realizarse con las tasas reportadas para Latinoamérica en el último Registro Latinoamericano de Reproducción Asistida).
- Tasa de multigestación, que es la proporción de embarazos múltiples que tiene un centro. Considerando que los embarazos múltiples son la principal complicación de las TRA, por el aumento de la morbimortalidad materna y perinatal que conllevan, éste es un indicador que requiere de constante preocupación, ya que la multigestación puede evitarse con la transferencia de un embrión único, idealmente en estado de blastocisto (5° día de desarrollo embrionario) en pacientes de buen pronóstico, como son las mujeres <35 años y las mujeres sometidas a donación de ovocitos, sin que se vean afectadas las tasas de parto.

Análisis crítico del espermiograma ¿Porque hombres con espermiograma alterado si son padres?



Dr. Cristián Palma

Urólogo-Andrólogo, Prof. Asociado Universidad de Chile
Departamento de Urología
Hospital Clínico Universidad de Chile
Servicio de Urología y Unidad de Medicina Reproductiva
Clínica Las Condes

El análisis de los parámetros seminales es la piedra angular de la evaluación andrológica de la pareja que consulta por infertilidad. La metodología para procesar y analizar muestras de semen humano ha sido publicada por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Las muestras pueden ser recolectadas en el hogar o en el laboratorio luego de 3-5 días de abstinencia eyaculatoria. Una vez recolectada, debe mantenerse a temperatura ambiente y debe ser analizadas dentro de una hora de la eyaculación.

Los valores de corte, para determinar si una muestra es anormal, han cambiado durante los años. Actualmente, los valores de referencia fueron publicados por la OMS en el 2010. Estos valores se obtuvieron de un estudio en hombres fértiles. Los puntos de corte para diagnosticar anormalidad corresponden al percentil 5 de cada valor.

Figura 1.
Criterios de anormalidad de parámetros seminales (percentil 5) OMS 2010

Parametro	Valor en p5
Volumen seminal	1.5 mL
Número de total de espermatozoides	39 millones / eyaculado
Concentración de espermatozoides	15 millones /mL
Movilidad total (progresiva+no progresiva)	40%
Movilidad progresiva	32%
Vitalidad (espermatozoides vivos)	58%
Morfología (formas normales)	4%
pH	>7.2
Leucocitos	<1 millón / mL

Para poder responder la pregunta de porque hombres con espermiograma alterado si pueden ser padres, creo que lo mejor es separar la respuesta en tres líneas de pensamiento:

1. Los parámetros que miden la fertilidad masculina no son dicotómicas. Pero por motivos prácticos se divide a los pacientes en fértiles e infértiles.

a) La concentración y motilidad espermática se han descrito como factores predictores de embarazo tanto en ciclos de inseminación intrauterina (IIU) como en ciclos con técnicas de reproducción asistida (TRA). En el caso de IIU, la morfología espermática se ha usado como predictor de embarazo en los últimos 40 años. Sin embargo, en los últimos 3 años varios reportes han relativizado su importancia como predictor, sugiriendo que no es un factor clínicamente significativo.

b) Los límites establecidos por la OMS establecen solo probabilidades de lograr un embarazo. Si un hombre tiene valores bajo los límites establecidos, las probabilidades de lograr un embarazo son menores, pero no cero. Si estos valores son muy bajos, las probabilidades de embarazo son muy bajas.

c) El espermiograma revela solo valores cuantitativos de los espermatozoides, pero no cualitativos. Con valores cualitativos de los espermatozoides me refiero a la capacidad de fecundar el ovocito. No solo es importante el número total y cuantos se mueven progresivamente, también es importante la capacidad de estos espermatozoides de lograr el desarrollo final, en el sistema reproductor femenino, y alcanzar su capacidad fecundativa, aumentando las probabilidades de ese hombre de lograr un embarazo.

2. El factor femenino determina en buena medida la importancia clínica del factor masculino.

a) Estudios clásicos indican que en IIU con semen de donante son más efectivas en las mujeres con parejas azoospermicas, que en mujeres con parejas oligozoospermicas. Esto es debido a un fenómeno de selección negativa en el segundo grupo: las mujeres más fértiles con parejas oligozoospermicas se embarazan espontáneamente (o por TRA con semen de su pareja), y sólo llegan a IIU con semen de donante las que presentan algún grado de subfertilidad femenina.

b) La pérdida de la integridad del ADN se debe comúnmente a: una falla en la compactación de la cromatina espermática durante la espermatogénesis, apoptosis defectuosa, y/o producción excesiva de especies reactivas al oxígeno. Se ha demostrado que el daño del ADN espermático en fragmentación de ADN, puede ser reparado por los ovocitos jóvenes en etapas previas a la implantación, esto estaría dado por la fosforilación de proteínas reparadoras y por ARN mensajero materno. En ovocitos de mujeres mayores se perdería esta capacidad.

c) La interacción entre el factor masculino y femenino no puede ser evaluada con el espermiograma. Al analizar un espermiograma, se evalúa el recuento espermático, motilidad progresiva y morfología. Es decir, se ve si hay, si se mueven y más o menos como son. Pero eso no indica nada sobre el potencial fértil. Al evaluar un espermiograma se está observando espermatozoides totalmente silentes en cuanto a su rendimiento de fecundación. Lo anterior es debido a que el plasma seminal tiene un efecto inhibitorio sobre los espermatozoides. Son responsables de esta inactividad espermática hormonas como la testosterona y otros elementos discapacitantes. Por otra parte, la capacitación espermática comienza una vez que los espermatozoides se han liberado de estos efectos inhibitorios durante el paso por el tracto reproductor femenino. Existen fosfatasa cuya actividad es revertida por poderosos oxidantes e inducida por elementos femeninos tanto hormonales (estradiol y sus metabolitos) que inducen la activación de una serie de receptores como proteicos (albúmina) que cambian la organización de la membrana plasmática del espermatozoide. Además, un ambiente hormonal uterino adecuado favorece la capacidad del traslado de los espermatozoides ya que metabolitos de estradiol aumentarían la velocidad de los espermatozoides mejorando la oportunidad de fecundación. Estos eventos no se pueden determinar a través de un espermiograma. Pero el espermiograma es una herramienta útil y necesaria la información que entrega es muy limitada.

3. El análisis estadístico en infertilidad explica las dificultades diagnósticas, ya que ningún valor estadístico discrimina perfectamente entre fértiles e infértiles. Lo habitual es encontrar un notable solapamiento.

a) Para definir los valores de corte, se pueden usar criterios estadísticos (exclusión de los valores extremos) o criterios clínico-biológicos (punto de inflexión en una función biológica, o en el cambio de probabilidad de embarazo).

b) Cuando se elige valores de corte altos, aumenta la proporción de hombres clasificados como infértiles. Esto aumenta la sensibilidad e verdaderos infértiles, pero también incrementa los falsos positivos e falsos infértiles (fértiles clasificados como infértiles). Este criterio choca con los criterios generales que habitualmente se aplican a las pruebas diagnósticas de cribado, donde lo que interesa es conseguir la máxima sensibilidad, para luego aplicar otras pruebas diagnósticas, que confirman el resultado con alta especificidad (baja tasa de falsos positivos). El problema es que en andrología faltan pruebas fiables de confirmación.

c) Relacionado con lo anterior, la OMS publicó un manual de Laboratorio de Andrología para estandarizar las técnicas de laboratorio, ya que existía una alta variabilidad en los resultados por errores en las técnicas utilizadas. También este manual ha decidido reducir significativamente los valores de referencia en la última edición, con la justificación de evitar la medicalización innecesaria de parejas que en realidad mantienen potencial de fertilidad. Por tanto, la pregunta que intento responder no tiene una fácil respuesta, ya que la clasificación diagnóstica de un individuo en la categoría de fértil o infértil depende de una decisión hasta cierto punto arbitraria. La Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología intenta solucionar este problema creando dos puntos de corte. El más alto tendría aplicación en diagnóstico (alta sensibilidad, baja especificidad), mientras que el más bajo (baja sensibilidad, alta especificidad) se aplicaría para tomar decisiones de tratamiento (Figura 1).

d) La muestra seminal es altamente sensible a alteraciones fisiológicas tales como, enfermedades, tratamientos farmacológicos, tóxicos, etc. Debido a esto los pacientes pueden tener alteración en el espermiograma de manera intermitente. Sumado a lo anterior, los valores del espermiograma varían día a día. Estas variaciones pueden con valores anormales o normales. Es por esto que para el correcto diagnóstico de factor masculino debe evaluarse múltiples espermiogramas con una diferencia de tiempo entre ellos que permitan analizar distintos ciclos de espermatogénesis.

e) Algunos autores han propuesto usar métodos estadísticos que eviten la clasificación dicotómica de los pacientes. Para esto se deben utilizar métodos estadísticos que miden la posibilidad de embarazo en términos de probabilidad continua, y no absoluta.

Bibliografía Recomendada

- Jarow J, Sigman M, Kolettis P, et al. The Optimal Evaluation of the Infertile Male: AUA Best Practice Statement. American Urological Association Education and Research 2010.
- Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, et al. European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. Eur Urol 2012;62:324-32.
- Bjorndahl L. What is normal semen quality? On the use and abuse of reference limits for the interpretation of semen analysis results. Human Fertility, 2011;14(3): 179-186.
- Benjamin B, Fina E, Mordechai P, et al. Estimating fertility potential via semen analysis data. Human Reproduction, 1993, vol. 8 no. 1 pp. 65-70.
- Guzick D, Overstreet J, Factor P, et al. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. N Engl J Med, Vol. 345, No. 19, 2001.
- Esteves SC, Zini A, Aziz N, et al. Critical appraisal of World Health Organization's new reference values for human semen characteristics and effect on diagnosis and treatment of subfertile men. Urology. 2012 Jan;79(1):16-22.
- Kohn TP, Kohn JR, Ramasamy R. Effect of Sperm Morphology on Pregnancy Success via Intrauterine Insemination: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol. 2018 Mar; 199(3): 812-822.

Análisis crítico del estudio genético preimplantacional para aneuploidías (PGT-A). ¿Sirve? En quienes sí, en quienes no.



▶ Dr. Javier Crobsy

Jefe Laboratorio Embriología Clínica Las Condes

Desde los inicios de los tratamientos de reproducción asistida (TRA), se han desarrollado nuevas técnicas para mejorar el éxito de los tratamientos, como el ICSI, el cultivo extendido a blastocisto y la vitrificación. Todas estas nuevas técnicas definitivamente han ayudado a mejorar las tasas de éxito. Sin embargo, la alta proporción de aneuploidías observadas en embriones humanos disminuyen las tasas de implantación y aumentan la tasa de aborto espontáneo. Se estima que hasta el 60% de las pérdidas de embarazos en el primer trimestre se deben a aneuploidías embrionarias. Además, se ha demostrado que las aneuploidías aumentan con la edad materna, llegando a observarse sobre el 80% en mujeres mayores de 40 años. Por lo tanto, el concepto de que las tasas de embarazo pueden mejorar transfiriendo al útero solo embriones euploides, podría resultar en una mayor tasa de implantación y disminuir las tasas de aborto espontáneo.

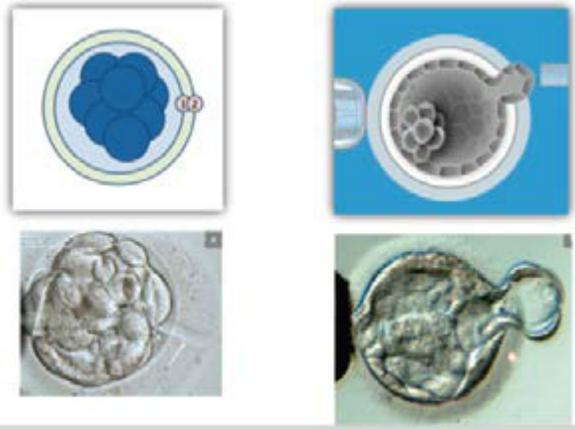
El estudio genético preimplantacional para aneuploidías (PGT-A) se utiliza como un método eficaz para seleccionar un "embrión sano", específicamente en pacientes con edad materna avanzada. Sin embargo, esto no asegura que los embriones seleccionados como euploides, con un número de cromosomas perfecto, siempre lleguen a implantarse. Esta revisión tiene como objetivo resumir lo publicado y debatir respecto de los beneficios y desventajas de la selección de embriones mediante PGT-A.

El PGT-A sigue siendo muy controversial, tanto desde un punto de vista clínico como técnico. Los detractores consideraron las publicaciones sobre esta técnica como trabajos pobres en su diseño, que tienen un bajo número de pacientes y que el uso de la tasa de implantación como resultado clínico es poco realista. También consideran que la eficiencia de la técnica debería ser la tasa de parto por ciclo iniciado y/o acumulado, ya que se debería tomar en cuenta las pacientes que iniciaron un tratamiento y no tuvieron un embrión para evaluar o si se evaluaron, no tuvieron un embrión sano. Los que defienden el método, sostienen que esto último se debe a la mala técnica utilizada por los centros. En efecto, se ha determinado que la biopsia no debería hacerse en un embrión de día 3 de desarrollo, pues esto disminuye la capacidad de implantación del embrión. Además, no debería realizarse el análisis por FISH (hibridación in situ fluorescente), pues es muy operador dependiente y solo se analiza un limitado número de cromosomas. Según los defensores de la técnica los resultados cambian sustancialmente al biopsiar en el estadio de blastocisto y utilizando nuevas técnicas moleculares (microarrays de polimorfismo de nucleótido único (SNP), la hibridación genómica comparativa a CGH, secuenciación de nueva generación (NGS), etc.).

1. Metodología.

Existen algunas consideraciones técnicas previo a la biopsia embrionaria. Todos los casos de PGT-A con amplificación de ADN deben ser con embriones generados por ICSI, reduciendo así la posible contaminación con material genético que no es del embrión. Es decir, espermatozoides remanentes en la zona pelúcida o células de la corona radiata que aún se encuentren presentes durante la biopsia. Además, es de extrema importancia que los embriones estén bien identificados y cultivados de a uno por gota, para que los resultados del diagnóstico sean bien adjudicados al embrión correspondiente. La efectividad de la biopsia está directamente relacionada con el desarrollo del embrión a ser biopsiado, debe identificarse perfectamente la masa celular interna para no biopsiarla y el embrión debe tener un número de células adecuado para no dañar la capacidad implantatoria del blastocisto.

Apertura de la zona pelúcida: se han desarrollado al menos tres métodos para abrir la zona pelúcida y poder obtener la biopsia embrionaria, estas son: ruptura manual, digestión ácida y uso del láser. De los tres métodos, el uso del láser es actualmente el método mejor validado. Consiste en usar en un microscopio invertido, un rayo láser infrarrojo de 1480nm controlado computacionalmente. La lógica es que una longitud de onda de esa naturaleza produce suficiente calor que desintegra las glicoproteínas de la zona pelúcida, generando una abertura de diámetro controlado, entre 5 y 10µm. El tamaño de la apertura depende de la potencia y duración del pulso del láser. Por esta abertura, parte del embrión en crecimiento extruye y así es posible biopsiarlo.



Biopsia: históricamente se han desarrollado tres tipos de biopsias, dependiendo de lo que se quiera biopsiar. Estas son la biopsia de los corpúsculos polares, la de una o dos células de un embrión de 3er día de desarrollo y la biopsia de unas pocas células del trofoectodermo de un blastocisto de 5to, 6to o hasta 7to día de desarrollo. Este último tipo de biopsia, la del blastocisto, es la más recomendada actualmente pues no solo se puede analizar el complemento paterno, sino que no se afecta la capacidad de implantación del embrión. A todos los embriones de 3er o 4to día de desarrollo se les realiza la apertura de la zona pelúcida con láser y una vez que el embrión blástula algunas células del trofoectodermo hernian por esta abertura. Con el uso de una micro-pipetay el láser, que se dispara a las uniones celulares y con cierta fuerza mecánica, son fácilmente removibles estas células.

Método de análisis: existen diferentes métodos para el análisis del PGT-A, que se han desarrollado en el tiempo. El primero que se usó fue una simple amplificación por PCR de genes del cromosoma Y, que solo servía para identificar aquellas enfermedades ligadas a los cromosomas sexuales. Luego se desarrolló la hibridación in situ fluorescente (FISH) pero, como dijimos anteriormente, era muy operador dependiente y solo se podían analizar hasta 12 cromosomas. Posteriormente, se desarrollaron los arrays, tanto la hibridación genómica comprada (aCGH), como la de los micro-arreglos para polimorfismos de nucleótido simple (SNP), que ya permitían evaluar el total de los cromosomas. Ambos métodos son muy laboriosos y dependientes de algoritmos computacionales. La presencia o no del cromosoma completo o partes de él depende de la presencia, ausencia o intensidad de múltiples señales de cada cromosoma. Aunque las técnicas de array son consideradas muy eficaces y robustas, la desventaja está en el límite de detección de variaciones cromosómicas parciales (<14Mb) y la reducida capacidad de identificar diferentes linajes celulares y la presencia de mosaicismos. Por último, también porque se basa en la comparación con un control supuestamente normal. Finalmente, el rápido desarrollo de las metodologías de secuenciación genómica ha permitido una revolución en el diagnóstico clínico, incluida la medicina reproductiva. Comercialmente existen varias plataformas de secuenciación de última generación (NGS), todas a base de la secuenciación de amplificados pequeños y una plataforma computacional que los ordena. El NGS ha permitido superar las deficiencias de los arrays y ha permitido detectar deleciones o duplicaciones pequeñas (3 a 4 Mb) y también desequilibrios provenientes de translocaciones parentales. Es por esto que, actualmente, es considerado el método más eficiente y sensible para la detección de aneuploidías, con una sensibilidad de 99.98% y una especificidad de 98.96% y la posibilidad de analizar 96 muestras simultáneamente.

Tabla 1. Principales diferencias entre los array y el NGS

	Array	NGS
Datos totales por muestra	3000	1100000
Análisis de los 24 cromosomas	Si	Si
Tamaño de detección	> 14 Mb	> 3 Mb
Detección de deleciones o duplicaciones	Con limitaciones	Con alta precisión
Detección de mosaicismos	Limitada	Posible

2. Resultados clínicos del PGT-A.

Al revisar sistemáticamente las publicaciones científicas sobre el PGT-A solo se encuentran tres ensayos aleatorizados y controlados (RCT) de un pequeño número de muestras, varios estudios retrospectivos y meta análisis. Por ejemplo, en 2012 se realizó un estudio piloto aleatorizado con 112 pacientes de buen pronóstico y se encontró una mejor tasa de embarazo al transferir un blastocisto seleccionado, estudiado por aCGH (69.1% v. 41.7%). Otro trabajo demostró en 175 pacientes, que transferir un blastocisto seleccionado como euploide era igual de bueno que transferir dos blastocistos no estudiados (60.7% [54/89] vs. 65.1% [56/86]), pero el beneficio se veía en la tasa de multigestación (0% [0/54] vs. 53.4% [31/56]). Un segundo trabajo del mismo grupo, mostró que la tasa de implantación era significativamente mejor al transferir blastocistos euploides comparado con blastocistos no analizados (79.8% [107/134] vs 63.2% [103/163]) y la tasa de parto posterior también era mejor (66.4% [89/134] vs 47.9% [78/163]; Scott et al., 2013). Pero si vemos los análisis de datos regionales o nacionales, no se ve un beneficio al realizar el estudio genético (estudio USA 2011 a 2012: datos de Latino América: RED-LARA, 2016). Lo mismo se ve si se analiza el uso de PGT-A en pacientes de ovodonación, pues no se encuentra ningún beneficio. Existe un RCT que se enfoca en mujeres de edad avanzada (mayores de 38 años), el cual concluye que existe beneficio al estudiar los embriones, con una mejor tasa de parto por transferencia (52.9% vs 24.2%) y por ciclo (36% vs 21.9%). Los mismos autores vieron que estos resultados se neutralizan si analizamos las tasas de parto acumulada (37% vs 33.3%) luego de seis meses de transferir embriones criopreservados remanentes, sin embargo, insisten que, al menos, el tiempo para lograr tener un niño sano en casa es mucho menor (la mitad del tiempo) al hacer el estudio genético.

La mayoría de los trabajos con resultados retrospectivos indican que las mujeres de edad avanzada resultan beneficiadas por el uso del PGT-A, pero no siempre se toma en cuenta que la tasa de cancelación puede llegar a ser del 30%. La tasa de cancelación se puede deber a que la paciente no tiene ningún embrión para biopsiar o puede no tener ningún embrión euploide para transferir. Por ejemplo, en nuestra Unidad, donde recientemente hemos iniciado un Programa de PGT-A, hemos realizado 184 ciclos, con una media de edad de 39.2 +/- 3.17 años, con un rango de edad de 28 a 46, pero el 80.6% son pacientes mayores de 38 años. Las pacientes más jóvenes son en su mayoría pacientes con factor masculino severo y una paciente con el Síndrome de Rokitansky. El rango de blastocistos biopsiados fue de 3.06 +/- 1.33, donde el 20.6% de las pacientes solo tenía un embrión biopsiado y el 34.1% de ellas tenía 4 o más blastocistos biopsiados. Luego del análisis por NGS la media de embriones euploides fue de 1.18 +/- 0.98, donde solo el 39% de los embriones biopsiados y el 66% de las pacientes tuvieron embriones euploides. Otro dato importante es que de las 100 pacientes con al menos un embrión euploide, el 58% de ellas solo tuvieron un blastocisto euploide y el 22% tres o más blastocistos euploides. Los resultados clínicos, tanto de tasa de embarazo, aborto y parto son muy auspiciosos, logrando tasas en mujeres mayores tan altas como en pacientes <35 años.

Tabla 2. Tasa de embarazo, aborto y parto en pacientes con PGT-A

	<40	<39	Total
Transferencias	40	34	74
Media de la edad	36,3	41,4	38,6
Embarazos	27	18	45
Abortos	2	2	4
Tasa de embarazo	67,5%	52,9%	60,8%
Tasa de aborto	7,4%	11,1%	8,9%
Tasa de parto	62,5%	47,1%	55,4%

Los resultados obstétricos y perinatales de los niños nacidos luego de PGT son bien auspiciosos, a pesar de las pocas publicaciones existentes. Por ejemplo, en Dinamarca se ha demostrado que los resultados adversos están más relacionados con las condiciones parentales que con el hecho de haberse hecho el estudio embrionario. Otro trabajo en más de 87 mil niños nacidos con y sin PGT no encontró mayor riesgo perinatal al realizar el estudio genético. Lo mismo se demostró con un seguimiento de hasta dos años en niños nacidos luego de la biopsia embrionaria.

3. Conclusiones.

El PGT-A es un método exitoso para la selección embrionaria y después de su uso no se ha reportado ningún resultado perinatal adverso. El PGT-A está científicamente bien validado para las pacientes de edad avanzada. Su uso en el resto de pacientes, como las jóvenes, las mujeres sometidas a ovodonación, las pacientes con aborto a repetición o fallas repetidas de implantación no está validado porque no existen trabajos clínicos bien diseñados que demuestren su eficiencia. Los datos actuales sugieren que la metodología más aceptada es la biopsia con láser de pocas células del trofoectodermo de un blastocisto y analizado por secuenciación genómica de última generación (NGS).

Embarazo en edad avanzada: una mirada ética



► Dra. M. Cecilia Fabres

Obstetricia/Ginecología, Especialista en Medicina Reproductiva e Infertilidad.
Profesor agregado de la U de Chile
Unidad de Medicina Reproductiva Clínica las Condes

En los últimos años hemos visto en el mundo y en nuestro país, que la incorporación plena de la mujer al mundo profesional y laboral ha provocado un cambio en la edad para establecer pareja y formar familia, respecto de generaciones previas.

Se sabe que la fertilidad femenina declina con la edad, sin embargo, las mujeres retrasan cada vez más la maternidad. Uno de los factores que puede contribuir a esta tendencia podría ser la falta de conocimiento real sobre la disminución de la fertilidad a medida que avanza la edad. Hace unos años se realizó un estudio en Canadá, Vancouver, en la Universidad de British Columbia, presentado en un congreso de la Sociedad Canadiense de Fertilidad en Ottawa. Participaron 360 estudiantes de diferentes carreras y se evaluó su conocimiento sobre el comportamiento de la fertilidad femenina a lo largo de la vida. El estudio reflejó una sobre estimación de la chance de embarazo en todas las edades y una falta de conciencia sobre la caída de la fertilidad a mayor edad. Tampoco se identificaba la mayor edad de la mujer como el principal factor de riesgo de aborto, la conclusión del estudio, fue que se requería educar a las estudiantes y profesionales, sobre la declinación de la fertilidad femenina, para evitar que por desconocimiento se queden sin tener hijos propios.

En Chile se está empezando lentamente a tener conciencia sobre este tema. La información llega a las mujeres a través de revistas, TV, prensa, o propaganda de los diferentes centros de medicina reproductiva. No existe un programa educativo al respecto en colegios y/o universidades que las prepare para actuar ante esta tendencia. Desde hace unos pocos años, se está ofreciendo en diferentes centros de medicina reproductiva, la alternativa de vitrificar ovocitos en mujeres jóvenes entre 30 y 35 años, que aún están estudiando o no han establecido pareja, de modo que puedan diferir su maternidad para cuando se sientan preparadas para ello. Al menos la tecnología actual permite que este grupo de mujeres pueda lograr un embarazo con sus propios gametos a mayor edad.

Sin embargo, muchas mujeres no tuvieron a tiempo la información adecuada, no existía esta tecnología o por diversas razones no tuvieron la oportunidad de acceder a estas técnicas, y actualmente se encuentran ante una disminución de su potencial fértil al buscar un embarazo, a veces por primera vez.

El potencial fértil comienza a descender desde los 36 años, siendo más acentuado su descenso después de los 38 años y muy difícil tener un embarazo con gametos propios después de los 40 años. Es por eso que rápidamente en este grupo de pacientes se accede a tratamientos de alta complejidad como Fecundación in Vitro o ICSI (FIV/ICSI) que dan mejores resultados que las técnicas de baja complejidad. Pero aún con estos tratamientos no siempre se logra un embarazo, pues la cantidad y calidad de los ovocitos obtenidos después de la estimulación ovárica, no es adecuada, lo que a su vez se refleja en la calidad embrionaria, llevando a menores tasas de embarazo y mayores tasas de aborto espontáneo en este grupo de mujeres.

La calidad y cantidad de los espermatozoides, es igualmente importante y debe ser evaluada y tratada en la pareja desde el inicio de su estudio, pero en los hombres, aunque hay un descenso, de la capacidad reproductiva con los años, es menos acentuada y más tardía que en la mujer.

Afortunadamente el avance tecnológico actual, permite asimismo, hacer estudio cromosómico de los embriones resultantes de un tratamiento de fecundación in vitro (FIV), para transferir al útero embriones cromosómicamente normales o euploides, lo que puede mejorar la chance de embarazo, disminuyendo la de aborto espontáneo en mujeres de mayor edad.

Estos tratamientos son altamente desgastantes desde el punto de vista psicológico, humano, laboral y en la relación de pareja, como también, económicamente.

Por su costo tienen una accesibilidad limitada. Hasta ahora los cupos para tratamientos de fertilidad de alta complejidad en el sistema público de salud son insuficientes y tampoco se cuenta con cobertura para el estudio cromosómico de embriones o para ovodonación.

La declinación en la fertilidad femenina por disminución de la reserva ovárica se asocia a la edad, pero también puede darse en mujeres más jóvenes por otras causas como: cirugías ablativas de ovario, endometriosis, tiroiditis autoinmune, síndrome de X frágil, etc., se manifiesta como se dijo, en una disminución de la cantidad y calidad de los folículos primordiales en la corteza ovárica, lo que es generalmente irreversible. Esto ha llevado a suplir la falta de óvulos adecuados, con tratamientos de ovodonación. Actualmente los mejores predictores de reserva ovárica son: la medición en sangre de hormona antimülleriana (HAM) y el recuento basal de folículos antrales.

En el tratamiento de ovodonación, una donante joven y sana generalmente anónima dona ovocitos a una receptora, los que serán fecundados con los espermatozoides de la pareja/marido de la receptora, o con espermios de banco si la mujer es soltera; los embriones resultantes serán transferidos de a uno, en el útero de la receptora, para que pueda anidarse y llevar a cabo el embarazo. Generalmente la transferencia de embriones, se realiza al 5° día de desarrollo del embrión o estadio de Blastocisto. Si se desarrolla más de un Blastocisto se transfiere uno en fresco y los demás se vitrifican para ser transferidos posteriormente, ya sea porque no resultó embarazada o tiempo después si desea otro embarazo. Es importante saber de antemano cuántos hijos esa pareja/mujer desea tener, para fecundar un número de ovocitos suficiente para satisfacer esa necesidad y el resto se vitrifican como ovocitos sin fecundar en caso que se requiera su uso posterior.

Como consecuencia de los tratamientos de ovodonación en mujeres que ya no cuentan con ovocitos propios, hemos visto un aumento en la edad de las mujeres embarazadas.

Se ha visto un aumento de las complicaciones obstétricas en las mujeres mayores de 40 años, en general son embarazos de mayor riesgo, especialmente en mujeres que ya vienen con alguna patología crónica previa, las más comunes diabetes e hipertensión, otras complicaciones frecuentes que se pueden agregar son: preeclampsia o preeclampsia tardía, diabetes gestacional, parto prematuro, ruptura prematura de membranas, restricción del crecimiento fetal y parto instrumentalizado (fórceps, vacuum) y operación cesárea que llega al doble de la población general.

En la siguiente tabla se muestran las complicaciones más frecuentes de acuerdo a la edad de la mujer

Resultados durante el embarazo y parto (*)

Resultado	<40 años N. 52,413(93,2%) N (%)	<40-44 años N. 3,541(6.3%) N (%)	<45 años N. 257(0.5%) N (%)	p--valor
Diabetes Gestacional	1,430 (2.7)	203 (5.7)	21 (8.2)	< 0.0001
Pre-eclampsia	1,241 (2.49)	1147 (4.2)	16 (6.2)	< 0.0001
—tardía	925(1.7)	108 (3.0)	8 (3.1)	< 0.0001
—temprana	316 (0.6)	316 (0.6)	8 (1.1)	< 0.0001
Eclampsia	59 (0.1)	39 (1.1)	1 (0.4)	NS
Pre-eclampsia sobre HTAcr.	63 (0.1)	7 (0.2)	1 (0.4)	NS
Placenta previa	321 (0.6)	46 (1.3)	3 (1.2)	< 0.0001
DPPNI	314 (0.6)	35 (1.0)	1 (0.4)	NS
Hemorragia postparto	339 (0.7)	28 (0.8)	/	NS
Cesárea electiva	13,078 (25.0)	1,458 (41.2)	115 (44.8)	< 0.0001
Cesárea durante parto	5,846 (10.4)	331 (9.4)	23 (9.0)	NS
Parto instrumental (vacuum)	1,310 (2.5)	57 (1.6)	4 (1.6)	NS

(*) modificado de The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, DOI: 10.1080/14767058.2017.1410793

Alguna patología crónica pre existente, puede agravarse durante el embarazo, por lo que es importante tratar que el embarazo sea único, transfiriendo un solo embrión, para no agregar otra causal de riesgo. Se sabe que los embarazos gemelares son de mayor riesgo y presentan más patología y complicaciones a cualquier edad.

Los centros de reproducción tienen sus propias normas o reglamento, en cuanto a una edad límite para ser receptora, que está entre los 45-48 años, dependiendo del estado de salud general de la receptora y de su pareja, pienso que no solo se debe considerar la voluntad o el derecho de la pareja a ser padres, también se debe considerar el derecho de los niños que nacerán de dichos tratamientos, a tener padres sanos que se puedan hacer cargo de su crianza y educación hasta por lo menos la adolescencia. Hace aproximadamente un mes se reportó en la prensa el embarazo de una receptora de 75 años en la India, que falleció de un infarto luego de un parto gemelar por cesárea, dejando a los 2 niños huérfanos. Esto es algo que no debe ocurrir, de hecho, creo que mientras nos guiamos por lo que ocurre de manera natural, estaremos más cerca de lo correcto, no se ven embarazos espontáneos naturalmente, después de los 48 años.

Finalmente, en la actualidad y a pesar de los avances tecnológicos, la mejoría en la nutrición, la calidad de vida y de la expectativa de vida de la población en general, especialmente de la mujer, hasta sobre los 80 años, no se ha visto una variación en la edad en que disminuye su reserva ovárica y su fecundidad, al contrario, parecería que con toda la contaminación del medio ambiente, (aire, ríos, mar, tierra) ya sea por CO₂, residuos industriales, metales pesados, pesticidas, plásticos, etc, las mujeres están perdiendo antes su capacidad de concebir, por lo que el consejo sigue siendo que traten de ser mamás antes de los 35 años, o bien vitrifiquen ovocitos antes de esa edad, para el futuro.



Edición N° 6 , Enero 2020
www.socheg.org

ISBN 978-956-09285-9-7