

FERTILIZACIÓN IN VITRO

	Pág.
ASPECTOS GENERALES	499
ASPECTOS HISTÓRICOS	499
Internacional	499
Nacional	501
FERTILIZACIÓN IN VITRO	501
Indicaciones	501
Contraindicaciones	503
Preparación	503
Estimulación ovárica	505
Recuperación oocitaria	505
Recuperación espermática	507
Transferencia embrionaria	508
Refuerzo de fase lútea	511
Reposo posterior a la transferencia de embriones	512
Actividad sexual	512
CRIOPRESERVACIÓN DE EMBRIONES	512
VARIANTES DE LA FERTILIZACIÓN IN VITRO	513
ÚTERO SUBROGADO	514
TASAS DE ÉXITO	515
COMPLICACIONES	517
Relacionadas con la estimulación	518
Relacionadas con el procedimiento	518
Relacionadas con el resultado del procedimiento	518
SEGURIDAD	518
RESUMEN	519
REFERENCIAS	519





ASPECTOS GENERALES

En esta era de grandes avances tecnológicos, las técnicas de reproducción asistida (TRA) se han mantenido acorde, lo cual ha permitido que, en menos de tres décadas, se hayan logrado éxitos que no eran imaginables durante el resto del siglo pasado. Actualmente, se puede decir que es prácticamente imposible no tener hijos porque con el uso de las TRA incluso los hombres que no eyaculan espermatozoides o las mujeres que no producen óvulos pueden concebir y tener hijos sanos.

El desarrollo científico en este campo ha pasado por muchas etapas, desde el inicio de la fertilización in vitro en que se realizaba el procedimiento en ciclos naturales con la obtención de un solo embrión, hasta el desarrollo y transferencia de múltiples embriones. Todo esto trajo consigo que se aumentaran las tasas de éxito; sin embargo, surgió el problema del aumento en el número de embarazos múltiples de alto orden (mayores de 2), que presentan una elevada tasa de morbi-mortalidad, con todas las consecuencias físicas, sociales y psicológicas. Debido a ello, se ha tratado de desarrollar técnicas que permitan la transferencia de pocos embriones sin disminuir la tasa de éxito, e incluso se promueve la transferencia electiva de un solo embrión. Para poder implementar estas políticas se necesita que los programas de congelación de embriones garanticen una adecuada tasa de éxito (Gerris, 2005).

Las TRA requieren de un grupo de profesionales multidisciplinario que incluye médicos con experiencia en fertilidad, que se encargan de la parte clínica; embriólogos con experiencia en andrología, fertilización in vitro y técnicas de micromanipulación, que se encargan de los gametos y embriones; anestesiólogos, para que los procedimientos no sean dolorosos; psicólogos clínicos, que brindan el apoyo emocional; y personal paraclínico entrenado en el adecuado manejo de estas parejas. Todo este personal debe trabajar en forma coordinada para que cada día mejoren las tasas de éxito y no se creen falsas expectativas acerca de los procedimientos de reproducción asistida (RA).

El objetivo del presente capítulo es conocer cómo ha sido la evolución de las TRA, sus indicaciones, posibilidades de éxito y posibles complicaciones.

ASPECTOS HISTÓRICOS

Internacional

A pesar de que la fertilización in vitro con transferencia de embriones (FIV-TE) es un procedimiento fre-

cuente y aceptado en el mundo actual, los comienzos no fueron sencillos. Los primeros en realizarlo en seres humanos fueron Patrick Steptoe, médico gineco-obstetra del Hospital Distrital de Oldham, Lancashire, al norte de Inglaterra, quien introdujo la laparoscopia en ese país; y Robert Edwards, que era embriólogo y genetista del laboratorio de fisiología de la Universidad de Cambridge.

Edwards asistió a la reunión de la Real Sociedad de Medicina, en 1968, en Londres, en donde Steptoe presentó su experiencia con el uso de la laparoscopia en ginecología. Al final de la reunión, el embriólogo se acercó al gineco-obstetra porque consideraba que esta técnica podía resultar la mejor manera de realizar la recuperación de oocitos en mujeres infértiles. Esto representó el inicio de más de 20 años de colaboración entre dos hombres, que condujo al nacimiento de Louise Brown, la primera «bebé probeta» (Edwards and Steptoe, 1978), y que finalizó con la muerte de Steptoe, en 1988.

El camino hacia el éxito no fue nada fácil; Edwards tuvo que montar un laboratorio en Oldham y, frecuentemente, manejaba 200 kilómetros entre su lugar de trabajo y el de Steptoe. Existía mucha crítica opositora acerca de la ética de su trabajo y no recibieron ningún apoyo económico o científico del departamento de investigación médica. Los progresos fueron lentos y la primera transferencia de embriones se llevó a cabo en 1971. Sin embargo, en los siguientes 4 años siempre hubo fallas de implantación, hasta que en abril de 1976 señalan el primer embarazo, que se localizó en la trompa y tuvo que ser removido a las 13 semanas (Steptoe and Edwards, 1976). La segunda implantación exitosa resultó en un aborto espontáneo. El esfuerzo vio coronado su éxito en 1978 cuando logran el primer nacimiento de una niña mediante la técnica de FIV-TE (Edwards and Steptoe, 1978).

A continuación se ofrece un resumen de la carta al editor, publicada en la revista *Lancet* en 1978, en la que Steptoe y Edwards señalan el primer caso con éxito de la FIV-TE.

Nacimiento después de la
reimplantación de un embrión humano

Señor, nosotros queremos señalar que a una de nuestras pacientes, una mujer casada, nulípara, de 30 años de edad, se le atendió un parto por cesárea, el 25 de julio de 1978, en el que nació una bebé sana que pesó 2.700 g. La paciente fue referida a uno de nosotros (Steptoe), en 1976, con una historia de 9 años de infer-

tilidad, oclusión tubárica, con una salpingostomía no exitosa. La laparoscopia realizada en febrero de 1977 reveló una severa distorsión de las trompas con oclusión y adherencias ováricas y peritubáricas. En agosto de 1977 se realizó una laparotomía con escisión de los remanentes de trompas, adherenciolisis y suspensión de los ovarios en una posición adecuada para la recuperación oocitaria.

El embarazo ocurrió después de la recuperación oocitaria por laparoscopia, el 10 de noviembre de 1977, la fertilización in vitro y el clivaje en medios de cultivo, y la reimplantación de un embrión de 8 células dentro del útero 2 días y medio después. La amniocentesis practicada a las 16 semanas reveló niveles de alfa-feto proteína normal, sin anomalías cromosómicas en un feto 46 XX. En el momento del nacimiento, la madre tenía 38 semanas y 5 días de gestación, de acuerdo a la fecha de su última regla, y presentaba una toxemia preeclámpsica. La presión sanguínea fluctuaba alrededor de 140/95, con edema en miembros inferiores, abdomen, espalda, manos y cara; el nivel de ácido úrico sérico fue de 390 $\mu\text{mol/l}$ y el de albúmina urinario de 0,5 g/l. El ultrasonido y la evaluación radiológica mostraron que el feto estaba creciendo lentamente desde la semana 30. Los niveles de estríol y lactógeno placentario sérico bajaron por debajo de lo normal durante este período.

Sin embargo, el feto creció considerablemente durante los 10 días anteriores al parto, lo que indicó mejoría de la función placentaria. Para el día del nacimiento, el diámetro biparietal fue de 9,6 cm y se obtuvieron 5 cc de líquido amniótico, mediante amniocentesis guiada por ultrasonido. El índice de lecitina/esfingomielina fue de 3,9:1, indicativo de madurez y bajo riesgo de síndrome de distrés respiratorio.

Esperamos que próximamente publique los detalles médicos y científicos en sus columnas.

P.C. Steptoe

R.G. Edwards

(Basket, 1998).

A pesar de lograr el éxito con este procedimiento, la tasa de embarazos era muy baja por lo que se investigaron nuevos métodos y, en 1979, se publicó el trabajo que reseñaba la primera experiencia exitosa de la transferencia tubárica de óvulos. Se trataba de una paciente con obstrucción tubárica bilateral, a la que se le dieron inductores de la ovulación, se realizó una inseminación artificial y, al día siguiente, se practicó una laparotomía con reanastomosis, se aspiraron los oocitos y se colocaron, junto con el líquido folicular, dentro de las trompas operadas (Shettles, 1979).

La primera publicación sobre una transferencia exitosa de óvulos y espermatozoides apareció en 1983, después de que seis pacientes con historia de enfermedad inflamatoria pélvica recibieron tratamiento de estimulación ovárica; cuando se sospechaba que iban

a ovular, se les practicó una reanastomosis tubárica y luego de realizar la capacitación espermática, se mezclaron los óvulos con los espermatozoides y se colocaron dentro de las trompas. Se lograron dos embarazos de los cuales sólo uno llegó a término (Tesarik et al., 1983).

Quien logró que la transferencia intratubárica de gametos (GIFT) fuera una de las TRA más populares fue Ricardo Asch: en 1984 publicó el estudio de la primera experiencia en pacientes con infertilidad de causa desconocida. Este investigador usaba la laparoscopia para extraer los oocitos que luego colocaba, junto con los espermatozoides, dentro de la región distal de la trompa (Asch et al., 1984).

Cuando se realizan los procedimientos de FIV-TE, con frecuencia se obtienen más embriones de los que se van a transferir, esto representaba un grave problema porque muchos de esos embriones se tenían que desechar. La solución para el excedente surgió cuando, en 1983, se publica el trabajo sobre el primer embarazo humano producto de la congelación de un embrión de 8 células. Debido a una complicación obstétrica, el embarazo llegó sólo a 24 semanas (Trousseau and Mohr, 1983). Esta técnica se perfeccionó y popularizó por lo que en la actualidad se usa en la mayoría de los centros donde se practican TRA para el excedente de embriones.

A pesar de que la FIV-TE representó el mayor avance en tecnología reproductiva, existían parejas con infertilidad por factor masculino severo que no se beneficiaban con este procedimiento. Esto provocó que se realizaran nuevas investigaciones y se crearan nuevos instrumentos que permitían micromanipular los gametos. Se comenzó por realizar la disección parcial de la zona pelúcida (PZD) del oocito, con el fin de facilitar la entrada de los espermatozoides; luego se inyectaron espermatozoides por debajo de esa zona, a lo que se llamó inseminación subzonal (SUZI). Durante esta época, se pensaba que al tocar el citoplasma del oocito se podía lesionar de manera que no se diera la fertilización; sin embargo, debido a un accidente de laboratorio se introdujo un espermatozoide en el citoplasma del óvulo y se vio que éste mantenía su capacidad reproductiva. Los primeros trabajos sobre embarazos y nacimientos mediante esta técnica se dieron a conocer en 1992, y actualmente, la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) resulta un método indispensable en todas las unidades donde se realizan TRA (Palermo et al., 1992).

Con el objetivo de ayudar a las parejas en las que la capacidad oocitaria está disminuida o ausente, se



han usado óvulos de otras mujeres para lograr el éxito. Los primeros estudios donde se señalan embarazos producto de la ovodonación fueron publicados en 1983 por Buster. Este investigador realizó una inseminación artificial con semen del esposo de la paciente a una donante, después de la fertilización in vivo, le practicaron un lavado uterino transcervical para obtener el embrión, que fue transferido al útero de la esposa. Este procedimiento se desechó por el riesgo potencial de transmisión de enfermedades, las dificultades técnicas y la posibilidad de que la donante quedara embarazada (Buster et al., 1983). El trabajo acerca del primer embarazo resultante de la ovodonación con FIV-TE y terapia de reemplazo con esteroides, en una paciente con fallo ovárico prematuro, fue publicado al año siguiente y es la técnica más usada en la actualidad (Lutjen et al., 1984).

Existe un grupo de enfermedades que se transmiten en forma hereditaria que antes sólo se podían diagnosticar durante la etapa prenatal y, en caso de que el feto padeciera alguna, se tenía que tomar la decisión de interrumpir o no el embarazo, con todas las consecuencias que esto pudiera acarrear. En parejas de alto riesgo, con el objetivo de saber si los embriones padecen alguna de esas enfermedades, se ha obtenido material para estudio genético del oocito o del embrión y para transferir sólo los embriones sanos. La técnica más usada en la actualidad es la biopsia de blastómeras y los primeros estudios de embarazos sanos con diagnóstico genético preimplantación (DGP) fueron publicados en Inglaterra, en 1990 (Handyside et al., 1990).

Nacional

La reproducción asistida (RA) en Venezuela comienza su auge en 1985 cuando, luego de 34 intentos fallidos, se logra en FERTILAB el primer embarazo con éxito, y el 24 de febrero de 1986, el nacimiento de Coromoto Josefina, primera niña concebida mediante FIV-TE en el país y la segunda en Latinoamérica. Esto fue un logro difícil, si se considera el grado de avance tecnológico de un país en vías de desarrollo, en un procedimiento que requiere una formación profesional compleja y un laboratorio equipado con tecnología avanzada (Aller y col., 1986d).

Las experiencias iniciales fueron bastante complejas porque tanto la Federación Médica como los diferentes Colegios de Médicos se pronunciaron en contra de seguir realizando estas técnicas en el país. Sin embargo, esto no impidió que avanzaran los estudios y que el país se mantuviera a la vanguardia en las diferentes TRA, lo que permitió que un año más tarde se lograra en FERTILAB el primer embarazo producto de

la transferencia intratubárica de gametos (GIFT) (Aller et al., 1977). Todo esto entusiasmó a otros grupos de médicos especialistas para que formaran diferentes unidades de reproducción asistida en el país y se aceptó una subespecialidad de la obstetricia y ginecología que permite a las parejas infértiles lograr una de las metas más ansiadas: ser padres.

En 1991, se publicó el trabajo sobre primer caso de embarazo con embrión congelado a partir de óvulo donado (Lerner y col., 1991) y 6 años más tarde, se presentó la primera experiencia nacional con ICSI (Trías y col., 1997). En 1999, se presenta el primer embarazo producto de embrión congelado fertilizado por ICSI (Rosemberg y col., 1999). En la actualidad, se puede decir con orgullo, que en Venezuela los avances en TRA están al nivel de cualquier país desarrollado y que las tasas de éxito son semejantes a las señaladas por los centros de Europa, Estados Unidos y Latinoamérica (Aller y col., 2000b).

FERTILIZACIÓN IN VITRO

El objetivo principal de toda pareja que se somete a un procedimiento de FIV-TE es lograr el embarazo; sin embargo, este procedimiento no constituye solamente una opción terapéutica sino que puede ser de gran ayuda como herramienta diagnóstica porque es el único método con el que se determina la calidad de los óvulos y espermatozoides, se confirma la fertilización y se evalúa el desarrollo del embrión dentro del útero.

En la actualidad, se realiza de manera ambulatoria, con sedación y bajo observación ecográfica, lo que ha permitido que la invasión y las complicaciones sean mínimas. Sin embargo, es importante que tanto el personal médico como el paramédico estén entrenados en este tipo de procedimientos para lograr una adecuada tasa de éxito.

Indicaciones

Convencional. La FIV-TE originalmente se hacía por laparoscopia (Aller y col., 1986a) para el tratamiento de las pacientes con ausencia de trompas de Falopio o con daño tubárico severo no susceptible a tuboplastia (Lopata et al., 1980). Sin embargo, en la actualidad se puede afirmar que cualquier condición en la cual el ambiente no sea favorable para que se dé la interacción del óvulo con el espermatozoide, puede ser una indicación para la FIV-TE. En ciertas circunstancias, como en pacientes con factor tuboperitoneal severo, esta técnica puede constituir la primera opción terapéutica; sin embargo, en parejas con infertilidad de causa desconocida, la FIV-TE puede representar la última op-

ción disponible, después de las relaciones dirigidas y las inseminaciones artificiales (Bopp and Adaniya, 2002). En la tabla 20-1 se señalan las principales indicaciones.

Tabla 20-1.
Indicaciones de FIV-TE.

- Daño tubárico severo
- Salpingectomía bilateral
- Endometriosis
- Factor masculino moderado
- Infertilidad de causa desconocida
- Infertilidad de origen inmunológico

(Rowell and Braude, 2003).

Los requerimientos mínimos necesarios para una FIV-TE son: una cavidad uterina normal, una fuente para obtener oocitos y una fuente de espermatozoides.

Micromanipulación. La FIV-TE puede solucionar una gran cantidad de problemas de infertilidad; sin embargo, para que tenga éxito los espermatozoides tienen que atravesar el *cumulus oophorus* y la zona pelúcida para llegar al oolema (ver cap. 3). Cuando existe un factor masculino severo esto no ocurre y se debe realizar la ICSI, procedimiento en el que, con ayuda de un micromanipulador, se introduce un espermatozoide en el citoplasma del óvulo. A pesar de ser relativamente nueva (Palermo et al., 1992), es la técnica que, después de la FIV-TE, ha tenido el mayor impacto en el tratamiento de parejas infértiles. La indicación principal de la ICSI es cuando existe un factor masculino importante; sin embargo, han aparecido nuevas como las que se señalan en la tabla 20-2 (Oehninger et al., 2002).

Tabla 20-2.
Indicaciones de ICSI.

Alteraciones de los parámetros espermáticos	< 1,5 x 10 ⁶ espermatozoides móviles totales después de la capacitación
	< 4% de espermatozoides con formas normales* < 5 x 10 ⁶ antes de la capacitación
Azoospermia	Obstructiva o no obstructiva
Infertilidad de causa desconocida	Parámetros espermáticos normales sin alteraciones oocitarias
Fallo en inseminación intrauterina	< 5 x 10 ⁶ espermatozoides móviles después del lavado
	Presencia de anticuerpos antiespermáticos
Poca disponibilidad de oocitos	Menos de 4 oocitos obtenidos en la aspiración
Baja tasa o fallo de fertilización en FIV anteriores	Menos de 10% de tasa de fertilización

* Usando criterios estrictos.

(Modificado de Oehninger and Gosden, 2002).

La azoospermia es una clara indicación de ICSI pues, aunque se ha logrado embarazo mediante FIV clásica con espermatozoides obtenidos por aspiración del epidídimo, esto no ha sido posible mediante espermatozoides de origen testicular (Silber et al., 1994). Los excelentes resultados obtenidos en los casos de azoospermia obstructiva, así como en los casos de azoospermia no obstructiva en los que se logra aspirar espermatozoides móviles hacen que esta técnica sea la más usada en estos casos (Dafopoulos et al., 2005). Se ha señalado que incluso cuando existe azoospermia debida a arrestos o bloqueos de la madu-

ración espermática, se podría realizar la inyección de formas inmaduras como espermátides alargadas (Fishel et al., 1995), espermátidas redondas (Tesarik et al., 1998) o espermatozoides secundarios (Sofikitis et al., 1998), aunque tienen baja tasa de éxitos.

Los pacientes con oligozoospermia severa, es decir menos de 5 millones/ml, presentan tasas de fertilización inferiores cuando su pareja se somete a la FIV clásica con respecto a los casos que tienen muestras con cuenta normal (Yovich and Stanger, 1984). La oligozoospermia no sólo implica la existencia de un



número menor de espermatozoides que interactuarán con el oocito, sino que además se ha demostrado que los espermatozoides de estos pacientes pueden presentar alteraciones en la capacidad de penetrar la zona pelúcida (Liu de and Baker, 2004).

Se ha demostrado estadísticamente un riesgo superior al 25% de fallo de fertilización en FIV clásica cuando la cuenta total de espermatozoides móviles es menor de 1,1 millones. En los casos en los que se asocia una baja respuesta a la estimulación ovárica (menos de 4 folículos) en la mujer, se necesita una cuenta total de espermatozoides móviles superior a 2,2 millones para reducir el riesgo de fallo de fertilización (Rhemrev et al., 2001).

La morfología del espermatozoide se relaciona con su capacidad fecundante, por lo que aquellos pacientes con teratozoospermia severa, en los que existe menos de un 4% de formas estrictamente normales (morfología según Krüger normal >14), se beneficiarán de la ICSI (Kruger et al., 1988). Cuando en procedimientos de FIV-TE no se logra la fertilización de oocitos de buena calidad o cuando menos de un 10% han sido fecundados, se habla de fallo de la FIV. En estos casos, se ha demostrado que la reinseminación al día siguiente no es útil para rescatar el procedimiento (Nagy et al., 1995) por lo que se ha propuesto la llamada «ICSI de rescate», mediante la cual se lleva a cabo el procedimiento en los oocitos no fertilizados, al día siguiente de la aspiración folicular. La ICSI de rescate no ha logrado buenos resultados (Yuzpe et al., 2000) aunque recientemente se han obtenido éxitos con la inyección temprana, entre 19 y 20 horas después de la FIV clásica, si no ocurrió la fertilización (Kuczynski et al., 2002). Por supuesto, que en caso de realizar una nueva TRA, se aconseja llevar a cabo la ICSI sin importar las características del semen (Palermo et al., 1996), con lo que se han logrado buenos resultados.

Se ha demostrado la efectividad de la ICSI con los espermatozoides recolectados de orina en pacientes con eyaculación retrógrada cuando el número y motilidad se encuentran afectados (Nikolettos et al., 1999). Las muestras congeladas de pacientes con cáncer pueden ser de baja calidad y se deben considerar muy valiosas en aquellos pacientes en los que han desaparecido las espermatozonias como consecuencia de quimioterapia, radiación u orquidectomía. Muchos autores proponen el uso de la ICSI a fin de utilizar una menor cantidad de la muestra (Revel et al., 2005). La presencia de anticuerpos antiespermatozoides justifica para algunos autores el uso de la ICSI en los casos en los que la tasa de fertilización es baja (Lombardo et al., 2004).

Existen otras técnicas de micromanipulación de embriones como la eclosión asistida, en la que se abre un orificio en la zona pelúcida con el fin de mejorar la tasa de implantación, y el diagnóstico genético preimplantación (DGP), en el que una vez realizada la eclosión asistida se obtienen una o dos blastómeras para realizar el estudio genético del embrión. La primera se ha usado en pacientes con múltiples fallos de FIV-TE previas (ASRM, 2004a) y el DGP en mujeres de edad avanzada, con antecedentes personales o familiares de alteraciones cromosómicas o en casos de FIV-TE anteriores fallidas (ASRM, 2004b).



Web Assisted Book

En la página Web www.fertilab.net se puede apreciar una biopsia de blastómeras.

El Uniform Resource Locator (URL) es el siguiente:

<http://www.fertilab.net/wab>

WAB 20-1

Contraindicaciones

A pesar de que es un procedimiento seguro y constituye una excelente opción terapéutica para parejas infértiles, no está indicado cuando la mujer presenta fallo ovárico o una disminución severa de la reserva ovárica; en estos casos no se debe realizar el procedimiento con sus propios óvulos, porque la tasa de éxito es muy baja, sino que se debe hacer con óvulos donados (ver cap. 21).

En caso de existir causas que dificulten el procedimiento, como anormalidades cervicales o suspensión de los ovarios, se deben practicar técnicas alternativas como GIFT, en la que se usa la laparoscopia para la manipulación de los gametos. En casos de parejas con anormalidades espermáticas severas, la FIV-TE es inefectiva a menos que se practique la ICSI.

Otra importante contraindicación es el aspecto religioso porque existen algunas doctrinas que no admiten la fertilización fuera del cuerpo humano y, dependiendo de cada pareja, no estaría permitido realizar la FIV-TE (Bopp and Adaniya, 2002).

Preparación

Una vez que se decide que es la mejor opción terapéutica, se debe dar información a la pareja sobre el procedimiento, la manipulación de gametos, las posibilidades de éxito, los posibles riesgos, la cantidad de embriones que serán transferidos y las complicaciones de embarazos múltiples. También se les debe plantear la posibilidad de congelar los embriones excedentes, así como el procedimiento y la tasa de éxito cuan-

do se descongelan y transfieren estos embriones. Toda esta información debe estar contenida en consentimientos informados que la pareja debe firmar antes de que la mujer se someta a la FIV-TE.

Se debe realizar una adecuada historia clínica que, aparte de la evaluación ginecológica e integral, incluya citología cervicovaginal, evaluación de la cavidad endometrial por histerosalpingografía o sonohisterografía, grupo sanguíneo de la pareja, pruebas de pesquisa de enfermedades infecciosas como virus de inmunodeficiencia adquirida, hepatitis, sífilis y clamidiasis. También se recomienda pedir la prueba de rubéola, toxoplasmosis y la determinación sérica de hormona foliculoestimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), prolactina y estradiol sérico, para conocer la reserva ovárica y/o descartar hiperprolactinemia. En pacientes mayores de 35 años, se debe realizar una prueba con citrato de clomifeno (ver cap. 10), y en las mayores de 40 años, mamografía para pesquisa de patología mamaria y perfil preoperatorio con evaluación cardiovascular.

Para la evaluación del hombre se debe practicar el perfil andrológico, que incluye espermograma con recuperación espermática, morfología de Krüger, espermocultivo, determinación de anticuerpos para

clamidiasis y valoración inmunológica, para determinación de anticuerpos antiespermáticos (ver caps. 12 y 13). Las pacientes con antecedentes de dos FIV-TE fallidas, pérdida fetal recurrente o sospecha de alteración inmunológica, se deben referir a un médico inmunólogo especializado en reproducción humana (ver cap. 13).

Debido a que toda pareja que va a ser sometida a un procedimiento de FIV-TE que les puede permitir ser padres, pero que no siempre resulta exitoso, pasa por una serie de procesos psicológicos; se debe contar con el apoyo de un psicólogo o psiquiatra con experiencia en esta área que oriente a la pareja, les informe acerca del procedimiento y los ayude a aceptar los resultados de la mejor manera (ver cap. 23).

Una vez que la paciente pasa por todas las pruebas, se inicia la secuencia de la FIV-TE, que incluye la estimulación ovárica, la recuperación oocitaria, la obtención de la muestra de espermatozoides que son puestos en contacto con los óvulos para lograr la fertilización en el laboratorio, o mediante la ICSI, incubación por un período variable de 2 a 5 días, dependiendo de la técnica utilizada, y transferencia de los embriones y congelación de los excedentes (fig. 20-1).

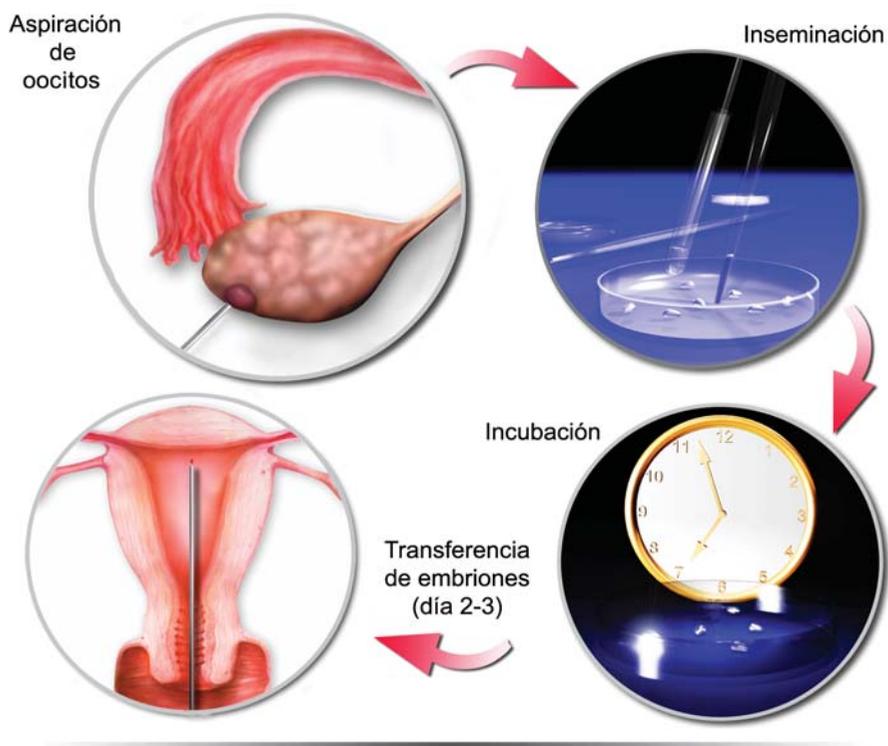


Figura 20-1.
Proceso de fertilización in vitro y transferencia de embriones.



Estimulación ovárica

En casi todas las pacientes que van a ser sometidas a una FIV-TE, se realiza la estimulación ovárica con el fin de aumentar el número de oocitos reclutados, madurados y, por tanto, susceptibles de ser fecundados (Aller y col., 1986b). Esto permite escoger cuáles son los embriones que se van a transferir y tener la posibilidad de congelar el excedente, para luego transferirlos sin necesidad de realizar una nueva estimulación ovárica.

Se debe diferenciar la inducción de la estimulación de la ovulación; el objetivo de la primera es llevar a una paciente anovulatoria o con alguna alteración ovulatoria a ovular, acercándose lo más posible a lo que sería la ovulación fisiológica, es decir, provocando la maduración de un solo folículo. Mientras que el objetivo de la estimulación es inducir la maduración simultánea de varios folículos y, de este modo, coleccionar varios oocitos (Collins and Hughes, 1995). Una de las ventajas de la estimulación folicular es que permite tomar el control del ciclo y, por tanto, no se está sometido a los fenómenos endocrinos espontáneos de la paciente. Esto permite realizar la aspiración folicular a la fecha y hora más conveniente para el equipo de profesionales involucrados en el procedimiento (Macklon and Fauser, 2003).

El principal inconveniente del uso de inductores de la ovulación es la posibilidad de obtener oocitos inmaduros, debido a que se aspiran folículos en diferentes estadios de crecimiento. Puede haber una relativa falta de homogeneidad de la cohorte oocitaria reclutada, lo que ocasiona una tasa de fertilización e implantación menor a la esperada en casos de maduración natural, como la que se produce en un ciclo espontáneo (Hedon et al., 1992). Los protocolos usados para las diferentes técnicas de RA deben ser individualizados y dependen de las características de cada caso; éstos son analizados en el capítulo 17.

En general, se administran gonadotropinas, que lo puede hacer la misma paciente por vía subcutánea (fig. 20-2), se controla el crecimiento folicular por ultrasonidos (fig. 20-3) y se hace determinación seriada de estradiol. De esta manera, se monitorea la respuesta ovárica y se programa la recuperación de oocitos de acuerdo a diversos parámetros que se evalúan más adelante. La frecuencia del control debe ser diario, se realiza la determinación de los niveles séricos de estradiol en la mañana y en la tarde la paciente asiste a la consulta con los resultados. Dependiendo de los niveles de estradiol y del crecimiento folicular el médico decide la conducta del día siguiente.



Figura 20-2.
Administración subcutánea de gonadotropinas.



Figura 20-3.
Control de la superovulación con ultrasonidos.

Recuperación oocitaria

La obtención de oocitos para realizar la FIV-TE se puede hacer de múltiples maneras, desde la laparotomía, que fue la técnica usada por los pioneros (Edwards et al., 1966), pasando por la laparoscopia, la aspiración transvesical y transuretral guiada con ultrasonido transabdominal (Lenz et al., 1981), hasta la técnica más usada en la actualidad que es la recuperación oocitaria directa guiada por ultrasonido transvaginal (Brinsden, 1999), la cual presenta las siguientes ventajas (Hammarberg et al., 1987):

- Fácil acceso a los ovarios, especialmente si están adheridos.
- La posibilidad de traumatismo vesical o vascular es muy baja.

- Disminuye el tiempo de recuperación oocitaria.
- Elimina las lesiones de piel asociadas a la laparoscopia.
- Disminuye los costos cuando se comparan con los de la laparoscopia.
- Relativamente fácil de aprender.
- Recuperación postoperatoria muy rápida y poco dolorosa.



A: introducción del transductor.



B: guía de punción que permite la aspiración folicular.

Figura 20-4.
Aspiración transvaginal de oocitos.

En FERTILAB la recuperación oocitaria se realiza en una sala de aspiración, que tiene las mismas condiciones de antisepsia que las de un quirófano y con todos los recursos necesarios para la adecuada atención

en caso de alguna emergencia (Aller y col., 1987; Aller y col., 2000a). Todo el instrumental es previamente esterilizado, se usan guantes que no tienen talco y tanto el personal médico como el paramédico cumplen con todas las normas de antisepsia de una sala quirúrgica. La aspiración se realiza bajo sedación, para esto se toma una vía periférica, se coloca oxígeno y se realiza el monitoreo de signos vitales (ver cap. 22).



Web Assisted Book

En la página Web www.fertilab.net se puede realizar una visita virtual por las instalaciones de FERTILAB.

El Uniform Resource Locator (URL) es el siguiente:

<http://www.fertilab.net/virtual.html>

WAB 20-2

Con la paciente sedada y en posición ginecológica, se colocan campos y un espéculo para lavar la vulva y la vagina con abundante agua estéril. El transductor vaginal se cubre con un Vagi-Coover®, al cual se le coloca una pequeña cantidad de gel conductor en su interior y se le adapta la guía por donde va a pasar la aguja de aspiración. Se introduce el transductor en el interior de la vagina y se orienta de manera que los ovarios queden lo más cerca posible, para tener fácil acceso a los folículos.

Después de evaluar los folículos, se escoge el que se va a aspirar primero y se orienta la guía en su diámetro mayor, luego se introduce la aguja y, ejerciendo presión sobre el fondo de la vagina, se atraviesan los tejidos hasta llegar al interior del folículo, lo que se visualiza con claridad en el ultrasonido y con frecuencia se siente porque disminuye la resistencia al paso de la aguja.



Web Assisted Book

En la página Web www.fertilab.net se puede ver la secuencia ecográfica de una aspiración folicular.

El Uniform Resource Locator (URL) es el siguiente:

<http://www.fertilab.net/wab>

WAB 20-3

La aspiración del líquido folicular se puede hacer directamente con inyectoras o con una bomba de aspiración con presión positiva calibrada entre 100 y 120 mm de Hg. El líquido aspirado se le entrega a los embriólogos, que están en el laboratorio adyacente a la sala de aspiración, quienes evalúan si los oocitos están presentes; en caso de no obtenerlos, se realiza el lavado folicular con igual cantidad de medio de culti-



vo; este procedimiento se puede repetir las veces necesarias hasta que se obtenga el oocito (fig. 20-5). Sin embargo, su utilidad es controversial porque estudios prospectivos no han señalado diferencias estadísticamente significativas en relación con el número de oocitos recolectados o las tasas de fertiliza-

ción o embarazo, cuando se comparan pacientes a las que se les realiza el lavado folicular con las que no se les practica, y en este último grupo el tiempo de duración de la recuperación oocitaria fue menor (Kingsland et al., 1991).

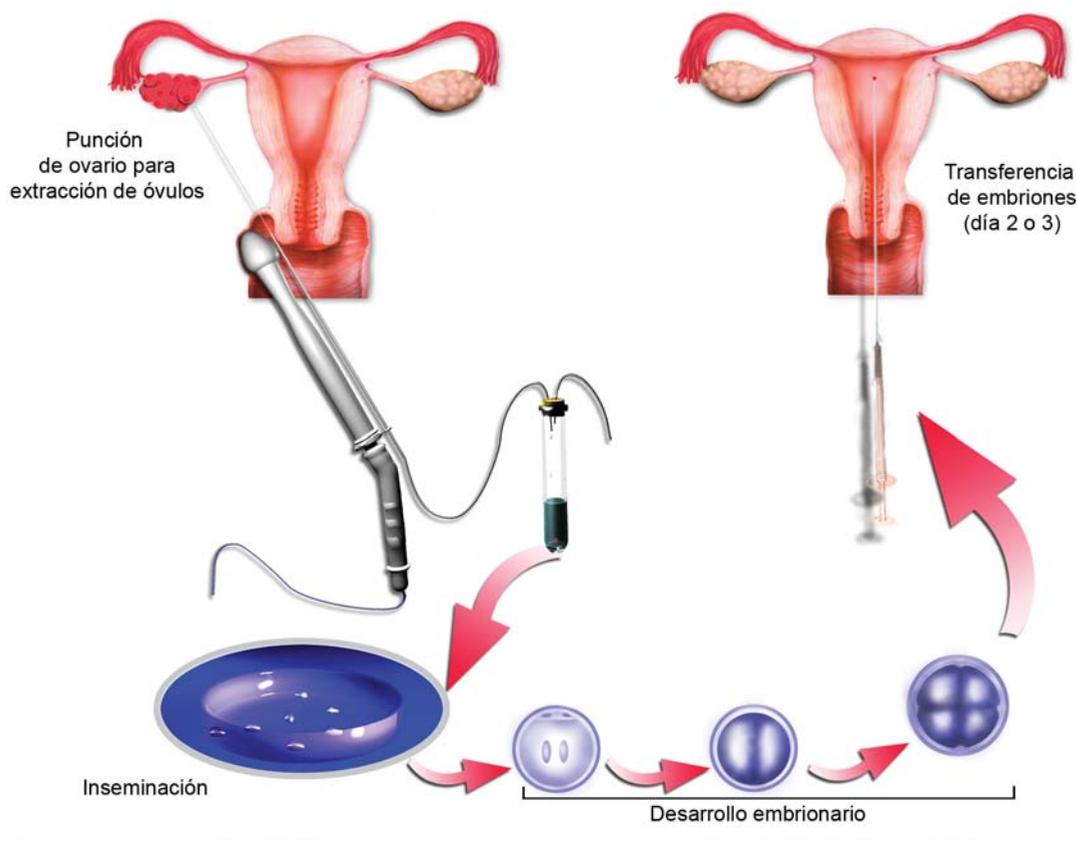


Figura 20-5.
Secuencia de aspiración folicular, fertilización in vitro y transferencia de embriones.

Una vez obtenido el oocito, se moviliza el transductor, procurando mantener la aguja en el interior del ovario y se repite el procedimiento en un nuevo folículo. Lo ideal es no tener que retirar la aguja, para realizar la menor cantidad de perforaciones vaginales y así evitar el sangrado (Tureck et al., 1993). En caso de que los ovarios sean muy móviles, se puede realizar presión suprapúbica o abdominal, con lo que se impide que se desplacen hacia arriba.

Una vez que todos los folículos se ven vacíos, se evalúa con el ultrasonido el fondo de saco de Douglas y se procede a aspirarlo, en caso de que se visualice líquido en su interior. Luego se retira el transductor y se coloca de nuevo un espéculo para evaluar si existe sangrado en los sitios de punción de la vagina; si esto

ocurre, se realiza presión constante con una gasa sobre el sitio con lo que generalmente cede. Una vez que la paciente se recupera de la sedación, egresa con las indicaciones para la transferencia de embriones y puede realizar sus labores rutinarias.

Recuperación espermática

La obtención de espermatozoides para realizar la FIV-TE se realiza el mismo día de la aspiración folicular y puede ser por masturbación, en caso de que existan espermatozoides en el eyaculado, o por diferentes técnicas de obtención de espermatozoides, en caso que exista una azoospermia (ver cap. 12). Una vez que se tiene la muestra, se prepara en el laboratorio para realizar la FIV-TE, dependiendo del espermatograma previo y de los antecedentes del paciente.



Web Assisted Book

En la página Web www.fertilab.net se puede apreciar el video de una fertilización in vitro.

El Uniform Resource Locator (URL) es el siguiente:

<http://www.fertilab.net/wab>

WAB 20-4

Si el espermograma revela un factor masculino o hay fallas repetidas de FIV-TE se realiza una ICSI. Los gametos se colocan en la incubadora y al día siguiente se observa si ocurrió la fertilización, y al otro, si ocurrió el clivaje, para decidir cuándo se va a realizar la transferencia de embriones.



Web Assisted Book

En la página Web www.fertilab.net se puede apreciar el video de una inyección intracitoplasmática de espermatozoides.

El Uniform Resource Locator (URL) es el siguiente:

<http://www.fertilab.net/wab>

WAB 20-5

Transferencia embrionaria

La transferencia embrionaria (TE) es uno de los pasos más importantes para lograr el éxito del procedimiento, al punto que se ha señalado que una inadecuada técnica podría ser responsable de hasta un 30% de todos los fracasos en reproducción asistida (Mansour and Aboulghar, 2002).

Consiste en la colocación del embrión o los embriones en la cavidad endometrial en el estadio de 2 a 8 células, el segundo o tercer día, o al quinto día, en fase de blastocisto; a diferencia de lo que sucede en forma natural en la cual el embrión llega a la cavidad endometrial en forma de mórula. La decisión del día de la transferencia se debe individualizar de acuerdo a cada paciente y a la experiencia de cada unidad de RA.

Según el Comité de Opinión de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM), los grupos que favorecen la transferencia de blastocistos como técnica de elección en RA, dicen que el procedimiento tiene las siguientes ventajas (ASRM, 2003):

- Reduce la incidencia de embarazo múltiple heterocigótico.
- Permite escoger mejores embriones para la transferencia.

- Hay una mejor sincronización entre embrión y útero para la transferencia.
- Mejora las posibilidades de hacer diagnóstico genético preimplantación.

Sin embargo, de acuerdo con la opinión del comité (ASRM, 2003), los resultados han sido los siguientes:

- En estudios prospectivos realizados al azar la incidencia de embarazos ha sido similar.
- Reduce el número de embriones para congelar, lo cual disminuye la tasa acumulativa de embarazos.
- Los resultados iniciales parecen sugerir una mayor proporción de varones que hembras.
- Debido a que sólo del 40% al 60% de los oocitos fertilizados llegan a etapa de blastocisto, existe el riesgo de no disponer de embriones a la hora de la transferencia.

En vista de estos resultados, las conclusiones del comité de opinión son las siguientes:

- Aunque en algunos centros la transferencia de blastocistos ha dado buenos resultados, es muy temprano para considerar esta técnica como recomendable o de preferencia en RA.
- No están de acuerdo con la opinión de los centros que favorecen la realización del procedimiento en pacientes de edad avanzada, disminución de la reserva ovárica o fracaso repetido previo con técnicas de RA.

Técnica. Con el fin de incrementar las tasas de embarazo y de implantación, al evitar una transferencia difícil, se debe realizar una prueba de transferencia previa al procedimiento. Ésta se puede practicar en tres momentos (Landeras y col., 2002):

- Durante la evaluación ginecológica, antes del inicio de la estimulación ovárica.
- Durante la aspiración folicular.
- Inmediatamente antes de realizar la verdadera transferencia.

Este último caso constituye la práctica más habitual (Sharif et al., 1995); sin embargo, la prueba previa a la estimulación tiene el beneficio de detectar con mucha antelación alteraciones cervicales (estenosis,



trayectos tortuosos, etc.) que se pueden evaluar y corregir mucho antes de la TE. Se ha señalado el beneficio de la dilatación cervical en aquellos casos en los que la transferencia es difícil y ha habido fracaso del procedimiento; ésta se realiza 1 a 3 meses antes, bajo anestesia general, con dilatadores Hegar hasta el número 9 (Prapas et al., 2004).

Previamente a la TE, se realiza una reunión entre los embriólogos, el médico y la pareja, en la que se le informa la cantidad y calidad de los embriones, y se toma la decisión del número que se van a transferir y la posibilidad de congelar el excedente. En el pasado se transferían hasta 5 y 6 embriones (Aller y col., 1991a; Aller y col., 1991b); sin embargo, en la actualidad con el objetivo de disminuir la tasa de embarazos múltiples de alto orden (mayores de 2), se recomienda transferir 2 o 3 embriones, dependiendo de cada paciente y de las características de los mismos. Existen grupos que promueven la transferencia de un solo embrión en mujeres menores de 38 años, en el primer o segundo intento de FIV-TE o ICSI, siempre que tenga una excelente calidad (De Neubourg and Gerris, 2003).

Originalmente, la TE era un procedimiento que se hacía a ciegas y, con el fin de determinar el lugar de la transferencia, se recomendaba la técnica del «toque clínico» (Stephoe and Edwards, 1976) que consistía en introducir el catéter hasta tocar el fondo uterino y retroceder 0,5 cm, para después expeler los embriones. Posteriormente, se recomendó depositar los embriones a una distancia fija de 6 cm a partir del orificio cervical externo, con lo que se logró mejorar sustancialmente la tasa de embarazo (Naaktgeboren et al., 1997; Van de Pas et al., 2003). En la actualidad se sabe que tocar el fondo uterino con el catéter estimula la contractilidad uterina y reduce el porcentaje de éxito (Lesny et al., 1998), además puede producir sangrado endometrial.

La TE se realiza en la misma sala de aspiración bajo las mismas condiciones de antisepsia, sin anestesia o sedación y bajo observación ecográfica con ultrasonido transabdominal; para esto se le indica a la paciente que permanezca sin orinar 2 o 3 horas antes de la transferencia, con lo que se logra una adecuada ventana ecográfica para visualizar el endometrio y se corrige la anteversoflexión uterina que puedan tener algunas pacientes. Esto ha permitido aumentar la tasa de éxito al compararla con la transferencia que se realiza sin guía ecográfica (Buckett, 2003; Coroleu et al., 2000; Sallam and Sadek, 2003). También se ha sugerido el uso de la ecografía transvaginal para guiar la TE, para lo cual se han utilizado catéteres de Wallace o Tefcat

que se introducen a ciegas hasta atravesar el cuello del útero y, posteriormente, se evalúa el lugar de colocación de los embriones con la sonda transvaginal (Woolcott and Stanger, 1997; Anderson et al., 2002; Kojima et al., 2001). Recientemente, se ha usado la ecografía tridimensional durante la TE con lo que se logra una evaluación más precisa de la localización de la punta del catéter dentro de la cavidad uterina (Letterie, 2005).

La visualización ecosonográfica permite una transferencia atraumática porque es posible evaluar el canal cervical y observar el catéter durante la inserción, además se evita tocar el fondo uterino y se asegura la colocación de los embriones en un lugar adecuado de la cavidad uterina. Una vez que la paciente llega a la sala donde se va a realizar la transferencia, se coloca en posición ginecológica, se realiza la valoración con ultrasonido transabdominal y se coloca un espéculo con mucha suavidad, evitando el uso de pinzas para ejercer tracción sobre el cuello uterino porque esto se ha relacionado con la liberación de oxitocina y prostaglandinas e incremento de la contractilidad uterina con la consecuente disminución de la tasa de éxito (Dorn et al., 1999; Mansour and Aboulghar, 2002).

Se realiza el lavado de la vulva y la vagina con agua estéril, luego se seca con una gasa y se extrae parte del moco cervical mediante una cánula de aspiración. Se debe tener cuidado de no realizar este procedimiento de manera enérgica para evitar el sangrado; luego se introduce medio de cultivo dentro del canal cervical con una inyectora de tuberculina desprovista de aguja, con el émbolo desplazado, a fin de aumentar su longitud y facilitar su introducción en la vagina. Luego se seca el excedente con una gasa estéril.

Este procedimiento se realiza porque el moco cervical puede interferir con una exitosa transferencia debido a la posibilidad de atrapar al embrión si recubre la punta del catéter y altera el contacto que debe tener con la superficie endometrial. Asimismo, la presencia de moco en la punta del catéter se relaciona con la retención de los embriones dentro del mismo y quizás aumenta el riesgo de contaminar la cavidad endometrial (Awonuga et al., 1998).

De acuerdo a la experiencia de cada grupo y a las características de cada paciente, se pueden usar diferentes tipos de catéteres de transferencia. En general, existe la tendencia a usar catéteres blandos o ultrablandos, que pueden tener material ecolúcido para visualizarlos mejor. Éstos vienen con una cánula un poco más rígida que se introduce a través del canal cervical

hasta después de pasar el orificio cervical interno; por dentro de esta cánula se introduce el catéter con los embriones en su interior, que previamente ha sido preparado por los embriólogos. El depósito de los embriones dentro de la cavidad endometrial se debe realizar de una manera muy suave y lo ideal es colocarlos a entre 1 y 2 cm del fondo uterino, tratando siempre de evitar tocarlo, con lo cual se aumenta la tasa de embarazos y se disminuye la posibilidad de embarazo ectópico (Pope et al., 2004; Coroleu et al., 2002).

Una vez que los embriones están dentro del útero, se desplaza el catéter 1 o 2 cm hacia afuera y se espera un momento para luego retirarlo completamente de manera muy suave. Se entrega a los embriólogos, quienes verifican que no fueron retenidos y luego se saca el espéculo. La paciente permanece acostada en la sala de transferencia durante 15 a 30 minutos, después de lo cual egresa con la recomendación de guardar reposo durante 2 días.



Web Assisted Book

En la página Web www.fertilab.net se puede apreciar el video de una transferencia de embriones guiada con ultrasonidos.

El Uniform Resource Locator (URL) es el siguiente:

<http://www.fertilab.net/wab>

WAB 20-6

Se ha señalado que las dificultades durante la TE están asociadas con la disminución de las tasas de implantación y de embarazo, así como con un incremento en el porcentaje de embarazos ectópicos (Lesny et al., 1999). En lo posible se debe evitar el sangrado durante el procedimiento porque la presencia de sangre en el catéter disminuye significativamente la tasa de embarazo, a pesar de que es un evento que ocurre en un tercio de las pacientes a las que se les realiza la TE (Kovacs, 1999; Salha et al., 2001; Landeras y col., 2002). En relación con la presencia de sangre en el exterior o interior del catéter, los estudios son controversiales; algunos señalan que la disminución en la tasa de éxito es solamente cuando existe sangre en el exterior, pero otros afirman lo contrario (Goudas et al., 1998).

En relación con el especialista, se han observado claras diferencias de las tasas de embarazo de acuerdo a la habilidad y experiencia de la persona que realiza la transferencia, sobre todo cuando ésta es difícil (Karande et al., 1999; Hearn-Stokes et al., 2000).

Tipos de catéteres. El tipo de catéter utilizado es uno de los aspectos más importantes para la TE (Kovacs,

1999), aunque inicialmente no se le consideraba como determinante en el éxito de la transferencia y se seleccionaba de acuerdo al gusto personal, disponibilidad y costo (Diedrich et al., 1989). Los catéteres de transferencia están hechos de plásticos no tóxicos y/o metal y varían en longitud, calibre y localización de su abertura, además de ser maleables o rígidos. El catéter ideal de transferencia debe ser lo suficientemente suave como para no lesionar el endometrio, pero con la firmeza necesaria para franquear el cuello uterino (Abou-Setta et al., 2005).

Se han dividido en dos grupos de acuerdo a su consistencia:

- Catéteres suaves o blandos: como el de Frydman, hecho de poliuretano con 23 cm de longitud y diámetro externo de 1,53 mm en los últimos 4,5 cm de la punta del catéter. El de Edwards-Wallace®, que se considera un catéter coaxial pues presenta una camisa firme de teflón a través de la cual pasa uno muy suave de silicón donde se cargarán los embriones; puede ser de 18 cm o 23 cm de largo con un diámetro externo de 1,6 mm. El de Cook® Soft-Pass, que también es un catéter coaxial con una camisa de 17 cm y 6,8 Fr y un catéter interno muy suave de 4,4 Fr y 23 cm de largo; y el Gynetics®, que es un catéter de 21 cm de longitud similar en su diseño al de Frydman®.
- Catéteres rígidos: como el Tom-Cat®, que debe su nombre a su uso veterinario en cateterización de vejiga de felino, pero que se modificó para inseminaciones y luego para transferencia de embriones. Es de polietileno y tiene 11,5 cm de longitud. El TDT® (Tight Difficult Transfer), que es coaxial y cuya camisa la constituye un catéter Frydman 4,5 a través del cual se introduce otro muy suave de polietileno. El Rocket Embryo®, tiene un diseño similar al TDT®; y el Gynetics Emtrac-A®, que también es coaxial con una camisa rígida cervical y un catéter interno de 21 cm de longitud.

En una revisión sistemática de trabajos publicados desde 1989 hasta 2003, con el fin de determinar el impacto del tipo de catéter utilizado en la TE (Abou-Setta et al., 2005) se demostró que los catéteres suaves se asocian a una mayor tasa de embarazo que los rígidos. Probablemente esto puede ser explicado por las lesiones encontradas mediante microhisteroscopia en el endocérvix y el endometrio cuando se utilizaron catéteres rígidos durante la prueba de transferencia (Marconi et al., 2003), a diferencia de los catéteres suaves con los que no ocurrieron estas lesiones. Sin embargo, no



todas las experiencias han encontrado diferencias significativas relacionadas con el tipo de catéter (Sallam, 2004).

Aspectos de laboratorio. La forma en la que se cargan los embriones también es importante. Se recomienda usar un volumen de medio de cultivo que no sea superior a 30-40 µl para transportar los embriones, con el fin de reducir la probabilidad de reflujo vaginal y de embarazo ectópico (Woolcott and Stranger, 1998).

En muchos laboratorios, con el fin de marcar visiblemente la posición de los embriones en la punta del catéter y permitir una mejor visión ecográfica durante la TE, se acostumbra a cargarlo de forma tal que la gota de medio de cultivo en la que están los embriones queda flanqueada por burbujas de aire a ambos extremos de la gota (Krampl et al., 1995; Ebner et al., 2001).

Algunos autores recomiendan evitar las burbujas de aire que rodean al embrión porque podrían interferir con la implantación ya que no son un elemento fisiológico del proceso reproductivo. Esto se logra mediante una columna continua de medio de transferencia en el catéter que va desde el émbolo de la inyectora hasta el medio que contiene los embriones en la punta del catéter. Sin embargo, no se han encontrado diferencias significativas en las tasas de implantación y embarazo al comparar estas dos modalidades de TE (Moreno et al., 2004).

Una vez cargado el catéter, se debe considerar la importancia del tiempo que transcurrirá antes de depositar los embriones en el útero porque se ha demostrado que este lapso es determinante para la tasa de implantación, con menos posibilidades de embarazo en aquellos casos en los que se espera más de 120 segundos (Matorras et al., 2004).

Después de realizar la TE, se debe revisar la punta del catéter bajo el microscopio a fin de asegurar que no hayan quedado embriones retenidos, evento que ocurre con una frecuencia muy variable que oscila entre 1,4% y 10% (Tur-Kaspa et al., 1998). Esta complicación es más frecuente cuando la TE es difícil o cuando el catéter está contaminado con moco o sangre.

En estos casos, se puede hacer un nuevo intento de transferencia en forma inmediata o realizarlo en un ciclo posterior, criopreservando los embriones retenidos (Visser et al., 1993). La mayoría de los grupos apoyan la retransferencia inmediata porque se ha demostrado que no afecta los resultados (Noyes et al., 1999; Lee et al., 2004).

Refuerzo de fase lútea

Desde que se comenzaron a usar los agonistas de la GnRH en los ciclos de estimulación ovárica para FIV-TE, se vio la necesidad de indicar medicamentos que produjeran una adecuada transformación endometrial secretora para favorecer la implantación embrionaria. En la actualidad, el refuerzo de fase lútea se realiza prácticamente en todas las pacientes que son sometidas a una FIV-TE, sin importar los medicamentos usados para la estimulación folicular.

Estos medicamentos se inician el mismo día o al día siguiente de la aspiración de oocitos y el más usado es la progesterona, que se puede colocar por vía intramuscular (IM), en dosis de 50 mg diarios; por vía vaginal (VV), en forma de cápsulas o en gel, y cuya dosis varía entre 400 y 800 mg diarios; o por vía oral, que no se recomienda por la baja biodisponibilidad.

Estudios comparativos de las rutas de administración señalan que las tasas de éxito son semejantes por VV que por IM, aunque con esta última se obtienen mayores niveles séricos de progesterona. Sin embargo, cuando se analizan los niveles de progesterona y los cambios histológicos en el endometrio, se observa que la VV produce una adecuada transformación endometrial; lo que se explica por el llamado «primer paso uterino», que permite que la progesterona actúe más sobre el endometrio y tenga menos efectos sistémicos. Otra ventaja de la VV radica en que es mejor tolerada por la paciente porque las inyecciones IM son dolorosas (Tavaniotou et al., 2000).

Otros medicamentos usados son la gonadotropina coriónica humana (HCG), vía intramuscular, en dosis de entre 5.000 y 10.000 UI semanales, o la HCG recombinante vía SC, en dosis de entre 250 y 500 UI a la semana. Con este medicamento se logran tasas de embarazos semejantes a las obtenidas cuando se usa la progesterona, pero tienen el inconveniente de aumentar la posibilidad de síndrome de hiperestimulación ovárica, por lo que no se debe usar en pacientes en las que se sospeche que puedan desarrollarlo (ver cap. 17). También se ha usado el refuerzo con estrógenos, en conjunto con la progesterona, para mejorar la calidad endometrial en el refuerzo de fase lútea; el utilizado con mayor frecuencia es el 17 β-estradiol, por vía oral, en dosis de 400 a 600 mg diarios (Pritts and Atwood, 2003).

El mismo día de inicio de la progesterona o la HCG, se indican 16 mg diarios de metilprednisolona por 5 días, a las 8:00 am, con el objetivo de disminuir la res-

puesta inmunológica del endometrio a los embriones que se van a transferir (Polak de Fried et al., 1993).

En pacientes que reciben progesterona, se realiza una determinación cuantitativa de HCG en sangre a los 12 a 14 días de la transferencia; si resulta positiva, se mantiene el tratamiento hasta completar las 7 semanas de embarazo. Si resulta negativa, se suspende el tratamiento y se recomienda esperar por lo menos 2 meses para realizar un nuevo procedimiento; en estos casos es de gran importancia informar a la pareja de las posibles causas de fallo del tratamiento y apoyarla para realizar un nuevo intento. En pacientes que reciben HCG como refuerzo de fase lútea, no se realiza prueba de embarazo porque puede resultar en un falso positivo; en estos casos, se recomienda realizar un ultrasonido transvaginal a las 3 semanas de haber realizado la transferencia embrionaria.

Reposo posterior a la transferencia de embriones

La necesidad de reposo o disminución de la actividad en las horas o incluso días posteriores a la transferencia preocupa tanto al médico como a la paciente. En una encuesta a mujeres a las que se les había realizado la TE, se encontró que la mayoría reducía considerablemente su actividad en las dos semanas siguientes al procedimiento, a pesar de que su médico aconsejaba reiniciar su rutina diaria lo antes posible. Estas pacientes intentaban caminar más lento, evitaban subir escaleras y reducían su actividad social (Su et al., 2001).

Sin embargo, la mayoría de los estudios señalan que no existen diferencias entre mantener a la paciente acostada una hora o menos después de la transferencia o indicar reposo absoluto durante 24 horas; incluso se ha sugerido que si la paciente vuelve a su ritmo de vida habitual lo antes posible, disminuye la ansiedad y podría aumentar la tasa de éxito (Amarin and Obeidat, 2004; Botta and Grudzinskas, 1997).

Actividad sexual

Se han relacionado los efectos que podrían tener las prostaglandinas presentes en el semen y las producidas por el estímulo sexual en el cuello uterino, con los resultados de la FIV. Los resultados indican que no parecen existir fundamentos importantes para contraindicar las relaciones sexuales luego de la TE; algunos autores incluso han encontrado un incremento en las tasas de implantación y la viabilidad de los embriones en pacientes expuestas a plasma seminal (Tremellen et al., 2000).

CRIOPRESERVACIÓN DE EMBRIONES

La criopreservación de embriones es un procedimiento de rutina en la mayoría de las unidades de RA cuyos resultados han mejorado notablemente desde sus inicios, al punto que en la actualidad existen unidades en las que la tasa de embarazos en los ciclos de congelación-descongelación es similar a la de los ciclos en fresco (Avery, 1999).

Entre las ventajas del uso de esta técnica se encuentran las siguientes:

- Mejorar el potencial de concepción por cada ciclo de FIV-TE.
- Prevenir la pérdida de los embriones excedentes.
- Disminuir la cantidad de embriones que se transfieren, con lo que se disminuye la posibilidad de embarazos múltiples.
- Prevenir el síndrome de hiperestimulación ovárica, porque en pacientes en los que se sospeche que lo van a desarrollar, no se indica la HCG y no se transfieren embriones frescos.
- Congelar estos embriones en caso de pacientes que van a recibir quimio o radioterapia.
- Mejorar la sincronización entre donante y receptora, en caso de donación de óvulos.

El estadio en el que se deben congelar los embriones es controversial, puede ser en estadio de pronúcleo, en estadio de 8 células y en estadio de blastocisto. Los más usados son los dos primeros, pero la escogencia dependerá de cada paciente y de la experiencia del laboratorio de RA (Byrd, 2002). En FERTILAB, la más usada es la congelación en estadio de 6 a 8 células; cuando se ha determinado que todos los embriones se van a congelar, como sucede en los casos en que se sospeche que la paciente puede desarrollar el SHO, se congelan en estado de pronúcleo.

La TE congelados se puede realizar en un ciclo natural, que se recomienda en mujeres jóvenes con ciclos menstruales regulares. Se le indica a la paciente que acuda a la consulta el día 10 del ciclo y desde ese momento se le realiza monitoreo con ultrasonido, estradiol, progesterona y LH séricos. Los embriones se transfieren al tercer día de que ocurre el pico de LH y las pacientes no necesitan refuerzo de fase lútea. No se han señalado diferencias estadísticamente significati-



vas en relación con las tasas de embarazo cuando se realiza la TE en ciclos naturales o programados con estradiol y agonistas de la GnRH (Queenan et al., 1994).

Debido a que se puede realizar un mejor control del momento de la transferencia, a la mayoría de las pacientes se les realiza en ciclos programados; para esto se les indica los agonistas de la GnRH desde el día 21, 22 o 23 del ciclo anterior, semejante a cuando se realiza un protocolo largo de estimulación de la ovulación (ver cap. 17). Después de 10 a 14 días de tratamiento, se hace una valoración con ultrasonido y estradiol y progesterona séricos, para corroborar que ocurrió la deprivación hormonal. Entonces se inicia el tratamiento con

valeraniato de estradiol, que puede ser por vía transdérmica o por vía oral, como se aprecia en la tabla 20-3.

Se comienza con dosis bajas del estrógeno y se van subiendo cada 4 días, hasta 3 niveles; se recomienda iniciar el refuerzo de fase lútea con progesterona, cuando se observa el endometrio trilaminar de 6 mm o más y el nivel de estradiol sérico es de más de 200 µg/ml. Al tercer día de tratamiento con progesterona se realiza la transferencia embrionaria y se mantienen las dosis de progesterona y estradiol hasta que se realiza la prueba de embarazo o el ultrasonido para detección de estructuras fetales.

Tabla 20-3.
Presentaciones de estrógenos usados en la transferencia de embriones congelados.

Nombre comercial	Vía de administración	Dosis (niveles)
Climaderm® o Estraderm®	Subcutánea	1 ^{er} nivel: 2 parches 2 ^{do} nivel: 4 parches 3 ^{er} nivel: 6 parches
Progynova®	Oral	1 ^{er} nivel: 2 mg 2 ^{do} nivel: 4 mg 3 ^{er} nivel: 6 mg
*Estrogel®	Subcutánea	1 ^{er} nivel: 2 aplicaciones 2 ^{do} nivel: 4 aplicaciones 3 ^{er} nivel: 6 aplicaciones

*En experimentación

VARIANTES DE LA FERTILIZACIÓN IN VITRO

Debido a que la tasa de embarazos con la FIV-TE era muy baja cuando se iniciaron estos procedimientos (Aller et al., 1986c), se desarrollaron otras técnicas con el fin de mejorarlas. La más usada de todas es la transferencia intratubárica de gametos (GIFT), en la que se colocan los gametos en la región ampular de la trompa mediante laparoscopia, para que la fertilización ocurra en el sitio natural de la trompa (fig. 20-6). De acuerdo al estadio de desarrollo embrionario en que se realice el procedimiento, han surgido modificaciones como la transferencia de embriones en estadio de pronúcleo (PROST), en estadio de cigote (ZIFT) o en estadio de embrión de 6 a 8 células (TET) (Rowell and Braude, 2003).

La GIFT es una técnica que fue ampliamente aceptada en la década de los años 80, pero que hoy en día no se usa con frecuencia en las diferentes unidades de RA porque requiere una laparoscopia y que las trompas sean normales. La FIV-TE es un procedimiento sencillo, con muy poco riesgo quirúrgico y con alta tasa de éxito.

En la actualidad, la principal indicación de la GIFT es en parejas con infertilidad de causa desconocida (ver cap. 7), en las que la laparoscopia puede ser diagnóstica y terapéutica (Aller y col., 1986c). Otras indicaciones de este procedimiento se pueden apreciar en la tabla 20-4.

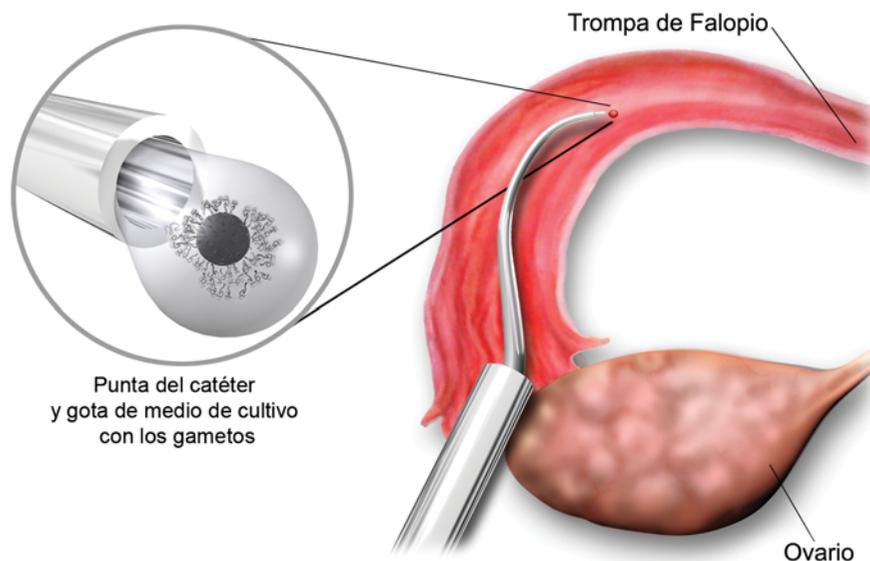


Figura 20-6.
Técnica de la GIFT.

La preparación de la pareja para la GIFT es igual que la que se hace para la FIV-TE; sin embargo, la recuperación oocitaria se puede realizar por ultrasonido transvaginal, antes de la laparoscopia, con lo que se ha señalado mayor cantidad de oocitos obtenidos porque se pueden visualizar los folículos que están en la parte más profunda de los ovarios (Dluigi et al., 1997); o durante la laparoscopia, con una aguja de punción especialmente diseñada para esto.

Tabla 20-4.
Indicaciones de la GIFT.

- Adherencias pélvicas no relacionadas con enfermedad inflamatoria pélvica
- Endometriosis
- Infertilidad por factor cervical
- Infertilidad oligoanovulatoria
- Infertilidad de causa desconocida
- Principios religiosos

(Sinnock and Penzias, 2002).

Una vez obtenidos los oocitos, se realiza la canulación de la trompa con un catéter que contiene los espermatozoides previamente preparados, los oocitos y medio de cultivo; se colocan los gametos en la región ampular y luego se retiran todos los instrumentos del equipo de laparoscopia (fig. 20-7). La cantidad de oocitos transferidos va a depender de las característi-

cas de cada paciente, en general no se recomienda transferir más de tres, para disminuir la posibilidad de embarazo múltiple de alto orden.

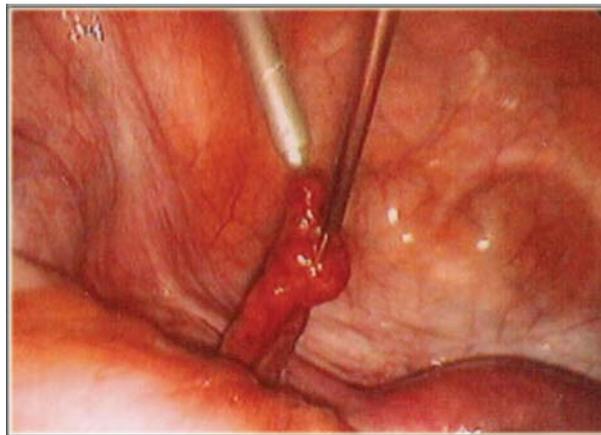


Figura 20-7.
Transferencia intratubárica de gametos.

ÚTERO SUBROGADO

Ha sido aceptado como una forma de solucionar los problemas de infertilidad en mujeres que no pueden llevar el embarazo en su útero. A pesar de que su práctica está prohibida en muchos países, existen otros como Inglaterra y en ciertos estados de Estados Unidos, en los que representa una opción terapéutica antes de la adopción (Brinsden, 2003). En algunos países latinoamericanos el hijo es legalmente de la madre que lo pare (madre biológica); por lo que la práctica del útero subrogado representa un problema legal.



En este procedimiento se utiliza el útero de una mujer, que se denomina receptora, y los gametos de una pareja, que se denomina donante. A la receptora se le van a transferir el o los embriones, producto de la FIV-TE de los óvulos y espermatozoides de los donantes, por lo que el embarazo va ser llevado a término por la receptora, quien después del nacimiento se lo entregará a la pareja de donantes que serán sus padres genéticos y sociales (BMA, 1987).

Entre las principales indicaciones del útero subrogado se encuentran las siguientes:

- Pacientes sin útero, pero con uno o ambos ovarios funcionando. Éstas incluyen mujeres con ausencia congénita de útero o aquéllas a las que se les practicó una histerectomía.
- Mujeres con pérdidas fetales a repetición, en las que la posibilidad de llevar un embarazo a término es muy remota. En este grupo se pueden considerar aquellas parejas con fallos repetidos de FIV-TE.
- Mujeres que padecen alguna enfermedad que les contraindica salir embarazadas, pero cuyo pronóstico de vida a largo plazo es adecuado.

En países en los que esta práctica está permitida es mucho más frecuente que la receptora no sea conocida por los donantes; sin embargo en la tercera parte de los casos la receptora es un familiar (Brinsden, 2003). Antes de realizar este procedimiento, se deben practicar varias entrevistas con la pareja donante y con la receptora, en la que se debe incluir la ayuda psicológica y la valoración por el comité de ética del hospital donde se va a realizar y donde se va a atender el parto.

El procedimiento se realiza de igual manera que cuando se prepara a una paciente para una FIV-TE convencional, y a la receptora se le hace la preparación endometrial de manera similar a la que se lleva a cabo cuando se practica una ovodonación (ver cap. 21).

TASAS DE ÉXITO

Las tasas de éxito en los procedimientos de FIV-TE se pueden señalar en relación con los ciclos iniciados, con los ciclos en que hubo recolección de óvulos o en los que hubo transferencia de por lo menos un embrión, etc. Los criterios de la Red Latinoamericana de Reproducción Asistida para valorar los resultados de un centro de RA son los siguientes (REDLARA, 2002):

- Ciclo iniciado: es un ciclo de RA en el que una mujer recibe estimulación ovárica o monitorización en el

caso de un ciclo espontáneo, independiente de si se intenta o consigue la aspiración folicular.

- Ciclo cancelado: es un ciclo de RA en el que se inicia estimulación ovárica o monitorización con la intención de completar un tratamiento de RA, pero se cancela antes de la aspiración folicular. En el caso de tratarse de embriones descongelados, se cancela antes de la transferencia.
- Ciclo aspirado: en un ciclo iniciado de RA en el que uno o más folículos son punzados y aspirados, independientemente de si se obtienen o no oocitos.
- Embarazo clínico: corresponde a un embarazo que es evidenciado en forma clínica o por ultrasonografía (visualización ultrasonográfica de un saco gestacional). Incluye al embarazo ectópico. La presencia de múltiples sacos gestacionales en una misma paciente se considera un solo embarazo clínico.
- Embrión: es el producto de la concepción desde el momento de la fecundación hasta el fin del período embrionario, 8 semanas después de la fecundación (el concepto de preembrión o *conceptus* en división ha sido reemplazado por embrión).
- Aborto espontáneo: es la pérdida espontánea de un embarazo clínico antes de completar 20 semanas de edad gestacional. Si se desconoce la edad gestacional, el producto de la concepción debe pesar 500 gramos o menos.
- Embarazo ectópico: es el embarazo en el que la implantación ocurre fuera de la cavidad uterina.
- Edad gestacional: es la edad de un embrión o feto, que se calcula agregando 14 días (2 semanas) al número de semanas completadas desde el momento de la fertilización.
- Mortinato: nacimiento en que el feto de 20 o más semanas de edad gestacional no presenta signos de vida una vez que es expulsado o removido del canal de parto. Los mortinatos se cuentan como eventos únicos (p.e., los mortinatos de mellizos o triples se cuentan como uno).
- Nacido vivo: es el feto que nace con signos de vida después de haber completado el parto y ser separado de su madre y que ocurre una vez completadas las 20 semanas de gestación en adelante. Los partos de mellizos, trillizos, etc., se consideran como un solo evento.

- Mortalidad neonatal: muerte del recién nacido dentro de los primeros 28 días de vida.
- Mortalidad neonatal precoz: muerte de un recién nacido dentro de los primeros 7 días posteriores al parto.

El embarazo bioquímico, que es cuando solamente la β HCG es positiva y no se ve ninguna estructura embrionaria con el ultrasonido, está en desuso por la elevada tasa de pruebas positivas en ausencia de embarazo. La forma más exacta de medir el éxito de una unidad de RA es el llamado «niño en casa», que mide el número de parejas que se someten a una FIV-TE y se llevan, por lo menos, un bebé vivo a su casa (Rowell and Braude, 2003).

Los resultados globales de un determinado programa dependen de un gran número de factores que pueden influir de manera importante. Así, existen grupos que no aceptan realizar una FIV-TE con sus propios óvulos en mujeres mayores de 37 años; por tanto, realizan siempre ovodonación en este grupo etario y su tasa de embarazo es mucho mejor que los que realizan el procedimiento independientemente de la edad. Por otro lado, existen grupos que eligen la política de realizar procedimientos solamente en ciclos espontáneos

o transferir muy pocos embriones, para evitar los embarazos múltiples, éstos tendrán menor tasa de embarazo que los que transfieren mayor número de embriones (Pandian et al., 2004).

El porcentaje de éxito disminuye considerablemente con la edad de la mujer. Desde este punto de vista, la FIV es sólo una demostración de cuán baja es la tasa de fertilidad en las mujeres al final de su vida reproductiva.

Una mujer de 40 años no sólo tiene estadísticamente la mitad de posibilidades de éxito que una mujer de 30, sino que además, una vez de cada dos, el embarazo terminará en un aborto espontáneo (Sharma et al., 1988).

FERTILAB inició sus primeros procedimientos de RA en 1985, o sea que hasta la fecha ha acumulado una experiencia excelente que se puede ver reflejada en sus resultados estadísticos, cuando se comparan con el resultado promedio de los nacidos por transferencia señalados por la Asociación Americana de Medicina Reproductiva (ASRM), la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) y la Red Latinoamericana de Reproducción Asistida (REDLARA) (fig. 20-8).

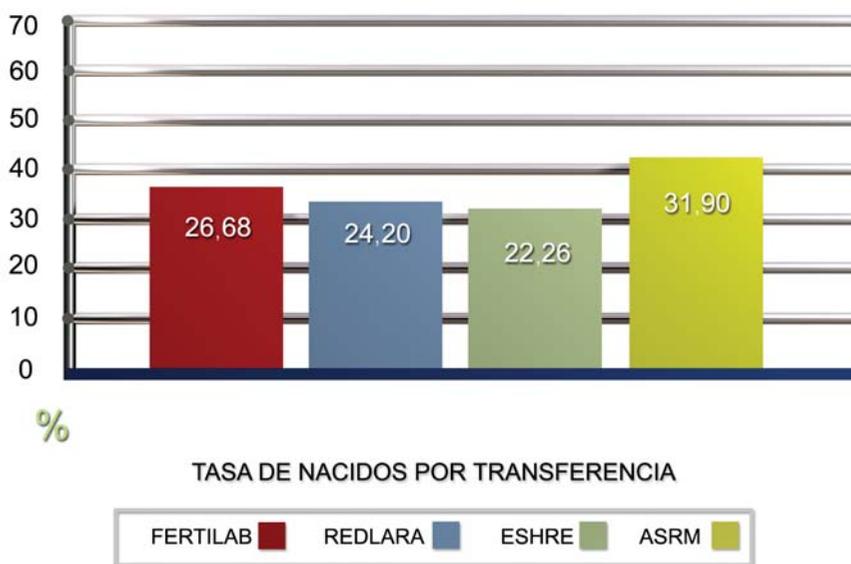


Figura 20-8. Tasa de nacido por transferencia en FERTILAB y varias instituciones internacionales.

(Datos de FERTILAB, 2001-2004; REDLARA, 2001; ESHRE, 2001; ASRM, 2001).



Las tasas de embarazo clínico varían mucho dependiendo de la edad de la mujer, como se observa en la tabla 20-5. Se incluyen solamente los ciclos cuando se transfirieron embriones frescos sin ovodonación; se debe señalar que la ASRM y la REDLARA son sociedades que agrupan múltiples unidades de RA y que los resultados son el promedio de todas ellas, en éstos se incluyen unidades con los mejores y los peores resultados.

Tabla 20-5.
Tasa de embarazo clínico por grupos etarios.

Edades	ASRM	REDLARA	FERTILAB
Menos de 35 años	41,0%	33,5%	39,5%
35 a 39 años	31,7%	26,9%	29,6%
40 años o más	16,4%	17,3%	16,3%

(ASMR, 2001; REDLARA, 2001; FERTILAB, 2001).

Las tasas de éxito también varían según la causa de la infertilidad; hace algunos años la principal indicación para la FIV-TE era el factor tuboperitoneal y ésta era la que tenía mayor tasa de éxitos; sin embargo, en la medida en que los resultados han mejorado, el procedimiento se ha usado en mayor número de patologías con resultados semejantes a los señalados cuando el factor es sólo tubárico.

Antes de la introducción de la ICSI, el factor que tenía menor tasa de éxito era el masculino; sin embargo, esto se ha modificado debido a que con este procedimiento es muy poco probable que no ocurra la fertilización. En la tabla 20-6 se pueden observar las tasas de embarazo clínico de acuerdo a cada patología, cuando se transfirieron embriones frescos y no se incluye ovodonación.

Tabla 20-6.
Tasa de embarazo clínico de acuerdo a la causa de la infertilidad.

Factor	ASRM *	REDLARA	FERTILAB
Tubárico	27,5%	30,9%	28,5%
Otros femeninos	25,0%	27,0%	28,0%
Masculino	32,0%	32,1%	33,5%
Múltiple	24,8%	25,7%	26,6%
Inexplicado	28,5%	31,3%	31,0%

*La tasa de la ASRM es por nacido vivo.

(ASRM, 2001; REDLARA, 2001; FERTILAB, 2001).

Otro factor de gran importancia es la cantidad de embriones transferidos, porque mientras más se transfieren mayor es la tasa de embarazos; esto ha traído como consecuencia que aumente considerablemente la cantidad de embarazos múltiples, con todas las complicaciones inherentes que pueden poner en peligro la vida y la salud de la madre y de los fetos; y representar una carga para la pareja y la sociedad. En la actualidad, la tendencia de las diferentes sociedades del mundo es recomendar estrategias que disminuyan la cantidad de embriones para transferir, con lo que se trata de mantener la tasa de embarazo pero se evita la alta tasa de múltiples, sobre todo en mujeres menores de 35 años. En la tabla 20-7, se pueden observar las tasas de embarazo clínico de acuerdo al número de embriones frescos transferidos sin incluir ovodonación.

Tabla 20-7.
Tasa de embarazo clínico de acuerdo al número de embriones transferidos.

Embriones	ASRM*	REDLARA	FERTILAB
Uno	11,3%	11,4%	11,6
Dos	37,2%	24,1%	27,1%
Tres	36,7%	31,8%	41,6%
Cuatro	32,5%	39,0%	38,9%
Cinco	28,0%	38,1%	28,7%

*La tasa de la ASRM es por nacido vivo.

(ASRM, 2001; REDLARA, 2001; FERTILAB, 2001).

La congelación de embriones es una herramienta usada en la mayoría de las unidades de RA que ha permitido disminuir la cantidad de embriones frescos para transferir y brindar una nueva oportunidad a la pareja de salir embarazada sin tener que realizar la aspiración folicular. Con el advenimiento de nuevas técnicas de congelación y descongelación de embriones, la tasa de embarazo ha mejorado desde un 1-5% de éxito que se tenía en los inicios hasta un 20-25% que se observa en la actualidad (CDC, 2001).

COMPLICACIONES

Cualquier procedimiento quirúrgico puede presentar complicaciones, afortunadamente la FIV-TE es un procedimiento con escasos riesgos para la paciente. Las complicaciones son muy poco frecuentes, y se pueden clasificar en las relacionadas con la estimulación, con el procedimiento y con el resultado del ciclo (Bopp and Adaniya, 2002).

Relacionadas con la estimulación

Éstas incluyen las reacciones a los medicamentos, que se presentan con muy poca frecuencia, y el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), que puede ser leve, moderado y severo; este último se presenta en 1-2% de los ciclos y su prevención y tratamiento se analizan en el capítulo 17 (Telles, 2005).

Relacionadas con el procedimiento

Debido a que la FIV-TE es un procedimiento quirúrgico que generalmente se realiza con sedación y en la que existe invasión de los órganos pélvicos, se pueden presentar las siguientes complicaciones (Evers et al., 1988):

- Reacciones anestésicas como náuseas y vómitos, reacciones medicamentosas, hipertermia maligna, obstrucción y lesiones de vías aéreas y neumonía por aspiración.
- Lesiones traumáticas de órganos como perforación intestinal, sangrado por laceración de vasos sanguíneos y hemorragia ovárica.
- Complicaciones postoperatorias como abscesos ováricos, piosálpinx, endometritis, torsión ovárica y hematoma pélvico.

Relacionadas con el resultado del procedimiento

Entre las complicaciones relacionadas con el resultado del procedimiento se encuentra el embarazo múltiple, que ocurre aproximadamente en el 25% de los casos y constituye la complicación más frecuente (Pinborg et al., 2004).

Debido a que es un embarazo de alto riesgo y se puede asociar a patologías que comprometen el bienestar materno y fetal como la prematuridad, abortos e hipertensión inducida por el embarazo, entre otras, se ha logrado mejorar la calidad de los embriones en el laboratorio, con lo que se ha disminuido el número para transferir, manteniendo igual la tasa de embarazos, pero disminuyendo la frecuencia de múltiples. En la actualidad, lograr embarazos múltiples de alto orden no se considera un éxito del procedimiento sino un fracaso.

Otra complicación es el embarazo ectópico, que ocurre en el 3% de los casos y se ha asociado a la distancia desde el fondo uterino en la que se colocan los embriones durante la transferencia (Milki and Jun, 2003).

Esta incidencia ha disminuido con el tiempo debido a la mayor cantidad de casos en los que se practica una FIV-TE y no existe un factor tuboperitoneal, a que en la actualidad se recomienda realizar la salpingectomía en pacientes con hidrosálpinx severo y a que se ha mejorado la técnica de transferencia de embriones (Roest et al., 1996).

Se ha señalado que la incidencia de embarazo heterotópico, que es cuando existe uno intrauterino y uno ectópico, es mayor en pacientes en las que se les realiza una FIV-TE, que en las que salen embarazadas espontáneamente. En estos casos, se recomienda la inyección de metotrexate o de cloruro de potasio dentro del saco gestacional, con lo que se logra la desaparición del embarazo ectópico sin alterar el intrauterino (Perez et al., 1993).

SEGURIDAD

Los primeros estudios que compararon los niños concebidos por TRA con niños concebidos espontáneamente fueron publicados a final de la década de los años 80 y principio de los años 90; o sea, 15 años después que se realizó la primera FIV (Lancaster, 1987; Tan et al., 1992). A pesar de que éstos mostraron un aumento en la tasa de anomalías congénitas, presentaban grandes defectos estadísticos que dificultaron su interpretación.

Trabajos recientes en los que se evaluaron a los niños concebidos tanto por FIV-TE como por ICSI han señalado que éstos presentan 1.3 más de riesgo relativo de sufrir anomalías congénitas que los que se conciben por vía natural (Hansen et al., 2005). Sin embargo, la mayoría de los estudios presentan alguno de los siguientes problemas, que dificultan su interpretación (Buckett and Tan, 2005):

- Muchos de los datos y registros descriptivos usados para determinar las anomalías congénitas en los niños producto de TRA y la población control tienen criterios diagnósticos inconsistentes.
- Existen muchas variables usadas en las TRA que pudieran ser responsables del desarrollo de anomalías congénitas. Éstas incluyen los múltiples protocolos de estimulación ovárica, los medios usados para la recolección de oocitos y el cultivo embrionario, el uso de la ICSI, así como de otras técnicas de micromanipulación y cultivo, y los diferentes protocolos de refuerzo de fase lútea.



- La gran heterogeneidad de la población de padres que se someten a TRA.

No se sabe con exactitud si este leve aumento en la tasa de malformaciones congénitas encontrada recientemente, se debe a los procedimientos en sí o a la alteración de la fertilidad que presentan estas parejas.

En relación con la criopreservación de gametos y embriones, no se ha encontrado aumento en la tasa de malformaciones congénitas en los niños concebidos por estas técnicas cuando se comparan con los que son producto de gametos o embriones frescos (Lansac and Royere, 2001; Aytöz et al., 1999).

RESUMEN

La fertilización in vitro con transferencia de embriones (FIV-TE) es una técnica de reproducción asistida (TRA) que se inició en 1978 y que ha logrado en poco tiempo los mayores avances dentro de las diferentes ramas de la ciencia y la tecnología; al punto que se piensa que durante este siglo se podrán tratar enfermedades de origen genético, que en la actualidad son incurables, antes que ocurra la implantación del embrión.

Con el empleo de estas técnicas se puede decir que prácticamente ninguna pareja puede dejar de salir embarazada, inclusive sin tener ovarios, útero o espermatozoides y aun después de la menopausia en la mujer. Sin embargo, no son efectivas en todos los casos y tanto el equipo médico como las pacientes deben conocer las limitaciones de los procedimientos y estar concientes de que con frecuencia se requieren varios intentos para lograr el éxito.

En la actualidad, el procedimiento se realiza de manera ambulatoria y con sedación lo que ha permitido disminuir los costos y hacerlo menos complicado y doloroso para la paciente porque no requiere hospitalización. También se han mejorado notablemente las tasas de éxito y se han desarrollado mejores técnicas para congelar los embriones excedentes, lo cual ha permitido disminuir la tasa de embarazos múltiples, que es la principal complicación.

A pesar de que el procedimiento es muy seguro, debe ser realizado por personal médico y paramédico especialmente entrenado y con experiencia en el área, para lograr una adecuada tasa de embarazos y evitar las posibles complicaciones.

Tanto el personal como los equipos deben estar constantemente actualizándose con el fin de brindar a la pareja la mejor posibilidad para lograr la tan ansiada meta de ser padres.

Durante el procedimiento es de gran importancia establecer una adecuada relación médico-paciente, que permita a la pareja sentir el apoyo de toda la unidad de RA para poder enfrentar juntos tanto los éxitos como los fracasos de cada procedimiento, y cuando ocurren estos últimos aclarar todas las dudas e interrogantes antes de realizar un nuevo intento.

A pesar de que estudios recientes han señalado un leve aumento en la tasa de malformaciones congénitas en los niños concebidos mediante técnicas de reproducción asistida (TRA), hacen falta mejores evaluaciones estadísticas que corroboren esos resultados.

REFERENCIAS

- ABOU-SETTA A, AL-INANY H, MANSOUR R, SEROUR G, ABOULGHAR M (2005). Soft versus firm embryo transfer catheters for assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*; 20(11):3114-3121.
- ALLER J (2000b). Técnicas de reproducción asistida (TRA) en Venezuela. Aspectos históricos y estadísticos. Resumen del XVII Congreso Nacional de Obstetricia y Ginecología. Caracas: I Congreso Bolivariano de Obstetricia y Ginecología.
- ALLER J, BARANY A, DEL GIUDICE M, FARO I (1986a). Laparoscopia en la fertilización in vitro. *Rev Obstet Ginecol Venezuela*; 46:58.
- ALLER J, BARANY A, DEL GIUDICE M, FARO I (1986b). Técnicas de superovulación en fertilización in vitro. *Rev Obstet Ginecol Venezuela*; 46:61.
- ALLER J, BARANY A, DEL GIUDICE M, VIANELLO F, FARO I (1986c). The in vitro fertilization program in a developing country-Venezuela. *J In Vitro Fert Embryo Transf*; 3(5):333-335.
- ALLER J, DEL GIUDICE M, BARANY A, VIANELLO F, FARO I (1986d). Fertilización in vitro y transferencia de embriones: primera experiencia nacional. *Rev Obstet Ginecol Venez*; 46:51.
- ALLER J, DEL GIUDICE M, BARANY A, VIANELLO F, FARO I, RECOVER P (1977). Transferencia intratubaria de gametos: primera experiencia nacional. *Rev Obstet Ginecol Venez*; 47:85-88.
- ALLER J, DEL GIUDICE M, BARANY A, VIANELLO F, FARO I, RECOVER P (1987). Fertilización in vitro y transferencia



- de embriones: segunda fase, 1986. *Rev Obstet Ginecol Venezuela*; 47:89.
- ALLER J, DEL GIUDICE M, BARANY A, VIANELLO F, PALACIOS A, BRICEÑO E, RECOVER P, GARCÍA E, HUELGA M (1991a). Experiencia con 233 casos de Fertilización In Vitro y Transferencia de Embriones (FIV-TE). *Rev Obstet Ginecol Venezuela*; 51:23.
- ALLER J, DEL GIUDICE M, BARANY A, VIANELLO F, PALACIOS A, BRICEÑO E, RECOVER P, GARCÍA E, HUELGA M (1991b). Experiencia con 269 casos de Transferencia Intratubaria de Gametos (GIFT). *Rev Obstet Ginecol Venezuela*; 51:29.
- ALLER J, PAGÉS G, MARTELL A, ALLER B, RASINES M, JIMÉNEZ R, ROSALES J, FAJARDO H, GARCÍA L (2000a). Experiencia con técnicas de reproducción asistida. Análisis de las primeras 1.000 transferencias. Resumen del XVII Congreso Nacional de Obstetricia y Ginecología. Caracas: I Congreso Bolivariano de Obstetricia y Ginecología.
- AMARIN Z, OBEIDAT B (2004). Bed rest versus free mobilisation following embryo transfer: a prospective randomized study. *BJOG*; 111(11):1273-1276.
- ANDERSON R, NUGENT N, GREGG A, NUNN S, BEHR B (2002). Transvaginal ultrasound-guided embryo transfer improves outcome in patients with previous failed in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril*; 77(4):769-775.
- ASCH R, ELLSWORTH L, BALMACEDA J, WONG P (1984). Pregnancy after translaparoscopic gamete intrafallopian transfer. *Lancet*; 2(8410):1034-1035.
- ASRM (2004c). Practice Committee Report. A Committee Opinion. Blastocyst Production and Transfer in Clinical Assisted Reproduction. *Fertil Steril*; 82(4):S149-S150.
- ASRM (2004b). Preimplantation genetic diagnosis. The American Society for Reproductive Medicine. Practice Committee. *Fertil Steril*; 82(1):S120-S122.
- ASRM (2004a). The role of assisted hatching in in vitro fertilization: a review of the literature. The American Society for Reproductive Medicine. Practice Committee. *Fertil Steril*; 82(1):S164-S165.
- ASRM (2001). American Society of Reproductive Medicine. <http://www.cdc.gov/reproductivehealth/ART01/index.htm>
- AVERY S (1999). Embryo cryopreservation. In: BRINDEN P (ed.). *In vitro fertilization and assisted reproduction*. UK: Parthenon Publishing Group Ltd.
- AWONUGA A, NABI A, GOVINDBHAI J (1998). Contamination of embryo transfer catheter and treatment outcome in in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet*; 15(4):198-201.
- AYTOZ A, VAN DEN ABBEEL E, BONDUELLE M, CAMUS M, JORIS H, VAN STEIRTEGHEM A, DEVROEY P (1999). Obstetric outcome of pregnancies after the transfer of cryopreserved and fresh embryos obtained by conventional in-vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod*; 14(10):2619-2624.
- BASKET T (1998). Eponyms and names in obstetrics and gynaecology. *RCOG Press*.
- BMA (1987). *Changing conceptions of motherhood. The practice of surrogacy in Britain*. London: British Medical Association Publication.
- BOPP B, ADANIYA G (2002). In vitro fertilization in office setting. In: SEIFER D, COLLINS R (eds.). *Office-Based Infertility practice*. New York: Springer-Verlag, Inc.
- BOTTA G, GRUDZINSKAS G (1997). Is a prolonged bed rest following embryo transfer useful? *Hum Reprod*; 12(11):2489-2492.
- BRINDEN P (1999). Oocyte recovery and embryo transfer techniques for in vitro fertilization. In: BRINDEN P (ed.). *In vitro fertilization and assisted reproduction*. UK: Parthenon Publishing Group Ltd.
- BRINDEN P (2003). Gestational surrogacy. *Hum Reprod Update*; 9(5):483-491.
- BUCKETT W (2003). A meta-analysis of ultrasound-guided versus clinical touch embryo transfer. *Fertil Steril*; 80(4):1037-1041.
- BUCKETT W, TAN S (2005). Congenital abnormalities in children born after assisted reproductive techniques: how much is associated with the presence of infertility and how much with its treatment? *Fertil Steril*; 84(5):1318-1319.
- BUSTER J, BUSTILLO M, THORNEYCROFT I (1983). Non-surgical transfer of in vivo fertilised donated ovum to an infertility patient. *Lancet*; 1:816.
- BYRD W (2002). Cryopreservation, thawing, and transfer of human embryos. *Semin Reprod Med*; 20(1):37-43.
- CDC NATIONAL CENTER FOR CHRONIC DISEASE PREVENTION AND HEALTH PROMOTION (2003). Assisted Reproductive Technology success rates 2001. *National survey an fertility clinics reports*.
- COLLINS J, HUGHES E (1995). Pharmacological interventions for the induction of ovulation. *Drugs*; 50(3):480-494.
- COROLEU B, BARRI P, CARRERAS O, MARTÍNEZ F, PARRIEGO M, HERETER L, PERERA N, VEIGA A, BALASCH J (2002). The influence of the depth of embryo placement into the uterine cavity on implantation rates after IVF: a controlled, ultrasound-guided study. *Hum Reprod*; 17:341-346.
- COROLEU B, CARRERAS O, VEIGA A, MARTELL A, MARTINEZ F, BELIL I, HERETER L, BARRI P (2000). Embryo transfer under ultrasound guidance improves pregnancy rates after in-vitro fertilization. *Hum Reprod*; 15(3):616-620.
- DAFOPOULOS K, GRIESINGER G, SCHULTZE-MOSGAU A, ORIEF Y, SCHOPPER B, NIKOLETTOS N, DIEDRICH K, AL-HASANI S (2005). Factors affecting outcome after ICSI with spermatozoa retrieved from cryopreserved testicular



- tissue in non-obstructive azoospermia. *Reprod Biomed Online*; 10(4):455-460.
- DE NEUBOURG D, GERRIS J (2003). Single embryo transfer-state of the art. *Reprod Biomed Online*; 7(6):615-622.
- DIEDRICH K, VAN DER VEN H, AL-HASANI S, KREBS D (1989). Establishment of pregnancy related to embryo transfer technique alter in-vitro fertilization. *Hum Reprod*; 4:S111-S114.
- DLUIGI A, MERSOL-BARG M, SEIBEL M (1997). Gamete Intrafallopian Transfer. In: SEIBEL M (ed.). *Infertility, a comprehensive text*. Stanford, CT: Applenton & Lange.
- DORN C, REINSBERG J, SCHLEBUSCH H, PRIETL G, VAN DER VEN H, KREBS D (1999). Serum oxytocin concentration during embryo transfer procedure. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 87(1):77-80.
- EBNER T, YAMAN C, MOSER M, SOMMERGRUBER M, POLZ W, TEWS G (2001). The ineffective loading process of the embryo transfer catheter alters implantation and pregnancy rates. *Fertil Steril*; 76:630-632.
- EDWARDS R, DONAHUE R, BARAMKI T, JONES H JR (1966). Preliminary attempts to fertilize human oocytes matured in vitro. *Am J Obstet Gynecol*; 96(2):192-200.
- EDWARDS R, STEPTOE P (1978). Birth after reimplantation of the human embryo. *Lancet*; 2:366.
- EVERS J, LARSEN J, GNANY G, SIECK U (1988). Complications and problems in transvaginal sector scan-guided follicle aspiration. *Fertil Steril*; 49(2):278-282.
- FERTILAB (2001). Cifras reportadas a la Red Latinoamericana de Reproducción Asistida.
- FERTILAB (2001-2004). Datos no publicados.
- FISHEL S, GREEN S, BISHOP M, THORNTON S, HUNTER A, FLEMING S, AL-HASSAN S (1995). Pregnancy after intracytoplasmic injection of spermatid. *Lancet*; 345(8965):1641-1642.
- Gerris J (2005). Single embryo transfer and IVF/ICSI outcome: a balanced appraisal. *Hum Reprod Update*; 11(2):105-121.
- GOUDAS V, HAMMITT D, DAMARIO M, SESSION D, SINGH A, DUMESIC D (1998). Blood on the embryo transfer catheter is associated with decreased rates of embryo implantation and clinical pregnancy with the use of in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril*; 70(5):878-882.
- HAMMARBERG K, ENK L, NILSSON L, WIKLAND M (1987). Oocyte retrieval under the guidance of a vaginal transducer: evaluation of patient acceptance. *Hum Reprod*; 2(6):487-490.
- HANDYSIDE A, KONGOIANNI E, HARDY K, WINSTON R (1990). Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature*; 344(6268):768-770.
- HANSEN M, BOWER C, MILNE E, DE KLERK N, KURINCZUK J (2005). Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects: a systematic review. *Hum Reprod*; 20(2):328-338.
- HEARNS-STOKES R, MELLER B, SCOTT L, CREUSS P, CHAKRABORTY P, SEGARS J (2000). Pregnancy rates after embryo transfer depends on the provider at embryo transfer. *Fertil Steril*; 74:80-86.
- HEDON B, ARNAL F, HUMEAU C, BOULOT P (1992). Fécondation in vitro. *Encycl Méd Chir. Gynécologie* 755-A-10. Paris: Editions Techniques.
- KARANDE V, MORRIS R, CHAPMAN C, RINEHART J, GLEICHER N (1999). Impact of the physician factor on pregnancy rates in a large assisted reproductive technology program. Do many cooks spoiled the broth? *Fertil Steril*; 71(6):1001-1009.
- KINGSLAND C, TAYLOR C, AZIZ N, BICKERTON N (1991). Is follicular flushing necessary for oocyte retrieval? A randomized trial. *Hum Reprod*; 6(3):382-383.
- KOJIMA K, NOMIYAMA M, KUMAMOTO T, MATSUMOTO Y, IWASAKA T (2001). Transvaginal ultrasound-guided embryo transfer improves pregnancy and implantation rates after IVF. *Hum Reprod*; 16(12):2578-2582.
- KOVACS G (1999). What factors are important for successful embryo transfer alter in-vitro fertilization. *Hum Reprod*; 14(3):590-592.
- KRAMPL E, ZEGERMACHER G, EICHLER C, OBRUCA A, STROHMER H, FEICHTINGER W (1995). Air in the uterine cavity after embryo transfer. *Fertil Steril*; 63(2):366-370.
- KRUGER T, ACOSTA A, SIMMONS K, SWANSON R, MATT A, OEHNINGER S (1988). Predictive value of abnormal sperm morphology in in vitro fertilization. *Fertil Steril*; 49(1):112-117.
- KUCZYNSKI W, DHONT M, GRYGORUK C, PIETREWICZ P, REDZKO S, SZAMATOWICZ M (2002). Rescue ICSI of unfertilized oocytes after IVF. *Hum Reprod*; 17(9):2423-2427.
- LANCASTER P (1987). Congenital malformations after in-vitro fertilisation. *Lancet*; 2(8572):1392-1393.
- LANDERAS J, CANO F, BALLESTEROS A, HIDROVO J, NICOLÁS M, SAGASTEGUI C, GAYTÁN J, PELLICER A, REMOHÍ J (2002). Transferencia embrionaria. En: REMOHÍ J, PELLICER A, SIMÓN C, NAVARRO J (eds.). *Reproducción humana*. Madrid: McGraw-Hill.
- LANSAC J, ROYERE D (2001). Follow-up studies of children born after frozen sperm donation. *Hum Reprod Update*; 7(1):33-37.
- LEE H, SEIFER D, SHELDEN R (2004). Impact of retained embryos on the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril*; 82(2):334-337.
- LENZ S, LAURITSEN J, KJELLOW M (1981). Collection of human oocytes for in vitro fertilisation by ultrasonically guided follicular puncture. *Lancet*; 1(8230):1163-1164.
- LERNER J, MARTÍNEZ A, TRIAS A, KOVAC'S A (1991). Embarazo con embrión congelado a partir de óvulo donado.

- Primer caso en Venezuela. *Rev Obstet Ginecol Venez*; 51(2):117-119.
- LESNY P, KILLICK R, ROBINSON J, MAGUINNESS S (1999). Transcervical embryo transfer as a risk factor for ectopic pregnancy. *Fertil Steril*; 72(2):305-309.
- LESNY P, KILLICK S, TETLOW R, ROBINSON J, MAGUINNESS S (1998). Embryo transfer-can we learn anything new from the observation of junctional zone contractions? *Hum Reprod*; 13(6):1540-1546.
- LETTERIE G (2005). Three-dimensional ultrasound guided embryo transfer: a preliminary study. *Am J Obstet Gynecol*; 192(6):1983-1987.
- LIU DE Y, BAKER H (2004). High frequency of defective sperm-zona pellucida interaction in oligozoospermic infertile men. *Hum Reprod*; 19(2):228-233.
- LOMBARDO F, GANDINI L, LENZI A, DONDERO F (2004). Antisperm immunity in assisted reproduction. *J Reprod Immunol*; 62(1-2):101-109.
- LOPATA A, JOHNSTON I, HOULT I, SPEIRS A (1980). Pregnancy following intrauterine implantation of an embryo obtained by in vitro fertilization of a preovulatory egg. *Fertil Steril*; 33(2):117-120.
- LUTJEN P, TROUNSON A, LEETON J (1984). The establishment and maintenance of pregnancy using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure. *Nature*; 307:174-176.
- MACKLON N, FAUSER B (2003). Mild stimulation in in vitro fertilization. *Ann N Y Acad Sci*; 997:105-111.
- MANSOUR R, ABOULGHAR M (2002). Optimizing the embryo transfer technique. *Hum Reprod*; 17(5):1149-1153.
- MARCONI G, VILELA M, BELLÓ J, DIRADOURIÁN M, QUINTANA R, SUELDO C (2003). Endometrial lesions caused by catheters used for embryo transfers: a preliminary report. *Fertil Steril*; 80(2):363-367.
- MATORRAS R, MENDOZA R, EXPOSITO A, RODRIGUEZ-ESCUADERO F (2004). Influence of the time interval between embryo catheter loading and discharging on the success of IVF. *Hum Reprod*; 19(9):2027-2030.
- MILKI A, JUN S (2003). Ectopic pregnancy rates with day 3 versus day 5 embryo transfer: a retrospective analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth*; 3(1):7.
- MORENO V, BALASCH J, VIDAL E, CALAFELL J, CIVICO S, VANRELL J (2004). Air in the transfer catheter does not affect the success of embryo transfer. *Fertil Steril*; 81(5):1366-1370.
- NAAKTGEBOREN N, BROERS F, HEIJNSBROEK I, OUDSHOORN N, VERBURG H, VAN DER WESTERLAKEN L (1997). Hard to relieve, handling discussed nevertheless very important for the IVF/ICSI results: embryo transfer technique can double or halve the pregnancy rate. *Hum Reprod*; 12:149.
- NABI A, AWONUGA A, BIRCH H, BARLOW S, STEWART B (1997). Multiple attempts at embryo transfer: Does it affect in vitro fertilization outcome? *Hum Reprod*; 12(6):1188-1190.
- NAGY Z, STAESSEN C, LIU J, JORIS H, DEVROEY P, VAN STEIRTEGHEM A (1995). Prospective, auto-controlled study on reinsemination of failed-fertilized oocytes by intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*; 64(6):1130-1135.
- NIKOLETTOS N, AL-HASANI S, BAUKLOH V, SCHOPPER B, DEMIREL L, BABAN N, STURM R, RUDOLF K, TOMALAK K, TINNEBERG H, DIEDRICH K (1999). The outcome of intracytoplasmic sperm injection in patients with retrograde ejaculation. *Hum Reprod*; 14(9):2293-2296.
- NOYES N, LICCIARDI F, GRIFO J, KREY L, BERKELEY A (1999). In vitro fertilization outcome relative to embryo transfer difficulty: a novel approach to the forbidding cervix. *Fertil Steril*; 72(2):261-265.
- OEHNINGER S, GOSDEN R (2002). Should ICSI be the treatment of choice for all cases of in-vitro conception? No, not in light of the scientific data. *Hum Reprod*; 17(9):2237-2244.
- PALERMO G, COHEN J, ROSENWAKS Z (1996). Intracytoplasmic sperm injection: a powerful tool to overcome fertilization failure. *Fertil Steril*; 65(5):899-908.
- PALERMO G, JORIS H, DEVROEY P, VAN STEIRTEGHEM A (1992). Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet*; 340(8810):17-18.
- PANDIAN Z, BHATTACHARYA S, OZTURK O, SEROUR G, TEMPLETON A (2004). of embryos for transfer following in-vitro fertilization or intra-cytoplasmic sperm injection. *Cochrane Database Syst Rev*; (4):CD003416.
- PEREZ JA, SADEK MM, SAVALÉ M, BOYER P, ZORN J (1993). Local medical treatment of interstitial pregnancy after in-vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET): two case reports. *Hum Reprod*; 8(4):631-634.
- PINBORG A, LOFT A, SCHMIDT L, LANGHOFF-ROOS J, ANDERSEN A (2004). Maternal risks and perinatal outcome in a Danish national cohort of 1005 twin pregnancies: the role of in vitro fertilization. *Acta Obstet Gynecol Scand*; 83(1):75-84.
- POLAK DE FRIED E, BLANCO L, LANCUBA S, ASCH R (1993). Improvement of clinical pregnancy rate and implantation rate of in-vitro fertilization-embryo transfer patients by using methylprednisone. *Hum Reprod*; 8(3):393-395.
- POPE C, COOK E, ARNY M, NOVAK A, GROW D (2004). Influence of embryo transfer depth on in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril*; 81(1):51-58.
- PRAPAS N, PRAPAS Y, PANAGIOTIDIS Y, PRAPA S, VANDERZWALMEN P, MAKEDOS G (2004). Cervical dilatation has a positive impact on the outcome of IVF in randomly assigned cases having two previous difficult embryo transfers. *Hum Reprod*; 19(8):1791-1795.



- PRITTS E, ATWOOD A (2003). Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of randomized trials. *Hum Reprod*; 17(9):2287-2299.
- QUEENAN J JR, VEECK L, SELTMAN H, MUASHER S (1994). Transfer of cryopreserved-thawed pre-embryos in a natural cycle or a programmed cycle with exogenous hormonal replacement yields similar pregnancy results. *Fertil Steril*; 62(3):545-550.
- REDLARA. Red Latinoamericana de Reproducción Asistida (2001). http://www.redlara.com/esp/reg_2001.asp
- REDLARA. Red Latinoamericana de Reproducción Asistida (2002). http://www.redlara.com/esp/reg_2002.asp
- REVEL A, HAIMOV-KOCHMAN R, PORAT A, LEWIN A, SIMON A, LAUFER N, GINO H, MEIROW D (2005). In vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection success rates with cryopreserved sperm from patients with malignant disease. *Fertil Steril*; 84(1):118-122.
- RHEMREV J, LENS J, MCDONNELL J, SCHOEMAKER J, VERMEIDEN J (2001). The postwash total progressively motile sperm cell count is a reliable predictor of total fertilization failure during in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril*; 76(5):884-891.
- ROEST J, MOUS HV, ZEILMAKER GH, VERHOEFF A. (1996). The incidence of major clinical complications in a Dutch transport IVF programme. *Hum Reprod Update*; 2(4):345-353.
- ROSEMBERG E, OLIVIERI M, CHACÍN M, BRONFENMAJER S (1999). Primer embarazo en Venezuela de embrión congelado fertilizado por ICSI. Pampatar: XIV Jornada Nacional de Obstetricia y Ginecología.
- ROWELL P, BRAUDE P (2003). Assisted conception II-In vitro fertilisation and intracytoplasmic sperm injection. *BMJ*; 327(7420):852-855.
- SALHA O, LAMB V, BALEN A (2001). Postal survey of embryo transfer practice in the UK. *Hum Reprod*; 16(4):686-690.
- SALLAM H (2004). Embryo transfer-a critique of the factors involved in optimizing pregnancy success. In: DAYA S, HARRISON R, KEMPERS R (eds.). *Advances in fertility and reproductive medicine*. International Congress Series 1266. Proceedings of the 18th World Congress on Fertility and Sterility, Canada. Amsterdam: Elsevier.
- SALLAM H, SADEK S (2003). Ultrasound-guided embryo transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril*; 80(4):1042-1046.
- SHARIF K, AFNAN M, LENTON W (1995). Mock embryo transfer with a full bladder immediately before the real transfer for in vitro fertilization treatment: the Birmingham experience of 113 cases. *Hum Reprod*; 10(7):1715-1718.
- SHARMA V, RIDDLE A, MASON B, PAMPIGLIONE J, CAMPBELL S (1988). An analysis of factors influencing the establishment of a clinical pregnancy in an ultrasound based ambulatory in vitro fertilization program. *Fertil Steril*; 40:468-478.
- SHETTLES L (1979). Ova harvest with in vivo fertilization. *Am J Obstet Gynecol*; 133(7):845.
- SILBER S, NAGY Z, LIU J, GODOY H, DEVROEY P, VAN STEIRTEGHEM A (1994). Conventional in-vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection for patients requiring microsurgical sperm aspiration. *Hum Reprod*; 9(9):1705-1709.
- SINNOCK K, PENZIAS A (2002). Intratubal gamete transfer.. In: SEIFER D, COLLINS R (eds.). *Office-Based Infertility Practice*. New York, NY: Springer.
- SOFIKITIS N, MANTZAVINOS T, LOUTRADIS D, YAMAMOTO Y, TARLATZIS V, MIYAGAWA I (1998). Ooplasmic injections of secondary spermatocytes for non-obstructive azoospermia. *Lancet*; 351(9110):1177-1178.
- STEPHENS P, EDWARDS R (1976). Reimplantation of human embryo with subsequent tubal pregnancy. *Lancet*; 1(7965):880-882.
- SU T, CHEN Y, HUNG Y, YANG Y (2001). Comparative study of daily activities of pregnant and non-pregnant women after in vitro fertilization and embryo transfer. *J Formos Med Assoc*; 100(4):262-268.
- TAN S, DOYLE P, CAMPBELL S, BERAL V, RIZK B, BRINDEN P, MASON B, EDWARDS R (1992). Obstetric outcome of in vitro fertilization pregnancies compared with normally conceived pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*; 167(3):778-784.
- TAVANIOTOU A, SMITZ J, BOURGAIN C, DEVROEY P (2000). Comparison between different routes of progesterone administration as luteal phase support in infertility treatments. *Hum Reprod Update*; 6(2):139-148.
- TELLES T (2005). Complications of ovulation induction. In: CEDARS M (ed.). *Infertility. Practical pathways in obstetrics & gynecology*. USA: McGraw-Hill.
- TESARIK J, GRECO E, MENDOZA C (1998). ROSI, instructions for use: 1997 update. Round spermatid injection. *Hum Reprod*; 13(3):519-523.
- TESARIK J, PILKA L, DVORAK M (1983). Oocyte recovery, in vitro insemination and transfer into the oviduct after its microsurgical repair at a single laparotomy. *Fertil Steril*; 39(4):472-475.
- THE EUROPEAN IVF-MONITORING PROGRAMME (EIM) FOR THE EUROPEAN SOCIETY OF HUMAN REPRODUCTION AND EMBRYOLOGY (ESHRE) (2004). Assisted reproductive technology in Europe, 2000. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod*; 19(3):490-503.
- TREMELLEN K, VALBUENA D, LANDERAS J, BALLESTEROS, MARTÍNEZ J, MENDOZA S, NORMAN R, ROBERTSON S, SIMON C (2000). The effect of intercourse on pregnancy rates

- during assisted human reproduction. *Human Reprod*; 15(12):2653-2658.
- TRÍAS A, KOVAC'S A, REYES I, RÍSQUEZ F, PALACIOS A, PIRAS M (1997). Comparación de los resultados obtenidos en 1996 por FIV y por FIV con inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) en la Clínica de Fertilidad del CMDLT. Barquisimeto: XII Jornada Nacional de Obstetricia y Ginecología.
- TROUNSON A, MOHR L (1983). Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eight-cell embryo. *Nature*; 305(5936):707-709.
- TURECK R, GARCIA C, BLASCO L, MASTROIANNI L JR (1993). Perioperative complications arising after transvaginal oocyte retrieval. *Obstet Gynecol*; 81(4):590-593.
- TUR-KASPA I, YUVAL Y, BIDER D, LEVRON J, SHULMAN A, DOR J (1998). Difficult or repeated sequential embryo transfer do not adversely affect in vitro fertilization pregnancy rate or outcome. *Hum Reprod*; 13(9):2452-2455.
- VAN DE PAS M, WEIMA S, LOOMAN C, BROEKMANS F (2003). The use of fixed distance embryo transfer after IVF/ICSI equalizes the success rates among physicians. *Hum Reprod*; 18:774-780.
- VISSER D, FOURIE F, KRUGER H (1993). Multiple attempts at embryo transfer: effect on pregnancy outcome in an in vitro fertilization and embryo transfer program. *J Assist Reprod Gen*; 10(1):37-43.
- WOOLCOTT R, STANGER J (1997). Potentially important variables identified by transvaginal ultrasound-guided embryo transfer. *Hum Reprod*; 12(5):963-966.
- WOOLCOTT R, STANGER J (1998). Ultrasound tracking of the movement of embryo-associated air bubbles on standing after transfer. *Hum Reprod*; 13(8):2110-2119.
- YOVICH J, STANGER J (1984). The limitations of in vitro fertilization from males with severe oligospermia and abnormal sperm morphology. *J In Vitro Fert Embryo Transf*; 1(3):172-179.
- YUZPE A, LIU Z, FLUKER M (2000). Rescue intracytoplasmic sperm injection (ICSI)-salvaging in vitro fertilization (IVF) cycles after total or near-total fertilization failure. *Fertil Steril*; 73(6):1115-1119.

