



**FERTILIZACIÓN IN VITRO
Y TRANSFERENCIA EMBRIONARIA
(FIV/TE)**



FERTILIZACIÓN IN VITRO Y TRANSFERENCIA EMBRIONARIA (FIV/TE)

La Fertilización in Vitro y transferencia embrionaria (FIV/TE) es un método de Reproducción Asistida dirigido a parejas infértiles. Su finalidad es que los espermatozoides fecunden óvulos fuera del cuerpo del cuerpo de la mujer cuando están imposibilitados para hacerlo en su sitio natural, la trompa de Falopio. Este procedimiento se realiza en el laboratorio, manteniendo óvulos y espermatozoides en una cápsula con medio cultivo (líquido que simula el fluido tubárico) y bajo condiciones ambientales controladas de temperatura, humedad, concentración de oxígeno, anhídrido carbónico, etc.

Si ocurre la fecundación y se desarrollan embriones, estos son transferidos de preferencia al útero y en algunos casos a la trompa de Falopio con el objeto que continúen su multiplicación y desarrollo, hasta adquirir la capacidad de implantarse en el endometrio que es la capa interna del útero de la mujer.

Las etapas de la FIV/TE son:

1. Estimulación de la Ovulación
2. Aspiración Folicular
3. Fecundación
4. Transferencia Embrionaria

Estimulación de la Ovulación

Durante un ciclo ovulatorio espontáneo, de todos los folículos (estructura del ovario en cuyo interior están los ovocitos) seleccionados en cada mes (aproximadamente 10), sólo uno alcanza la madurez (folículo dominante). El resto de los folículos se reabsorben y nunca más serán usados por el ovario. Así, sólo un ovocito tiene la oportunidad de ser fecundado en cada ciclo. En ocasiones extraordinarias, se seleccionan más de un folículo, con la consiguiente producción de más de un ovocito. Estos son los casos en que pueden producirse gemelos no idénticos en forma espontánea.

El objetivo de la estimulación de la ovulación es reclutar un mayor número de ovocitos en ambos ovarios y evitar la reabsorción de la población de folículos que acompaña al dominante. Esto permite disponer de un mayor número de ovocitos los que una vez aspirados del ovario puedan ser inseminados para facilitar su fecundación.

¿Por qué se requiere más de un ovocito? Dependiendo de la edad de la mujer, algunos ovocitos producidos espontáneamente tienen alteraciones cromosómicas, que no impiden su fecundación pero impiden la implantación y el normal desarrollo del embrión.

La frecuencia de alteraciones cromosómicas aumenta con la edad de la mujer llegando a aproximadamente un 70% de los ovocitos producidos en mujeres de 40 o más años. Considerando que, ya no todos los ovocitos podrán ser fecundados, no todos los fecundados llegarán a ser embriones y no todos los embriones llegarán a implantarse, es que se intenta fecundar más de un ovocito.

Al fecundar más de un ovocito, se aumenta la probabilidad de tener más de un embrión. Al transferir más de un embrión existe una probabilidad mayor que uno de ellos esté normalmente constituido y pueda

implantarse. Es por ello que al transferir más embriones, aumenta la probabilidad de embarazo. Esto sin embargo, también aumenta la posibilidad de un embarazo múltiple.

Métodos de estimulación hormonal

La estimulación hormonal consta de dos etapas. La primera consiste en bloquear las descargas de LH de la hipófisis de la mujer. Esto se logra con inyecciones subcutáneas diarias de agonistas y/o antagonistas de factores hipotalámicos (GnRH). También puede usarse en inyecciones de depósito o inhaladores. Una vez bloqueada la hipófisis de la mujer, se inicia la segunda etapa que consiste en estimular hormonalmente los ovarios de la mujer. Las drogas más usadas para la estimulación de la ovulación, son una combinación de las hormonas con que la hipófisis normalmente estimula al ovario. Estas son: la hormona Folículo Estimulante (FSH) y la hormona Lutinaizante (LH), llamadas genéricamente HMG. También se cuenta con FSH pura lograda mediante tecnología de DNA recombinante. Dependiendo del caso, en algunas oportunidades se usa una combinación de anti-estrógenos (citrato de clomifeno) en asociación con HMG.

A veces los medicamentos usados pueden provocar algún efecto secundario leve como dolor de cabeza, cambios en el estado de ánimo, inflamación abdominal, aumento gradual de peso. Sin embargo, si se llegara a presentar síntomas como visión borrosa, dolor de cabeza intenso o aumento acelerado de peso es indispensable informar a su médico.

La estimulación de la ovulación dura en promedio entre 10 y 12 días. Durante este período y para evaluar el crecimiento y desarrollo de los folículos, se hace un seguimiento ecográfico. Esto consta de 3 a 4 ecografías transvaginales y se toman algunas muestras de sangre (no se requiere ayuno) para medir el nivel de estradiol (hormona producida por el folículo) el que aumenta a medida que los folículos crecen.

Cuando la mayoría de los folículos ha alcanzado un tamaño promedio de 18 a 20 mm, se inyecta una hormona llamada HCG que es la hormona encargada de terminar la maduración folicular. Alrededor de 36 horas post-HCG se programa la aspiración folicular.

Aspiración Folicular

La aspiración folicular es un procedimiento que tiene por objeto extraer los ovocitos del interior de los folículos. Se realiza mediante la punción del ovario con una aguja que se introduce a través de la vagina y guiada al interior de los folículos mediante visualización ecográfica. Este es un procedimiento ambulatorio que requiere de anestesia local y a veces general dependiendo de la paciente y de la localización topográfica de los ovarios.

La paciente debe venir acompañada y en ayunas (al menos de 6 horas) una hora antes del procedimiento. Inmediatamente después de obtenidos, los ovocitos son clasificados morfológicamente y guardados en la incubadora en cápsulas que contienen medio de cultivo y que han sido previamente rotuladas con el nombre de la paciente. La aspiración folicular demora aproximadamente 30 minutos, después de lo cual la paciente reposa en una sala de recuperación por un plazo variable que dependerá de los requerimientos que hubo de anestesia general.

El marido puede traer la muestra de semen (obtenida por masturbación) directamente de su casa o hacerla en el laboratorio. Si la muestra de semen es traída de la casa, ésta debe ser entregada en el

laboratorio idealmente dentro de una hora producida y mantenida a temperatura no inferiores a 20 grados Celsius. El semen es procesado en el laboratorio con el objeto de lograr extraer del semen y concentrar en medios de cultivo (igual al de los ovocitos), una subpoblación de espermatozoides móviles que en dicho medio, adquirirán la capacidad de fecundar.

Después de la aspiración folicular se puede presentar un pequeño dolor abdominal que cede con el uso de analgésicos y desaparece en el transcurso del día. También puede haber sangrado vaginal. Sin embargo, si se presenta fiebre, dolor agudo o sangrado excesivo, debe informarse al médico de inmediato.

Desde el día de la aspiración folicular la mujer recibe apoyo hormonal diario con Progesterona. La vía de administración más común puede ser intra muscular o vaginal, también existe progesterona micronizada que se usa por vía oral. El suplemento hormonal se mantiene diariamente hasta la detección de embarazo. Si la mujer está embarazada, el suplemento con progesterona se continúa por otras cinco semanas. Si bien no está absolutamente demostrado, existen algunas evidencias que sugieren que la implantación embrionaria y el mantenimiento del embarazo se ven favorecidos por el uso de Progesterona suplementaria.

Fecundación

La fecundación es un proceso que se inicia con el contacto de los espermatozoides con la cubierta que rodea al ovocito (zona pelúcida) y termina con la disolución de los pronúcleos en un proceso llamado singamia.

En la FIV para que ocurra la fecundación, se incuban en un mismo medio de cultivo cada ovocito con aproximadamente 50.000 a 100.000 espermatozoides previamente capacitados en el laboratorio. Al momento en que un espermatozoide logra penetrar la zona pelúcida, el ovocito reacciona activando esta capa celular para bloquear la entrada de más espermatozoides.

La evidencia de que hubo fecundación está dada por la visualización al microscopio de los pronúcleos (masculino y femenino), 16 a 20 horas luego de la co-incubación de ambos gametos.

Uno de los riesgos de la FIV es la falta de fertilización de los óvulos. Esto ocurre en el 1% de los casos. Si ninguno de los óvulos es fertilizado, o los embriones detienen su desarrollo, el médico no realizará la transferencia embrionaria y el programa se cancela.

Si los gametos son normales, la tasa de fecundación es de aproximadamente un 70%. Esta tasa varía de acuerdo a las características morfológicas de los gametos, a la edad de la mujer y la causa de infertilidad. También influye en las tasas de fecundación, variables ambientales tales como calidad e indemnidad de los medios de cultivo, pureza del aire y del ambiente físico en el interior de las incubadoras, etc.

Si los espermatozoides no tienen la capacidad de fecundar la tecnología actual permite introducir un espermatozoide al interior del ovocito. Esta tecnología llamada "inyección intracitoplasmática de espermatozoide" (ICSI) permite fecundar un ovocito con un espermatozoide obtenido del semen, o extraído quirúrgicamente del epidídimo (conducto que se encuentra a la salida del testículo y que transporta espermatozoides hacia el exterior) o del testículo propiamente tal.

Transferencia embrionaria

La transferencia de embriones al útero es un procedimiento ambulatorio que se realiza en pabellón, sin necesidad de analgesia o anestesia. Este procedimiento dura alrededor de 15 minutos y consiste en depositar los embriones en el interior de la cavidad uterina. Para ello se utiliza un delgado tubo de plástico inerte y muy suave llamado catéter. Este se introduce a través del cuello uterino y una vez en el interior de la cavidad, los embriones son depositados en la cavidad uterina.

El proceso de implantación del embrión se inicia al quinto día de la fecundación. Así, si los embriones son transferidos al segundo o tercer día, estos deben continuar su desarrollo en el fluido uterino antes de tomar contacto con el endometrio e iniciar la implantación.

En algunos casos la transferencia puede realizarse a las trompas. De ser así se hará por microlaparoscopia y entonces se requiere ayuno ya que la paciente recibirá anestesia general. Después de la transferencia la paciente permanecerá en reposo por dos horas. En general, se recomienda al menos reposo relativo por los siguientes tres días. Esto sin embargo, no parece ser una medida fundamental.

Algunas mujeres presentan después de la transferencia un ligero flujo sanguinolento, esto es normal y no debe preocupar. Once días después de la transferencia puede medirse en la sangre de la mujer, una hormona (BHCG), que permite documentar la presencia de embarazo. Esta hormona duplica su valor cada 1.5 a 2 días. De esta manera, mediciones seriadas pueden aportar información útil relativa a la calidad de la gestación antes de ser visible con ecografía. La ecografía transvaginal permite un saco gestacional dentro del útero, 21 días después de la transferencia embrionaria.

EFICIENCIA DEL PROCEDIMIENTO DE FIV/TE

La eficiencia puede medirse en la proporción (tasa) de mujeres que logra un embarazo luego de haber aspirado sus folículos o luego de haber transferido embriones al útero. Sin embargo, considerando que la tasa (proporción) de abortos espontáneos es de aproximadamente 15% la medida más real de evaluar eficiencia es midiendo la tasa de partos o la tasa de nacidos vivos por cada 100 ciclos de aspiración folicular y/o transferencia de embriones.

La eficiencia de los procedimientos de reproducción asistida está en gran parte determinada por la calidad de los profesionales y equipamiento del centro. Sin embargo, existen condiciones que afectan las probabilidades de embarazo independientemente de la calidad del centro. Estas son: el número de embriones que se transfieren al útero y la edad de la mujer.

En la tabla 1 y 2 se presentan las tasas de nacidos vivos por el ciclo de aspiración folicular y por transferencia embrionaria según el número de embriones transferidos y la edad de la mujer respectivamente.

Tabla 1
Tasa de embarazo clínico de acuerdo al número de embriones transferidos en procedimientos de fecundación in vitro

N° EMBRIONES TRANSFERIDOS	TASA DE EMBARAZO CLÍNICO
1 a 3	42,39%

Fuente: FERTILAB, 2009

Tabla 2
Tasa de embarazo clínico de acuerdo a la edad de la mujer en procedimientos de fecundación in vitro

EDAD DE LA MUJER	TASA DE EMBARAZO CLÍNICO
<35 años	53,80%
35 - 39 años	47,36%
≥ 40 años	25%

Fuente: FERTILAB, 2009

COMPLICACIONES MÁS FRECUENTES

Hiperestimulación ovárica. Es una respuesta exagerada del ovario a la estimulación de la ovulación, en que el número de folículos en crecimiento es mucho mayor que el deseado. Se caracteriza por un aumento del tamaño de los ovarios y hay distensión abdominal por retención de líquido.

Ocurre en 1 a 5% de los ciclos estimulados. Esta probabilidad aumenta en mujeres jóvenes con síndrome de ovario poliquístico. Cuando es severa se pueden producir alteraciones de la coagulación, alteración de la función renal, hemoconcentración, colección líquida abdominal y aún torácica. Esto es una condición transitoria que a veces requiere hospitalización para una mejor vigilancia.

Ocasionalmente se requiere drenar el líquido acumulado en la cavidad abdominal para aliviar la distensión. El conocimiento actual y el acceso a mediciones rápidas de la hormona femenina (Estradiol) así como la ecografía, permite en la mayoría de los casos predecir este cuadro con suficiente anticipación. Cuando esto es así, se recomienda cancelar el ciclo de estimulación no dando la inyección de HCG o usando albúmina endovenosa durante la aspiración folicular.

Embarazo tubárico. Es la implantación del embrión en la trompa. Este diagnóstico se puede hacer alrededor de 21 días después de la transferencia embrionaria, cuando por ecografía se puede ver el saco gestacional. Esta complicación ocurre en la población general en alrededor del 1 a 2 % de los casos y en los ciclos de FIV esta incidencia aumenta a 4% en gran parte debido a que las personas que deben recurrir a estos procedimientos tienen patología tubárica y uterina que facilita la ocurrencia de esta complicación. Si el diagnóstico es de certeza, éste debe ser resuelto de inmediato, ya sea a través de

cirugía por laparoscopia o en ciertos casos mediante la administración de una droga quimioterapéutica llamada Metotrexato. Éste, inhibe la multiplicación celular del embrión, con lo que disminuye el riesgo de ruptura tubárica.

Torsión ovárica. El ovario hiperestimulado puede duplicar o triplicar el tamaño de un ovario normal. El peso aumentado y la distensión abdominal, puede facilitar su torsión estrangulando el sistema vascular lo que origina intensos dolores cólicos. Si el cuadro no se resuelve espontáneamente, se produce necrosis (muerte celular) destrucción y hemorragia ovárica. Es una emergencia médica que requiere de solución inmediata. El tratamiento de esta situación es quirúrgico, por laparoscopia ya sea destorciendo el ovario, que rápidamente recupera su vitalidad o extirpando el ovario cuando el compromiso circulatorio es tan extenso que no permite la sobrevida del mismo. Esta patología se presenta en menos de un 1% de los casos.

OTRAS COMPLICACIONES

Algunas complicaciones locales derivadas de la punción transvaginal durante la aspiración folicular, aunque de muy baja frecuencia, son hemorragia por lesión de la pared vaginal, infección pelviana (absceso tubo-ovárico) sangrado ovárico y finalmente lesiones de las estructuras vecinas tales como intestino.

Defectos de nacimiento. El porcentaje de malformaciones de los recién nacidos producto de las técnicas de fertilización in vitro, no es mayor que el de la de la población general. En la información publicada a nivel mundial y latinoamericana, las tasas de malformaciones no superan la encontrada en la población general en edad reproductiva (2 a 2.4% de los nacidos examinados).

Embarazo múltiple. La tasa (proporción) de multigestación es una consecuencia directa del número de embriones transferidos y de la edad de la mujer. La tasa global de multigestación es 29%. Esto significa que de cien embarazos, 29 se inician con dos o más sacos gestacionales. Un 10% de estos reducirá espontáneamente un saco, evento que ocurre habitualmente antes de la semana 12 de gestación. Dependiendo del acceso a centros hospitalarios adecuados y de las condiciones físicas de la mujer, el devenir del embarazo gemelar para la madre y para los bebés, no debiera reportar grandes diferencias respecto a gestaciones únicas. Sin embargo, la gestación triple y cuádruple se asocian a mayor tasa de abortos, muertes fetales en útero, partos prematuros y mayor morbimortalidad neonatal. La prematuridad y las complicaciones neonatales determinan en muchos casos, severas secuelas para los nacidos de gestaciones triples y más. La única manera de disminuir la tasa de multigestación es disminuyendo el número de embriones a transferir con el consiguiente impacto en las tasas de gestación. Este tema debe ser discutido extensamente entre el equipo de profesionales y la pareja.

En ocasiones, el número de ovocitos (óvulos) recuperados del ovario al momento de la aspiración folicular, es mayor del que la mujer puede o desea usar. El destino de los ovocitos remanentes debe ser decidido por la pareja. Se encuentran las siguientes opciones:

- Criopreservar los ovocitos para un intento posterior. Con el cual se puede lograr un nuevo embarazo, sin la estimulación folicular.
- Donar a otra pareja con fines reproductivos (paciente receptora).
- Criopreservar embriones. (Leer y firmar consentimiento informado respectivo)

De no utilizar los ovocitos para nuestro proyecto reproductivo común, el destino que desearíamos sería: (marcar lo que proceda):

- Criopreservar los ovocitos para un intento posterior.
- Donación con fines reproductivos.

Alternativas ante el fracaso de la técnica

Si después de haber realizado uno o varios intentos de estimulación ovárica, no se hubiera conseguido el objetivo de este tratamiento de reproducción asistida, puede ser aconsejable adoptar, tras la oportuna reflexión, alguna de las siguientes alternativas:

- Volver a iniciar el tratamiento.
- Aplicar modificaciones a la técnica utilizada.
- Intentar la congelación de óvulos o tejido ovárico.
- Recepción de ovocitos (óvulos) ajenos donados.

El contenido del presente documento refleja el estado actual del conocimiento, y por tanto, es susceptible de modificación en caso de que así lo aconsejen nuevos hallazgos o avances científicos.

COSTOS

Al leer este consentimiento Ud. ya debe conocer el presupuesto donde se especifican los costos del procedimiento.

Hemos comprendido toda la información.

De igual forma afirmo:

Que la información dada es veraz, sin haber omitido ningún dato de tipo médico conocido y/o legal.

Mi compromiso de notificar al centro los cambios de domicilio.

NOTA: En el caso de criopreservación, Fertilab hará todo lo posible para mantener el almacenaje de las células/tejidos en condiciones óptimas, pero no se hará responsable de la pérdida de viabilidad de los mismos debido a desastres naturales u otras emergencias que estén fuera del control de la Clínica.

PARA SER FIRMADO POR LA PAREJA

N° Historia _____

O cédula de identidad: _____

Hemos leído este informativo y tenido la oportunidad de preguntar y aclarar las dudas con relación al tratamiento.

Así mismo, afirmamos que hemos sido informados y entendemos que:

Aunque el propósito del tratamiento es el resultado de un embarazo viable, no es posible dar y no se han dado garantías de éxito.

Existe el riesgo de embarazo múltiple asociado al tratamiento.

La aplicación de estas técnicas, no incluye la posibilidad de problemas de: gestación, parto, complicaciones maternas o del recién nacido.

Conocemos y aceptamos que se podría presentar mi retiro voluntario del tratamiento en cualquier momento y por cualquier razón.

Entiendo que este consentimiento sólo es válido para un ciclo de tratamiento.

_____	_____
Nombre	Firma
_____	_____
Nombre	Firma

(Ciudad y fecha)	

CERTIFICACIÓN MÉDICA

Certifico que antes del inicio del tratamiento previo a que el paciente firme este documento:

1. Yo, o alguno de los miembros del equipo ha entregado información sobre la naturaleza, propósito, riesgos y beneficios así como las alternativas al tratamiento propuesto.
2. Me he juntado con la paciente para discutir la información, le he dado la oportunidad de preguntar y he respondido satisfactoriamente a todas sus dudas.

Creo que la paciente ha entendido completamente, lo que he explicado y ha consentido en realizar el tratamiento propuesto.

_____	_____
Nombre	Firma

(Ciudad y fecha)	