

Medicina reproductiva

ALFREDO ELENA

PÍA CASANOVA

AGUSTINA DALMASSO

MANUELA LEBRERO

CENTRO DE REPRODUCCIÓN Y GENÉTICA HUMANA

MAR DEL PLATA, BUENOS AIRES (ARGENTINA)

Resumen

La medicina reproductiva está relacionada con los nacimientos de la nueva generación. Si bien se ha realizado de manera segura durante muchos años, debemos enfrentarnos a los desafíos genéticos del porvenir. Los cambios socioculturales, la creciente aceptabilidad de otras formas de familia, el priorizar objetivos educacionales y laborales, así como la dificultad para encontrar pareja, se consideran como los principales argumentos para retardar la búsqueda más temprana de la maternidad. Lamentablemente, y contrariamente a la percepción que se tiene al respecto, las técnicas de fertilización asistida de alta complejidad no logran revertir el efecto deletéreo de la edad sobre las tasas de embarazo. Paradójicamente, así la edad reproductiva avanzada no solo es la indicación de la técnica, sino también la responsable de los magros resultados.

Palabras clave

Medicina reproductiva; fertilidad; genética; factores.

Introducción

La infertilidad es la imposibilidad de conseguir el embarazo luego de un año de mantener relaciones sexuales sin utilizar métodos anticonceptivos y afecta al 15 % de las parejas en edad reproductiva. El 85 % de las parejas lograrán el embarazo en un lapso de un año. La tasa acumulativa de embarazo en dos años es del 92 %.

En cuanto a las causas involucradas, el 50 % son de origen femenino, el 30 % corresponde sólo al factor masculino y el 20 % de los casos son por causas compartidas.

El factor ovulatorio representa los casos de alteración de la ovulación de causa funcional y orgánica, y afecta al 25 % de las pacientes. En algunos casos, se incluye a la endometriosis en el denominado «factor ovárico», cuya frecuencia se cifra en el 35 %. La endometriosis puede actuar alterando la función ovárica y tubárica; constituye el factor principal de esterilidad en el 5-15 % de las parejas. El factor tubárico y peritoneal engloba alteraciones de la estructura y la función de las trompas de Falopio y su entorno, debidas a diferentes orígenes; se puede identificar en un 17-20 % de las pacientes. El factor masculino agrupa un variado conjunto de alteraciones seminales y está presente en un 25-35 % de las parejas como causa principal de esterilidad. La esterilidad sin causa aparente (ESCA) es la que afecta a las parejas en las que no se encuentran indicios de alteración seminal, de la ovulación o de la función de las trompas y puede representar hasta el 20 % de los casos.

La edad de la mujer es el principal factor pronóstico independiente para lograr el embarazo. La edad materna avanzada, con baja reserva ovárica, constituye hoy la principal indicación para realizar un tratamiento de reproducción asistida.

Desde el nacimiento de Louise Brown en 1978, el primer bebé concebido por fertilización *in vitro* (FIV), se realizan en el mundo alrededor de 1,7 millones de ciclos por terapias de reproducción asistida (TRA) anualmente. Esto conlleva cerca de 400.000 bebés nacidos con estas técnicas a nivel mundial.

De acuerdo a los datos publicados por el Registro Argentino de Fertilización Asistida (RAFA), en el 2018 se realizaron en nuestro país 12.222 tratamientos de reproducción médicamente asistida. Las tasas de embarazo por grupo etario fueron 31 % para las mujeres menores de 35 años, 26 % para las pacientes entre 35 y 39 años y 14 % para las mayores de 40 años. Si tenemos en cuenta que la fertilidad en la especie humana no supera el 20 % por ciclo, el acceso a este tipo de tratamientos podría llegar, en algunas mujeres, a duplicar su posibilidad de convertirse en madres.

En Argentina, la ley 26.862 se ocupa de reconocer el derecho a la cobertura integral de las técnicas y procedimientos de reproducción humana asistida de baja y alta complejidad. Esta ley fue promulgada en 2013 y tiene por objeto garantizar el acceso integral a los procedimientos y técnicas médico-asistenciales de reproducción médicamente asistida.

Estudio de la pareja infértil

El estudio de la pareja debería iniciarse luego de al menos doce meses de mantener relaciones sexuales sin utilizar métodos anticonceptivos y no lograr el embarazo.

Existen situaciones particulares en las cuales debería comenzar de manera precoz, luego de seis meses de no conseguir el embarazo:

- mujeres mayores de 35 años; a posibilidad de lograr embarazo cae cuando se acerca a la edad de 40 años
- historia de oligomenorrea o amenorrea
- presencia o sospecha de patología tubaria, uterina o peritoneal; endometriosis grado III/IV
- presencia o sospecha de factor masculino alterado

Corresponde iniciarlo de manera simultánea en ambos miembros de la pareja. Si la mujer desea realizar un procedimiento con gametas donadas, también debe ser estudiada.

Debe realizarse de manera práctica, expeditiva y costo-efectiva para diagnosticar en principio las causas más frecuentes de infertilidad.

Historia clínica y examen físico

Idealmente la consulta tiene que realizarse con ambos miembros de la pareja, contando con el tiempo suficiente para entablar un vínculo de confianza con ellos para realizar una entrevista de manera integral. Es importante entender que estas parejas cuentan con una carga psicológica importante y necesitan la contención del equipo médico.

La historia clínica debe recabar los datos relevantes asociados a la infertilidad de ambos miembros de la pareja:

- Tiempo de búsqueda, y todos los datos de estudios o tratamientos previos.

- Antecedentes gineco-obstétricos. Menarca, duración y características de la menstruación, oligo/amenorrea, dismenorrea, métodos anticonceptivos, gestaciones. Alteraciones en PAP previo.
- Frecuencia de relaciones sexuales y disfunciones sexuales, dispareunia.
- Antecedentes personales. Cirugías, hospitalizaciones, lesiones graves, exposición a enfermedades de transmisión sexual. Enfermedad tiroidea, galactorrea, hirsutismo, dolor pélvico. Medicación actual, alergias.
- Antecedentes familiares. Enfermedades congénitas, retraso mental, falla ovárica precoz.
- Ocupación y exposición a tóxicos ambientales.
- Hábitos. Tabaco, alcohol, drogas recreativas o ilegales.
- Antecedentes masculinos de cirugías, criptorquidia, infecciones genitales, parotiditis, enfermedades metabólicas, endocrinológicas, traumatismos, hábitos (tabaco, alcohol, drogadicción), medicación actual, estrés, ocupación.
- Examen físico femenino: peso, talla, cintura, cadera, BMI, hábito, tensión arterial, signos de exceso de andrógenos, examen mamario, examen tiroideo y abdomino-pelviano. Inspección de vulva, especuloscopia y tacto vaginal. Fecha del último control ginecológico.
- Estudios prenatales: Ig G rubéola, Ig G toxoplasmosis, grupo y factor RH, HIV, HBs Ag, Ig G HC, VDRL. Indicar la suplementación de ácido fólico 1 mg/día.

Estudios complementarios

Los estudios complementarios estarán orientados a la evaluación de cada factor relacionado con la infertilidad con criterio costo-efectivo, de manera sistemática y expeditiva, teniendo en cuenta la disponibilidad de los recursos y la menor invasividad. Cada profesional estimará según el medio en el que trabaja y las preferencias del paciente los estudios disponibles para alcanzar el diagnóstico.

Factor ovulatorio

Los trastorno de la ovulación se encuentran presentes en el 15 % de las parejas infértiles y en hasta el 40 % de las mujeres con trastornos de fertilidad. Las causas más frecuentes son poliquistosis ovárica (SOP), obesidad, ganancia o pérdida exagerada de peso, actividad física excesiva, disfunción tiroidea e hiperprolactinemia. Sin embargo muchas veces la causa subyacente permanece sin diagnóstico. Los métodos diagnósticos para evaluar la ovulación son:

- **Monitoreo ecográfico TV.** Permite el seguimiento del desarrollo folicular desde antral, pasando por dominante hasta su desaparición para convertirse en cuerpo lúteo. Se sugiere el seguimiento ecográfico con tres ecografías seriadas: la primera entre el día 2 y el 5, la segunda entre el 12 y 13 y la tercera entre el día 16 y 23.
- **Progesterona sérica.** Valores por encima de 3ng/dl medidos entre el día 19 y 21 del ciclo son una determinación confiable y objetiva de que se ha producido la ovulación. Valores por encima de 10 ng/dl sugieren una secreción lútea adecuada, aunque valores menores no lo descartan ya que dicha secreción es pulsátil.

- **Determinación de LH.** La determinación sérica de LH es más costosa e invasiva, frecuentemente se requiere más de un valor para evaluar la curva. Existen kits comerciales para predecir ovulación que detectan LH en orina. La interpretación de los resultados dependerá de la habilidad de la paciente y la calidad del producto que se utilice. El pico de LH precede a la ovulación y es útil para determinar los días fértiles del ciclo.

Otros métodos indirectos para medir ovulación son la determinación de la temperatura basal y la biopsia endometrial, pero se encuentran en desuso ya que su resultado no es confiable.

Para evaluar factores endocrinos implicados en la disfunción ovulatoria se debería evaluar:

- **Tiroideopatías:** evaluar TSH.
- **Alteraciones de la prolactina:** considerar patológico dos determinaciones de prolactina sérica alteradas en condiciones basales. Descartar la presencia de macroprolactina.
- **Alteraciones hipotálamo-hipofisarias:** evaluar FSH y LH.
- **Alteraciones ováricas:** evaluar estradiol en fase folicular temprana.
- **Sospecha de hiperandrogenismo:** agregar testosterona, androstenediona, DHEAS, 17-OH progesterona.
- **Sospecha de Insulinorresistencia:** agregar glucemia e insulina en ayunas.

Reserva ovárica

Representa el potencial reproductivo en función del número y la calidad de ovocitos. Una reserva ovárica disminuida describe a una mujer con menor fecundidad y predice peor respuesta a una estimulación hormonal en comparación con mujeres de su edad.

El envejecimiento ovárico causa la disminución gradual en la calidad y cantidad de ovocitos. A las 20 semanas de desarrollo fetal, los ovarios contiene alrededor de 6-7 millones de ovocitos. A partir de esa época se inicia un proceso de apoptosis responsable de la degeneración de más de la mitad, quedando 1-2 millones de folículos primordiales al nacimiento. Más del 99 % de los ovocitos sufrirá degeneración. Esta muerte celular programada se determina de forma genética, sin embargo otros factores pueden acelerar el proceso (radiaciones, tabaquismo, anticuerpos, endometriosis, entre otros). El descenso se acelera de forma gradual a partir de los 30 años, hasta que llegan a menos de 1.000 ovocitos en la menopausia. No sólo la cantidad de folículos se afectan con el tiempo, también hay una disminución de la calidad de los ovocitos. Ésta se debe en gran medida a un aumento en el número de errores no disyuntivos durante el proceso de meiosis que resulta en una tasa creciente de aneuploidías en el óvulo y embrión temprano.

El acortamiento de los ciclos es un signo clínico precoz de la disminución de la reserva ovárica. Se debe al incremento de la hormona folículo estimulante (FSH) basal, como respuesta a la reserva ovárica disminuida. Este incremento basal y prematuro (desde la fase lútea del ciclo previo) de la FSH, ocasiona un reclutamiento y selección temprana del folículo dominante y por consiguiente un desarrollo folicular acelerado, menor duración de la fase folicular y ovulación temprana, con una menstruación anticipada. Hacia el final de la etapa reproductiva, la

disponibilidad insuficiente de folículos conduce a un incremento en la frecuencia de ciclos largos, con retraso en el desarrollo del folículo dominante y la presencia ocasional de sangrados anovulatorios (opsomenorrea).

Aunque una mujer continúe presentando sangrado menstrual sus ciclos pueden ser anovulatorios, por eso es muy importante su evaluación para un diagnóstico oportuno.

Se sugiere solicitar para la evaluación inicial de la reserva ovárica un perfil hormonal en el día 2-4 del ciclo, por la mañana y en ayunas, que incluya FSH, LH, estradiol, prolactina y TSH.

Valores elevados de FSH ($> 10-20$ UI/L) se asocian a baja respuesta a la estimulación ovárica y fallas para concebir. Aunque se ha identificado una variación interciclo significativa, es el mejor valor para predecir los resultados del tratamiento de reproducción asistida.

Los valores de estradiol basal no sirven por sí solos para evaluar una reserva ovárica disminuida, sino como complemento para la interpretación de los valores de FSH. Cuando los valores de FSH se encuentran en rangos normales, pero el estradiol basal, medido en fase folicular temprana, es elevado ($> 60-80$ pg/ml) se asocia con una pobre respuesta a la estimulación con gonadotrofinas, mayor tasa de cancelación de los tratamientos de reproducción asistida y menor tasa de embarazo.

El conteo de folículos antrales (CFA) es la suma de los folículos antrales de ambos ovarios, observado por ecografía transvaginal 2D en la fase folicular temprana. Se caracterizan como folículos antrales a aquellos cuyo diámetro máximo mide 2-10 mm. Un CFA bajo se define con un total de 3-6 folículos antrales y se correlaciona con una baja respuesta a la estimulación ovárica, aunque no es un marcador confiable para predecir

tasa de embarazo clínico y nacidos vivos. El CFA es significativamente menor en mujeres infértiles de hasta 40 años. Es un marcador interciclo estable, pero su valor depende del operador que lo realice y el equipo que se utilice. La evidencia sugiere que el CFA se encuentra aumentado en mujeres con síndrome de ovario poliquístico y disminuido por la acción de hormonas exógenas como los anticonceptivos orales.

Los valores de hormona antimülleriana (HAM), producida por las células de la granulosa de los folículos preantrales y antrales, son independientes de gonadotrofinas por lo cual se mantienen relativamente constantes a lo largo de los ciclos menstruales y entre ellos. Por lo tanto, la HAM puede ser medida en cualquier momento del ciclo. Recientemente la evidencia ha demostrado que los niveles de HAM pueden disminuir con el uso de hormonas exógenas, la obesidad y el hipogonadismo hipogonadotrófico. Una HAM por debajo de 1 ng/mL se ha asociado a una respuesta limitada a la estimulación ovárica controlada, mala calidad embrionaria y pobres resultados en los procedimientos de fertilización asistida. Por el contrario, valores de HAM por encima de 4.7 ng/mL tienen una sensibilidad y especificidad de 82,8 % y 79,4 % para diagnosticar síndrome de ovario poliquístico e hiperrespuesta.

Factor tubo-peritoneal y uterino

La patología tubaria es una de las principales causas de infertilidad y debe ser cuidadosamente estudiada. Los diferentes métodos para evaluar este factor son complementarios entre sí y no excluyentes.

Las alteraciones anatómicas y funcionales del útero tampoco son causa frecuente de infertilidad por sí solas, pero deben ser correctamente

identificadas y corregidas antes de iniciar un tratamiento de reproducción asistida para optimizar los resultados.

- **Histerosalpingografía (HSG):** se considera en la actualidad el estudio inicial para identificar la patología uterina y tubaria (65 % de sensibilidad y 83 % de especificidad para obstrucción tubaria). Es un estudio radiográfico que consiste en la introducción de medio de contraste radio-opaco en la cavidad uterina y las trompas de Falopio. Permite evaluar la morfología y el tamaño de la cavidad uterina, la permeabilidad tubaria y la distribución del contraste dentro de la cavidad pelviana permitiendo indirectamente inferir un posible factor adherencial.
- **Laparoscopia:** permite obtener información complementaria a la histerosalpingografía. Se utiliza habitualmente para verificar la patología identificada en la HSG (como por ejemplo el hidrosalpinx), en caso de pacientes con antecedentes de patología pelviana, cirugías pelvianas previas o signos y síntomas que sugieran la presencia de endometriosis o adherencias. Queda a criterio del profesional para completar el diagnóstico de infertilidad sin causa aparente (ESCA).
- **Histeroscopia:** es el método más específico para evaluar patología de la cavidad uterina (sospecha de pólipos, adherencia o miomas submucosos). Es más costoso e invasivo que la HSG. Se sugiere indicar el estudio frente al hallazgo de patología en una HSG o como complemento de una laparoscopia cuando ésta tenga indicación.
- **Ecografía:** permite el diagnóstico de patología uterina (miomas, pólipos, adenomiosis) y de patología anexial. La ecografía 3D es útil para identificar malformaciones uterinas que no pueden ser

definidas por HSG, como el útero arcuato y la diferenciación entre bicorne y septado. Para identificar las malformaciones uterinas también se puede recurrir a la resonancia magnética nuclear, que a su vez puede ser de utilidad para definir otras patologías tanto uterinas como anexiales.

- **Histerosonografía:** permite evaluar la cavidad uterina mediante la instilación de solución salina en la cavidad y la visualización ecográfica.

Factor cervical

Las anomalías en la producción de moco cervical o su interacción con los espermatozoides rara vez son la causa principal de infertilidad.

Se sugiere incluir el cultivo de moco cervical para aerobios, anaerobios, ureaplasma, mycoplasma y detección de chlamydia dentro del estudio inicial.

El test postcoital es de simple realización y bajo costo sin embargo, existe una falta de standarización en los aspectos técnicos y en su interpretación; además, los resultados son subjetivos y presenta una importante variabilidad inter e intraobservador. La recomendación es que su utilización queda a consideración de cada caso en particular teniendo en cuenta aquellos pacientes en quienes el resultado del test puede influenciar en la estrategia terapéutica.

Factor masculino

Está alterado en más del 50 % de las parejas con infertilidad. Para que el testículo produzca espermatozoides normalmente necesita la acción de la hormona folículo estimulante (FSH). La hormona luteinizante (LH)

estimula a las células de Leydig a producir andrógenos que son necesarios para la espermatogénesis y el correcto funcionamiento de los órganos sexuales accesorios. Los espermatozoides maduran en el epidídimo, son liberados por las vías espermáticas y se juntan con el producto de la secreción de las glándulas anexas (vesículas seminales y próstata).

La mayoría de las veces la causa no se identifica y no existen antecedentes clínicos o de laboratorio. Suele presentarse con disminución de la concentración de espermatozoides (oligozoospermia), motilidad disminuida (astenospermia), y formas anormales (teratozoospermia) que lo más frecuente es que ocurran de manera conjunta (oligo-asteno-teratozoospermia). Las posibles causas que se pueden identificar son:

- **Genéticas.** Se identifican en un 15 % de los casos de infertilidad masculina. La alteración cromosómica más frecuente es el síndrome de Klinefelter 46XXY. Se encuentra en el 7 % de los hombre infértiles y se caracteriza por severo daño testicular con testículos hipotróficos y azoospermia. En el 50 % de los pacientes es posible recuperar espermatozoides del testículo.
- **Obstructivas.** Los pacientes con una obstrucción completa de la vía espermática se presentan con azoospermia, sin embargo si la obstrucción es unilateral o parcial puede ocasionar oligozoospermia. Puede ser de origen congénito o adquirido. Dentro de las causas congénitas la más frecuente es la alteración del gen CFTR (fibrosis quística), que produce agenesia de conductos deferentes con función renal normal. Dentro de las causas adquiridas se encuentran la vasectomía y las secuelas infecciosas.
- **Hormonales.** El hipogonadismo hipogonadotrófico es una causa poco frecuente de infertilidad.

- **Criptorquidia.** Los trastornos del descenso testicular se observan en el 3-4 % de los recién nacidos. Si la afectación no es corregida produce infertilidad en la totalidad de los hombres con trastorno bilateral y en el 70 % de los que presentan criptorquidia unilateral.
- **Infeciosas.** La parotiditis pospuberal puede cursar con orquitis que produzca atrofia testicular. Los pacientes con HIV presentan disminución de la calidad espermática a medida que la enfermedad avanza. El cuadro infeccioso más frecuente asociado a la infertilidad es la infección subclínica de las vías seminales, que suele darse luego de una uretritis no totalmente tratada. Los microorganismos más frecuentes son mycoplasma, chlamydia y gérmenes gramnegativos.
- **Vasculares.** El varicocele es la dilatación patológica de las venas del plexo pampiriforme. Está presente en el 15 % de la población general, en el 40 % de los pacientes con infertilidad primaria y hasta en el 80 % con infertilidad secundaria. Es la patología más frecuente encontrada en el hombre infértil. Se diagnostica por examen físico y la realización de un ecodoppler testicular y puede ser corregido de manera quirúrgica.
- **Quimio y radioterapia.** La línea germinal es muy sensible por su alto índice de división celular. Los efectos son dosis y tiempo dependientes. Según los esquemas utilizados la recuperación espermática puede tardar hasta cinco años.
- **Ambientales.** Existe evidencia fuerte de que las altas temperaturas afectan la espermatogénesis. Esto puede observarse en trabajadores expuestos a fuentes calóricas (panaderos, cocineros, soldadores) como así también en los que permanecen

mucho tiempo sentados (choferes), personas sedentarias o que utilizan ropa interior ajustada.

- **Alteraciones eyaculatorias.** La aspermia puede deberse a retro o aneyaculación. Las causas más frecuentes son medicamentosa (antidepresivos) y neurológicas, ya sean traumáticas o por neuropatías (diabetes).
- **Enfermedades clínicas subyacentes.** Insuficiencia renal, hepática, patología respiratoria crónica, enfermedad celíaca.
- **Hábitos.** Alcohol, tabaco, marihuana, estrés.

Se requieren al menos dos espermogramas separados por no menos de tres semanas para realizar diagnóstico de alguna alteración, ya que fisiológicamente la espermatogénesis en el hombre es fluctuante. La OMS publica un manual de estudio con valores de referencia (**TABLA 1**). El último es el del 2010, pero actualmente se encuentra en revisión una nueva versión.

La muestra debe ser recolectada por masturbación en un recipiente estéril de boca ancha (no se recomienda el uso de preservativo). Debe transcurrir menos de una hora desde la recolección hasta la entrega. La abstinencia de relaciones sexuales indicada es de 2-3 días aunque actualmente la evidencia demuestra que con menor tiempo de abstinencia aumenta la calidad de los espermatozoides.

Los parámetros a evaluar son los siguientes:

- **Volumen.** El valor de referencia (VR) es 1,5 ml. Valores inferiores se denominan hipospermia y la ausencia de eyaculado, aspermia.
- **Movilidad.** Hay tres categorías:

- *progresiva*, los espermatozoides se mueven de manera lineal y describiendo grandes círculos. VR 32 %. Si está por debajo se denomina astenozoospermia.
- *no progresiva*, otros patrones de movimiento. La suma de estas dos debe ser mayor al 40 %.
- *inmovilidad*, ausencia de movimiento.
- **Vitalidad**. VR 58 %, valores inferiores se denominan necrozoospermia.
- **Recuento**. VR 15 millones/ml y 39 millones/eyeculado. Valores inferiores diagnostican oligozoospermia. La ausencia de espermatozoides luego del centrifugado de la muestra se denomina azoospermia. Puede ser funcional u obstructiva y debe ser investigada.
- **Morfología**. VR 4 %. Valores inferiores se catalogan como teratozoospermia.
- **Leucocitos**. No deben superar 1 millón por ml.

PARÁMETRO SEMINAL	VALOR DE REFERENCIA Oms 2010	ALTERACIÓN
Volumen	1,5ml	Hipospermia
Movilidad	Progresiva 32 % Progresiva+No Progresiva 40 %	Astenozoospermia
Recuento	15 millones/ml 39 millones/eyaculado	Oligoazoospermia
Morfología	4 %	Teratozoospermia
Vitalidad	58 %	Necrozoospermia
Leucocitos	< 1 millón/ml	Leucozoospermia

TABLA 1. VALORES DE REFERENCIA PARA EL ESPERMOGRAMA

Estudios genéticos

La medicina reproductiva está relacionada con los nacimientos de la nueva generación. Si bien se ha realizado de manera segura durante muchos años, debemos enfrentarnos a los desafíos genéticos del porvenir. Es apropiado proveer de información genética previo a la realización de TRA y brindar asesoramiento a aquellas familias con antecedentes o riesgo de presentar enfermedades genéticas, ya que la medicina reproductiva es una herramienta con gran potencial para la prevención de anomalías congénitas.

Los estudios citogenéticos permiten el análisis de los cromosomas y la identificación de anomalías numéricas y estructurales. Si bien las guías internacionales no incluyen el cariotipo dentro de la lista de estudios de evaluación inicial, la infertilidad constituye una indicación habitual para su realización. También se indica a aquellas parejas con abortos a repetición, es decir la presencia de dos o más abortos consecutivos o no, y en aquellos pacientes con antecedentes familiares de relevancia.

Entre el 2 y el 4 % de las parejas tiene riesgo de concebir un niño con una alteración genética autosómica recesiva o ligada al cromosoma X. Las enfermedades autosómicas recesivas se manifiestan cuando un individuo hereda ambas copias del gen alteradas, cada una derivada de uno de sus progenitores. Cuando ambos miembros de una pareja son portadores de mutaciones para la misma enfermedad, existe un riesgo del 25 % de que tengan un hijo enfermo. En el caso de las enfermedades ligadas al cromosoma X, la mujer portadora suele ser asintomática, pero sus hijos varones tienen una probabilidad del 50 % de ser afectados, y sus hijas mujeres, un 50 % de ser portadoras.

En los últimos años, el aumento de la costo-efectividad de las técnicas diagnósticas ha permitido la creación de paneles para la detección simultánea de múltiples enfermedades recesivas. Un adecuado asesoramiento genético preconcepcional tiene el potencial de disminuir significativamente el riesgo de enfermedades genéticas detectables.

Teniendo en cuenta que alrededor del 15 % de las alteraciones genéticas están asociadas a infertilidad y que se ha reportado que hasta un 50 % de los casos de infertilidad podrían estar relacionados con alteraciones genéticas, sería recomendable el asesoramiento por genetista capacitado en reproducción humana para la indicación de los estudios correspondientes.

ANAMNESIS COMPLETA		
Examen físico	PAP, colposcopia, examen mamario	
Perfil hormonal	FSH, LH, estradiol, HAM (TSH, PRL)	Dia 2-4
	Progesterona	Dia 19-21
Factor tubario	HSG	Dia 10
	Cultivo de flujo	Dia 10
Ecografía TV 2D	Basal (CFA)	Dia 2-4
	Ovulatoria	Dia 16-21
Factor masculino	Espermograma	
Factor genético	Cariotipo Estudio de enfermedades recesivas (evaluar según riesgo)	

TABLA 2. EVALUACIÓN DE LA PAREJA INFÉRTIL

Test genético preimplantatorio (PGT)

El escenario de la genética reproductiva ha ido creciendo y beneficiando a los pacientes con dificultades para la concepción e infertilidad de diferentes causas y se encuentra en continua evolución.

Con la edad materna avanzada, disminuye la tasa de embarazo, aumenta la probabilidad de aborto espontáneo y se incrementa el riesgo de tener un hijo con una alteración cromosómica; por lo tanto, la edad materna y la euploidía ovocitaria van de la mano. Se conoce que la tasa de aneuploidía en mujeres de edad avanzada con 40-42 años es de alrededor del 80 %.

La necesidad de mejorar la selección embrionaria antes de la transferencia se debe a que la evaluación de la morfología ya sea de embriones clivados (embriones de día 3) como de embriones en estadio de blastocisto (embriones de día 5), no ha demostrado ser una herramienta eficaz para determinar el único embrión para transferir, debido a que su morfología no está relacionada con su euploidía.

Tratando de seleccionar el mejor embrión para transferir al útero de la paciente, se ha desarrollado el Test Genético Preimplantatorio que permite analizar el contenido cromosómico de cada embrión e incluye el PGT-A (para la detección de aneuploidías), el PGT-M (para la detección en enfermedades monogénicas) y el PGT-SR (para desarreglos cromosómicos estructurales).

En todas sus versiones, el objetivo del estudio cromosómico es detectar el mejor embrión disponible a fin de mejorar los resultados reproductivos de los pacientes (en este caso, en referencia a tasa de embarazo y nacido vivo) y disminuir el riesgo de alteraciones cromosómicas.

Tanto la recuperación de los ovocitos como la fertilización y el cultivo de los embriones para ser biopsados debe realizarse en un establecimiento que tenga las instalaciones de laboratorio adecuadas y los equipos y el personal debidamente capacitados.

La biopsia embrionaria puede ser realizada en distintos estadios: corpúsculo polar, embriones clivados (biopsia de blastómera, día 3), o blastocistos (biopsia del trofoectodermo, día 5-6 o hasta 7), siendo ésta última de elección. Luego de la biopsia embrionaria, se envía el material al laboratorio de genética, donde se amplifica el material genético para su análisis por diversas técnicas.

La selección de pacientes para realizar PGT-A debe ser bien analizada, y saber que el objetivo final del PGT-A es seleccionar el embrión cromosómicamente normal a fin de disminuir el riesgo de pérdida de embarazo y de recién nacido afectado por una alteración cromosómica. De esta manera, se lograrán mejores resultados reproductivos.

Técnicas de reproducción asistida

Las técnicas de reproducción asistida son procedimientos mediante los cuales se brinda asistencia al proceso por el que se puede lograr el embarazo y que tienen como objetivo facilitar las condiciones para que se produzca la fecundación.

Técnicas de baja complejidad

Las técnicas de baja complejidad son aquellas que requieren baja dificultad técnica y logística. Se diferencian porque intentan lograr la fecundación del óvulo dentro del cuerpo de la mujer, mientras que las

técnicas complejas consiguen la fertilización en el laboratorio de embriología.

Dentro de este tipo de técnicas se encuentran las relaciones sexuales programadas (RP) y la inseminación intrauterina (IIU). Otra técnica menos utilizada en la actualidad es la inseminación intracervical (IIC).

Relaciones sexuales programadas (RP)

Se aconseja especialmente en casos de esterilidad sin causa aparente (ESCA) y en pacientes anovuladoras crónicas.

Se inicia realizando una ecografía basal entre los días 2 a 4 del ciclo (para constatar la ausencia de folículos residuales o reclutados tempranamente). Puede acompañarse de inducción o estimulación ovárica, aunque también puede realizarse en ciclo natural. Se reitera la ecografía alrededor del día 10 del ciclo hasta identificar un folículo preovulatorio mayor de 18 mm. El monitoreo ecográfico puede acompañarse, o no, de dosaje de LH (hormona luteinizante) plasmática o urinaria, para pesquisar el momento de la ovulación.

Una vez distinguido el folículo preovulatorio, puede inducirse la ovulación farmacológicamente con hCG (gonadotrofina coriónica humana) para poder programar el coito en un momento cercano a la ovulación. También se puede indicar a la pareja mantener relaciones sexuales cada 48 horas en un período de alrededor de cinco días a partir de la identificación ecográfica del folículo maduro o del pico de LH endógena.

Inseminación intrauterina (IIU)

La inseminación intrauterina es una de las técnicas de reproducción asistida más solicitada en el manejo de la fertilidad como herramienta de baja complejidad.

Las tasas de embarazo por ciclo fluctúan entre un 10-20 %, dependiendo de la edad de la mujer y del esquema de medicación utilizado para la estimulación ovárica. Se alcanza una tasa acumulativa de alrededor de un 30 % si se utiliza citrato de clomifeno. Luego del cuarto intento, estos porcentajes tienden a estabilizarse, por lo que se recomienda realizar entre tres y seis intentos en total.

Esta técnica consiste en el depósito de semen, previamente capacitado, en la porción superior de la cavidad uterina mediante una cánula.

Puede realizarse con semen de la pareja (inseminación homóloga) o semen de donante (inseminación heteróloga).

La IIU es la técnica de elección en mujeres menores de 35 años, con poco tiempo de búsqueda de embarazo, permeabilidad tubaria conservada y con factor masculino leve o normal.

Indicaciones de IIU

- Factor masculino leve
- Anovulación crónica
- Esterilidad sin causa aparente (ESCA)
- Mujeres con proyecto familiar monoparental
- Mujeres con proyecto familiar homoparental
- Parejas HIV o hepatitis C serodiscordantes (con lavado del semen por gradientes de densidad)
- Factor coital
- Factor cervical

Requisitos para IUI

- Al menos una trompa de Falopio permeable
- Desarrollo folicular
- Concentración espermática mínima de 5 millones/ml post capacitación

Es necesario, además, valorar otros factores como la edad de la paciente, su reserva ovárica, el tiempo de esterilidad de la pareja, cantidad de intentos realizados y la cantidad de folículos maduros disponibles.

Esta técnica puede realizarse con estimulación ovárica (citrato de clomifeno o gonadotrofinas a bajas dosis) o sin ésta.

Las opciones de medicación incluyen antiestrógenos como el citrato de clomifeno; inhibidores de la aromatasa como el letrozol; menotropinas y FSH recombinante. El citrato de clomifeno es la medicación más empleada para la inducción de la ovulación por su buena tolerabilidad y costo, el inconveniente puede estar relacionado con sus efectos deletéreos sobre el endometrio. Considerando estos efectos sobre el endometrio, el letrozol se ha propuesto como una estrategia al clomifeno. Las gonadotrofinas (menotropinas y FSH recombinante) son las que permiten una mayor eficacia. No obstante, el uso de gonadotrofinas comparado al clomifeno o al letrozol representa un incremento en el costo del tratamiento y un riesgo de hiperestimulación ovárica.

Procedimiento de la IUI

El procedimiento requiere de una ecografía basal entre el día 2 a 4 del ciclo para descartar reclutamiento folicular temprano o imágenes residuales quísticas.

Luego se realiza la inducción de la ovulación (clomifeno, letrozol) y un nuevo control ecográfico alrededor del día 10. Una vez que se evidencia un folículo preovulatorio de 18 mm, se indica la descarga ovulatoria con hCG urinaria (una dosis de 5.000 a 10.000 UI) o recombinante (250 microgramos) y se programa la inseminación teniendo en cuenta que la ovulación se producirá entre 34 a 40 horas posteriores a dicha aplicación.

También puede optarse por realizar la IIU en ciclo natural, o estimulación ovárica con gonadotrofinas a bajas dosis. En cualquiera de los casos hay que monitorizar estrictamente el desarrollo folicular para evitar aumentar el riesgo de embarazo múltiple. Se recomienda, y es considerado criterio de cancelación, no superar la presencia de tres folículos dominantes mayores a 14 mm el día de la descarga con hCG.

Por último, se realiza la inseminación artificial intrauterina, con semen previamente capacitado mediante *swim up* u otra técnica de recuperación espermática, utilizando un catéter flexible o semirrígido conectado a una jeringa que contendrá un volumen de 0,4 ml de muestra seminal procesada, para atravesar el canal y depositarla cerca del fondo de la cavidad uterina.

No son necesarias indicaciones especiales posteriores al procedimiento.

En la mayoría de los centros se realiza soporte de fase lútea con administración de 200 a 400 mg de progesterona micronizada vía vaginal por día hasta realizar el test de embarazo a los 14 días posteriores a la inseminación. De ser positivo el test de embarazo, se recomienda continuar con el uso de progesterona vaginal en mismas dosis hasta mediados del primer trimestre de gestación.

Complicaciones

Esta técnica suele tener un bajísimo riesgo de complicaciones. Los efectos adversos a considerar son el embarazo múltiple y el síndrome de hiperestimulación ovárica. Estos riesgos pueden disminuirse realizando una estimulación leve o moderada con monitoreo seriado ecográfico y respetando los criterios de cancelación. Siguiendo estos lineamientos la tasa de embarazo múltiple puede reducirse a un 10 %.

Inseminación intracervical (IIC)

En la IIC el semen utilizado no tiene procesamiento previo. Se coloca mediante un capuchón o una jeringa. Es un método que suelen utilizar autogestivamente las parejas igualitarias de mujeres o mujeres sin pareja masculina. No es recomendable cuando se realiza sin seguimiento médico y sin evaluación infectológica de la muestra seminal.

Técnicas de alta complejidad

Estas técnicas corresponden a todos los procedimientos que incluyan los procesos *in vitro* de ovocitos, espermatozoides o embriones humanos con el propósito de lograr un embarazo.

Estos son la fecundación *in vitro* (FIV), la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI, *Intracytoplasmic Sperm Injection*), la transferencia embrionaria, la criopreservación de gametas y embriones, la donación de ovocitos y embriones, la GIFT (*Gamete Intrafallopian Transfer*, transferencia tubárica de gametas) y la maternidad subrogada.

Es importante recordar que se requieren ciertos estudios antes de realizar una técnica de reproducción asistida de alta complejidad con el fin

de optimizar la efectividad del procedimiento. Uno de ellos es la evaluación de la reserva ovárica para elegir el esquema de estimulación adecuado y verificar la integridad de la cavidad uterina para la implantación embrionaria. También es fundamental descartar la presencia de patologías que pudieran disminuir la efectividad de estas técnicas (pólipo intrauterino, hidrosálpinx, endometrioma, etc). La corrección de estas patologías debería encararse antes del inicio de la estimulación ovárica.

Indicaciones de FIV

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

Internacionalmente se considera que la edad materna es el factor que mayor impacto tiene en el resultado clínico. Se recomienda una edad menor de 42 años para indicar un tratamiento con óvulos propios.

La adecuada selección de los casos es crucial para mejorar las posibilidades de éxito.

Etapas de una técnica de alta complejidad

Hiperestimulación ovárica controlada: los fármacos utilizados en esta etapa son: gonadotrofinas recombinantes y urinarias, FSH (hormona folículo estimulante), LH (hormona luteinizante), hMG (gonadotrofina menopáusica humana), citrato de clomifeno y letrozol. Adicionalmente se utilizan antagonistas y agonistas de GnRH (hormona liberadora de gonadotrofinas). La dosis inicial sugerida en pacientes con reserva ovárica normal es de 225-300 UI/día. En pacientes con alto riesgo de hiperestimulación ovárica se debería comenzar con dosis menores. Las gonadotropinas se pueden emplear en diferentes esquemas. En todos los casos, se requiere de un monitoreo seriado del ciclo con ecografía transvaginal preferentemente a partir del quinto día de estimulación y con controles sucesivos según la respuesta ovárica. Las determinaciones de estradiol pueden utilizarse como herramienta complementaria de evaluación.

Para dar comienzo a la estimulación de la ovulación se debe realizar tanto una ecografía transvaginal donde se observe ausencia de actividad folicular como un dosaje de estradiol sérico que debe ser < 50 pg/ml. De esta manera confirmamos la ausencia de actividad ovárica.

Frente a la observación ecográfica de por lo menos dos folículos mayores o iguales a 18 mm con un nivel de estradiol equivalente a 150 a 250 pg/ml por folículo maduro, se decidirá la descarga ovulatoria con hCG, 10.000 UI (de hCG urinaria, IM o SC) o 250 ugr (de hCG recombinante, por vía SC). La aplicación será programada 34-36 horas antes de la aspiración folicular.

Aspiración de ovocitos: la metodología más difundida para la recuperación de ovocitos actualmente es la punción por vía vaginal bajo control ecográfico. Es un procedimiento de cirugía ambulatoria bajo

anestesia general o regional. Las complicaciones que podrían presentarse son raras e incluyen dolor, hematuria, disuria, punción vascular, hemorragia peritoneal e infección. Las infecciones son más frecuentes en pacientes con endometriosis, hidrosalpinx y quistes ováricos. Inmediatamente posterior a la aspiración folicular, se procede a la búsqueda de ovocitos en el líquido folicular recuperado, en el laboratorio de embriología.

Recolección del semen: *eyaculado:* cuando existen espermatozoides en el semen, la muestra se obtiene por masturbación, sin el uso de lubricantes, en un frasco estéril. La muestra ideal es aquella obtenida con una abstinencia sexual de 3-5 días y que se entrega al laboratorio de embriología antes de una hora de su recolección. *Epididimario:* en los casos de azoospermia obstructiva, los espermatozoides pueden obtenerse mediante una punción del epidídimo, procedimiento denominado PESA. *Testicular:* en los casos de azoospermia obstructiva y azoospermia no obstructiva, los espermatozoides pueden obtenerse mediante una punción o biopsia de testículo (TESE).

FIV o ICSI: en el caso de la fecundación *in vitro*, se inseminan los ovocitos con un volumen espermático de 200.000 esp./ml en una cápsula de Petri y la fecundación se produce de forma «natural»; no hay selección espermáticas por parte del embriólogo. En el caso de la ICSI, se realiza una inyección de un espermatozoide seleccionado, atravesando la zona pelúcida y la membrana plasmática del ovocito con ayuda de un micromanipulador. La cápsula que contiene las gametas se deposita en la estufa de cultivo a 37 grados centígrados.

Fecundación: proceso por el cual interactúan los ovocitos y los espermatozoides, logran el reconocimiento mutuo y se fusionan para crear un cigoto, el cual luego se desarrolla para formar un nuevo individuo.

Evaluación de la fertilización: aproximadamente a las 16-18 horas post-inseminación, se evalúa la fecundación de los ovocitos inseminados. Bajo microscopio se observa la aparición de los pronúcleos. Los ovocitos normalmente fecundados son aquellos que presentan dos pronúcleos y dos cuerpos polares.

Desarrollo in vitro de los embriones: a las 48-72 horas post-inyección/inseminación se evalúa la calidad embrionaria. Es posible extender el cultivo embrionario hasta el día 5-6 de cultivo *in vitro*, momento en el que los embriones alcanzan el estadio de blastocisto.

Transferencia embrionaria: es el procedimiento mediante el cual uno o más embriones son colocados en el útero materno. En la mayoría de los casos se realiza dentro de las 48-72 horas del cultivo o en estadio de blastocisto. El procedimiento requiere de un catéter blando y utilizar ultrasonido para visualizar y controlar la eficiencia del procedimiento. Si la transferencia embrionaria se realiza en estadio de blastocisto, se sugiere la transferencia de un único embrión en pacientes menores de 40 años y un máximo de dos embriones en mayores de 40 años.

Test de embarazo: se realiza un dosaje en sangre de subunidad b-HCG cuantitativa a los 12-14 días de la transferencia.

Ecografía transvaginal: la ecografía transvaginal debe indicarse a las dos semanas del test de embarazo positivo y tiene como finalidad corroborar la actividad cardíaca y la adecuada implantación embrionaria.

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

Complicaciones más frecuentes de los TRA: 1) Hiperestimulación ovárica severa: frecuencia 1-5 %; 2) embarazo ectópico (tubario): frecuencia: 1-2 %; 3) torsión ovárica: frecuencia < 1 %; 4) complicaciones locales derivadas de la punción transvaginal: hemorragia por lesión de la pared vaginal o de un vaso, absceso tubo-ovárico, lesiones de vejiga o intestino; 5) embarazo múltiple: tasa global (> 2 sacos): 29 % (RED, 2001). Sugerencia a nivel mundial: < 20 % (2 o más sacos).

Donación de gametas

La donación de gametos se refiere a la donación de óvulos y de espermatozoides. Es necesario recurrir a ellas en distintos escenarios. A continuación describiremos los principales aspectos a tener en cuenta.

Donación de óvulos

Por años la donación de óvulos (OD) se ha usado para tratar la infertilidad causada por una variedad de condiciones que afectan el ovario. Con la ovodonación se han obtenido altas tasas de embarazo y buenos resultados obstétricos en las receptoras. Esta técnica ha aumentado su popularidad por las tendencias actuales a posponer embarazos para edades avanzadas.

El tratamiento de ovodonación consiste en realizar una práctica de fertilización asistida de alta complejidad (FIV o ICSI) con gametas femeninas (ovocitos) obtenidas de una mujer distinta de la que recibirá éste o el embrión resultante (donante). Estos ovocitos (óvulos) son fecundados, ya sea con el semen de su pareja o de un donante. Luego estos embriones obtenidos son transferidos a la paciente receptora, quien llevará a cabo la gestación.

Indicaciones de ovodonación

Este procedimiento está indicado en aquellas pacientes que no pueden utilizar óvulos propios por motivos médicos o que por razones sociales han postergado su maternidad y presentan baja reserva ovárica:

- Falla ovárica prematura (menopausia precoz)
- Ausencia quirúrgica de los ovarios
- Falla en tratamientos previos de FIV o ICSI
- Abortos a repetición
- Baja reserva ovárica
- Edad reproductiva avanzada
- Enfermedades que puedan ser transmitidas a la descendencia

Las tasas de embarazo obtenidas mediante esta técnica son las más elevadas si se comparan con las obtenidas mediante cualquier otro procedimiento y rondan aproximadamente en un 40 %.

Estudios que debe realizar la pareja receptora: rutina de laboratorio de sangre, serologías (HIV, sífilis, hepatitis B y C, rubeola, CMV, Chagas), grupo y factor Rh, cariotipo, estudios genéticos opcionales: CGT 250, CGT 600, cultivo de flujo, estudios ginecológicos completos: PAP, colposcopia, ecografía TV, ecografía mamaria, mamografía, espermograma completo y evaluación de aptitud psicológica para atravesar por el proceso del tratamiento de ovodonación.

Las donantes son mujeres jóvenes y sanas que deben superar una exigente etapa de selección, durante la cual pasan por múltiples procesos de evaluación.

Estudios que se realizan a las donantes: entrevista con médico ginecólogo, entrevista con médico genetista, entrevista con licenciada en psicología, rutina de laboratorio de sangre, serologías (HIV, sífilis, hepatitis

B y C, rubeola, CMV, Chagas), grupo y factor Rh, cariotipo, estudios genéticos para la detección de mutaciones en los genes de fibrosis quística, fragilidad del X y esclerosis lateral amiotrófica, cultivo de flujo, estudios ginecológicos completos: PAP, colposcopia, ecografía TV, ecografía mamaria, mamografía.

Pasos a seguir en un tratamiento de ovodonación

Una vez que se completan los estudios de la pareja receptora, se le asigna una donante seleccionada a partir de la compatibilidad según grupo sanguíneo, cribado genético y otras características que la pareja requiera.

Debe coordinarse la sincronización entre la paciente donante y la paciente receptora.

Durante el proceso de preparación la receptora deberá tomar medicación para estimular el crecimiento del endometrio, que será evaluado mediante ecografía transvaginal. Mientras tanto la donante es estimulada para obtener los ovocitos. Cuando se recuperan, la pareja deberá aportar la muestra de semen para realizar la fertilización y obtener los embriones. A continuación, si el endometrio de la receptora se encuentra sincronizado con la donante, se añade progesterona en la receptora para producir la transformación secretora del endometrio. Luego de tres a cinco días, se realiza la transferencia embrionaria a la receptora que será quien gestee el embarazo. A los catorce días se efectúa el test de embarazo en sangre (B HCG cuantitativa).

Las donantes tienen que ser mayores de 18 años con un máximo de 35, tienen que tener plena capacidad de obrar y buen estado de salud psicofísica.

La donación será anónima y deberá garantizarse la confidencialidad de los datos de identidad de los donantes. Sólo podrá revelarse la identidad de los donantes excepcionalmente, en circunstancias extraordinarias.

Espermodonación

La donación de espermatozoides puede utilizarse para procedimientos de baja complejidad, por ejemplo la inseminación intrauterina, y de alta complejidad, como fecundación in vitro.

Indicaciones de espermodonación

- Factor masculino grave
- Trastornos genéticos heredables
- Infecciones de transmisión sexual masculina que no puedan erradicarse
- Mujeres sin pareja masculina

Se debe recomendar asesoramiento psicológico por un profesional calificado para entender todo lo que implica la decisión de utilizar donación de espermatozoides y las consecuencias deben ser claras para todos los involucrados.

Se realizan estudios exhaustivos de ambos miembros de la pareja receptora: serologías (HIV, VDRL, HCV, HbsAg, cultivo de flujo, grupo y factor Rh, IgG/IgM rubeola, IgG/IgM varicela, IgG/IgM CMV).

Evaluación del donante

El banco de semen debe evaluar que el donante de preferencia sea mayor de edad y menor de 40 años. Optar por hombres con fertilidad comprobada, aunque no es condición excluyente.

Los donantes atraviesan un proceso de evaluación acorde a los requerimientos del Ministerio de Salud de la Nación, y las normativas de la Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva (SAMER).

La evaluación de los donantes incluye: espermogramas de evaluación, espermocultivo con detección de mycoplasma, ureaplasma, gonorrea y chlamydia, urocultivo con detección de mycoplasma, ureaplasma, gonorrea y chlamydia, hemograma, grupo y factor sanguíneo, hepatitis B, hepatitis C, HIV, Chagas, Epstein Barr, HTLV I y II, citomegalovirus, VDRL, evaluación psicodiagnóstica multiaxial, cariotipo, fibrosis quística (secuenciación de todo el gen). Desde el 2021 también se incluye: alfa y beta talasemia, atrofia muscular espinal, anemia falciforme y síndrome de X-frágil.

Si los resultados de las serologías son negativos, la muestra de semen debe recolectarse y prepararse para criopreservación. Después de la donación, las muestras deben estar en cuarentena mínimo 180 días. El donante debe analizarse de nuevo y dar negativo para poder liberar la muestra para donación.

La donación puede ser anónima o de identidad abierta según lo decida el donante y su receptora. Los donantes PIA son aquellos que decidieron formar parte del Programa de Identidad Abierta (PIA), el cual brinda la posibilidad, a la persona concebida por espermatozoides de donante PIA, cumplida la mayoría de edad de conocer la identidad del donante.

Donación de embriones

En los centros de reproducción asistida se generan por lo común más embriones de lo que es recomendable transferir en fresco. La mayoría de las veces estos embriones excedentes se criopreservan para transferencias posteriores. Las parejas que se embarazan y no desean otro embarazo, o

deciden no usar sus embriones, tienen la opción de que se les regresen, donarlos al centro para su uso en parejas que lo necesiten o cederlos para la investigación.

En el caso de que los embriones fueran producto de donadores de gametas, se sabe que los donantes ya habrían cumplido con el proceso de estudios previos y serologías. En caso de ser una pareja que opta por donar sus embriones formados, deberán estudiarse en forma diferida, pero con las mismas exigencias y condiciones que los donantes de gametos.

La donación de embriones en particular es un terreno de gran controversia y por ello es muy importante señalar que en la mayoría de los países de Latinoamérica no existe una legislación sobre donación de embriones.

Preservación de la fertilidad

Desde sus inicios con el reporte del primer bebé nacido a través de una técnica de fertilización *in vitro* (FIV) en 1978 hasta la actualidad, la medicina reproductiva generó innumerables hitos relevantes a lo largo de su historia. Sin dudas, el advenimiento de la criopreservación de ovocitos con la técnica de vitrificación constituye uno de los más importantes de los últimos años. Los excelentes resultados, así como su comprobada seguridad y eficacia, hicieron que la vitrificación dejara de considerarse experimental hacia fines de 2012 y su auge fuera aún mayor a nivel mundial en todos los centros de fertilidad a partir de esa fecha.

Podríamos definir la preservación de la fertilidad (PF) como la aplicación de estrategias médicas y de laboratorio con la finalidad de preservar la descendencia genética parental en adultos o niños en riesgo de

esterilidad. Es un acto médico de prevención y protección de la futura fertilidad.

La PF tendría los siguientes ejes de aplicación:

- Pacientes en riesgo esterilizante gonadal (cirugías, quimioterapia, radioterapia, etc).
- Maternidad diferida (razón social de PF).
- Como complemento a la práctica habitual en reproducción asistida.
- Investigación: líneas StemCells, MIV (maduración *in vitro*).

¿Por qué preservar? Fundamentos

Disminución de la fecundabilidad fisiológica. Estudios epidemiológicos y estudios demográficos muestran que la fecundabilidad en la mujer disminuye conforme la edad avanza. La fertilidad de la mujer comienza a declinar a mediados de la década de los 30 años, siendo notorio y marcado su descenso luego de los 37-38 años, expresando una disfunción del ovario con los años. El «*ovarian aging*» o el envejecimiento ovárico fisiológico se caracteriza por una pérdida progresiva del *pool* de folículos primordiales, acortando el período reproductivo de la mujer y finalizando en la menopausia; junto con una pérdida progresiva de la calidad ovocitaria, que determina mayor riesgo de aneuploidías embrionarias y mayor número de abortos. Numerosos estudios a nivel epidemiológico revelan que la edad de las pacientes ante un primer embarazo fue aumentando drásticamente en casi todos los países del mundo en las últimas décadas, llegando en muchos de ellos a superar en promedio los 35 años.

Los cambios socio-culturales, la creciente aceptabilidad de otras formas de familia, el priorizar objetivos educacionales y laborales, así como la dificultad para encontrar pareja, se consideran como los principales argumentos para retardar la búsqueda más temprana de la maternidad. Lamentablemente, y contrariamente a la percepción que se tiene al respecto, las técnicas de fertilización asistida de alta complejidad no logran revertir el efecto deletéreo de la edad sobre las tasas de embarazo. Paradójicamente, así la edad reproductiva avanzada no solo es la indicación de la técnica, sino también la responsable de los magros resultados. Más allá de la recomendación de buscar el embarazo a edades más tempranas, la criopreservación de ovocitos por técnicas de vitrificación constituye hoy por hoy una herramienta segura, útil y válida para intentar preservar la fertilidad futura. El problema fundamental en la práctica diaria es que las pacientes vienen a «preservar» su fertilidad a edades en las cuales su reserva ovárica ya se encuentra comprometida. Es la edad por sí sola un factor con efecto sobre la fertilidad y actualmente es el principal motivo de preservación de fertilidad conocido como de «causa social» o por «razones no-médicas».

El especialista debe reconocer la edad como factor de riesgo independiente sobre la pérdida de la fertilidad; realizar un consejo clínico temprano y actuar de manera preventiva en la práctica ginecológica.

Riesgo gonadal iatrogénico. Los pacientes que padecen enfermedades oncológicas y son tratados con drogas quimioterápicas y/o radioterapia, se encuentran con un riesgo elevado de padecer insuficiencia ovárica temprana y menopausia precoz como resultado de la acción tóxica sobre los folículos primordiales del ovario, la depleción masiva de folículos primordiales, fibrosis del estroma e injuria de su delicada trama vascular.

Enfermedades benignas que requieren de este tipo de drogas, también se exponen al mismo riesgo.

El daño gonadal de la quimioterapia no es un fenómeno «todo o nada» y clínicamente puede manifestarse en forma aguda o en forma de fallo gonadal crónico, con cese precoz de su función, acortando su ventana reproductiva y anticipando la menopausia.

La magnitud del daño gonadal depende de: 1) el tipo de fármaco utilizado y posible combinación de drogas, 2) la dosis acumulada y total recibido, junto con 3) la edad de la paciente al momento del tratamiento.

Los agentes quimioterápicos se clasifican según su grado de gonadotoxicidad y actúan sobre distintos momentos del desarrollo folicular.

En tratamientos que requieren de radioterapia, las radiaciones pueden afectar el eje hipotálamo hipofisario, al útero y a los ovarios.

La ausencia de función hormonal por afección del eje deberá ser sustituida en forma exógena, sin embargo, la acción letal sobre el ovocito en el ovario será irreversible.

La radiación sobre el campo uterino puede, con dosis entre los 14 y 30 GY, afectar la vascularización profunda uterina y la elasticidad miometrial, y clínicamente asociarse a fallas de implantación, aborto temprano y parto pretérmino.

El desarrollo de la falla ovárica dependerá de: edad de la paciente (sinónimo de número disponible de folículos primordiales y capital folicular) al momento del tratamiento, dosis total de irradiación recibida, fraccionamiento de las dosis recibidas, y/o presencia de quimioterapia adyuvante.

El ovocito humano es sensible a la radiación con una dosis letal 50 estimada de < 2 Gy (LD50 < 2 Gy). Se interpreta que, a esta dosis de radiación, se produciría la destrucción de al menos el 50 % de los folículos primordiales del ovario.

La posibilidad de una trasposición quirúrgica de los ovarios, alejándolos del campo de irradiación, se considera una medida eficiente y recomendable.

¿A quiénes ofrecer preservación de fertilidad? Los grupos de pacientes que se beneficiarían con estrategias de preservación incluyen pacientes oncológicos (adultos y niños), pacientes que se preparan para trasplante de médula ósea, pacientes con enfermedades autoinmunes y necesidad de tratamientos con quimioterápicos, pacientes con cirugías recurrentes de ovario (endometriosis, tumores *borderline*), aquellos que padecen defectos genéticos, hasta pacientes que deseen diferir su maternidad por causas no médicas; también finalmente como complemento de técnicas de reproducción asistida (TABLA 3).

INDICACIONES

Patología oncológica

- Niños y adolescentes
- Adultos jóvenes

Patología no oncológica

- Enfermedades autoinmunes
 - LES con o sin SAF
 - Enfermedad de Wegener
 - Nefropatías, etc.
 - Riesgo de FOP
 - Mosaicismos Turner
 - Cx repetitivas en ovario. Patología benigna del ovario (EDT, teratoma, otros)
-

Indicación No Médica. Causa social

- Maternidad diferida

Complemento de ART

- Resguardo de óvulos excedentes o imposibilitados de fecundarse

TABLA 3. INDICACIONES

Pacientes con patología oncológica

La oncofertilidad constituye una subespecialidad, de manejo interdisciplinario, compuesto por especialistas (oncólogos, pediatras, ginecólogos, psicólogos y genetistas), cuyo objetivo es aplicar estrategias de PF en pacientes oncológicos. Actualmente, los avances en los tratamientos oncológicos han mejorado las tasas de supervivencia y curación de la enfermedad oncológica. La prevención y asistencia de la posible infertilidad como secuela del tratamiento forma parte de la calidad de vida del paciente.

El manejo interdisciplinario de la oncofertilidad debe:

- Establecer el riesgo individual de cada tratamiento en cada paciente para ofrecer la mejor medida de cuidado. Se deberá tener presente el tipo tumoral y estadio de la enfermedad, edad del paciente, urgencia de inicio del tratamiento oncológico, pronóstico global, tipo y dosis de quimioterapia y radioterapia.
- Derivar tempranamente al especialista en reproducción a través de un manejo coordinado en equipo.
- Enmarcar la propuesta de preservación dentro de los plazos del tratamiento de curación oncológico.
- Evitar dañar o complicar: ante la estimulación ovárica, conocer el riesgo tromboembólico, minimizar posible síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO), infección pélvica o sangrado,

conocer la situación hematológica (trombocitopenias/plaquetopenias/leucopenias, defectos en la coagulación, etc.).

- Asesorar sobre otras estrategias alternativas: donación de gametas, adopción.

Indicaciones por razones no médicas - Causa social

Desde el 2013 la criopreservación de ovocitos deja de ser experimental y se acepta como técnica validada en pacientes de riesgo. La indicación clínica del congelamiento de ovocitos por causa social se fundamenta en la autonomía reproductiva de la mujer y la ventaja que ofrece el resguardo de los ovocitos principalmente ante el avance de la edad.

Asesoramiento ante criopreservación de causa social. Características:

- Edad: los mejores resultados se observarán probablemente en mujeres jóvenes. Es difícil el punto de corte. Se sugiere ofrecer preferentemente a mujeres menores de 38 años, y en un futuro, realizar transferencia embrionaria en menores de 50 años.
- Educación: aún la sociedad y la comunidad médica no entiende la preservación de fertilidad como medicina preventiva.
- Limitaciones económicas: al identificarse como «causa no médica», en general, queda excluido de la cobertura del sistema de salud o por financiadores. No se considera una acción preventiva y la cobertura del tratamiento se realiza en forma particular.
- Difícil de establecer un número de ovocitos a congelar: se recomienda en general un mínimo de 8 a 10 ovocitos para

congelar y estrategia de «*banking*», cuando las respuestas a los estímulos no son numerosas.

- Asesorar sobre mejor estrategia para lograr embarazo.
- Ser realista con las expectativas. No presentar la criopreservación de ovocitos como «garantía» de maternidad futura.

¿Cuáles son las estrategias disponibles hoy en preservación de la fertilidad? A continuación, se describen las características de las prácticas habituales en preservación (TABLA 4).

PRÁCTICAS HABITUALES EN PRESERVACIÓN
<p>Primera opción: pacientes CON tiempo, con o sin pareja</p> <p>Criopreservación de embriones</p> <p>Criopreservación de ovocitos</p> <p>Criopreservación de espermatozoides</p> <p>Cirugía con criterio de preservación:</p> <ul style="list-style-type: none">- Ooforectomía unilateral- Traquelectomía- Trasposición ovárica
<p>Primera opción: pacientes SIN tiempo</p> <p>Criopreservación de tejido ovárico</p> <p>MIV (maduración <i>in vitro</i>)</p>
<p>Técnicas aún NO comprobadas. Experimentales/complementarias. Definir población beneficiada</p> <p>Análogos de GnRh</p> <p>Agentes antiapoptóticos</p> <p>Inhibidores de activación folicular (AS 101)</p> <p>Factores de crecimiento de colonias</p>

TABLA 4. PRÁCTICAS HABITUALES EN PRESERVACIÓN

Criopreservación de embriones. Características: en reproducción se considera a la criopreservación de embriones como una práctica habitual que ha atesorado desde hace años mucha experiencia en su eficiencia, resultados y seguridad. Requiere de un tratamiento de alta complejidad. No resulta una primera opción en niñas pre-púberes, adolescentes o mujeres solas.

Como limitante muchas veces existe un cuestionamiento ético-legal de criopreservación de embriones, sobre todo si el paciente muere.

Criopreservación de ovocitos. Características: actualmente la criopreservación de ovocitos dejó de considerarse experimental (ASRM 2013) y constituye una práctica habitual en reproducción asistida. La técnica se reconoce eficaz, ya que las tasas de embarazo y recién nacido vivo (RNV) en óvulos descongelados son similares a los frescos en pacientes jóvenes.

Si bien aún contamos con escasos reportes de embarazo y RNV de pacientes oncológicas que utilizaron sus óvulos congelados, es la estrategia de elección en la gran mayoría de los casos.

Se puede ofrecer desde pacientes post-menárquicas hasta una edad teórica límite donde la estrategia aún se considera efectiva.

Se necesita un tiempo estimado entre 10 y 15 días para realizar la estimulación ovárica. El inicio estricto en fase folicular temprana ya dejó de ser un limitante con la aplicación de esquemas de inicio aleatorio («*random start*»).

Para evitar los altos niveles de estradiol, no recomendado en los tumores hormonodependientes, se utilizan los inhibidores de aromatasa (letrozol).

Luego de la quimioterapia, y con la posibilidad de que exista un acortamiento de la ventana reproductiva del paciente, puede ofrecerse criopreservar ovocitos post-quimioterapia.

Existe una ventaja legal y de aspectos éticos, ya que el óvulo puede ser descartado si no se utiliza, a diferencia del embrión congelado.

Criopreservación de espermatozoides

Esta técnica es particularmente importante en casos de preservación de la fertilidad masculina previa al tratamiento del cáncer, bien sea quirúrgico, radiológico o farmacológico, que puede afectar severamente y ejercer efectos iatrogénicos durante largo tiempo en la fertilidad masculina. También en enfermedades no malignas como la diabetes y los desórdenes autoinmunes que produzcan daño testicular.

La radioterapia y la quimioterapia comprometen la fertilidad por el efecto citotóxico que ejercen en la gametogénesis. Entre el 15 y 30 % de los hombres permanecer infértiles luego de la QT.

Preservar la fertilidad en varones es mucho más sencillo, ya que es suficiente tan sólo con la congelación de varias muestras de semen previo al inicio de la QT o la RT, pero hay que tener en cuenta factores como el volumen, concentración espermática y movilidad que dependerá del estado de salud y tipo de cáncer, los cuales serán decisivos para el número de congelamientos, junto con las técnicas de reproducción asistida que se utilizarán al descongelar. La obtención de la muestra puede ser por eyaculado, biopsia testicular, punción testicular, punción epididimaria. Esto depende de la edad del paciente y de las limitaciones físicas y psíquicas producidas por la enfermedad. Lo importante aquí es

tenerlo en cuenta, y debería considerarse siempre ante cualquier situación en que pudieran afectarse los espermatozoides o la función testicular.

Cirugía con criterio de preservación

Todas las cirugías oncológicas con fin de preservación deben discutirse con el oncólogo, ponderando las tasas de éxito de la cirugía y de recurrencia de la patología de base.

Criopreservación de tejido ovárico

Técnica de primera opción en pacientes prepúberes y para aquellas mujeres que no pueden retrasar el tratamiento oncológico con el fin de someterse a estimulación ovárica y recuperación de ovocitos. Es considerada, aún, una técnica experimental pero diversos autores, como **DONNEZ** y cols., **SALAMA** o los expertos de la ISFP, ESHRE y ASRM, consideran que existe suficiente evidencia para reconsiderar esta designación en el futuro.

La corteza es la estructura funcionante del ovario, por lo que con este procedimiento gran cantidad de ovocitos inmaduros pueden ser criopreservados *in situ* sin someterse a una estimulación ovárica.

La criopreservación de tejido ovárico consiste en: 1) obtener quirúrgicamente el tejido ovárico, tomando múltiples biopsias de ovario, o a través de cortes (*slices*) parciales de corteza ovárica o de una ooforectomía, luego 2) preservar tejido con congelamiento lento o por vitrificación, para finalmente, en el momento deseado, 3) realizar el trasplante de este. El lugar del trasplante en el cuerpo del paciente puede ser ortotópico o heterotópico. El trasplante ortotópico sobre la médula contralateral permite la consecución de un embarazo de forma natural y

como alternativa siempre quedará la posibilidad de una fecundación *in vitro* (FIV). Además, otra ventaja es que la paciente puede recuperar su función ovárica, generalmente, entre 90 a 240 días después del trasplante y dura 7 años. Desde que en 2004 **DONNEZ** y cols. informaron el primer embarazo y nacimiento exitoso de trasplante de corteza ovárica criopreservada, se han reportado a la fecha un total de 87 nacimientos en 69 mujeres, de un total de 318 mujeres que realizaron 360 procedimientos de trasplante de tejido ovárico criopreservado a nivel mundial. Se ha establecido que la posibilidad de un nacimiento vivo después del injerto del tejido ovárico es de aproximadamente entre un 20 y 30 %.

Respecto al trasplante heterotópico, no está claro cuál es el mejor lugar para reimplantar el tejido. Aún deben determinarse parámetros de seguridad y eficacia.

Con respecto a la seguridad, los tumores se clasifican según la probabilidad de reintroducir células malignas en su trasplante en alto, moderado y bajo riesgo. Están descriptos tumores considerados de alto riesgo de reimplante como leucemia, neuroblastoma, cáncer de mama avanzado (IV), Burkitt, portadores BRCA, donde estaría contraindicado esta opción.

Maduración *in vitro* de ovocitos (IVM)

Esta técnica consiste en la extracción de los complejos cúmulo-ovocitos de pequeños folículos antrales, con un tamaño menor a 12 mm, y su cultivo en un medio apropiado hasta su maduración mediante la exposición a hialuronidasas y por la denudación manual del ovocito. Una vez maduros los ovocitos se podrán fertilizar por inyección intracitoplasmática de esperma (ICSI) o congelarse para su posterior utilización. Son los ovocitos

en profase I los que pueden ser madurados *in vitro*; pasarán a metafase I, después a metafase II.

Una ventaja de la IVM es que los ovocitos se pueden extraer en cualquier momento del ciclo menstrual, tanto en la fase folicular como luteínica, ya que no precisan estimulación ovárica o sólo un protocolo muy leve. La IVM continúa considerándose una técnica experimental. En los últimos años, la tasa de niños nacidos vivos a partir de ovocitos madurados mediante IVM se ha incrementado, pero sigue siendo baja y más aún en pacientes con cáncer. Las tasas de implantación de ovocitos madurados son menores que si el embrión transferido deriva de un ovocito fresco, por lo que se recomienda maximizar el número de ovocitos a congelar.

Los ovocitos así obtenidos pueden ser la alternativa óptima en pacientes con carcinoma *in situ* ovárico o con alto riesgo de reinserción de células malignas a la cavidad peritoneal, por ejemplo, en pacientes con leucemia. Sin embargo, hasta el momento, en la literatura no se ha establecido la seguridad de la IVM.

El uso de análogos de GnRH como quimioprevención es discutido y aún se encuentra bajo estudio y debate su uso. La literatura muestra datos no concluyentes ya que existe evidencia contradictoria. Cuando los métodos de PF como la criopreservación de ovocitos, embriones o tejido ovárico no son factibles, y en el caso de mujeres jóvenes con cáncer de mama, se puede ofrecer análogos de GnRH a las pacientes con el objetivo de reducir la probabilidad de insuficiencia ovárica inducida por la QT. Sin embargo, los análogos de GnRH no se deben usar en lugar de los métodos antes mencionados de PF.

Con respecto a los agentes antiapoptóticos, como la esfingosina 6 fosfato, los inhibidores activación folicular (AS 101) o factores de

crecimiento de colonias, se encuentran bajo estudios experimentales y aún falta demostrar su valor.

Conclusiones

La infertilidad es la imposibilidad de conseguir el embarazo luego de un año de mantener relaciones sexuales sin utilizar métodos anticonceptivos y afecta al 15 % de las parejas en edad reproductiva.

En cuanto a las causas involucradas, el 50 % son de origen femenino, el 30 % corresponde sólo al factor masculino y el 20 % de los casos son por causas compartidas.

La edad de la mujer es el principal factor pronóstico independiente para lograr el embarazo. La edad materna avanzada, con baja reserva ovárica, constituye hoy la principal indicación para realizar un tratamiento de reproducción asistida.

El estudio de la pareja debería iniciarse luego de al menos doce meses de mantener relaciones sexuales sin utilizar métodos anticonceptivos y no lograr el embarazo. Existen situaciones particulares en las cuales debería comenzar de manera precoz, luego de seis meses de no conseguir el embarazo (edad > 35 años, condición preexistente, factor masculino alterado).

Corresponde iniciarse de manera simultánea en ambos miembros de la pareja. Debe realizarse de manera práctica, expeditiva y costo-efectiva.

Debe incluir anamnesis, examen físico, perfil hormonal, HSG, cultivo de flujo, ecografía ginecológica transvaginal y espermograma.

Las técnicas de baja complejidad son aquellas que requieren baja dificultad técnica y logística. Se diferencian porque intentan lograr la fecundación del óvulo dentro del cuerpo de la mujer.

Las técnicas de alta complejidad son todas aquellas que incluyan los procesos *in vitro* de ovocitos, espermatozoides o embriones humanos con el propósito de lograr un embarazo. Estos son la fecundación *in vitro* (FIV), la inyección intracitoplasmática de esperma (ICSI), la transferencia embrionaria, la criopreservación de gametas y embriones, la donación de ovocitos y embriones, y la maternidad subrogada.

La donación de gametos se refiere a la donación de óvulos y de espermatozoides.

Diferir la maternidad es una situación sociocultural que amenaza con agravarse en los próximos años. Más allá de las recomendaciones que puedan hacerse para intentar frenar esta tendencia, la posibilidad de vitrificar ovocitos para postergar la búsqueda de un embarazo constituye una nueva herramienta para intentar «frenar el reloj biológico».

El especialista debe reconocer a la edad como factor de riesgo independiente sobre la pérdida de la fertilidad; realizar un asesoramiento clínico temprano y actuar de manera preventiva en la práctica ginecológica.

Pacientes que enfrentan tratamientos que probablemente afecten la función reproductiva merecen un asesoramiento inmediato con respecto a sus opciones para la preservación de la fertilidad y una rápida derivación.

La criopreservación de embriones, ovocitos y espermatozoides siguen siendo las principales modalidades establecidas para la preservación de la fertilidad.

Bibliografía

- (1) PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015;103(6):e44-50. <<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.03.019>>
- (2) LANCUBA S. *Tratado de reproducción humana*. Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva. 1a ed. CABA: Ascune; 2020.
- (3) RED LATINOAMERICANA DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA. *Manual de procedimientos clínicos en Reproducción Asistida*. Caracas: ATEPROCA; 2015.
- (4) SCHLEGEL PN, SIGMAN M, COLLURA B et al. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part I. *Fertil Steril*. 2021;205(1):36-43. <<https://doi.org/10.1097/ju.0000000000001521>>
- (5) SCHLEGEL PN, SIGMAN M, COLLURA B et al. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part II. *Fertil Steril*. 2021;205(1):44-51. <<https://doi.org/10.1097/ju.0000000000001520>>
- (6) AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS COMMITTEE ON GYNECOLOGIC PRACTICE AND PRACTICE COMMITTEE. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. *Fertil Steril*. 2014;101(3):633-634. <<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.12.032>>
- (7) RAMÍREZ MORAN AF, CALA BAYEUX A, FAJARDO IGLESIA D, GRAVE DE PERALTA RS. Factores causales de infertilidad. *Rev Inf Cient*. 2019;98(2):283-293. <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-99332019000200283>
- (8) KOPELMAN S (dir.). Grupo de trabajo para normatizaciones SAMeR. Enfoque inicial de la pareja infértil. <http://samer.org.ar/pdf/normativas/enfoque_pareja_infertil.pdf>
- (9) INFERTILITY WORKUP FOR THE WOMEN'S HEALTH SPECIALIST. ACOG Committee Opinion. Number 781. *Obstet Gynecol*. 2019;133(6):e377-e384. <<https://doi.org/10.1097/aog.0000000000003271>>
- (10) KATAGIRI Y, TAMAKI Y. Genetic counseling prior to assisted reproductive technology. *Reprod Med Biol*. 2021;20:133-143. <<https://doi.org/10.1002%2Frm2.12361>>
- (11) CAPALBO A, FABIANI M, CAROSELLI S, POLI M, GIRARDI L, PATASSINI C, FAVERO F, CIMADOMO D, VAIARELLI A, SIMON C, RIENZI LF, UBALDI FM. Clinical validity and utility of preconception expanded carrier screening for the management of reproductive genetic risk in IVF and general population. *Hum Reprod*. 2021;36(7):2050-2061. <<https://doi.org/10.1093/humrep/deab087>>

- (12) ZEGERS-HOCHSCHILD F, ADAMSON GD, DYER S, RACOWSK C, MOUZON J, SOKOL R, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care. *Hum Reprod.* 2017;32(9):1786-1801. <<https://doi.org/10.1093/humrep/dex234>>
- (13) OMBELET W, VANDEPUT H, VAN DE PUTTE G, COX A, JANSSEN M, JACOBS P, BOSMANS E, STEENO O, KRUGER T. Intrauterine Insemination after ovarian stimulation with clomiphene citrate: predictive potential of inseminating motile count and sperm morphology. *Hum Reprod.* 1997;12(7):1458-1463. <<https://doi.org/10.1093/humrep/12.7.1458>>
- (14) KHALIL MR, RASMUSSEN PE, ERB K, LAURSEN SB, REX S, WESTERGAARD LG. Homologous Intrauterine insemination. An evaluation of prognostic factors base on a review of 2473 cycles. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001;80(1):74-81. <<https://doi.org/10.1034/j.1600-0412.2001.800115.x>>
- (15) SÁNCHEZ I, AMORÓS D, LUCCO F, GONZÁLEZ S, BALLESTEROS A, PELLICER A. Inseminación Artificial Conyugal. En: Remohí, Bellver, Matorras, Ballesteros, Pellicer. *Manual Práctico de Esterilidad y Reproducción Humana*. 4ta Edición. 2011. Editorial Médica Panamericana.
- (16) SOCIEDAD ARGENTINA DE MEDICINA REPRODUCTIVA. Guías para la reproducción asistida de alta complejidad, 2006.
- (17) SOCIEDAD ARGENTINA DE MEDICINA REPRODUCTIVA. Guías para la estimulación de ovulación en ciclos de alta complejidad, 2006.
- (18) RED LATINOAMERICANA DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA. Formularios de educación y consentimiento en procedimientos de reproducción asistida. Septiembre 2001, pp. 7-19-29.
- (19) AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE (ASRM): Normas.
- (20) SOCIETY FOR ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY (SART): Normas.
- (21) QUIAO J, LI R. Fertility preservation: challenges and opportunities. *Lancet.* 2014;384(9950):1246-1247. <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61749-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61749-9)>
- (22) BALDWIN K, CULLEY L, HUDSON N, MITCHELL H. Running out of time: exploring women's motivations for social egg freezing. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2019;40(2):166-173. <<https://doi.org/10.1080/0167482x.2018.1460352>>
- (23) ETHICS COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE. Planned oocyte cryopreservation for women seeking to preserve future reproductive potential: an Ethics Committee opinion. *Fertil Steril.* 2018;110(6):1022-1028. <<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.08.027>>
- (24) PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a

committee opinion. *Fertil Steril.* 2019;112(6):1022-1033.
<<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.09.013>>

(25) MEIROW D, NUGENT D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum Reprod Update.* 2001;7(6):535-543.
<<https://doi.org/10.1093/humupd/7.6.535>>

(26) AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY (ASCO). 2018 ASCO Guideline Update: Fertility Preservation in Patients With Cancer. <<https://www.ajmc.com/view/2018-asco-guideline-update-fertility-preservation-in-patients-with-cancer>>

