

Título: REPRODUCCIÓN ASISTIDA

Autores:

Dra. Kenia Rodríguez Martínez.

Especialista de 2do Grado en Endocrinología y Reproducción. Profesora Auxiliar.

DraC. Rosa María Flores Sánchez.

Especialista de 1er Grado en Bioquímica Clínica. Profesora Titular.

DrC. Bartolomé Arce Hidalgo.

Especialista de 2do. Grado en Endocrinología. Profesor Titular y Consultante.

Dr. Ahmed Menocal Alayón.

Especialista de 1er. Grado en Ginecología. Profesor Asistente.

Dr. José Alberto Almaguer Almaguer.

Especialista de 1er. Grado en Ginecología.

Dra. Yoandra Crespo Ferrá.

Especialista de 1er.Grado en Laboratorio Clínico.

Dra. Vivian Veiga Loyola.

Especialista de 1er. Grado en Bioquímica Clínica.

Dra. Jatdielys Mendez Vidal.

Especialista de 1er. Grado en Endocrinología y Reproducción.

Lic.Silvia Bravo Garbey.

Licenciada en Enfermería.

Lic. Yaima Rodríguez Pérez.

Licenciada en Enfermería.

Servicio de Endocrinología

Email: jendoc@hha.cu

Introducción

La infertilidad representa un serio problema de salud en la mayor parte del mundo y conlleva a repercusiones no solo desde el punto de vista orgánico, sino en el status psicosocial de la pareja. En nuestro país, según estudios realizados, la prevalencia oscila entre 14 % y 16 %.

Los primeros reportes internacionales de una fertilización in vitro, datan de 1930 y fue realizada por Pincus en conejos; sin embargo complejidades de índole técnica y cuestionamientos éticos hicieron imposible en esos años su aplicación al tratamiento de la infertilidad en el ser humano. En 1978 el grupo pionero en el empleo de esta tecnología en humanos dirigidos por el biólogo Robert Edwards, logró su primer éxito en el nacimiento de Louise Brown en el Reino Unido. Desde entonces la técnica se ha ido extendiendo a numerosos centros y se han ido desarrollando nuevos procedimientos que la hacen más efectiva, como la inyección intra citoplasmática de espermatozoides (ICSI).

Actualmente, a pesar de nuestras reales limitaciones económicas ,nuestro centro, , ha logrado conformar un laboratorio con las condiciones técnicas necesarias de poder llevar a cabo la reproducción asistida (RA) en un grupo de parejas infértiles que no tienen resultados reproductivos con los procedimientos convencionales que se aplican de acuerdo a la etiología de la infertilidad. La implementación de este proceso convertirá a Cuba en el único país de las Américas que pone este servicio de forma gratuita a disposición de las parejas que lo necesitan.

Objetivos

- Determinar las causas de infertilidad en las parejas tributarias de reproducción asistida.
- Precisar la técnica de reproducción asistida que requiere cada pareja.
- Lograr un por ciento de nacimientos compatibles con los estándares internacionales.
- Comparar los resultados de la fertilización in vitro convencional (FIV) con los pacientes que se someten a la inyección intra citoplasmática de espermatozoides (ICSI).
- Normar las indicaciones de cada técnica.
- Realizar investigaciones, publicaciones, talleres y cursos de superación que contribuyan a elevar la calidad en la atención médica de las parejas infértiles

Desarrollo

- **Reproducción Asistida:** Conjunto de técnicas que involucran la manipulación clínica y biológica de los ovocitos y el esperma, con o sin fertilización in vitro, con el objetivo de lograr un embarazo.
- **Fertilización in Vitro (FIV):** Inseminación de los óvulos con espermatozoides in vitro.
- **Inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI):** Inyección del espermatozoide dentro del óvulo.
- **Donación de Ovocitos (OD):** Obtención de la fecundación de los gametos femeninos (ovocitos) fuera del organismo de la mujer, mediante óvulos que procederán de una donante anónima o familiar

INDICACIONES DE LAS TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA DE ALTA TECNOLOGÍA

La edad óptima de la mujer se considera igual o menor que 35 años. Se valora la inclusión de mujeres con más de 35 años con buena reserva ovárica.

Criterios biomédicos/ Indicaciones generales de la Fertilización in Vitro

- Factor tubárico bilateral.
- Adherencias pélvicas.
- Infertilidad de causa inmunológica.
- Endometriosis.
- Síndrome de folículo luteinizado persistente.
- Factor cervical.
- Fallo de la inseminación artificial intra uterina después de 4 ciclos.
- Factor masculino que no responda después de 2 años de tratamiento.

Indicaciones generales de inyección intracitoplasmática de espermatozoides

- Oligoastenoteratozoospermia severa.
- Azoospermia obstructiva.
- Infertilidad inmunológica.
- Trastornos eyaculatorios.
- Orquidectomías por cáncer (utilizando semen congelado previamente).
- Tratamiento con citostáticos o radiaciones o ambas (utilizando semen congelado previamente).
- Infertilidad inexplicada.
- Fallos de FIV.

Indicaciones generales de la Ovodonación.

- A.** Edad de la paciente entre 42 y 45 años , sin riesgo reproductivo
- B.** Pacientes con edades comprendidas entre 38 a 42 años con FSH sérica en fase folicular superior a 12 m UI / ml y estradiol sérico por debajo de 50 pmol/l
- C.** Fallo ovárico primario: Integran este grupo mujeres con disgenesias gonadales por alteración numérica o estructural de los cromosomas.
- D.** Fallo ovárico precoz o prematuro: debe aceptarse como tal cuando éste acontece antes de los 40 años con cifras altas de gonadotropinas (FSH y LH > 20 mUI/ml) .

Las principales causas del fallo ovárico precoz son:

1. Idiopática: En la mayoría de los casos no llega a establecerse una etiología.
 2. Genética: Anomalías cromosómicas, mosaicismos, cromosoma en anillo, etc.
 3. Trastornos inmunológicos: Síndrome de Di George, etc.
 4. Síndromes o trastornos autoinmunes:
 5. Trastornos enzimáticos: Galactosemias, déficit de 17-hidroxilasa y defecto en la secreción de gonadotropinas.
 6. Factores infecciosos: Parotiditis, rubéola, etc.
 7. Factores ambientales: Tabaquismo, exceso de ejercicio.
 8. Factores iatrogénicos: Cirugía ovárica, quimioterapia o radioterapia.
- E.** Portadoras de enfermedades genéticas o aberraciones cromosómicas: Son alteraciones autosómicas dominantes o recesivas presentes en ambos congéneres y las ligadas al sexo.
 - F.** Fallo de implantación después de 2 ciclos con embriones de buena calidad

ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS BÁSICOS O CONFIRMATORIOS O AMBOS

Estudios en la mujer

- Historia clínica especializada.
- Hemograma con diferencial.
- Glicemia, creatinina, lipidograma.
- Antígenos de superficie y anticuerpos para virus C, HIV y serología.
- Exudado vaginal y endocervical con cultivo.
- Exudado endocervical para chlamydia trachomatis y micoplasma
- Determinaciones de FSH, LH, E2, Prl entre el día 3 al 5 del ciclo.
- Progesterona el día 21 al 23 del ciclo.
- Determinación de hormona antimülleriana.

Estudios imagenológicos

- Ultrasonografía.
- Laparoscopia contrastada.
- Histeroscopia.
- Prueba Citológica y mamografía (solo para la receptora de ovocitos)

Estudios en el hombre

- Historia clínica especializada.
- Dos espermogramas.
- Espermocultivo.
- Test de capacitación espermática
- Doppler testicular de venas espermáticas
- FSH.
- Biopsia testicular y estudio de vías seminales (cuando sea necesario).

RECURSOS MATERIALES

Material quirúrgico gastable

- Catéteres transferencia Frydman Ultrasoft con mandril.

- Aguja para microinyección: ICSI de sujeción o contención: *holding* 15 micras de diámetro y de inyección: 5 micras de diámetro interno.
- Aguja para punción transvaginal Cook.
- HYASE™ Vitrolife.
- G-Gamete™ Vitrolife
- Cápsulas Petri
- Pipetas Pasteur estériles estiradas con la llama de un mechero o Stripper con punta de 1 mm, 300 μm, 150 μm y 120 μm.
- Ovoil™ Vitrolife Equilibrado.

Laboratorio

- Pipeta Pasteur de 9 mm, cortas y largas.
- Frascos para la recogida del semen.
- Termómetro de precisión 0,1 °C Fyrita.
- Juegos de pipetas de un solo canal con volumen variable entre 0,5 y 10 hasta 100-1 000 y soporte para cada juego de pipetas.
- Tubos de aspiración y tubos de centrifuga.
- Petri dish, placas desde 35 a 60 mm.
- Frascos de 25 cm².
- Cápsulas doble pocillo 3037.
- Pipetas de 10, 5 y 1 mL.
- Well plates 176-740 bolsas x 120.
- Cápsulas Nunc de 35 mm.

- Pipet aid automática.
- Filtros desechables estéril 0.2 micras Minisart Sartorius.

Equipamiento

- Ecógrafo transvaginal con doppler a color y pulsátil, además con guía para unción y videograbadora.
- Histeroscopio.
- Flujo laminar.
- Centrífuga de mesa que trabaje el rango de 1 000-2 000 rpm.
- Cámara digital para acoplar a microscopio invertido.
- Computadoras.
- Monitor para acoplar a microscopio invertido.
- Sistema de ultrafiltración para aire acondicionado.

Sistema de criopreservación CTE 920 (embriones, ovocitos y semen).

- Pajuelas para congelación EC-02 embriones y ovocitos, SC-03 semen “crítico”, BC-10 semen “no crítico”.
- Sellador de pajuelas.
- Sistema de almacenamiento 10 HCL: modelos de canistras KC10,KS10,KS34 (BC-10, SC-03).
- Suplemento de nitrógeno líquido: modelo LD-25, capacidad 25 litros, incluye soporte y bases rodantes.
- Laparoscopio quirúrgico
- Microscopio estereoscópico con platina térmica regulable para el mismo.
- Microscopio invertido con óptica Hoffmanncon platina térmica regulable para el mismo.

ESQUEMA DE TRATAMIENTO PARA FIV/ICSI

- El mes anterior a la aplicación de la técnica, utilizar anticonceptivos orales.
- Utilizar análogos de GnRh en fase lútea tardía. Se calcula dosis individual de acuerdo con el peso de la mujer; se inyecta diariamente hasta que se alcance un desarrollo folicular adecuado, momento en que se procede a la aspiración folicular.
- FSH (Gonal F) durante aproximadamente 10 días. Comenzar alrededor del día 2 del ciclo, combinado con gonadotropina menopáusica humana (Merapur)
- Gonadotropina coriónica recombinante (Ovidrelle), se inyectan 250 mcg por vía subcutánea cuando el diámetro folicular sea de 17- 18 mm
- Aspiración folicular 36 h posteriores a la administración de la gonadotropina coriónica recombinante.
- Progesterona, 100 mg intramuscular a partir del día de la aspiración y durante 15 días y continuará hasta la semana 12 de embarazo como suplementación de fase lútea.
- Transferencia de embriones al útero a las 72 horas posteriores a la inseminación de los ovocitos in Vitro.
- Determinación de β HCG para confirmar el embarazo bioquímico 11 días post aspiración y 13 post transferencia
- Ultrasonido ginecológico transvaginal para diagnóstico de embarazo clínico 22 días posteriores a la transferencia.

ESQUEMA DE TRATAMIENTO PARA OVODONACIÓN

La donante (que debe tener entre 20 y 35 años con antecedentes de salud y cuya reserva ovárica permita garantizar entre 8 y 10 óvulos para el tratamiento a su receptora) sigue igual esquema de tratamiento que la fertilización in Vitro hasta el momento de la aspiración folicular.

La receptora comienza con Valerato de Estradiol a razón de 2mg diariamente a partir del 2 día del ciclo con control el día 6 del reemplazo hormonal, modificando dosis de acuerdo a la respuesta endometrial y al valor del estradiol.

El día de la aspiración folicular de la donante comenzará con 100 mg intramuscular de progesterona diariamente asociado al valerato de estradiol de 6 a 8 mg diariamente que lo continuará hasta la semana 12 de embarazo.

Este es un esquema de tratamiento, tanto para **FIV /ICSI/OD** que puede tener variaciones de acuerdo con la respuesta individual de cada paciente.

En el caso de OD considerar la utilización de acetato de Triptorelina 3,75 mg en fase lútea del ciclo anterior en pacientes con función ovárica como opción terapéutica antes de a sincronización donante –receptora.

En caso de no haber respuesta de maduración folicular, cancelar el ciclo.

PROCEDIMIENTO PARA FIV/ DONANTE OD

Tras la estimulación de la ovulación a partir de segundo día del ciclo menstrual se procede a desencadenar la ovulación mediante la administración de la hormona gonadotropina coriónica humana (HCG). La aspiración del folículo ovárico se realiza a las 36 horas después de la

administración de HCG y es guiada por ecografía transvaginal bajo anestesia general endovenosa. Los líquidos foliculares obtenidos durante la punción folicular pasan a un tubo de Falcon 2057, de 14mm y se entregan inmediatamente al Laboratorio In Vitro.

El embriólogo, observa y valora cada uno de los ovocitos y las células foliculares que lo rodean, clasificándolos según su estado de maduración en inmaduro, maduro y postmaduro. Posteriormente distribuye los maduros en metafase II en placas de cultivo in vitro, que serán mantenidas a 37°C de temperatura y gasificación apropiadas 5% de CO₂, hasta el momento de la inseminación.

Los ovocitos que se obtienen del líquido folicular, son incubados al menos 3 horas en medio de cultivo (**IVF médium VITROLIFE**®). Durante las 3 horas de incubación, los ovocitos son inseminados con 2 x 10⁶ espermatozoides/ ml por ovocito. A las 18 horas post inseminación, se comprueba la presencia del cigoto, que es el embrión “recién fecundado”, donde debemos ser capaces de distinguir sus 2 corpúsculos polares (CP) y sus dos pronúcleos (PN), el femenino y el masculino. La existencia de los 2 PN, confirma que ha habido fertilización y cualquier desviación en su número, 1, 3 o más, indica una fecundación anómala y un embrión no viable.

Una vez obtenidos los cigotos, son cultivados en ISM1 (®VITROLIFE) durante tres días. De la cohorte embrionaria son elegidos los 3 embriones de mejor calidad, en función de sus características morfológicas (por ciento de fragmentación, blastómeras regulares y simétricas, grosor de la zona pelúcida, presencia de blastómeras multinucleadas) y ritmo de división celular (número de blastómeras) según la clasificación de Veeck, donde se clasifica por grados (del I al V), siendo los embriones grado I (las células o blastómeras del embrión son de igual tamaño y no poseen fragmentos, textura lisa y color claro, sin blastómeras

multinucleadas [con más de un núcleo por célula] y grado II (existe fragmentación, aunque escasos [ocupan menos del 15% del embrión] o bien las células o blastómeras son poco simétricas), los de mejor calidad y están listos para ser transferidos al útero femenino.

El día de la aspiración folicular, el varón entrega una muestra de semen mediante masturbación con previo aseo de los genitales externos. Se evalúa su concentración, densidad y movilidad mediante la utilización de una cámara Makler y un microscopio óptico (20X). La capacitación espermática, se realiza por técnica de doble gradiente de centrifugación, las muestras se lavan con Flushing medium (®VITROLIFE) mediante centrifugación. El número de revoluciones por minuto, tiempo de centrifugado y número de tubos, depende de la concentración y movilidad de cada muestra. A los pellets obtenidos, se les añade entre 300 y 600 µl de IVF médium (®VITROLIFE) y se incuban 1 hora a 37°C y 5% de CO₂. Posteriormente, se recuperan los sobrenadantes y se valora la concentración y motilidad del capacitado con la cámara Makler

PROCEDIMIENTO PARA ICSI

Si va a efectuarse un ICSI, es necesario retirar la masa celular del cumulus y la corona radiada de los ovocitos. Este proceso se denomina denudación de ovocitos para ICSI. Este puede realizarse usando el procedimiento de un volumen grande de medio sin aceite con placas y multipocillos, o el procedimiento de la gota de medio debajo de aceite.

Se utiliza HYASE™ (hialuronidasa) para facilitar la dispersión de la masa del cumulus y la corona. Si se usan pipetas de vidrio finas pueden necesitarse pipetas de tamaños diferentes. El uso de una pipeta muy estrecha o de borde irregular puede dañar el ovocito. Las células se retiran mediante un pipeteo suave del ovocito arriba y abajo. También puede utilizar pipetas de denudación comercializadas con ese fin. El diámetro de la pipeta debe ser ligeramente

mayor que el del ovocito (aproximadamente de 130 a 175 μm). La exposición a HYASE™ durante demasiado tiempo o la manipulación brusca, así como la exposición a pH y temperaturas subfisiológicas, pueden dañar el ovocito. Los ovocitos en el estadio de vesícula germinativa son especialmente sensibles.

Por las razones que se acaban de indicar es importante utilizar la concentración correcta de HYASE™ y mantener el tiempo de exposición recomendado. HYASE™ se presenta en una solución concentrada 10 veces, por lo que debe diluirse 1:10 con G-MOPS™ enriquecido/G-MOPS™ PLUS o con G-GAMETE™.

Los ovocitos se dejan estabilizar y madurar en la incubadora aproximadamente 3-5 horas

- Diluya HYASE™ con G-MOPS™ enriquecido/G-MOPS™ PLUS o con G-GAMETE™.
- Prepare placas enjuagadas para realizar la denudación con HYASE™ diluida y G-MOPS™ enriquecido/G-MOPS™ PLUS o con G-GAMETE™ para el lavado de ovocitos.
- Para cada pocillo de HYASE™ diluida prepare cuatro pocillos de lavado con aproximadamente 1 mL o 6 gotas (de 50 a 100 μL) de G-MOPS™ enriquecido/ G-MOPS™ PLUS/G-GAMETE™ bajo aceite. Equilibrar a 37 °C en condiciones ambientales aproximadamente durante 15 minutos, si se utiliza G-MOPS/G-MOPS PLUS. Si se utiliza G-GAMETE, las placas deben equilibrarse en CO₂ al 6% hasta obtener el pH correcto, preferiblemente durante una noche. Al mismo tiempo, prepare placas para la ICSI.
- Usando una pipeta de calibre grande, coloque de 3 a 5 ovocitos en HYASE™ diluido, arrastrando la menor cantidad posible de medio de cultivo con el fin de no diluir la

enzima. Pipetear con cuidado la hialuronidasa y los ovocitos. Las células del cumulus empezarán a dispersarse. Es importante no exponer los ovocitos a la solución de hialuronidasa durante más de 30 segundos.

- Traslade los ovocitos parcialmente desnudos al primer volumen de lavado y limite al máximo la cantidad de solución de hialuronidasa transferida. Aspire cada ovocito independientemente arriba y abajo, usando una pipeta de desnudación de calibre fino para retirar la corona. Enjuague los ovocitos en G-MOPS™ enriquecido/G-MOPS™ PLUS o en G-GAMETE™ equilibrado. Repita el procedimiento con placas nuevas hasta que se hayan desnudado todos los ovocitos.
- Se evalúa la madurez de los ovocitos en el microscopio invertido examinando la presencia (MII) o ausencia (MI) de un cuerpo polar o la presencia de una vesícula germinativa (VG). Se anota la evaluación en la ficha correspondiente a la paciente.
- Si se van a inyectar inmediatamente, coloque los ovocitos maduros (MII) dentro de las gotas de ICSI preparadas.
- Se aconseja que los ovocitos desnudos se incuben durante algún tiempo antes de la inyección, en G-1™ PLUS hasta el momento de la inyección.
- Los ovocitos inmaduros (MI y VG) pueden colocarse en un medio de cultivo para una incubación y maduración adicionales.

Si se tratara de un caso donde la mayoría de los ovocitos se encontraran en estadio de Metafase I, se esperará el tiempo necesario para que estos maduren, siendo como máximo 10-12 horas.

Todos estos pasos se realizan con un dispositivo de aspiración y pipetas Pasteur estériles estiradas a la llama de un mechero. También se puede utilizar la pipeta STRIPPER y los capilares correspondientes. Ambos se deben seleccionar antes de comenzar a pelar los ovocitos, deberán ir desde un diámetro francamente mayor que el ovocito (por ejemplo 200 μm) y afinándose para llegar finalmente a un diámetro no menor de 135-140 μm , ya que de otra manera el ovocito se rompería. Es importante que el ovocito no se deforme al pasar por la pipeta o el capilar, de lo contrario es probable que posteriormente degeneren.

PROCEDIMIENTO DE AJUSTE

- Coloque un volumen pequeño (1-2 μL) de la suspensión de espermatozoides preparada en el centro de la gota de ICSI™. Caliente las placas unos minutos sobre una platina calefactada para permitir la migración de los espermatozoides hacia el perímetro exterior de la gota.
- Rellene la pipeta de inyección con ICSI™ para reducir el riesgo de que los espermatozoides se adhieran al interior de la pipeta.
- Coloque los ovocitos desnudos en las gotas de G-MOPS™ enriquecido/G-MOPS™ PLUS/G-GAMETE™, un ovocito por gota, hasta un máximo de 4 ovocitos a la vez.
- Inmovilice los espermatozoides utilizando la pipeta de inyección para "aplastar" la membrana de la cola. Es importante no dañar la región del cuello del espermatozoide dado que contiene el centríolo, que es esencial para la migración de los cromosomas durante la división celular. Un "aplastamiento" ineficaz de la cola reducirá la tasa de fecundación. aspire el espermatozoide inmovilizado.
- Ponga la gota con ovocito en el campo de visión. Utilice una pipeta de fijación para

estabilizar el ovocito para la inyección. Coloque el ovocito con el cuerpo polar en la posición de las 7 o 1 horas. Para reducir el riesgo de daño del huso meiótico, inyecte los espermatozoides en la posición del reloj correspondiente a las 4. Inyecte los espermatozoides con la menor cantidad de ICSI™ posible y, después de la inyección, asegúrese de detener el flujo en la pipeta de inyección. Controle el tiempo que las placas están fuera del incubador. Puede establecerse un número inferior de ovocitos por placa cuando el técnico carezca de experiencia o si el caso es difícil.

- Después de haber inyectado todos los ovocitos, lávelos con varias gotas de G-1™ PLUS y colóquelos a continuación en sistemas de cultivo G-1™ PLUS preparados para su cultivo durante una noche.

La fecundación de los ovocitos se evidencia por la presencia de dos PN y dos cuerpos polares al día siguiente. Los ovocitos no fecundados, degenerados y con más de 2 PN o menos de 2 PN deben ser retirados del cultivo. Tras la valoración, los cigotos deben enjuagarse en G-1™ PLUS equilibrado y transferirse a continuación a una nueva placa con G-1™ PLUS equilibrado para su cultivo.

TRANSFERENCIA EMBRIONARIA AL ÚTERO PARA FIV/ICSI/OD

Con la vejiga llena y en posición ginecológica, se coloca un espéculo para ver el cuello uterino, previa asepsia y antisepsia; se limpia el cérvix con solución salina fisiológica y se realiza la transferencia. No se suelen transferir más de 3 embriones y se trabaja en no transferir más de un embrión; por el riesgo de embarazo múltiple. Los embriones son introducidos en la cavidad intrauterina mediante un catéter Fridman o Cook a través del canal cervical. Se acopla la jeringuilla al catéter que se va a emplear, se aspira una pequeña cantidad de aire, se aspira una pequeña cantidad de medio de cultivo y luego un poco de aire; posteriormente, los embriones con la menor cantidad de medio posible, un poco de aire y un poco de medio, a través del catéter introducido en el endocérnix, se expulsan suavemente hacia a la cavidad uterina, bajo visualización ecográfica transabdominal. Por último, se comprueba que no se han quedado los embriones en el catéter.

Instrucciones para la aspiración

- Debe tener al menos 8 h de ayuno.
- La paciente no debe utilizar desodorante, perfumes, esmalte para uñas, ni ningún tipo de maquillaje.

IV

Instrucciones para la transferencia

- No requiere ayuno.
- La paciente no debe utilizar desodorante, perfumes, esmalte para uñas, ni ningún tipo de maquillaje.

Complicaciones

- Síndrome de hiperestimulación ovárica.
- Embarazo múltiple.
- Torsión ovárica.
- Embarazo tubario.

Otros indicadores específicos

Los factores de pronóstico más importantes en los tratamientos de infertilidad es la edad de la mujer. La edad influye negativamente sobre la población total de folículos y ovocitos disponibles; por otra parte, a medida que avanza la edad de la mujer, la proporción de ovocitos con alteraciones estructurales es mayor, así como la proporción de ovocitos con alteraciones numéricas (aneuploidía).

Si bien estos factores pueden no afectar las tasas de fecundación, influyen negativamente sobre las tasas de implantación y las pérdidas embrionarias subclínicas y clínicas.

Ciclos Iniciados que se cancelen

Edad (años)	Cancelación de ciclos
< 30	Malo
30-35	Regular

Ovocitos recuperados

Edad (años)	No ovocitos	Valoración
< 35	8-10	Excelente
	5-8	Bien
	2-5	Regular
	< 2	Malo
> 35 años	5-8	Excelente
	2-5	Regular
	< 2	Malo

Se evalúan las tasas de embarazo clínico y de partos con nacidos vivos en relación con el número de ciclos realizados con aspiraciones foliculares o transferencia de embriones.

No es posible comparar las tasas de embarazos entre las diferentes alternativas terapéuticas, ya que los criterios de selección para uno u otro procedimiento varían según las condiciones dadas en cada caso en particular.

Tasa de embarazo de acuerdo a la edad de la mujer

Edad (años)	Tasa de embarazo (%)
Menos 35 años	Entre 50% y 53%
Entre 35-39 años	Entre 40% y 44,6%
Mayor 39 años	Entre 20% y 24%

Implantación embrionaria: este parámetro se evalúa según los ovocitos recuperados, la edad de las pacientes y el número de embriones transferidos.

Tasa de embarazos por transferencia (%) Evaluación

36%-40%	Excelente
34%-36%	Bueno
32%-34%	Regular
≤ 20%	Malo

Multigestación

Tipo de embarazo	Evaluación
Único	Bueno
Gemelares	Regular
Trillizos	Malo

La conclusión en este análisis es que la edad de la mujer influye sobre las tasas de gestación según un modelo matemático que opera de la misma manera que en la fecundidad espontánea, que esta determinada por la calidad ovocitaria y, por lo tanto, por la calidad de embriones resultantes.

INDICADORES

Indicadores de estructura		Estándar
Recursos humanos	% de personal calificado (endocrinólogo, ginecólogo y bioquímico clínico) relacionado con el PA con entrenamiento específico disponible para su aplicación	100%
Recursos materiales	% de disponibilidad de equipos médicos y aseguramiento instrumental relacionados con el PA	> 90%
	% de disponibilidad de los recursos para la aplicación de investigaciones relacionada con el PA	> 90%
	% de medicamentos expuestos en el PA	> 90%
Recursos organizativos	% de disponibilidad de planillas para la recolección de datos y del diseño organizativo para aplicar el plan de acción	100%
	% de planillas ingresadas en la base de datos	100%

Indicadores de procesos

Estándar

% de controles en la confección de la HC ambulatoria.

≥90%

% de controles en consulta externa: prescripción médica y cumplimiento de enfermería. ≥95%

% de controles de la participación efectiva de diferentes especialidades del grupo en la atención al paciente. ≥90%

Indicadores de resultados

Estándar

% de ovocitos recuperados > 95%

% de ovocitos inseminados > 95%

% de fertilización > 95%

% de embriones transferidos con buena calidad embrionaria (grados I y II) ≥ 90%

% de complicaciones inmediatas post-transferencia < 10%

% de hiperestimulación ovárica < 10%

% de embarazos clínicos > 20%

Bibliografía

- Aller J, Pagés G, Martell A, Jiménez R, Rasines MI, Aller B, et al. (2010) Experiencia de 15 años con técnicas de reproducción asistida en Venezuela. Fertilab. Instituto "Aller-Pagés de Reproducción Humana". Clínica "El Ávila", Caracas. Gac Méd Caracas; 109: 222-8.

- ASRM. (2012). Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. Fertil Steril; 98: 302-7

- Brahem S, Mehdi M, Elghezal H, Saad A. (2011) The effects of male aging on semen quality, sperm DNA fragmentation and chromosomal abnormalities in an infertile population. *J Assist Reprod Genet*; 28:425-32.

-Dain L, Auslander R, Dirnfeld M. (2011) The effect of paternal and maternal age on assisted reproduction outcome. *Fertil Steril*; 95:1-8.

- Edwards, R., F.Risquez (2010): Reproducción asistida moderna. Buenos Aires.

-Hipatzi Serrano E, García López J, Flores Miranda MA, Cervantes Guerrero E, Muñiz Vargas M, Pedraza Cepeda J, et al. (2010).FSH basal como valor predictivo de éxito o fracaso en edad materna avanzada en ciclos de reproducción asistida. *Revista de Medicina de la Reproducción*; 2(1):20-46.

- Pandian Z, Bhattacharya S, Vale L, Templeton A. (2012). *In vitro* fertilization for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*;4CD003357

- Reglamentos, Guías y otros documentos aprobados para el funcionamiento de la Red en la Atención a la Pareja Infértil en el Sistema Nacional de Salud. Programa Nacional de Atención a la Pareja Infértil. Septiembre de 2010.

- Soares SR, Troncoso C, Bosch E, Serra V, Simon C, remohi J. (2010). Age and uterine receptiveness: Predicting the outcome of oocyte donation cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 4399 – 404.

- Van der Stege, J. G., P. J.van der Linden (2011).Useful predictors of ovarian stimulation response in women undergoing in vitro fertilization. *Gynecol Obstet Invest*; 52: 43-46.

- Veeck L. (1992).Evaluación de ovocitos y pre embriones en el laboratorio FIV.
En: Remohi J, Pellicer A, Bonilla-Musoles F, eds. Avances en Reproducción
Asistida.
Madrid: Ediciones Díaz de Santos S.A.; p 117-62.

-Viscasillas P. (2012). Nuevos retos en la reproducción humana. Rev Iberoamer
Fert Reprod.; 19:98-100.