

## INDICE

## PAGINA

INTRODUCCIÓN	2
- Definición	3
- Causas de infertilidad	4
- Estudios básicos a realizar en Infertilidad	5
o Perfil hormonal	5
o Histerosalpingografía	6
o Espermatobioscopia directa o Seminograma	6
SELECCIÓN DE PACIENTES PARA TRATAMIENTO DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA	7
- Cuadro 1 Procedimientos comúnmente utilizados como técnicas para reproducción asistida	9
- Cuadro 2 Tratamientos comunes para infertilidad y sus indicaciones	10
- Inseminación artificial humana (IAH)	11
o Indicaciones para inseminación con muestra homóloga	12
o Indicaciones para inseminación con muestra heteróloga	12
o Condiciones para inseminación artificial	13
o Complicaciones de la inseminación artificial	13
o Resultados de inseminación artificial	13
- Criterios de selección para pacientes de Fertilización In vitro (FIV)	14
o Edad	14
o Factor tuboperitoneal	15
o Oclusión tubaria bilateral quirúrgica	15
o Hidrosalpinx	15
o Endometriosis	16
o Infertilidad inexplicable	16
o Factor masculino	17
- Donación de Ovocitos	18
- Términos y definiciones de FIV	19
- Indicaciones y técnicas de criopreservación	20
o Criopreservación de espermatozoides	20
o Criopreservación de óvulos	22
o Criopreservación de óvulos fecundados (embriones)	24
o Criopreservación de tejido ovárico	27
o Criopreservación de tejido testicular	30
OBESIDAD Y SOBREPESO	31
- Obesidad e infertilidad femenina	31
- Obesidad e infertilidad masculina	34
BIBLIOGRAFIA	45

# INTRODUCCIÓN

Primero que nada Gracias por darme tú confianza para poder ayudante en este nuevo proyecto de poder lograr un embarazo y así lograr el sueño de ustedes como pareja de tener un hijo(a) en casa, y que estén sanos tanto la mamá como el hijo o hijos. Para mi es muy importante que en las consultas puedas aclarar tus dudas, así que ten la libertad de preguntar todas tus inquietudes.

A continuación trataré de darte un panorama amplio tanto de definiciones, estudios requeridos, tratamientos, pronóstico y efectividad de cada uno de ellos y así conozcas el problema que tienes y aclare tus dudas y si no, puedes preguntarme con toda confianza.

Cuando una pareja decide tener hijos y descubre que no puede lograrlo, se enfrenta a una situación diferente a otros problemas médicos, para la cual, habitualmente no esta preparada. Sus reacciones son diversas, complejas y en ocasiones irracionales. Necesita saber si existe o no un problema, cuál es la causa o causas del mismo, si hay o no tratamiento efectivo para ello, en qué consiste y cuál es el pronóstico. Esto requiere de una evaluación integral, que amerita tiempo y esfuerzo.

Quiero que sepas que hoy en día es difícil que una pareja no logre un embarazo, es cierto que no siempre se obtiene en forma rápida y a bajo costo, pero es muy importante acudir con un médico especializado en infertilidad, confiar en él y persistir hasta lograr el objetivo que es tener un hijo sano en casa. No estás sola.

Para los médicos, el problema representa retos diversos por limitaciones diagnósticas y terapéuticas, algunos factores causales son de mal pronóstico. Frecuentemente se presiona al médico para obtener un embarazo pronto y, como son problemas crónicos y las experiencias negativas previas son frecuentes, la deserción de estas parejas es común, o al menos la falta de cooperación de alguno de los cónyuges. Es frecuente el resentimiento contra los médicos que no han obtenido resultados favorables, puesto que lo común es cumplir

las indicaciones al pie de la letra y someterse a estudios diagnósticos y tratamientos prolongados.

Erróneamente, algunos piensan que esta es la forma en que la naturaleza controla el exceso de población, y hasta se trata de hacer sentir culpables aquellos que lucha por tener un hijo. Algunos consideran que es un problema no prioritario puesto que no causa la muerte, incapacidad o dolor físico. Gran parte de los seguros no dan cobertura para los procedimientos diagnósticos y terapéuticos especializados en esterilidad e infertilidad, que por otro lado, cada vez son mas costosos.

El problema es mas frecuente de lo que se piensa y su incidencia tiende a aumentar. Las parejas sufren no sólo momentáneamente sino frecuentemente durante toda su vida por múltiples situaciones que reviven su problemática. La etiología de la esterilidad puede ser por causa del hombre, de la mujer o de ambos. En cada caso uno o varios factores pueden estar alterados en grado variable, algunos sólo dificultan la concepción, mientras que otros la impiden por completo. Hay patología susceptible de corrección y otras completamente irreversible.

La **esterilidad** es la incapacidad de una pareja para lograr una concepción después de un año de relaciones sexuales frecuentes y sin protección anticonceptiva, mientras que **infertilidad** implica la capacidad para lograr concepciones, pero sin lograr tener hijos vivos. La terminología actual ha desaparecido la palabra "Esterilidad" y se le llama Infertilidad y a lo que antes se le llamaba "Infertilidad" ahora se le llama "aborto de repetición o recurrente". Puede ser que en la literatura lo encuentres en forma indistinta por eso se los menciono.

Aproximadamente el 15% de las parejas tiene infertilidad, y esta tiende a aumentar por las tensiones de nuestro mundo moderno, la tendencia a posponer los embarazos para edades mas avanzadas, el empleo indiscriminado de técnicas anticonceptivas, la mayor incidencia de enfermedades venéreas, la automedicación, dietas severas, ejercicios extenuantes, exposición a tóxicos ambientales, tabaquismo, alcoholismo, drogadicción, etc.

La distribución aproximada de cada uno de los factores causales es:

Causas relacionadas al hombre	30-50%
Factor ovárico	20-30%
Factor Tubario	15-20
Factor Cervical	5-10%
Causas desconocidas "idiopático"	10%
Causas múltiples	30%

La fertilidad en la mujer es máxima entre los 24-26 años, declina levemente después de los 30 años, con declive mas acentuado después de los 35. Con la edad también aumenta la frecuencia de abortos, así, a los 35 años, es casi el doble de la observada a los 20 años.

La duración de la esterilidad influye notablemente en el pronóstico. Este, en general, es bueno si el lapso es menor de 3 años y disminuye cuando es mayor de 6 años.

Cuando una pareja tiene un problema de infertilidad debe acudir con el médico indicado para evitar gastos inútiles, prologar mas aún su problema retrasando su diagnóstico y tratamiento adecuado.

La primera cuestión que se plantea, es cuando una pareja debe someterse a un estudio de esterilidad. En general tras un año de relaciones sexuales frecuentes y no protegidas, debe ser motivo para iniciar un estudio de la pareja. Otro factor que nos obliga a iniciar estudios antes de un año, es en mujeres que no reglan cada mes o mujeres que ya saben que tienen alguna enfermedad previa como endometriosis, cirugías u otras patologías tanto en la mujer como en el hombre, que sabemos que pueden afectar la capacidad reproductiva de la pareja. La edad de la mujer también obliga a no esperar el año que marca la OMS con normal para lograr el embarazo, por lo que, mujeres mayores de 35 años deben ser sometidas a estudio antes del año si acuden a consulta.

Hay algunos factores que afectan de forma importante este lapso de tiempo y entre ellos el mas importante es la edad. En la mujer, la edad condiciona de forma fundamental su capacidad reproductiva, de

manera que cuando se estudian en análisis epidemiológicos poblaciones que no utilizan anticonceptivos, se observa claramente una disminución de la capacidad reproductiva a partir de los 35 años, que se acentúa más a partir de los 40 años. Tanto la calidad ovocitaria a estas edades, como la capacidad del útero para mantener un embarazo a término se ven afectados. La edad del varón también influye tanto en la capacidad de fertilización a partir de los 45 años.

El objetivo es descubrir la causa del problema, establecer un pronóstico y ofrecer un tratamiento.. Es muy importante establecer que el problema es de una pareja y no se busca un culpable, sino la causa de un problema y solucionarlo.

Siempre el inicio es realizar una buena historia clínica, es importante acudir ambos cónyuges, con los resultados de exámenes previos, radiografías, ultrasonidos, estudios de patología, resumen de cirugías, exámenes de laboratorio. Todo esto contribuye a hacer más efectiva la entrevista inicial y evita repetir innecesariamente exámenes.

Los estudios que siempre se le deben realizar al inicio del estudio son básicamente tres:

1.- El primero va encaminado al estudio de las hormonas que produce el ovario y las que intervienen en la función reproductiva; este estudio o perfil ovárico debe ser realizado entre el segundo y quinto día de haber iniciado la regla y nos sirve para ver que las hormonas estén dentro de límites normales ya que alguna alteración del mismo nos puede ocasionar que la paciente no ovule, que es una de las principales causas de esterilidad. Al mismo tiempo el perfil ovárico nos permite dar un pronóstico de cuanta reserva de óvulos tiene el ovario y con ello un pronóstico para poder lograr el embarazo, sobre todo en mujeres con edad mas avanzada. Otros estudios de laboratorio necesarios ya que influyen para poder lograr un embarazo son TSH (para ver integridad de tiroides), Insulina junto con glucosa (para ver resistencia a insulina). HAM (Hormona antimülleriana) se le llama el estándar de oro para pronosticar reserva ovárica sobre todo en mujeres mayores de 35 años o en quien sospechamos falla ovárica prematura (antes de los 40 años).

2.- El segundo estudio va encaminado a verificar que el útero no tenga malformaciones, tumoraciones (pólipos o miomas) y que las salpinges estén permeables, este estudio llamado Histerosalpingografía se debe realizar en los primeros 10 días de haber iniciado la regla, preferentemente recién haya pasado la misma. La Histerosalpingografía se complementa con un ultrasonido pélvico para ver morfología del útero y ovarios, los cuales nos pueden sugerir alguna alteración anatómica. Cuando pensamos que puede haber una alteración se sugiere realizar alguna cirugía como laparoscopia e histeroscopia para corroborar la integridad del útero, salpinges y ovarios tanto por fuera como por dentro del útero. Al mismo tiempo la laparoscopia nos puede evidenciar algunas enfermedades con endometriosis que no fueron diagnosticadas por ultrasonido ni histerosalpingografía u otras alteraciones como lo son adherencias, que son causa frecuente de esterilidad. En Estados Unidos y Europa la laparoscopia e histeroscopia se realizan de forma rutinaria ya que regularmente los cubren los seguros o los paga el gobierno para poder aumentar la población como es en el caso de Europa. En México debido a menor poder adquisitivo y que los seguros NO cubren cirugías por Infertilidad, se dejan como segunda alternativa, pero no quiere decir que no deban realizarse de un inicio.

3.- El tercer estudio va encaminado a ver la capacidad reproductiva del hombre, este estudio se llama espermatobioscopia directa o seminograma, en el cual podemos ver tanto la cantidad, forma y movilidad de los espermatozoides. Es muy importante no saltarnos este estudio ya que las causas de esterilidad de la pareja, el 50% son atribuibles al hombre. También es muy importante realizar este estudio en un laboratorio especializado, ya que en todos lados lo realizan pero no de forma adecuada y esto puede llevar a un mal diagnóstico y por ende mal tratamiento y pronóstico para lograr el embarazo.

Recuerda que una de las cosas mas importantes es de que debe desarrollarse una relación médico paciente adecuada y duradera. La confianza en el médico es fundamental, ya que si la paciente no tiene confianza es muy fácil que esté cambiando frecuentemente de médico, y esto puede retrasar el diagnóstico y tratamiento correcto y poder complicar mas el diagnóstico de inicio. 25

## **SELECCIÓN DE PACIENTES PARA TRATAMIENTO DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA**

La infertilidad es la falla para concebir en una pareja en edad reproductiva después de 12 meses o más de coitos (relación sexual) regulares sin anticoncepción. Los estudios epidemiológicos demuestran que 80% de las parejas en la población general normalmente logran concebir en ese período. Se estima que 15% de las parejas en países desarrollados son infértiles. No ha habido cambio en la prevalencia, pero se ha incrementado la demanda de tratamientos durante la última década, dada la creencia de que existen ahora tratamientos más efectivos para la reproducción asistida. Aunque los tratamientos para reproducción asistida se desarrollaron inicialmente para pacientes con infertilidad tubárica, en la actualidad se utilizan para casi todos los tipos de infertilidad. Se espera que las tasas de efectividad sean mayores que las de los tratamientos convencionales. Sin embargo, los tratamientos para reproducción asistida también tienen desventajas. Son más costosos, y presentan mayor riesgo de complicaciones, y son más serias (por ejemplo, síndrome de hiperestimulación ovárica, embarazos múltiples). Por ello, el tratamiento para la infertilidad debe ser individualizado para evitar riesgos innecesarios por sobretratamiento (uso innecesario de reproducción asistida) o subtratamiento (retraso inapropiado).

El Cuadro 2 resume los tratamientos más comunes contra la infertilidad y sus indicaciones. La elección de un tratamiento es influida por otros factores, como la edad de la mujer y la duración de la infertilidad. La edad de la pareja varón es uno de los puntos decisivos en la infertilidad espontánea. Un estudio retrospectivo en el Reino Unido encontró una disminución marcada en las tasas de embarazo en mujeres mayores de 35 años y no registró embarazos en mujeres mayores de 45 años, excepto en las que participaron en un programa de donación de ovocitos.

Mientras que las pacientes jóvenes, alrededor de los 20 años, pueden utilizar tratamientos más seguros, pero sólo moderadamente eficaces en las pacientes de más de 30 años, el tratamiento debe ser más agresivo (ofreciendo tratamientos que tengan más tasa de efectividad).

Los tratamientos agresivos no se aconsejan en las mujeres mayores de 40 años, a causa de la baja tasa de éxito. La duración de la infertilidad es otro factor importante que determina la probabilidad de embarazo espontáneo en las parejas infértiles no tratadas. Como en la mayoría de los casos, la infertilidad no es absoluta, sino que incluye cierto grado de subinfertilidad; muchas parejas tienen la oportunidad de concebir de forma natural. Sin embargo, cuanto más larga sea la duración de la infertilidad, es menos probable que esto suceda. Este valor predictivo es de particular importancia para las parejas con infertilidad inexplicada.

En las parejas con fertilidad comprobada, la tasa promedio mensual de concepción es sólo de 10 a 25%. La tasa máxima es de 33%, en el primer mes de intentarlo, y desciende rápidamente, alrededor de 5% cada mes a partir de entonces. La expectativa de cualquier tratamiento para la infertilidad debe juzgarse contra esas cifras. El tratamiento se debe ofrecer cuando las probabilidades de concebir de forma natural son inaceptablemente bajas (<1 a 2% por ciclo, o 20 a 30% después de 2 años). Existen tratamientos simples, como la inducción de la ovulación y la inseminación intrauterina, que son adecuados en situaciones específicas, y en quien se desea alcanzar una tasa de embarazo de aproximadamente 10% por ciclo.

Cualquier técnica de reproducción asistida es adecuada para casi todo tipo de problema de infertilidad; incluso con la más avanzada tecnología se espera sólo 25 a 50% de tasa de éxito por ciclo. Puede ser necesario repetir varias veces el tratamiento antes de tener éxito. Se ha demostrado una constante elevación en las tasas acumulativas de embarazo durante los primeros seis ciclos.

Antes de que una pareja infértil se reclute para un programa de fertilización in vitro, debe advertírsele que el embarazo acumulativo y las tasas de natalidad disminuyen con la edad de la mujer. El embarazo acumulado y las tasas de recién nacidos vivos después de cinco ciclos de fecundación in vitro es de 54 y 45%, respectivamente, a edades <35 años; de 38.7 y 28.9%, de 35 a 39 años; y de 20.2 y 14.4%, a edades >40 años. También hay que destacar el estrés, el tiempo laboral perdido, el costo y las complicaciones de los tratamientos. Se deben discutir alternativas como la adopción o la posibilidad de no tener hijos. La aceptación de los pacientes es muy importante, pero a menudo se descuida durante la evaluación de

infertilidad.

Cuadro 1. Procedimientos comúnmente utilizados como técnicas para reproducción asistida

Tipo de tecnología para reproducción asistida	Procedimiento
Fertilización in vitro	Procedimiento en cuatro fases: hiperestimulación ovárica controlada, recopilación de ovocitos mediante guía ultrasonográfica, fertilización con espermatozoides in vitro y colocación del embrión en el útero.
Transferencia intratubárica de gametos	Similar a la fecundación in vitro, excepto que los ovocitos y el espermatozoides se inyectan en la trompa de Falopio mediante guía laparoscópica y la fertilización tiene lugar dentro del cuerpo.
Inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI)	Un solo espermatozoides se inyecta directamente en el ovocito para facilitar la fertilización, por lo menos debe haber algunos espermatozoides viables en la eyaculación, en el epidídimo o en el testículo.
Aspiración de espermatozoides del epidídimo mediante microcirugía	Tratamiento de la azoospermia obstructiva cuando no se encuentran espermatozoides en la eyaculación; los espermatozoides se obtienen directamente del epidídimo mediante aspiración con aguja.

Extracción de espermatozoides del testículo	Tratamiento de la azoospermia obstructiva y no obstructiva cuando no se encuentran espermatozoides en la eyaculación o en el epidídimo; los espermatozoides se obtienen directamente del testículo mediante biopsia.
---	--

Cuadro 2. Tratamientos comunes para la infertilidad y sus indicaciones

Tratamiento para la infertilidad	Indicaciones
Inducción de la ovulación sola	Anovulación
Inseminación intrauterina sola	
	Problemas para el coito, factores inmunológicos, factores cervicales, factores masculinos limítrofes.
Inducción de la ovulación e inseminación intrauterina	Infertilidad inexplicada, endometriosis leve a moderada, factores masculinos limítrofes.
Transferencia intratubárica de gametos	Infertilidad inexplicada, endometriosis leve a moderada

Fertilización in vitro	Infertilidad tubárica, endometriosis moderada a severa, infertilidad masculina, falla ante otros tratamientos para la infertilidad.
Inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI)	Infertilidad masculina severa, fertilización previa fallida. Donación de ovocitos, Falla primaria o secundaria ovárica, alteraciones genéticas familiares, múltiples tratamientos para la infertilidad no exitosos.

## **INSEMINACION ARTIFICIAL HUMANA**

Los primeros antecedentes de inseminación artificial en animales se remontan a la época de la hegemonía sumeria en el Medio Oriente, cuando se practicaba artesanal y exitosamente primero en ovinos y luego en equinos. Como dato curioso, Juana de Portugal, esposa de Enrique IV Rey de Castilla, “El impotente”, fue inseminada en 1462 con semen de un desconocido y dio a luz a Juana “La Beltraneja”, sin que exista un informe médico al respecto.<sup>1,41</sup> En 1677, Leeuwenhoek, con sus propios microscopios, observó y describió espermatozoides. Spallanzani, en 1780, puntualizó que sólo la unión de un huevo y un espermatozoide dan origen a un embrión. En 1790, Hunter recogió en una jeringa caliente el semen de un comerciante con hipospadias, y lo depositó en la vagina de su mujer con un resultado exitoso, lo que constituye el primer procedimiento de inseminación artificial exitoso en humanos en el mundo. Pancoast realizó la primera inseminación de donante. En 1949 se diseñaron técnicas de congelación y descongelación de esperma, incluyendo el humano; asimismo. Para 1950 la inseminación era ya una técnica establecida. Sherman, en 1953, reportaron el primer embarazo utilizando semen congelado. Entre 1957 y 1958 se reportaron técnicas de capacitación para mejorar la calidad espermática. A partir de 1970 han avanzado sustancialmente las técnicas de recolección de semen, preparación espermática, medios de cultivo, tecnología óptica y material para efectuar los procedimientos de inseminación artificial.

## 2,41

La inseminación artificial es un procedimiento de reproducción asistida de baja complejidad, generalmente practicado en un consultorio, en el que se preparan células espermáticas y después se colocan, utilizando material especial, dentro del tracto reproductor femenino, sin haber coito, con el objetivo de obtener un embarazo. 3,41 Se puede clasificar, por el origen de los espermatozoides, en homóloga o conyugal (de su esposo o pareja), o heteróloga o de donante; por el sitio donde se coloca la muestra, en vaginal, intracervical, intrauterina (la más utilizada y efectiva), por perfusión, intraperitoneal e intrafolicular; por la preparación del recipiente, en ciclos naturales o por estimulación ovárica controlada, que incrementa las tasas de éxito; y por el manejo de la muestra espermática, en espécimen fresco, casi siempre para muestras homólogas, o espécimen congelado, para muestras heterólogas y luego de pasar por tamizaje estricto de infecciones. 4,41 La Inseminación artificial ayuda a eliminar los factores que retardan la dinámica espermática en el tracto genital, mejora las características fertilizantes de los espermatozoides y las del endometrio. Con ella y el monitoreo asociado se tiene una idea certera del momento ovulatorio y mayor cantidad de óvulos (2 a 3 folículos), lo que aumenta la probabilidad de embarazo. 5,41

### **Indicaciones para inseminación con muestra homóloga**

Este procedimiento está indicado cuando existen impedimentos fisiológicos en el hombre o en la mujer para que el embarazo ocurra como resultado normal del coito.

Por el lado masculino:

- a) Imposibilidad para depositar el eyaculado en la vagina, por hipospadias, impotencia, eyaculación retrógrada, trastornos neurológicos.
- b) Preservación de la fertilidad (semen congelado previo a tratamiento médico o quirúrgico de tumores testiculares).
- c) Hipospermia (<1 mL); y d) alteraciones del seminograma (oligoastenozoospermia, toxinas en el plasma seminal).

Por el lado femenino:

- a) Anomalías anatómicas cervicales o moco cervical insuficiente o inadecuado.
- b) Infertilidad por factor endócrino-ovárico (disfunción ovulatoria).

- c) Endometriosis estadios I ó II (mínima o leve).
- d) Infertilidad por factores inmunológicos.
- e) Infertilidad inexplicable.
- f) Vaginismo o imposibilidad orgánica femenina.6-8

### **Indicaciones para inseminación con muestra heteróloga**

Por el lado masculino:

- a) Azoospermia total y oligoastenoteratozoospermia severa, cuando no se aceptan otras técnicas de alta complejidad, o cuando éstas han fracasado.
- b) Enfermedad genética, sin aceptación de diagnóstico genético preimplantacional.
- c) Enfermedades de transmisión vertical (por ejemplo, SIDA).

Por el lado femenino:

- a) Incompatibilidad de Rh con isoimmunización previa.
- b) Mujeres solteras o lesbianas con deseo de procrear. 9,10

### **Condiciones para la inseminación artificial**

El procedimiento puede realizarse cuando: a) hay evidencia de función ovárica, en mujeres <38 años; b) hay buena reserva ovárica (tamizaje de reserva en mujeres de 35 a 38 años); c) histerosalpingografía que evidencie por lo menos una salpinge permeable (valorando la conveniencia de efectuar laparoscopia en caso de obstrucción bilateral); d) seminograma de acuerdo con los criterios de la OMS que revele por lo menos un recuento de espermatozoides móviles de tres millones; e) serologías negativas para rubeola, sífilis, hepatitis B, hepatitis C, virus de la inmunodeficiencia humana (SIDA); f) citologías cervicovaginales negativas a neoplasias, descartada la posibilidad de infección por virus de papiloma humano; g) cultivos vaginales de clamidia, micoplasma, ureaplasma y gonococo negativos; h) se han tratado los aspectos psicológicos de la pareja; i) hay firma del consentimiento informado sobre riesgos, complicaciones y resultados, y j) una prueba de transferencia transcervical positiva.11-13 Se contraindica cuando hay neoplasias del aparato reproductor, cervicitis intensas, endometritis, obstrucción tubaria bilateral o trastornos graves de los parámetros seminográficos.

## **Complicaciones de la Inseminación Artificial**

Las complicaciones más comunes son: contracciones uterinas (5%), manchado transvaginal (1%), malestar abdominal con náusea (0.5%) e infección (0.2%). Otras incluyen: elevación de títulos de anticuerpos anti-esperma en pacientes sensibilizadas, perforación uterina y embarazo múltiple. **14,15**

## **Resultados de la inseminación intrauterina**

En términos generales, las cifras de resultados en tasas de embarazo por ciclo, van de 3.5 a 18.5%, con tasas acumuladas de 17, 26 y 44%, a 3, 6 y 12 meses, respectivamente. Desde luego, los resultados dependen de muy diversas variables del procedimiento y de las pacientes, por lo que los rangos son muy amplios y, en ocasiones, aparentemente discordantes. **16-20**

La selección de pacientes para las técnicas de reproducción asistida es el primer paso de todo el proceso. Una correcta selección llevará al éxito, de la misma forma que una mala selección conducirá al fracaso. Para una adecuada selección se debe contar con un protocolo de estudio completo de la pareja infértil, con el que se evalúen los diferentes factores que pueden ser la causa de la infertilidad. Aquí proponemos la estrategia para la selección de candidatas a fertilización in vitro y sus variantes con las técnicas de micromanipulación.

## **CRITERIO DE SELECCIÓN DE PACIENTES PARA FERTILIZACION IN VITRO (FIV)**

Inicialmente, el factor tuboperitoneal fue la principal indicación para llevar a cabo las técnicas de reproducción asistida de alta complejidad. En la actualidad, las indicaciones se han ampliado notablemente. Entre las causas más frecuentes están: el daño severo o la ausencia de trompas de Falopio, endometriosis, factor masculino anormal e infertilidad inexplicable resistente a tratamientos de menor complejidad.

**Edad.** En la mujer, la fertilidad tiene una estrecha relación con la edad.

La mayor cantidad de óvulos (6 a 7 millones) se da en la vida fetal, alrededor de la semana 20 de gestación. El número de ovocitos decrece a 1 o 2 millones para el momento del nacimiento, 300,000-500,000 en la pubertad, 25,000 a los 37 años y sólo 1,000 a los 51 años. **21** Debido a que los ovocitos no se renuevan, la fecundidad tiende a disminuir con la edad, lo que es notable a partir de los 32 años y más rápido a partir de los 37. **22** Aparte de esta disminución biológica de la capacidad reproductiva, los paradigmas sociales de la mujer han cambiado radicalmente. Todavía en el siglo pasado el rol de la mujer como base de la familia, encargada de la crianza de los hijos, era la única opción. Hoy, en la mayoría de las sociedades occidentales, la mujer tiene la misma oportunidad que el hombre para una formación profesional, que asegura su posterior entrada al mercado laboral. El resultado de este cambio es la posposición de la maternidad a una edad en la que se cuente con solvencia económica, pero no con la misma solvencia biológica para lograr un embarazo. La aparición de enfermedades propias de mujeres de mayor edad, como la miomatosis uterina o la endometriosis, puede ser causa de infertilidad. Más aún, muchas mujeres ni siquiera piensan en la formación de una familia tradicional integrada por el padre, la madre y los hijos: deciden ser madres solteras o formar una familia con una pareja del mismo género. Con base en estudios que relacionan la edad con la fecundidad, **23,24** proponemos recomendar la fertilización in vitro con transferencia de embriones para mujeres entre 38 y 41 años de edad; para mujeres de más de 42 años es recomendable la fertilización in vitro con donación de óvulos.

**Factor tuboperitoneal:** Se estima que el factor tuboperitoneal es causa de infertilidad en 25% de los casos, aunque la cifra es variable y depende de la población estudiada. **25** Diferentes alteraciones, entre las que se encuentran los procesos infecciosos, la endometriosis y el antecedente de cirugías pélvicas, o los casos de peritonitis de causa no ginecológica, pueden afectar la anatomía y función de las trompas de Falopio. Para las mujeres con ausencia de trompas de Falopio o daño tubario irreversible y oclusión tubaria bilateral, la única opción para lograr el embarazo es la fertilización in vitro con transferencia de embriones.

**Oclusión tubaria bilateral quirúrgica:** En la decisión de realizar una recanalización tubaria o fertilización in vitro en pacientes con

antecedente de oclusión tubaria bilateral, debe considerarse la edad de la mujer, la reserva ovárica, la calidad seminal, la técnica empleada para la oclusión tubaria y otros factores de infertilidad. No hay estudios que comparen el éxito en las tasas de embarazo cuando se emplea la recanalización tubaria contra la fertilización in vitro. **26** La fertilización in vitro tiene mejores tasas de embarazo por ciclo que la recanalización tubaria. La recanalización para reversión de salpingoclasia tiene tasas acumuladas de embarazo más altas y es más rentable que la fertilización in vitro, aun en mujeres de mayor edad. **26**

**Hidrosalpinx:** Una de las causas más claras de infertilidad de origen tubario, es el hidrosalpinx. Varias teorías han tratado de explicar el efecto del hidrosalpinx en la fertilidad. Se ha mencionado que el líquido del hidrosalpinx tiene un efecto embriotóxico, que afecta la interacción entre el embrión transferido y el endometrio o, incluso, que afecta la calidad de los ovocitos. **27** Se ha calculado que el hidrosalpinx disminuye a la mitad las tasas de embarazo en las pacientes sometidas a fertilización in vitro. Se recomienda realizar salpingectomía u oclusión tubaria proximal en las pacientes con hidrosalpinx antes de la fertilización in vitro. **28**

**Endometriosis:** La endometriosis es una causa reconocida de infertilidad. Aún en los casos de endometriosis mínima o leve, sin ningún otro factor alterado, se ha observado disminución de la fecundidad. **29** El tratamiento es complejo debido a que, independientemente de la enfermedad, influyen otros factores con efecto aditivo, como la edad. En general, el tratamiento de los casos de endometriosis mínima o leve logra buenos resultados con la hiperestimulación ovárica y técnicas de baja complejidad después de la ablación quirúrgica de los implantes endometriósicos, preferentemente por vía laparoscópica. Sin embargo, en los casos de endometriosis moderada o severa los estudios han arrojado resultados controvertidos.

Un estudio realizado en Italia muestra que el resultado de la fertilización in vitro es muy pobre en pacientes con endometriosis III y IV. **30** Otros estudios muestran resultados similares en fertilización in vitro al comparar pacientes con endometriosis o con factor tubario. **31** No hay estudios controlados, aleatorizados, que demuestren que la fertilización in vitro sea más eficaz que el tratamiento expectante

después de cirugía en casos de endometriosis moderada y severa. Un estudio controlado y aleatorizado con un grupo pequeño de pacientes demostró que, de 15 pacientes sometidas a fertilización in vitro, se embarazaron cinco (33%) contra ningún embarazo en seis pacientes con sólo tratamiento expectante. **32** A pesar de la ausencia de estudios controlados aleatorizados, la fertilización in vitro parece la mejor opción para los casos de endometriosis moderada y severa, inmediatamente después del tratamiento quirúrgico.

**Infertilidad inexplicable.** Se calcula que hasta 30% de las parejas infértiles padecen infertilidad inexplicable. **33** Se considera infertilidad inexplicable cuando después de una evaluación básica que incluya evidencia de ovulación, adecuada calidad seminal y permeabilidad de las trompas de Falopio, no se demuestra ninguna anormalidad. En ausencia de una causa corregible, el tratamiento de la infertilidad inexplicable es empírico y ha utilizado desde la inducción de ovulación, inseminación artificial hasta la fertilización in vitro. Una revisión sistemática parece demostrar que la fertilización in vitro es más efectiva que inducción de ovulación, citrato de clomifeno o inseminación artificial. **34** Sin embargo, no hay estudios controlados que demuestren que la fertilización in vitro es más efectiva que el manejo expectante, citrato de clomifeno o la inseminación artificial sola (sin estimulación de la ovulación). Para parejas con infertilidad inexplicable es prudente considerar, primero, los tratamientos más simples y optar por la fertilización in vitro, debido a su costo y complicaciones potenciales, sólo si fallan.

**Factor masculino:** El varón contribuye en aproximadamente 40% de los casos de infertilidad. **35** El análisis seminal, valorado de acuerdo con los parámetros de la OMS, es el estudio a partir del cual se requerirá o no de un acercamiento diagnóstico más complejo. La selección de pacientes masculinos para una técnica de reproducción asistida dependerá de la alteración encontrada. En términos generales, se acepta que la fertilización in vitro está indicada en el factor masculino moderadamente alterado; para un factor masculino severamente afectado, se recomiendan técnicas más complejas, como la inyección intracitoplasmática de espermatozoides. **36** Los parámetros seminales más importantes para tomar la decisión de usar una técnica de reproducción asistida de alta complejidad por factor masculino son la cantidad y morfología de los espermatozoides, es

más importante la segunda. Con una morfología espermática normal menor a 2%, se recomienda la fertilización in vitro con inyección intracitoplásmica; con morfología espermática de 2 a 4%, fertilización in vitro convencional. En los casos de fracaso de la inseminación intrauterina homóloga, en ausencia de patología tubaria u ovulatoria, se recomienda la inyección intracitoplásmica. En casos de factor masculino severamente afectado, sólo la inyección intracitoplásmica ofrece buenos resultados. La inyección intracitoplásmica con espermatozoides obtenidos de testículo o epidídimo es una técnica segura y es el tratamiento de primera elección en muchos casos en los que la inyección de espermatozoides de eyaculado no es aplicable.

## **DONACIÓN DE OVOCITOS:**

El procedimiento de reproducción asistida comúnmente llamado ovodonación o donación de ovocitos consiste en utilizar los óvulos de una mujer joven (donadora), sin factores de riesgo, para que sean fertilizados por el espermatozoide de la pareja de una mujer (receptora) que por alguna razón no puede o no desea utilizar sus propios óvulos, para después transferir al producto de la fertilización a la receptora. La donación de ovocitos forma parte integral de las técnicas de reproducción asistida actuales. La indicación original para este procedimiento fue para Mujeres con insuficiencia ovárica primaria (falla ovárica prematura) o para mujeres con algún trastorno genético que no querían correr riesgo de transmitirlo a su descendencia.

Actualmente, la donación de ovocitos es un procedimiento indicado en mujeres con diferentes trastornos reproductivos y con frecuencia se lleva a cabo en mujeres de edad reproductiva avanzada.<sup>37</sup> Este procedimiento es, actualmente, la única terapia efectiva para la infertilidad de mujeres con insuficiencia ovárica y la mayoría de mujeres en edad reproductiva avanzada.

### **Indicaciones:**

La Sociedad Americana de Medicina Reproductiva propone las siguientes indicaciones: a) Insuficiencia ovárica primaria (falla ovárica prematura) o disgenesia gonadal; es una indicación absoluta, dado que se presupone que el aparato folicular original de la mujer se ha agotado; las mujeres con síndrome de Turner son susceptibles de

fertilización in vitro con ovodonación; sin embargo, estas mujeres, que con frecuencia tienen anomalías cardiovasculares, tienen alta tasa de mortalidad cardiovascular durante el embarazo debido a disección de la aorta; por esta razón, antes de intentar el embarazo, las mujeres con síndrome de Turner deben tener una evaluación médica completa, con especial atención a las funciones cardiovascular y renal; **39** b) evitar la transmisión de una enfermedad genética; sin ser una indicación absoluta, ya que la pareja es quien tiene la última palabra, el beneficio de esta indicación es indiscutible; c) función ovárica ausente o disminuida; d) persistencia de pobre calidad ovocitaria durante técnicas de reproducción asistida o falla en intentos de fertilización in vitro previos; los procedimientos de fertilización in vitro con ovocitos propios no garantizan la mejora de la calidad ovocitaria ni su capacidad de implantación; cuando estos defectos persisten puede indicarse ovodonación; e) edad reproductiva avanzada (>40 años); actualmente, mujeres en la perimenopausia, o francamente postmenopáusicas, y mujeres que no han tenido éxito para embarazarse con los tratamientos tradicionales, representan la mayoría de las tratadas con este procedimiento. **37** Las mujeres en edad reproductiva avanzada son una población con alto riesgo de complicaciones durante el embarazo, particularmente si se trata de embarazo múltiple. Una recomendación importante para estas mujeres es que sólo se transfieran uno a dos embriones con el objetivo de reducir las tasas de embarazo múltiple, manteniendo tasas elevadas de embarazo. En los casos en los que se obtengan blastocitos de alta calidad, debe considerarse la posibilidad de sólo transferir un embrión. **40, 41**

## Terminología y definiciones de fertilización in vitro

### Terminología para ciclos

Recomendada	Reemplaza
Ciclo natural	ciclo espontáneo, no estimulado
Ciclo natural modificado	seminatural, natural controlado
Estimulación leve	suave, mínima, amigable
Convencional	estándar, de rutina, EOC

## Definiciones

Terminología	Meta (Cantidad de ovocitos)	Medicamentos
Ciclo natural	1	Ninguno
Ciclo natural modificado	1	hCG solamente, antagonista y respaldo FSH/HMG
Leve	2 a 7	FSH/HMG dosis bajas, CC, IA y antagonista
Convencional	≥8	dosis convencionales FSH/HMG, agonista o antagonista

EOC: estimulación ovárica controlada; hCG: gonadotropina coriónica humana; FSH: hormona folículo estimulante; HMG: menotropinas humanas; CC: citrato de clomifeno; IA: inseminación artificial. 41

## **INDICACIONES Y TÉCNICAS DE CRIOPRESERVACIÓN**

Por causas médicas, oncológicas, o para posponer un embarazo, más personas desean preservar su fertilidad. Los avances en reproducción asistida, criobiología y, en especial, vitrificación, logran excelentes resultados en preservación de espermatozoides, óvulos (fecundados o no) y tejido gonadal. Existen indicaciones, contraindicaciones, posibilidades, limitaciones y consideraciones éticas, médicas y legales de cada una de las técnicas que se revisan aquí. Estas recomendaciones siguen los lineamientos generales de organizaciones internacionales que se han pronunciado al respecto, pero toman en cuenta las características propias de nuestro medio.

Los avances en criobiología y en técnicas de reproducción asistida han mejorado el pronóstico de parejas infértiles que las requieren para lograr uno o más recién nacidos o desean preservar la fertilidad. Las distintas técnicas de criopreservación de tejido gonadal,

espermatozoides y óvulos, fecundados o no, tienen indicaciones, ventajas y desventajas que deben considerarse en cada caso y presentarse a la pareja para consentimiento informado que le permita tomar decisiones inteligentes. Al respecto se han pronunciado asociaciones internacionales, que han publicado lineamientos y guías sobre estas técnicas. 42-44

### **Criopreservación de espermatozoides**

Es una técnica muy exitosa, sencilla y barata. Existe amplia experiencia con ella desde la aparición de bancos de semen de donadores. Aun con muestras de semen normal, alrededor de la tercera parte de los espermatozoides no toleran el proceso de congelación-descongelación, por lo que en casos seleccionados deben realizarse pruebas de tolerancia al procedimiento. Las muestras de semen anormales son menos resistentes al proceso de criopreservación-descongelación.

En condiciones normales para fertilización in vitro o inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI), no hay diferencia en resultados con espermatozoides en fresco o criopreservados. 45 Los crioviales de semen no son a prueba de fugas o rotura y la posibilidad de pérdida de la muestra o contaminación cruzada siempre está presente. Además, existe el riesgo de falla en el mantenimiento de las condiciones adecuadas de almacenaje, que pueden ser completamente ajenas al centro de fertilidad. No deben congelarse muestras sin descartar infecciones ni conservar en un mismo tanque muestras de semen con infección y sin ella; deben separarse las de donadores de las de pacientes.

En reproducción asistida las principales indicaciones para criopreservar espermatozoides son: a) como medida de seguridad si se sospecha imposibilidad para obtener muestras en el momento preciso por viajes frecuentes, ocupaciones muy demandantes o estrés que interfiera en la eyaculación; b) en programas de donación de óvulos para facilitar la realización y el anonimato al evitar que el día de la captura ovular de la donadora acuda el esposo al centro de fertilidad a dejar su muestra; c) en pacientes con mayor posibilidad de que la calidad de la muestra no sea adecuada en el momento que se requiera; d) para donación de semen; permite almacenar muestras en cuarentena y aumentar la seguridad biológica; y e) en pacientes

sujetos a biopsia testicular para búsqueda de espermatozoides.

En preservación de fertilidad las principales indicaciones son: a) antes de cirugía, radiación o quimioterapia, que pudieran condicionar falla testicular posterior, y b) antes de una vasectomía, en casos especiales.

Los requisitos son: a) espermograma sin datos de infección o, en caso de ella, espermocultivo y antibioticoterapia específica previos; b) exámenes negativos para HIV, hepatitis B y C; en ausencia de ellos y urgencia por inicio de tratamientos oncológicos, pueden congelarse muestras en un tanque aislado mientras se realizan los exámenes y mantener las muestras aisladas en caso de algún resultado positivo.

En la criopreservación, la congelación y descongelación lentas son el método más utilizado y con experiencia de muchos años; la vitrificación se ha usado con este fin con buenos resultados. Los bancos de semen generalmente utilizan el primer método. La muestra puede obtenerse por eyaculado, aspirado epididimario o biopsia testicular.

La técnica está bien establecida, es barata y está disponible en la mayor parte de los centros. Suele tener buenos resultados, en especial si se usan técnicas de reproducción asistida de mayor complejidad. Sin embargo, tiene algunas desventajas: 1) no puede obtenerse de eyaculado en niños, aunque si en 66% de los púberes; 46 2) requiere una buena calidad espermática, lo que no siempre ocurre, por enfermedad o un tratamiento ya iniciado; 3) aun con muestras de semen normales, en la tercera parte de los casos no se tolera bien el proceso de congelación-descongelación; 4) los mejores resultados requieren técnicas de mayor complejidad; sin embargo, no garantizan fertilidad posterior; 5) a pesar de todas sus ventajas, los pediatras, urólogos, oncólogos o médicos en general no suelen ofrecer el tratamiento de preservación de fertilidad, y 6) con frecuencia es solicitada por familiares del afectado, una vez iniciado el tratamiento.

### **Criopreservación de óvulos**

Con los avances logrados en vitrificación en los últimos años, la criopreservación de ovocitos maduros es una excelente alternativa ampliamente utilizada en la mayoría de los centros con indicaciones diversas. Aunque la ASRM y el ACOG en sus más recientes lineamientos publicados 47 todavía clasifican la técnica como

experimental, cada vez se instrumenta más en todo el mundo **43** por sus ventajas y seguridad. Aunque los protocolos de congelación lenta para ovocitos han mejorado enormemente, **48** la vitrificación y el empleo posterior del ICSI representan los avances más ya muestran resultados similares a los que se obtienen con ovocitos frescos. **49,50**

La vitrificación ovular representa menos problemas éticos morales y religiosos que la criopreservación de óvulos fecundados, aunque ésta última no puede eliminarse sin reducir significativamente las tasas de embarazo por ciclo y aumentar el número de ciclos en que no se dispone de embriones en fresco para transferir.

La vitrificación de óvulos no fecundados es una técnica eficiente, rápida y económica, ya que no necesita congeladores automatizados. La mayor experiencia es con óvulos maduros. Los resultados del seguimiento a corto plazo de los recién nacidos post vitrificación ovular e inyección intracitoplásmica de esperma, también son muy alentadores, ya que no se ha encontrado aumento de alteraciones congénitas. **51** Existe experiencia inicial con ovocitos inmaduros, ya sea vesícula germinal o metafase I, que pueden ser madurados in vitro y luego vitrificados **52** o pueden congelarse ovocitos inmaduros para su maduración después de vitrificación. **53**

En reproducción asistida las principales indicaciones para criopreservar óvulos son: a) en pacientes que no acepten criopreservar óvulos fecundados, inseminando sólo un mínimo de óvulos que brinde una oportunidad razonable de embarazo, sin transferir un exceso de óvulos fecundados; b) en pacientes con síndrome de hiperestimulación que en su consentimiento no desean congelar óvulos fecundados; c) en pacientes en que el número de óvulos obtenidos es excesivo y una inseminación o inyección intracitoplásmica de esperma a todos ellos conduciría al aumento del riesgo de abandono de óvulos fecundados; d) en pacientes que en el momento de la captura ovular no es posible obtener espermatozoides; e) en captura ovular de donadora en la que la receptora o su esposo no estén en condiciones de continuar con el procedimiento; f) en casos muy seleccionados de parejas que no acepten donación de óvulos e insistan en intentar con los propios a pesar de la baja respuesta; se pueden recolectar en varios intentos, con estimulación mínima, o ciclo natural, uno o dos óvulos por ciclo y vitrificarlos para inyección intracitoplásmica de esperma posterior, con mejores posibilidades de éxito, **54** y g) en programas de donación de óvulos para crear un banco de óvulos, siempre y cuando se instrumenten

medidas de seguridad y control de calidad similares a las de bancos de espermatozoides o de sangre y se mantenga el espíritu de donación y no comercialización, sin que esto implique eliminar los costos asociados para poder realizar la vitrificación de óvulos donados.

En preservación de fertilidad por razones médicas o sociales, las indicaciones más frecuentes son: a) pacientes que por cáncer u otros padecimientos requieren radiación y quimioterapia, y hay posibilidad de estimulación ovárica previa al tratamiento; en casos de neoplasias estrógenodependientes es factible la estimulación con antiestrógenos o de mínima estimulación; b) pacientes que requieren cirugía radical, radiación o quimioterapia y en quienes no hay tiempo de estimular los ovarios; pueden aspirarse inmaduros para maduración in vitro posterior u obtenerse del tejido ovárico directamente; estos procedimientos tienen carácter experimental, como se verá más adelante; c) pacientes sin pareja que desean criopreservar sus óvulos anticipándose a los efectos deletéreos de la edad, y d) pacientes donde la posibilidad de falla ovárica es mayor o inminente; de preferencia deben obtenerse antes de que la edad sea avanzada para mejorar el pronóstico y disminuir el riesgo de alteraciones cromosómicas en los recién nacidos.

Las técnicas empleadas son: a) Vitrificación; con las modificaciones introducidas por Kuwayama <sup>55</sup> y el empleo de inyección intracitoplásmica de espermatozoides se han obtenido los mejores resultados; éstos son mejores con crioviales abiertos tipo cryotop o algunas otras variantes; con ellos, se ha señalado el posible riesgo de contaminación de muestras por el contacto directo con el nitrógeno líquido, <sup>56</sup> lo que no ha sido reportado en vitrificación ovular en mujeres; como estrategia para evitar este improbable riesgo, es preferible esterilizar el nitrógeno líquido que utilizar crioviales cerrados, con los que se disminuyen las tasas de éxito, y b) congelación y descongelación lentas, con resultados inferiores a la vitrificación de óvulos; sin embargo, los centros deberán mantener los medios adecuados para descongelar, cuando las parejas lo soliciten, los gametos que se hayan preservado con congelación lenta.

La criopreservación de óvulos puede utilizarse en mujeres solteras y tiene ventajas en parejas que no desean congelar embriones; es una opción en casos en los que se ha recolectado exceso de óvulos. La vitrificación es una técnica sencilla, económica y efectiva. Sin

embargo, aunque los resultados de los recién nacidos son favorables, aún no hay seguimiento de los mismos a largo plazo; y aunque cada vez se utiliza y acepta más en todo el mundo, incluyendo México, la vitrificación es aún considerada experimental <sup>57</sup> por algunas organizaciones.

Para vitrificar ovocitos maduros es necesario retrasar el tratamiento antineoplásico y estimular los ovarios con los concomitantes riesgos en pacientes con cáncer, en especial los estrógeno-dependientes. Finalmente, la captura de ovocitos inmaduros para su maduración in vitro implica menores tasas de éxito.

### **Criopreservación de óvulos fecundados**

Es una Técnica bien establecida y muy eficiente para aumentar las tasas acumulativas de embarazo por ciclo y también para preservar la fertilidad. <sup>58</sup> Los óvulos fecundados transferidos en diferentes etapas de desarrollo tienen más posibilidades de no implantarse que de hacerlo. En este último caso, al igual que en la fertilización natural, también existe la probabilidad de producir sacos gestacionales anembrionicos, o embriones con anomalías incompatibles con la vida, destinados al aborto. Menos frecuentes son molas, coriocarcinomas y embarazos ectópicos. Sin embargo, es alta la probabilidad de generar embriones normales destinados a obtener recién nacidos sin anomalías. Por ello, su empleo se recomienda en pacientes sin contraindicaciones para estimulación ovárica y tiempo para realizar ésta antes de efectuar otros tratamientos, lo que puede tomar tres a cinco semanas. No es una alternativa para mujeres sin pareja estable, salvo excepciones aprobadas por el comité de ética del centro y con los debidos consentimientos informados. Involucra aspectos médicos, éticos, legales, religiosos y hasta políticos. Las tasas de embarazo por transferencia, aunque no tan buenas como las de óvulos fecundados frescos, son muy aceptables y cada vez más reproducibles. Incluso, aunque la paciente pierda el útero por el tratamiento de cáncer genital, se han logrado nacimientos con óvulos fecundados criopreservados mediante la utilización de una madre subrogada, <sup>59</sup> siempre apegándose a las normas legales.

Anteriormente, la técnica más utilizada para criopreservar óvulos fecundados era la de congelación lenta con descongelamiento rápido; actualmente, se está utilizando la vitrificación con excelentes

resultados. <sup>60</sup> También se ha reportado que se obtienen tasas significativamente mayores de formación de blastocistos y mejores tasas de embarazo e implantación. <sup>61</sup> La experiencia es mayor con congelación lenta y los óvulos fecundados de similar calidad toleran mejor la descongelación según su etapa de desarrollo: primero pronúcleos, luego blastomeras y finalmente blastocistos, aunque cada vez las diferencias son menores.

En pacientes con cáncer, hay mayor riesgo de abandono de los óvulos fecundados por deterioro físico o muerte de la paciente.

Con congelación lenta no hay diferencias en desarrollo fetal, complicaciones perinatales, o tasas de anomalías congénitas en niños procedentes de óvulos fecundados en fresco o criopreservados, comparados con los espontáneos. <sup>62,63</sup> Falta seguimiento a largo plazo de los fetos concebidos con vitrificación.

En esta técnica, el riesgo de abandono de óvulos fecundados debe prevenirse e instrumentarse medidas para evitarlo al máximo. Éstas incluyen consentimientos informados donde se establezcan las responsabilidades y el destino final de los óvulos congelados cuando los padres no deseen o no puedan recibirlos. Otras medidas incluyen: transferencia en ciclos no estimulados, donación a parejas infértiles, entrega a familiares designados o cesión para investigación. Los esfuerzos deberán orientarse a minimizar la cantidad de óvulos fecundados criopreservados mediante la inseminación de un número mínimo de óvulos que permita tasas aceptables de embarazo, según la experiencia del centro. En casos de exceso de óvulos, se recomienda favorecer la criopreservación de óvulos no fecundados.

En reproducción asistida las principales indicaciones para criopreservación de óvulos fecundados son: a) aumentar las tasas de embarazo acumulado por ciclo, transfiriendo cada vez un número limitado que no incremente el riesgo de embarazos múltiples; se debe aclarar que las tasas de éxito dependerán de la calidad de los óvulos fecundados pre y post criopreservación; b) disponer de óvulos fecundados para obtener uno o más hijos, sin necesidad de una nueva estimulación ovárica, en las parejas que hayan logrado uno o más hijos con la transferencia de óvulos fecundados en fresco; c) posponer una transferencia en casos de síndrome de hiperestimulación ovárica, donde hay alto riesgo de que la paciente empeore si queda embarazada; d) posponer una transferencia cuando, después de varios intentos, ésta se vuelve traumática y reduce las posibilidades de éxito; ello permite preparar mejor a la

paciente, con dilatación cervical previa o corrección de alteraciones anatómicas mediante histeroscopia, y e) posponer una transferencia cuando el día de la transferencia el endometrio no sea adecuado o la paciente no acude al procedimiento.

En preservación de la fertilidad, la principal indicación para criopreservación de óvulos fecundados es para parejas en las que la mujer vaya a recibir un tratamiento antineoplásico, haya tiempo y no haya contraindicaciones para realizar el procedimiento; las sobrevivientes de cáncer se vuelven bajas respondedoras después de su terapia. **64** Se requiere retrasar el inicio del tratamiento del cáncer de 2 a 5 semanas; la exposición a altas dosis de estrógenos durante la estimulación ovárica con gonadotropinas es indeseable en tumores estrógeno-dependientes, como el mamario. Los inhibidores de la aromatasa son muy útiles para estimulación ovárica en estos casos, ya que la cantidad de estrógenos producidos es menor que con sólo gonadotropinas. **65**

Las técnicas disponibles son, por la velocidad de congelación-descongelación: congelación lenta y descongelación y vitrificación; por estadio de desarrollo de los óvulos fecundados, pronúcleos, blastómeros y blastocistos (dos a cinco días post-inseminación).

Es una técnica bien establecida con resultados reproducibles que permite aumentar tasas acumulativas de embarazo por ciclo y obtener, de un mismo ciclo, más de un hijo en épocas diferentes. Su utilización evita el agravamiento de síndrome de hiperestimulación ovárica y permite la transferencia posterior en condiciones más fisiológicas, incluidos ciclos no estimulados. Sin embargo, requiere que la mujer se encuentre en edad reproductiva; igualmente, requiere tiempo para la estimulación ovárica y, en pacientes con neoplasias estrógeno-dependientes, la elevación de estrógenos concomitante es indeseable. Aún instrumentando la vitrificación, se requieren medios de cultivo para descongelar los óvulos fecundados preservados con congelación lenta. Finalmente, implica el riesgo de abandono de óvulos fecundados.

### **Criopreservación de tejido ovárico**

La Sociedad Americana de Medicina Reproductiva categoriza la criopreservación de tejido ovárico con posterior trasplante como alternativa experimental para preservar la fertilidad en supervivientes

de cáncer. A pesar de ello, esta modalidad se ha ofrecido en diversas partes del mundo por alrededor de dos décadas. **66** Tras el trasplante autólogo de tejido ovárico congelado-descongelado sólo se han logrado alrededor de 18 nacimientos hasta la fecha. **67-76** La tasa de éxito de la técnica es limitada por la isquemia causada por la lenta revascularización del injerto post-trasplante con una importante pérdida folicular. El pre-tratamiento con antioxidantes como la vitamina E, reduce la isquemia del injerto y mejora la supervivencia folicular. **77** Las indicaciones son similares a las de la congelación de ovocitos en pacientes prepúberes con cáncer que van a recibir radioterapia o quimioterapia y no tienen oportunidad de una estimulación ovárica o captura ovular. También en quien la insuficiencia ovárica es inminente y no se pueda realizar estimulación ovárica. Finalmente, en los muy raros casos de gemelas monocigóticas, en los que una de ellas tenga insuficiencia ovárica y la otra no. **78**

El tejido ovárico se obtiene mediante biopsia u ooforectomía por laparoscopia o laparotomía. Éstas pueden realizarse durante el tratamiento quirúrgico de la neoplasia maligna para no retardar el tratamiento antineoplásico. Del mismo tejido, antes de criopreservarlos, se pueden aspirar con aguja delgada ovocitos inmaduros para su maduración in vitro y posterior vitrificación **79** El método más exitoso hasta el momento es criopreservar tiras delgadas de corteza ovárica de alrededor de 1 mm o menos de espesor y 0.5 cm de ancho por 1.5 cm de largo, lo que permite una penetración adecuada de los agentes crioprotectores (dimetilsulfóxido, propanediol o etilenglicol).

La vitrificación se utiliza cada vez mas con muy buenos resultados. Después de la descongelación del tejido ovárico pueden extraerse los folículos primordiales para su maduración in vitro, la cual es muy ineficiente en esta etapa y requiere cultivo de hasta meses de duración.

Las técnicas y medios de cultivo que existen en la actualidad son inadecuados para soportar el largo periodo del donde se extrajeron, como áreas subcutáneas del antebrazo, abdomen, espalda, etc.). El autotrasplante ortotópico puede restaurar la función endocrina y la gametogénesis en el ovario, e incluso permitir la concepción natural, mientras que el heterotópico requiere estimulación ovárica previa para realizar aspiración folicular y fertilización in vitro o inyección intracitoplásmica de esperma. La longevidad del injerto ovárico es desconocida y en algunos casos se requieren múltiples trasplantes,

por lo que podría ser conveniente realizar trasplantes heterotópicos, como el tejido subcutáneo, para hacer el procedimiento menos invasivo y facilitar la obtención de ovocitos. Aunque esto puede parecer simple, en realidad la obtención de ovocitos sanos para fertilización in vitro después de trasplante heterotópico es un gran avance; aún se desconoce el sitio óptimo para el trasplante. desarrollo folicular. Los mejores resultados se consiguen con trasplantes autólogos (en la misma persona). Los trasplantes autólogos o autotrasplantes, a su vez, pueden ser ortotópicos (si se colocan en el mismo lugar de donde se extrajeron) o heterotópicos (en lugar diferente de aquél de donde se extrajeron, como áreas subcutáneas del antebrazo, abdomen, espalda, etc.). El autotrasplante ortotópico puede restaurar la función endocrina y la gametogénesis en el ovario, e incluso permitir la concepción natural, mientras que el heterotópico requiere estimulación ovárica previa para realizar aspiración folicular y fertilización in vitro o inyección intracitoplásmica de espermatozoides. La longevidad del injerto ovárico es desconocida y en algunos casos se requieren múltiples trasplantes, por lo que podría ser conveniente realizar trasplantes heterotópicos, como el tejido subcutáneo, para hacer el procedimiento menos invasivo y facilitar la obtención de ovocitos. Aunque esto puede parecer simple, en realidad la obtención de ovocitos sanos para fertilización in vitro después de trasplante heterotópico es un gran avance; aún se desconoce el sitio óptimo para el trasplante. Otra estrategia propuesta es el trasplante de todo el ovario y su pedículo vascular; la experiencia en humanos es más limitada. Se trata de evitar al máximo la isquemia que ocurre entre la extirpación y la criopreservación con una técnica microquirúrgica para anastomosis vasculares satisfactorias, sin rechazo del órgano trasplantado ni disminución importante de la carga folicular. Es más difícil que el agente crioprotector se difunda adecuadamente en todo el ovario, pero ha empezado a dar resultados satisfactorios. Otra posibilidad es la combinación de técnicas como la congelación de óvulos y tejido ovárico, o inclusive dejar un ovario in situ, ya que existen casos de recuperación de función ovárica.

Esta técnica enfrenta pocos problemas éticos, ya que se utiliza en mujeres o niñas que van a perder su función ovárica. Se pueden almacenar gran cantidad de células germinales. Los ovocitos primordiales toleran mejor la criopreservación por su tamaño pequeño, baja tasa de metabolismo basal, ausencia de zona pelúcida, huso meiótico y gránulos corticales. La difusión del crioprotector en ovocitos

pequeños es más uniforme y sucede antes que en ovocitos más grandes. Además, los primeros disponen de más tiempo durante su crecimiento para reparar el daño subletal a su estructura. **80** No se requiere estimulación ovárica, por lo que no se retarda el tratamiento antineoplásico y no se expone a la paciente a altas concentraciones de estrógenos. En trasplantes ortotópicos existe la posibilidad de concepción natural. Sin embargo, se trata de una técnica experimental con escasos resultados a pesar de décadas de experiencia. Requiere maduración in vitro a partir de etapas primordiales o trasplantes de corteza ovárica u ovarios y tiene resultados muy inferiores a la vitrificación ovular. El tejido trasplantado tiene menor tiempo de supervivencia y, en casos de cáncer, en especial linfomioproliferativos tipo leucemia y linfomas, hay riesgo de reactivación de la neoplasia, aunque se descarten con inmunohistoquímica células tumorales en el injerto. La criopreservación de folículos aislados para disminuir este riesgo está en etapa de investigación inicial.

Como aún no hay resultados consistentes respecto a tasas de éxito con criopreservación de tejido ovárico en humanos, las pacientes que soliciten esta alternativa deben recibir información precisa de la naturaleza experimental del procedimiento, sus posibilidades y limitaciones. Además, deben contar con la aprobación del comité de ética del centro de fertilidad.

### **Criopreservación de tejido testicular**

Es una alternativa experimental para niños prepúberes con cáncer que requieren tratamiento inmediato y en quienes no se puede obtener una muestra seminal por eyaculación, o en casos donde no hay gametos haploides (espermatozoides y espermátides) en los testículos. Se realiza la criopreservación para un posterior trasplante de tejido testicular sin que hasta el momento haya evidencia de su utilidad clínica.

Antes de iniciar el tratamiento antineoplásico se extraen los fragmentos testiculares mediante biopsia, se dilaceran y, con centrifugación, se aíslan las células madre espermatogoniales, a las que se agrega un crioprotector y se almacenan en nitrógeno líquido donde pueden durar varios años. Una vez que el niño se cura de cáncer, sus células precursoras de espermatozoides congeladas

pueden trasplantarse dentro de sus propios testículos por medio del conducto deferente (autotransplante) y así recuperar la fertilidad; o bien, pueden madurarse in vitro o in vivo hasta que alcancen un estadio en el que sean competentes para una fertilización normal con la técnica de inyección intracitoplásmica. Actualmente esta técnica se encuentra en fases iniciales de investigación.<sup>80-82</sup> Por este método se evita la pérdida de espermatogonias propias que, con los avances de la tecnología, podrían restaurar la fertilidad en un futuro. Sin embargo, es un procedimiento experimental sin resultados reproducibles en el momento actual. Además, existe cierto desprestigio, pues se utilizó en forma empírica con fines rejuvenecedores o restauradores de potencia sexual. <sup>83-85,41</sup>

## SOBREPESO Y OBESIDAD

### Obesidad e Infertilidad Femenina

La prevalencia de la obesidad materna ha aumentado sustancialmente en las últimas décadas y es un problema de salud pública en todo el mundo. La reciente Encuesta Nacional de Salud y Nutrición encontró que entre las mujeres en edad reproductiva en los Estados Unidos aproximadamente dos tercios tienen sobrepeso (índice de masa corporal [IMC]  $\geq 25$  kg / m<sup>2</sup>) u obesidad (IMC  $\geq 30$  kg / m<sup>2</sup>), más de un tercio (36%) son obesos y 8% tienen un IMC  $\geq 40$  kg / m<sup>2</sup>.<sup>92</sup> Esta tendencia tiene serias implicaciones para la salud general de las mujeres y su potencial reproductivo. México es el país donde más mujeres, hombres y niños tienen sobrepeso y obesidad.

Aunque muchas mujeres obesas conciben espontáneamente, la obesidad afecta negativamente a la fertilidad. Las mujeres obesas tienen tres veces más probabilidades de sufrir infertilidad anovulatoria

que los pacientes con un IMC normal [93](#) Incluso si los pacientes son ovulatorios, el tiempo hasta la concepción es dos veces mayor en pacientes con sobrepeso [94](#) Además, la obesidad afecta negativamente los resultados de reproducción asistida, con menor implantación y tasas de embarazo clínico, mayores tasas de aborto espontáneo y disminución de las tasas de nacidos vivos en comparación con las mujeres de peso normal [95,96,97,98](#) Sin embargo, está claro que estos resultados negativos del embarazo se deben a factores que afectan el endometrio y / o la calidad del ovocito / embrión. [92](#)

Quizás el mejor modelo humano para distinguir el efecto de un IMC elevado en la calidad de ovocitos / embriones del factor endometrial es el modelo de donación de ovocitos. Un estudio retrospectivo investigó el efecto de la obesidad sobre la receptividad endometrial en 9,587 receptores de primer ciclo de ovocitos donantes no obesos [99](#) Los autores informaron una disminución estadísticamente significativa en la implantación, el embarazo clínico y las tasas de embarazo continuo a medida que aumentaba el IMC en los receptores. Aunque los estudios anteriores tuvieron resultados contradictorios [100,101](#) estudios más recientes respaldan una reducción de la receptividad endometrial en receptores obesos [102,103,104](#). Sin embargo, el mecanismo molecular por el cual esto ocurre aún se desconoce.

El avance de microarrays transcriptómicos ha proporcionado una forma de identificar patrones de expresión genética diferencial dentro del endometrio. Bellver et al. [105](#) utilizaron una micromatriz para evaluar la expresión del gen endometrial durante la ventana de implantación (WOI) en ciclos naturales de sujetos ovulatorios de peso normal y obesos y ciclos estimulados controlados con FSH recombinante en pacientes obesos con síndrome de ovario poliquístico (SOP). muestras endometriales, encontraron que las mujeres obesas tenían un patrón de expresión génica más desregulado que los controles de peso normal. Además, esta desregulación genética se exageró cuando la obesidad se asoció con SOP. Sin embargo, este

estudio no controló el impacto de la disfunción ovárica y su efectos sobre el endometrio.

El efecto molecular e histopatológico de un IMC elevado en el endometrio aún no se ha dilucidado por completo. La insulina ha sido implicada en la regulación del desarrollo endometrial, el metabolismo y la receptividad **106,107**. Por lo tanto, la resistencia a la insulina comúnmente exhibida por las mujeres obesas puede influir negativamente en la implantación y el embarazo posterior. La abundancia del transportador de glucosa GLUT4 en los adipocitos humanos está altamente correlacionada con la sensibilidad a la insulina. Rosenbaum et al. **108** encontraron que las mujeres obesas con tolerancia normal a la glucosa tenían una disminución del 40% en la expresión de GLUT4 en las membranas de los adipocitos en comparación con los controles magros, lo que sugiere resistencia tisular a la insulina. Se ha demostrado una reducción similar de GLUT4 en el endometrio de mujeres obesas normoinsulinémicas con SOPQ **109** Aunque su efecto exacto sobre la receptividad endometrial no está claro, la resistencia endometrial a la insulina podría ser un mecanismo que afecta negativamente la fertilidad en pacientes obesos.

Se realizó una encuesta en pacientes con infertilidad y se encontró que en un 98% de las pacientes sabían que la obesidad es causa de infertilidad, 75 sabían que obsediad es causa de aborto, 90% sabían que obsediad es causa de riesgo en el embarazo y 90% sabían que obesidad estaba relacionada con hipertensión y diabetes en el embarazo. 51% no estuvieron interesadas en bajar de peso. Conclusión del estudio es que las mujeres entienden el riesgo de obesidad y salud. Las pacientes deben de ser educadas con información de nutrición y ejercicio. **86**.

Aproximadamente un 34% de la pacientes que tienen infertilidad padecen obesidad. La obesidad se sabe que aumenta el riesgo de no ovular y aumenta el riesgo de infertilidad. Es conocido el riesgo adverso en infertilidad en mujeres con obesidad con IMC mayor a 30.

Disminuye los resultados en FIV, disminuye la tasa de embarazo clínico (cuando sale la prueba positiva) y disminuye la tasa de nacido vivo por los riesgos que existe en embarazo y obesidad. La tasa de embarazo disminuye conforme aumenta el índice de obesidad (IMC). La obesidad influye en el embarazo aumentando el riesgo de aborto, aumenta riesgo de parto pretérmino (antes de los 9 meses), aumenta las enfermedades como hipertensión y diabetes en embarazo. **87**

También se ha relacionado la obesidad con tumoraciones intrauterinas como los pólipos, aumentando la frecuencia de pacientes con pólipos, tamaño de los pólipos y número de pólipos submucosos. Está bien demostrado que disminuye fuertemente la probabilidad de embarazo y para esto se puede diagnosticar y tratar por medio de histeroscopia. **89**

Las mujeres con Ovario Poliquístico (OPQ) tienen más probabilidad de obesidad, infertilidad e hiperandrogenismo (aumento de hormonas sexuales masculinas). **91**

Las mujeres con obesidad y son sometidas a tratamiento de estilo de vida sano (comer sano y ejercicio cardiovascular) en 4 meses mejora los cambios metabólicos y endócrinos que influyen negativamente para lograr embarazo. **90**

## Obesidad e infertilidad masculina

### Evidencia de Estudios Epidemiológicos

Se está acumulando evidencia de que las alteraciones observadas en el semen y la función sexual atribuibles a la obesidad se manifiestan como una disminución de la fertilidad que se puede determinar a nivel de la población. El primer informe, publicado en 2006 por Sallmen et al. fue un análisis secundario de datos extraídos del Agricultural Health Study, que estudió a 52,395 aplicadores de plaguicidas certificados y 32,347 de sus cónyuges. Hubo 1.329 parejas que cumplieron los

criterios de inclusión, incluidos los datos disponibles sobre el índice de masa corporal (IMC) para ambos socios. La infertilidad se definió como un intento de concepción por parte de la pareja que duró más de 12 meses en los últimos 4 años, independientemente de si la pareja logró el embarazo o no. El IMC masculino se asoció con infertilidad con una odds ratio (OR) de 1,12 (intervalo de confianza del 95% [IC] 1,01-1,25) después de la corrección del IMC femenino, la edad del varón y la mujer, el tabaquismo, el consumo de alcohol y la exposición a solventes y pesticidas. La categorización del IMC en grupos mostró una relación dosis-efecto, con un efecto máximo en el grupo de IMC 32-43 kg / m<sup>2</sup> y una meseta de efectos más allá de esto. Una revisión crítica de este estudio encuentra varias preocupaciones que limitan la confianza en sus conclusiones. La pequeña fracción del 2,5% (1329 de 52,395) de los pacientes incluidos en la población en riesgo puede haber distorsionado o magnificado cualquier error sistemático, y hay una falta de detalles con respecto a factores de infertilidad femeninos potencialmente confusos. Además, la incidencia de infertilidad en la población estudiada fue muy alta: 28%. Este hallazgo se atribuyó a la elevada edad de la población (> 30 años), sin embargo, otra posible razón podría ser la exposición al pesticida, un factor que puede haber afectado preferentemente a los sujetos obesos. La exposición a los plaguicidas se asoció con la infertilidad en esta población, y la modulación de los efectos de los plaguicidas en los hombres obesos a través del metabolismo o la acumulación alterados habría escapado al ajuste por el grado de exposición. Finalmente, este análisis supone que el IMC se mantuvo estable durante un período de 4 años, una suposición que no es precisa en una población joven (la mayoría tenía menos de 50 años). A pesar de estas preocupaciones, este estudio llamó la atención sobre la posible relación entre el aumento del IMC y la infertilidad, tal vez en particular con respecto a la interacción de las toxinas ambientales, la obesidad y la fertilidad masculina. **88,109**

En otro informe, Ramlau-Hansen et al. datos analizados extraídos de la Cohorte de Nacimiento Nacional Danesa. El estudio original incluyó a 100,000 mujeres embarazadas que fueron entrevistadas sobre varios temas, incluido el tiempo para lograr el embarazo y el IMC de la

pareja masculina. El tiempo para el embarazo y datos de IMC estaban disponibles para 53,910 mujeres. De ellos, 47.835 se utilizaron para el análisis final después de la exclusión de las mujeres con posible factor infertilidad femenina. Subfecundidad se definió como el tiempo de espera de más de 12 meses para lograr un embarazo que resultó en un nacimiento vivo, y el análisis corregido para el IMC femenino y la edad de ambos cónyuges. Parejas con sobrepeso (IMC 25-29  $\text{kg} / \text{m}^2$ ) y obesidad (IMC  $\geq 30 \text{ kg} / \text{m}^2$ ) las parejas masculinas tenían más probabilidades de tener subfecundidad, con OR de 1.15 (IC 95% 1.09-1.22) y 1.49 (IC 95% 1.34-1.64), respectivamente, después de la corrección para el IMC femenino y la edad masculina y femenina. Algunas limitaciones en este estudio incluyen el hecho de que los datos de IMC se obtuvieron más de 2 años después del intento de embarazo y que la subfecundidad se definió en relación con el nacimiento vivo. Los pacientes que tuvieron abortos espontáneos pudieron haberse clasificado erróneamente como subfértiles. Finalmente, este estudio incluyó solo parejas con éxito eventual en la concepción, por lo que no se habría determinado un efecto de la obesidad masculina sobre la incapacidad de concebir. La principal ventaja de este estudio es la gran cantidad de sujetos disponibles para el análisis final, que mostró una relación clara entre el aumento del IMC masculino y la subfecundidad con un efecto dosis-respuesta. **88,109**

El informe más reciente proviene de un análisis secundario de una base de datos noruega, el estudio de cohortes Noruego de la Madre y el Niño, que consideró a las mujeres en su segundo trimestre de embarazo. La infertilidad se definió como el tiempo hasta el embarazo de más de 12 meses. El peso y la altura de la pareja masculina fueron informados por la participante femenina. El análisis final se realizó en 26,303 mujeres de 45,132 en riesgo y se corrigió por la frecuencia del coito, el IMC femenino, la edad masculina y femenina, el tabaquismo y varios factores de riesgo de infertilidad femenina. En este estudio, las parejas con hombres con sobrepeso (IMC 25-29,9  $\text{kg} / \text{m}^2$ ) tuvieron un OR para la infertilidad de 1,19 (IC del 95%: 1,03 a 1,62), y aquellos con hombres obesos tuvieron un OR para la infertilidad de 1,36 (IC del

95%: 1,12-1,62). Cuando el IMC se dividió en categorías, el efecto del IMC sobre la infertilidad mostró una relación dosis-respuesta con una meseta del efecto en los niveles altos de IMC ( $\geq 35 \text{ kg / m}^2$ ). Esta meseta con altos niveles de IMC también se observó en el estudio de Sallmen et al. El uso del IMC derivado de los informes de los socios es una preocupación abordada por los autores, que mostraron una buena correlación de estos datos con la altura y el peso autoinformados para los hombres de esta cohorte. Otra preocupación más importante es la limitación de la población del estudio a las parejas que habían concebido con éxito, por lo que las parejas con grados más severos de infertilidad no se podrían considerar en el análisis. Tal sesgo de selección puede potencialmente diluir el efecto de la obesidad masculina en la infertilidad. Las ventajas del estudio son la gran cantidad de pacientes analizados y la contabilización de la frecuencia del coito en el análisis. Al dar cuenta de la frecuencia del coito, demostró que la relación entre la obesidad masculina y la infertilidad puede estar mediada por factores distintos a la disfunción sexual. 109

### **Evidencia de estudios de parejas que buscan tratamiento de fertilidad**

La evidencia de la relación entre la obesidad y la infertilidad del factor masculino entre las parejas infértiles generalmente respalda la tesis de que la obesidad está asociada con la fertilidad masculina comprometida. En este contexto, Magnusdottir et al. estudiaron parejas masculinas entre 72 parejas con infertilidad clasificadas en tres grupos: subfertilidad del factor masculino (concentración anormal de espermatozoides y motilidad), subfertilidad idiopática y subfertilidad del factor femenino. La incidencia de obesidad ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg / m}^2$ ) fue tres veces mayor en hombres con subfertilidad de factor masculino en comparación con los otros grupos.

En otro estudio, Hanafy et al. hombres divididos 80 que se presentan en una clínica de andrología para evaluar la infertilidad en su matrimonio en dos grupos (normozoospermico fértil y oligospermico infértil) según su historial reproductivo y análisis de semen. El peso

corporal fue mayor ( $84,6 \pm 16,3$  kg) en el grupo infértil que en el grupo fértil ( $76,6 \pm 12,5$  kg) ( $P < .05$ ), pero el IMC en el grupo infértil fue solo ligeramente más alto y no estadísticamente significativamente diferente del del grupo fértil. Este estudio excluyó a los hombres muy pesados (peso corporal  $> 120$  kg) por razones que no están claras.

Finalmente, Zorn et al. informaron sobre IMC en tres grupos de hombres en una población de clínica de infertilidad dividida en función de su calidad de esperma. Los niveles de IMC fueron  $27,15 \pm 0,75$  kg / m<sup>2</sup> en el grupo azoospermico no obstructivo (42 hombres),  $26,22 \pm 0,47$  kg / m<sup>2</sup> en el grupo oligoastenospermico (68 hombres) y  $25,54 \pm 0,31$  kg / m<sup>2</sup> en el grupo normozoospermico (85 hombres). Desafortunadamente, los autores no realizaron una comparación estadística entre los grupos. Si se analiza mediante la prueba *t*, el aumento relativamente pequeño en El IMC entre los hombres con azoospermia no obstructiva es estadísticamente significativo en comparación con los hombres normozoospermicos ( $P = .02$ ), mientras que la diferencia en los IMC de los hombres oligoastenospermicos y normozoospermicos no lo es. En conjunto, los estudios de parejas masculinas en poblaciones infértiles a menudo, pero no siempre muestran una relación entre la infertilidad masculina y el IMC elevado.

### **Obesidad masculina y alteración en los parámetros espermáticos**

Los estudios de la relación entre la obesidad y la infertilidad, y entre la obesidad y la densidad de espermatozoides en poblaciones infértiles descritos en la sección anterior están respaldados por estudios que examinan directamente la relación entre la obesidad y diversas medidas de semen. Una disminución en la concentración de espermatozoides (densidad) y la motilidad de los espermatozoides se asocia con una disminución de la fertilidad masculina. La morfología de los espermatozoides también es un factor determinante de la fertilidad masculina independientemente del conteo y la motilidad de los espermatozoides. Se han realizado varios estudios que examinan la calidad del semen en relación con la obesidad y se resumen a continuación.

## Concentración y recuento de obesidad masculina y esperma

Jensen et al. estudiaron la calidad del semen en 1.558 jóvenes reclutas militares daneses. Los participantes fueron reclutados en dos centros de reclutamiento con una tasa de participación del 19%. El IMC se midió directamente, se administró un cuestionario detallado y se realizaron exámenes físicos y endocrinos para descartar Los hombres con sobrepeso y obesidad ( $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg / m}^2$ ) tenían concentraciones medias de espermatozoides (39 millones de espermatozoides / ml) que eran inferiores a las de los hombres de peso normal ( $\text{IMC} 20\text{-}25 \text{ kg / m}^2$  46 millones de espermatozoides / ml). La prevalencia de oligozoospermia (concentración de espermatozoides <20 millones de espermatozoides / ml) fue mayor en los hombres con sobrepeso y obesos en comparación con los hombres de peso normal (24,4% frente a 21,7%).

Además, se observó que los hombres con sobrepeso y obesos tenían una reducción del 21,6% (IC 95% 4% -39,4%) en la concentración de esperma en comparación con los hombres de peso normal después de la corrección de enfermedades en órganos reproductivos, exposición en el útero al tabaco y período de la abstinencia No se encontró una relación dosis-respuesta entre el IMC y la concentración de esperma. La variabilidad intraindividual es grande para todos los parámetros del semen de modo que las diferencias entre las poblaciones serán menos evidentes en los estudios de una sola muestra.

Magnusdottir y col. encontraron que entre los hombres con semen normal (concentración de espermatozoides  $\geq 20 \times 10^6$  / ml y / o recuento total de espermatozoides  $\geq 35 \times 10^6$  y movilidad espermática progresiva  $\geq 40\%$ ), hubo una correlación negativa estadísticamente significativa entre el IMC y ambos espermatozoides concentración ( $r = -0.33$ ;  $P = .02$ ) y recuento total de espermatozoides ( $r = -0.30$ ;  $P = .04$ ).

Fejes et al. estudiaron los parámetros de esperma en relación con las medidas antropométricas de los hombres en 81 parejas húngaras que se presentaron para el tratamiento de la infertilidad. Los hombres

también fueron bien caracterizados mediante cuestionarios, examen físico y pruebas hormonales para diagnosticar causas secundarias de infertilidad masculina. Los autores eligieron excluir a los varones con causas secundarias de infertilidad en lugar de corregirlo en el análisis. Los participantes dieron dos muestras de semen separadas por 3 semanas y se usaron los mejores valores para el análisis. En este estudio, la circunferencia de la cadera se correlacionó negativamente con la concentración espermática ( $r = -0.24$ ;  $P = .033$ ), y las circunferencias de peso y cintura y cadera se correlacionaron negativamente con el conteo total de espermatozoides ( $r = -0.024$ ;  $P = .031$ ;  $r = -0.26$ ;  $P = .007$ ;  $r = -0.22$ ;  $P = .009$ ). Sin embargo, no hubo correlación entre la relación cintura-cadera y el recuento total de espermatozoides.

En resumen, hay buena evidencia de que la obesidad puede asociarse con concentraciones reducidas de espermatozoides, pero no se ha demostrado que tenga un efecto coherente (los hombres obesos pueden tener densidades espermáticas normales) o que muestra un claro carácter dosis-respuesta. 109

#### Obesidad masculina y motilidad espermática

Los estudios de la relación entre la obesidad masculina y la motilidad de los espermatozoides han mostrado resultados contradictorios. En el estudio de Jensen et al., no hubo relación entre el aumento del IMC masculino y el porcentaje de espermatozoides móviles. Fejes et al. encontraron una correlación negativa entre el peso corporal y el recuento de espermatozoides móviles totales ( $r = -0.22 / 0.048$ ) y entre circunferencias de cintura y cadera recuento total de espermatozoides móviles. La relación cintura / cadera no se correlacionó significativamente con la motilidad espermática. El autor no informó sobre la relación entre el IMC y la motilidad espermática. Kort et al. informaron otro estudio de parejas que se presentaron para el tratamiento de la infertilidad.. Los compañeros masculinos dieron una muestra para el análisis y su IMC se registró en la presentación. El IMC de los hombres se correlacionó negativamente con el recuento de espermatozoides móviles. El recuento de espermatozoides móviles en

los diferentes grupos de IMC fue el siguiente: Hombres de peso normal: 18.6 millones de espermatozoides móviles, hombres con sobrepeso 3.6 millones de espermatozoides móviles y hombres obesos 0.7 millones de espermatozoides móviles. 109

### **Obesidad masculina y morfología espermática**

El estudio de la morfología de los espermatozoides puede complicarse por las diferencias en los estándares utilizados y la alta variabilidad interindividual en la morfología. En su estudio de hombres daneses, Jensen et al. utiliza los estrictos criterios de morfología en la presentación de informes morfología de los espermatozoides. La interpretación de todas las diapositivas hecho por un investigador. En ese estudio, no hubo una relación entre el aumento de BMI masculinos y morfología de los espermatozoides anormal. En el documento de mapa et al., se tuvo en cuenta la morfología de los espermatozoides cuando calcularon un marcador compuesto de la fertilidad masculina, "el número de espermatozoides móviles normales", de modo que la interpretación de un efecto del IMC solo en la morfología de los espermatozoides es imposible.

### **Obesidad masculina e integridad de la cromatina espermática**

El aumento de la fragmentación del ADN se ha correlacionado con la infertilidad masculina. La integridad de la cromatina en los espermatozoides se evaluó utilizando el grado de esperma basado en la citometría de flujo de la fragmentación del ADN (SCSA) en diferentes grupos de IMC. El SCSA se usó para calcular el índice de fragmentación de ADN (IFD). El aumento del IMC se correlacionó positivamente con el DFI. Los hombres obesos y con sobrepeso tuvieron DFI más alto (27% y 25,8%, respectivamente) en comparación con los hombres de peso normal (19,9%).

Base biológica para la asociación entre la obesidad y la alteración en la producción de esperma

La relación entre la obesidad, la alteración en la producción de esperma y la infertilidad probablemente sea multifactorial. Los cambios

hormonales asociados con la obesidad probablemente desempeñan un papel importante. Otros factores pueden incluir aspectos del estilo de vida y una mayor acumulación de toxinas reproductivas en el tejido adiposo. 109

### **Hipoandrogenemia Hipoestrogénica Hipogonadotrópica**

Este perfil hormonal es específico del hombre obeso. Se caracteriza por la disminución de los niveles totales y, a menudo, libres de T, la disminución de los niveles de gonadotropina y el aumento de los niveles de estrógenos circulantes. La disminución en los niveles de andrógenos es proporcional al grado de obesidad. Tanto estrona y  $E_2$  se incrementan en hombres obesos en comparación con los sujetos control, un hallazgo atribuye a un aumento de la aromatización periférica de los andrógenos. El estrógeno actúa sobre el hipotálamo para afectar pulsos de GnRH y, al nivel de la pituitaria para regular gonadotropina (FSH y LH) secreción. El aumento en  $E_2$  los niveles en hombres obesos tienen el efecto probable de reducir la producción de FSH y LH, lo que resulta en la reducción de la función testicular y la reducción en la producción de T y los niveles de T intratesticular y circulante. Tal papel para  $E_2$  está respaldado por estudios de los efectos sobre LH y T de la administración de inhibidores de aromatasa a hombres obesos.

En humanos, se ha demostrado que una disminución en la relación T / estrógenos está asociada con la infertilidad. Pavlovich et al. mostró que los hombres con infertilidad masculina severa tenían significativamente más baja T y superior  $E_2$  que los sujetos control fértiles, resultando en una disminución de T /  $E_2$  ratio. También parece que el exceso de estrógeno tiene un efecto perjudicial directo sobre la espermatogénesis. La producción de esperma diario por testículo, el peso absoluto y relativo del testículo, el epidídimo y la vesícula seminal y el número de espermatozoides en ambas regiones del epidídimo disminuyeron significativamente de una manera dependiente de la dosis en ratas tratadas con altas dosis de estrógeno (dietilestilbestrol 1 y 10  $\mu$ g).

Estilo de vida, deposición de grasa y aumento del calor local testicular  
Se sabe que el aumento de la temperatura testicular al nivel de la temperatura central del cuerpo puede alterar gravemente la espermatogénesis. La obesidad a menudo se asocia con un estilo de vida caracterizado por la disminución de la actividad física con períodos prolongados de sentado, que se ha demostrado que afecta la producción temperatura testicular. Este efecto se demostró más en las profesiones que requieren una permanencia prolongada, como los taxistas y en los hombres parapléjicos. Además, la obesidad se asocia con una mayor deposición de grasa en la zona abdominal y la parte superior de los muslos con un aumento de la circunferencia de la cintura y la cadera. Los hombres infértiles obesos también pueden tener un depósito de grasa escrotal característico. Se ha postulado que dicha distribución de grasa en el varón obeso puede aumentar aún más la temperatura testicular local a niveles que afectan la producción de esperma. 109

### **Efecto de la pérdida de peso**

Existe una escasez de datos que describan el efecto de la pérdida de peso en hombres obesos sobre la producción de esperma y la fertilidad. La mayoría de los informes estudiaron el efecto de la pérdida de peso en el perfil hormonal reproductivo. Los hombres obesos mostraron aumentos en SHBG y T (libre y total) después de una dieta de muy baja energía. Este efecto de pérdida de peso también se encontró en hombres obesos con síndrome metabólico que estaban en un programa de muy bajo contenido calórico dieta. Otros estudios mostraron que la pérdida de peso mediante gastroplastia se asoció con la corrección del perfil hormonal anormal en hombres obesos, con un aumento en los niveles de SHBG y T total y una reducción en los niveles de  $E_2$ . En este contexto, el efecto de la pérdida de peso sobre los niveles de inhibina B como un sustituto para la espermatogénesis es de particular interés. Globerman et al. estudiaron los niveles de inhibina B después de la gastroplastía en anillo silástico. De los 13 hombres obesos, los cuatro hombres con la mayor disminución del IMC mostraron un aumento en los niveles de

inhibina B. Sin embargo, los niveles medios de inhibina B antes y después de la gastroplastia no fueron estadísticamente significativos.

Los estudios sugieren que la actividad física y la delgadez se asocian con un menor riesgo de disfunción sexual. Esposito et al. demostraron, en un estudio aleatorizado, que los hombres obesos que recibieron consejos detallados sobre cómo lograr una pérdida de peso del 10% o más). tuvieron una mayor tasa de mejoría en la disfunción eréctil que los sujetos de control. Además, los pacientes con apnea obstructiva del sueño que pierden peso pueden aumentar sus niveles de T.

## **Conclusiones**

Datos recientes muestran que a nivel poblacional y en parejas infértiles, la obesidad se asocia con una reducción de la fertilidad masculina. El efecto de la obesidad en la infertilidad masculina parece ser modesto. Sin embargo, con el aumento de la incidencia de la obesidad, se espera que también aumente el número de hombres obesos con fertilidad reducida. Múltiples cambios hormonales asociados con la obesidad son responsables de la alteración en los parámetros espermáticos y la disfunción eréctil. En hombres obesos, la evidencia sugiere que el aumento de estrógeno como resultado de la aromatización en el tejido graso puede ser un mecanismo importante para la hipoandrogenemia y los parámetros de espermatozoides alterados. Existe evidencia de que la reducción de peso puede corregir este desequilibrio hormonal. Estos datos deben complementarse con estudios que muestren el efecto de la pérdida de peso en los parámetros espermáticos y la fertilidad. La investigación futura debería centrarse en la relación entre el porcentaje de grasa corporal, la alteración hormonal y la calidad del semen. Además, sería interesante comprender el efecto de la leptina-ghrelina sobre la calidad del semen en hombres obesos. Los estudios que cuantifican el efecto de las toxinas ambientales acumuladas sobre la fertilidad masculina son muy desafiantes, pero serían muy importantes para aclarar la relación entre la obesidad y la infertilidad masculina. 109

## FORMULA PARA INDICE DE MASA CORPORAL (IMC)

El IMC es el resultado de la relación entre tu peso y tu estatura. Es uno de los métodos más utilizados para identificar el grado de riesgo asociado con tu obesidad.

IMC = peso (en K)/ estatura en m<sup>2</sup>

## BIBLIOGRAFIA

1. Herrero del Collado T. La inseminación artificial ante el derecho penal. Granada: Universidad de Granada, 1969.
2. Orta García A. Inseminación artificial terapéutica, semen de donador: mitos y realidades en la selección del sexo. En: Vázquez Benítez E, editor. Medicina Reproductiva. México: Manual Moderno, 2003;305-315.
3. Angell NF, Moustafa HF, Rizk BRM, Nawar MG, et al. Intrauterine insemination. In: Rizk B, Garcia-Velasco J, Sallam H, Makrigiannakis A, editores. Infertility and assisted reproduction. Nueva York: Cambridge University Press, 2008;416-427.
4. Martinez AR, Bernardus RE, Vermeiden JP, Schoemaker J. Basic questions on intrauterine insemination: an update. Obstet Gynecol Surv 1993;48:811-828.
5. Allahbadia GN, Gandhi G, Gosrani S. Human semen banking - Where are we today? In: Allahbadia GN, editor. Intrauterine insemination. Londres: Taylor & Francis, 2005;318-340.

6. Barwin BN. Intrauterine insemination of husband's semen. *J Reprod Fertil* 1974;36:101-106.
7. Hanson FM, Rock J. Artificial insemination with husband's sperm. *Fertil Steril* 1951;2:162-174.
8. Nachtigall RD, Faure N, Glass RH. Artificial insemination of husband's sperm. *Fertil Steril* 1979;32:141-147.
9. Orta García A. Inseminación terapéutica con semen de donador. En: Vázquez Benítez E, editor. *Medicina reproductiva en México*, 2a ed. México: Manual Moderno, 2003;305-308.
10. Potter RG. Artificial insemination by donors; analysis of seven series. *Fertil Steril* 1958;9:37-53.
11. Karande VC. Patient selection and management to optimize success in an intrauterine insemination program. In: Allahbadia GN, editor. *Intrauterine insemination*. Londres: Taylor & Francis, 2005;75-85.
12. Marcus SF. Intrauterine insemination. In: Brinsden PR, editor. *Textbook of in vitro fertilization and assisted reproduction*. Abingdon: Taylor & Francis, 2005;259-269.
13. Remohí J, Bellver A, Requena A, Pellicer A. Recuento de espermatozoides móviles. En: Remohí J, Bellver A, Requena A, Pellicer A, editores. *Guía de protocolos en reproducción humana*. Madrid: Momento Médico Iberoamericana, 2009;17-18.
14. Lenton EA. Stimulated intrauterine insemination: efficient, cost-effective, safe? *Hum Fertil* 2004;7:253-265.
15. Norwitz ER. Multiple pregnancy. Trends, past, present and future. *Infert Reprod Med* 1998;9:351-369.
16. Balasch J. Gonadotropin ovarian stimulation and intrauterine insemination for unexplained infertility. *Reprod Biomed Online* 2004;9:664-672.
17. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. *N Engl J Med* 1999;340:177-183.
18. Kemmann E, Bohrer M, Shelden R, Fiasconaro G, et al. Active ovulation management increases the monthly probability of pregnancy occurrence in ovulatory women who receive intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1987;48:916-920.
19. Nyboe Andersen A, Goossens V, Bhattacharya S, Ferraretti AP, et al. Assisted reproductive technology and intrauterine inseminations in Europe, 2005: results generated from European registers by ESHRE.

Hum Reprod 2009;24:1267-1287.

20. Shenfield F, Doyle P, Valentine A, Steele SJ, et al. Effects of age, gravidity and male infertility status on cumulative conception rates following artificial insemination with cryopreserved donor semen: analysis of 2998 cycles of treatment in one centre over 10 years. Hum Reprod 1993;8:60-64.

21. Committee on Gynecologic Practice of American College of Obstetricians and Gynecologists, Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Age-related fertility decline: a committee opinion. Fertil Steril 2008;90(suppl. c5):S154-S155.

22. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, et al. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. Hum Reprod 1992;7:1342- 1346.

23. Reproductive Endocrinology and Infertility Committee, Family Physicians Advisory Committee, Maternal-Fetal Medicine Committee, Executive and Council of the Society of Obstetricians, et al. Advanced reproductive age and fertility. J Obstet Gynaecol Can 2011;33:1165-1175.

24. Johnson JA, Tough S. Delayed child-bearing. J Obstet Gynaecol Can 2012;34:80-93.

25. Pérez Peña E. Atención integral de la infertilidad, 3a ed. México: Panamericana, 2011.

26. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Committee opinion: role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology. Fertil Steril 2012;97:539- 545.

27. Johnson N, van Voorst S, Sowter MC, Strandell A, et al. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilization. Cochrane Database Syst Rev 2010;20:CD002125.

28. Demeestere I, Simon P, Moffa F, Delbaere A, et al. Birth of a second healthy girl more than 3 years after cryopreserved ovarian graft. Hum Reprod 2010;25:1590-1591.

29. Dittrich R, Lotz L, Keck G, Hoffmann I, et al. Live birth after ovarian tissue autotransplantation following overnight transportation before cryopreservation. Fertil Steril 2012;97:387-390.

30. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. Lancet 2004;364:1405-1410.

31. Ernst E, Bergholdt S, Jørgensen JS, Andersen CY. The first woman to give birth to two children following transplantation of frozen/thawed ovarian tissue. Hum Reprod 2010;25:1280-

1281.

32. Meirow D, Levron J, Eldar-Geva T, Hardan I, et al. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. *N Engl J Med* 2005;353:318-321.

33. Roux C, Amiot C, Agnani G, Aubard Y, et al. Live birth after ovarian tissue autograft in a patient with sickle cell disease treated by allogeneic bone marrow transplantation. *Fertil Steril* 2010;93:2413.

34. Sánchez-Serrano M, Crespo J, Mirabet V, Cobo AC, et al. Twins born after transplantation of ovarian cortical tissue and oocyte vitrification. *Fertil Steril* 2010;93:268.

35. Schmidt KT, Rosendahl M, Ernst E, Loft A, et al. Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue in 12 women with chemotherapy-induced premature ovarian failure: the Danish experience. *Fertil Steril* 2011;95:695-701.

36. Nugent D, Newton H, Gallivan L, Gosden RG. Protective effect of vitamin E on ischaemia-reperfusion injury in ovarian grafts. *J Reprod Fertil* 1998;114:341-346.

37. Silber SJ, DeRosa M, Pineda J, Lenahan K, et al. A series of monozygotic twins discordant for ovarian failure: ovary transplantation (cortical versus microvascular) and cryopreservation. *Hum Reprod* 2008;23:1531-1537.

38. Huang JY, Tulandi T, Holzer H, Tan SL, et al. Combining ovarian tissue cryobanking with retrieval of immature oocytes followed by in vitro maturation and vitrification: an additional strategy of fertility preservation. *Fertil Steril* 2008;89:567-572.

39. Brinster RL, Nagano M. Spermatogonial stem cell transplantation, cryopreservation and culture. *Semin Cell Dev Biol* 1998;9:401-409.

40. Avarbock MR, Brinster CJ, Brinster RL. Reconstitution of spermatogenesis from frozen spermatogonial stem cells. *Nat Med* 1996;2:693-696.

41. Alberto Kably Ambe,\* Carlos Salazar López Ortiz,\*\* Claudio Serviere Zaragoza,\*\*\* Gerardo Velázquez Cornejo,\*\*\* Efraín Pérez Peña,\*\*\* Roberto Santos. Consenso Nacional Mexicano de Reproducción Asistida. *Ginecol Obstet Mex* 2012;80(9): 581-624

42. ECASRM. Fertility preservation and reproduction in cancer patients. *Fertil Steril* 2005;83:1622-1628.

43. ESHRE Task Force on Ethics and Law, Dondorp W, de Wert G, Pennings G, et al. Oocyte cryopreservation for age-related fertility loss. *Hum Reprod* 2012;27:1231-1237.

44. PCASRM, PCSART. Ovarian tissue and oocyte cryopreservation. *Fertil Steril* 2008;90(suppl. 5):S241-S246.
45. Hourvitz A, Goldschlag DE, Davis OK, Gosden LV, et al. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) using cryopreserved sperm from men with malignant neoplasm yields high pregnancy rates. *Fertil Steril* 2008;90:557-563.
46. van Casteren NJ, Dohle GR, Romijn JC, de Muinck Keizer-Schrama SM, et al. Semen cryopreservation in pubertal boys before gonadotoxic treatment and the role of endocrinologic evaluation in predicting sperm yield. *Fertil Steril* 2008;90:1119-1125.
47. Cobo A, Diaz C. Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2011;96:277-285.
48. PCASRM, PCSART. Ovarian tissue and oocyte cryopreservation. *Fertil Steril* 2006;86(suppl.):S142-S147.
49. Cobo A, Kuwayama M, Pérez S, Ruiz A, et al. Comparison of concomitant outcome achieved with fresh and cryopreserved donor oocytes vitrified by the Cryotop method. *Fertil Steril* 2008;89:1657-1664.
50. Cobo A, Meseguer M, Remohí J, Pellicer A. Use of cryo-banked oocytes in an ovum donation programme: a prospective, randomized, controlled, clinical trial. *Hum Reprod* 2010;25:2239-2246.
51. Chian RC, Huang JY, Tan SL, Lucena E, et al. Obstetric and perinatal outcome in 200 infants conceived from vitrified oocytes. *Reprod Biomed Online* 2008;16:608-610.
52. Chavez-Badiola A, Ruvalcaba Castellón LA, Chanona-Flores JC, García-Amador MI, et al. Live birth following in-vitro maturation of oocytes and vitrification. Further strategies in fertility preservation. *Fertil Steril* 2008;90(suppl.):S394-S395.
53. Tucker M, Morton P, Liebermann J. Human oocyte cryopreservation: a valid alternative to embryo cryopreservation? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;113(suppl. 1):S24-S27.
54. Racicot MH, Labarta E, Cobo A, Bosch E, et al. Minimal vs. conventional ovarian stimulation followed by oocyte accumulation and vitrification; a new approach for low responders before ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection). *Fertil Steril* 2011;96(suppl.):S261-S262.
55. Kuwayama M, Vajta G, Kato O, Leibo SP. Highly efficient

- vitrification method for cryopreservation of human oocytes.  
Reprod Biomed Online 2005;11:300-308.
56. Bielanski A, Bergeron H, Lau PC, Devenish J. Microbial contamination of embryos and semen during long term banking in liquid nitrogen. *Cryobiology* 2003;46:146-152.
57. PCASRM. Definition of «experimental procedures».  
*Fertil Steril* 2009;92:1517.
58. Ku LT, Elster N, Nakajima ST. Frozen embryos: a life-saving option.  
*Fertil Steril* 2008;90:849.
59. Juretzka MM, O'Hanlan KA, Katz SL, El-Danasouri I, et al. Embryo cryopreservation after diagnosis of stage IIB endometrial cancer and subsequent pregnancy in a gestational carrier.  
*Fertil Steril* 2005;83:1041.
60. Loutradi KE, Kolibianakis EM, Venetis CA, Papanikolaou EG, et al. Cryopreservation of human embryos by vitrification or slow freezing: a systematic review and meta-analysis.  
*Fertil Steril* 2008;90:186-193.
61. Balaban B, Urman B, Ata B, Isiklar A, et al. A randomized controlled study of human Day 3 embryo cryopreservation by slow freezing or vitrification: vitrification is associated with higher survival, metabolism and blastocyst formation. *Hum Reprod* 2008;23:1976-1982.
62. Ménézo YJ, Chouteau J, Torelló J, Girard A, et al. Birth weight and sex ratio after transfer at blastocyst stage in humans.  
*Fertil Steril* 1999;72:221-224.
63. Wennerholm UB, Albertsson-Wikland K, Bergh C, Hamberger L, et al. Postnatal growth and health in children born after cryopreservation as embryos.  
*Lancet* 1998;351:1085-1090.
64. Barton SE, Missmer SA, Berry KF, Ginsburg ES. Female cancer survivors are low responders and have reduced success compared with other patients undergoing assisted reproductive technologies.  
*Fertil Steril* 2012;97:381-386.
65. Oktay K, Buyuk E, Akar M, Rosenwaks Z, et al. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation.  
*Fertil Steril* 2004;82 (suppl. 2):S1.
66. Poirot CJ, Martelli H, Genestie C, Golmard JL, et al. Feasibility of ovarian tissue cryopreservation for prepubertal females with cancer.

- Pediatr Blood Cancer 2007;49:74-78.
67. Andersen CY, Rosendahl M, Byskov AG, Loft A, et al. Two successful pregnancies following autotransplantation of frozen/thawed ovarian tissue.  
Hum Reprod 2008;23:2266-2272.
68. Demeestere I, Simon P, Emiliani S, Delbaere A, et al. Fertility preservation: successful transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a young patient previously treated for Hodgkin's disease.  
Oncologist 2007;12:1437-1442.
69. Demeestere I, Simon P, Moffa F, Delbaere A, et al. Birth of a second healthy girl more than 3 years after cryopreserved ovarian graft.  
Hum Reprod 2010;25:1590-1591.
70. Dittrich R, Lotz L, Keck G, Hoffmann I, et al. Live birth after ovarian tissue autotransplantation following overnight transportation before cryopreservation.  
Fertil Steril 2012;97:387-390.
71. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue.  
Lancet 2004;364:1405-1410.
72. Ernst E, Bergholdt S, Jorgensen JS, Andersen CY. The first woman to give birth to two children following transplantation of frozen/thawed ovarian tissue.  
Hum Reprod 2010;25:1280-1281.
73. Meirou D, Levron J, Eldar-Geva T, Hardan I, et al. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy.  
N Engl J Med 2005;353:318-321.
74. Roux C, Amiot C, Agnani G, Aubard Y, et al. Live birth after ovarian tissue autograft in a patient with sickle cell disease treated by allogeneic bone marrow transplantation.  
Fertil Steril 2010;93:2413.
75. Sánchez-Serrano M, Crespo J, Mirabet V, Cobo AC, et al. Twins born after transplantation of ovarian cortical tissue and oocyte vitrification.  
Fertil Steril 2010;93:268.
76. Schmidt KT, Rosendahl M, Ernst E, Loft A, et al. Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue in 12 women with chemotherapy-induced premature ovarian failure: the Danish experience.  
Fertil Steril 2011;95:695-701.
77. Nugent D, Newton H, Gallivan L, Gosden RG. Protective effect of

- vitamin E on ischaemia-reperfusion injury in ovarian grafts.  
J Reprod Fertil 1998;114:341-346.
78. Silber SJ, DeRosa M, Pineda J, Lenahan K, et al. A series of monozygotic twins discordant for ovarian failure: ovary transplantation (cortical versus microvascular) and cryopreservation.  
Hum Reprod 2008;23:1531-1537.
79. Huang JY, Tulandi T, Holzer H, Tan SL, et al. Combining ovarian tissue cryobanking with retrieval of immature oocytes followed by in vitro maturation and vitrification: an additional strategy of fertility preservation.  
Fertil Steril 2008;89:567-572.
80. Brinster RL, Nagano M. Spermatogonial stem cell transplantation, cryopreservation and culture.  
Semin Cell Dev Biol 1998;9:401-409.
81. Avarbock MR, Brinster CJ, Brinster RL. Reconstitution of spermatogenesis from frozen spermatogonial stem cells.  
Nat Med 1996;2:693-696.
82. Jahnukainen K, Ehmcke J, Hergenrother SD, Schlatt S. Effect of cold storage and cryopreservation of immature non-human primate testicular tissue on spermatogonial stem cell potential in xenografts.  
Hum Reprod 2007;22:1060-1067.
83. Pérez-Peña E, Gutiérrez-Gutiérrez AM, Pascual-Rodríguez AV, González Ortega C. Preservación de la fertilidad. In: Barroso-Villa JG, editors. Biología de la reproducción en el siglo XXI.  
Clin Perinat y Reprod Hum 2009;III:121-142.
84. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Posthumous reproduction.  
Fertil Steril 2004;82(suppl. 1):S260-S262.
85. PCSART, PCASRM. Essential elements of informed consent for elective oocyte cryopreservation: a Practice Committee opinion.  
Fertil Steril 2007;88:1495-1496.
86. M.R. Thomas, B.J. Van Voorhis, J. Blaine, A. Dokras Overweight and obese infertile women lack adequate knowledge of the effects of obesity on reproductive health  
Fertil Steril **2007**; 88,( 1):188.

87. Julia V. Johnson, M.D. Obesity and infertility: the importance of ART policies and practice standards. *Fertil Steril* **2016**;105(3):602.

88. J.W. Weedin, K. Hwang, D. Avila, D.J. Lamb, L.I. Lipshultz Obesity negatively influences the outcome of microscopic varicocelelectomy in infertile men. *Fertil Steril* **2010**;94(4):S133

89. R. Onalan, G. Onalan, M. Dogan, L. Mollamahmutoglu. Obesity an independent prognostic factor for the development of endometrial polyps in infertile patients. *Fertil Steril* **2007**;88(1):S190–S191

90. P.B. Miller Effect of Short-Term Diet and Exercise on Hormones And Fecundity in Obese, Infertile Women. *Fertil Steril* **2005**;84(1):S130

91. Judy Griffin McCook, Samuel S Thatcher The influence of hyperandrogenism, obesity, and infertility on the sexual and relationship satisfaction of women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* **2002**; 78(1):S73

92. Flegal, K.M., Carroll, M.D., Kit, B.K., and Ogden, C.L. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999–2010.

*JAMA*. 2012; 307: 491–497

93. Rich-Edwards, J.W., Golman, M.B., Willett, W.C., Hunter, D.J., Stampfer, M.J., Colditz, G.A. et al. Adolescent body mass index and infertility caused by ovulatory disorder.

*Am J Obstet Gynecol*. 1994;171: 171–177

94. Hassan, M.A. and Killick, S.R. Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity.

*Fertil Steril*. 2004; 81: 384–392

95. Wang, J.X., Davies, M., and Norman, R.J. Body mass and probability of pregnancy during assisted reproduction treatment: retrospective study.

*BMJ*. 2000; 321: 1320–1321

96. Fedoresak, P., Dale, P.O., Storeng, R., Ertzeid, G., Bjercke, S., Oldereid, N. et al. Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment.

*Hum Reprod*. 2004; 19: 2523–2528

97. Lintsen, A.M., Pasker-de Jong, P.C., de Boer, E.J., Burger, C.W., Jansen, C.A., Braat, D.D. et al. Effects of subfertility cause, smoking and body weight on the success rate of IVF.  
*Hum Reprod.* 2005; 20: 1867–1875
98. Maheshwari, A., Stofberg, L., and Bhattacharya, S. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology—a systematic review.  
*Hum Reprod Update.* 2007; 13: 433–444
99. Bellver, J., Pellicer, A., Garcia-Velasco, J.A., Ballesteros, A., Remohi, J., and Meseguer, M. Obesity reduces uterine receptivity: clinical experience from 9,587 first cycles of ovum donation with normal weight donors.  
*Fertil Steril.* 2013; 100: 1050–1058
100. Wattanakumtornkul, S., Damario, M., Hall, S., Thornhill, A.R., and Tummon, I.S. Body mass index and uterine receptivity in the oocyte donation model.  
*Fertil Steril.* 2003; 80: 336–340
101. Styne-Gross, A., Elkind-Hirsch, K., and Scott, R. Obesity does not impact implantation rates or pregnancy outcome in women attempting conception through oocyte donation.  
*Fertil Steril.* 2005; 83: 1629–1634
102. Bellver, J., Melo, M.A., Bosch, E., Serra, V., Remohi, J., and Pellicer, A. Obesity and poor reproductive outcome: the potential role of the endometrium.  
*Fertil Steril.* 2007; 88: 446–451
103. Desolle, L., Darai, E., Cornet, D., Rouzier, R., Coutant, C., Mandelbaum, J. et al. Determinants of pregnancy rate in the donor oocyte model: a multivariate analysis of 450 frozen-thawed embryo transfers.  
*Hum Reprod.* 2009; 24: 3082–3089
104. Provost, M.P., Acharya, K.S., Acharya, C.R., Yeh, J.S., Steward, R.G., Eaton, J.L. et al. Pregnancy outcomes decline with increasing recipient body mass index: an analysis of 22,317 fresh donor/recipient cycles from the 2008–2010 Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcome Reporting System registry.  
*Fertil Steril.* 2016; 105: 364–368
105. Bellver, J., Martinez-Conejero, J.A., Labarta, E., Alama, P., Melo, M.A., Remohi, J. et al. Endometrial gene expression in the window of implantation is altered in obese women especially in association with

- polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2011; 95: 2335–2341 Straus, D.S. Growth-stimulatory actions of insulin in vitro and in vivo. *Endocr Rev*. 1984; 5: 356–36
106. Strowitzki, T., von Eye, H.C., Kellner, M., and Haring, H.U. Tyrosine kinase activity of insulin-like growth factor I and insulin receptors in human endometrium during the menstrual cycle: cyclic variation of insulin receptor expression. *Fertil Steril*. 1993; 59: 315–322
107. Rosenbaum, D., Haber, R.S., and Dunaif, A. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: decreased expression of GLUT-4 glucose transporters in adipocytes. *Am J Physiol*. 1993; 264: E197–E20
108. Mozzanega, B., Mioni, R., Granzotto, M., Chiarelli, S., Xamin, N., Zuliani, L. et al. Obesity reduces the expression of GLUT4 in the endometrium of normoinsulinemic women affected by the polycystic ovary syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2004; 1034: 364–374
109. Darcy E. Broughton, M.D. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil. Steril* 2017;107(4):840-847