

INTRODUCCIÓN

Todas las especies animales vivientes, y la humana es una de ellas, nacen con tres instintos primarios: alimentarse, reproducirse y defenderse, que les permitirán competir exitosamente en la lucha por la sobrevivencia. Por esta razón, los problemas reproductivos de la especie humana han sido abordados desde los albores de la humanidad, en especial en la etapa de la medicina basada en comprobaciones científicas. En esta prolongada evolución, la segunda mitad del siglo XX será recordada como una de las más prolíficas en los adelantos basados en la medicina de la evidencia.

HISTORIA DE LA MEDICINA REPRODUCTIVA: Los Hitos

El primer nacimiento de un bebé concebido por fertilización in vitro (FIV) ocurrió en Inglaterra el 25 de julio de 1978.(1) La niña Louise Brown llegó a este mundo a través de una novedosa técnica de la que se conocía poco y a la que recurrieron sus padres después de años de buscar embarazo sin poder lograrlo. Fue un evento afortunado. Podría no haberlo sido, pero el trabajo colaborativo entre el ginecólogo Patrick Steptoe, el biólogo Roberts Edwards y la enfermera y embrióloga Jean Purdy marcó el comienzo de una nueva especialidad en el área de las ciencias médicas, la Medicina Reproductiva.

Steptoe perfeccionó la técnica de laparoscopia para la obtención de ovocitos en mujeres infértiles, mientras que Edwards y Purdy desarrollaron los medios de cultivo para permitir la fertilización y el desarrollo embrionario inicial.

Robert Edwards fue galardonado con el premio Nobel en Fisiología o Medicina en 2010 por su trabajo en el desarrollo de la FIV. Debido a que este premio no es entregado post mortem, ni Purdy ni Steptoe fueron elegibles para su consideración.

Desde esa fecha a la actualidad, los avances de la Medicina Reproductiva han sido múltiples y dinámicos, logrando mejorar los aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos de las alteraciones de la reproducción humana y también acompañar a quienes, sin patología, desean reproducirse.

Muchos hitos jalonan los más de 40 años de evolución de la Medicina Reproductiva.

Los primeros años de la década de los 80 se caracterizaron por mejoras en las técnicas de obtención de ovocitos, con

2ª Cátedra de Ginecología – Facultad de Ciencias Médicas – Universidad Nacional de Córdoba

*Rodríguez Peña 285, X5000 Córdoba
otilorosato@yahoo.com.ar*

la primera aspiración folicular por vía vaginal controlada por ecografía abdominal, reemplazando a la laparoscopia.(2)

Se introdujo el uso de citrato de clomifeno y HMG (Gonadotropina Humana) en los protocolos de tratamiento para estimular la formación de ovocitos.(3) La detección inicial del pico de LH (Hormona Luteinizante) permitió la predicción del momento ideal para la punción ovárica.(4) El agregado de agonistas de GnRH (Hormona liberadora de Gonadotropinas) eliminó la luteinización prematura en la estimulación ovárica.(5)

En 1983 el grupo de Monash, en Australia, reportó el primer nacimiento de un embrión criopreservado con el método de congelación lenta, luego descongelado y transferido en estadio de 8 células.(6) Ese mismo año, el mismo grupo informó el primer embarazo en una mujer sin ovarios mediante donación de ovocitos, creando un ciclo menstrual artificial con un protocolo hormonal especial para las primeras 10 semanas de embarazo.(7)

En 1984 se reportó el primer embarazo por técnica de GIFT (Transferencia Intratubaria de Gametos), procedimiento más complicado ya que requería una laparoscopia, pero que intentaba subsanar las condiciones de cultivo y desarrollo embrionario que no estaban optimizadas en los comienzos de la reproducción asistida.(8) Actualmente se encuentra prácticamente en desuso.

La primera descripción de ecografía transvaginal para la aspiración folicular con aguja ecoguiada fue realizada por Feichtinger en 1986.(9) Actualmente, esta técnica se utiliza en la rutina ginecológica y en investigación.

En 1988 comienza la era de la micromanipulación, cuando nace el primer bebé usando la técnica de SUZI (inyección espermática en el espacio perivitelino, por debajo de la zona pelúcida) y se obtiene el primer embarazo por micromanipulación usando el drilling o disección parcial de la zona pelúcida para facilitar la penetración espermática.(10,11)

Gonen(12) en 1989, inició el uso de ecografía para ver el espesor y patrón endometrial, determinando su calidad durante la estimulación ovárica y usándolo como posible predictor de la implantación embrionaria.

La primera vitrificación exitosa de un embrión humano en estadio de división temprana seguida de un parto normal, ocurrió en 1990.(13) Hasta entonces se usaba la congelación lenta, técnica que consistía en hacer que la temperatura descendiera poco a poco, al mismo tiempo que se deshidratava la célula con el uso de crioprotectores para evitar la formación

de cristales de hielo. Para realizar el proceso se necesita un costoso congelador programable que descienda la temperatura de forma gradual hasta los -40 a -70°C para sumergirlos luego en nitrógeno líquido a -196°C . Sin embargo, las tasas de supervivencia de este método lento después de la descongelación eran muy bajas. Por el contrario, la vitrificación es una técnica de congelación ultrarrápida, con una velocidad de enfriamiento de hasta $23.000^{\circ}\text{C}/\text{min}$. El agua que hay en el interior celular no tiene tiempo a cristalizar y pasa de un estado líquido a un estado vítreo, un sólido amorfo similar a una gelatina dura, con muy buenas tasas de supervivencia. También en 1990 se logran embarazos con embriones humanos biopsiados y sexados mediante la amplificación del DNA del cromosoma Y, sentando las bases para el diagnóstico genético preimplantatorio (PDG).^[14] En estos primeros casos, se usó Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) para determinar el sexo en pacientes portadores de enfermedades ligadas al cromosoma X.

En 1991 se publica el primer reporte que sugiere que los antagonistas de GnRH previenen el pico prematuro de LH y progesterona en los tratamientos de hiperestimulación ovárica controlada.^[15]

El grupo de Bruselas, integrado por Palermo, Joris, Devroey y Van Steirteghem, logra el primer embarazo luego de la inyección intracitoplasmática de un espermatozoide en el ovocito (ICSI) en 1992.^[16] La técnica de ICSI resultó ser efectiva en el tratamiento de la infertilidad por factor masculino, no solo con espermatozoides eyaculados. El primer reporte del uso de espermatozoides testiculares obtenidos por TESE (extracción de espermatozoides testiculares) fue realizado en 1993.^[17] El grupo de Valencia informó el primer embarazo utilizando espermatozoides testiculares criopreservados con la técnica de ICSI en 1996.^[18] En 1997 se logran los nacimientos de bebés obtenidos de ovocitos criopreservados usando la técnica de ICSI.^[19]

Debido al alto porcentaje de embarazos múltiples obtenidos con estas técnicas, Gardner^[20] introduce los medios de cultivo secuenciales para llegar a la transferencia embrionaria en estadio de blastocisto con el fin de lograr la transferencia de un único embrión, logrando el primer embarazo en 1998. Oktay y Karlikaya^[21] fueron los primeros en realizar el trasplante de tejido ovárico criopreservado en el año 2000. Este procedimiento es la única opción de preservación de la fertilidad disponible para niñas prepúberes con enfermedad oncológica y en mujeres que no pueden retrasar el inicio de la quimioterapia.

En el año 2002, De Boer^[22] informa el primer nacido vivo luego de la biopsia de blastocisto y análisis genético preimplantatorio. Actualmente, se pueden realizar tres tipos de

tests genéticos preimplantatorios (PGT) de acuerdo a los defectos a evaluar: a) PGT-A: permite detectar aneuploidías y seleccionar embriones euploides para transferir, mejorando las tasas de embarazo porque tienen más posibilidades de implantar y desarrollar un embarazo con éxito. Las técnicas más usadas para el diagnóstico de monosomías, trisomías y poliploidías son el NGS (secuenciación de nueva generación) y el FISH (Hibridación fluorescente in situ); b) PGT-M: con este test se evalúan las enfermedades monogénicas del embrión. Las alteraciones monogénicas son causadas por mutaciones en un gen (autosómicas dominantes, autosómicas recesivas o ligadas al X). Normalmente se usa el PCR (reacción en cadena de la polimerasa) para su diagnóstico; c) PGT-Sr: evalúa cada anomalía estructural en el cromosoma (translocaciones, inversiones, duplicaciones, inserciones, deleciones). En 2004, Donnez^[23] informó sobre el nacimiento del primer niño vivo tras trasplante ortotópico de tejido ovárico humano congelado. Hasta ahora hay alrededor de 130 nacidos con esta técnica, ya sea por trasplante ortotópico o heterotópico. Porcu^[24], en 2004, reporta el primer informe de criopreservación de ovocitos para preservación de fertilidad en pacientes oncológicas. La criopreservación del ovario humano intacto con su pedículo vascular fue realizada por Bedaiwy^[25] en 2006.

En resumen, se deberían destacar los cuatro avances más importantes de la medicina reproductiva:

- ICSI. Permitió el tratamiento efectivo del factor masculino.
- CULTIVO DE BLASTOCISTOS. Mejoró la selección de embriones y la tasa de embarazos y disminuyó las tasas de embarazos múltiples.
- VITRIFICACIÓN. Permitió la preservación de fertilidad y mejoró la eficiencia por ciclo de reproducción asistida.
- PGD. Permitió el nacimiento de niños sin alteraciones genéticas o enfermedades cromosómicas

LA MEDICINA REPRODUCTIVA Y LA REPRODUCCIÓN ASISTIDA EN LA REPÚBLICA ARGENTINA

Los tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad comenzaron a realizarse en Argentina en el año 1985. El primer parto de una mujer tratada por FIV se produjo en 1986 con el nacimiento de mellizos. Este tratamiento fue realizado en un Centro privado de la ciudad de Buenos Aires. En el año 1985, en Colombia, se había producido el primer nacimiento por un tratamiento de FIV en Latinoamérica. En la ciudad de Córdoba, en 1998, se obtuvo el primer nacimiento de un embarazo logrado por FIV realizada en una institución médica privada.

Hasta el 2013, año en que fue sancionada la Ley de Cobertura de Tratamientos de Reproducción Asistida, el acceso a estos procedimientos estaba limitado solo a aquellos que contaran con recursos propios para afrontar los gastos económicos de dichos procedimientos. El Estado Nacional proyectó la ley nacional N° 26.862, que fue sancionada el 5 de junio de 2013 y reglamentada por decreto 956/13 el 23 de julio de 2013, que establece, en el artículo 6° “... **la creación de servicios de reproducción médicamente asistida de distintas complejidades ... en establecimientos sanitarios públicos de cada jurisdicción...**” y en el artículo 8° “...**quedan obligados a brindar cobertura en los términos de la presente reglamentación y sus normas complementarias ... todos aquellos agentes que brinden servicios médico asistenciales independientemente de la forma jurídica que posean. El sistema de Salud Público cubrirá a todo argentino y a todo habitante que tenga residencia definitiva otorgada por autoridad competente, y que no posea otra cobertura de salud.**” Esta ley garantiza el derecho de todas las personas mayores de edad, sin discriminación o exclusión según su orientación sexual o estado civil, a acceder integralmente a los procedimientos y técnicas médico-asistenciales de reproducción médicamente asistidas para la consecución de un embarazo. Una vez que se reglamentó la ley, la financiación de los tratamientos quedó a cargo de cuatro grupos: los pacientes en forma privada, las obras sociales, las empresas de medicina prepaga y el Estado.

En este marco, la Gestión Decanal de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba, solicitó a miembros de la IIª Cátedra de Clínica Ginecológica, la elaboración de un proyecto para desarrollar un Centro de Medicina Reproductiva que funcionaría en el Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología, sede de la Cátedra. El Proyecto sería presentado al Ministerio de Salud de la Nación, para solicitar un subsidio que permitiría su concreción. Oportunamente, este subsidio fue aprobado y otorgado.

INSTITUTO UNIVERSITARIO DE MEDICINA REPRODUCTIVA (IUMER)

El 20 de marzo de 2015, se inauguró el IUMER en un área especialmente remodelada para tal fin, con un acto que se realizó en las instalaciones del mismo en el Hospital de Maternidad y Neonatología. El acto fue transmitido por la Cadena Nacional de Televisión y contó con la participación a distancia de las máximas autoridades nacionales y presencialmente con las máximas autoridades del Ministerio de Salud de la Nación, la Universidad Nacional de Córdoba, la Facultad de Ciencias Médicas, el Hospital y las Cátedras de Ginecología.

En las Resoluciones habilitantes se definieron sus objetivos en los siguientes términos: El Instituto Universitario de Medicina Reproductiva (IUMER) es un instituto de asistencia médica, docencia de grado y de posgrado, investigación y extensión en el campo disciplinar de la medicina reproductiva, destinado a prestar asistencia médica gratuita a mujeres y hombres infértiles que no posean cobertura del sistema de obras sociales, permitiéndoles acceder, si es necesario, a las técnicas de reproducción asistida de baja y alta complejidad. De esta manera, el IUMER se constituyó en el primer Centro de la medicina pública de Argentina destinado a cumplir con los objetivos de la Ley 26862.

ESTRUCTURA DEL IUMER

La estructura de conducción del IUMER está integrada por un Director, un Subdirector, un Consejo Asesor y cuatro Jefes de Área: Clínica, Laboratorio, Ecografía y Endoscopia.

El Instituto está integrado por profesionales de la IIª Cátedra de Clínica Ginecológica y personal del Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología, que conforman un grupo multidisciplinario de médicos especialistas en Medicina Reproductiva y biólogos, acompañados por otras áreas de salud (endocrinología, servicios sociales, imagenología, psicología, nutrición, oncología y enfermería) con colaboración de la Iª Cátedra de Ginecología y la Iª Cátedra de Obstetricia. El objetivo es el manejo integral de las/los pacientes que concurren a la consulta, con una primera entrevista donde, de ser necesario se solicitan estudios para la evaluación inicial. Una vez establecido el diagnóstico se indica el tipo de tratamiento para darle la posibilidad de concretar el embarazo. Otra área a destacar, es la de Preservación de la Fertilidad en pacientes oncológicos, que aborda las secuelas que pueden quedar posterior a tratamientos con quimioterapia o radioterapia sobre las gónadas (ovarios / testículos).

Las prestaciones médicas que se realizan en el Instituto son:

- 1) Laboratorio de Embriología: equipado adecuadamente para realizar todas las técnicas de Reproducción Asistida de baja y alta complejidad.
- 2) Equipamiento para Videolaparoscopia e Histeroscopia.
- 3) Laboratorio Hormonal: FSH, LH, Estradiol plasmático rápido, TSH, ATPO, Prolactina, Progesterona, Androstenediona, Testosterona total, S.H.B.G., Ca 125, hCG sub-beta cuantitativa.
- 4) Ecografía transvaginal (basales y control de estimulación ovárica).
- 5) Histerosalpingografía con prueba de Cotte.
- 6) Espermograma.
- 7) Control serológico: VIH, Hepatitis C, AgSHb, IgG Chla-

mydia tracomatis, VDRL.

- 8) Control clínico: Citológico completo, VSG (eritrosedimentación), Glucemia, Insulina, Creatinina, Orina completa, Grupo y factor, KPTT, APP, Recuento de plaquetas, Colesterol total, HDL, LDL, Triglicéridos.
- 9) Radiografía de tórax (FyP).
- 10) Examen pre-quirúrgico.
- 11) Evaluación pre-anestésica.

Resumen de la actividad del IUMER desde su inauguración

- Inicio de la atención de pacientes en Consultorio Externo: 2 de mayo de 2015.
- Inicio de los tratamientos de reproducción asistida de baja y alta complejidad: 8 de agosto de 2015.
- El primer embarazo obtenido por FIV se diagnosticó el 15 de octubre de 2015.
- El primer nacimiento de embarazo obtenido por FIV se produjo el 1 de junio de 2016.
- Parejas registradas en el Programa hasta la fecha: 372.
- Promedio de pacientes atendidas en consultorio externo por año: 748.
- Promedio mensual de pacientes atendidas en consultorio externo: 62.
- Pacientes atendidas en consultorio externo de Endocrinología (afectado al IUMER): 300 (promedio mensual: 25).
- Pacientes atendidos en consultorio externo de Andrología (afectado al IUMER): 24 (promedio mensual: 2).
- Tratamientos realizados: Alta Complejidad: 176; Baja Complejidad 172.
- Tasa de embarazo: 25% por ciclo de transferencia embrionaria.
- Tratamientos de preservación de fertilidad en pacientes oncológicos: criopreservación de óvulos: 6 y criopreservación de semen: 18.

Se deja constancia que las restricciones impuestas en el ámbito universitario y en la sociedad por la pandemia de Covid-19 han dificultado la atención en los últimos 18 meses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet*. 1978; 12(2): 366.
2. Gleicher N, Friberg J, Fullan N, Giglia RV, Mayden K, Kesky T, Siegel I. EGG retrieval for in vitro fertilisation by sonographically controlled vaginal culdocentesis. *Lancet*. 1983; 27(2): 508-9.
3. Trounson AO, Leeton JF, Wood C, Webb J, Wood J. Pregnancies in humans by fertilization in vitro and embryo transfer in the controlled ovulatory cycle. *Science*. 1981; 8(212): 681-2.
4. Testart J, Frydman R, Feinstein MC, Thebault A, Roger M, Scholler R. Interpretation of plasma luteinizing hormone assay for the collection of mature oocytes from women: definition of a luteinizing hormone surge-initiating rise. *Fertil Steril*. 1981; 36(1): 50-4.
5. Fleming R, Adam AH, Barlow DH, Black WP, MacNaughton MC, Coutts JR. A new systematic treatment for infertile women with abnormal hormone profiles. *Br J Obstet Gynaecol*. 1982; 89: 80-3.
6. Trounson A, Mohr L. Human pregnancy following cryopreservation thawing and transfer of an eight-cell embryo. *Nature*. 1983; 305: 707-9.
7. Trounson A, Leeton J, Besanko M, Wood C, Conti A. Pregnancy established in an infertile patient after transfer of a donated embryo fertilised in vitro. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983; 286(6368): 835-8.
8. Asch RH, Ellsworth LR, Balmaceda JP, Wong PC. Pregnancy after translaparoscopic gamete intrafallopian transfer. *Lancet*. 1984; 3(2): 1034-5.
9. Feichtinger W, Kemeter P. Transvaginal sector scan sonography for needle guided transvaginal follicle aspiration and other applications in gynecologic routine and research. *Fertil Steril*. 1986; 45(5):722-5.
10. Ng SC, Bongso A, Ratnam SS, Sathananthan H, Chan CL, Wong PC, Hagglund L, Anandakumar C, Wong YC, Goh VH. Pregnancy after transfer of sperm under zona. *Lancet*. 1988; 1;2: 790.
11. Cohen J, Malter H, Fehilly C, Wright G, Elsner C, Kort H, Massey J. Implantation of embryos after partial opening of oocyte zona pellucida to facilitate sperm penetration. *Lancet*. 1988; 16;2: 162.
12. Gonen Y, Casper RF, Jacobson W, Blankier J. Endometrial thickness and growth during ovarian stimulation: a possible predictor of implantation in in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1989; 52(3): 446-50.
13. Gordts S, Roziers P, Campo R, Noto V. Survival and pregnancy outcome after ultrarapid freezing of human embryos. *Fertil Steril*. 1990; 53: 469-72.
14. Handyside AH, Kontogianni EH, Hardy K, Winston RM. Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature*. 1990; 19(344): 768-70.
15. Frydman R, Cornel C, de Ziegler D, Taieb J, Spitz IM, Bouchard P. Prevention of premature luteinizing hormone and progesterone rise with a gonadotropin-releasing hormone antagonist, Nal-Glu, in controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril*. 1991; 56: 923-7.
16. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet*. 1992; 4(340): 17-8.
17. Silber SJ, Nagy ZP, Liu J, Godoy H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Conventional in-vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection for patients requiring microsurgical sperm aspiration. *Hum Reprod*. 1994; 9(9): 1705-9.
18. Gil-Salom M, Romero J, Minguez Y, Rubio C, De los Santos MJ, Remohí J, Pellicer A. Pregnancies after intracytoplasmic sperm

-
- injection with cryopreserved testicular spermatozoa. Hum Reprod. 1996; 11(6): 1309-13.*
19. Porcu E, Fabbri R, Seracchioli R, Ciotti PM, Magrini O, Flamigni C. Birth of a healthy female after intracytoplasmic sperm injection of cryopreserved human oocytes. *Fertil Steril. 1997; 68(4): 724-6.*
20. Gardner DK, Schoolcraft WB, Wagley L, Schlenker T, Stevens J, Hesla J. A prospective randomized trial of blastocyst culture and transfer in in-vitro fertilization. *Hum Reprod. 1998;13: 3434-40.*
21. Oktay K, Karlikaya G. Ovarian function after transplantation of frozen, banked autologous ovarian tissue. *N Engl J Med. 2000; 342(25): 1919.*
22. De Boer K, McArthur S, Murray C and Jansen R. First live birth following blastocyst biopsy and PGD analysis. *Reprod Biomed Online. 2002; 4:35.*
23. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, Martinez-Madrid B, van Langendonck A. Live birth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet. 2004; 364(9443): 1405-10.*
24. Porcu E, Fabbri R, Damiano G, Fratto R, Giunchi S, Venturoli S. Oocyte cryopreservation in oncological patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004; 113 Suppl 1: S14-6.*
25. Bedaiwy MA, Hussein MR, Biscotti C, Falcone T. Cryopreservation of intact human ovary with its vascular pedicle. *Hum. Reprod. 2006; 21: 3258-69.*