

CURSO BIANUAL
SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA
CICLO 2024-2025

TEMA:

Estrategias para disminuir el riesgo cardiovascular en mujeres en plan de reproducción asistida.

Número de inscripción: 38

Año: 2025

ÍNDICE:

1. INTRODUCCIÓN
2. METODOLOGÍA
3. DESARROLLO DE LA REVISIÓN
3.1. Definición de las técnicas de reproducción asistida (TRA):
3.2. Historia sobre los métodos de reproducción asistida:
3.3. Epidemiología sobre la fertilidad y el uso de terapias de reproducción asistida:
3.4. Anatomía y fisiología del ciclo reproductivo:
3.5. Tipos de técnicas de reproducción asistida:
3.5.1. Estimulación ovárica controlada:
3.5.2. Fertilización o fecundación in vitro (FIV):
3.6. TRA como predictor de riesgo cardiovascular materno:
3.7. Comorbilidades de las mujeres expuestas a terapia de reproducción asistida:
3.8. Complicaciones cardiovasculares en la mujeres expuestas a terapia de reproducción asistida:
3.8.1. Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO):
3.8.2. Eventos trombóticos:
3.9. Recomendaciones para la atención de las mujeres que requieren uso de técnicas de reproducción asistida:
4. DISCUSIÓN
5. CONCLUSIÓN
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS
7. TABLAS Y FIGURAS
8. AGRADECIMIENTOS

ABREVIATURAS

AHA	Asociación Americana del Corazón (Por sus siglas en inglés <i>American Heart Association</i>)
AMH	Hormona antimulleriana (Por sus siglas en inglés <i>anti-Mullerian hormone</i>)
ASCV	Riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (Por sus siglas en inglés <i>Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Score</i>)
ASRM	Sociedad estadounidense de medicina reproductiva (Por sus siglas en inglés <i>American Society for Reproductive Medicine</i>)
BMC	Por sus siglas en inglés <i>BioMed Central</i>
CDC	Centro de control y prevención de las enfermedades de estados unidos (Por sus siglas en inglés <i>Centers for Disease Control and prevention</i>)
C-HDL	Colesterol de alta densidad
C-LDL	Colesterol de baja intensidad
ESC	Sociedad Europea de Cardiología (por su siglas en inglés <i>European Society of Cardiology</i>)
ESHRE	Sociedad Europea de reproducción humana y embriología (Por su siglas en inglés <i>European Society of Human Reproduction and Embryology</i>)
FIV	Fertilización in vitro o fecundación in vitro
FNT α	Factor de necrosis tumoral α
FSH	Hormona foliculoestimulante
FVW	Factor de Von Willebrand
GIFT	Transferencia intratubárica de gametos (Por su siglas en inglés <i>Gamete intrafallopian transfer</i>)
GnRH	Hormona liberadora de gonadotropinas (Por su siglas en inglés <i>Gonadotropin-releasing hormone</i>)
hCG	Gonadotropina coriónica humana
HTA	Hipertensión arterial
ICSI	Inyección intracitoplasmática de espermatozoides (Por su siglas en inglés <i>Intracytoplasmic sperm injection</i>)
IGF-1	Factor de crecimiento de la insulina 1
IL 1-β	Interleucina-1β
IL 6	Interleucina 6
IL 8	Interleucina 8

IMC	Índice de masa corporal
LH	Hormona luteinizante
mCG	Gonadotropina menopáusica humana
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
OMS	Organización mundial de la salud
RAA	Renina Angiotensina Aldosterona
SAC	Sociedad Argentina de Cardiología
SAMeR	Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva
SART	Sociedad de tecnología de reproducción asistida (Por sus siglas en inglés <i>Society for Assisted Reproductive Technology</i>)
SHBG	Globulina fijadora de hormonas sexuales (Por su siglas en inglés <i>Sex Hormone-binding globulin</i>)
SHO	Síndrome de hiperestimulación ovárica
SOGC	Sociedad de obstetricia y ginecología de Canadá (Por su siglas en inglés <i>Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada</i>)
SOP	Síndrome de ovario poliquístico
TEP	Tromboembolismo de pulmón
TNF1	Factor de necrosis tumoral 1
TRA	Terapia o técnicas de reproducción asistida
TSH	Hormona estimulante de la tiroides (Por su siglas en inglés <i>Thyroid-stimulating hormone</i>)
TVP	Trombosis venosa profunda
VEGF	Factor de crecimiento endotelial
ZIFT	Transferencia intratubárica de cigotos (Por su siglas en inglés <i>Zygote intrafallopian transfer</i>)

1. INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, el rol de la mujer se ha ido transformando y evolucionando significativamente; fue durante el siglo XX, a mediados de los años 50, cuando se inició la lucha por los derechos de igualdad, el acceso a formación educativa escolar y universitaria, y por lo tanto un aumento de la participación de las mujeres en distintos cargos laborales. Este cambio fue especialmente notorio durante los períodos de guerra, cuando los hombres debían desplazarse a los campos de batalla y las mujeres debían asumir sus ocupaciones con el objetivo de mantener la economía mundial. Con el correr de los años, esto ha llevado a que las mujeres alcancen mayor libertad, igualdad de condiciones, autonomía e independencia, así como la postergación del rol tradicional de asumir únicamente las tareas del hogar.

Debido al empoderamiento y desarrollo de la mujer en sus distintos roles, hoy día se encuentra un grupo cada vez más prevalente de mujeres que desean concebir a mayor edad. Sin embargo, esto se ve influenciado por la presencia de factores de riesgo adquiridos con el tiempo, tales como la obesidad, la dislipidemia, el sedentarismo y el tabaquismo, llevando a una gestación difícil e incluso a problemas de fertilidad; surgiendo con esta problemática las técnicas de reproducción asistida (TRA), siendo el primer embarazo éxito en 1978 y desde entonces evolucionando para mejorar la calidad de los resultados. (1)

A pesar de todas las competencias adquiridas y los avances personales que ha logrado la mujer, el deseo de ser madre sigue siendo un papel fundamental a nivel personal y sociocultural que conforme al desarrollo y avances en las distintas TRA se ha podido lograr.

Se ha descrito una asociación entre las TRA y el desarrollo de complicaciones cardiovasculares durante la gestación y posterior a la misma; no obstante, estos estudios están realizados en poblaciones heterogéneas, lo que dificulta la extrapolación de resultados a otros grupos. Sin embargo, la identificación de factores de riesgo y estrategias de prevención previas a la exposición a TRA sigue siendo un tema poco abordado y con escasas recomendaciones hasta la fecha, surgiendo con ello la necesidad de generar estrategias de identificación y prevención antes del inicio de cualquier técnica de reproducción asistida con el objetivo de impactar en el beneficio cardiovascular desde una perspectiva multidisciplinaria. (2)

2. METODOLOGÍA

Para la realización de esta monografía se realizó una investigación exhaustiva de la bibliografía disponible, basado en las recomendaciones dadas por la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC).

La búsqueda bibliográfica se realizó por medio de las bases de datos de literatura biomédica como Pubmed y Scielo; dada la escasa disponibilidad de información relacionada con el tema, se amplía la búsqueda en Google Scholar junto con textos de medicina cardiovascular, ginecológica con énfasis en fertilidad y fisiología (Braunwald: Tratado de Cardiología, 12^a edición; Guyton Tratado de fisiología médica 14^a edición); mediante las palabras claves: “Factores de riesgo cardiovascular en las terapias de reproducción asistida”, “Estrategias de prevención en mujeres con terapia de reproducción asistida”, “TRA y compromiso cardiovascular”.

Se tuvieron en cuenta artículos en inglés y español, revisiones sistemáticas, metanálisis y ensayos clínicos, debido al auge de las técnicas de reproducción asistida a partir del siglo XXI, se hizo una búsqueda amplia abarcando estudios desde 1997 hasta artículos recientemente publicados en lo que va del 2025.

Posterior a la búsqueda y a una lectura crítica de la misma junto con la ampliación de la información con las citas bibliográficas de los artículos base se procede al desarrollo del tema.

3. DESARROLLO DE LA REVISIÓN

3.1. Definición de las técnicas de reproducción asistida (TRA):

Las técnicas de reproducción asistida (TRA) se definen como un conjunto de procedimientos médicos y biotecnológicos que buscan lograr la gestación mediante el empleo de óvulos y espermatozoides ya sea de donantes o no donantes (es decir propios de la pareja), facilitando la gestación de manera *in vitro* (fuera de la mujer, en un laboratorio con múltiples condiciones ambientales y químicas) o *in vivo* (dentro del cuerpo de la mujer).
(3)

3.2. Historia sobre los métodos de reproducción asistida:

Da始于从19世纪初开始，当时Walter Heape在剑桥大学首次进行了将兔子胚胎移植到鹿的实验，但直到1944年，Iriam Menken和John Rock才首次尝试在女性外进行人类卵子的体外受精（IVF），并在1973年在澳大利亚失败。最终，在1978年，由Robert Edward和Patrick Steptoe成功地在英国实现了首例通过IVF出生的婴儿。（4）

在TRAs的演变过程中，1980年出现了胚胎移植，而在1990年实施了微授精，即直接将精子注入卵子；然而，在21世纪，出现了新的冷冻保存技术和卵子及胚胎的冷冻保存，彻底改变了生殖医学领域，允许在较早的年龄阶段保存卵巢储备，以便在适当的时机使用。

同时，在过去几十年中，开始实施诊断性基因组学技术，旨在检测可能导致生殖治疗质量恶化的重大遗传变化。

在完成这一历史回顾后，值得一提的是，2013年，阿根廷通过并批准了26.862号法令：《全面生殖辅助医疗和技术》，这使得这些生殖辅助技术的访问权得到了显著增加，从而促进了该国的生育率，并为家庭规划提供了新的可能性。

3.3. Epidemiología sobre la fertilidad y el uso de terapias de reproducción asistida:

En el 2019, aproximadamente 275 millones de mujeres en todo el mundo fueron diagnosticadas con enfermedad cardiovascular, condición que representa el 35% de las muertes totales en este grupo. (5,6) Siendo este dato relevante al momento de reconocer a las técnicas de reproducción asistida (TRA) como factor de riesgo cardiovascular por su asociación con la disfunción endotelial y riesgo trombótico; (7) y por tanto su impacto durante la etapa de inducción con repercusión durante la gestación en caso de ser exitosa y a futuro.

Según datos recolectados en el 2021 por el Centro de Control y Prevención de las Enfermedades de Estados Unidos (CDC por su siglas en inglés *U.S. Centers for Disease Control and prevention*) junto con la Sociedad de Tecnología de Reproducción Asistida (SART por su siglas en inglés *Society for Assisted Reproductive Technology*) y la Sociedad Estadounidense de Medicina Reproductiva (ASRM por su siglas en inglés *American Society for Reproductive Medicine*) se reportaron un total de 97.128 bebés nacidos mediante TRA. (8)

Por su parte, la Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva (SAMeR) realizó en el 2022 un análisis de las TRA desde el 2013 hasta el 2022 en más de 40 centros, registrándose un total de 259.547 procedimientos, de los cuales 117.203 fueron por fecundación in vitro (FIV) o inyección intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI por su siglas en inglés *Intracytoplasmic sperm injection*). Es relevante la edad promedio de las mujeres sometidas a TRA, la cual se encontraba por encima de los 40 años, dato que no ha variado a lo largo de los años. (9) Durante el censo realizado en el 2022 por el Instituto Nacional de Estadística y Censos de Argentina, donde el 57.5% de las mujeres entre 14 y 49 años tenían hijos vivos, sigue predominando el grupo etario entre los 45-49 años correspondiente al 89-90% de los casos. (10)

Se sabe que las mujeres que requieren de técnicas reproductivas presentan una mayor incidencia de comorbilidades, en comparación con el resto de mujeres gestantes. Las cuales son: (11,12)

1. Antecedentes de preeclampsia o eclampsia (10%).
2. Obesidad (6.36%).
3. Hipertensión arterial (HTA) (3.67%).
4. Depresión (2.88%).
5. Diabetes mellitus (1.16%).

3.4. Anatomía y fisiología del ciclo reproductivo:

Inicialmente, para poder entender los puntos diana de las TRA es fundamental comprender el ciclo de reproducción natural en donde los ovarios, las trompas de Falopio y el útero juegan un papel central. Este proceso está regulado por el eje hipotálamo - hipofisiario - gonadal. (1)

La función principal del ovario es madurar y permitir el desarrollo de los ovocitos, que son la estructura base de la fecundación; y de manera simultánea de la producción de estradiol y progesterona. (1) Por su parte las trompas de Falopio son conductos musculares que facilitan el desplazamiento del óvulo fecundado hacia el útero para su posterior implantación.

El útero se encuentra compuesto por tres capas: perimetrio, miometrio y endometrio. Esta última se caracteriza por la presencia de una capa funcional y otra basal, siendo la primera quien se adapta a los cambios hormonales para permitir la implantación del embrión. (1,13)

La reproducción femenina depende del equilibrio brindado por el eje neurohormonal: hipotalamo - hipofisiario - gonadal; donde ocurre una liberación pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) a nivel hipotalámico, para posteriormente estimular la adenohipófisis llevando a una liberación de gonadotropinas, las cuales son la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculoestimulante (FSH), cuya función será brindar primero un estímulo a nivel hipotalámico para la liberación o inhibición de la GnRH además de estimular a nivel ovárico la foliculogénesis y la producción de estrógeno y progesterona que serán esenciales para la fecundación. (ver Figura 2).

Durante la gestación ocurren cambios hemodinámicos y fisiológicos, que se deben identificar: el primer trimestre se caracteriza por la presencia de un aumento del volumen plasmático, que puede llegar a ser hasta 50% mayor que el basal para el segundo trimestre. Este incremento se ve acompañado de un aumento del 20% de la frecuencia cardíaca basal para garantizar un incremento en el gasto cardíaco y mantener una adecuada perfusión de los órganos maternos y del flujo placentario. Simultáneamente, durante las primeras 20 semanas de gestación, ocurre una caída de la resistencia periférica, junto a una vasodilatación activa provocan una ligera caída en la presión arterial; ascendiendo de manera gradual hasta valores habituales a final del embarazo. A nivel del sistema vascular periférico, hay un aumento de la presión venosa de los miembros inferiores que se expresa con la presencia de edemas perimaleolares en el 80% de las mujeres.

3.5. Tipos de técnicas de reproducción asistida:

Una vez descrito el ciclo reproductivo, se relatan las técnicas de reproducción asistida, haciendo énfasis en la forma en cómo funcionan, se disponen no solamente de métodos farmacológicos sino también procesos que requieren de tecnología, dentro de los cuales se encuentran: (1,14,15)

- Hiperestimulación ovárica.
- Transferencia de embriones:
 1. Fertilización in vitro (FIV).
 2. Transferencia intratubárica de gametos (GIFT por su siglas en inglés *Gamete intrafallopian transfer*).
 3. Transferencia intratubárica de cigotos (ZIFT por su siglas en inglés *Zygote intrafallopian transfer*).
- Inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI, por su siglas en inglés *Intracytoplasmic sperm injection*).

Existen otras técnicas como la reproducción asistida por terceros (donación de esperma, donación de óvulos, donación de embriones y vientres subrogados) además de los estudios genéticos (biopsias embrionarias y el testeo genético preimplantacional), que si bien están descritas, no serán desarrolladas debido a que el objetivo principal es identificar las complicaciones cardiovasculares que puedan surgir con la exposición a la estimulación ovárica y la FIV debido al uso de hormonas de manera exógena.

3.5.1. Estimulación ovárica controlada:

Es un tratamiento hormonal que permite maximizar la cantidad de ovocitos por ciclo menstrual, además de aumentar la probabilidad de su maduración y fecundación. Esto se logra mediante mecanismos que estimulan o previenen la ovulación prematura.

Dentro de los fármacos utilizados se encuentran: (1,15, 16, 17, 18, 19)

- 1. Citrato de clomifeno:** es un estimulador de la liberación de hormonas foliculoestimulante y luteinizante (FSH y LH respectivamente), induciendo la ovulación por aumento de la secreción basal de estrógenos, generando un bloqueo de los receptores a nivel hipotalámico por retroalimentación negativa.
Esto se refleja con una mayor liberación de GnRH y por tanto de FSH y LH de manera permanente.
- 2. Letrozol:** reduce los niveles de estrógenos, produciendo una estimulación ovárica y con ello la liberación del óvulo.

El mecanismo de acción está dado por la inhibición de la aromatasa que impide la conversión de andrógenos a estrógenos.

3. **Gonadotropinas o gonadotropina coriónica humana (hCG):** origina una estimulación del crecimiento de los óvulos además de incentivar el crecimiento de los folículos y finalmente un aumento en la liberación de los mismos (ovocito maduro).

Una vez lograda la estimulación ovárica existen dos opciones para la fecundación, intentar la gestación por vía natural o hacer una recuperación del ovocito de manera extracorpórea para realizar el proceso de fertilización *in vitro* bajo ciertas condiciones químicas y ambientales, seguido de la transferencia del embrión al útero para el desarrollo fetal.

3.5.2. Fertilización o fecundación *in vitro* (FIV):

También conocida como fecundación extracorpórea, es definida por la *National Institutes of Health* (NIH) como el procedimiento en el que se extraen óvulos del ovario y se combinan con espermatozoides fuera del cuerpo de la mujer para la creación de embriones; estos últimos se cultivan y crecen en un laboratorio durante varios días para luego ser transferidos al útero de la madre o criopreservarlos para ser usados a futuro. Los pasos específicos de esta técnica son: (1,20,21)

1. Superovulación: es la estimulación o inducción ovárica para promover la maduración de la mayor cantidad posible de óvulos.
2. Recuperación de óvulos: se realiza la extracción de los óvulos maduros para ser fecundados.
3. Fertilización: los óvulos se pueden fecundar de manera natural, en caso de no ser posible, se cuenta con las técnicas de ICSI.
4. Transferencia de embriones: se realiza aproximadamente entre el día 6 a 10 después de la extracción de los óvulos.

3.6. TRA como predictor de riesgo cardiovascular materno:

Se conoce una alta asociación entre las TRA y el desarrollo durante el embarazo de trastornos placentarios e hipertensivos asociados al embarazo y con ellos las complicaciones que otorgan un riesgo cardiovascular agregado.

Una de las teorías planteadas que justifica el aumento del riesgo cardiovascular está dado por los niveles elevados de hormonas administrados de manera exógena; estas hormonas presentan un impacto cardiovascular atribuido por el estímulo del eje renina angiotensina

aldosterona (RAA) originando cambios hemodinámicos asociados a la disfunción endotelial establecida, además de una alteración de la cascada de la coagulación. Estos cambios se pueden ver exacerbados en mujeres con factores de riesgo cardiovascular de base, tales como la obesidad, el tabaquismo, el sedentarismo, la hipertensión arterial de larga data y la edad avanzada, provocando un mayor daño endotelial y con ello, considerarse un grupo de alto riesgo obstétrico incluso antes de exponerse a las TRA. (3)

Sin embargo, es poca la evidencia en cómo se deben identificar y cómo se debe realizar el abordaje de los factores de riesgo cardiovasculares previo al inicio de las TRA en las mujeres sin cardiopatía evidente. A la fecha se cuenta con una escala modificada propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para aquellas mujeres que sí presentan alguna condición cardiológica conocida, que permite estimar y predecir el riesgo de morbilidad y mortalidad materno fetal al cursar un embarazo. (3,22) (ver Tabla 1)

3.7. Comorbilidades de las mujeres expuestas a terapia de reproducción asistida:

Las comorbilidades suelen estar presentes previo al inicio de las TRA, muchas de ellas no solo están francamente relacionadas con la fertilidad, sino que también se asocian con un mayor riesgo cardiovascular. Por esta razón es fundamental comprender cómo afectan la salud cardiológica y reproductiva de la mujer antes del inicio de cualquier TRA.

Se debe recordar que la dificultad para lograr el embarazo es lo que se conoce como trastorno de fertilidad y puede verse descrito como subfertilidad definida como la disminución en la probabilidad de lograr un embarazo o como infertilidad que es la incapacidad para concebir la gestación después de un año de relaciones sexuales regulares sin protección; (16,23) sin embargo, son tecnicismos lo que la diferencia y por eso se consideran sinónimos al momento de hablar de dificultad para la gestación.

Los trastornos reproductivos suelen acompañarse de ciclos menstruales irregulares (algo que es frecuente en la mayoría de las comorbilidades de base) pero que en mujeres entre los 20 y 35 años de edad se ha asociado con un aumento en el riesgo de eventos coronarios no fatales hasta en un 50%. (24) Previo a la concepción se debe buscar la presencia de comorbilidades que se asocian a riesgo cardiovascular entre las cuales se incluyen: (25,26) (ver Figura 3.)

1. Síndrome de ovario poliquístico (SOP).
2. Trastornos tiroideos.
3. Trastornos del ánimo.

No se puede dejar de lado la búsqueda de factores de riesgo cardiometabólicos ya establecidos en la población general como son la obesidad, HTA, la diabetes, la dislipidemia y el tabaquismo; aunque suelen ser condiciones menos frecuentes en personas menores de 45 años.

El SOP fue descrito por primera vez en 1935 y afecta entre el 8 y el 13% de las mujeres en edad fértil y según la OMS es una de las causas más frecuentes de anovulación e infertilidad. La NIH lo define como el conjunto de síntomas relacionados con un desequilibrio hormonal que tiene un impacto multisistémico (metabólico, cardiovascular, inflamatorio y reproductivo).

Entre sus manifestaciones se incluyen las alteraciones de los ciclos menstruales, exceso de vello facial y corporal (hirsutismo), acné, quistes ováricos e infertilidad. Además de la presencia de alteraciones metabólicas como resistencia a la insulina, riesgo de diabetes tipo 2 y obesidad, lo que convierte al SOP en una condición de alto impacto a nivel cardiovascular aumentando hasta 7 veces el riesgo de infarto de miocardio con evidencia de lesiones coronarias de gran extensión. (27,28) Para el diagnóstico de SOP, se utilizan los criterios de Rotterdam que son: (29,30)

1. Oligo - anovulación (ciclos menstruales irregulares).
2. Hiperandrogenismo clínico (presencia de hirsutismo a predominio facial y corporal) o bioquímico (elevación de los niveles de andrógenos en sangre).
3. Presencia de ovarios poliquísticos por ecografía.

Las mujeres con SOP presentan una alteración en el perfil lipídico caracterizada por niveles bajos de colesterol de alta densidad (C-HDL), niveles altos de colesterol de baja intensidad (C-LDL) y triglicéridos, lo que se conoce como dislipemia aterogénica. Los dos últimos parámetros están asociados a un aumento del perímetro abdominal, HTA e hiperinsulinemia; estos cambios metabólicos se relacionan con un aumento del espesor miointimal carotídeo el cual es considerado marcador de riesgo cardiovascular. (21,31,32)

En el año 2000 Talbott et al. describieron en Pensilvania, Estados Unidos un estudio basado en casos y controles de mujeres mayores de 30 años a las cuales se les estudió por medio ecográfico el grosor de la pared media e íntima de la arteria carótida de manera bilateral. Se definió como severidad de la placa la presencia de una lesión que comprometiera al menos del 50% del diámetro del vaso o la presencia de múltiples placas, de las cuales al menos una debía considerarse de moderado riesgo, es decir, que tuviese compromiso del 30-50% del diámetro del vaso. Los resultados evidenciaron que las mujeres mayores de 45 años

con antecedente de SOP presentaban un mayor riesgo de placas severas, mientras que en el grupo menor de 45 años las placas severas se asociaban más con la presencia de factores de riesgo convencionales que con la presencia de SOP, considerándose por tanto el engrosamiento miointimal como un factor de riesgo cardiovascular, debido a su asociación con la aterosclerosis subclínica. (31) Es importante recordar, que las mujeres con SOP, presentan debido al hiperandrogenismo, un proceso acelerado de depósito de calcio en las arterias y con ello el engrosamiento de sus paredes rápidamente. (33)

Por otro lado se ha evidenciado en las mujeres con SOP niveles elevados de homocisteína, el cual se ha vinculado con un aumento de riesgo aterotrombótico; que si bien no es un parámetro clásico evaluado, debe ser considerado como un marcador indirecto inflamatorio y de asociación con resistencia a la insulina, riesgo de trombosis y por lo tanto a riesgo cardiovascular. (30)

Por su parte, la disfunción tiroidea es otra de las patologías que se asocia con episodios de abortos espontáneos y muerte fetal, secundario a un indacuado control hormonal, que mejora con la optimización del tratamiento. Aunque por sí sola es una causa infrecuente de infertilidad, cuando se asocia a otras comorbilidades se puede potenciar la probabilidad de alteraciones en la fertilidad y de manera subsecuente un mayor impacto cardiovascular, debido a la asociación que se ha visto en el hipotiroidismo y la disminución de la expresión de los receptores de C-LDL a nivel hepático y con ello un aumento de los niveles circulante de esta lipoproteína, lo que finaliza en un aumento del riesgo cardiovascular. (34)

En el 2006, *Flynn et al.* publican en Escocia, un estudio observacional en pacientes con trastornos tiroideos controlados, en el cual no se logró evidenciar un aumento en la mortalidad o eventos vasculares graves, pero sí un incremento en la cardiopatía isquémica no mortal en los paciente con hipotiroidismo además de un aumento de la incidencia de arritmias tanto en el hipotiroidismo como en el hipertiroidismo controlado. (35)

Dentro de la definición de salud la OMS lo define como “estado de completo bienestar físico, mental y social, y no meramente la ausencia de enfermedad o dolencias”. Llevando a un abordaje multidisciplinario de todas las patologías en conjunto con equipos de salud mental. (36) Esto es importante porque dentro del espectro de comorbilidades de las mujeres en plan de TRA, los trastornos del ánimo suelen jugar un rol importante.

Los trastornos de la fertilidad conllevan un aumento en la carga emocional, la cual se puede ver incrementada por los resultados alrededor del uso de las TRA. Se sabe que estas

últimas no siempre son exitosas, generando la necesidad del uso de distintos métodos e incluso múltiples intentos; lo que implica tiempo, dedicación, costos económicos, emociones alrededor del deseo y los resultados obtenidos, además de la necesidad de una red de apoyo. (37,38,39)

Es por esto que, entre las comorbilidades involucradas al riesgo cardiovascular que se deben abordar, se encuentran los trastornos del ánimo; los cuales a menudo se pasan por alto, no solo por desconocimiento sino por tabúes socioculturales. Para el 2004 el estudio INTERHEART. (40) Estableció una asociación bidireccional entre la depresión y las enfermedades cardiovasculares, midiendo parámetros como: la depresión, el estrés, eventos de la vida y la percepción del control de la vida; definiéndose el eje mental como un factor independiente de riesgo y de mayor prevalencia en las mujeres. Esta relación está dada porque los agentes estresores alteran la síntesis y utilización de la noradrenalina, modifican la actividad dopaminérgica y afectan la síntesis de serotonina, generando a nivel central cambios anímicos y a nivel cardiovascular una alteración de los umbrales eléctricos aumentando el riesgo de arritmias. De manera simultánea se presenta por vías alternas un desequilibrio en el sistema autónomo con un aumento de la actividad simpática y con ello un aumento de la frecuencia cardiaca, especialmente en los pacientes con depresión. Además de ocurrir una liberación constante de factores inflamatorios como lo son: el factor de necrosis tumoral 1 (TNF1), interleucina-1 β (IL1- β), interleucina 6 (IL 6) y 8 (IL 8), que estimulan de manera permanente al sistema simpático y activan el eje renina angiotensina aldosterona (RAA), propagando una retroalimentación positiva a nivel del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal que culmina con un aumento de catecolaminas y glucocorticoides circulantes, sumado a unos receptores disfuncionantes promueven un estado pro inflamatorio, perpetuando las condiciones que incrementan el desarrollo de complicaciones cardiovasculares. (41,42) Como dato importante, los pacientes con depresión mayor se asocian con niveles elevados de aldosterona, vinculados con un proceso proinflamatorio, secundario al estímulo del sistema simpático, siendo este un mecanismo más por el cual se explica el compromiso cardiovascular de este grupo de mujeres. (43) Y otro mecanismo descrito es la agregación plaquetaria aumentada pero sobre todo en pacientes con rasgo de personalidades hostiles e ira, lo que aumenta el riesgo trombótico y con ello el riesgo cardiovascular. (42)

En Argentina, la obesidad afecta alrededor del 31.7% de la población femenina, dato obtenido del reporte global de nutrición; siendo una patología frecuente en la mujer en edad fértil que predispone a resistencia a la insulina, diabetes e infertilidad; esta última está estrechamente relacionada con la distribución del tejido graso y al grado de obesidad, que

origina una alteración en la síntesis de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG por su siglas en inglés *sex hormone binding globulin*), lo que implica un aumento de la cantidad de testosterona libre y de dihidrotestosterona circulante que junto con la liberación de andrógenos por parte del tejido adiposo resulta en un hiperandrogenismo. Este fenómeno junto con niveles elevados de estradiol generan una retroalimentación negativa del eje hormonal provocando un bloqueo en la producción de FSH y LH a nivel ovárico, produciéndose los conocidos ciclos anovulatorios y una disminución en la maduración folicular. (44)

En las alteraciones del eje hipotálamo-hipofisiario-gonadal se ha evidenciado que los niveles altos o bajos de leptina son un marcador importante en la disfunción reproductiva, siendo una de las vías por la cuales se explica como en la obesidad y la diabetes aumenta el riesgo de anovulación y por tanto de subfertilidad.

La leptina es una proteína terciaria similar a las citocinas, considerada una hormona. Es liberada por los adipocitos de manera proporcional al porcentaje de tejido graso que presente un individuo. Sobre su rol en el proceso reproductivo presenta un efecto dimórfico lo que implica:

1. A nivel central: estimula la pulsatilidad hipotalámica de la GnRH y de manera indirecta a nivel hipofisario la liberación de LH.
2. A nivel periférico: se encarga de estimular la esteroidogénesis permitiendo a nivel folicular la producción de LH.

Sin embargo, los niveles elevados circulantes de leptina en las mujeres obesas, se asociaron con un efecto inhibitorio directo de la esteroidogénesis ovárica que conduce a una maduración folicular ineficaz. (45) Otra asociación es la relación proporcional y lineal entre el aumento índice de masa corporal (IMC) y una reducción en la fertilidad hasta en un 18%, lo que eventualmente puede conllevar a la necesidad de más ciclos de TRA para resultados exitosos y por tanto una mayor exposición hormonal exogena; estas mujeres tienen un riesgo significativo de abortos espontaneos, preeclampsia y fetos macromosómicos, lo que implica un aumento en el impacto cardiovascular durante la gestación y a futuro. (46)

Asimismo, la diabetes tiene una prevalencia de 12.7% en las mujeres, además de incrementar un 40% el riesgo cardiovascular. (47) Los mecanismos que explican la asociación de trastornos de la fertilidad junto con un aumento del riesgo cardiovascular están relacionados con cada subtipo de diabetes: (48)

1. En la Diabetes tipo 1, debido al estado catabólico de la enfermedad, el déficit de

insulina y la hiperglucemia constante, se produce una disminución del porcentaje de tejido graso, lo que se traduce en una reducción de los niveles de leptina conduciendo a una disminución en la liberación de GnRH a nivel central y por tanto de gonadotropinas (FSH y LH) manifestándose como hipogonadismo; resultando en alteraciones menstruales y disminución en las condiciones para la foliculogénesis. En paralelo, el uso de insulina exógena como parte del tratamiento (es un fármaco que durante su metabolismo se salta el primer paso de aclaramiento hepático resultando en una mayor concentración de insulina circulante) a la cual están expuestos los ovarios. Estos utilizan tanto los receptores de insulina como los receptores del factor de crecimiento de la insulina 1 (IGF-1) estimulando de manera indirecta la liberación de FSH y LH, culminando en un aumento de los andrógenos y en el agrandamiento del tamaño de los ovarios, comportándose de manera similar al SOP.

2. Por su parte la Diabetes tipo 2, la resistencia a la insulina junto con la hiperinsulinemia culmina en estados de hiperglucemia crónica cuya toxicidad se manifiesta con una alteración de la foliculogénesis y disfunción ovulatoria.

Más allá de los mecanismos descritos e independiente del tipo de diabetes, la hiperglucemia junto con el inadecuado control glucémico generan una alteración de la foliculogénesis, aumentando el riesgo de apoptosis folicular lo que lleva a una disfunción ovárica precoz y con ello un rango de edad fértil más estrecho, implicando el uso eventualmente de TRA tanto de inducción como de conservación. Esto se refleja de manera simultánea en una menopausia temprana y con ello la pérdida del efecto protector de los estrógenos y finalmente en un aumento del riesgo cardiovascular.

Dentro de las comorbilidades convencionales la hipertensión arterial, aunque poco frecuente en pacientes menores de 40 años, es ampliamente descrita en la población general por su franca asociación con el riesgo cardiovascular. (34)

Fisiopatológicamente la hipertensión arterial es el resultado de un desequilibrio de los mecanismos fisiológicos reguladores a nivel renal, hormonal, neuronal y vascular. La exposición permanente a cifras tensionales elevadas conducen a un estado de vasoconstricción crónica que, sumada a la disfunción endotelial, generan daño cardiovascular asociado a un proceso inflamatorio crónico. Este daño afecta principalmente el corazón, el cerebro y los riñones, considerándose un compromiso vascular extenso, en el cual existe, una mayor probabilidad de formación de placas ateroscleróticas. (49)

Es importante recordar que toda mujer joven en edad fértil con registros de cifras tensionales elevadas, se debe hacer una búsqueda exhaustiva de causas secundarias de hipertensión, tales como:

- Hipertensión renovascular.
- Enfermedad renal crónica.
- Uso de anticonceptivos orales.
- Hiperaldosteronismo primario.
- Obesidad.
- Trastornos tiroideos.

Una vez se realice una búsqueda de factores asociados a la HTA y se implementen medidas generales no farmacológicas y farmacológicas, de estas últimas se debe tener en cuenta el riesgo teratogénico asociado y tratar en lo posible de limitar su uso no solo durante la gestación sino también durante la edad fértil; entre los cuales es importante no olvidar por su gran asociación de dismorfogénesis el uso de: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS) o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II), antagonistas de los receptores de mineralocorticoide, los inhibidores del receptor de angiotensina-neprilisina (ARNI) y dentro de los betabloqueantes específicamente el uso de atenolol por su asociación con retraso en el crecimiento intrauterino. (50)

A nivel reproductivo, la evidencia disponible es limitada. A pesar de esto, es claro que la hipertensión arterial genera una menor lubricación vaginal y una reducción en la frecuencia de orgasmos, con alteración de la vasculatura pélvica pero se desconoce hasta el momento el efecto sobre la foliculogénesis. (51) Estudios experimentales en ratas con hipertensión renovascular han evidenciado una alteración a nivel reproductivo, caracterizado por una disminución de la ovulación y dosajes de LH bajos, abriendo la posibilidad de la asociación entre los trastornos hipertensivos y la fertilidad, pero aún faltan estudios en humanos que permitan confirmar dicha teoría. (52)

Otro factor de riesgo común que no suele ser una patología de inicio a edad temprana en las mujeres debido al efecto protector de los estrógenos es la dislipidemia, cuyo impacto cardiovascular es proporcional al incremento de la C-LDL junto con el descenso de la C-HDL, favoreciendo la formación de placas ateroscleróticas a nivel del sistema vascular. Se sabe que para la formación de dichas placas se requieren años de evolución; no obstante, se ha visto en mujeres jóvenes la presencia de estrías grasas a nivel de la aorta y arterias coronarias que se asocian a la enfermedad ateroesclerótica, lo que se le conoce como enfermedad subclínica y con ello la importancia del uso de métodos diagnósticos no

invasivos entre los cuales se encuentran el doppler vascular para evaluar grosor miointimal o la presencia de placas ateromatosas, evaluación del puntaje de calcio coronario por tomografía además del índice tobillo/brazo; los cuales están avalados por el Consenso de enfermedad cardiovascular en la mujer de la SAC. (34)

3.8. Complicaciones cardiovasculares en la mujeres expuestas a terapia de reproducción asistida:

Se describen como complicaciones asociadas a las TRA: el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) y la alta asociación con eventos trombóticos; ambas se desarrollan desde el inicio del proceso de fertilización, además de ser más prevalentes de lograrse la gestación en el primer trimestre. Durante el embarazo, aumenta la posibilidad de trastornos hipertensivos asociados al embarazo, preeclampsia, eclampsia, trastornos placentarios y diabetes gestacional; los cuales se pueden ver exacerbados en los embarazos múltiples que son frecuentes en las TRA. (25)

La idea de este apartado es enfocar en las complicaciones generadas por las TRA y sus implicancias cardiovasculares.

3.8.1. Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO):

La estimulación ovárica excesiva conlleva al denominado síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO); caracterizado por una disfunción circulatoria que se acompaña de un aumento de la permeabilidad vascular y vasodilatación arteriolar, lo que implica un desplazamiento del volumen intravascular al espacio extravascular, manifestándose clínicamente como un síndrome ascítico asociado a deterioro de la función renal, hepática y derrame pleural; si bien es una complicación poco frecuente suele asociarse a una alta morbilidad. (53)

Fisiopatológicamente lo que ocurre posterior a la estimulación ovárica, es un aumento del factor de crecimiento endotelial (VEGF), que junto a citoquinas proinflamatorias y vasoactivas como IL-1 β , IL 6, IL-8, endotelina -1 y factor de necrosis tumoral α (FNT α); generan un aumento de la permeabilidad capilar, llevando a una caída de la presión arterial media y de las resistencias vasculares periféricas. De manera simultánea cursa con un estado de hemoconcentración por alteración endotelial que aumentan el riesgo trombótico. Para lograr mantener el gasto cardíaco se genera una activación inmediata del sistema RAA y de la hormona antidiurética a nivel renal produciendo retención hídrica, aumento de la pérdida de sodio y activación del sistema simpático para lograr un efecto vasoconstrictor. Es

importante destacar que la renina no solo es de origen renal, sino que también es liberada por los folículos ováricos maduros y a nivel del cuerpo lúteo, evidenciándose en las mujeres expuestas a TRA niveles elevados de esta enzima. (53,54,55)

Dentro de los factores de riesgo asociados al desarrollo de SHO se encuentran:

1. Ser menores de 35 años (debido a la mayor cantidad de receptores para acción de la gonadotropina).
2. El síndrome de ovario poliquístico (sobre todo quienes presentan quistes ováricos menores de 10 mm y menos de 10 quistes evidenciados por ecografía).
3. Antecedente de episodios previos de SHO.
4. El tipo de estimulación ovárica utilizada, siendo de mayor riesgo los esquemas que usan agonistas de la GnRH.

Además se puede estimar la probabilidad de desarrollar dicha complicación evaluando la reserva ovárica con los siguientes parámetros:

- Niveles de hormona antimulleriana (AMH) elevados
- La presencia de más de 14 ovocitos en desarrollo

O evaluando parámetros de estimulación ovárica dados por la presencia de más de 35 folículos en desarrollo y niveles de estradiol sérico por encima de 2500 pg/ml o 3500 pg/ml. (53,56,57,58)

El SHO se caracteriza por la presencia de ascitis, secundaria a la pérdida de líquido al tercer espacio debido al aumento de la permeabilidad capilar. Esto genera un aumento del perímetro abdominal que se ve asociado al aumento de los ovarios y que también se ve acompañado de dolor abdominal y cuadros diarreicos iniciales. Sin embargo, a medida que progresá el edema de la pared intestinal y aumenta la presión intraabdominal puede llevar a ileo intestinal. Dentro de los hallazgos asociados se ha reportado: injuria hepática con elevación de transaminasas, siendo el compromiso renal el de mayor impacto con deterioro en el ritmo diurético con cuadro de oligoanuria e incluso a un compromiso del filtrado glomerular que se acompaña de hipotensión y taquicardia. Hasta el momento no se cuenta con un laboratorio específico que haga diagnóstico del SHO, requiriendo siempre de una alta sospecha clínica. Se sugiere hacer una búsqueda de hemoconcentración dado por un aumento en el hematocrito, leucocitos y plaquetas. (3,24,50,56)

Debido al estado de hemocontracción por la disfunción endotelial, la predisposición a riesgo trombótico es mayor siendo más frecuentemente reportado a nivel del sistema venoso y en

menor proporción se describen los eventos a nivel del sistema arterial. Siendo la trombosis una complicación secundaria al SHO o propiamente dicha del proceso de TRA. (53)

Desde 1967, Rabau propone una clasificación basada en hallazgos clínicos y de laboratorio, permitiendo estimar la severidad del cuadro. La cual, se ha ido modificando a lo largo del tiempo, siendo la actualización más reciente la del 2016 por el *Royal College of Obstetricians and Gynecologists*, que es la que se utiliza actualmente. (53) (ver Tabla 2)

Inicialmente se pensaba que el SHO era una complicación exclusivamente secundaria a la disfunción circulatoria en mujeres sintomáticas. Sin embargo, en 1998, un grupo de obstetras/ginecólogos en Barcelona, se plantearon si las mujeres expuestas a estimulación ovárica controlada y asintomáticas podrían presentar disfunción circulatoria. Por ello, realizaron un seguimiento de 12 mujeres en plan de FIV con estimulación ovárica controlada, a quienes evaluaron parámetros hemodinámicas como presión arterial, gasto cardíaco, resistencia vascular periférica y el comportamiento del sistema renina angiotensina aldosterona y simpático. Se realizó además medición de los niveles plasmáticos de renina, estrógenos y noradrenalina. Todo este seguimiento se realizó en distintos días del ciclo que fueron:

1. Previo al inicio de la terapia de FIV o en la conocida fase folicular (que se tomó como parámetro de base de comparación).
2. El día de la supresión del eje hipófisis - ovario.
3. El día que se hizo inyección de hCG luego que se lograra estimulación folicular con gonadotropina menopásica humana (mCG) exógena (fue de las gonadotropinas de la primera generación que se extraía de la orina de la mujer postmenopásica). (56)
4. El día posterior a la inyección de hCG.
5. Al 7mo día de la inyección de hCG.

Se evidenció que cuando se alcanzaba el pico de estradiol con la aplicación de hCG en las mujeres en proceso de FIV presentaban una caída de la presión arterial media y de la resistencia vascular periférica asociado a un leve aumento del gasto cardíaco. En paralelo se objetivo que a medida que pasan los días aumentaban los niveles plasmáticos de renina y aldosterona. A pesar de los cambios a nivel interno, las pacientes permanecieron asintomáticas durante todo el seguimiento, lo que permitió concluir que la disfunción circulatoria está presente en todas las mujeres expuestas a TRA y por tanto un aumento del riesgo cardiovascular además de un incremento de arritmias por trastornos del medio interno (acidosis metabólica, hipercalemia e hiponatremia), eventos embólicos (por estado de hemoconcentración), fallo renal y riesgo neurológico por hiponatremias marcadas. (55)

Se cuenta con herramientas para la prevención del SHO; todas con distintos niveles de evidencias, siendo las que más soporte tienen hasta el momento: (58,59)

- Cambiar la activación con hCG por agonistas de GnRH o LH recombinante: es un mecanismo eficaz pero costoso.
- El Coasting: consiste en la interrupción de la administración de hCG por un par de días pero se mantiene el agonista de GnRH, permitiendo así un descenso de los niveles de estrógenos además de contribuir a una disminución de la expresión y secreción de VEGF por las células ováricas.
- Terapias de estimulación leve: es el uso de dosis diarias de FSH de menos de 150 UI, la cual se asoció a menores eventos de SHO sin impacto en la tasa de embarazo éxito.
- La cabergolina o un agonista de la dopamina: hacen una inhibición parcial de los niveles de fosforilación del receptor de VEGF impactando así en la permeabilidad vascular.
- Protocolos con antagonistas de la GnRH: compiten por el receptor de la GnRH llevando a la supresión reversible de la liberación de hCG evitando así picos de LH. Además de permitir el uso de hCG a menor dosis en cada intento de TRA. Si bien es una técnica que tiene un impacto importante en la prevención del SHO como efecto colateral presenta una disminución en la tasa de éxito.

Por su parte el manejo es basado en el abordaje de síntomas y signos y la gravedad de los mismos, de la siguiente manera: (59,60)

1. Casos leves y moderados: se recomienda manejo ambulatorio basado en síntomas, debido a que se espera que mejoren dentro de la primera semana posterior al inicio de los mismos. No obstante, puede ocurrir progresión de los síntomas, sugiriendo durante la observación ambulatoria controles cada dos a tres días hasta que se estabilicen.

Se recomienda durante el seguimiento de estas pacientes realizar una evaluación de la función hepática, hemograma completo, coagulograma y ecografía pélvica.

En caso de progresión de los síntomas o aparición de disnea, disminución del volumen de orina o aparición de cualquier síntoma inusual; indicar la internación para seguimiento estrecho y monitoreo. (59,60)

2. Casos severos: requieren de una observación estricta y por tanto una admisión inmediata. Dentro de las pautas sugeridas para este grupo de pacientes se describen:

- Medidas generales como: balance hídrico estricto, peso diario y monitoreo de perímetro abdominal. (59,60)

- Manejo del dolor: preferiblemente uso de paracetamol o codeína: los opioides quedan como manejo para el dolor severo (casos de dolor incontrolable se debe descartar complicaciones asociadas tales como ruptura de quiste, embarazo ectópico y torsión ovárica). (59,60)
 - Manejo de líquidos: inicialmente se recomienda aporte oral, si es insuficiente o presenta intolerancia a la vía oral se recomienda el uso de cristaloides y de manera controversial ante casos muy severos en donde predomina la disfunción renal y estado de hemoconcentración se recomienda el uso de coloides como la albúmina. (57,58,59,60)
- Si bien los diuréticos no son la primera línea de tratamiento, hay que recordar que su uso queda para aquellas paciente que con una adecuada reposición hídrica persistan con deterioro del ritmo diurético para evaluar la respuesta y con ello la eventual necesidad de terapias más avanzadas. (60)
- Tromboprofilaxis: se aconseja uso de heparinas de bajo peso molecular desde el momento de internación. (57,58,59,60)
 - Se recomienda la paracentesis evacuadora para mejorar síntomas de malestar abdominal y dificultad respiratoria asociada. Evaluar la necesidad de toracocentesis en casos de hidrotórax bilateral asociado. (59,60,61)

La necesidad de monitoreo y vigilancia en unidad cerrada queda supeditada a la presencia de: síndrome de dificultad respiratoria aguda, fenómenos tromboembólicos e insuficiencia renal severa. Si bien es poca la evidencia, una indicación contemplada en las mujeres con alto riesgo de desarrollo de SHO por sus antecedentes personales, es brindar un monitoreo bajo internación o residir cerca de centros con atención de alta complejidad durante la primera semana. (60)

3.8.2. Eventos trombóticos:

La trombosis es una complicación frecuente de la TRA con una predisposición dada desde el momento en que se inicia el proceso y permaneciendo durante toda la gestación, siendo más prevalente en el primer trimestre y en el postparto. (3,62)

El riesgo trombótico está dado por el estado procoagulante inducido por el hiperestrogenismo, sumado al daño endotelial y al estado de hemoconcentración que presentan las pacientes expuestas a TRA; (3,11,27,62,63) cuyo riesgo se incrementa en mujeres con antecedentes de trombofilia por su asociación con trastornos en la fertilidad. En el medio interno lo que ocurre son cambios dinámicos de los factores de la coagulación, encontrándose: (3)

- Aumento de los factores VII, VIII, IX, X, XII y de fibrinógeno que son procoagulantes.
- Descenso de los niveles de proteína S y antitrombina III, implicando una reducción de la actividad fibrinolítica.

Los cambios a nivel de la coagulación suelen ser imperceptibles debido a un estado de hipercoagulabilidad relativo, el cual está dado por un descenso de factores y un aumento del factor de Von Willebrand (FVW), lo que implica cambios mínimos en el coagulograma y por lo tanto será de gran importancia la sospecha clínica. (15,63,64,65)

En un ensayo publicado por *Westerlund et al.* en el 2012, se estudiaron 31 mujeres a quienes se le tomaron muestras para evaluar la hemostasia previo a la estimulación ovárica (valor de trombina, formación y degradación de fibrina y calidad de la fibrina) y un control durante el día de recuperación de óvulos (día de mayor nivel de estradiol). Los resultados mostraron un mayor nivel de trombina, lo que explica el estado procoagulante durante la FIV. (66) Sin embargo, hay otros factores poco estudiados que se relacionan con riesgo trombótico, como lo es el ADAMTS13 que presenta niveles reducidos lo que implica un aumento directo de FVW (67). En la Tabla 3 se resume el comportamiento de los distintos factores de la hemostasia en las mujeres con embarazo espontáneo y FIV. (66)

En cuanto a la localización, suelen afectar tanto el sistema venoso como el arterial. Si bien la afectación venosa suele ser la más documentada; en un ensayo publicado en el 2008, se realizó una búsqueda de eventos trombóticos en mujeres sometidas a TRA entre 1996-2006, demostrando una alta asociación entre los eventos trombóticos arteriales con presentación de SHO; de los 22 casos con trombosis arterial 21 presentaron SHO lo que corresponde al 95% de los casos. Mientras que la relación de eventos venosos fue de un 70% (de los 44 casos encontrados con trombosis de origen venoso 31 presentaron asociado SHO). (68) Con el correr de los años pudieron determinar que hay aumento de los eventos trombóticos venosos durante la gestación siendo hasta 7 veces más frecuente durante el primer trimestre en las mujeres con antecedentes de gestación por TRA, además de un aumento de tromboembolismo de pulmón (TEP). Si bien el TEP es poco frecuente, ante la sospecha clínica se debe descartar debido a su implicancia en la morbimortalidad de este grupo de pacientes. (63)

Con lo que respecta al tratamiento, es una indicación de anticoagulación mínima por tres meses con posterior dosis profiláctica y continuarla durante el periodo de postparto; sin embargo, aunque se conoce su asociación a trombosis de manera aislada no es clara la indicación de terapia antitrombótica profiláctica de manera rutinaria. (69)

3.9. Recomendaciones para la atención de las mujeres que requieren uso de técnicas de reproducción asistida:

En el 2019 la BMC (*BioMed Central*) publica una revisión sistemática, donde realizaron una búsqueda de las guías de atención para mujeres embarazadas que utilizaron TRA publicadas durante el 2007-2017, luego de una búsqueda exhaustiva obtuvieron un total de 10 guías de referencias, de las cuales se rescatan como recomendaciones a tener en cuenta previo a la exposición a la TRA: (69)

- 2009 (*The German guidelines for psychosocial counselling in the area of gamete donation*): Recomienda asesoramiento para entendimiento de la TRA y manejo de las emociones durante el tratamiento y el embarazo.
- 2012 (*American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*): Recomienda no usar de manera rutinaria la profilaxis antitrombótica en las mujeres sometidas a reproducción asistida.
Recomiendan el uso de profilaxis antitrombótica con heparina de bajo peso molecular en las mujeres sometidas a reproducción asistida que desarrollan SHO grave, durante los siguientes 3 meses posterior a la resolución del SHO.
- 2015 (ASRM): El manejo con levotiroxina en caso de TSH (Hormona estimulante de la tiroides) superior a 2.5 mIU/L y anticuerpos tiroideos positivos puede mejorar los resultados del embarazo.
- 2015 (*ESHRE European Society of Human Reproduction and Embryology*): Recomiendan a los grupos de mujeres que requieren TRA y que además tienen factores de riesgo para problemas psicosociales deben ser derivadas para atención especializada y/o psicoterapia; este enfoque se realiza en tres tiempos: valoración preconcepcional, abordaje del tema infertilidad durante el tratamiento y posterior al tratamiento. El objetivo es identificar factores de riesgo o hallazgos que puedan requerir intervenciones a nivel de la salud mental y así reducir el estrés y la carga emocional asociado al proceso. (39)
 1. Se recomienda la comunicación como base de expresión de las preocupaciones sobre el embarazo logrado por TRA.
 2. Las pacientes con TRA por infertilidad con tratamientos exitosos y riesgo de episodios de angustia deben ser remitidas para atención psicosocial.

A principios del 2025, la *American Heart Association* (AHA) publicó una guía para la evaluación y abordaje de los riesgos cardiovasculares y obstétricos en pacientes que se someten a TRA, siendo la primera en su tipo. Dentro de los puntos claves se destacan: (70) (ver Figura 4)

- Evaluar el riesgo de un embarazo y determinar si está contraindicado con un adecuado asesoramiento.
- Se recomienda en la medida de lo posible la transferencia de un único gameto.
- Elegir los tratamientos farmacológicos más seguros, sugiriendo el uso de un antagonista de GnRH junto con bajas dosis de gonadotropinas.
- Evaluar los riesgos asociados a las TRA.
- Estimar las posibilidades de complicaciones secundarias al uso de TRA con énfasis en el SHO y el riesgo de trombosis.

Pero además hacen recomendaciones basadas en situaciones puntuales como:

- Manejo bajo equipos multidisciplinarios que cuenten con: cardiólogos, obstetras, endocrinólogos y médicos especialistas en fertilidad.
- En las mujeres con cardiomiopatías es importante conocer la función ventricular además de evitar la transferencia de múltiples embriones por el riesgo de descompensación de patología de base.
- Recordar individualizar los casos de mujeres con enfermedad valvular debido a la necesidad de suspensión de anticoagulación durante el proceso de TRA.
- Se sugiere en mujeres con trasplante cardíaco posponer el deseo de concepción hasta un año posterior del mismo y en la medida de la posible que la transferencia de embrones sea única. Este grupo de mujeres tienen un mayor riesgo de SHO.
- Abarcar el manejo de la hipertensión e hiperlipidemia; sugiriendo en esta última la continuación de estatinas según el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD). Recomendación que se debe tener en cuenta la asociación significativa con el riesgo teratogénico.
- Énfasis en reconocer el estrés asociado a la infertilidad y la necesidad de red de servicio de salud mental.

4. DISCUSIÓN

Gracias a los avances e innovaciones en el área de la salud, se ha permitido que en la actualidad la población femenina en edad fértil sea mucho más heterogénea y diversa, además de ello se le suma la aparición de factores de riesgo cardiovascular convencionales y no convencionales a edades más tempranas; implicando un impacto en la salud cardiovascular.

El riesgo cardiovascular se puede ver acentuado en toda mujer que requiera técnicas de reproducción asistida para lograr la gestación, debido al daño endotelial que genera y el riesgo de eventos trombóticos.

Es por ello, que los cardiólogos desempeñan un papel crucial durante las distintas etapas de las TRA, basado en la búsqueda activa de factores de riesgo cardiovasculares para así poder abordarlos y dirigir estrategias de manera oportuna, con el objetivo de mejorar las condiciones para la gestación e impactar en el bienestar del binomio madre e hijo.

Al realizar un análisis retrospectivo de la literatura, hasta la fecha, se cuentan con recomendaciones médicas aisladas principalmente basadas en las complicaciones *per se* durante el embarazo, un protocolo de manejo para las mujeres sometidas a TRA recientemente publicado por la AHA y una guía de práctica clínica para el enfoque psicosocial. Sin embargo, no se dispone de una herramienta que permita estratificar el riesgo cardiovascular a pacientes sanas en plan de TRA.

Como bien se ha dicho a lo largo de esta lectura crítica, lo más importante es la búsqueda de los factores de riesgo, para lo cual se cuenta:

1. En mujer sin patología cardiaca conocida:
 - Escala de riesgo cardiovascular de la ESC (*European Society of Cardiology*)
 - Escala de INTERHEART
 - Escala ASCV (*Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Score*) de la AHA
 - Escala de la OMS
2. En mujer con patologías cardiaca conocidas:
 - Escala modificada de la OMS (ver Tabla 1)
3. Estrategias para evaluar el riesgo de desarrollar preeclampsia por su alta asociación con las TRA:
 - Búsqueda de factores de riesgo para el desarrollo de preeclampsia de la

SAC, los cuales se clasifican en: predictores de alto riesgo (antecedentes de trastornos hipertensivos del embarazo, hipertensión crónica, enfermedad renal crónica, diabetes mellitus, y enfermedad autoinmune) y predictores de moderado riesgo (nuliparidad, mayor 40 años, obesidad con IMC mayor 35, antecedentes familiares de trastornos hipertensivos asociados al embarazo, intervalo gestacional mayor a 10 años y gestación múltiple).

La presencia de un (1) factor de alto riesgo o la presencia de dos (2) de moderado riesgo, predicen un mayor riesgo de desarrollo de preeclampsia, por tanto, la necesidad del uso de estrategias de prevención con impacto cardiovascular como lo es el uso de aspirina a dosis 100-150 mg/día entre la semana 12 a 20 de gestación hasta la semana 36. (3,11,25,26,50,71,72,73)

En simultáneo, debemos recordar que el manejo de estas pacientes debe ser de manera multidisciplinaria, donde todas las especialidades juegan un papel importante en la detección de todas aquellas condiciones que puedan potenciar el riesgo cardiovascular. Cada equipo se debe encargar de la búsqueda de los factores concernientes a su área, es decir:

- Equipo de gineco obstetricia: un rastreo de la presencia de SOP, además de buscar:
 1. Signos de menopausia precoz.
 2. Antecedentes obstétricos asociados a riesgo cardiovascular: hipertensión asociada al embarazo, preeclampsia, eclampsia, diabetes gestacional, hijos nacidos con bajo peso al nacer, hijos prematuros.
- Equipo de reumatología: identificar la presencia de enfermedades autoinmunes por su impacto cardiovascular además de su asociación con el riesgo trombótico. En caso de ser una condición de base, es importante en este grupo de pacientes reevaluar el tratamiento de base por las implicancias teratogénicas.
- Equipo de endocrinólogos; evaluar el eje hormonal y su implicancia como causa de infertilidad, además del abordaje y manejo de los trastornos tiroideos, diabetes y el síndrome de resistencia a la insulina durante todo el proceso alrededor de la reproducción asistida.

Sin embargo, es una especialidad que trabaja de la mano con nutricionistas clínicos para el manejo de los síndromes metabólicos, haciendo énfasis a los trastornos asociados al colesterol y a la obesidad.

- Equipo de salud mental: la implementación del cuestionario SCREENIVF como ayuda para la identificación de trastornos emocionales alrededor del proceso de concepción.

En vista de todo lo que se debe abarcar en las mujeres que tienen deseo de gestar y que por eventuales trastornos de la fertilidad aislados o secundarios, deben someterse a TRA, surge la necesidad de implementar algoritmos de manejo, basados en el riesgo cardiovascular global de cada una de ellas.

La búsqueda de los factores de riesgo se debe basar en los Score ya determinados. (ver Tabla 1.). El estar ante la presencia de uno o más de ellos y una eventual exposición a TRA les concierne un riesgo de complicaciones cardiovasculares elevado. Sin embargo, es importante recordar que aquellas mujeres sin factor de riesgo cardiovascular que se encuentran en plan de TRA, son consideradas mujeres de riesgo moderado/intermedio por el impacto hormonal y la disfunción endotelial. (7,50)

Se debe indagar por los predictores clínicos que se asocian al desarrollo de complicaciones ligadas al uso de TRA (SHO y eventos trombóticos); entre los cuales se encuentran: pacientes mayores de 35 años, tener antecedente de síndrome de ovario poliquístico, protocolos de estimulación ovárica con GnRh y haber tenido episodio previos de SHO durante procesos previos de TRA. Determinando así finalmente un riesgo global.

Una vez identificado el riesgo de la paciente se prosigue a la implementación de estudios complementarios y un seguimiento según las necesidades de cada caso. La indicación de cada estudio o prueba complementaria se basará en la necesidad de cada paciente; por lo que se sugiere:

1. Mujer en edad fértil en plan de TRA con factores de riesgo cardiovasculares identificados durante la consulta:
 - Medición de parámetros antropométricos.
 - Medición de la presión arterial por métodos avalados.
 - Evaluar estado psicosocial.
 - Búsqueda de patologías asociadas a infertilidad: SOP, síndrome metabólico, enfermedades autoinmunes.
 - Electrocardiograma: búsqueda de signos de hipertrofia del ventrículo izquierdo, trastorno de la conducción o presencia de arritmias.
 - Laboratorio completo en donde no debe faltar como base: hemograma completo, coagulograma, función renal, ionograma, glucemia, hepatograma, perfil tiroideo, lipidograma.
 - Prueba funcional: si requiere evaluar la clase funcional.
 - Ecocardiograma: evaluar función ventricular y valvular.
 - Doppler carotideo bilateral y/o arterial de miembros inferiores sobre todo

como parte de la búsqueda de daño de órgano blanco subclínico.

Las recomendaciones previamente mencionadas, serán de utilidad para toda mujer en edad fértil que llegue a una consulta preconcepcional.

2. Mujer en edad fértil sin factores de riesgo cardiovasculares en plan de TRA pero con factores de riesgo para eventual desarrollo de complicaciones asociada a la reproducción asistida: se sugieren las recomendaciones antes mencionadas teniendo en cuenta las necesidades de cada paciente, además de sugerirse:
 - Medición de niveles de estradiol en sangre.

Finalmente con los resultados de los estudios complementarios se deben tomar medidas correspondientes para el control de los factores encontrados, además reforzar las conductas higiénico-dietarias, ampliando así el enfoque multidisciplinario con la ayuda de deportólogos y nutricionistas.

El seguimiento de las pacientes se debe basar en el riesgo de cada una.

1. Mujer de muy alto riesgo (presencia de factores de riesgo cardiovasculares sumado a estimulación ovárica con GnRh y haber tenido episodio de SHO previo):

Es un grupo de pacientes con una alta probabilidad de complicaciones durante la etapa de inducción hasta la primera semana siendo este el momento de mayor riesgo. Por lo que se debe valorar la necesidad de internación para detección precoz de signos y síntomas compatibles principalmente de SHO.
En caso de no considerarse la internación, realizar un seguimiento estrecho con pautas de alarma y accesos a centros de salud fácil.
2. Mujeres de riesgo alto (presencia de factores de riesgo cardiovascular o la presencia de factores de riesgo para complicaciones por la TRA):

Se beneficiarán de un seguimiento estrecho además de multidisciplinario.
3. Mujeres sin factores de riesgo pero en plan de TRA:

Se recomiendan controles cardiológicos habituales según evolución.

Una vez la gestación llegue a su término se debe recordar que toda mujer expuesta a TRA tienen mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares a futuro y por tanto requieren de un seguimiento periódico por el servicio de cardiología.

5. CONCLUSIÓN

Con el devenir de los avance tecnológicos para la ayuda del proceso concepcional y su uso exponencial en una población con múltiples factores de riesgo de base y ausencia de seguimientos estrictos previo a la gestación, surge el planteamiento de intentar embarazos con el mayor control y el menor número de factores de riesgo cardiovascular potenciados con las técnicas de reproducción asistida y a su vez mejorar las condiciones durante el embarazo y posterior al mismo, sin desestimar la implicancia cardiovascular que representan las madres que requirieron TRA.

Junto con las recomendaciones dadas por la AHA y sumada a la lectura crítica realizada, es necesario, instaurar esquemas diagnósticos fáciles, ágiles y concisos, que permitan desde la consulta preconcepcional establecer un riesgo cardiovascular y de complicaciones cardiovasculares asociadas a las TRA para con ello determinar conductas en pro de generar un impacto clínico en la salud de la mujer a lo largo del tiempo.

Es por esto que se deben generar algoritmos de atención y clasificación bajo adaptaciones de la clasificación de la OMS y lo propuesto por la AHA en 2025 pero desde etapas preconcepcionales, bajo un manejo multidisciplinario.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Jain M, Singh M. Assisted Reproductive Technology (ART) Techniques. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576409/>.
- (2) Pepine CJ, Park K. Fertility Therapy and Long-Term Cardiovascular Risk: Raising More Questions Than Answers? *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(10):1214-1215.
- (3) Rossberg N, Stangl K, Stangl V. Pregnancy and cardiovascular risk: A review focused on women with heart disease undergoing fertility treatment. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(18):1953-1961.
- (4) Mata-Miranda M, Vázquez-Zapién G. La fecundación in vitro: Louise Brown, a cuatro décadas de su nacimiento. *Rev. Sanid. Mil.* 2018, 72 (5-6): 363-365.
- (5) Vogel B, Acevedo M, Appelman Y, Bairey Merz CN, Chieffo A, Figtree GA, et al. The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030. *Lancet.* 2021; 397(10292):2385-2438.
- (6) Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Results. Institute for Health Metrics and Evaluation, 2019. Disponible en: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>. Accessed 7 Sept. 2021.
- (7) Dayan N, Filion KB, Okano M, Kilmartin C, Reinblatt S, Landry T, et al. Cardiovascular Risk Following Fertility Therapy: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(10):1203-1213.
- (8) Society for Assisted Reproductive Technology (SART). (2021). Public Snapshot Report 2021. Disponible en: <https://www.sartcorsonline.com/CSR/PublicSnapshotReport?ClinicPKID=&reportingYear=2021>.
- (9) Morente C, Estofan G, Mackey M.E. Registro Argentino de Fertilización Asistida: Análisis comparativo 2013 al 2022. SAMeR 5ta Reunión científica ordinaria Anual 2024.
- (10) Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC). Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2022. Resultados definitivos: Fecundidad. 2^a ed ampliada. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: INDEC; 2024. ISBN 978-950-896-672-8.
- (11) Wu P, Sharma GV, Mehta LS, Chew-Graham CA, Lundberg GP, Nerenberg KA, et al. In-Hospital Complications in Pregnancies Conceived by Assisted Reproductive Technology. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(5):e022658.
- (12) Nagata C, Yang L, Yamamoto-Hanada K, Mezawa H, Ayabe T, Ishizuka K, et al. Complications and adverse outcomes in pregnancy and childbirth among women who conceived by assisted reproductive technologies: a nationwide birth cohort study of Japan's environment and children's study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):77.
- (13) Critchley HO, Saunders PT. Hormone receptor dynamics in a receptive human endometrium. *Reprod Sci.* 2009;16(2):191-199.
- (14) Wang J, Sauer MV. In vitro fertilization (IVF): a review of 3 decades of clinical innovation and technological advancement. *Ther Clin Risk Manag.* 2006;2(4):355-364.
- (15) Libby P, Bonow R, Mann D, Tomaselli G, Bhatt D, Solomon S, et al. Embarazo y cardiopatía. Braunwald tratado de Cardiología. Texto de medicina cardiovascular. 12^a Ed. Editorial Elsevier. 2023. P. 1723-1742. ISBN: 9788413824161.
- (16) Herrero MB, Marín-Briggiler CI, Alaluf MG, Martínez G, Estofan GM. Spanish translation of the International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *JBRA Assist Reprod.* 2023;27(2):292-313.
- (17) Homburg R. Clomiphene citrate--end of an era? A mini-review. *Hum Reprod.* 2005;20(8):2043-2051.
- (18) Puebla, R. A.; Greenblatt, RB. Clomiphene Citrate in the Management of Anovulatory Uterine Bleeding. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1964;24:863-866.
- (19) American Society for Reproductive Medicine. Medications for inducing ovulation: A guide for patients (2016). Disponible en: <https://www.reproductivefacts.org/news-and-publications/fact-sheets-and-infographics/medications-for-inducing-ovulation/>.
- (20) American Society for Reproductive Medicine. Assisted reproductive technologies: A guide for patients. Birmingham, Alabama. 2015. Disponible en: <https://www.fertilityanswers.com/wp-content/uploads/2016/04/assisted-reproductive-technologies-booklet.pdf>
- (21) Centers for Disease Control and Prevention. Percentages of transfers using frozen or fresh donor embryos that resulted in pregnancies, live births, and single-infant live births, 2013. Disponible en: <https://www.cdc.gov/art/php/national-summary/index.html>.
- (22) Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi Cet al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32:

3147–3197.

- (23) Parikh NI, Cnattingius S, Mittleman MA, Ludvigsson JF, Ingelsson E. Subfertility and risk of later life maternal cardiovascular disease. *Hum Reprod*. 2012;27(2):568-575.
- (24) Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, Rich-Edwards JE, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Menstrual cycle irregularity and risk for future cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(5):2013-2017.
- (25) Dayan N, Filion KB, Okano M, et al. Cardiovascular risk following fertility therapy: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(10):1203-1213.
- (26) Grand'Maison S, Pilote L, Okano M, Landry T, Dayan N. Markers of Vascular Dysfunction After Hypertensive Disorders of Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2016;68(6):1447-1458.
- (27) Birdsall MA, Farquhar CM, White HD. Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization. *Ann Intern Med*. 1997;126(1):32-35.
- (28) Westerlund E, Brandt L, Hovatta O, Wallén H, Ekbom A, Henriksson P. Incidence of hypertension, stroke, coronary heart disease, and diabetes in women who have delivered after in vitro fertilization: a population-based cohort study from Sweden. *Fertil Steril*. 2014;102(4):1096-1102.
- (29) Bachelot A. Polycystic ovarian syndrome. *EMC Medicina*. 2024; Vol 28:1-7.
- (30) Sesmilo G, González-Sastre F. Síndrome de ovario poliquístico y riesgo cardiovascular [Polycystic ovary syndrome and cardiovascular risk]. *Med Clin (Barc)*. 2007;129(8):297-298.
- (31) Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu KP, Zborowski JV, Remsberg KE, et al.. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(11):2414-2421.
- (32) Birdsall MA, Farquhar CM, White HD. Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization. *Ann Intern Med*. 1997;126(1):32-35.
- (33) Guan C, Zahid S, Minhas AS, Ouyang P, Vaught A, Baker VL, et al. Polycystic ovary syndrome: a "risk-enhancing" factor for cardiovascular disease. *Fertil Steril*. 2022;117(5):924-935.
- (34) Volberg VI, Rubilar BA, Aquieri A, Giorgini JC, Seijo M, Álvarez JM, et al. Consenso de Enfermedad Cardiovascular en la Mujer. Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 2021;89 (Suplemento 5):1-191.
- (35) Flynn RW, Macdonald TM, Jung RT, Morris AD, Leese GP. Mortality and vascular outcomes in patients treated for thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(6):2159-2164.
- (36) Organización mundial de la salud (OMS) (2014) - Documentos básicos de la Organización Mundial de la Salud 48 Ed. 2014. Disponible en: <https://apps.who.int/gb/bd/PDF/bd48/basic-documents-48th-edition-sp.pdf?ua=1#page=7>
- (37) McMahon CA, Ungerer JA, Beaurepaire J, Tennant C, Saunders D. Anxiety during pregnancy and fetal attachment after in-vitro fertilization conception. *Hum Reprod*. 1997;12(1):176-182.
- (38) Andrews FM, Abbey A, Halman LJ. Stress from infertility, marriage factors, and subjective well-being of wives and husbands. *J Health Soc Behav*. 1991;32(3):238-253.
- (39) Gameiro S, Boivin J, Dancet E, de Klerk C, Emery M, Lewis-Jones C, et al. ESHRE guideline: routine psychosocial care in infertility and medically assisted reproduction-a guide for fertility staff. *Hum Reprod*. 2015;30(11):2476-2485.
- (40) Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-952.
- (41) Van der Kooy K, Van Hout H, Marwijk H, Marten H, Stehouwer C, Beekman A. Depression and the risk for cardiovascular diseases: Systematic review and meta analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22(6):3-626.
- (42) Giorgini J, Godoy Armando C, Avalos Oddi A, y cols. Consenso de Aspectos Psicosociales en Enfermedad Cardiovascular. *Rev Argent Cardiol* 2022;90 (Suplemento 8):1-93.
- (43) Murck H, Held K, Ziegenbein M, Künzel H, Koch K, Steiger A. The renin-angiotensin-aldosterone system in patients with depression compared to controls--a sleep endocrine study. *BMC Psychiatry*. 2003; 29;3(1): 15.
- (44) Zain MM, Norman RJ. Impact of obesity on female fertility and fertility treatment. *Women's Health (Lond)*. 2008;4(2):183-194.
- (45) Moschos S, Chan JL, Mantzoros CS. Leptin and reproduction: a review. *Fertil Steril*. 2002;77(3):433-444.
- (46) Enríquez-Reyes, R. Obesidad: epidemia del siglo XXI y su relación con la fertilidad. (Obesity: an epidemic of the 21st century and its relation to fertility). *Rev Med Clin Conde*. 2021; 32 (2): 161–165.
- (47) Rodriguez M. Importancia de la salud de la mujer en Latinoamérica. *Rev Soc Argent Diabetes*. 2024; 58 (3): 41-42.

- (48) Thong EP, Codner E, Laven JSE, Teede H. Diabetes: a metabolic and reproductive disorder in women. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(2):134-149.
- (49) McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J.* 2024;45(38):3912-4018.
- (50) Aquieri A, Crosa V, Patiño I, Losada B, Vázquez Blanco M, Páez O, y cols., Consenso de enfermedad cardiovascular y embarazo. *Rev Argent Cardiol* 2023;91 (Suplemento 8):1-172.
- (51) Navaneethabalakrishnan S, Goodlett BL, Lopez AH, Rutkowski JM, Mitchell BM. Hypertension and reproductive dysfunction: a possible role of inflammation and inflammation-associated lymphangiogenesis in gonads. *Clin Sci (Lond).* 2020; 134(24):3237-3257.
- (52) Ribeiro RA, Raineki C, Gonçalves O, Franci CR, Lucion AB, Sanvitto GL. Reproductive dysfunction in female rats with renovascular hypertension. *Am J Hypertens.* 2013;26(1):104-110.
- (53) Timmons D, Montrief T, Koyfman A, Long B. Ovarian hyperstimulation syndrome: A review for emergency clinicians. *Am J Emerg Med.* 2019; 37 (8):1577-1584.
- (54) Diaz Aylón H, Hernandez OL, Nagi T, Cespedes CM. Severe Ovarian Hyperstimulation Syndrome in the Setting of In Vitro Fertilization Treatment. *Cureus.* 2023;15(6):e39939.
- (55) Manau D, Balasch J, Arroyo V, Jiménez W, Fábregues F, Casamitjana R, et al. Circulatory Dysfunction in Asymptomatic in Vitro Fertilization Patients. Relationship with Hyperestrogenemia and Activity of Endogenous Vasodilators. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83 (5): 1489–1493.
- (56) Palomba S, Costanzi F, Nelson SM, Caserta D, Humaidan P. Interventions to prevent or reduce the incidence and severity of ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic umbrella review of the best clinical evidence. *Reprod Biol Endocrinol.* 2023;21(1):67.
- (57) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertil Steril.* 2016;106(7):1634-1647.
- (58) Nastri CO, Teixeira DM, Moroni RM, Leitão VM, Martins WP. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology, staging, prediction and prevention. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(4):377-393.
- (59) Namavar Jahromi B MD, Parsanezhad ME MD, Shomali Z MD, Bakhshai P MD, Alborzi M MD, Moin Vaziri N MD PhD, et al. Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Narrative Review of Its Pathophysiology, Risk Factors, Prevention, Classification, and Management. *Iran J Med Sci.* 2018;43(3):248-260.
- (60) Prakash, A., Karasu, T., & Mathur, R. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology, prevention and management. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine.* 2009; 19(9), 247–252.
- (61) Nelson SM. Prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Thromb Res.* 2017;151 Suppl 1:S61-S64.
- (62) Dayan N, Laskin CA, Spitzer K, Mason J, Udell JA, Wald RM, et al. Pregnancy complications in women with heart disease conceiving with fertility therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(17):1862-1864.
- (63) Henriksson P, Westerlund E, Wallén H, Brandt L, Hovatta O, Ekbom A. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: cross sectional study. *BMJ.* 2013;346:e8632.
- (64) Stewart JA, Hamilton PJ, Murdoch AP. Thromboembolic disease associated with ovarian stimulation and assisted conception techniques. *Hum Reprod.* 1997;12(10):2167-2173.
- (65) Westerlund E, Henriksson P, Wallén H, Hovatta O, Wallberg KR, Antovic A. Detection of a procoagulable state during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization with global assays of haemostasis. *Thromb Res.* 2012;130(4):649-653.
- (66) Henriksson P. Cardiovascular problems associated with IVF therapy. *J Intern Med.* 2021;289(1):2-11.
- (67) Westerlund E, Antovic A, Hovatta O, Eberg KP, Blombäck M, Wallén H, et al. Changes in von Willebrand factor and ADAMTS13 during IVF. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2011;22(2):127-131.
- (68) Chan WS, Dixon ME. The "ART" of thromboembolism: a review of assisted reproductive technology and thromboembolic complications. *Thromb Res.* 2008;121(6):713-726.
- (69) Velez MP, Hamel C, Hutton B, Gaudet L, Walker M, Thuku M, et al. Care plans for women pregnant using assisted reproductive technologies: a systematic review. *Reprod Health.* 2019; 16(1):9.
- (70) Mauricio R, Sharma G, Lewey J, Tompkins R, Plowden T, Rexrode K, et al. Assessing and Addressing Cardiovascular and Obstetric Risks in Patients Undergoing Assisted Reproductive Technology: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.*

2025;151(8):e661-e676.

(71) Zahid S, Hashem A, Minhas AS, Harrington CM, Quesada O, Aggarwal NR, et al. Cardiovascular Complications During Delivery Admissions Associated With Assisted Reproductive Technology (from a National Inpatient Sample Analysis 2008 to 2019). *Am J Cardiol*. 2023;186:126-134.

(72) Dayan N, Lanes A, Walker MC, Spitzer KA, Laskin CA. Effect of chronic hypertension on assisted pregnancy outcomes: a population-based study in Ontario, Canada. *Fertil Steril*. 2016;105(4):1003-1009.

(73) Almasi-Hashiani, A., Oman-Samani, R., Mohammadi, M. et al. Assisted reproductive technology and the risk of preeclampsia: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2019; 19:149.

7. TABLAS Y FIGURAS

Inseminación artificial:

- Inicia en el siglo XIX : Universidad de Cambridge (Walter Heape) → Transferencia de embriones de conejo a ciervo.
- 1944: Miriam Menken y John Rock: Realizan la primera fertilización del óvulo humano fuera del organismo.
- 1er intento de fertilización se realizó 1973 por el Equipo Monsahen.
- Primer embarazo exitoso es 1785 Dr. John Hunter pero no logra llegar al nacimiento (Escocia)

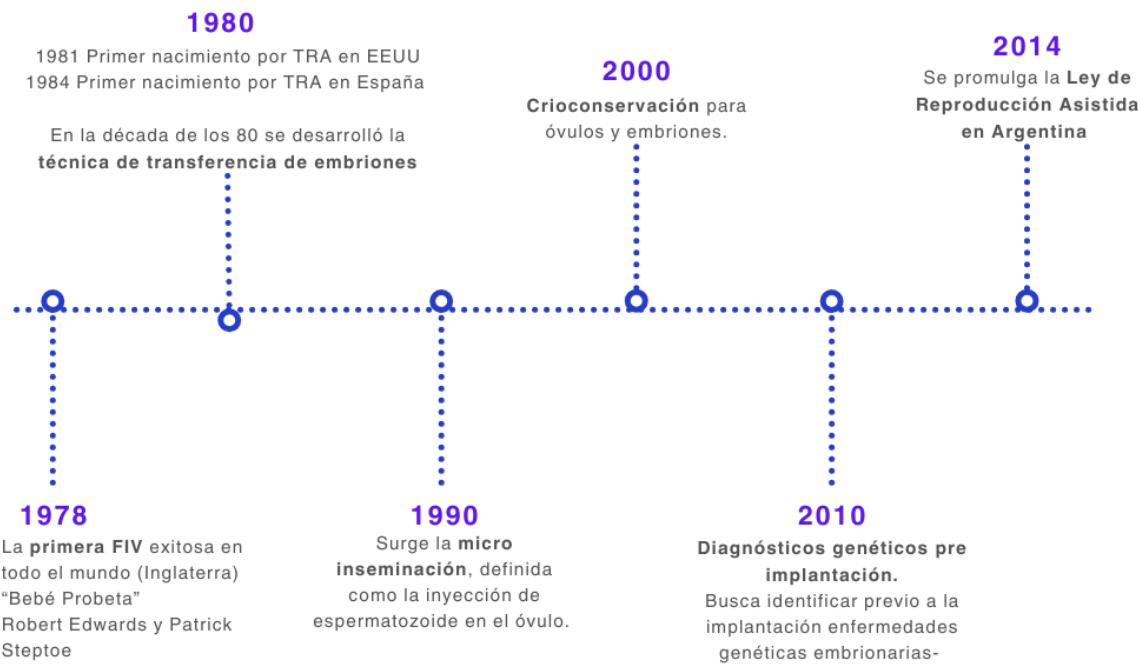


Figura 1. Línea temporal de la historia y evolución de las terapias de reproducción asistida.

Abreviaciones: FIV (Fertilización in vitro) TRA (Técnicas de reproducción asistida)

Fuente: Elaboración propia con base en:

Wang J, Sauer MV. In vitro fertilization (IVF): a review of 3 decades of clinical innovation and technological advancement. Ther Clin Risk Manag. 2006;2(4):355-364.

Mata-Miranda, Mónica Maribel, Vázquez-Zapién, Gustavo Jesús. (2018). La fecundación in vitro: Louise Brown, a cuatro décadas de su nacimiento. Revista de sanidad militar, 72(5-6), 363-365.

Jain M, Singh M. Assisted Reproductive Technology (ART) Techniques. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576409/>.

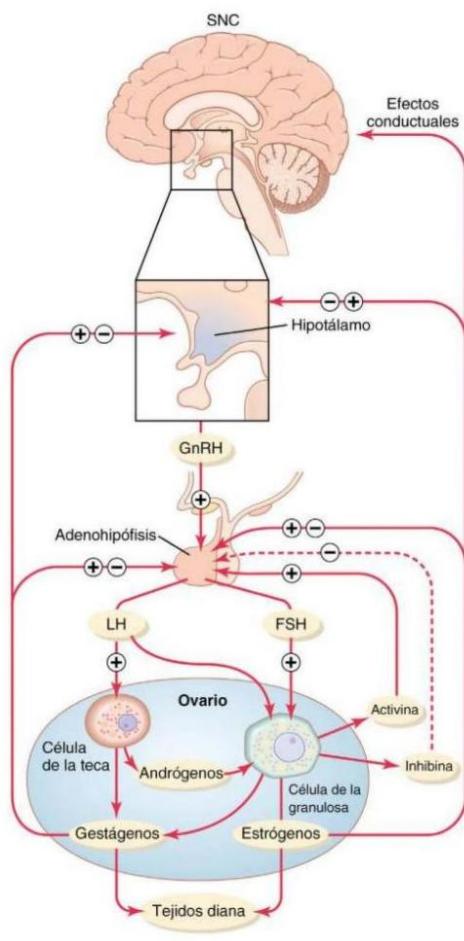


Figura 2. Regulación de retroalimentación del eje hipotalámico-hipofisario-ovárico en las mujeres. Los efectos de estimulación se muestran con el signo (+), y los efectos inhibidores de retroalimentación negativa, con el signo menos (-). Los estrógenos y los gestágenos ejercen efectos de retroalimentación negativos y positivos en la adenohipófisis y el hipotálamo según la fase del ciclo ovárico. La inhibina tiene un efecto de retroalimentación negativo en la adenohipófisis, mientras que la activina se distingue por el efecto contrario, ya que estimula la secreción de hormona foliculoestimulante (FSH) por la adenohipófisis.

Abreviaciones: LH (Hormona Luteinizante) FSH (Hormona Folículo Estimulante) GnRH (Hormona liberadora de gonadotropinas) SNC (Sistema Nervioso Central)

Fuente: Hall J, Hall M. Fisiología femenina antes del embarazo y hormonas femeninas: Regulación del ritmo menstrual femenino: interrelación entre las hormonas ováricas e hipotalámico-hipofisarias. Guyton y Hall Tratado de fisiología médica. 14^a Ed., Elsevier, 2020, P. 1037-1041. Libro electrónico ISBN: 9780323640046

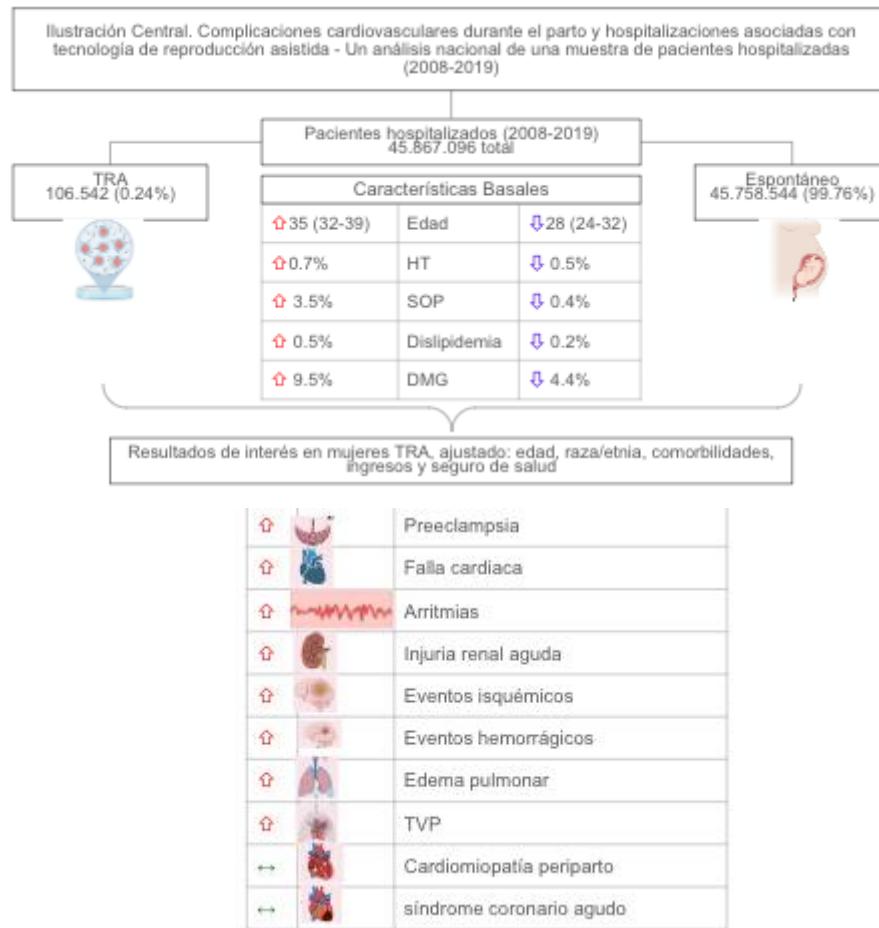


Figura 3. Imagen central. Complicaciones cardiovasculares durante la admisión del parto asociado con las tecnologías de reproducción asistida - Nacional. Análisis de muestra de pacientes hospitalizados (2008-2019).

Abreviaciones: DMG (Diabetes gestacional) HT (Hipertensión arterial) SOP (Síndrome de ovario poliquístico) TRA (Terapias de reproducción asistida) TVP (Trombosis Venosa Profunda)

Fuente: Adaptado, traducido y modificado de Zahid S, Hashem A, Minhas AS, Harrington CM, Quesada O, Aggarwal NR, Shufelt CL, Baker VL, Michos ED. Cardiovascular Complications During Delivery Admissions Associated With Assisted Reproductive Technology (from a National Inpatient Sample Analysis 2008 to 2019). Am J Cardiol. 2023;186:126-134

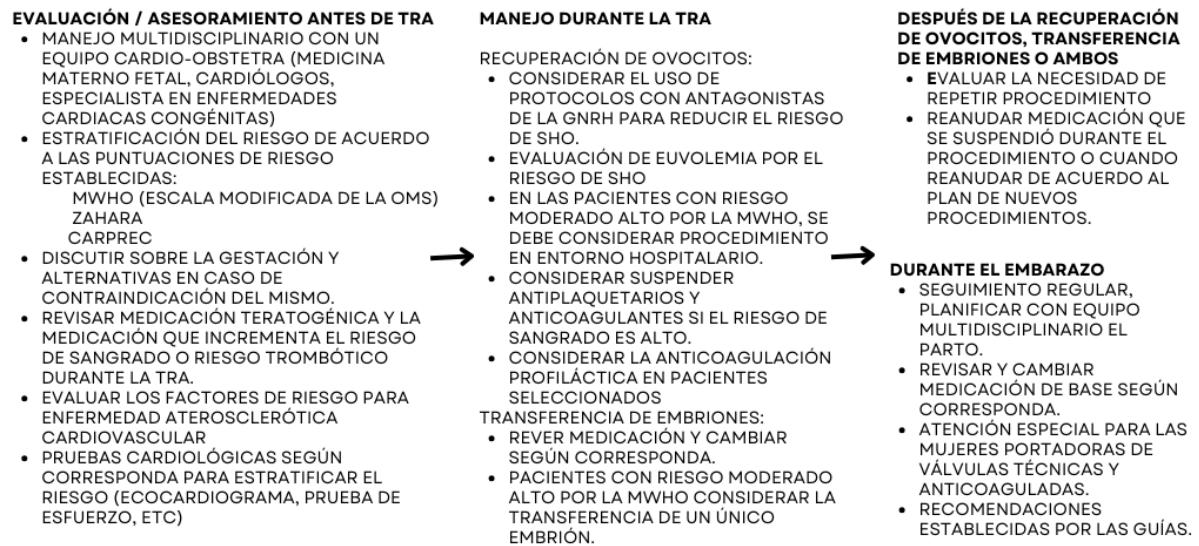


Figura 4. Ruta de atención sugerida para personas con enfermedad cardiovascular sometidas a tecnología de reproducción asistida.

Abreviaciones: GnRH (hormona liberadora de gonadotropina) mWHO (Organización Mundial de la Salud modificada), TRA, (Tecnología de reproducción asistida), SHO (síndrome de hiperestimulación ovárica).

Fuente: Adaptado, traducido y modificado de Mauricio R, Sharma G, Lewey J, Tompkins R, Plowden T, Rexrode K, et al. Assessing and Addressing Cardiovascular and Obstetric Risks in Patients Undergoing Assisted Reproductive Technology: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2025;151(8):e661-e676.

Tabla 1. Clasificación modificada de la OMS del riesgo cardiovascular materno:

Condiciones en las que el riesgo durante el embarazo es de clase I según la OMS	
<ul style="list-style-type: none"> • Estenosis pulmonar leve o menor sin complicaciones • Conducto arterioso persistente • Prolapso de la válvula mitral 	<ul style="list-style-type: none"> • Lesiones simples reparadas con éxito (defecto del tabique auricular o ventricular, conducto arterioso persistente y drenaje venoso pulmonar anómalo) • Latidos ectópicos auriculares o ventriculares aislados
Condiciones en las que el riesgo durante el embarazo es de clase II según la OMS	
<ul style="list-style-type: none"> • Defecto del tabique auricular o ventricular no tratado mediante cirugía 	<ul style="list-style-type: none"> • Tetralogía de Fallot reparada • La mayoría de las arritmias
Condiciones en las que el riesgo durante el embarazo es de clase II-III según la OMS	
<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia ventricular izquierda leve • Miocardiopatía hipertrófica • Enfermedad cardíaca valvular nativa o tisular no considerada clase I o IV de la OMS • Síndrome de Marfan sin dilatación aórtica • Aorta <45 mm en enfermedad aórtica asociada con enfermedad de la válvula aórtica bicúspide 	
Condiciones en las que el riesgo durante el embarazo es de clase III según la OMS	
<ul style="list-style-type: none"> • Válvula mecánica • Ventrículo derecho sistémico • Circulación de Fontan • Cardiopatía cianótica (no reparada) 	<ul style="list-style-type: none"> • Otras cardiopatías congénitas complejas • Dilatación aórtica de 40 a 45 mm en el síndrome de Marfan • Dilatación aórtica de 45 a 50 mm en la enfermedad aórtica asociada con válvula aórtica bicúspide
Condiciones en las que el riesgo durante el embarazo es de clase IV según la OMS	
<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión arterial pulmonar de cualquier causa • Disfunción ventricular sistémica grave (fracción de eyección del ventrículo izquierdo <30%, clase III-IV de la New York Heart Association NYHA); • Miocardiopatía periparto previa con cualquier deterioro residual de la función ventricular izquierda • Estenosis mitral grave • Estenosis aórtica sintomática grave • Síndrome de Marfan con aorta dilatada >45 mm • Dilatación aórtica >50 mm en enfermedad aórtica asociada con válvula aórtica bicúspide; • Coartación grave nativa 	
Clase de riesgo	Riesgo de embarazo
I	No se detecta un aumento del riesgo de mortalidad materna y no se detecta un aumento leve de la morbilidad.

II	Pequeño aumento del riesgo de mortalidad materna o aumento moderado de la morbilidad.
III	Riesgo significativamente mayor de mortalidad materna o morbilidad grave.
IV	Riesgo extremadamente alto de mortalidad materna o morbilidad grave; embarazo contraindicado

Abreviaciones: NYHA (*New York Heart Association*)

Fuente: Adaptado, traducido y modificado de European Society of Gynecology (ESG); Association for European Paediatric Cardiology (AEPC); German Society for Gender Medicine (DGesGM); Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, Gibbs JS, Gohlke-Baerwolf C, Gorenek B, Iung B, Kirby M, Maas AH, Morais J, Nihoyannopoulos P, Pieper PG, Presbitero P, Roos-Hesselink JW, Schaufelberger M, Seeland U, Torracca L; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2011;32(24):3147-3197.

Tabla 2. Clasificación de los síntomas del SHO:

Etapa del SHO	Características clínicas	Características de laboratorio
Leve	Distensión / Malestar abdominal Náuseas Vómitos Disnea leve Diarrea Ovarios agrandados	Sin modificaciones importantes.
Moderado	Características leves Evidencia ecográfica de ascitis	Hematocrito >41% Recuento elevado de glóbulos blancos >15000 ml
Severo	Características leves y moderadas Evidencia de ascitis clínica Náuseas y vómitos incoercibles Dolor abdominal severo Disnea severa Oliguria /anuria Síncope Aumento rápido de peso * Trombosis venosa Presión arterial baja PVC baja Hidrotórax Derrame pleural	Hematocrito >55% Recuento elevado de glóbulos blancos >25000 ml Creatinina >1.6 mg/dl ClCr: <50 ml/min Sodio sérico < 135 mEq/L Potasio sérico > 5 mEq/L Enzimas hepáticas elevadas
Crítico	Anuria / IRA Arritmia Tromboembolia Derrame pericárdico Hidrotórax masivo Trombosis arterial	Empeoramiento de los laboratorios

	SDRA Septicemia	
--	--------------------	--

* más de 1 Kg en 24 horas

Abreviaciones: PVC: Presión venosa central CICr: Clearance de creatinina
 IRA:Insuficiencia renal aguda SDRA: Síndrome de dificultad respiratoria del adulto

Fuente: Adaptado, traducido de Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. Fertil Steril. 2016;106(7):1634-1647.

Nota: La clasificación propuesta fue adaptada de Navot D, Bergh PA, Laufer N (Síndrome de hiperestimulación ovárica en nuevas tecnologías reproductivas : prevención y tratamiento. Fertil Steril 1992;58:249-61). Condiciones de uso: Fiedler K, Ezcurra D (Predicción y prevención del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO): la necesidad de un tratamiento individualizado, no estandarizado. Reprod Biol Endocrinol 2012;10:32. © 2012 Fiedler y Ezcurra; licenciataria BioMed Central Ltd. Este trabajo está licenciado bajo una Licencia Genérica Creative Commons Atribución 2.0: <http://creativecommons.org/licenses/by/2.0> . Se atribuye a Klaus Fiedler y Diego Ezcurra, y la versión original se puede encontrar en <http://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7827-10-32#CR9>).

Tabla 3. Cambios informados en los factores hemostáticos y en los ensayos hemostáticos globales durante los embarazos espontáneos y los embarazos posteriores a la fertilización in vitro (FIV):

	Embarazo Espontáneo	FIV
Factores de la coagulación (Procoagulantes)		
Fibrinógeno	↑	↑
Factor V	↑	↑
Factor VIII	↑	↑
Factor IX	↑	↑
FVW	↑	↑
ADAMTS 13	↓	↓
Inhibidores de la coagulación		
Antitrombina	↓	↓
Proteína S	↓	↓
Proteína C	-	↓
Resistencia a la Proteína C adquirida	↑	↑
Inhibidor de la vía del Factor Tisular	↑	
Factores Fibrinolíticos		
TPA	↓	↓
PAI - 1	↑	↑
PAI - 2	↑	
Plasminógeno	↑	↑
Alfa 2 Antiplasmina	↑	
Hemostasia		
Agregación plaquetaria	↑	
Microvesículas	↑	↑
Ensayos Globales		
Dímero D	↑	↑
Tromboelastografía	↑	↑

Trombina Endógena

↑

↑

Abreviaciones: FIV: Fertilización in Vitro FWV: Factor de Von Willebrand TPA: Activador tisular del plasminógeno PAI Inhibidor del activador del plasminógeno

Fuente: Adaptado, traducido y modificado de Henriksson P. Cardiovascular problems associated with IVF therapy. J Intern Med. 2021;289(1):2-11.

8. AGRADECIMIENTOS

Aprovecho este espacio para expresar mi más sincero agradecimiento, en primer lugar, a mi hospital de formación y a todo el equipo de trabajo que ha sido parte fundamental de mi crecimiento profesional y personal.

Quiero extender un agradecimiento especial a quienes confiaron en mí y me motivaron a adentrarme en este tema innovador dentro del eje de salud de la mujer y el corazón. Su respaldo me llevó a trabajar junto a una persona que se convirtió en mi soporte durante la construcción de esta investigación. Para ella, una mención especial, pues las palabras se quedan cortas para expresar mi gratitud.

A mis compañeros de año, gracias por ser parte de este camino. Día a día, compartimos conocimientos y habilidades, apoyándonos mutuamente para hacer que el proceso de investigación fuera más llevadero y enriquecedor.

Por último, pero no menos importante, deseo expresar mi más profunda gratitud a mi pilar fundamental: mi familia. A ellos, gracias por su comprensión, paciencia, amor y compañía incondicional durante este proceso.