

# La reproducción asistida en el siglo XXI

BUENAVENTURA COROLEU, MONTSERRAT BOADA Y PEDRO N. BARRI

Servicio de Medicina de la Reproducción. Departamento de Obstetricia, Ginecología y Reproducción. USP-Institut Universitari Dexeus. Barcelona. España.

## Puntos clave

- El desarrollo de las técnicas de reproducción asistida (TRA) ha sido fundamental para incrementar las posibilidades de embarazo en los tratamientos de las parejas estériles.
- La eficacia de la inseminación artificial está relacionada con la edad de la mujer y el número de espermatozoides con movilidad progresiva inseminados.
- La fecundación *in vitro* (FIV) fue lo que impulsó el desarrollo de todas las TRA.
- La incorporación de los tratamientos inductores de la ovulación supuso una gran ventaja en la FIV, ya que la obtención de un número mayor de ovocitos supuso un incremento en la eficacia de la técnica.
- En la estimulación ovárica para FIV, uno de los mayores avances ha sido la incorporación de los análogos de la GnRH, para evitar los efectos deletéreos de la secreción endógena de LH.
- La edad de la mujer y la calidad embrionaria son los dos factores más importantes en el éxito de la FIV.
- La congelación de embriones en un ciclo de FIV tiene como función conservar para ciclos posteriores embriones que no van a ser transferidos en el ciclo en fresco.
- El desarrollo de la vitrificación ha cambiado el pronóstico de la congelación de ovocitos. Las tasas de embarazo han mejorado y esto ha sido importante para incorporar el concepto de preservación de la fertilidad; útil para pacientes oncológicas o con deseo de posponer la maternidad.
- La donación de ovocitos es la TRA con mayor eficacia. Si analizamos los resultados del Registro SEF del año 2007, la tasa de embarazo por ciclo alcanzó el 46,7%, mientras que por transferencia fue del 50,7%.
- El diagnóstico genético preimplantacional tiene como objetivo final la transferencia en el útero de embriones genéticamente normales para determinadas enfermedades genéticas.
- Las TRA no están exentas de complicaciones como el embarazo múltiple y la hiperestimulación ovárica.



Ilustración: Roger Ballabre

En este momento, según los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que en el mundo hay unos 80 millones de parejas con problemas de fertilidad que les impiden tener los hijos que desean. En nuestro país un 16% de las parejas en edad de tener descendencia se ven afectadas por problemas de fertilidad. La medicina de la reproducción tradicional, más próxima en muchas ocasiones a la alquimia, poco podía hacer para resolver la mayoría de los casos tributarios de tratamientos médicos o quirúrgicos convencionales. Durante las últimas dos décadas, y gracias a la consolidación de las técnicas de reproducción asistida (TRA), fundamentalmente la fecundación *in vitro* (FIV), la situación ha cambiado radicalmente. Disponemos ya de potentes medios de diagnóstico, los resultados mejoran y esto acaba repercutiendo en el éxito de todas las TRA<sup>1</sup>. A partir de este momento, pasamos a englobar todas estas posibilidades terapéuticas bajo el epígrafe de TRA, gracias a las cuales cada día son más los casos de esterilidad que afortunadamente se resuelven.

## Inseminación artificial

La inseminación artificial es el procedimiento que tiene como fin depositar el semen en el interior del útero con el fin de facilitar el encuentro entre los espermatozoides y el ovocito sin contacto sexual. Dividiríamos la inseminación artificial según la procedencia de la muestra espermática en: inseminación de la pareja, cuando el espermatozoide es de la propia pareja, y de donante, cuando se utiliza semen de banco. Actualmente, y gracias a las técnicas de lavado seminal y capacitación espermática, es posible eliminar el plasma seminal y concentrar reducidos volúmenes de espermatozoides provistos de movilidad progresiva e inyectarlos en el interior de la cavidad uterina. Hoy ya no se discute la aplicación de protocolos de estimulación de la ovulación en pacientes sometidas a inseminación artificial.

Entre las indicaciones más frecuentes de la inseminación con semen de la pareja, como indican Buxaderas et al<sup>2</sup> en una revisión reciente (2009), estarían: factor masculino leve o moderado, esterilidad sin causa aparente y parejas serodiscordantes en las que el varón es VIH positivo. En la inseminación artificial con semen de banco vemos un aumento significativo en los últimos años en mujeres sin pareja masculina que deciden llevar adelante un proyecto de familia a través de la inseminación de donante.

Debemos considerar que el mejor pronóstico de esta sencilla técnica se da en mujeres con edad < 37 años y que realizan la inseminación con más de 2,4 millones de movilidad progresiva.

## Fecundación *in vitro*

La FIV fue el detonante que impulsó el desarrollo de todas las hoy llamadas TRA. Aunque la indicación inicial para efectuar un ciclo de FIV fueron los problemas de las trompas, en la actualidad podemos admitir que casi todas las causas de esterilidad son candidatas a esta técnica o sus variantes.

Los primeros éxitos de la FIV se realizaron en ciclos espontáneos o naturales y así se consiguió el nacimiento de Louise Brown. La incorporación de la estimulación ovárica mediante gonadotropinas supuso una ventaja importante, ya que la obtención de un número mayor de ovocitos suponía un incremento en la eficacia de la técnica.

En los últimos 20 años hemos visto un cambio radical en el tipo de gonadotropinas, se han incorporado las recombinantes y/o las ultrapurificadas<sup>3</sup>. Las tendencias actuales se encaminan a seguir protocolos menos agresivos, más suaves y probablemente con un menor consumo de gonadotropinas, que simplificará también la monitorización de estos ciclos, y así permitirá reducir el número de extracciones de sangre para determinaciones hormonales, con mayor relevancia a la monitorización ecográfica del crecimiento folicular. El desarrollo de nuevos productos con una vida media más prolongada evitará el inconveniente de la administración diaria de producto.

Uno de los mayores avances en el terreno de los protocolos de estimulación para FIV fue la incorporación de los análogos de la GnRH (gonadoliberina) para evitar los defectos deletéreos de la secreción endógena de LH (lutropina). Hay dos tipos de análogos utilizados en reproducción asistida como cotratamiento a la estimulación ovárica: los agonistas de la GnRH (que necesitan un periodo largo de inhibición hipofisaria) y los antagonistas (en que el bloqueo hipofisario es inmediato). En la actualidad, cada vez más se utilizan los antagonistas de la GnRH en FIV ya que son más cómodos, hay una mayor tolerabilidad por la paciente, menor coste y menor riesgo de hiperestimulación ovárica<sup>4,5</sup>.

No hay que olvidar que paralelamente a la incorporación de nuevos fármacos y nuevos protocolos, el laboratorio de biología de la reproducción ha evolucionado notablemente (nuevos medios de cultivo embrionario, máximo control de calidad en los procedimientos, nuevos sistemas de micromanipulación). Se ha pasado de la alquimia ancestral al rigor basado en la evidencia científica. Gracias a este rigor, se consiguen tasas de implantación y embarazo que superan el rendimiento reproductivo natural de nuestra especie.

Con más de dos millones de niños nacidos en el mundo tras un ciclo de FIV, sabemos cuáles son las variables importantes para el éxito final del proceso. En este sentido, la edad de la paciente es fundamental para hacer una estimación de las expectativas de éxito que puede tener determinada paciente. Analizando nuestros datos correspondientes al año 2007, vemos que por debajo de los 35 años las tasas de embarazo clínico por punción superan el 48%, quedan en alrededor del 37% hasta los 39 años y caen bruscamente por encima de los 40 años. Esta evidencia es clínicamente importante, puesto que la media de edad de las pacientes que acuden a nuestros hospitales para someterse a TRA aumenta sin cesar, y la media de edad de las pacientes que tratamos con FIV en nuestro servicio en el año 2007 superó los 37 años.

## Técnicas afines o complementarias a la fecundación *in vitro*

### Criobiología

La criobiología ha sido una de las mejoras complementarias más importantes en las TRA y la FIV en especial. La criopreservación se realiza en gametos (espermatozoides y ovocitos), cigotos y embriones. Esta especialidad también abarca en la actualidad al tejido germinal (testículo y ovario).

La congelación de embriones tiene como función conservar para ciclos futuros los embriones que no serán transferidos en el ciclo de FIV en fresco<sup>6</sup>. Gracias a esta técnica, la decisión del número de embriones a transferir puede adecuarse a las características particulares de cada caso (edad de la mujer, antecedentes personales, embriones disponibles y calidad de ellos) y ofrece al mismo tiempo a la pareja la posibilidad de realizar nuevos intentos sin necesidad de someterse de nuevo a un proceso completo de FIV.

El desarrollo de la vitrificación ha cambiado el pronóstico de la congelación de ovocitos. Esta nueva técnica ha demostrado que puede utilizarse con éxito en la clínica diaria. En los últimos 5 años la técnica ha sufrido una serie de modificaciones que han hecho mejorar las tasas de niños nacidos vivos en casa por ovocito criopreservado, por lo que se ha constituido en la técnica de elección para este fin<sup>7</sup>.

La vitrificación de ovocitos ha sido importante para incorporar el concepto de "preservación de la fertilidad". Pacientes oncológicas pueden preservar su fertilidad mediante la vitrificación de ovocitos antes de realizar tratamientos radioquimioterápicos que pueden producir fallo ovárico prematuro y dejar a la paciente estéril.

Este método también abre la posibilidad de planificar la maternidad y posponerla hasta el momento deseado. Dejando de lado los problemas éticos que ello pueda suscitar, la congelación preventiva de ovocitos antes de los 35 años evitaría los efectos deletéreos de la edad femenina en la calidad ovocitaria, aunque la maternidad se produjera en edades más avanzadas.

### Donación de ovocitos

Desde que hace más de una década obtuvimos los primeros embarazos tras donación anónima de ovocitos, la demanda de esta alternativa terapéutica se ha incrementado notablemente. Es evidente que el progresivo aumento de la media de edad de las pacientes que necesitan someterse a TRA comporta que sean cada día más numerosos los casos que hay que tratar con esta técnica. Clásicamente las indicaciones de la donación de ovocitos se han utilizado para pacientes con fallo ovárico, pero en estos momentos, pacientes con fallos repetidos de FIV se benefician de este procedimiento. Si analizamos los resultados del Registro de la Sociedad Española de Fertilidad en el año 2007, la tasa de embarazo por ciclo alcanzó el 46,7%, mientras que por transferencia fue del 50,7%<sup>8</sup>.

## Diagnóstico genético preimplantacional

El diagnóstico genético preimplantacional (DGP) consiste en el análisis genético de los embriones en estados tempranos de su desarrollo *in vitro*, con el objetivo final de poder transferir los embriones diagnosticados como sanos para el estudio genético realizado. Desde su primera aplicación clínica en 1990, el DGP se ha consolidado y afianzado. En las recopilaciones periódicas elaboradas por el PGD Consortium de la ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) queda reflejado que el número de DGP aumenta cada año y que los grupos de pacientes en los que el DGP se ofrece como una posibilidad diagnóstica se han ampliado hasta indicaciones que eran inimaginables en sus inicios<sup>9</sup>. En España la aplicación clínica de DGP está regulada por la Ley 14/2006 sobre Técnicas de Reproducción Humana Asistida y el primer embarazo con el nacimiento de dos niñas sanas tras la aplicación de DGP se obtuvo en 1993. Las indicaciones para realizar un DGP serían en: parejas con elevado riesgo genético (enfermedades monogénicas y anomalías cromosómicas numéricas o estructurales), parejas con riesgo incrementado de generar embriones aneuploides (edad avanzada, meiosis espermática alterada, abortos de repetición, etc.) y otras indicaciones (predisposición al cáncer de origen genético y DGP con finalidad terapéutica para terceros, DGP-HLA).

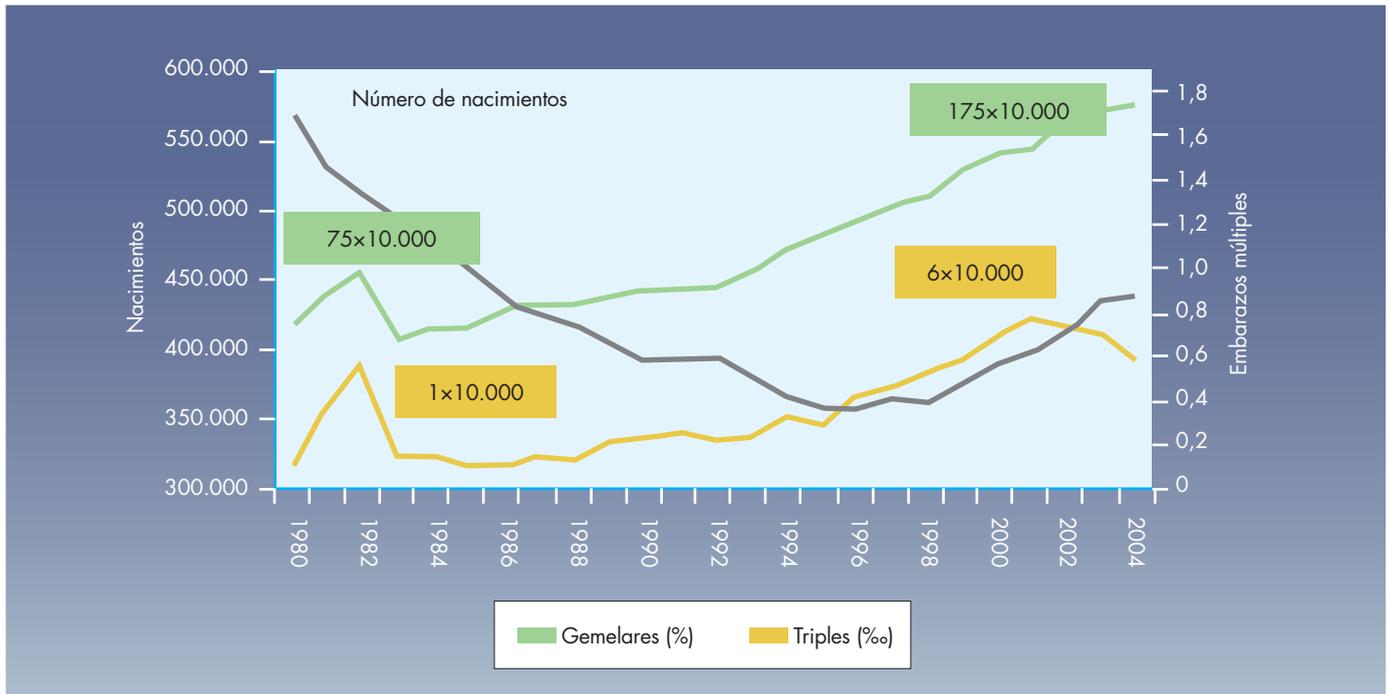
En estos casos, es posible biopsiar el embrión precoz y extraer uno o dos blastómeros, que se analizarán mediante técnicas diferentes: FISH, CGH y PCR. Con estas técnicas es habitual obtener tasas de alrededor del 35% de embarazos por transferencia.

## Complicaciones de las técnicas de reproducción asistida

Es indudable que gracias a la alta eficacia de las TRA se han resuelto numerosos casos de esterilidad, pero no hay que olvidar que estas técnicas no están exentas de posibles complicaciones. Destacaríamos:

### Embarazo múltiple

Según datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística (INE), en los últimos 30 años, la tasa de partos múltiples ha ido en aumento. Las TRA han supuesto un factor decisivo (fig. 1). El embarazo múltiple es la complicación más frecuente tras la aplicación de TRA, por lo que es necesario adoptar medidas para reducir su incidencia. En el ámbito de IAC, IAD o simplemente en inducción de la ovulación, hemos logrado identificar los factores de riesgo que se asocian al establecimiento de un embarazo múltiple. Sabemos que el riesgo será significativamente más elevado si la paciente tiene menos



**Figura 1.** Nacimientos y partos múltiples en España (1980–2004). Fuente: Instituto Nacional de Estadística. Gráfica: Cedida por la Dra. Rosa Tur (USP-Institut Universitari Dexeus).

de 32 años y si la respuesta ovárica a la estimulación es alta (estradiol > 860 pg/ml y más de 4 folículos mayores de 10 mm)<sup>10</sup>.

En FIV la prevención de los embarazos múltiples radica en la limitación del número de embriones en la transferencia y el dilema se plantea en cómo hacerlo sin que repercuta de forma significativa en las tasas generales de embarazo. La edad, el número de embriones y la calidad de los embriones transferibles determinarán la probabilidad de embarazo y la incidencia de embarazo múltiple<sup>11</sup>. En mujeres jóvenes con embriones de buena calidad, se pueden plantear transferencias selectivas de 1 o 2 embriones. Tan sólo en casos excepcionales se podrían autorizar transferencias de 3 embriones: edad superior a 40 años, repetidoras y sin embriones de óptima calidad.

### Hiperestimulación ovárica

El síndrome de hiperestimulación ovárica es una complicación iatrogénica derivada de la administración exógena de gonadotropinas en las TRA. Tras la administración de la gonadotropina coriónica HCG, para producir la descarga ovulatoria y maduración final de los ovocitos, se produce el incremento de un factor de crecimiento vascular derivado del endotelio (VEGF). El VEGF es liberado por los folículos tras la ovulación y se relaciona directamente con un incremento de la permeabilidad vascular y el inicio de la cascada de acontecimientos que caracterizan el cuadro. Todo ello produce un desequilibrio entre los factores proangiogénicos y antiangiogénicos y da lugar a diferentes síntomas que van desde una leve distensión abdominal y ascitis hasta el ingreso hospitalario con hidrotórax,

hemoconcentración, oliguria y, en casos excepcionales, tromboembolia, incluso se puede llegar al fallo multiorgánico, según la severidad del cuadro. Si revisamos el registro europeo de técnicas de reproducción asistida, publicado por la ESHRE, en 2005 se registró un 1,3% de ciclos de estimulación con síndrome de hiperestimulación ovárica<sup>12</sup>.

## Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis  
 ■ Epidemiología

1. Speroff L, Fritz M. Técnicas de reproducción asistida, en endocrinología ginecológica clínica y esterilidad. 2.ª ed. Madrid: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 1215-74.
2. Buxaderas R, Coroleu B. Inseminación artificial conyugal (IAC) en fundamentos de reproducción. Bajo Arenas JM, Coroleu B, editores. Madrid: SEGO; 2009. p. 211-4.
3. Daya S. Gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles. Cochrane Database Syst Rev. 2007;18(1):CD001299.
4. ●● Kolibianakis EM, Collins J, Tarlatzis BC ET AL. Among patients treated for IVF with gonadotrophins and GnRH analogue used? A systematic review and meta-analysis. Hum Reprod. 2006;12:651-71.
5. ●● Al-Inany H, Abou-Setta AM, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; CD001750.
6. Trounson A, Mohr L. Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eight-cell embryo. Nature. 1983;305:707-9.
7. ●● Fuller B, Paynter S. Fundamentals of cryobiology in reproductive medicine. Reprod BioMedicine Online. 2004;9:680-891.

8. Cabello Y, Gómez JL, Castilla JA, Hernández J, Marqueta J, Vidal E, et al. Registro FIV-ICSI de la Sociedad Española de Fertilidad. Año 2007. Revista Iberoamericana de Fertilidad (RIF). 2009;26 Supl 3:9-33.
9. Goossens V, Harton G, Moutou C, Scriven PN, Traeger-Synodinos J, Sermon KD, et al. ESHRE PGD consortium data collection VIII: cycles from January to December 2005 with pregnancy follow-up to October 2006. Hum Reprod. 2008;23:2629-45.
10. ●● Tur R, Barri PN, Coroleu B, et al. Risk factors for high-order multiple implantation after ovarian stimulation with gonadotrophins: evidence from a large series of 1878 consecutive pregnancies in a single centre. Hum Reprod. 2001;1-6:124-9.
11. ● Tur R, Coroleu B, Torelló MJ, Boada M, Veiga A, Barri PN. Prevention of multiple pregnancy following IVF in Spain. Reprod Biomed Online. 2006;13:856-63.
12. Andersen N, Goossens V, Bhattacharya S, Ferraretti AP, Kupka MS, De Mouzon J, et al; European IVF-monitoring (EIM) Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology and intrauterine inseminations in Europe, 2005: results generated from European registers by ESHRE: ESHRE. The European IVF Monitoring Programme (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Hum Reprod. 2009;24:1267-87.