

FERTILIZACIÓN ASISTIDA **TÉCNICAS y CONCEPTOS MODERNOS**

El tratamiento de la esterilidad mediante la ***Reproducción ó Fertilización Asistida*** es una de las áreas de la medicina moderna en las que se ha registrado un mayor progreso.

Estas técnicas de tratamiento se conocen en general como técnicas de ***"Fertilización Asistida"***

Esta denominación incluye:

1) De baja complejidad:

- ***Inseminación Artificial Intrauterina***

2) De alta complejidad:

- ***GIFT*** (Transferencia Intratubaria de Gametas (óvulos y espermatozoides), (en general en desuso)
- ***FIV*** (Fertilización In Vitro)
- ***ICSI*** (Inyección Intracitoplasmática de espermatozoides)

● FERTILIZACION IN VITRO (FIV) y SUS VARIANTES

Desde el nacimiento del primer "bebé de probeta" en 1978 (Louise Brown, que nació en Gran Bretaña bajo el cuidado de los pioneros Edwards y Steptoe), se han realizado avances impresionantes tanto en la investigación y el diagnóstico de la esterilidad como en el desarrollo de procedimientos terapéuticos.

Durante las últimas dos décadas la Fertilización In Vitro (FIV) y sus variantes se convirtieron en el tratamiento de elección para la patología tubaria irreparable, fallas de éxito en Inseminación Intra Uterina (IIU), trastornos severos masculinos, endometriosis, factores cervicales e inmunológicos, así como la esterilidad sin causa aparente sin resultados satisfactorios con estimulación de la ovulación y/o IIU.

Los pasos clásicos de la FIV incluyen:

1) ***Inducción de la ovulación,***

- Se utilizan medicamentos (gonadotrofinas, análogos GnRh, antagonistas del GnRh) que permiten estimular el desarrollo de múltiples folículos y optimizar el crecimiento endometrial.

2) ***Monitoreo hormonal y ecográfico del desarrollo folicular y endometrial,***

- Se realizan determinaciones hormonales de estradiol y eventualmente de LH para determinar el grado de maduración folicular y la aproximación a la fecha ovular
- Se realizan ecografías ginecológicas transvaginales seriadas para evaluar el reclutamiento folicular (números de folículos desarrollados) y su tamaño

3) **Recuperación de ovocitos mediante punción ecográfica transvaginal,**

- La punción folicular por ecografía transvaginal es un procedimiento que se hace con anestesia local ó una inducción general superficial muy suave que permiten la recuperación inmediata e indolora. Mediante la ecografía con transductor vaginal se punzan a través del fondo de saco vaginal los folículos y se aspiran los óvulos. Los riesgos, pocos frecuentes, que con ella se pueden tener son fundamentalmente: la infección y la hemorragia.

4) **Fertilización in Vitro de un óvulo maduro por espermatozoides capacitados**

- La fertilización es un proceso por el cuál las gametas femeninas (óvulos) y masculinas (espermatozoides) se unen para formar un embrión ó cigote. Este comienza cuando el espermatozoide contacta la membrana superficial del óvulo ("oolema") y penetra hasta que el material genético del espermatozoide y del óvulo se mezclan y se reduplican como cigote iniciándose la primera división en dos células. In vivo, la fertilización ocurre en la porción ampular de la trompa de Falopio, habitualmente dentro del día postovulación y se completa su duplicación dentro de las 24 horas.

5) **Transferencia de embriones.**

- Sin anestesia con estrictas normas de asepsia, se coloca intraútero por vía vaginal una cánula descartable para la transferencia de los embriones obtenidos in vitro dentro de las 48-72 hs. posteriores a la fertilización. La disponibilidad reciente de medios de cultivos especiales ha permitido la división de embriones hasta la etapa de blastocisto, lo que permite la selección de embriones de mayor calidad. Existen publicaciones donde los resultados obtenidos sea transfiriendo a las 72 hs. ó transfiriendo en estado de blastocisto (5 días), son iguales. Todavía no se ha determinado completamente todo el valor del cultivo de blastocistos. Si bien su valor potencial en reducir la gestación múltiple en mujeres en riesgo es casi seguro, no hay suficientes datos satisfactorios sobre los resultados de la criopreservación en el estadio de blastocisto.

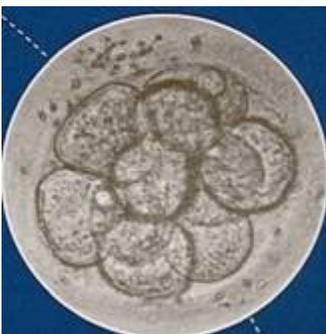
Mundialmente, se prevé lograr una reducción de las tasas de embarazo múltiple mediante la transferencia de menor cantidad de embriones pero de calidad superior.



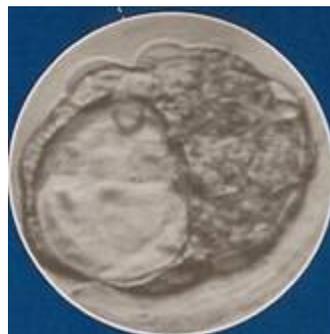
24 hs.: Embrión con
2 pronucleos



48-72-hs.: Embrión
multicelular



72 hs.: Embrión
multicelular



5 días: Blastocisto

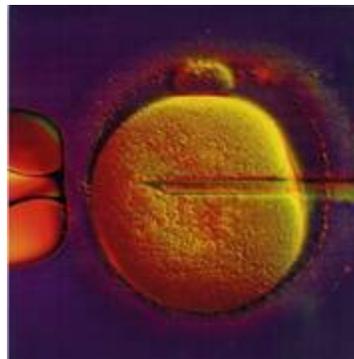
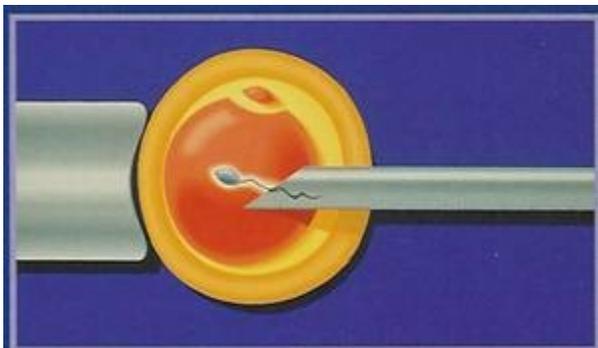
EMBARAZOS de FIV en MAYORES de 35 AÑOS

La fertilidad disminuye con la edad. A partir de los 35 años, especialmente después de los 40 años, la capacidad biológica de embarazo se ve afectada. Existiría una disminución del grado de vascularización del ovario, una reducción de la capacidad de respuesta ovárica a las gonadotrofinas, una disminución en la reserva de folículos ováricos, una reducción de la receptividad uterina, un aumento en la tasa de aneuploidías en los ovocitos y una degeneración ovocitaria.

Aneuploidía es la pérdida ó ganancia de uno ó dos cromosomas. En un ser humano normal, todas las células excepto las células germinales (ovocito y espermatozoide) tienen 46 cromosomas. Sin embargo, a veces pueden ocurrir situaciones erróneas durante la formación de una célula germinal ó alrededor de la fertilización, lo que produce en cada célula 44, 45, 47 o 48 cromosomas. Un embrión con solo 44 cromosomas nunca puede sobrevivir un embarazo completo y en su camino se produce un aborto espontáneo. La mayoría de los embriones con 45, 47, 48 cromosomas también se pierden pero algunos ejemplos de aneuploidía pueden sobrevivir y producir los conocidos Síndrome de Down, Turner, Klinefelter u otras alteraciones genéticas relacionadas (XYY).

En mujeres mayores de 40 años se ha observado un aumento de las tasas de abortos espontáneos, que van del 15% al 33,2% luego de las concepciones naturales y embarazos con FIV e ICSI, lo que resulta en tasas muy decepcionantes tanto de embarazos en curso como de partos (embarazos de término). El efecto de la cronología materna es significativo, con tasas de implantación que van de menos del 5% en mujeres mayores de 40 años de edad al 15,2% en mujeres entre los 35 y 39 años.

● ICSI (Inyección Intracitoplasmática de un espermatozoide)



Desde el exitoso nacimiento de Louise Brown en 1978, se puede decir que el ICSI es el avance más significativo en las técnicas de Reproducción Asistida.

Consiste en la inyección de un solo espermatozoide en el citoplasma de un ovocito. Su indicación absoluta es un factor masculino severo. Otras indicaciones pueden ser fracasos previos de FIV, factor inmunológico, etc. Muchos médicos a nivel mundial indican ICSI en todos los ciclos de FIV, saltando alguna selección natural. Existen pocos datos que comparen FIV con ICSI en casos de factor no masculino.

La incidencia de anomalías cromosómicas en hombres infértiles varía entre el 5,8% y el 13,7% comparado con el 0,38% en recién nacidos masculinos fenotípicamente normales. Existe una preocupación relacionada con la técnica ICSI en sí y con el uso de espermatozoides de varones con cromosomas anormales debido a su potencial impacto sobre la descendencia a largo plazo. Grandes estudios de seguimiento conducidos por el Grupo Belga (creador del ICSI) y la Universidad Cornell (EE.UU) que incluyeron más de 4.000 niños generados por ICSI, revelaron una incidencia **SIMILAR** de malformaciones mayores y menores entre los bebés obtenidos por FIV y la población general.

Las tasas de embarazo clínico promedian el 35% y las tasas de nacimiento promedian los 29%-30%.

● CRIOPRESERVACION de EMBRIONES

La criopreservación ó congelamiento de embriones aumenta el potencial acumulado de embarazos luego de una única recuperación de ovocitos y disminuye el riesgo de gestaciones múltiples. Los resultados del descongelamiento de embriones suelen ser promisorios. Embriones congelados en estadio de 2 pronúcleos (muy incipientes) sobreviven al descongelamiento en cerca del 90%. La tasa de implantación está cerca

del 21% con tasas totales de embarazo clínico cercana al 40% y la de recién nacidos vivos del 36%. (Fertility and Sterility N° 73, pp.767)

● **DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTATORIO (PGD)**

Hace ya más de una década que se logró la primera aplicación clínica del PGD usando FIV. Se realizó biopsia de embriones en estadio de división y análisis genético de una única célula para identificar los embriones femeninos no afectados en las parejas con riesgo de presentar patología ligada al cromosoma X.

El número de centros que ofrecen PGD, ha aumentado discretamente, en particular debido a las dificultades en el análisis de una única célula y la necesidad de combinar los conocimientos sobre reproducción asistida y genética molecular. El PGD permite la transferencia de un mayor número de embriones cromosómicamente normales y aumenta la consiguiente tasa de implantación y de embarazos de término.

En general, su indicación está limitada a pacientes con posibilidades de:

- ***desórdenes monogénicos*** (fibrosis quística, beta talasemia y atrofia muscular espinal, otras),
- ***con alteraciones cromosómicas*** (aberraciones estructurales (translocación recíproca, deleción, inversión) y riesgo de aneuploidias (síndrome de Klinefelter, Turner, Down),
- ***con trastornos ligados al X.***(distrofia muscular, hemofilia, retardo mental, otras)

En los programas que ofrecen PGD, el rol de los consejeros genéticos es fundamental. Obtener detalles de la historia familiar y del paciente, discutir acerca del diagnóstico genético, clínico y molecular junto con la preparación de la literatura para los pacientes y los seguimientos regulares, beneficiaría a los pacientes en gran medida.

● **TENDENCIAS SOCIALES EN REPRODUCCIÓN ASISTIDA**

Estas tendencias implican una mayor utilización de conductas terapéuticas adaptadas a determinadas circunstancias sociales preexistentes.

1. ● **DONACIÓN de OVOCITOS**

Se ha convertido en un tratamiento invaluable para casos de falla ovárica primaria ó secundaria. También es una forma de tratamiento aceptado para mujeres que presentan graves anomalías genéticas (rasgos autosómicos dominantes, recesivos y ligados al sexo). Las fallas repetidas de FIV, una mala calidad morfológica de los ovocitos y los óvulos fertilizados, así como la ausencia repetida de fertilización y una edad materna avanzada hacen que las mujeres califiquen para este tratamiento.

La edad de las donantes no debería superar los 30 años. Ellas deberían cumplir una serie de requisitos que incluyen maternidad comprobada, estudios genéticos, infecciosos, grupo y factor sanguíneo, otros.

Los resultados alcanzados en diferentes series de receptoras de ovocitos promedian una tasa total de embarazos cercana al 59% y una tasa de embarazo en curso del 53%.

La donación de ovocitos es una alternativa que permite a cada padre tener un verdadero vínculo biológico con la descendencia: genético por parte del padre y de gestación por parte de la madre. Los temas de control de calidad requieren un monitoreo cuidadoso para aumentar la unidad familiar, reducir los problemas, y evitar el uso inescrupuloso de la reproducción y la selección genética.

2. ● **DONACIÓN de EMBRIONES**

Es una práctica poco común. Muy pocas parejas deciden donar embriones sobrantes. Varios psicólogos, abogados y otros profesionales relacionados con pacientes sometidos a tratamientos de fertilidad dicen que la donación de embriones es una opción que muchas personas consideran incómoda. El programa de donación de embriones satisface las necesidades de parejas de más edad, lesbianas y personas solteras.

3. ● TRATAMIENTOS PARA MUJERES SOLTERAS y LESBIANAS.

La Inseminación Intrauterina (IIU) se ha tornado una práctica de rutina para mujeres solteras y mujeres lesbianas. A pesar de que la mayoría de las parejas es consciente de que existen formas terapéuticas (FIV, ICSI) más eficientes, este método de inseminación sigue siendo el más frecuente.

Los resultados de IIU con espermatozoides de donantes pueden alcanzar una tasa acumulada de embarazo del 70% después de seis ciclos de IIU en mujeres lesbianas y solteras por debajo de los 30 años.

La selección para los pacientes nunca ha sido más amplia que hoy en día.

Claramente, la meta primaria hoy sigue siendo la necesidad de desarrollar y explorar las tecnologías rápidamente cambiantes para asegurar el mayor número posible de opciones a cada caso en particular.