

Fertilización *in vitro* con transferencia de embriones (FIV-TE)

Autores:

Alberto Kably Ambe, especialista en ginecología, obstetricia y biología de la reproducción humana y director de la Unidad de Reproducción Asistida del Centro Especializado para la Atención de la Mujer (CEPAM)

Sergio Estévez González, especialista en ginecología, obstetricia y biología de la reproducción humana, coordinador clínico de la Unidad de Reproducción Asistida del Centro Especializado para la Atención de la Mujer (CEPAM) y adscrito al Hospital Ángeles de las Lomas, Huixquilucan

ABSTRACT

Fertilization *in vitro* with transfer of embryos

This attended reproduction technique is suitable one patients with irreversible tubes factor or severe masculine factor, in which it is impossible to achieve the fertilization without this method.

Starting from the fertilization *in vitro* description the daily use of high complexity techniques started. Formerly the real ends of the fertilization *in vitro* were guided to the cattle industry, however with the time it was applied in humans, in women with irreversible tubes factor, at almost 30 years of the first descriptions of the technique, the indications for their application have modified and at the present time it is used in couples with endocrine, ovarian, masculine problems, and even in the inexplicable infertility.

La fertilización *in vitro* fue descrita en 1978 con el nacimiento de Louise Brown en Estados Unidos de Norteamérica. A partir de ese momento comenzó el uso cotidiano de las técnicas de alta complejidad. Previamente tenía fines principalmente lucrativos en la industria ganadera, en humanos inicialmente se aplicó a parejas con factor tubario irreversible. A un cuarto de siglo, las indicaciones se han modificado y en la actualidad se utiliza también en parejas con los siguientes factores alterados: endocrino-ovárico, masculino, intentos fallidos previos con técnicas de baja complejidad y, finalmente, infertilidad inexplicable.

Esta técnica de reproducción asistida está indicada en pacientes con factor tubario irreversible o factor masculino severo, en las cuales es imposible lograr la fertilización sin este método.

Durante este procedimiento se realiza hiperestimulación ovárica controlada y se administra un agonista de GnRH o antagonista de la GnRH con la finalidad de evitar el pico endógeno de LH, alcanzar la maduración de más de cuatro óvulos e incrementar la probabilidad de tener una mayor cantidad de embriones de buena calidad para transferir y lograr el embarazo.

Dependiendo del factor y su grado de alteración, la pareja es candidata a una u otra técnica. Así una puede tener la misma probabilidad de embarazo con una técnica de baja complejidad que otra con alta complejidad. Sin embargo, una pareja con falla repetida en técnicas de baja complejidad es candidata al uso de una técnica más compleja. Las técnicas de reproducción asistida de alta complejidad tienen como común denominador la manipulación de gametos y se definen de la siguiente manera:

Para este procedimiento la paciente debe contar con estudios específicos además de los descritos como básicos de la infertilidad, la mayoría con la finalidad de descartar una posible infección (TORCH IGM, VIH, hepatitis B, cultivo cérvico-vaginal para ureaplasma, micoplasma y *chlamydia*), y exámenes para confirmar un estado de salud adecuado para la captura ovular (biometría hemática, química sanguínea y pruebas de coagulación).

Los principales factores de éxito son: edad de la paciente y/o una adecuada reserva ovárica. Para la medición de esta última se han empleado diferentes criterios, los más importantes son la determinación hormonal de FSH basal, estradiol, prueba de citrato de clomifeno, inhibina B, volumen ovárico y número de folículos astrales al inicio de la HOC. Toda candidata a esta técnica debe ser iniciada lo más pronto posible y no intentar con procedimientos de baja complejidad, ya que la edad es un factor indispensable para tener una adecuada reserva ovárica.

Por su parte, los estudios hormonales basales serán de gran utilidad para poder elegir el tipo de protocolo de estimulación y la dosis hormonal empleada, con el fin de obtener una cantidad adecuada de ovocitos maduros y disminuir el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica. Es importante aclarar con la paciente el número de embriones a transferir y el porcentaje probable de éxito.

La mujer recibe un mes previo al HOC anticonceptivos orales combinados de dosis baja para estimular receptores endometriales selectivos para estradiol e impregnación con ácido fólico a fin de evitar malformaciones del tubo neural en el futuro feto.

En esta técnica siempre se estimulará hormonalmente a los ovarios para obtener un número adecuado de ovocitos para la fertilización; este procedimiento es denominado hiperestimulación ovárica controlada. Para la HOC se han utilizado gonadotropinas, las cuales durante el transcurso del tiempo se han mejorado por medio de purificación de las mismas, cuando eran aisladas de la orina de mujeres menopáusicas; en la actualidad también existe la hormona obtenida por tecnología recombinante, que es libre de impurezas y tiene la ventaja de no presentar variación entre lotes.

Con la creación del FIV-TE se logró identificar que un folículo contiene un óvulo maduro cuando tiene las siguientes características ultrasonográficas: paredes del

folículo con bordes no nítidos y un tamaño entre 18 y 23 mm, por lo que al observar cuatro o más folículos con estas características se administra gonadotropina coriónica humana de 5 000 a 10 000 unidades para terminar la maduración de los ovocitos. Siempre se realiza hiperestimulación ovárica controlada con la finalidad de obtener entre ocho y 12 óvulos maduros (metafase II).

Inicialmente la extracción de los óvulos se hacía por medio de punción folicular a través de laparoscopia, hoy en día se realiza por vía endovaginal con guía ultrasonográfica, con la paciente bajo anestesia general endovenosa. Esta forma de extracción ha mostrado ser muy segura, las complicaciones que se han reportado son infecciones y/o hemorragias por lesión a un órgano pélvico o a una estructura vascular. Sin embargo, son extraordinariamente raras en personal con experiencia suficiente para efectuarlas y todas las mujeres reciben antibiótico profiláctico 48 horas antes del procedimiento.

Durante la captura ovular, los ovocitos son reclutados en contenedores estériles y pasan al laboratorio de embriología, donde son identificados y clasificados por su madurez con ayuda de un microscopio de luz. Los ovocitos en metafase II son los que tienen una mayor probabilidad de fertilización. La unión de ambos gametos se realizará de cuatro a seis horas después de la captura. Al día siguiente se revisan bajo microscopía de luz y en aquellos en los que se observan dos cuerpos polares con dos pronúcleos se confirma la fertilización. Dos o tres días después de la misma, se llevará a cabo la clasificación embrionaria y transferencia de uno a cuatro embriones, dependiendo de los siguientes factores: edad de la paciente, calidad embrionaria y experiencia de la clínica donde se efectúe el procedimiento.

Toda paciente que ingresa a un protocolo de reproducción asistida de alta complejidad debe contar con un soporte de fase lútea, mismo que se inicia previo a la transferencia embrionaria, usualmente 48 horas. La hiperestimulación ovárica controlada origina un ambiente hiperestrogénico, y el daño folicular en el momento de la captura ocasiona una fase lútea deficiente, por lo que 24 horas después de la captura de los ovocitos comienza la administración de progesterona por vía intramuscular o vaginal; la vía oral no se utiliza porque la progesterona se degrada al paso por la circulación enterohepática, lo cual provoca una muy baja biodisponibilidad del fármaco. En ►

nuestra experiencia empleamos 100 mg cada 12 horas vía intramuscular y después de la transferencia embrionaria 100 mg intramuscular por la mañana y 200 mg vía vaginal hasta la semana 8 a 10 del embarazo, cuando la placenta produce la cantidad necesaria de progesterona.

La creación de la fertilización *in vitro* dio paso a una nueva generación de procedimientos, como la micromanipulación de gametos.

Micromanipulación de gametos

La más usada es la inyección espermática intracitoplasmática (icsi), ideal para parejas con factor masculino con alteración en su morfología teratozoospermia y en la movilidad astenozoospermia. Recientemente, se ha utilizado en azoospermia obstructiva, en la que se obtienen los espermatozoides a través de una biopsia testicular el día de la captura de ovocitos.

Diagnóstico preimplantación (PGD)

Originalmente a las parejas con riesgo de tener un hijo con un trastorno genético se les realiza una biopsia de vellosidades coriales, ya que la placenta es un órgano fetal en el que se descarta una alteración fetal cromosómica, sin embargo, este procedimiento es caro y sólo algunos obstetras lo efectúan, por lo que la mayoría de las pacientes en países en vías de desarrollo como México tiene que esperar al segundo trimestre del embarazo, cuando se lleva a cabo la aspiración de líquido amniótico, procedimiento denominado amniocentesis, con el mismo fin. Este procedimiento desafortunadamente no está exento de riesgo y se ha calculado que 1% de los embarazos puede presentar una ruptura prematura de membranas, ocasionando la pérdida del producto.

El PGD se refiere al estudio del embrión antes de ser transferido para su implantación. La primera técnica desarrollada con este fin fue el estudio del cuerpo polar, pero resultó ser sumamente difícil, de ahí que se desarrolló una nueva técnica que consistió en tomar muestras de las células destinadas a la creación de la placenta, sin embargo, esto generó un nuevo problema: el embrión debe crecer hasta blastocisto para la toma de muestra y después ser transferido, por lo que demostró una tasa menor de embarazo.

La última técnica es la empleada actualmente, que consiste en la biopsia de una blastómera de un embrión

de seis a ocho células; este material es analizado por métodos de inmunofluorescencia (FISH) para la detección de anomalías cromosómicas. Otra ventaja es que se puede conocer el sexo del embrión, de gran importancia en parejas portadoras de enfermedades ligadas a los cromosomas sexuales para evitar su transmisión, por ejemplo, la fibrosis quística y la distrofia muscular de Duchene. Hasta el momento no hay pruebas de que la biopsia de blastómera provoque daño al embrión.

Assisted hatching

La zona pelúcida consiste en una glucoproteína extracelular que circunda óvulos y embriones. Esta estructura tiene la función de ser un filtro de selección natural para la fertilización y una barrera de protección para el desarrollo primario del embrión. Una etapa crítica en la reproducción es la implantación, se cree que la incapacidad del embrión de retirar la zona pelúcida para poder llevar a cabo la implantación es lo que origina las bajas tasas de implantación, por lo que esta técnica pretende adelgazar dicha estructura u originar una ventana (de la palabra en inglés *hatching*) para facilitar así el proceso de implantación; se realiza el tercer día después de la fertilización. El adelgazamiento de la zona se lleva a cabo por medios químicos como la hialuronidasa, y las ventanas se efectúan por medios mecánicos con micropipetas de cristal y, finalmente, con fotoablación con láser.

No existen suficientes estudios clínicos controlados que justifiquen su uso, ya que en ningún laboratorio de reproducción se aplica el procedimiento a todos los embriones. Está indicado en pacientes con edad avanzada, embriones de mala calidad y parejas con endometriosis e intentos previos de FIV-TE sin éxito.

Criopreservación y preservación de la fertilidad

El propósito de las técnicas de reproducción asistida es poder preservar la fertilidad. Es útil principalmente en mujeres que deciden dejar la maternidad para años posteriores por cuestiones laborales o por no contar con pareja, por lo que se someten a hiperestimulación ovárica controlada, captura ovular y vitrificación de los ovocitos para su uso en el futuro. La pareja que desea preservar su fertilidad para años posteriores se realiza HOC, captura ovular, fertilización y congelación de embriones.

Estas técnicas de criopreservación tienen la finalidad de evitar riesgos de la edad materna avanzada en el feto, como el síndrome de Down, la tasa baja de éxito en el FIV-TE y el riesgo de pérdida gestacional.

Actualmente, se encuentra en investigación la criopreservación de tejido ovárico y la clonación con fines reproductivos; esta última con un futuro incierto, ya que por cuestiones éticas y religiosas difícilmente será desarrollada, además de que está prohibida su investigación en la mayoría de los países.

Otros dos procedimientos que surgieron a partir del FIV-TE son la donación de óvulos y el útero subrogado. El primero es aquel procedimiento durante el cual una mujer recibe transferencia de embriones no propios genéticamente. Está indicado en dos tipos de mujeres: en las que cuentan con una alteración genética potencialmente hereditaria o en aquellas que carecen de ovocitos, como es el caso de falla ovárica en pacientes de edad avanzada o las que cursan con falla ovárica prematura. Hoy en día también se utiliza en mujeres con intentos previos de FIV-TE con problemas serios en segmentación o que presentan degeneración de todos los embriones.

Las donadoras de óvulos deben ser mujeres jóvenes (menores de 32 años idealmente) y deben realizarse estudios que certifiquen que son sanas y que tienen una buena reserva ovárica. Es deseable que las donadoras cuenten con el antecedente de fertilidad comprobada previamente, sin embargo, no es indispensable.

El útero subrogado tiene lugar cuando la paciente presenta una alteración irreversible en el útero o ausencia por motivos genéticos o quirúrgicos. La paciente recibe HOC, captura de ovocitos y fertilización de los mismos para ser transferidos en otra mujer, quien llevará a cabo el embarazo.

Finalmente, existe un número limitado de parejas que tiene una alteración cervical que hace imposible la transferencia de embriones, por lo que es necesario transferirlos a través de la fimbria por vía laparoscópica, procedimiento denominado ZIFT. Previo al FIV-TE que hoy conocemos, se transferían por este método los gametos para su fertilización en la zona ampular de la salpinx, técnica llamada GIFT. **DOLOR**

Referencias bibliográficas

1. Stepoe P, Edwards R. Birth alter the reimplantation of a human embryo. *Lancet* 1978;2:366-368.
2. Hull M. Infertility treatment: relative effectiveness of conventional and assisted conception methods. *Hum Reprod* 1992;7:785-792.
3. Pisarka M, Casson P, Cisneros P, Lamb D, Lipshultz L, Buster J, Carson S. Fertilization after standard in vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection in subfertile males using sibling oocytes. *Fertil Steril* 1999;71(4):627-632.
4. Dresser R. Preimplantation genetic diagnosis as medical innovation: reflections from the President's Council of Bioethics. *Fertil Steril* 2006;85(6):1633-1637.
5. Lazendorf S, Ratts V, Moley K, Goldstein J, Dahan M, Odem RA. Randomized, prospective study comparing laser-assisted hatching and assisted hatching using acidified medium. *Fertil Steril* 2007 Article in press.
6. Gregory M, Tinney M, Windt M, Kruger F, Lombard C. Use of zona laser treatment system in assisted hatching: optimal laser utilization parameters. *Fertil Steril* 2005;84(6):1737-1741.
7. Scout RT, Hofmann GE. Prognostic assessment of ovarian reserve. *Fertil Steril* 1995;63(1):1-11.