

La fertilización in vitro: beneficios, riesgos y futuro

In vitro fertilization: benefits, risks and future

Luis Kushner-Dávalos

Se describen los inicios de las técnicas de fertilización in vitro en el mundo y Bolivia y los aspectos más influyentes para el éxito de las mismas, las tasas y los beneficios a corto plazo, riesgos materno fetales y embrionarios y los últimos avances para mejorar los resultados; basados en la evidencia actual. Previo análisis de la pareja que consulta por infertilidad.

We describe the early days of in vitro fertilization techniques in the world and in Bolivia and the most influential aspects for their success rates and benefits in short term, maternal, fetal and embryonic risks and the latest advances to improve assisted reproduction results, based on current evidence. Previous analysis of couples consulting for infertility.

INTRODUCCIÓN

La infertilidad es un aspecto común en cerca al 15% de las parejas a nivel global. Las parejas jóvenes con menos de 35 años tienen la posibilidad de concebir entre el 20 y 25% por mes con una tasa acumulada a un año de cerca del 90%^{1,2}. Aquellas con relaciones sexuales a libre demanda y sin protección anticonceptiva y no que han logrado concebir poseen el diagnóstico de infertilidad conyugal y si ésta misma pareja (especialmente la mujer) tiene sobre 37 años el diagnóstico puede hacerse con antelación.

Actualmente llama la atención que un gran número de personas retrasan su tiempo para buscar fertilidad debido a factores socio culturales actuales que prefieren el desarrollo personal y laboral antes que tener hijos.

Este fenómeno que comenzó en países desarrollados, actualmente está siendo muy frecuente en países en vías de desarrollo también.

Las tasas de fecundaciones asistidas se han incrementado de manera significativa las últimas décadas, debido al fenómeno expuesto; y las posibilidades de encontrar un embarazo también se han hecho más factibles conforme las investigaciones científicas al respecto se han desarrollado.

Tener hijos hoy en día se ha convertido en la culminación de un proceso en que interactúan dos personas de sexo diferente una vez que ambos hayan alcanzado el éxito social deseado.

La edad de la mujer es uno de los puntos más importantes ya que en países en vías de desarrollo recientemente las mujeres pretenden buscar embarazo después de los 30 y muchas otra después de los 35; razón por la cual la tasa de fertilidad tiende a descender sustancialmente en dichos segmentos etáreos a consecuencia de la evolución natural de la reserva ovárica. Independiente de la causa de infertilidad el

tratamiento que mejores tasas de éxito tiene es la FIV, que desde el nacimiento de la primera bebé probeta Louise Brown, en 1978, por el equipo de médico pionero de los profesores Patrick Steptoe y Robert Edwards* (Premio Nobel de Medicina, 2010) se han incrementado un exponencial número de ciclos de FIV cada año en todos los países del mundo³. Aproximadamente 1 de cada 50 nacimientos es producto de una FIV en Suecia y 1 de 60 en Australia, mientras que en Estado Unidos llega 1 de 80 nacimientos⁴.

El proceso de la FIV consiste en la estimulación exógena de los ovarios mediante gonadotropinas humanas o recombinantes (sintéticas); extracción de los óvulos mediante un procedimiento quirúrgico mínimamente invasivo (aspiración folicular ecoguiada); fertilización in vitro en el laboratorio de embriología previa selección y clasificación de la calidad ovocitaria y capacitación espermática; cultivo embrionario sistemático; y transferencia de embriones en la cavidad uterina, a la espera de una implantación satisfactoria.

En Bolivia en diciembre del 1992 nace el primer recién nacido por la técnica in vitro en Santa Cruz y un mes más tarde nace el niño Christofer a más de 3600 metros sobre el nivel del mar, en La Paz, realizado por el grupo de los médicos Luis Kushner López y Ricardo Udler C. Esta es la primera vez en el mundo que se obtiene un recién nacido por fecundación in vitro a grandes alturas, con todas las implicancias técnicas que ello supone y que actualmente se realizan cerca de 140 ciclos FIV/año en dos centros de fertilidad pacesños.

EVALUACIÓN PREVIA A UNA FIV

Previamente a la realización de una FIV, las parejas tienen que pasar por una serie de exámenes complementarios, los cuales permitirán evaluar distintos ni-

Ginecólogo-obstetra, Medicina reproductiva. Directo FERTIVIDA. Servicio de Fertilidad y Reproducción Asistida. Clínica Alemana, La Paz, Bolivia.

Correspondencia a:

Luis Kushner-Dávalos
drkushner@fertivida.com

Palabras claves: Fertilización in vitro, diagnóstico genético preimplantación, fertilidad, infertilidad.

Keywords: In vitro fertilization, preimplantation genetic diagnosis, fertility, infertility.

*Ver comentario, página 95.

Abreviaciones y acrónimos utilizados en este artículo:

FIV = Fecundación in vitro
FSH = Follicle-stimulating hormone (Hormona foliculo-estimulante)
SHO = Síndrome de hiperestimulación ovárica
ICSI = Inyección intracitoplasmática de espermatozoides
DGP = Diagnóstico genético preimplantación

Procedencia y arbitraje: comisionado, no sometido a arbitraje.

Recibido para publicación:
30 de Noviembre de 2010
Aceptado para publicación:
12 de Diciembre de 2010

Citar como:
Rev Cient Cienc Med 2010;
13(2): 77-80

veles en el proceso de fertilidad, algunos de ellos son: estudios del semen, evaluación del tracto reproductivo femenino mediante histerosalpingografía, histerosonografía, ecografía transvaginal y pruebas para determinar reserva ovárica como por ejemplo: FSH, estradiol, hormona antimulleriana, inhibina B, entre otras. Estas últimas debido a la gran variación entre la edad y la reserva ovárica de una mujer.

Estudios recientes han demostrado que una baja reserva ovárica no sólo se asocia con una deficiente respuesta ovulatoria pese al uso de gonadotrofinas exógenas sino también a una recuperación menor de ovocitos, baja calidad ovocitaria y por consiguiente una reducida calidad embrionaria; y globalmente una tasa de embarazo menor a la esperada. Muchas mujeres con infertilidad inexplicada tiene una baja respuesta ovárica asociada.

Los valores de la hormona FSH para determinar baja respuesta son los que sobrepasan los 12 mUI/mL en el 3^{er} día del ciclo ó bien una ecografía transvaginal con bajo volumen ovárico < 3mL y/o una escasa cuantía de folículos antrales (<10 de menos de 10mm de diámetro mayor)^{4,5}.

El valor predictivo positivo de resultados anormales es menor en las mujeres menores a 35 años y las mayores de 40 tienen una pobre posibilidad de lograr un embarazo normal. Éstas pruebas no sólo son representaciones absolutas de valores hormonales sino que brindan posibilidad de pronóstico a la hora de decidir con que tratamiento se conseguirán mayores posibilidades de embarazo y/o decidir el protocolo a seguir⁵.

BENEFICIOS DE UNA FIV

La tasa de éxito de una FIV desde su estandarización ha ido en aumento año tras año y se han implementado mayores conocimientos a manera que la práctica de los biólogos de la reproducción se ha hecho más rutinaria, es por ello que si consideramos que hace dos décadas la tasa de embarazo fue de cerca al 20% y que actualmente bordea el 40%, podemos decir que las nuevas tecnologías tanto en preparación de medios de cultivos embrionarios como los protocolos de estimulación y finalmente las experiencias publicadas, han mejorado gratificadamente el éxito de los procedimientos². Sin embargo un punto de mayor beneficio resalta si se observa las tasas acumulativas de embarazo en 3-4 ciclos donde se puede obtener aproximadamente 90% de éxito; independiente de la técnica utilizada. Sin embargo la edad de la mujer es el punto de quiebre en este sentido ya que independientemente de todo factor asociado la edad es preponderante a la hora de definir tasas de éxito. En

menores de 35 años las tasas de embarazo alcanzan entre un 40 y 49%; y a medida que la edad avanza éstas disminuyen 5-6% por año, correlativamente con el tiempo. Hasta que a los 43 años las tasas no superan el 5%; y se incrementan dramáticamente las tasas de abortos espontáneos pudiendo alcanzar un 50% después de los 44 años.

Por el contrario si se evalúan tasas de éxito en pacientes que reciben óvulos de donante se traza una constante entre 40 y 60% de embarazo, lo que indica una directa relación etérea con la cantidad y calidad ovocitaria y embrionaria, pero es independiente de la receptividad endometrial⁶.

Con la popularidad del uso de embriones criopreservados los costos y beneficios han resultado óptimos ya que se obvia la estimulación ovárica y se trabaja únicamente en la preparación endometrial lo que reduce muy poco la tasa de implantación cuando se compara con embriones frescos.

En algunos países la ley permite donar los embriones sobrantes de una FIV sea para investigación u otra parejas que lo necesiten.

RIESGOS DE LA FIV

A medida que se han popularizado las técnicas de FIV se han incrementado los riesgos, sin embargo actualmente se está estudiando y aplicando técnicas y procedimientos que aminoren dichos efectos.

El síndrome de hiperestimulación, los embarazos múltiples, defectos congénitos y otros se han descrito con bastante énfasis en la década de los 90's⁷⁻¹⁰.

Síndrome de hiperestimulación ovárica

Es una complicación a corto plazo que se puede iniciar durante la estimulación con gonadotrofinas o durante la etapa inicial del embarazo. Ocurre en el 5% de las veces y consiste en: dolor abdominal, alteraciones hemodinámicas, ascitis y congestión ovárica⁶⁻⁸. La mayoría de las veces se resuelve en 8 – 10 semanas y en menos de 1% de los casos se produce un tromboembolismo que determina la muerte. No se han reportado alteraciones a largo plazo ni definitivas, ni se ha descrito incapacidad alguna después de sufrir un cuadro de SHO. El manejo es netamente médico previniendo la deshidratación y la trombosis.

Embarazos múltiples

Si bien varias parejas de la consulta en Medicina Reproductiva refieren que prefieren tener gemelos o mellizos para pasar por la experiencia del embarazo en una sola vez, es cierto que una gestación múltiple conlleva morbilidad no sólo materna sin fetal, cuyo desenlace puede ser catastrófico en cerca del 20% de las veces^{7,8}.

La transferencia embrionaria de más de 1 embrión incrementa de manera significativa la tasa de embarazos múltiples y la FIV es la responsable de que esto ocurra. Un reporte de morbi-mortalidad norteamericano reveló una significativa diferencia entre todos los recién nacidos por la técnica FIV el 30% corresponde a gemelos y 3% trillizos o más comparado con el 1% de embarazos espontáneos múltiples en general⁷.

Asimismo los embarazos múltiples se asocian en un 25% a partos prematuros, 27% de recién nacidos con muy bajo peso al nacer, secundariamente a alteraciones pulmonares y neurológicas y sus secuelas. Las madres con embarazos múltiples pueden adquirir una propensión a complicaciones del embarazo tales como: hipertensión, diabetes gestacional, complicaciones de la cesárea, hemorragia puerperal, inercia uterina con histerectomía secundaria e incluso la muerte en contadas ocasiones. El costo de un embarazo múltiple es 4 veces mayor que un embarazo con feto único.

Para reducir la tasa de embarazos múltiples en FIV es necesario transferir un solo embrión por vez, sin embargo puede darse el caso de gemelos monozigóticos secundarios a una partición embrionaria en el momento de la eclosión espontánea que ocurre en el 3,2% tras una FIV vs. 0,4% en condiciones naturales.

Las últimas investigaciones revelan que la transferencia de un embrión en etapa de blastocisto (día 5^{to}) ofrece tasas de embarazo no tan alejadas de los porcentajes esperados por edad reduciendo significativamente la incidencia de embarazos múltiples.

Defectos congénitos

La mayoría de los recién nacidos de FIV no tiene defectos congénitos, sin embargo algunos reportes aislados han comunicado un incremento de defectos al nacimiento en recién nacidos por técnicas de alta complejidad 6,2% comparado con 4,4% en concepciones naturales. La ICSI que consiste microinyectar un óvulo con un espermatozoide se ha asociado a mayores defectos congénitos que la FIV clásica¹¹⁻¹³. Sin embargo el sesgo en dichos estudios radica en el mayor cuidado que se ha tenido en el análisis de los datos obtenidos de bebés por FIV, o problemas inherentes a la pareja infértil como por ejemplo errores epigenéticos, síndromes por defecto de “*imprinting*” incluidos Beckwith Wiedemann y el síndrome de Angelman reportados como más frecuentes post FIV.

Otros autores han especulado que la exposición prolongada del embrión a los medios de cultivo puede conferir una predisposición de defectos de “*imprinting*”, pero es necesario mayores estudios para definir los datos en cuestión. Adicionalmente debe

investigarse si la FIV puede traer consigo mayores tasas de niños con defectos neurológicos y la salud de los mismos incluida su salud en la edad adulta.

Otros resultados adversos perinatales

Los datos recientes sugieren que incluso una asociación mayor a resultados adversos en gestaciones por FIV con feto único, ello después de ajustar la edad materna y otras variables confundentes. Los riesgos incluyen: restricción de crecimiento intrauterino, muerte perinatal, parto prematuro, bajo peso al nacimiento y otros como diabetes gestacional, placenta previa, preeclampsia y muerte fetal. Las causas de estos resultados perinatales actualmente persisten siendo muy poco conocidos¹¹.

DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIÓN

En comparación con el espermatozoide, los óvulos tienen una muy prolongada la meiosis, entrando en la profase I de la primera división meiótica recién en la vida fetal y permanecen en dicha fase hasta el momento de la ovulación. Con el envejecimiento de las mujeres, hay una reducción en la calidad de los óvulos que conlleva a anomalías en el huso cromosómico que lleva a las aneuploidías¹⁵.

El DGP intenta reducir la tasa de embriones con aneuploidías transferidos y con ello reducir la tasa de abortos y/o de recién nacidos con defectos congénitos para mejorar las expectativas reproductivas fundamentalmente en mujeres sobre los 40 años y abortadoras recurrentes una vez descartadas otras causas posibles¹⁶. Las limitaciones del DGP son primero que no todos los cromosomas pueden ser evaluados y que los resultados podrían ser inexactos en los casos de mosaicismos y finalmente en manos inexpertas las DGP pueden dañar el embrión afectando su capacidad de implantación, clivaje y sobrevivencia^{17,18}.

CONCLUSIONES

La evaluación integral de la pareja infértil es el primer paso importante a la hora de definir el grado de infertilidad de la pareja, otorgarle un tratamiento específico y ofrecerle alguna de las técnicas de reproducción asistida disponibles. Las estrategias para brindar mayores beneficios y reducir la tasa de riesgos varían según las escuelas de formación de subespecialistas en Medicina Reproductiva y Biología de la Reproducción, sin embargo todas apuntan a mejorar sus tasas de embarazo y sobretodo otorgar un aceptable nivel de seguridad a los pacientes. Es preponderante que todo centro de fertilidad reporte, actualice periódica y públicamente sus resultados para beneficio propio

y de sus pacientes.

REFERENCIAS

1. Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Friol K, Tigges J, Freundl G. **Definition and prevalence of subfertility and infertility.** *Hum Reprod* 2005; 20: 1144-7.
2. **2008 compendium of Practice Committee reports.** Foreword. *Fertil Steril* 2008; 90(S Suppl): A3.
3. Steptoe PC, Edwards RG. **Birth after the reimplantation of a human embryo.** *Lancet* 1978;2(8085):366.
4. Bancsi LF, Broekmans FJ, Nol BW, Habbema JD, te Velde ER. **Performance of basal follicle-stimulating hormone in the prediction poor ovarian response and failure to become pregnant after in vitro fertilization: a meta-analysis.** *Fertil Steril* 2003; 79: 1091-100.
5. **2003 Assisted reproductive technology (ART) report.** Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2003. [acceso en: octubre 2010]. Disponible en www.cdc.gov/ART/ART2003/index.htm
6. Van Voorhis BJ, Grinstead DM, Sparks AE, Gerard JL, Weir RF. **Establishment of a successful donor embryo program: medical, ethical and policy issues.** *Fertil Steril* 1999; 71: 604-8.
7. **Contributions of assisted reproductive technology and ovulation-inducing drugs to triplet and higher-order multiple births — United States, 1980–1997.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000; 49: 535-8.
8. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Munson ML. **Births: final data for 2002.** *Natl Vital Stat Rep* 2003;52:113.
9. Strömberg B, Dahlquist G, Ericson A, Finnström O, Köster M, Stjernquist K. **Neurological sequelae in children born after in vitro fertilisation: a population based study.** *Lancet* 2002; 359: 461-5.
10. Callahan TL, Hall JE, Ettner SL, Christiansen CL, Greene MF, Crowley WF Jr. **The economic impact of multiple-gestation pregnancies and the contribution of assisted-reproduction techniques to their incidence.** *N Engl J Med* 1994; 331: 244-9.
11. Thurin A, Hausken J, Hillensjö T, et al. **Elective single-embryo transfer versus double-embryo transfer in in vitro fertilization.** *N Engl J Med* 2004;351:2392-402.
12. Kurinczuk JJ, Hansen M, Bower C. **The risk of birth defects in children born after assisted reproductive technologies.** *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004;16:201-9.
13. Katalinic A, Rösch C, Ludwig M. **Pregnancy course and outcome after intracytoplasmic sperm injection: a controlled, prospective cohort study.** *Fertil Steril* 2004;81:1604-16.
14. Niemitz EL, Feinberg AP. **Epigenetics and assisted reproductive technology: a call for investigation.** *Am J Hum Genet* 2004; 74: 599-609.
15. Battaglia DE, Goodwin P, Klein NA, Soules MR. **Influence of maternal age on meiotic spindle assembly in oocytes from naturally cycling women.** *Hum Reprod* 1996; 11: 2217-22.
16. Baart EB, Martini E, van den Berg I, et al. **Preimplantation genetic screening reveals a high incidence of aneuploidy and mosaicism in embryos from young women undergoing IVF.** *Hum Reprod* 2006; 21: 223-33
17. Shahine LK, Cedars MI. **Preimplantation genetic diagnosis does not increase pregnancy rates in patients at risk for aneuploidy.** *Fertil Steril* 2006; 85: 51-6.
18. Munné S, Fischer J, Warner A, et al. **Preimplantation genetic diagnosis significantly reduces pregnancy loss in infertile couples: a multicenter study.** *Fertil Steril* 2006; 85: 326-32.

Fe de erratas

Actinomicosis Orofaringea, una Presentación Cervicofacial. Revista Ciencia médica 2010, volumen 13. Número 2:38-40. Bajo el título de presentación del caso (página 39), en el quinto párrafo, primera oración usted debió haber leído: ... se procede al drenaje y aspiración de abscesos y el cierre quirúrgico de fistulas, a cargo de cirugía maxilofacial. Bajo el título de discusión (página 40), segundo párrafo, segunda oración, debió leer: Es por eso que la toma de muestras para cultivo constituyen una herramienta diagnóstica de mucha importancia en este cuadro clínico.

Liposarcoma Retroperitoneal Gigante: A Propósito de un Caso. Revista Ciencia médica 2010, volumen 13. Número 2: 41-43. Bajo el título de presentación del caso (página 41), en el sexto párrafo, primera oración, debió haber leído: En las órdenes preoperatorias se indica NPO...

Absceso de Muslo, Sepsis y Embarazo. Revista Ciencia médica 2010, volumen 13. Número 2:44-46. Bajo el título de presentación del caso (página 45), primer párrafo, segunda oración usted debió haber leído: ...presenta alzas térmicas no cuantificadas dos días previos a la internación. En el cuarto párrafo obvie la frase AU de 16 cm. que está repetida. En el quinto párrafo, tercera oración debió leer: Stafilococo coagulasa positivo.

Museo de Historia de Medicina en Cochabamba- una entrevista con el Dr. Luis Edgar Quiroga. Revista Ciencia médica 2010, volumen 13. Número 2:50-51. En la respuesta a la segunda pregunta (página 50), primer párrafo, cuarta oración omite la palabra fonendoscopio que se repite en la misma oración como estetoscopio. En el décimo párrafo, primera oración, debió leer: El Décimo ambiente es odontología. En la respuesta a la quinta pregunta (página 51), primer párrafo, primera oración, usted debió haber leído: ... una serie de factores necesarios para el manejo del museo. En la respuesta a la quinta pregunta (página 51), segundo párrafo, primera oración, debió leer: ... un nuevo ambiente para patología.

Educación médica continua: Pancreatitis aguda. Revista Ciencia médica 2010, volumen 13. Número 2: 52-53. La abreviatura PRN, significa: a discreción y la abreviatura AACR significa: aminoácidos de cadena ramificada