

# Gestación uterina y sus limitaciones

Dr. Pedro J. Grases

Miembro Correspondiente Extranjero Puesto N° 5 Barcelona (España). E-mail: pedroyhaydee@hotmail.com

## RESUMEN

*Se describen sumariamente los pasos que secuencialmente tienen lugar para lograr una gestación uterina. Cuando la pareja por razones diversas es incapaz de alcanzar el desarrollo embrionario requerido para un embarazo uterino, se utilizan protocolos que permiten determinar las causas de la infertilidad. Se describen las principales modalidades de la fecundación asistida: la inseminación artificial, la fecundación in vitro y los diversos pasos que permiten lograrla. Se presentan las modalidades de microinyección espermática incluidas las de aplicación más reciente (inyección de espermatozoides morfológicamente seleccionadas y examen de la morfología de las organelas que participan en la motilidad espermática). Se describe la transferencia embrionaria, especialmente los logros en el diagnóstico genético preimplantacional y en cuáles enfermedades es factible. La fertilización en casos de cáncer requiere un enfoque multidisciplinario. Finalmente se enumeran las otras causas de infertilidad y su tratamiento. A modo de conclusión, se presenta la significación de los avances logrados desde el Reimer "bebe probeta" en 1984 y algunos datos de interés indicativos de la actividad que se desarrolla en el Servicio de Medicina de la Reproducción en el Instituto Universitario Dexeus de Barcelona, España.*

*Palabras clave: Fecundación in vitro. Microinyección espermática. Modalidades.*

## SUMMARY

*Sequential steps to seek uterine gestation are briefly and sequentially described. When a couple, due to diverse causes, is incapable to conceive and develop an embryo and hence a normal intrauterine gestation, specific protocols are used aimed to determine the causes of infertility. The main modalities of assisted fertilization are presented: artificial insemination, in vitro fertilization including the steps needed to achieve embryogenesis. Spermatic modalities of microinjection, including the most up to date*

*modalities (intracytoplasmatic morphologically selected sperm injection and motile sperm organelle morphology examination) are presented. Embryonic transference, and in special, data related to preimplantation genetic diagnosis are analyzed, including a listing of those diseases in which useful results are now available. Finally, other causes of infertility, including its treatment, are briefly mentioned. Fertilization in women with cancer needs a multidisciplinary approach. In closing remarks, the significance of advances achieved since the first test-tube baby in 1984 is emphasized, and some of the significant advances in this field at Institute Dexeus (Barcelona –Spain) are summarized.*

*Key words: In vitro fertilization. Spermatic microinjection. Modalities.*

## REVISIÓN DEL TEMA

La gestación uterina requiere que se produzcan secuencialmente, la gametogénesis, la fecundación y la implantación del óvulo fecundado en la superficie mucosa del órgano. A partir de allí tiene lugar el desarrollo del huevo hasta la formación de tres capas germinales y el crecimiento del embrión y luego del feto durante el embarazo. Como se ve, son muchos los eventos que requieren un código genético ajustado, estímulos hormonales adecuados y un huésped preferiblemente bien nutrido y sano.

### Gametogénesis

Incluye dos procesos distintos. Por un lado la formación de gametos femeninos u óvulos (ovogénesis), y por el otro, la formación de espermatozoides en cantidades millonarias por unidad de volumen de esperma (espermatogénesis).

**Ovogénesis.** El óvulo es una célula grande, con un núcleo haploide (número de cromosomas reducido a una serie en lugar de dos, por tanto solo

23 cromosomas a diferencia de la célula somática con 46). Tiene además reservas de enzimas, ácido desoxirribonucleico (ADN), ácido ribonucleico (ARN), organelas diversas y un substrato. En los humanos, al igual que en otros mamíferos solo se producen decenas de óvulos viables en la etapa fértil de la vida.

Durante la ovogénesis ocurren dos divisiones meióticas. ¿Cómo se explica que a partir de 46 cromosomas que son los que contiene el ovocito primario, el ovocito maduro termine teniendo 23 cromosomas? En la ovogénesis, un ovocito primario da origen a un solo ovocito y a cuatro cuerpos polares tres de los cuales involucionan. El segundo cuerpo polar se lleva el material genético sobrante para que el óvulo sea haploide; posteriormente los leucocitos degradan el resto.

La ovogonia es la primera célula reproductora y es diploide. En el período fetal se rodea de células foliculares y de conjuntivo -- folículo primario.

Posteriormente se forma el folículo secundario, rodeado por la membrana pelúcida y más externamente por el cúmulo oóforo. El resto de este folículo de de Graaf lo constituyen células foliculares y las tecas que le separan del estroma ovárico adyacente.

Varios folículos se desarrollan bajo el estímulo de la hormona foliculoestimulante (HFS). La maduración hacia folículo de Graaf culmina con la ovulación durante el pico hormonal del día 14 del ciclo menstrual. Las células foliculares residuales se transforman en el cuerpo lúteo (CL) y sintetizan progesterona hasta el día 21. Si existe fecundación, el trofoblasto que rodea al embrión produce gonadotropina coriónica humana (GCH) la cual estimula al CL para que continúe la producción de progesterona.

**Espermatogénesis.** La espermatogénesis depende de la acción de testosterona producida en las células de Leydig y de la FSH acoplada a los receptores de las células de Sertoli. Consiste en la transformación de espermatogonias en espermatozoides. El proceso dura entre 65 y 70 días y se divide en tres fases:

**Espermatocitogénesis:** división mitótica de las espermatogonias resultando en generaciones sucesivas que culminan en espermatoцитos.

**Meiosis:** los espermatoцитos sufren dos divisiones de maduración que reducen el número de cromosomas a la mitad y producen espermátides con 23 cromosomas (células haploides).

**Espermiogénesis:** por diferenciación y maduración de las espermátides en espermatozoides, que se liberan

a la luz tubular.

El espermatozoide tiene una cabeza que contiene el núcleo, dotado de los rasgos genéticos del padre y una especie de casquete que cubre su porción anterior, llamado acrosoma. La cola proporciona la motilidad y consta de cuatro segmentos con pequeñas diferencias en su grosor. En la pieza intermedia (ultraestructuralmente) se distingue un eje (axonema) con dos microtúbulos, rodeado por otros nueve, distribuidos irregularmente. En cada eyaculación habitualmente hay más de 20 millones de espermatozoides, pudiendo llegar hasta 150, aunque valores tan altos son la excepción.

En España, como en otros países existen diferencias geográficas en la calidad del semen (1). Por otra parte se ha constatado un incremento progresivo de la subfertilidad masculina (2).

### Fecundación

Resumidamente se cumplen los siguientes pasos: penetración del espermatozoide a través del cúmulo oóforo. En la primera fase los espermatozoides se abren paso a través de la barrera de la corona radiante, en la segunda, uno o más espermatozoides interactúan con la zona pelúcida y en la última fase un espermatozoide atraviesa la membrana del ovocito y pierde su propia membrana plasmática. Las mitocondrias quedan fuera y posteriormente se reabsorben. Se sigue con la activación del ovocito, formación de pronúcleos masculino y femenino y luego, migración de los pronúcleos al centro del ovocito. Con la formación del huso mitótico y la primera división mitótica, se completa la formación del cigoto. Este proceso ocurre en la luz de la trompa uterina.

### Tránsito tubárico

La progresión del embrión a través de la trompa es discontinua. Atraviesa la porción ístmica para adentrarse en el útero mediante contracciones peristálticas, con ayuda de movimientos ciliares del epitelio de revestimiento tubárico. El tránsito está regulado por los niveles de progesterona y se utilizan las secreciones tubáricas como nutrientes.

### Implantación del embrión

Señales embrionarias preimplantacionales: el embrión continúa dividiéndose. Hay señales entre este y la madre a fin de lograr una anidación y desarrollo

adecuados. El complejo ovocito-cúmulo oóforo segrega progesterona, estradiol y prostaglandinas (mediadores). Los blastocistos preimplantatorios tienen receptores de insulina, de transferrina y PDGF (*platelet derived growth factor*). Se presume que el EPF (*early pregnancy factor*) contribuye a la inmunosupresión necesaria.

**Preparación del endometrio e implantación:** el objetivo consiste en lograr una maduración glandular y estromal sincrónicas. A este período óptimo se le conoce como ventana de implantación. Depende de la estimulación de la progesterona previa acción estrogénica. El estradiol durante la fase proliferativa y por intermedio de citocinas, regula las mitosis y la acción de reguladores encabezados por el factor de crecimiento epitelial (EGF). En la fase secretora la progesterona, también a través de citocinas, participa en cambios morfológicos especialmente la decidualización del estroma y la aparición de vacuolas en las células del revestimiento epitelial de las glándulas. También intervienen un conjunto de moduladores epiteliales (KGF, IFNy, TNFalfa) y vasculares (PGE<sub>2</sub>, F<sub>2</sub>a y PAP).

Presumiblemente los pasos consisten en el contacto inicial entre el blastocisto y las células endometriales superficiales mediado por glucoconjugados que

actúan como receptores que facilitan el anclaje por adherencia a la superficie mucosa. Posteriormente, formación de mamelones que llegan al estroma endometrial transformándolo en células deciduales las cuales sintetizan matrices proteicas formando una red donde es posible encontrar laminina, colágeno IV y enactina. La progresión de la invasión trofoblástica incorpora vasos cuyas arteriolas hipertrofian su pared para asegurar mayor aporte sanguíneo.

El desarrollo del embrión depende del número de días de desarrollo. En las etapas más tempranas se utiliza el “estadio de Carnegie”, que incluye la longitud en milímetros y sus características principales (Cuadro 1).

**Infertilidad**

Cuando una pareja es incapaz de fecundar un óvulo y de llevar a cabo el desarrollo embrionario requerido para un embarazo uterino, se habla de infertilidad. Hoy en día existen protocolos para el estudio sistematizado de sus causas (3). Cuando la infertilidad es consecuencia de alteraciones de la fecundación puede recurrirse a modalidades diversas para corregirla dependiendo de cada situación en particular.

Cuadro 1

Desarrollo del embrión

Días	Estadio de Carnegie	Longitud (en mm)	Características principales
1	1		Fertilización
2-3	2	0,1-0,2	Embrión de 2 a 16 células
4	3		Blastocisto libre
5-6	4		Masa de células internas
7-12	5	0,2-0,4	Implantación. embrión bilaminar + vesícula vitelina + mesodermo extraembrionario
13-15	6		Línea primitiva. Embrión con tres cavidades, angiogénesis en vesícula vitelina
15-17	7		Embrión trilaminar con mesodermo intraembrionario

## Modalidades de fecundación

### Inseminación artificial

Se define como el depósito de espermatozoides en cualquier parte del aparato reproductor femenino o en el fondo de saco de Douglas con la finalidad de conseguir la gestación. Hoy en día se emplean técnicas de capacitación y selección espermática para evitar el efecto inhibitor del plasma seminal durante el proceso. Las procedencias del semen (conyugal o de un donante) y las vías de inseminación son variables y suelen realizarse como primera alternativa cuando han fallado los inductores de la ovulación (el clomifeno, la FSH, la HMG o la metformina). Suele realizarse una única inseminación en el momento cercano a la ovulación, previa estimulación hormonal para asegurar que haya óvulos disponibles. Hay que tomar en cuenta el riesgo de abortos, embarazo múltiple y del síndrome de hiperestimulación ovárica. El plazo habitual entre 2 tentativas de inseminación artificial es de 1 a 3 meses. La controversia entre utilizar la inseminación intrauterina como opción inicial, en vez de *fecundación in vitro* (FIV) continúa (4), aunque la eficiencia de las técnicas de FIV han mejorado sensiblemente en los últimos años (5).

Las condiciones para ser donante de semen son: mayoría de edad y no más de 50 años (contrato gratuito, formal y secreto, donación anónima) y un reconocimiento médico que incluya antecedentes personales y familiares, un examen físico y análisis de laboratorio: Grupo sanguíneo y Rh, sífilis, hepatitis, SIDA, toxoplasmosis, rubéola y cariotipo. Cuando se logran seis embarazos de un mismo donante, debe desecharse el resto de muestras, y no utilizarse para otras receptoras.

### Fecundación *in vitro*

La fecundación *in vitro* en sentido estricto constituye una modalidad de fecundación asistida en la cual la fecundación del ovocito se realiza en el laboratorio con gametos de la pareja o donados (6-8). Los embriones resultantes pueden utilizarse en fresco y tan solo los sobrantes se congelan y posteriormente son utilizados *ad libitum* (ciclo natural o empleando un protocolo que combina análogos del factor liberador de gonadotropina (GnRH) y estrógenos). Solo se congelan de entrada, cuando hay un síndrome de hiperestimulación severa o una calidad de endometrio muy deficiente (9).

En España en 2007 se habían registrado un total de 54 620 ciclos con el resultado de 9 782

embarazos clínicos. (Sociedad española de fertilidad, 2007). Una situación de progreso en comparación con las cifras de Europa en 2005 (10).

La FIV puede tener una indicación específica o utilizarse con fines diagnósticos para detectar alteraciones del proceso de fecundación o de la división embrionaria.

En el primer caso, se indica cuando se trata de resolver una alteración ovárica (factor ovárico), un proceso tuboperitoneal (factor tuboperitoneal) cuando la infertilidad depende del hombre (factor masculino), cuando se trata de una endometriosis, cuando no se logra establecer una causa aparente y procesos misceláneos.

**Fecundación *in vitro* en los casos de factor ovárico:** se fundamenta en el empleo de un inductor de la ovulación basado en diversos tipos de gonadotropinas. El objetivo es lograr el crecimiento y maduración folicular, para obtener un incremento del número de ovocitos maduros, lograr mayor número de embriones para seleccionar los mejores y de esa manera incrementar la tasa de embarazos. El control de la respuesta se hace mediante monitorización ecográfica y seguimiento hormonal (niveles de estradiol plasmático)

La estimulación con FSH, y hormona luteinizante (LH) sigue siendo la preferida hoy en día, si bien se mantiene el ciclo natural frenado con antagonistas GnRh, y se desencadena la maduración final con GCH. La corifolitropina alfa, es de muy reciente introducción, y no parece que aporte demasiadas ventajas sobre lo anterior, ya que al ser en dosis única, resulta difícil adaptarla a cada paciente. Si se logra ajustar la dosis, se obtiene una estimulación ovárica controlada y un desarrollo multifolicular.

En pacientes con síndrome de ovario poliquístico se han logrado resultados con la maduración *in vitro* de los ovocitos en especial cuando existe un riesgo de hiperestimulación ovárica moderada o grave (11).

**Recuperación de ovocitos mediante control ecográfico y punción folicular:** para madurar apropiadamente los folículos hay que estimularlos. Puede controlarse la respuesta hasta niveles deseables mediante los niveles séricos de las hormonas o con ecografía. Antes de la punción bajo control ecográfico (34 a 36 horas) se inyecta GCH y con una aguja que atraviesa la vagina se aspira el contenido de todos los folículos visibles (12). El producto de la aspiración se procesa de manera inmediata para aislar los óvulos, los cuales se colocan en un medio de cultivo apropiado

y se mantiene en incubadora a 37° C. A no ser que se trate de una muestra congelada (donante), el espermatozoide del cónyuge se recoge el mismo día de la punción de los folículos y se seleccionan los espermatozoides con mayor potencial.

Los óvulos y los espermatozoides se colocan en un medio de cultivo favorable, se incuban y los embriones se examinan microscópicamente aproximadamente a las 24, 48 y 72 horas. Con ello se decide cuál o cuales tienen mejores características, cuales no han sido fecundados, y cuales se han detenido en el proceso de evolución. De ahí se transfieren a la cavidad uterina. El número de embriones a transferir depende de varios factores tales como la edad de la mujer, la calidad del endometrio, la calidad de los embriones. Con todos estos datos se decide si la transferencia será de uno, dos, o tres embriones (en España está limitado a transferir a un máximo de tres). Los embriones sobrantes pueden preservarse congelados.

Las probabilidades de embarazo son estables, del orden del 22 % al 23 % por ciclo de FIV (13). La tasa de éxito global aumenta repitiendo las tentativas hasta 4 veces. El plazo más frecuente entre 2 fecundaciones *in vitro* es de 6 meses, o sea dos tentativas por año. Puede modificarse dependiendo de la edad. El futuro de la FIV está en lograrlo con mínima estimulación hormonal y en afinar las técnicas para lograr la maduración de los óvulos inmaduros en el laboratorio.

La modalidad de microinyección espermática, conocida por sus siglas en inglés **ICSI** (*intracytoplasmic spermic injection*) consiste en inyectar un espermatozoide (previamente seleccionado) colocado en una micropipeta en el interior de un ovocito bien posicionado y acceder al ooplasma a través del espacio previtelino y del oolema (14). Una vez asegurado que el espermatozoide ha quedado adentro se suspende el ovocito en medio de cultivo apropiado. A las 24 horas de la fecundación, si el proceso ha sido satisfactorio, aparecen dos pronúcleos, tal como se ha descrito.

Hoy en día empleando mayor magnificación (6 000x), existe el recurso de inyectar espermatozoides morfológicamente seleccionados **IMSI** (siglas del inglés de *intracytoplasmic morphologically selected sperm injection*), con lo cual parece que se puedan mejorar los resultados del **ICSI** convencional (15). Existe una connotación negativa del potencial de fertilidad natural del espermatozoide si se aprecian grandes vacuolas **LNV** (siglas en inglés de *large nuclear vacuoles*) y gránulos nucleares. Este hallazgo es evidencia de que existe fragmentación de su ADN.

Más recientemente se ha propuesto valorar

el examen de la morfología de las organelas que participan en la motilidad espermática. (**MSOME** siglas del inglés, *motil sperm organelle morphology examination*) (16)

**Transferencia embrionaria**

En el momento de la transferencia embrionaria se examinan meticulosamente los cigotos con la finalidad de seleccionar (aquel o aquellos) que tengan mejores indicios de preservación. Se descartan los que tienen blastómeros fragmentados y con varios núcleos. Los expertos utilizan diversos grados de calidad para uniformizar criterios. Los grados 1 y 2 expresan buena calidad. Se han establecido ya criterios para la selección de un solo embrión y ser transferido exitosamente (17).

La transferencia embrionaria utilizando un catéter ecogénico, bajo control ecográfico continuo, asegura que se han dejado los embriones en el sitio exacto intraútero. Para algunos es la única forma de conocer donde han quedado los embriones. Para otros las ventajas no son significativas y se ha comprobado un incremento de las gestaciones múltiples (18,19).

**Diagnóstico genético preimplantacional (DGP)**

El DGP consiste en la caracterización genética de embriones en estadios preimplantacionales para transferir posteriormente aquellos tipificados como no portadores (sanos) para la patología analizada (20,21). En la Cuadro 2 aparecen los eventos de mayor relevancia a partir de 1990 y hasta los primeros 1 000 casos.

Cuadro 2

Eventos vinculados al diagnóstico genético pregestacional (DGP) hasta los primeros 1 000 casos (año 2002)\*

<b>1990</b>	Nacimiento del primer niño tras DGP
<b>1994</b>	Nacimiento de las primeras niñas tras DGP en España
<b>1993</b>	Nacimiento del primer niño tras DGP para cribaje de aneuploidías
<b>1996</b>	DGP para translocaciones cromosómicas
<b>1996</b>	DGP para translocaciones cromosómicas
<b>2000</b>	Primer nacimiento de un niño histocompatible con su hermano afecto
<b>2002</b>	Celebración 1 000 niños nacidos sanos tras DGP

\* Datos recopilados por la Dra. Mónica Parriego (ver final de Cuadro 3B).

## GESTACIÓN UTERINA

El genetista clínico, en conocimiento del tipo de herencia de la enfermedad determina el riesgo genético. Si no lo hay, se procede con una reproducción natural. Si existe el riesgo de una enfermedad reproductiva (ER), se planifica una reproducción natural previo estudio preimplantacional. Las alternativas son una adopción o la utilización de técnicas de reproducción asistida.

El estudio preimplantacional para la tipificación de embriones sanos solo puede hacerse en enfermedades monogénicas. No es posible en enfermedades hereditarias complejas (multigénica o multifactorial) o en otros tipos como es el caso de patología mitocondrial. En los Cuadros 3(A) y 3(B) aparecen consignadas las enfermedades puestas a punto para la realización de un DGP.

**Técnica para el estudio genético preimplantacional.** Previa valoración de la salud reproductiva de la pareja, incluido un estudio de

informatividad previo al DGP en sangre, se obtiene el embrión mediante FIV-ICSI. Posteriormente se realiza una biopsia embrionaria en estadio precoz (6-8 células) –día +3. Mediante micromanipulación y se procede a la apertura de la zona pelúcida (Láser, solución ácida/ mecánica) y a través de un orificio de 35 micras, se obtienen por aspiración una o dos células (98 % de eficiencia). Esas células se estudian mediante FISH (siglas en inglés para hidratación fluorescentes *in situ*) selectiva a los cromosomas deseados. Habitualmente, se realiza a 13, 15, 18, 21, X, Y, pero puede realizarse para cualquier par. Los embriones con afectación genética se desechan y solo se transfieren los sanos.

El análisis genético en enfermedades monogénicas se realiza con la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (ampliación específica de secuencias de ADN) o con estudios citogenéticos mediante la técnica de FISH. Los tests diagnósticos son altamente eficientes y rápidos. (Cuadros 3 A y 3B).

Cuadro 3 (A)

Listado de enfermedades puestas a punto para la realización de DGP(\*)

Achondroplasia	Adenosine Aminohydrolase (ADA) Deficiency
Adrenoleukodystrophy (X-Linked ALD)	Alpers Syndrome
Alpha 1 Antitrypsin Deficiency	Alport Syndrome
Aneuploidies by STR Genotyping	Angioedema, Hereditary
Ataxia-Telangiectasia (AT)	Basal Cell Nevus Syndrome (Gorlin Syndrome)
Blepharophimosis, Ptosis, and Epicanthus Inversus	Blood Group - Kell Cellano System
Brain Tumor, Posterior Fossa of Infancy, Familial	Canavan Disease
Ceroid Lipofuscinosis, Neuronal 2, CLN2	Charcot-Marie-Tooth Disease Type 1A and 1B
Charcot-Marie-Tooth Disease, Axonal, Type 2E	Charcot-Marie-Tooth Disease, Type X-Linked,
1Choroideremia (CHM)	Citrullinemia
Colon Cancer, Hereditary Nonpolyposis, Type 1	Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH)
Connexin 26(Neurosensory Deafness)	Crouzon Syndrome (Craniofacial Dysostosis)
Currarino Triad	Cystic Fibrosis (CF)
Cystinosis (CTNS)	Darier-White Disease (DAR)
Diamond-Blackfan Anemia (and HLA)	Dyskeratosis Congenita, X-Linked
Dystonia Torsion (DYT1)	Early-Onset Familial Alzheimer Disease
Ectodermal Dysplasia 1, Anhidrotic (ED1)	Ectodermal Dysplasia, Hypohidrotic (EDAR)
Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy,	Autosomal Recessive (EDMD3)
Epidermolysis Bullosa Dystrophica, Pasini	Epiphyseal Dysplasia, Multiple, 1 (EDM1)
Exostoses, Multiple, Type 1	Exudative Vitreoretinopathy, Familial,
Fabry Disease	Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy
Familial Adenomatosis Polyposis	Familial Amyloid Polyneuropathy
Familial Dysautonomia (Riley-Day Syndrome, DYS)	Fanconi Anemia A, C, F, J (and HLA)
Fragile-X A Syndromes (FMR1)	Fragile-X E Syndromes
Friederich Ataxia 1 (FRDA)	Galactosemia
Gaucher Disease, Type 1	Glycogen Storage Disease, Type VI
Hemophilia A and B	HLA Matching Genotyping
Holoprosencephaly	Hoyeraal-Hreidarsson Syndrome (HHS)

## GRASES P

### Cuadro 3 (B)

Listado de enfermedades puestas a punto para la realización de DGP  
Continuación

---

Hunter Syndrome (Mucopolysaccharidosis II)	Huntington Chorea
Hurler Syndrome (Mucopolysaccharidosis IH)	Hydrocephalus, X-Linked (L1CAM)
Hypophosphatasia (Infantile)	Immunodeficiency with Hyper-IgM, Type 1
Incontinentia Pigmenti (IP)	Krabbe Disease
Leukoencephalopathy with Vanishing White Matter	Li-Fraumeni Syndrome (Mutations in p53 Gene)
Long-Chain Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase	Marfan Syndrome
Medium-Chain Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase	Metachromatic Leukodystrophy
5,10-Methylenetetrahydrofolate Reductase	Microcoria-Congenital Nephrosis Syndrome
Multiple Endocrine Neoplasia, 1(MEN1)	Muscular Dystrophy, Duchenne Type (DMD)
Muscular Dystrophy, Becker Type (BMD)	Myotonic Dystrophy (DM1)
Myotubular Myopathy 1	Neurofibromatosis Type 1 and 2
Norrie Disease	Ocular Albinism, X-Linked
Oculocutaneous Albinism Type 1 and 2	Omenn Syndrome
Optic Atrophy	Ornithine Carbamoyltransferase (OTC) Deficiency
Osteogenesis Imperfecta	Osteopetrosis, Malignant, Autosomal Recessive
Pelizaes-Merzbacher Disease	Phenylketonuria
Polycystic Kidney Dis. Autos. Dom. Type 1 and 2	Polycystic Kidney Dis. Autos. Recessive ARPKD
Popliteal Pterygium Syndrome	Propionic Acidemia
Retinitis Pigmentosa	Retinoblastoma
Rett Syndrome	Rhesus Factor Compatibility (RH Factor)
Sandhoff Disease	Sickle Cell Anemia
Smith-Lemli-Opitz Syndrome	Spinal Muscular Atrophy (SMA)
Spinocerebellar Ataxia Type 1,2, 3, 6, 7	Machado-Joseph Disease (MJD)
Stickler Syndrome	Succinic Semialdehyde Dehydrogenase Deficiency
Symphalangism	Tay-Sachs Disease (TSD)
Thalassemia Alpha	Thalassemia Beta
Treacher Collins Syndrome	Tuberous Sclerosis Type 1,2
Von Hippel-Lindau Syndrome (VHL)	Wiscott Aldrich Syndrome
Zellweger Syndrome	

---

(\*) Listado según aparece en una conferencia de la Dra. Mónica Parriego, del Laboratorio de Diagnóstico Genético Preimplantacional (Servicio de Medicina de la Reproducción) del Instituto Universitario Dexeus.

### Fertilización y cáncer

Ante el diagnóstico de un cáncer existen varias alternativas, dependiendo de la agresividad y localización del tumor. ¿Es acaso posible demorar el tratamiento? Eventualmente, para valorarlo hay que tomar en cuenta el potencial negativo del tratamiento y tomar en cuenta la edad y reserva ovárica, así como el estatus personal (p.ej. pareja estable).

Las alternativas son la congelación de embriones, la vitrificación de ovocitos (22) la congelación de tejido ovárico (23) o la transposición ovárica para protegerlo de la irradiación (24). No hay que descartar conseguir la gestación mediante óvulos de donante, según la variedad del cáncer y la edad de la paciente en el momento de presentarse la enfermedad. Una buena visión panorámica ha sido publicada por Georgescu y col. (25).

Resulta imperativo lograr una coordinación entre el equipo médico y paramédico a nivel oncológico y el de reproducción asistida y fertilidad para asegurar que el paciente esté debidamente informado.

### Otras causas de infertilidad y su tratamiento

La infertilidad asociada a patología tubo-peritoneal es principalmente la resultante de inflamaciones (TBC, gonococcia, gérmenes piógenos, chlamydia) y de endometriosis. Más raramente son el resultado de estenosis congénita, salpingiosis pseudoxantogranulomatosa, salpingitis ístmica nodosa o de tumores. La patología uterina incluye pólipos endometriales, miomas, adenomiomas, adneomiosis, adherencias, septos y endometritis. En estos casos se intenta el tratamiento médico o quirúrgico con el propósito de restituir la permeabilidad y/o motilidad

de la trompa uterina o de restituir la integridad de la pared uterina incluido el revestimiento mucoso. La incidencia de un factor cervical como causa de infertilidad, se considera hoy en día irrelevante, a no ser que se consigan alteraciones anatómicas que justifiquen la esterilidad (estenosis, sinequias, cervix doble, etc.).

Las enfermedades autoinmunes de la mujer que con mayor frecuencia pueden interferir con la reproducción son las siguientes (26):

En el síndrome antifosfolípídico, las pacientes que ofrecen mayor riesgo son las que tienen títulos moderados o altos de anticardiolipinas IgG o asociados con anticoagulante lúpico. En el lupus eritematoso sistémico suele haber infertilidad cuando el proceso no está controlado. Cuando existe enfermedad renal avanzada se recomienda evitar un embarazo. En la tiroiditis autoinmune y enfermedad de Graves, algunas pacientes presentan limitaciones de la fecundación, debiéndose prescribir tratamiento adecuado. En endometriosis pueden encontrarse diferentes tipos de autoanticuerpos, incremento del número y de la actividad de los macrófagos peritoneales, incremento de las citocinas y reducción de la activación de los linfocitos T y de la citotoxicidad natural. El recurso de terapias inmunorreguladoras o anticoagulantes se utilizan con resultados variables.

### Conclusión

**La infertilidad** afecta cada vez más a una parte significativa de la población de ambos sexos. En las mujeres, la tendencia a diferir la maternidad para edades más avanzadas, el reconocimiento de que el responsable del problema pueda ser la pareja o cónyuge y de que, en una de cada cinco parejas, los responsables puedan ser ambos, ha estimulado la búsqueda de soluciones. La **reproducción asistida** constituye hoy en día una subespecialidad con peso propio y si se quiere ejercer racionalmente, necesita de un equipo multidisciplinar que incluya ginecólogos, andrólogos, genetistas, biólogos, psicólogos, endocrinólogos, técnicos de laboratorio, personal administrativo de apoyo y un informático que mantenga una base de datos fiable.

Su gran desarrollo en buena medida ha sido el producto de una demanda cada vez creciente, del progreso tecnológico que ha permitido lograr lo que hasta hace pocos años parecía imposible. Para solo citar un ejemplo, la fecundación *in vitro* dispone ahora de recursos novedosos como el IMSI, MSOME, el diagnóstico genético preimplantacional (DGP) que han significado un notable avance. Mención aparte, las técnicas de laboratorio para determinar con precisión y rapidez los niveles hormonales y otros parámetros significativos y el progreso de la industria farmacéutica en el logro de hormonas sintéticas cada vez más efectivas. No olvidar aquí lo que ha significado la

### Departamento De Obstetricia, Ginecología y Reproducción Instituto Universitario Dexeus

#### DATOS DE INTERÉS

**Primer bebé probeta en España** en julio de 1984 (hace 26 años)

Ha visto nacer a más de **8 000 niños mediante FIV entre 1984 y 2009.**

**Pacientes con problemas reproductivos:** 37,8 % esterilidad femenina  
36,7 % esterilidad masculina  
9,0 % mixtos  
16,4 % desconocidos

**Diagnóstico genético preimplantacional** + de 100 casos (1944-2007)

**FIV: actualmente,** 2 000 ciclos anuales y 800 ciclos de descongelación y transferencia de embriones.

#### Tasas de embarazo tras FIV

**Hace 25 años:** entre 15 % y 20 %

**Hoy en día:** entre 35 % y 40 %

**En menores de 35 a.:** en torno al 46 %

**En mayores de 40 a.:** se reduce al 10 %

Tasa de embarazos (%)	Un solo feto	Gemelos	Trillizos
En el año 2000	57,5	37,8	4,8
En el año 2008	78,1	20,1	1,8



disponibilidad de técnicas endoscópicas refinadas, de la ecografía en sus diversas modalidades y de poder disponer de laboratorios con equipos cada vez más sofisticados. Qué duda cabe que a partir del primer bebé probeta logrado por Steptoe y Edwards en 1978 (26) se ha recorrido un trecho con éxitos notables.

#### REFERENCIAS

- López-Teijón ML, Elbaile M, Alvarez, JG. Geographical differences in semen quality in a population of young healthy volunteers from the different regions of Spain. *Andrologia*. 2008;40:318-328.
- P Nuñez Calonge R. *¿Ha perdido calidad el semen de los varones en países industrializados?*. II Simposio Internacional sobre reproducción asistida de la Fundación Tambre. Madrid; 2004.
- Kamel RM. Management of the infertile couple: An evidence-based protocol *Reprod Biol Endocrinol*. 2010;8:21-28.
- Homburg R. The case for inicial treatment with intrauterine insemination as opposed to *in vitro* fertilization for idiopathic infertility. *Hum Fertil (Camb)* 2003;3:122-124.
- Bing Y, Ouellete RJ. Fertilization *in vitro*. *Methods Mol Biol*. 2009;550:251-266.
- Ubaldi F, Frenzi L. Morphological selection of gametes. *Placenta*. 2008;29(Suppl B):115-120.
- Quaas A, Dokras A. Diagnosis and treatment of unexplained infertility. *Rev Obstet Gynecol*. 2008;1:69-76.
- Devroey P, Fauser B.C.J.M, Diedrich K, and on behalf of the Evian Annual Reproduction (EVAR) Workshop Group 2008. Approaches to improve the diagnosis and management of infertility. *Hum Reprod Update*. 2009;15:391-408.
- Bromer JG, Aldad TS, Taylor HS. Defining the proliferative phase endometrial defect. *Fertil Steril*. 2009;91:698-704.
- Nyboe Andersen A, Goossens V, Bhattacharya S, Ferrareti AP, Kupka MS, Mouzon J, et al. Assisted reproductive technology and intrauterine inseminations in Europe, 2005: Results generated from European registers by ESHRE. *Human Reproduction*; 2009;24(6):1267-1287.
- Coroleu B. La maduración *in vitro* de oocitos, una alternativa a tener en cuenta. *Rev Iberamer Fertil*. 2005;23:141-142.
- Ramalho de Carvalho B, Japur de Sá Rosa e Silva AC, Rosa e Silva JC, Maria dos Reis R, Ferriani RU, Silva de Sá MF. Ovarian reserve evaluation: State of the art. *J Assist Reprod Genet*. 2008;25(7):311-322.
- Verhagen TEM, Hendriks DJ, Bancsi LFJMM, Mol BWJ, Broekmans FJM. The accuracy of multivariate models predicting ovarian reserve and pregnancy after *in vitro* fertilization: A meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2008;14:95-100.
- Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet*. 1992;340:17-18.
- Monqaut AL, Zavaleta C, López G, Lafuente R, Brassesco M. Use of high-magnification microscopy for the assessment of sperm recovered after two different sperm processing methods *Fertil Steril*. 2010 Jul 30 (Epub ahead of print).
- Oliveira JBA, Petersen CG, Massaro FC, Baruffi LRL, Mauri AL, Silva LFI, et al. Motile sperm organelle morphology examination (MSOME): Intervariation study of normal sperm and sperm with large nuclear vacuoles. *Reprod Biol Endocrinol*. 2010;8:56-62.
- Tur R, Coroleu B, Torello MJ, Martínez F, Rodríguez N, Barri PN. Identifying selection criteria for successful elective single embryo transfer (eDET) in a southern European country. *Hum Reprod. ESHRE*. 2006;(Suppl 1):416.
- Coroleu B, Barri PN, Carreras O, Belil I, Buxaderas R, Veiga A. Effect of using an echogenic catheter for ultrasound-guided embryo transfer in an IVF programme: A prospective, randomized, controlled study. *Hum Reprod*. 2006;21:1809-1815.
- Kosmas IP, Janssens R, De Munck L, Al Turki H, Van der Elst J, Tournaye H, et al. Ultrasound-guided embryo transfer does not offer any benefit in clinical outcome: A randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2007;22:1327-1334.
- Vendrell X, Carrero R, Alberola T, Bautista-Llácer R, García-Mengual E, Claramunt R, et al. Quality management system in PGD/PGS: Now is the time. *J Assist Reprod Genet*. 2009;26:197-204.
- Harper JC, Sengupta S, Vesela K, Thornhill A, Dequeker E, Coonen E, et al. Accreditation of the PGD laboratory. *Hum Reprod*. 2010;25:1051-1065.
- Domingo J, Ayllón Y, Domingo S, Cobo A, Crespo J, Pellicer A. New approaches to female fertility preservation. *Clin Transl Oncol*. 2009;11:154-159.
- Tao T, Del Valle A. Human oocyte and ovarian tissue cryopreservation and its application. *J Assist Reprod Genet*. 2008;25:287-296.
- Holzer HE, Tan SL. Fertility preservation in oncology *Minerva Ginecol*. 2005;57:99-109.

25. Georgescu ES, Goldberg JM, du Plessis SS, Agarwal A. Present and future fertility preservation strategies for female cancer patients. *Obstet Gynecol Surv.* 2008;63:725-732.
26. Garmendia J. Factor inmunológico. En: Pagés G, Aller J, editores. *Infertilidad. Fisiología, diagnóstico y tratamiento.* Colombia: Amoica; 2006.p.339-357.
27. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet.* 1978;ii:366.

### **Agradecimientos**

El autor desea expresar su agradecimiento a los Dres. P. Barri, B. Coroleu, M. Boada y M. Parriego, destacados miembros del Servicio de Medicina de la Reproducción del Instituto Universitario Dexeus de Barcelona (España), por el espléndido soporte que me han ofrecido. A la Dra. Jenny Garmendia por sus explicaciones sobre inmunología y fertilidad. Al Dr. Carlos Amselem (GINE 3, Barcelona) por la revisión del texto y al Dr. Rubén Darío Peralta, Director Ejecutivo de la Fundación Talven por su amable invitación a exponer este tema en Venezuela.

---

Gac Méd Caracas 2011;119(1):12-21

## **Frecuencia de la cesárea. Factores resaltantes relacionados con su incremento**

Dr. Saúl Kizer\*

Invitado de Cortesía  
e-mail:saulkizer@hotmail.com

El regreso a la madre. Andrés Eloy Blanco.

Madre: en este coloquio feliz de mi regreso dos cielos bendigamos: la Patria, donde nuestro corazón está preso;  
La Madre, que es la Patria que primero habitamos.

### **RESUMEN**

*En las décadas de 1960-1970, la frecuencia de la cesárea tenía una variación entre 4 % y 10 %. Actualmente en algunos hospitales privados, a nivel internacional, alcanza hasta casi el 100 %. Venezuela también ha tenido un gran incremento de la frecuencia de la cesárea y, en hospitales privados de Caracas, tiene una variación del 60 % a 90 %.*

*La presente actualización tiene el interés e importancia de analizar los factores resaltantes que se relacionan entre sí e influyen en el aumento de la cesárea por solicitud. Esta es la que se realiza a pedido de la paciente sin tener indicaciones médicas, ni obstétricas y sin haber iniciado el trabajo de parto.*

\* Miembro del Consejo Consultivo de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela.

Recibido: 10/06/10

Aprobado: 12/08/10

*Los factores resaltantes son los siguientes: 1) los cambios sociales, culturales y económicos y la evolución de la mujer hacia logros personales; 2) el desarrollo y expansión de las telecomunicaciones; 3) la vigencia de la autonomía y la libertad que progresivamente han adquirido las pacientes; 4) la actitud y la adaptación del médico para ejercer su profesión ante los cambios que se señalan; 5) los progresos tecnológicos alcanzados en el área quirúrgica y la medicina en general; 6) las leyes que protegen a la mujer, al embarazo y al parto; 7) la relación entre el embarazo y el parto con el aparato urinario, genitales y el ano; 8) la influencia de las compañías de seguros médicos; 9) los cambios en la enseñanza de la medicina y 10) el sexo del médico.*

*Exceptuando la indicación de cesárea por cesárea anterior, las otras causas no han contribuido a un incremento significativo.*