

Experiencia de 15 años con técnicas de reproducción asistida en Venezuela

Drs. Juan Aller, Gustavo Pagés, Alfredo Martell, Roberto Jiménez, María Isabel Rasines, Bethania Aller, José Carlos Rosales, Lics. Henry Fajardo, Lisbeth García

FERTILAB. Instituto "Aller-Pagés de Reproducción Humana". Clínica "El Ávila", Caracas

RESUMEN

Se analizan los resultados de 1 000 transferencias en técnicas de reproducción asistida: 444 casos de transferencia de embriones y 556 de transferencia intratubaria de gametos.

Las indicaciones más frecuentes fueron: factor ovárico (25,92%), infertilidad de causa desconocida (24,39%) y factor masculino (20,68%). La incidencia de embarazos con transferencia de embriones fue 21,84% y la de éxitos 16,89%, mientras que en los casos de transferencia intratubaria de gametos fue 23,20% y 17,80% respectivamente.

Hubo un total de 226 embarazos (22,60%), 174 (76,99%) superaron la semana 20, en 47 (20,79%) ocurrió aborto y hubo 5 (2,21%) ectópicos. Nacieron un total de 247 niños producto de 125 embarazos simples (71,83%) y 49 múltiples (28,16%). Se produjo pérdida perinatal en 7 casos (4,02%) y nacieron 4 niños (1,61%) con malformaciones congénitas.

Se concluye que las técnicas de reproducción asistida son excelentes para el manejo de los casos difíciles de infertilidad.

Palabras clave: Reproducción asistida. Fertilización *in vitro*. Transferencia intratubaria de gametos.

SUMMARY

A total of 1 000 transfers were made in artificial reproductive technology: 444 cases of *in vitro* fertilization and 556 of gamete *intra fallopian* transfer.

The most common indications were: ovarian factor (25.92%), unexplained infertility (24.39%) and male factor (20.68%). The pregnancy rate with *in vitro* fertiliza-

tion was 21.84% and the success rate 16.89%, while in gamete *intrafallopian* transfer were 23.20% and 17.80% respectively.

There were 226 pregnancies (22.60%), 174 (76.99%) went beyond the 20th week of pregnancy, 47 (20.79%) had a miscarriage and 5 (2.21%) were ectopic. A total of 247 babies were born from 125 single pregnancies (71.83%) and 49 multiples (28.16%). In 7 cases (4.02%) there was a perinatal loss and in 4 (1.61%) congenital malformations.

The conclusion is that artificial reproduction is an excellent technique in the management of difficult cases of infertility.

Key words: Assisted reproductive technology. *In vitro* fertilization. Gamete *intrafallopian* transfer.

INTRODUCCIÓN

El primer intento sin éxito de fertilización *in vitro* (IVF) lo hizo Schenke, en 1878 y, en 1890, Walter Heape extrajo óvulos fertilizados de la trompa de una coneja y los transfirió, con éxito, a otra coneja. El primer intento exitoso de IVF animal fue realizado por Onanoff, en 1893. Gregory Pincus, en la década de los 30, trabajó extensamente con IVF en conejos y junto a Enzmann presentan, en 1934, la primera demostración cierta de fertilización de óvulos de mamíferos *in vitro* (1).

Edwards y Steptoe, en 1976, señalan el primer embarazo en humanos que resultó en un embarazo ectópico (2) y, luego, el 26 de julio de 1978, nace Louise Brown, primera niña producto de IVF (3). El desarrollo de la imagenología permitió a Lenz, en 1981, realizar IVF con óvulos obtenidos por vía vaginal mediante ultrasonidos. Búster y col., en 1983, introducen la donación de oocitos. Ash y col.,

Presentado en la sesión de la Academia del día 29 de marzo de 2001.

en 1984, señalan el primer éxito con la transferencia intratubaria de gametos (GIFT) y, en 1987, el primer éxito con donación de oocitos en GIFT (1).

Los avances de esta ciencia han sido tan asombrosos que, en escasos 22 años, ha habido que establecer una serie de conceptos médicos, para dar cabida a la gran cantidad de técnicas que se han desarrollado y que se engloban bajo el término de técnicas de reproducción asistida (ART). Las más utilizadas son: IVF, GIFT, transferencia intratubaria de cigotos (ZIFT), transferencia intratubaria de embriones (TET), inyección intra citoplasmática de espermatozoides (ICSI), recuperación de espermatozoides por punción testicular (TESA), etc.

Desde el punto de vista legal, se ha tenido que redefinir el concepto de maternidad y paternidad. Como consecuencia de estos avances, existe la alternativa de una madre biológica, que es la que tiene el parto; madre genética, que aporta los óvulos y madre social, que cría el niño. Por el lado paterno, existe la posibilidad de un padre genético, que aporta los espermatozoides y padre social el que lo cría.

De esta manera, es posible tener hijos sin relaciones sexuales de un padre sin espermatozoides y de una madre sin útero, ovarios y, aun, durante la menopausia. En la condición más extrema, un niño moderno puede tener 3 madres y 2 padres, cuando se presenta la posibilidad de una pareja infértil que desea un hijo y utiliza los óvulos de una donante (madre genética) que se unen con el semen de un donante (padre genético) y los embriones que se obtienen son transferidos al útero de una mujer que va a parir al niño (madre biológica). El producto de esa gestación es entregado a los padres, que contrataron los servicios, y que van a criar el niño (madre social y padre social).

Las implicaciones éticas, morales y religiosas de esta revolución son muy complejas. Aun en países desarrollados, donde las leyes se mantienen al día con la evolución de la ciencia, se han presentado problemas para adaptarse a este vertiginoso progreso, con muchos conflictos legales de maternidad y paternidad.

Los progresos en ART logrados en Venezuela, en los diversos centros que existen, han sido acordes a los avances que han ocurrido en el mundo; así, en 1991, Lerner y col. (4) presentaron el primer caso de embarazo con embrión congelado a partir de óvulo donado. En 1997, Trías y col. (no publicado) presentaron la primera experiencia nacional con inyección

intracitoplasmática de espermatozoides y, en 1999, Rosemberg y col. (no publicado), el primer embarazo de embrión congelado fertilizado por ICSI.

MATERIALES Y MÉTODOS

El 3 de febrero de 1985, se realiza el primer intento de IVF en Venezuela y el 24 de febrero de 1986 nace la primera venezolana producto de esta técnica (5). Para el 16 de octubre de 1999 se habían realizado un total de 1 112 aspiraciones de ART, donde se logró la transferencia de embriones o gametos en 1 000 casos, de los cuales 444 (44,40%) fueron de IVF y 556 (55,60%) de GIFT. Como en este tipo de procedimiento hay que esperar 9 meses, para permitir que se complete el nacimiento del último caso, se analizaron los datos de las primeras 1 000 transferencias a finales de 2000. La edad promedio fue 32,7 años (rango: 22-47) y el promedio de infertilidad 6,26 años. Las indicaciones más frecuentes fueron: factor ovárico (25,92%), infertilidad de causa desconocida (24,39%) y factor masculino (20,68%). La incidencia de embarazos con IVF fue 21,84% y la de éxitos 16,89%, mientras que en los casos de GIFT fue 23,20% y 17,80%, respectivamente.

La técnica de ambos procedimientos ha sido muy variada, debido a que han pasado 15 años y por el increíble progreso que esta tecnología ha tenido en pocos años. En nuestras publicaciones anteriores sobre IVF y GIFT se puede analizar la técnica usada en el pasado.

Es imposible definir un protocolo único de trabajo porque existen variaciones que dependen de la indicación, de los resultados obtenidos en tratamientos previos de fertilidad, de la calidad del semen pero, sobre todo, de la edad de la paciente. Todas las parejas tenían estudio de fertilidad previo a la realización del tratamiento.

De una manera general, el procedimiento consta de las siguientes fases.

1. Fase 1: es una fase de diagnóstico, donde se practica evaluación hormonal de la mujer y perfil andrológico del marido que incluye: espermograma, recuperación espermática y espermocultivo. A ambos miembros de la pareja se les practica: determinación de anticuerpos contra clamidia y anticuerpos antiespermáticos. En esta fase, se determina el procedimiento de ART que se va a

realizar y el protocolo de inducción de ovulación, de acuerdo a parámetros como: edad, índice de masa corporal, niveles de hormona folículo estimulante, niveles de estradiol, antecedentes quirúrgicos, respuesta a la inducción de ovulación en ciclos anteriores y prueba con clomifeno, con el fin de determinar la reserva ovárica de la paciente.

2. Fase 2: durante esta fase se realiza la inducción de ovulación. La paciente recibe análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas con el fin de bloquear la producción de gonadotropinas endógenas. Se procede a la estimulación con gonadotropinas, evaluación seriada del crecimiento folicular, con ultrasonido transvaginal, y de los niveles de estradiol sérico hasta que se obtengan, por lo menos, dos folículos de 18 mm. En este momento, se procede a la inyección de gonadotropina coriónica humana (HCG) para finalizar la maduración folicular.
3. Fase 3: entre 36 y 40 horas luego de haberse inyectado la HCG se realiza la aspiración folicular que, en caso de IVF, es por vía transvaginal guiada por ultrasonidos y, en el GIFT, mediante laparoscopia. En caso de IVF, los oocitos que se obtienen son evaluados en el laboratorio para clasificar su calidad, luego se ponen en contacto con los espermatozoides y se llevan a una incubadora. A las 48-72 horas, los embriones son transferidos al endometrio, por vía vaginal. Cuando se realiza el GIFT, los oocitos se colocan junto con los espermatozoides, en la trompa de Falopio durante el mismo acto quirúrgico.
4. Fase 4: en ésta se realiza la evaluación hormonal de la fase lútea, con determinación de estradiol y progesterona cada 4 días, desde el momento de la transferencia de embriones u oocitos. La administración de progesterona micronizada, para reforzar la fase lútea, se inicia inmediatamente después de la transferencia. La prueba de embarazo se realiza a los 12 días de la transferencia y el control prenatal es similar al de un embarazo obtenido por vía natural.

Los resultados del procedimiento se evaluaron según los siguientes criterios:

1. Embarazo: cuando la paciente tiene una prueba de embarazo positiva y en el ultrasonido se aprecian estructuras embrionarias. Los casos de "embarazo bioquímico", o sea, presencia de prueba de embarazo positiva en ausencia de estructuras embrionarias, fueron considerados como no embarazo.
2. Aborto: cuando ocurre la pérdida del producto de la gestación antes de la semana 20 de embarazo.
3. Éxito: cuando el embarazo progresa más allá de la semana 20, independiente de que haya o no nacido vivo. Este ha sido un tema controversial porque ¿Cómo se puede definir éxito cuando la paciente no se llevó un hijo a casa? Sin embargo, se debe interpretar como éxito del procedimiento porque si ocurre la muerte prenatal o neonatal, por causa obstétrica o no obstétrica, no se puede decir que el procedimiento en sí no fue un éxito.

El procesamiento estadístico de los datos se realizó mediante pruebas no paramétricas de homogeneidad de proporciones de Chi cuadrado (X^2). Posteriormente, se realizaron análisis de residuales estandarizados para determinar cuáles categorías diferían entre si y se complementó con otra prueba para diferencia de proporciones basada en la distribución normal canónica (Z). Se consideró significativa una $p < 0,05$ y altamente significativa una $p < 0,01$.

RESULTADOS

En la Figura 1 se puede apreciar cómo fue la evolución histórica de los resultados de la experiencia con las técnicas de IVF y GIFT, por el número de pacientes en que se aspiraron oocitos, y

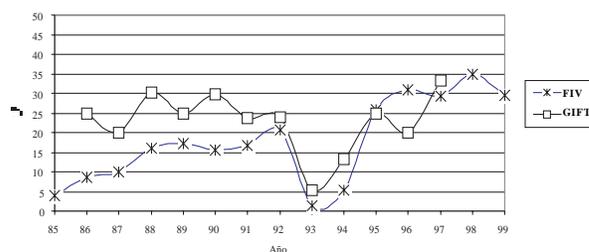


Figura 1. Embarazos con IVF y GIFT por casos aspirados.

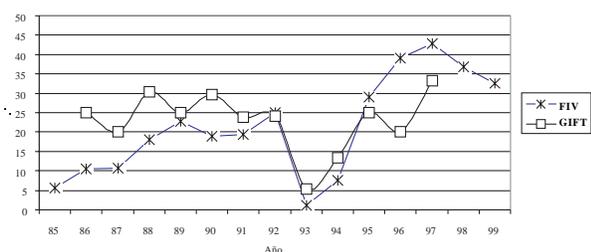


Figura 2. Embarazos con IVF y GIFT por casos transferidos.

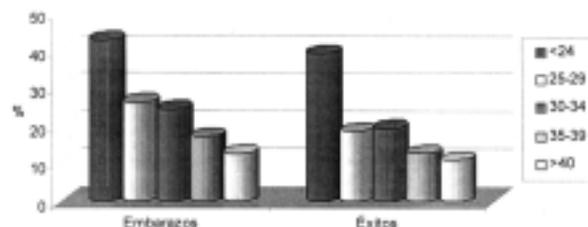


Figura 3. Influencia de la edad materna sobre la incidencia de embarazos y éxitos.

en la Figura 2, por el número de pacientes a los que se transfirieron embriones (IVF) o gametos (GIFT).

Se evaluaron los factores que pudieron influir en los resultados y que fueron los siguientes:

1. Edad de la mujer: en la Figura 3 se puede apreciar la influencia de la edad materna sobre los resultados, divididas en grupos menores de 24 años, mayores de 40 años y el grupo intermedio dividido en tres quinquenios.
2. Fertilidad previa: en la Figura 4 se compararon las pacientes que tenían fertilidad previa con las que nunca habían salido embarazadas y su efecto sobre la incidencia de embarazos y éxitos.
3. Tiempo de infertilidad previo: en la Figura 5 se analizó la influencia que tuvo el número de años de infertilidad previa sobre los resultados.
4. Causa de la infertilidad: en la Figura 6 se estudiaron las causas más frecuentes de infertilidad y el efecto sobre la incidencia de embarazos y éxitos.
5. Tipo de semen utilizado: en la Figura 7 se analizaron las diferencias en los resultados cuando se usó semen de la pareja o el de un donante.
6. Influencia de la presencia de endometriosis y tuberculosis: en la Figura 8 se analizaron los efectos que estas patologías podían tener sobre los resultados.

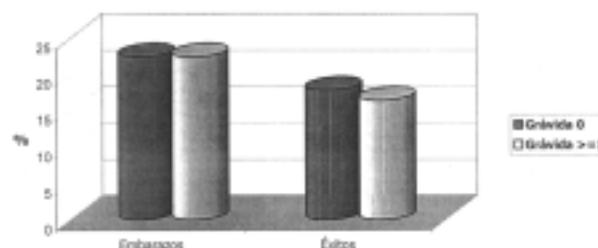


Figura 4. Influencia de la fertilidad previa sobre la incidencia de embarazos y éxitos.

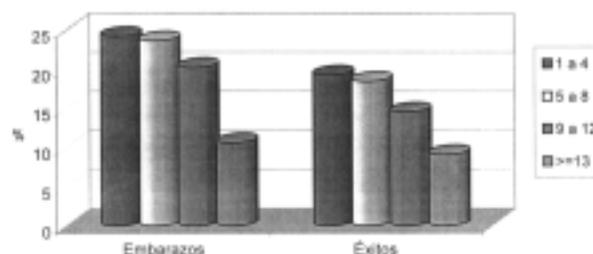


Figura 5. Influencia de tiempo de infertilidad previo sobre la incidencia de embarazos y éxitos.

(2,83%), por múltiples causas obstétricas, la más frecuente prematuridad por embarazo múltiple.

De los 174 casos que superaron la semana 20, nacieron un total de 247 niños producto de 125 embarazos simples (71,83%) y 49 múltiples (28,16%): 28 dobles (16,09%), 19 triples (10,91%),

1 cuádruple (0,57%) y 1 quíntuple (0,57%). El sexo fue femenino en 131 (53,03%) y masculino en 116 (46,96%). Hubo 4 malformaciones congénitas

(1,61%): estenosis uretral unilateral congénita, coartación de aorta, atrofia ocular unilateral y ausencia de un dedo de miembro superior.

DISCUSIÓN

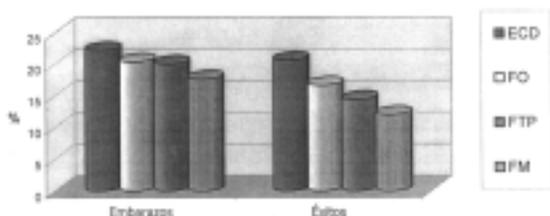


Figura 6. Efecto de la causa de infertilidad sobre la incidencia de embarazos y éxitos. ECD: esterilidad de causa desconocida. FO: factor ovárico. FTP: factor tuboperitoneal. FM: factor masculino.

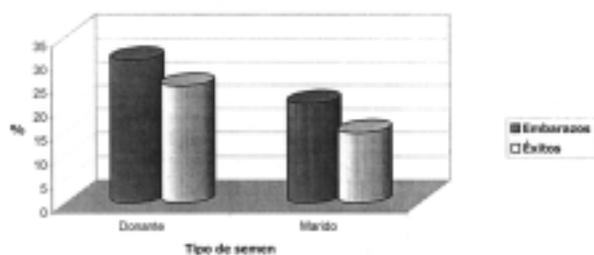


Figura 7. Influencia del tipo de semen utilizado sobre la incidencia de embarazos y éxitos.

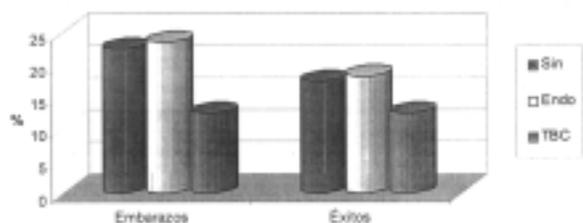


Figura 8. Influencia de la presencia de endometriosis y tuberculosis sobre la incidencia de embarazos y éxitos. Sin: sin endometriosis ni tuberculosis. Endo: con endometriosis. TBC: tuberculosis.

La reproducción asistida se puede considerar que comienza su auge en 1978, con el nacimiento de la primera niña en Inglaterra. A escasos 8 años se logró en Venezuela el primer éxito, luego de 34 intentos fallidos. Esto fue un logro difícil, si consideramos el grado de desarrollo tecnológico de un país en vías de desarrollo como el nuestro, en un procedimiento que requiere de una formación profesional compleja y un laboratorio equipado con tecnología avanzada.

En la primera experiencia nacional (5), se hizo un análisis de los resultados de los diferentes centros que comienzan y la incidencia de embarazo era similar a la nuestra, de 5,7% por procedimiento y 8,3% por transferencia. Al año siguiente, iniciamos la técnica de GIFT y se logró un 25% de embarazos (6).

Con el paso de los años los resultados fueron cada vez mejores hasta 1992 en que ambas técnicas tuvieron tasas similares de embarazo (7-9) (Figuras 1 y 2). Esto se explica porque el GIFT en un método más natural y el proceso de fertilización ocurre en la trompa, mientras que en IVF el embrión permanece varios días fuera del cuerpo humano, por lo que el laboratorio debe tener alta tecnología y controles de calidad estrictos, para evitar el trauma embrionario. A medida que la calidad del laboratorio aumenta, los resultados del IVF y del GIFT son similares. En 1998 se suspendió el programa de GIFT porque este procedimiento requiere de ambiente quirúrgico y anestesia general, mientras que el IVF es un procedimiento ambulatorio con sedación endovenosa y no hay diferencias en los resultados cuando se comparan ambas técnicas.

En 1993-1994 ocurrió una caída brusca de la tasa de éxito en ambas técnicas, debido a que se retiraron los dos profesionales de laboratorio que tenían un acumulado de 72 meses de entrenamiento en Estados Unidos y Francia. Debido a la escasa disponibilidad de profesionales entrenados, se recurrió a personal con poca experiencia. Esta fue la única explicación que se logró encontrar porque el equipo médico fue el mismo y los protocolos no se modificaron. En vista de esto, se inició un extenso programa de

formación profesional, al punto que, el grupo de embriólogos que actualmente trabaja en el laboratorio tiene un acumulado de 3 años de posgrado en biología de la reproducción, 19 meses de entrenamiento en el exterior y un acumulado de 9 años de experiencia en nuestro laboratorio, todo lo cual se traduce en cifras excelentes de embarazo.

En los casos de IVF la incidencia de embarazos fue 21,84% y la de éxitos 16,89%, mientras que en los casos de GIFT fue 23,20% y 17,80% respectivamente. Si unimos los resultados de ambas técnicas tenemos una incidencia acumulada de embarazos por transferencia de 22,60%, menor a la señalada en el Registro Latinoamericano de Reproducción Asistida de 1998, donde reportan la mayoría de los centros latinoamericanos, de un 30,00% (10). Esto se explica por los bajos resultados al inicio de la experiencia y los problemas que se presentaron en 1993-1994. Pero nuestra incidencia de embarazos por transferencia entre 1995-1999 de 31,50% es similar a la latinoamericana.

Cuando se evaluaron los factores que pudieron influir en los resultados, el más significativo fue la edad de la mujer. Se observaron diferencias altamente significativas ($p > 0,001$) en el número de embarazos y significativas ($p < 0,05$) en el número de éxitos entre las categorías. La de 24 años o menos, tuvo un número de embarazos y éxitos significativamente mayores, mientras que la igual o mayor de 40 años tuvo significativamente menos embarazos y éxitos que cualquier otro rango de edad. Cuando el grupo total se dividió en dos: igual o menor a 34, e igual o mayor a 35, la diferencia fue altamente significativa ($p > 0,01$) tanto en los embarazos como en los éxitos.

No hubo diferencias en cuanto al número de embarazos y éxitos cuando se compararon las pacientes con fertilidad previa con las nuligrávidas. En cuanto al tiempo de infertilidad previo sólo el grupo con 13 o más años de infertilidad previa presentaron una diferencia significativa ($p < 0,05$) en el número de embarazos y éxitos al compararla con el resto de los grupos (Figura 5).

Analizando los factores de infertilidad y su influencia sobre los resultados no hubo diferencia significativa ($p < 0,05$) entre el número de embarazos y éxitos en las diferentes categorías; sin embargo, se observa un mayor número de éxitos cuando la esterilidad es de causa desconocida.

Cuando se evaluó la influencia del tipo de semen

utilizado se observó que cuando se usó semen de donante la incidencia de embarazo y de éxito fue significativamente mayor ($p < 0,05$) cuando se comparó con la del semen de la pareja.

Se analizó si la presencia de endometriosis o tuberculosis podían tener un efecto negativo sobre los resultados pero no se observaron diferencias significativas entre las diferentes categorías; sin embargo, la diferencia porcentual es muy marcada en el caso de tuberculosis y aunque el número de observaciones, inferior a 5, no viola los supuestos de la prueba Chi cuadrado, si es recomendable aumentar el número de observaciones para llegar a conclusiones definitivas.

Existe una tendencia moderna a disminuir el número de embriones o gametos que se transfieren para disminuir la tasa de embarazo múltiple. En nuestra serie la incidencia de 28,16% fue muy elevada. Esto se explica, en parte, porque en los comienzos fuimos víctimas de grupos opositores que alegaban que se practicaban abortos al descartar embriones y, para evitar controversias, se transferían todos los embriones o gametos que se obtenían. Actualmente, se limita el número de embriones o gametos que se transfieren, con el fin de disminuir el número de embarazos múltiples. La incidencia de malformaciones de 1,61% es similar a la señalada por la Red Latinoamericana de Reproducción Asistida (10) y similar a la esperada para la población general.

Se concluye que el ART es una técnica excelente para el manejo de los casos difíciles de infertilidad y, en algunos, la única alternativa antes de la adopción. Si el laboratorio tiene buenos controles de calidad y un personal especializado se pueden tratar todos los casos con IVF porque se evita la cirugía con anestesia general que es necesaria en el GIFT.

REFERENCIAS

1. O'Dows MJ, Phillip EE. The history of obstetrics and gynaecology. New York: The Parthenon Publishing Group; 1994.
2. Steptoe PC, Edwards RG. Reimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy. *Lancet* 1976;1:880-882.
3. Edwards RG, Steptoe PC. Birth after reimplantation of the human embryo. *Lancet* 1978;2:366.

4. Lerner J, Martínez A, Trias A, Kovac's A. Embarazo con embrión congelado a partir de óvulo donado. Primer caso en Venezuela. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1991;51(2):117-119.
 5. Aller J, Barany A, Del Giudice M, Faro I. Fertilización in vitro y transferencia de embriones: primera experiencia nacional. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1986;46:51-57.
 6. Aller J, Del Giudice M, Barany A, Vianello F, Faro I, Recover P. Transferencia intratubaria de gametos: primera experiencia nacional. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1987;47:85-88.
 7. Aller J, Del Giudice M, Barany A, Vianello F, Faro I, Recover P. Fertilización in vitro y transferencia de embriones: segunda fase 1986. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1987;47:89-90.
 8. Aller J, Del Giudice M, Barany A, Vianello F, Palacios A, Briceño E, et al. Experiencia con 233 casos de fertilización asistida in vitro y transferencia de embriones (FIV-TE). *Rev Obstet Ginecol Venez* 1991; 51(1):23-28.
 9. Aller J, Del Giudice M, Barany A, Vianello F, Palacios A, Briceño E, et al. Experiencia con 269 casos de transferencia intratubaria de gametos (GIFT). *Rev Obstet Ginecol Venez* 1991;51(1):29-35.
 10. Registro Latinoamericano de Reproducción Asistida, 1998.
-

"Por qué ser editor médico"

“Los editores son a menudo visualizados como sentados en un escritorio luchando con un manuscrito tras otro. Ellos lo hacen, pero hacen mucho más. Ellos piensan en cómo las publicaciones electrónicas y otras fuentes emergentes de información podrán afectar su revista. Ellos desarrollan y se adhieren a ciertos principios de publicación que los autores y los periodistas, a veces, encuentran irritantes, ellos tratan con un sin fin de llamadas de periodistas relativas a trabajos que están por publicarse. Ellos deben ser creativos para avizorar el futuro de su disciplina; ellos deben tratar de discernir no solamente lo que los lectores pueden desear, sino, más importante, lo que los lectores necesitan. Ellos vigilan los eventos médicos, sociales y económicos

que moldean la medicina. Igual que los editores de periódicos, magazines y otros medios, ellos tienen un excelente sitio que pueden explotar para beneficio de la medicina. Al comentar temas y conflictos contenciosos, un editor puede contribuir en los importantes debates de sus tiempos.

Pocas personas harán toda su carrera en edición médica, pero muchos permanecerán años en ello. Si usted tiene chispa creativa y amor por el lenguaje, si usted deriva placer en ayudar a otros a mejorar su trabajo, si usted piensa que puede añadir información en las discusiones acerca del futuro de la medicina, y si tiene una gruesa piel, vale la pena que contemple trabajar como editor”. (Kassirer JP. *JAMA* 2001; 285:2253).