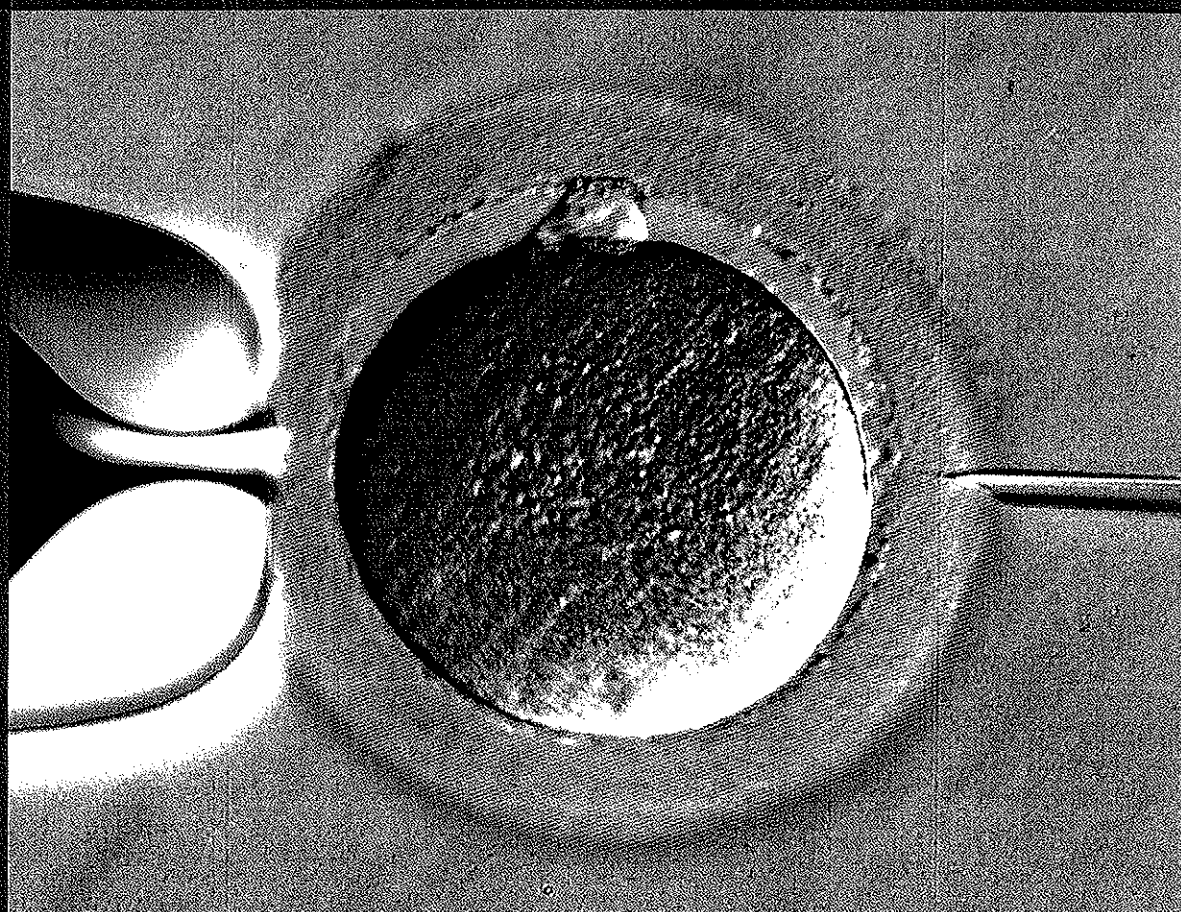


Matorras • Remohí

Casos Clínicos de Reproducción Asistida e Infertilidad



EDITORIAL MEDICA
panamericana

Casos Clínicos de Reproducción Asistida e Infertilidad

Directores

Roberto Matorras Weinig

Catedrático de Obstetricia y Ginecología
Universidad del País Vasco

José Remohí Giménez

Catedrático de Obstetricia y Ginecología
Universidad de Valencia



BUENOS AIRES - BOGOTÁ - CARACAS - MADRID - MÉXICO - PORTO ALEGRE

www.medicapanamericana.com

Esta publicación se presenta como un servicio de información científica a la profesión médica. Los contenidos y opiniones elaborados por los diferentes autores son propiedad de éstos, y no son, ni representan necesariamente, la opinión de Merck, S.L.U. Algunas de las referencias podrían citar medicamentos no comercializados, así como información no acorde en su totalidad con lo contenido en la Ficha Técnica aprobada por las Autoridades Sanitarias, por lo que aconsejamos y recomendamos su consulta.

Los editores han hecho todos los esfuerzos para localizar a los poseedores del copyright del material fuente utilizado. Si inadvertidamente hubieran omitido alguno, con gusto harán los arreglos necesarios en la primera oportunidad que se les presente para tal fin.

Gracias por comprar el original. Este libro es producto del esfuerzo de profesionales como usted, o de sus profesores, si usted es estudiante. Tenga en cuenta que fotocopiarlo es una falta de respeto hacia ellos y un robo de sus derechos intelectuales.

Las ciencias de la salud están en permanente cambio. A medida que las nuevas investigaciones y la experiencia clínica amplían nuestro conocimiento, se requieren modificaciones en las modalidades terapéuticas y en los tratamientos farmacológicos. Los autores de esta obra han verificado toda la información con fuentes confiables para asegurarse de que ésta sea completa y acorde con los estándares aceptados en el momento de la publicación. Sin embargo, en vista de la posibilidad de un error humano o de cambios en las ciencias de la salud, ni los autores, ni la editorial o cualquier otra persona implicada en la preparación o la publicación de este trabajo, garantizan que la totalidad de la información aquí contenida sea exacta o completa y no se responsabilizan por errores u omisiones o por los resultados obtenidos del uso de esta información. Se aconseja a los lectores confirmarla con otras fuentes. Por ejemplo, y en particular, se recomienda a los lectores revisar el prospecto de cada fármaco que planean administrar para cerciorarse de que la información contenida en este libro sea correcta y que no se hayan producido cambios en las dosis sugeridas o en las contraindicaciones para su administración. Esta recomendación cobra especial importancia con relación a fármacos nuevos o de uso infrecuente.



Visite nuestra página web:
<http://www.medicapanamericana.com>

ARGENTINA

Marcelo T. de Alvear 2.145 (C 1122 AAG)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel.: (54-11) 4821-2066 / Fax: (54-11) 4821-1214
e-mail: info@medicapanamericana.com

COLOMBIA

Carrera 7a A N° 69-19 - Bogotá DC- Colombia.
Tel.: (57-1) 235-4068 / Fax: (57-1) 345-0019
e-mail: infomp@medicapanamericana.com.co

ESPAÑA

Quintanapalla 8, 4ª planta - 28050 Madrid, España
Tel.: (34-91) 131-78-00 / Fax: (34-91) 131-78-05
e-mail: info@medicapanamericana.es

MÉXICO

Hegel 141, 2.º piso. Colonia Chapultepec Morales
Delegación Miguel Hidalgo - 11570 - México D.F., México
Tel.: (52-55) 5262-9470/5203-0176 / Fax: (52-55) 2624-2827
e-mail: infomp@medicapanamericana.com.mx

VENEZUELA

Edificio Polar, Torre Oeste, Piso 6, Of. 6-C
Plaza Venezuela, Urbanización Los Caobos,
Parroquia El Recreo, Municipio Libertador - Caracas Depto. Capital - Venezuela
Tel.: (58-212) 793-2857/6906/5985/1666
Fax: (58-212) 793-5885
e-mail: info@medicapanamericana.com.ve

ISBN: 978-84-9835-817-9 (versión impresa)



Todos los derechos reservados. Este libro o cualquiera de sus partes no podrán ser reproducidos ni archivados en sistemas recuperables, ni transmitidos en ninguna forma o por ningún medio, ya sean mecánicos, electrónicos, fotocopiadoras, grabaciones o cualquier otro, sin el permiso previo de Editorial Médica Panamericana, S. A.

© 2015, EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA, S. A.

Quintanapalla 8, 4.ª planta - 28050 Madrid

Depósito Legal: M-16991-2014

Impreso en España

PARTE V. INDICACIÓN DE TÉCNICAS

Capítulo 78 Inseminación artificial homóloga (IAH)

I. Sánchez, D. Amorós, D. Galliano, A. Belén Casas, A. Ballesteros

Pareja que acude a nuestro centro por esterilidad primaria de 2 años de evolución.

Mujer: 32 años, menarquia a los 12 años, ciclos 3/29, dismenorrea primaria que cede con tratamiento analgésico. No ha tenido abortos. Ha realizado el test de ovulación en el último año con resultados negativos en dos ocasiones. Refiere estar muy preocupada por estos resultados. No tiene antecedentes médico-quirúrgicos de interés. No hay antecedentes de esterilidad en la familia, ni historial de enfermedades genéticas. La madre tuvo la menopausia a los 50 años. Tiene 1 hermano sin hijos por no desearlos.

Varón: 35 años. No hay antecedentes de esterilidad en la familia, ni historial de enfermedades genéticas. Explica diversas cirugías por motivos traumatológicos secundarios a accidente de tráfico. Actualmente, está en tratamiento con antioxidantes.

Aportan pruebas realizadas en el último año:

Análítica en 2ª fase del ciclo: FSH 4,5; LH 2,4; E2 99; PRL 15; TSH 1,5; T 0,4; A4 1,5; insulina 4,7; DHEA 117.

HSG: cavidad de tamaño y morfología normal. Ambas trompas son permeables y con paso de contraste a cavidad abdominal.

Seminograma: volumen 3 ml, concentración 35 millones/ml, movilidad (a+b+c+d): 10+15+30+45, normalidad 16%.

Tras la valoración de la anamnesis y las pruebas que aportan, ¿qué pasos deberían seguirse?

Antes de realizar una inseminación artificial a una pareja con problemas de esterilidad siempre deben cumplirse los siguientes requisitos:

- Demostrar que las trompas son permeables mediante:
 - Histerosalpingografía (HSG). Este método diagnóstico tiene sensibilidad del 93% y especificidad del 90%.
 - Laparoscopia.
 - Fertiloscopia.
 - Histerosonografía. Utilización de la ecografía vaginal y sustancias líquidas para el estudio del paso de dichas sustancias de la cavidad uterina a la cavidad abdominal. La ventaja es su realización de forma ambulatoria y por el ginecólogo. La desventaja es que no es un método tan preciso como los anteriores.
- REM (recuento de espermatozoides móviles) > 3 millones de espermatozoides móviles progresivos postcapacitación.
- Otros factores:
 - Edad de la paciente
 - Reserva ovárica
 - Tiempo de esterilidad de la pareja
 - Si tienen como antecedente haber realizado 4 IAH en tratamientos previos.

Entonces se consideraría a la pareja candidata a fecundación *in vitro*.

Por lo tanto, explicaríamos a los pacientes que las pruebas realizadas no son suficientes para la evaluación de su caso, y que debemos ampliar el estudio básico. Solicitaríamos una analítica hormonal realizada en fase proliferativa inicial, repetición del seminograma-REM y ecografía vaginal para valorar la reserva ovárica y descartar patología uterina.

Resultados obtenidos:

Mujer:

Análítica hormonal: FSH: 8,91; LH 5,6; E2: 81,6; PRL 6,5; TSH 2,3.

HSG: útero con fondo arcuato. Trompas permeables con paso de contraste a cavidad, sin alteraciones patológicas evidentes.

Eco: útero en AVF, lateralizado a la izquierda. Endometrio: proliferativo. Distancia a fondo uterino: 1,3 cm.

OD: 34 x 23 mm. Volumen: 12,5 cc. Nº de folículos antrales: 5-6.

O I: 26 x 16 mm. Volumen: 4,4 cc. Nº de folículos antrales: 2 y otros 2 más pequeños.

Varón:

Seminograma-REM: volumen: 3,5 ml; 29,9 millones/ml; normales: 16%, movilidad (a+b+c+d): 0+33+16+51; REM: 3,6 millones.

Ante las distintas pruebas realizadas, ¿qué orientación diagnóstica se le daría a esta pareja?

Factor mixto por factor ovocitario y astenospermia leve.

Esterilidad de origen masculino

Oligoastenoteratozoospermia

En los casos de alteración de la calidad seminal, el límite considerado por nuestro grupo para hacer una IAH son 3 millones de espermatozoides móviles progresivos poscapacitación.

Más discutido está limitar la posibilidad de inseminación con teratozoospermia grave (< 4% criterio estricto de Kruger). Hay trabajos que defienden que existe una disminución importante en los resultados y otros que no encuentran esta relación. En nuestro grupo hacemos IAH con una teratozoospermia inferior al 4%, tanto en la muestra en fresco como en el semen capacitado, con buenas tasas de gestación.

Esterilidad de origen femenino

Disfunciones ovulatorias

La anovulación, la insuficiencia del cuerpo lúteo, las alteraciones en la fase folicular y el síndrome de ovarios poliquísticos mejoran con la inseminación artificial siempre que se realice con tratamientos inductores de la ovulación y se intente un desarrollo folicular múltiple.

¿Cuál sería el tratamiento de elección en este caso?

Estimulación con gonadotropinas e inseminación artificial intrauterina.

Las IA conyugales están fundamentadas en los siguientes aspectos:

- Estimulación ovárica controlada (EOC).
- Inducción de la ovulación y programación de la inseminación propiamente dicha.
- Capacitación del semen.
- Inseminación intrauterina.
- Soporte de la fase lútea.
- Número máximo de ciclos a realizar.

Estimulación ovárica controlada (EOC)

En la EOC se busca el desarrollo de varios folículos ováricos mediante una pauta de estimulación con gonadotropinas. Implica un desarrollo folicular único o múltiple (DFM), controlando la foliculogénesis mediante ecografía vaginal y apoyándonos en el estradiol sérico. Se inicia la estimulación ovárica en los días 3o-5o del ciclo, previa realización de una ecografía vaginal que descarte patología funcional ovárica.

La dosis de inicio de gonadotropinas más frecuente es la de 75-100 UI/24 horas, individualizando la pauta según las características de la paciente.

Realizaremos el primer control ecográfico y bioquímico (estradiol sérico) tras 5 días de tratamiento, efectuando una ecografía vaginal y calculando el diámetro medio de los folículos.

Los controles posteriores se individualizan en función de la respuesta ovárica.

La concentración de estradiol esperable, para cada folículo preovulatorio, es de 150-200 pg/mL.

Inducción de la ovulación y programación de depósito de espermatozoides

Con un diámetro folicular medio de 18-19 mm en el folículo de mayor tamaño, se procede a la administración de hCG (5.000-6.500 UI) y se programa una inseminación a las 34-40 horas.

Capacitación del semen

Las muestras son capacitadas en el laboratorio mediante el sistema de gradientes de densidad, que permite separar los espermatozoides móviles progresivos de los móviles no progresivos e inmóviles.

Inseminación intrauterina

Existen varios tipos de inseminación (dependiendo de la zona de situación del semen capacitado): intracervical, intrauterina, intratubárica, intraperitoneal (DIP) e intrafolicular (DIFI).

La inseminación intrauterina es la más utilizada por nosotros por su sencillez y elevada tasa de gestación. Numerosos trabajos apoyan su utilización frente a la intracervical. El resto de los tipos de inseminación se utilizan sólo en casos en los que es imposible la canalización del cérvix.

En IVI Barcelona, la técnica de IA se realiza bajo control ecográfico abdominal para visualizar correctamente la introducción del catéter en la cavidad uterina y asegurar el depósito de espermatozoides. Tras la inseminación dejamos en reposo a la paciente durante 10 minutos. Pasado este tiempo se le aconseja seguir con su práctica habitual. Según un estudio aleatorizado publicado en 2009, la inmovilización tras la inseminación intrauterina mejora la tasa de embarazo así como la tasa de recién nacido vivo, por lo que esta práctica debería ser ofrecida a todas las mujeres sometidas a esta TRA.

Soporte de fase lútea

Posteriormente daremos un soporte de fase lútea de 200 mg/24 horas de progesterona natural micronizada por vía vaginal, comenzando la noche de la inseminación hasta el test de gestación y prolongando este soporte hasta la semana 10 de embarazo, si éste se consigue.

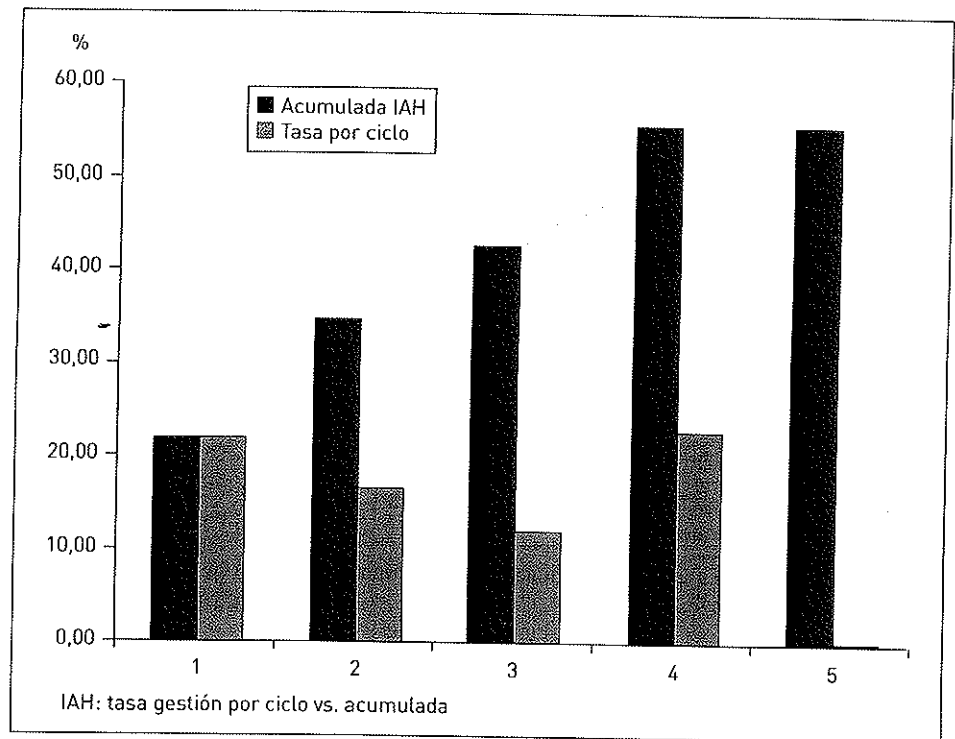
Número máximo de ciclos a realizar

Nuestro grupo realiza cuatro ciclos en la pareja que entra en un programa de inseminaciones y, si no se consigue la gestación, pasamos a un tratamiento de FIV/ICSI por «fallo de IAH». En un trabajo realizado en nuestro grupo, el 92% de los embarazos se consiguió en uno de los cuatro primeros ciclos de IAH.

¿Qué tasas de éxito se espera con la aplicación de esta TRA?

Las tasas de embarazo de las IA que se han publicado varían desde un 5 a un 70% por paciente, aunque lo que está aceptado por lo general es una tasa de embarazo por ciclo entre el

Figura 78.1. Diagrama de barras con resultados de la IAH en el IVI-Barcelona (2004-2010).



10 y el 20%, para todo tipo de etiologías. Según los resultados publicados por la ESHRE en 2009, y generados desde los registros europeos, la tasa de embarazo clínico por inseminación en mujeres < 40 años es del 12,6%, con una tasa de embarazo gemelar y triple del 11 y 1,1% respectivamente.

En la figura 78.1 podemos ver un diagrama de barras con los resultados de IAH por ciclo y tasa acumulada en IAH en IVI Barcelona durante los años 2004-2010.

En cuanto a la etiología de la esterilidad, hemos revisado las IAH realizadas en el IVI-Barcelona durante estos cinco años y hemos observado que tenemos mejores tasas de gestación cuando la indicación es el factor masculino, el factor ovárico, la EOD y el factor tubárico. Los peores fueron edad, factor ovocitario no relacionado con la ovulación y endometriosis.

¿Es necesario el desarrollo multifolicular?

Se acepta que es necesario, aunque siempre de forma controlada. Aumentando el número de ovocitos disponibles conseguimos mejorar las tasas de embarazo, debido a que se propicia la interacción entre gametos, pero es necesario limitar el número de folículos que se desarrollan, ya que debemos evitar riesgos como la gestación múltiple y la hiperestimulación ovárica. En el Curso realizado por la ESHRE sobre Inseminación Intrauterina en 2009 se aboga por la necesidad de estimulación ovárica para conseguir resultados modestos con este tipo de técnica de reproducción.

¿Qué tipo de fármaco debemos utilizar?

Existen multitud de fármacos que podemos emplear:

- Citrato de clomifeno. Es fácil de utilizar y económico, pero varios estudios demuestran que con su empleo las tasas de

gestación son más bajas que con las gonadotropinas, quizá debido a su efecto antiestrogénico sobre el endometrio.

- Inhibidores de la aromatasa (letrozol), asociados a gonadotropinas en mujeres con baja respuesta o con resistencia al citrato de clomifeno. El letrozol es un fármaco que se usa en la prevención del cáncer de mama. Este inhibidor ha sido utilizado para la EOC. Actualmente, no está indicado su uso para la inducción de la ovulación por posibilidad de teratogenia en los embarazos conseguidos con este producto. Un análisis de los recién nacidos bajo su pauta en Montreal puso de manifiesto una mayor incidencia de malformaciones del aparato locomotor y anomalías cardíacas.
- hMG/hMG ultrapurificada. La hMG presenta un alto grado de impurezas y gran variabilidad intralotes; además, tiene el inconveniente de que su vía de administración es intramuscular. Actualmente, disponemos de hMG urinaria ultrapurificada, cuya vía de administración es más cómoda. Por otro lado, presenta menor variabilidad intralotes y menos posibilidades de reacciones alérgicas. Algunos autores defienden la utilización de preparados con LH porque se acorta la duración del tratamiento, disminuye la cantidad de medicación utilizada y se reduce el desarrollo de folículos pequeños, disminuyendo así el riesgo de hiperestimulación y de gestación múltiple.
- FSH/FSHr. Algunos estudios han encontrado ventajas utilizando FSHr frente a FSHu, como son la necesidad de utilizar menos dosis total o la disminución en la respuesta de folículos intermedios y pequeños. Además, se ha descrito que las pautas sin LH son recomendables para pacientes con disovulación o SOP, y que el uso de preparados con LH se relaciona con la aparición de quistes.

En el tercer ciclo de IAH, la paciente presenta un desarrollo multifolicular de 6 folículos superiores a los 13 mm de diámetro. ¿Qué debemos evitar? ¿Cuáles serían las posibles alternativas?

Debemos evitar una de las complicaciones relacionadas con la estimulación ovárica: el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO). Este síndrome es infrecuente en las IA debido a la utilización de dosis bajas de gonadotropinas. El riesgo depende fundamentalmente de los niveles de estradiol sérico y del número de folículos inmaduros e intermedios en el momento de administrar la hCG para inducir la ovulación. En los casos de riesgo elevado podríamos inducir la ovulación con agonistas de la GnRH (triptorelina 0,2 mg SC), cancelar el ciclo, realizar una reducción folicular selectiva o transformar el tratamiento en un ciclo de FIV.

¿Qué otras complicaciones pueden presentarse con este tipo de tratamiento?

- Infección pélvica. Es una complicación poco frecuente. Su origen podría deberse:
 - Al material utilizado para realizar la inseminación. Siempre debe ser estéril y hay que actuar con las mayores medidas de asepsia posibles.
 - Al semen. Las técnicas utilizadas en la capacitación del semen eliminan la mayoría de los microorganismos uretrales y cutáneos. Actualmente, los medios incorporan antibióticos, como penicilina, estreptomina o gentamicina, que eliminan la mayoría de los gérmenes, con muy escasa posibilidad de aparición de reacciones anafilácticas.
 - A microorganismos procedentes de la vagina arrastrados con la cánula. Aunque es una fuente de gérmenes poco frecuente, recomendamos limpiar el exocérnix antes de realizar la inseminación.
- Reacciones alérgicas debidas al plasma seminal. Se elimina totalmente con las técnicas de capacitación del semen o a componentes de los medios de cultivo.
- Anticuerpos antiespermatozoide. La presencia de anticuerpos antiespermatozoide puede aumentar en las mujeres que ya los tenían antes de la IAH.
- Aborto. Su incidencia oscila alrededor del 20% de las gestaciones conseguidas tras inseminación artificial, no habiendo mayores tasas que con otras técnicas de reproducción asistida.

- Embarazo múltiple. Nuestro objetivo debe ser reducir al máximo la tasa de gestación múltiple, por el aumento de complicaciones en este tipo de embarazos. Para ello no deberíamos aplicar pautas de estimulación muy agresivas en los casos de mejor pronóstico, sobre todo, en caso de IAD o de IAH con factor masculino, en las disfunciones ovulatorias y cuando la edad de la mujer sea inferior a 35 años. Además, tendríamos que evitar la administración de hCG cuando exista un número elevado de folículos en desarrollo (seis o más folículos ≥ 12 mm en mujeres < 35 años, según algunos autores).
- Embarazo ectópico. Los porcentajes de embarazo ectópico oscilan entre el 4 y el 8%. Su incidencia puede aumentar en mujeres con factor tuboperitoneal, y en mujeres con altos niveles de estradiol (hiperrespondedoras).
- Derivada del embarazo múltiple. Sobre todo, prematuridad, bajo peso al nacer y retraso del crecimiento intrauterino de alguno de los fetos.

Si la paciente tuviera una trompa obstruida, ¿qué deberíamos explicarle?

Los factores que marcan el pronóstico en las IA son: etiología de la esterilidad, edad de la paciente, número de folículos y calidad espermática.

- Etiología de la esterilidad. Si la paciente presenta un factor tubárico unilateral hemos de explicarle que es la etiología que peores resultados consigue en un programa de IAH. En el IVI-Barcelona es la causa que da peores resultados y distintas publicaciones ponen de manifiesto el mismo hecho.

Respecto al resto de los factores descritos:

- Edad de la paciente. Como ya hemos comentado con anterioridad, los 38 años es el límite que debe marcar la realización de las IA si buscamos resultados aceptables. A partir de los 39 años, las tasas de gestación que se consiguen son bajas, con posibilidades elevadas de aborto.
- Número de folículos. Los artículos recientes ponen de manifiesto que el número de folículos el día de la HCG es factor pronóstico de buenos resultados. La presencia de 2 a 4 folículos aumenta las posibilidades de embarazo.
- Calidad espermática. La calidad espermática también es un factor pronóstico para el éxito de las IA. La IA es efectiva como tratamiento del factor masculino cuando la motilidad inicial de los espermatozoides es $\geq 30\%$ y el total de espermatozoides móviles es $\geq 5 \times 10^6$. Si los valores iniciales son menores, el porcentaje de éxito disminuye.