

REPRODUCCIÓN

La tasa de concepción en una pareja joven y sana, que mantenga relaciones sexuales frecuentes sin protección frente al embarazo (sin utilización de ninguna medida contraceptiva) es de aproximadamente el 45% por cada ciclo menstrual de intento. Sin embargo, la tasa de embarazos viables en la especie humana se reduce al 25% por ciclo, si consideramos que aproximadamente se producen hasta un 10-14% de abortos clínicos y un porcentaje similar, nunca bien cuantificado, de abortos subclínicos o bioquímicos. En este sentido, es menester señalar de antemano que la especie humana es, de entre todas las del reino animal, la que más abortos soporta y la que más fallas de fecundación produce. Esto correlaciona perfectamente con el hecho de que de cada 100 parejas expuestas a embarazo, aproximadamente 50 lo logran dentro del primer semestre de búsqueda y otras 30 lo consiguen en el segundo.

Según los estudios clásicos de Tietze en 1950, el 90% de las gestaciones deseadas se consiguen habitualmente en el transcurso del primer año de relaciones sexuales regulares. Basándose en este estudio, la Sociedad Americana de Fertilidad, actualmente red denominada Sociedad Americana de Medicina de la Reproducción, considera estéril a aquella pareja que no consigue un embarazo tras un año de coitos normales, con una frecuencia habitual y sin mediar método contraceptivo alguno. Sin embargo, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia no considera que una pareja sea estéril hasta que no hayan transcurrido dos años completos de relaciones sexuales regulares con finalidad procreadora. Por su parte, Botella, uno de los clásicos españoles, manifiesta que hasta el 60% de las gestaciones se producen durante el primer año de intentarlo y hasta un 90% en el segundo, recomendando iniciar estudios de esterilidad al transcurrir ese segundo año.

En este sentido, podríamos definir la esterilidad como primaria cuando afecta a las parejas que nunca han conseguido una gestación y secundaria cuando tras una gestación han pasado 1 ó 2 años sin conseguir un nuevo embarazo. Sin embargo, en contra de lo que se define en la literatura anglosajona, se considera infértil a la pareja que aborta repetidamente o no consigue llevar sus embarazos hasta el término, con fetos viables. En relación con la diferencia terminológica entre la literatura hispana y la anglosajona, es menester señalar que en el lenguaje anglosajón se considera estéril aquella pareja que no consigue embarazos, pero que aún no ha sido estudiada su problemática, e infértil a aquella que, en la misma situación, ya tiene un diagnóstico que explica la circunstancia. En el mundo occidental, se acepta que el porcentaje de parejas estériles está entre un 10 y un 15% de la población en edad genésica.

El número de parejas que consultan por esterilidad es muy inferior, ciertamente, al de parejas estériles que realmente existen, calculándose que entre un 25 y un 50% de las realmente estériles no consultan nunca con un centro de reproducción especializado en esta área de la medicina. Más aún, la mayoría de las parejas que consultan por esterilidad en realidad tienen problemas que les hacen pertenecer a una población «subfértil», esto es, padecen de una disminución relativa de la probabilidad mensual de embarazo, pero pueden llegar a él sin tratamiento alguno. En este sentido, los estudios que los especialistas en medicina de la reproducción practicamos a las parejas que consultan por esterilidad tienden no sólo a encontrar un diagnóstico que explique tal circunstancia, sino, en base a diferentes pautas terapéuticas, acortar los tiempos en que esa población subfértil vaya a conseguir finalmente el embarazo; de no ser así, estadísticamente al menos, algunos embarazos podrían producirse mucho más allá de la edad en la que la paciente de la pareja estéril termina su vida de actividad funcional ovárica y sería imposible, por lo tanto, la gestación.

Clásicamente las causas de esterilidad se han dividido en: factor masculino, factor ovárico, factor cervical, factor uterino, factor tubárico; posteriormente, se han incorporado a estos diagnósticos el factor inmunológico y hasta el factor psicológico. De antiguo es conocido que, a pesar de todos los estudios de fertilidad a que puede someterse una pareja estéril, cabe la posibilidad de no llegar a diagnóstico alguno, circunstancia a la que denominamos esterilidad de origen desconocido (término que viene a sustituir al clásico de esterilidad sine materiae o «esterilidad sin causa aparente» (ESCA, en la literatura hispano-americana).

El médico debe tener en mente los objetivos que deben plantearse ante el estudio y tratamiento de la pareja estéril; debe proporcionar información correcta, detallada, clara y precisa a la pareja, disipar las ideas «erróneas», aportar apoyo psicológico durante el período de estudio y buscar y corregir las causas de esterilidad hasta los límites que la ciencia proporciona hoy. Por el contrario, es importante saber aconsejar a la pareja el momento adecuado para suspender toda investigación y todo tratamiento, cuando la expectativa lógica de embarazo no se aproxima a los límites de lo tolerable y no justifica ya el gasto de esperanza, esfuerzo, ilusión, y, ¿por qué no decirlo?, dinero que soporta la pareja. A continuación se pasa revista a algunos de los principales ítems del estudio de fertilidad y se acompaña a las parejas en el camino que deben recorrer, en un intento por simplificar dicho estudio y ordenarlo con un esquema lógico, al tiempo que se explican algunas circunstancias de cada una de las diferentes pruebas.

Inicio de un estudio de esterilidad. El hecho de que no exista un acuerdo total sobre cuál es el tiempo adecuado para considerar a una pareja estéril hace que, en la práctica clínica, el factor tiempo se individualice en cada pareja; si la paciente consulta por esterilidad, el inicio del estudio de sus posibles causas debe iniciarse pasados de uno a dos años, en función precisamente de la edad de los cónyuges, del deseo de los mismos de iniciar el estudio y de los hallazgos exploratorios o de la anamnesis. Parece cada vez más aconsejable comenzar ese estudio tras un año de relaciones sexuales sin embarazo para minimizar la angustia generada por la espera. Es más, si la edad de la paciente supera los 35 años este tiempo debe acortarse hasta, incluso, sólo seis meses, lo mismo que si existen antecedentes claros de una posible causa de esterilidad en alguno de los miembros de la pareja.

En la primera consulta sobre esterilidad, es decir, en el momento en que comienza la relación médico-paciente(s) conviene que esté presente el varón. Los pacientes deben ser informados sobre cada una de las pruebas que conforman el estudio de esterilidad, el tiempo que les debe llevar, los resultados probables en función de los hallazgos y las posibilidades de éxito una vez decidida la terapia adecuada a cada hallazgo. Es menester señalar de antemano que no se debe tratar ningún factor de esterilidad por grave que sea, hasta no haber agotado el pool diagnóstico mínimo que más tarde señalaremos; eso evita errores diagnósticos y olvidos importantes que, a la larga, pueden condicionar el éxito final del tratamiento. En cualquier caso, los protocolos de estudio de la esterilidad deben permitir un ordenamiento lógico con acortamiento de los períodos cronológicos de demora y sólo deben iniciarse una vez aceptada por parte de ambos miembros de la pareja, en forma de compromiso tácito, la consecución de todo el estudio en bloque. De no ser así, de mediar dudas en alguno de los dos miembros de la pareja, se debe aconsejar una recapacitación sobre el problema. Eso minimizará las pérdidas de seguimiento, los estudios incompletos y, lo que es más importante, los tratamientos incorrectos que a la larga pueden proporcionar más secundarismos y iatrogenia que soluciones a un problema que, ciertamente, angustia a muchas parejas.

Finalmente, debe decirse que los protocolos de estudio de la esterilidad sólo sirven para ayudar al especialista, pero no deben, nunca, esclavizar a la pareja por una aplicación rígida; aquí, como en otras áreas del saber médico, es la relación médico-paciente la que dirige el protocolo y la que reordena los pasos a seguir. Recuérdese, además, que muchas de esas parejas contactarán primero con su médico de cabecera, con su médico de familia, el que realmente las conoce, y si esta relación es «históricamente» buena, tan sólo con esa primera visita se puede comenzar a «descongestionar» la ansiedad generada por la falta de descendencia.

La anamnesis o historia clínica de la paciente debe ser detallada, haciendo especial hincapié en tóxicos, procesos abdominales, intervenciones quirúrgicas (hasta un 35% de las pacientes que consultan por esterilidad han tenido antecedentes personales de intervenciones quirúrgicas abdominales y/o pelvianas), sin olvidar los procesos psicológicos que la propia esterilidad ha causado a la paciente. Asimismo, se debe investigar sobre la edad de la menarquia, las características menstruales y la presencia o ausencia de dismenorrea; preguntar sobre dispareunia o coitalgia puede hacer descubrir factores relacionados con la actividad sexual que, lejos de la esterilidad, de ser aclarados, pueden colocar a la pareja en un trastorno psicológico, completamente diferente de aquel por el que consultaron de manera inicial.

Deben investigarse igualmente en la anamnesis la presencia o ausencia de embarazos anteriores (incluso con parejas diferentes a la actual, circunstancia cada vez más frecuente en nuestro medio) y su finalización, tratando de investigar así los antecedentes de pérdidas reproductivas precoces. Es fundamental también el interrogatorio a ambos miembros de la pareja sobre sus hábitos sexuales, frecuencia de coitos, relación de éstos con el ciclo menstrual, etc.

En el varón hay que interrogar sobre los antecedentes de orquitis, epididimitis, intervenciones quirúrgicas por criptorquidia, herniorrafias inguinales o crurales o accidentes como la torsión testicular durante la adolescencia y primera juventud. No se debe olvidar preguntar por la utilización o el contacto con tóxicos ambientales, laborales o nocivos para la salud (recuérdese aquí la íntima relación que aparentemente tienen el delta-4 tetrahydro-cannabinol, principio activo del hachís, con la astenozoospermia o la dificultad del movimiento de los espermatozoides), o incluso la influencia que una exposición a un shock térmico, por ejemplo en una acería o en un alto horno, puede tener sobre el escroto de un varón que pretende perpetuarse.

En la primera visita, igualmente, debe realizarse una exploración física completa de la paciente; la exploración del varón se puede obviar en esta primera visita si la anamnesis no manifiesta datos de interés. La exploración física femenina debe incluir una exploración general por aparatos, una ginecológica y una mamaria, realizando incluso una toma cervical para citología de cara al diagnóstico precoz del cáncer de cérvix. En la exploración general debe abarcarse el estado constitucional de la paciente, con cuantificación de su peso, talla, índice de masa corporal, tensión arterial y perímetro umbilical, evaluando igualmente el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, distribución del vello corporal y palpación de la tiroides. La exploración ginecológica debe incluir exploración pelviana, mamaria y abdominal. En las mamas debe descartarse la presencia de tumoraciones, así como secreción por uno o ambos pezones (justificable por la presencia de una hiperprolactinemia funcional u orgánica). En el abdomen, básicamente hay que fijarse en la presencia de cicatrices que pueden informar sobre cirugía anterior, en la distribución del vello y en posibles tumoraciones viscerales. La exploración pelviana no difiere de las habituales y debe incluir los genitales externos y la vagina, así como el cérvix, el útero y los anejos con tacto bimanual combinados.

Capítulo aparte merece el cérvix y el estudio simultáneo del moco cervical, del que la cantidad, la transparencia, la filancia y la presencia de células inflamatorias o de descamación nos puede dar una idea, ya desde la primera exploración, de la presencia de una buena impregnación estrogénica a nivel cervical si la paciente pasa la primera consulta en día periovulatorio de su ciclo menstrual.

Planificación de las pruebas diagnósticas. El estudio de esterilidad debe comenzarse siempre por las investigaciones más simples y menos agresivas. La organización del estudio de los diferentes factores se recomienda que no supere los 60 días. De una manera perfectamente ordenada, un estudio de esterilidad debe poder hacerse en un máximo de 45 días y, si la paciente lo exige, todo debe poder hacerse incluso en un solo ciclo menstrual. Es importante que el especialista en medicina de la reproducción comunique a la pareja que le ofrece sólo un estudio diagnóstico, sin otorgar la seguridad de obtener un embarazo, porque crear falsas expectativas antes de concluido el estudio puede ensombrecer el pronóstico final, haciendo que la pareja desista incluso antes de comenzar el tratamiento. Lo ideal es empezar con las exploraciones que a ambos miembros de la pareja se le pueden practicar de forma simultánea. Así, la exploración del varón debe iniciarse siempre con la práctica de un seminograma, una analítica general y un despistaje de enfermedades infecciosas.

En general, el estudio femenino igualmente debe comenzar con la solicitud de la analítica previamente citada (si fuere preciso) y la valoración de la función ovárica, recomendándose la determinación de basales hormonales en tercer día del ciclo porque resultan predictivas de lo que va a ocurrir en el resto del ciclo menstrual. Se ha demostrado que la determinación de gonadotrofinas en tercer día del ciclo es especialmente indicadora de cuál es la función ovárica que conserva la paciente en el momento de su diagnóstico y ello puede hacer entrever problemas endocrinológicos que, de explorarse estas basales más avanzado el ciclo, podrían quedar parcialmente ocultos.

Es útil aquí un pequeño comentario acerca de la validez diagnóstica de la temperatura basal (TB): para que ésta sea realmente informativa, debe tomarse durante al menos 3 ciclos menstruales consecutivos y siempre en ausencia de cualquiera otra medicación. Además, la temperatura basal sólo tiene una fiabilidad diagnóstica respecto de la ovulación del 60-62% por lo que puede prescindirse de una prueba que sólo serviría para orientar el test post-coito (TPC) a realizar con posterioridad, y algunas de las otras pruebas diagnósticas. En este sentido, el citado TPC (única prueba que relaciona a ambos miembros de la pareja in vivo) deberá realizarse en el día del mínimo térmico de la temperatura basal en un ciclo pretendidamente bifásico. De no constar TB por los motivos antes citados, sugeriremos el test post-coito en día 12-15.º orientados según la duración del ciclo menstrual de la paciente.

La histerosalpingografía (HSPG) tiene un lugar preeminente en el estudio de esterilidad. La siguiente exploración a realizar suele ser la laparoscopia. Hoy, en el terreno de la esterilidad, las indicaciones de la laparoscopia se han ampliado grandemente y, de una manera muy resumida, en la tabla 1 apuntamos las indicaciones amplias con las que hoy se recurre a la imprescindible práctica de una endoscopia pelviana. Es unánime el criterio de que no puede darse por terminado un estudio de esterilidad sin haber realizado una laparoscopia.

Como corolario de este capítulo habría que afirmar que si durante la histerosalpingografía se sospechó patología tubárica, si existen antecedentes de infección genital o cirugía pelviana previa, sospecha clínica o exploratoria de endometriosis, amenorrea primaria o secundaria de origen diferente que la gestación, o se trata de parejas catalogadas como estériles «de origen desconocido» que no han quedado gestantes tras 4-6 meses de estimulación de la ovulación, no debe demorarse ni un ciclo más la realización de dicho estudio laparoscópico.

Aproximación al estudio del factor masculino. El varón actualmente es el responsable fundamental de la esterilidad de la pareja en aproximadamente un 40% de los casos y entre un 10 y un 20% de todos ellos presentan factor masculino asociado con otras causas de esterilidad. Las causas pueden ser tanto congénitas como adquiridas, aunque en la mayoría de los casos su origen es desconocido o de muy difícil determinación. La evaluación del factor masculino en el estudio de esterilidad conyugal tiene como pilar fundamental el estudio del semen, aunque no deben olvidarse, ya lo decíamos más arriba, la práctica de una anamnesis cuidadosa y una exploración detallada de los genitales externos del varón.

Pueden solicitarse al menos hasta dos seminogramas con un intervalo de tiempo entre 1 y 3 meses, siempre y cuando el primero haya sido claramente patológico; de ser normal el primero, asumiremos que ante la aleatoriedad del momento en el que fue solicitado, lo habitual en el varón es la eyaculación de un semen estrictamente normal porque, debido a las variaciones fisiológicas tanto en la concentración como en la calidad del semen que se observan habitualmente, si el primero que realizamos fue normal, deberemos pensar que estadísticamente ésta es la norma en ese varón (v. tabla 2 para las características normales del semen con criterios de la OMS, de noviembre de 1992).

El análisis básico del eyaculado comprende la descripción del volumen, acidez medida por el pH, características del líquido seminal, concentración y recuento de espermatozoides globalmente y por mililitro, valoración de la motilidad espermática (categorías A o traslativa lineal, B o errática, C o in situ y D o inmóviles), presencia de aglutinaciones espontáneas de espermatozoides y estudio citológico de la morfología espermática y de otras células presentes en el eyaculado. Se debe informar al paciente de que la recogida del semen ha de realizarse siempre mediante masturbación, no siendo válida en ningún caso la utilización de preservativos ni la tan comentada hace unos años expresión postcoital del pene. Se debe recoger todo el volumen del eyaculado en un recipiente estéril, con paredes lisas. Es importante en este sentido, informar al paciente de que deberá guardar una previa abstinencia sexual de entre 3 y 5 días (nunca más que ese tiempo) y que desde la recogida de la muestra hasta su entrega en el laboratorio de referencia no deberán pasar más de 20-45 minutos. Esto permitirá que el laboratorio observe la licuefacción completa del eyaculado y, sobre todo, la contabilización del tiempo en que ésta ha tenido lugar. Los valores de referencia del estudio basal del eyaculado deben basarse en los criterios de normalidad de la Organización Mundial de la Salud. Téngase en cuenta que lo habitual en esterilidad masculina es encontrar alteraciones combinadas del eyaculado, siendo más infrecuentes las anomalías aisladas.

Mucograma y test postcoital. Queda dicho que la temperatura basal, bien tomada, informa tan sólo de un 60-62% de ovulaciones. Se ha llegado a afirmar con rotundidad y con evidencias diagnósticas mediante pruebas de alta complejidad, que hasta un 20% de los ciclos monofásicos son perfectamente ovulatorios. La elevación de la temperatura que se produce comúnmente en la 2.^a fase del ciclo se debe precisamente al efecto termogénico de la progesterona; en esta curva bifásica, típica del ciclo ovulatorio normal, existe una diferencia entre la primera fase y la segunda fase del ciclo de $\geq 0,4-0,5^{\circ}\text{C}$ con un ascenso térmico que tiene lugar entre los días 12 y 16 desde el inicio de la menstruación y cuya fase hipertérmica debe durar por lo menos 12 días. El punto más bajo de la curva («mínimo térmico») suele coincidir en la mayoría de los casos con la fase inmediatamente preovulatoria y con el creciente pico de LH, aunque a veces pueda presentarse antes o después del mismo. Se ha comprobado que las gráficas sólo son útiles cuando son claramente bifásicas, e idealmente presentan mínimo térmico claro, precisándose otros datos confirmativos cuando las gráficas son dudosas o monofásicas. Un aumento lento en la gráfica bifásica no constituye una indicación claramente definitiva de anomalía hormonal.

En cualquier caso, la mayor ventaja que podemos obtener con la curva de TB es la localización del test post-coito a lo largo del ciclo menstrual. El TPC nos permite valorar la receptividad del moco cervical y la capacidad de los espermatozoides para alcanzar dicha secreción tras la eyaculación, así como comprobar la supervivencia espermática en el seno de aquél. Hay quien ha recomendado que el coito se desarrolle en las condiciones que son habituales a la pareja, sin ninguna restricción previa. Con el fin de estandarizar la prueba, parece más adecuado fijar un período de abstinencia previa de 2 ó 3 días; es preciso realizarlo en el momento de la ovulación o muy próximo al mismo y este ajuste puede hacerse en relación con la duración del período menstrual o con las curvas de TB, de existir éstas. En ocasiones, hay que valorarlo retrospectivamente, con el día de inicio de la menstruación siguiente, si el momento elegido para la realización del test fue el adecuado. Se debe recomendar a la pareja que mantenga relaciones, como muy tarde, la noche anterior a la cita o muy temprano durante la mañana del mismo día, aunque lo óptimo es someterse a la prueba antes de transcurridas 6-8 horas desde la relación sexual. Esta prueba puede verse alterada por un excesivo rigor en el horario del coito «artificialmente programado».

Ocasionalmente, resulta útil valorar la presencia de espermios en la vagina, ya que aunque su vitalidad se reduce tan sólo a 2 horas tras el coito, su presencia en ella asegura que el semen ha sido depositado en la misma; sobremanera esto es importante cuando, ante malformaciones congénitas de las estructuras genitales del varón, caben dudas sobre la posible existencia de un factor coital como origen de la esterilidad, o bien cuando la paciente refiere perder semen inmediatamente después de ocurrida la eyaculación de su marido y la posterior retirada. En el TPC se deben valorar las características reológicas del moco cervical (el mucograma) y la relación moco-semen; la filancia del moco en el momento de la ovulación no debe ser inferior a 8-10 cm.

La cuantificación del número y de la movilidad de los espermatozoides se ve observando al microscopio bajo campo de gran aumento (hasta 400X). La graduación de la motilidad de los espermatozoides se realiza en cuatro categorías, a saber: 1) vigorosa progresiva, cuando el espermatozoide atraviesa de manera rectilínea un campo de microscopio de un extremo a otro (serían los A del seminograma); 2) errática o perezosa, cuando el espermatozoide observado se mueve de manera lenta y no termina de salir del campo de visión que estamos observando (corresponderían a los espermios B); 3) no progresiva, cuando la motilidad es in situ, explicitando que el espermio está vivo, pero no se desplaza de lugar (serían los tipo C del estudio seminal); y 4) inmóvil, cuando el espermatozoide no presenta ningún movimiento, lo cual hace dudar, sin poder afirmarla o negarla hasta realizar tinciones vitales específicas, sobre su propia vitalidad (en el estudio seminológico, serían los D).

Estas cuatro categorías de movimiento, reevaluadas por la Organización Mundial de la Salud en noviembre de 1992, fueron red denominadas como categorías A, B, C y D como ya decíamos. La presencia en un campo de visión de más de 20 espermatozoides con una motilidad A debe considerarse buena; menos de 10 espermatozoides/campo, sobre todo si la motilidad es B o C, en todos los campos observados indica TPC claramente anormal.

Debe tenerse en cuenta, finalmente, que la causa más frecuente de la deficiencia en un test post-coital suele ser la realización en un día inadecuado; en ocasiones la TPC debe repetirse antes de catalogar la esterilidad como de origen cervical. Por el contrario, un test repetidamente negativo junto a un moco de mala calidad nos puede orientar hacia un trastorno hormonal, por niveles bajos de 17- β estradiol, o infeccioso, pero en la mayoría de los casos no suele encontrarse ninguna causa aparente.

Histerosalpingografía (HSPG). Consiste en la opacificación de las cavidades genitales femeninas mediante la inyección desde el cuello del útero de un contraste radio-opaco de composición variable, pero habitualmente hidrosoluble, que muestra la cavidad uterina y dibuja los dos conductos tubáricos confirmando, si existe, su perfecta permeabilidad. En nuestros tiempos se emplean contrastes hidrosolubles en vez de liposolubles, debido a su mejor tolerancia y rápida eliminación. La HSPG debe realizarse en fase folicular media, una vez finalizado el sangrado menstrual, para asegurarnos de la ausencia de una gestación incipiente que, siendo ignorada, pudiera verse en peligro ante la presencia de la radiación X, y el efecto de lavado que el propio contraste realiza sobre la cavidad uterina.

La introducción del contraste en la cavidad uterina debe hacerse de manera lenta y progresiva, no sólo para evitar espasmos en los ostia tubáricos y consecuentemente el cierre de ambos conductos, sino para evitar igualmente introducir un volumen excesivo que enmascararía las anomalías menos obvias de la superficie endometrial. En un intento de minimizar la posibilidad de contracción de los ostia tubáricos, se administra a la paciente 10 mg de Diacepam entre 60 y 90 minutos antes de la exploración y posteriormente un tratamiento profiláctico con un antibiótico de amplio espectro (Amoxicilina) a la dosis de 500 mg/8 horas, durante un total de 4 días, con la finalidad de disminuir el riesgo infeccioso que la prueba pudiera comportar. Entre los mínimos efectos adversos de la HSPG destaca el dolor pelviano, habitualmente consecutivo a la irritación peritoneal secundaria al medio de contraste y su salida por ambos pabellones tubáricos.

Las reacciones adversas al medio de contraste, muy frecuentemente yodado, son extraordinariamente raras y pueden detectarse en base a los antecedentes personales de la paciente. No obstante la aparente inocuidad de la HSPG, deben considerarse contraindicaciones severas para la práctica de la misma, no sólo el embarazo, sino incluso la enfermedad inflamatoria pelviana y, según algunos autores, la leucocitosis de origen no aclarado, así como la metrorragia y la ingesta reciente de bismuto.

A pesar de que la laparoscopia todavía ocupa hoy un lugar de privilegio en el arsenal diagnóstico de la medicina de la reproducción, la simplicidad de la técnica de la HSPG, así como el mínimo riesgo de radiación X, hacen de ella una exploración imprescindible en un estudio de esterilidad; recordemos que ninguna otra prueba nos va a dar una idea perfectamente objetivable y demostrable, en cuanto a que puede archivarse por ser documentación gráfica, de la perfecta morfología de la cavidad uterina y de la posibilidad, en base a aquella de la consecución de una gestación a término. En este sentido, algunos autores han llegado a afirmar que, de tener que reducir el estudio a dos únicas pruebas diagnósticas, podrían elegirse el seminograma y la histerosalpingografía.

Técnicamente, y por regla general, sólo se requieren tres radiografías durante la realización de HSPG: la primera, antes de inyectar la sustancia de contraste para comprobar las posibles anomalías pelvianas, así como la presencia de flebolitos diseminados por la pelvis; la segunda, para observar el vertido de la sustancia de contraste a una o ambas trompas, con lo que se objetivará la morfología de la cavidad uterina; finalmente, una tercera radiografía que demostraría la diseminación del contraste por la cavidad peritoneal. Casi todos los grupos radiológicos del mundo, no obstante lo anterior, practican una cuarta radiografía en la que se trata de demostrar la presencia de pliegues mucosos en las ampollas tubáricas, circunstancia ineludiblemente importante antes de practicar cirugía tubárica o para confirmar o descartar la presencia de patología endotubárica a ese nivel.

La histerosalpingografía, finalmente, no permite un diagnóstico etiológico, pues no informa del plano muscular ni seroso del tracto genital; estudia muy superficialmente el factor peritoneal y ovárico y su sensibilidad y su especificidad no son absolutas, por lo que hay autores que ponen en entredicho su utilidad en favor de las técnicas endoscópicas. La opinión más generalizada, sin embargo, es que ninguna paciente estéril debiera ser laparoscopizada sin habersele practicado previamente una HSPG.

Biopsia endometrial (BE). Tomada en fase inmediatamente premenstrual mediante microlegrado endocavitario o con un pequeño aspirado endometrial (más modernamente), tiene tres objetos fundamentales en el estudio de la esterilidad de una pareja: 1) diagnóstico inferido de la ovulación ya pasada; 2) valoración del grado de transformación secretora endometrial; y 3) detección de una posible tuberculosis genital, cada vez más infrecuente en nuestro medio. En cuanto al primero de los epígrafes, la BE tiene un escaso valor y además puede ser perfectamente sustituida por la valoración de la TB, la progesterona plasmática en fase lútea media y las características del ciclo que nos pueden orientar hacia la presencia o no de ciclos ovuladores con mucho menor trauma que el derivado del microlegrado.

Respecto de la endometritis tuberculosa, es menester señalar que se registra tan sólo entre el 1-2% de todas las BE realizadas por esterilidad y en todos aquellos casos que el informe anatomopatológico informa como tal las lesiones tuberculosas ya son evidentes mediante histerosalpingografía. Por tanto, su utilidad fundamental es únicamente la valoración de la transformación secretora endometrial. Cuando existe una deficiente transformación secretora endometrial con el consiguiente «datado» retrasado más de dos días, el endometrio se debe catalogar como funcionalmente inadecuado; pero se han encontrado endometrios funcionalmente retrasados en ciclos conceptionales con embarazos consecutivos perfectamente normales. Este dato, por sí solo, informa de la escasa fiabilidad diagnóstica de BE para el conocimiento pormenorizado del diagnóstico de esterilidad de la pareja.

A modo de conclusión, habría que decir que, si bien todo el mundo está de acuerdo en que para la nidación de un blastocisto expandido se requiere un adecuado ambiente histológico, endocrino, bioquímico y con una buena interacción embrio-endometrial, la BE y su datado no es más que un burdo indicador de todo este entorno mucho más complejo y que tan sólo estamos empezando a intuir desde el punto de vista inmunológico.

Determinaciones hormonales. He aquí probablemente, una de las pruebas reinas del estudio de esterilidad. Se trata de una exploración muy sencilla en su petición para el clínico, pero que de pedirse incorrectamente puede resultar imposible de valorar, amén de la cuantía económica de su realización; el enzimo-inmunoanálisis, o incluso el radio-inmunoanálisis, son técnicas diagnósticas muy caras y que hay que usar de forma sensata durante el estudio de esterilidad. Deben proporcionar información sobre el ciclo ovárico, así como el funcionamiento de otras glándulas endocrinas implicadas en la génesis de la ovulación, la concepción y el embarazo. Las determinaciones analíticas hormonales a realizar son básicamente las de las gonadotrofinas hipofisarias, la prolactina, los esteroides sexuales e incluso las hormonas tiroideas y los andrógenos suprarrenales.

Laparoscopia. Es probablemente la prueba reina del diagnóstico de esterilidad o al menos la de más entidad, pues precisa anestesia general e intubación endotraqueal, aun haciéndola modernamente en régimen ambulatorio de internamiento transitorio y alta precoz. No informa absolutamente de ninguna circunstancia de la cavidad uterina y sin embargo permite dilucidar entre malformaciones uterinas cuyo diagnóstico puede ser imposible de diferenciar con las imágenes histerosalpingográficas en exclusiva. Es una técnica que permite observar directamente el contenido de la cavidad peritoneal mediante la introducción de un endoscopio rígido, la que mejor permite valorar la patología tubárica y prácticamente el único medio de exploración que dilucida con precisión el factor peritoneal, la endometriosis y las relaciones entre el aparato genital y los intestinos de la paciente.

Recuérdese que el 40% de las mujeres estériles, tanto primarias como secundarias, padecen de alteraciones anatómicas que alteran la estructura y fisiología de la trompa y el ovario en su totalidad o de manera independiente, y que solamente durante un acto endoscópico podrá valorarse en su plenitud para decidir, in situ, cuál es la actitud terapéutica más correcta en cada caso. La laparoscopia, finalmente, es un complemento indispensable de la HSPG en el diagnóstico diferencial de las malformaciones uterinas y debe preceder a cualquier acto quirúrgico sobre el útero, máxime si éste se va a realizar «a cielo abierto».

Además, la laparoscopia permite valorar el factor peritoneal y las posibles adherencias, tubo-ováricas fundamentalmente, y es el único método con el que se puede confirmar/descartar la presencia de endometriosis ovárica y/o peritoneal. Es en función de los hallazgos por lo que podemos realizar durante el acto inicialmente concebido como diagnóstico, diferentes maniobras terapéuticas, como coagulación de pequeños implantes endometriósicos, liberación de adherencias, punción-evacuación y exéresis de quistes ováricos de diferente origen, o incluso establecer una pauta terapéutica para la paciente en el futuro una vez finalizado el estudio de su esterilidad: inductores de la ovulación, tratamiento médico de la endometriosis, inclusión en programas de reproducción asistida...

Hace tan sólo 20 años, los grupos que trabajaban en medicina de la reproducción se preguntaban a diario cuáles eran las indicaciones para realizar laparoscopia en la paciente estéril. Hoy la pregunta debe ser justamente la contraria: ¿qué paciente puede librarse de la realización de una laparoscopia, al menos en primera instancia? La respuesta cuando la paciente supera los 33 años de edad y/o la esterilidad de la pareja supera los tres años es rotunda: ¡Ninguna!

Factor psicológico. Resulta extraordinariamente complicado para un experto en medicina de la reproducción no avezado en el campo de la psicología ni menos de la psiquiatría la determinación exacta de existencia de factores psicológicos en la esterilidad. De existir, los mecanismos de actuación deben ser estudiados por profesionales de la salud mental, a los que deberá ser remitida la pareja por el especialista en reproducción. Pero no suele ser sencillo determinar si las alteraciones psicológicas que muchas veces se observan en la pareja son causa de esterilidad o consecuencia precisamente de esa esterilidad. Estas cuestiones son siempre difíciles de responder, pero hay autores que manifiestan que las pacientes estériles presentan más trastornos emocionales y alteraciones de su identidad sexual que las no estériles.

Así, no son infrecuentes la ansiedad o incluso ciertos grados de neurosis de angustia, cuando no problemas afectivos de pareja, incomprendimientos o celos ante lo desconocido o lo peligroso, trastornos de la esfera sexual por una aplicación de los tratamientos demasiado rígida, desidia o desconfianza ante la incertidumbre de determinadas pruebas o tratamientos, etc. Aquí, una vez más, el contacto estrecho entre el ginecólogo y el médico de cabecera de la pareja pueden no sólo alertar, sino incluso atajar rápidamente, un pequeño desajuste inicial que, olvidado o minusvalorado, pudiera desembocar en algún trastorno de personalidad más grave. Detectados por el médico de cabecera y el ginecólogo desarreglos psíquicos graves, deben aconsejar la consulta a un psicólogo o un psiquiatra.

José Luis Neyro

TÈéÒcÒnÒiÒcÒaÒsÒÒÔ dÒeÒÒÔ
rÒeÒpÒrÒoÒdÒuÒcÒcÒiÒóÒnÒÒÔ aÒsÒiÒsÒtÒiÒdÒa

Debemos entender por técnicas de reproducción asistida (TRA) el conjunto de procedimientos médico-quirúrgicos y biológicos que tienen por objetivo final la consecución de un embarazo que, de otra manera, sería imposible o al menos altamente improbable. Evidentemente, la aplicación de las TRA queda restringida al campo estrictamente médico-ginecológico, a aquellas parejas afectas de un problema de esterilidad y/o infertilidad.

En castellano se distinguen perfectamente los términos esterilidad e infertilidad, dado que el primero de los mismos alude a la ausencia de embarazos en una pareja estable que mantiene relaciones sexuales durante un período de entre 12 y 24 meses de manera continuada y sin protección frente a la gestación. Por contra, el término infertilidad alude a aquella situación de pérdidas continuadas y precoces de embarazos, o bien a la falta de finalización en recién nacidos sanos una vez conseguida la gestación de manera espontánea; por lo tanto, habría que incluir en el término infértil a aquella pareja que repite continuamente abortos espontáneos como forma de finalización de sus gestaciones, o bien que, llegados a término dichos embarazos, presentan siempre malformaciones mayores incompatibles con la vida o terminan en fetos muertos en diferentes momentos de la gestación.

La aplicación de las diversas TRA, por lo tanto, forman parte de un amplio abanico de tratamientos médicos, siempre sugeridos por diagnósticos igualmente médicos, conseguidos a lo largo de un amplio estudio de esterilidad al que todas las parejas afectas de dicho problema han de someterse. Se elude aquí cualquier consideración sociológica diferente de la puramente médica, en tanto en cuanto las diferentes TRA pueden aplicarse a parejas no estériles o incluso a individuos aislados, como en el caso de la inseminación artificial con semen de donante a la mujer sin pareja, o la inseminación artificial conyugal con semen criopreservado del marido previamente fallecido a la viuda, etc.; también se dejan de lado otras situaciones que se salen del punto de vista estrictamente médico.

Desde ese punto de vista, por lo tanto, las TRA tienen un nexo común en la aplicación de diferentes métodos para inducir-estimular la ovulación con el objetivo final de incrementar la probabilidad de gestación al conseguir que la mujer madure de forma simultánea más de un óvulo (en términos biológicos, ovocito) durante un mismo ciclo de tratamiento. Dichas terapias médicas no sólo se aplican en mujeres estrictamente anovuladoras por diferente origen, sino incluso en aquellas pacientes que, habiendo demostrado su cualidad de normo-ovuladoras, pretenden someterse a estas técnicas, en cuyo caso no debe utilizarse el término de inductores de la ovulación, sino más bien el de estimuladores de la misma, dado que la simple ovulación se produciría en ellas de forma espontánea.

A continuación se recogen algunos aspectos concretos de las diferentes TRA, comenzando, precisamente, por el nexo común a todas ellas y que se aplica de manera universal cuando cualquiera de las otras ha de aplicarse a la pareja que pretende conseguir la deseada gestación.

Inducción-estimulación de la ovulación. Se entiende por tal el empleo de diferentes fármacos que, con muy diferentes mecanismos de acción, se utilizan para el desarrollo folicular múltiple y la consecución continuada de varios ovocitos maduros, aptos para la fecundación. Históricamente se utilizaron inicialmente los antiestrógenos (a la cabeza de los cuales estaban el Tamoxifeno, el citrato de clomifeno, CC, y algunos otros), pero en la práctica han caído en desuso dado lo contradictorio y en parte desconocido de su mecanismo de acción, así como de sus efectos secundarios; incluso, durante los últimos años, se ha llegado a argumentar, desde un punto de vista estrictamente epidemiológico, una cierta relación estadística entre el empleo del citrato de clomifeno y la aparición de determinado tipo de malformaciones fetales, circunstancia que ha apoyado la escasa utilización de las citadas medicaciones.

Más modernamente se han empleado las gonadotropinas de forma masiva para la inducción-estimulación de la ovulación. Inicialmente fue la HMG (Human Menopausal Gonadotropin o gonadotropina de mujer menopáusica) obtenida por purificación simple de la orina de mujeres posmenopáusicas una vez que se confirmó que en esa orina existía una alta concentración de las hormonas gonadotrópicas, respectivamente FSH y LH (hormona estimulante del folículo y hormona luteinizante). Transcurridos unos 20-25 años de utilización en exclusiva de la HMG, a lo largo de la década de los 80 se ha venido utilizando una forma purificada de HMG que contenía una cantidad mucho más elevada de FSH, que era realmente la hormona que estimulaba el desarrollo folicular masivo. Conseguida esta purificación, la industria farmacéutica puso en marcha una ultrapurificación mediante la técnica de anticuerpos monoclonales, con lo cual se dispone en el comercio desde 1992 de FSH altamente purificada (FSHhp) con la consiguiente disminución de los efectos secundarios, ya de por sí infrecuentes y de escasa relevancia respecto de la FSH purificada que se venía utilizando desde la mitad de la década anterior.

A día de hoy, los diferentes grupos de trabajo en reproducción asistida han diseñado diferentes protocolos de utilización de FSHhp, todos ellos orientados a la consecución de un desarrollo multifolicular masivo. Sea con CC, sea con HMG, FSHp o FSHhp, o con cualquiera de sus múltiples combinaciones, la ovulación se consigue finalmente a través de una inducción de la maduración final de los ovocitos mediante la inyección de una dosis de diferente cuantía de la hormona coriogonadotrópica (HCG), que es la responsable de la rotura folicular en última instancia. Dicha HCG, biológicamente muy parecida a la LH nativa, se obtiene por purificación de la orina de las mujeres gestantes, muy rica en HCG.

A lo largo de los próximos años, entre el 1997 y el 2000 se dispondrá en el mercado de la posibilidad de utilización de FSH y LH humanas obtenidas mediante ingeniería genética, gracias a los avances que la biología molecular está facultando en la industria farmacéutica en lo relativo a la investigación y desarrollo de nuevos productos farmacológicos.

Los diferentes protocolos de inducción-estimulación de la ovulación, en lo referente a TRA mayores, vienen utilizándose desde mediados de la década de los 80 después de la aplicación de superagonistas de la GnRH (hormona liberadora de la gonadotropina), en un intento por conseguir una hipofisectomía médica y una consecutiva desconexión de los ovarios del eje hipotálamo-hipofiso-ovárico; así, los equipos de reproducción consiguen tener a los ovarios en absoluta independencia de su control neuroendocrino central, con lo que los protocolos de estimulación mediante gonadotropinas resultan con mucho más eficaces.

Los diferentes protocolos de estimulación de la ovulación se aplican con diferentes dosis, duraciones, modelos y pautas de tratamiento en las diferentes TRAs, que más adelante se detallan.

Inseminación artificial conyugal. Como su propio nombre indica, consiste en el depósito de semen conyugal en diferentes lugares del aparato genital femenino, en un intento de acercar los espermatozoides al tercio externo de la trompa de Falopio (concretamente, en la ampolla tubárica), localización donde tiene lugar de manera espontánea la fecundación en la especie humana. Muy diferentes grupos de trabajo, entre ellos aquel al que pertenece el autor de estas líneas, han demostrado en los últimos años la enorme superioridad que el depósito intrauterino de espermatozoides (IAC-IU) tiene sobre cualquier otra forma de inseminación artificial conyugal, ya sea vaginal, pericervical o intracervical.

La inseminación artificial conyugal vaginal estaría reservada ahora a la imposibilidad de coito o a la presencia de malformaciones congénitas en el pene del varón, no corregibles quirúrgicamente y que impedirían el depósito de semen intravaginalmente durante un coito normal. De forma resumida, podríamos decir que hoy en día la IAC-IU se utiliza fundamentalmente en parejas que comparten una situación de subfertilidad; es decir, que tienen una disminución relativa de la probabilidad mensual de embarazo, aunque puedan producirse gestaciones sin tratamiento alguno. Entre estas situaciones de subfertilidad muy frecuentemente compartidas por ambos miembros de la pareja, pueden destacarse algunas, que serían las indicaciones fundamentales de la IAC-IU:

1) \$Endometriosis, en estadios mínimos y leves, siempre sin factor mecánico.

2) \$Factor masculino «tratable in vitro» con semen patológico, pero con capacitación seminal apta para TRA.

3) \$Factor cervical, evidenciado por diferentes medios, pero con test post-coito repetidamente anormal.

4) \$Adherencias tubáricas o peritubáricas mínimas, siempre y cuando se mantenga al menos una trompa estrictamente normal y con permeabilidad conservada.

5) \$Situaciones de anovulación-disovulación, refractarias a la inducción-estimulación de la ovulación con coito dirigido.

6) Esterilidad de origen desconocido (EOD), circunstancia muy discutible como indicación prínceps de la IAC-IU, dado que el mejor tratamiento para aquélla debe ser la evaluación de la capacidad fecundante de los espermatozoides en la fecundación in vitro.

El grupo al que pertenece el autor de estas líneas ha publicado recientemente sus resultados de IAC-IU y resumidamente, podríamos decir que se ha obtenido un 9,30% de tasa de embarazo por ciclo, con un porcentaje de mujeres embarazadas al final del tratamiento de 33,79%; todo ello con un total de 1068 ciclos de IAC-IU aplicados a 283 parejas (en el mismo sentido, la revisión de un total de 33 artículos publicados recientemente en la literatura sobre 9800 ciclos realizados en 3191 pacientes arrojaba un porcentaje medio de 6,63% de tasa de embarazos/ciclo, con un porcentaje de 20,23% de mujeres embarazadas).

Inseminación artificial con semen de donante (IAD). Comenzó históricamente hace varios siglos, según refiere la literatura médica clásica, aunque no ha sido sino desde el diseño, instalación y puesta en marcha de los bancos de criopreservación de semen cuando su desarrollo científico se ha explicitado; en los últimos 25 años, en España, podríamos decir que, de forma global, han nacido por encima de 10000 niños conseguidos mediante esta técnica.

La necesidad de criopreservar el semen en recipientes criogénicos de nitrógeno líquido es obligada, dado que las muestras de los donantes de semen deben ser sometidas a un período de «cuarentena» de unos 180 días desde su congelación hasta su utilización en clínica; ésa es la ventana en función de la cual podríamos asegurar que el donante no presenta anticuerpos frente al virus de la inmunodeficiencia humana adquirida (sida), circunstancia que invalidaría por completo la utilización de dicho semen, caso de ser positiva. La rutina habitual de los bancos de semen consiste, por lo tanto, en la práctica de las determinaciones analíticas al donante en el momento de la congelación de sus muestras seminales, así como la repetición de dicha analítica seis meses más tarde, cuando termina la cuarentena de las muestras congeladas.

Técnicamente hablando, la IAD no difiere en absoluto de la IAC y todos los conceptos explicados para la inseminación conyugal podrían ser aplicados a aquélla. Así, deben emplearse siempre protocolos de inducción-estimulación de la ovulación para incrementar la probabilidad de embarazo y debe desecharse la inseminación vaginal-paracérvica-pericervical, en favor de la intrauterina con semen previamente capacitado, por haberse conseguido mucho mejores resultados con esta última. La capacitación seminal del semen criopreservado no difiere de la utilizada para la preparación del semen conyugal en la IAC-IU. El grupo al que pertenece el autor de este trabajo creó el primer banco de semen de un hospital público español en noviembre de 1978 y desde entonces ha obtenido por encima de las mil gestaciones, con una tasa de complicaciones, malformaciones congénitas y demás problemas en todo comparables a las gestaciones espontáneas de la población normal.

En el día de hoy, el empleo de semen de donante está decayendo habida cuenta de la mejora de las técnicas de capacitación seminal con sémenes conyugales altamente patológicos y con la utilización en clínica de diversas técnicas de micromanipulación de gametos.

Fecundación «in vitro» y transferencia embrionaria (FIVTE). Fue en 1970 cuando en los laboratorios británicos de investigación animal se consiguió la primera fecundación in vitro de un ovocito humano por parte de Robert Edwards, perito agrícola de formación y a la sazón estudioso de la biología de la reproducción humana. Trabajando conjuntamente con un ginecólogo endoscopista, Patric Strectoe, en 1976 se consiguió el primer embarazo clínico merced a la técnica de FIV que, lamentablemente, terminó en localización tubárica (popularmente, extrauterino), por lo que sólo trascendió en el mundo de lo científico. En 1978 el mundo asistió perplejo, al nacimiento de la primera niña concebida en el laboratorio mediante técnicas de FIV. Desde entonces para aquí, en todo el mundo se contabilizan más de 500 000 niños vivos y sanos, nacidos mediante esta técnica que en España comenzó a aplicarse con éxito en 1983-84.

Técnicamente consiste, una vez completado el protocolo de inducción-estimulación de la ovulación, en realizar una captación ovocitaria mediante punción folicular, modernamente ecoguiada por vía transvaginal; los ovocitos, una vez en el laboratorio, son inseminados con semen previamente capacitado en un intento por favorecer las condiciones de fecundabilidad que deben darse de manera espontánea en la trompa humana. Una vez conseguidos los embriones (realizada la FIV propiamente dicha), el procedimiento continúa con la transferencia de los embriones al útero, por vía habitualmente transcervical, gracias a un fino catéter que contiene los embriones.

Variantes de esta técnica ha habido muchas a lo largo de los últimos años, dado que los diferentes grupos de trabajo han ido ampliando las indicaciones y la mejora de las técnicas de laboratorio. Así, en el final de los años 70 y durante toda la primera parte de la década de los 80, la FIVTE estaba reservada a las parejas afectas de una esterilidad de origen tubárico por oclusión de las trompas de Falopio, pero hoy estas indicaciones se han ampliado y abarcan, principalmente: a) esterilidad de origen tubárico irreversible, no corregible quirúrgicamente; b) factor masculino severo, no apto para técnicas de inseminación artificial; c) endometriosis severa, con mala respuesta a la inducción de la ovulación; d) síndromes adherenciales masivos; e) esterilidad de origen desconocido, en un intento por conocer la capacidad fecundante de los espermatozoides; y f) esterilidad de origen inmunológico, con producción de autoanticuerpos antiespermáticos, sea por parte de la paciente o de su pareja.

Respecto de las variantes a la técnica original de la FIVTE a la que aludíamos más arriba, podríamos argumentar que son básicamente diferentes en cuanto que el depósito de los embriones se viene haciendo en diferentes lugares del aparato genital. Lógicamente, cuando la indicación de la FIVTE es la esterilidad de origen tubárico, no cabe otra posibilidad que el depósito intrauterino de los embriones; sin embargo, en los casos de subfertilidad en los que se realice la técnica y la paciente presente al menos una trompa permeable, caben las posibilidades siguientes:

Transferencia intratubárica de gametos (GIFT). Técnica diseñada por el grupo de Ricardo Asch en San Antonio (Texas), en 1986. Consiste básicamente en inyectar dentro de la trompa humana un conjunto de ovocitos y espermatozoides previamente capacitados, en un intento por facilitar su encuentro y que la fecundación se desarrolle de manera espontánea. Tiene la ventaja de poder emplearse en pacientes con trompas normales y con fracaso de IAC-IU, pero la desventaja de no poder observarse el proceso de fecundación en el laboratorio, diagnosticándose así posibles anomalías de la misma.

Transferencia intratubárica de embriones (TET). Diseñada por el mismo equipo que diseñó el GIFT, pero esta vez trabajando en California, consiste en realizar una FIV convencional pero con transferencia de los embriones a las trompas mediante laparoscopia. Algunos grupos europeos (como el de la Universidad de Bonn), realizan el TET por vía transvaginal con ayuda histeroscópica, ecográfica o de contacto manual.

Inyección intrafolicular de espermatozoides. Realmente se trata de una variante de la inseminación artificial, en la que mediante el control ecográfico o laparoscópico se inyectan dentro del folículo inmediatamente preovulatorio un conjunto de varios espermatozoides previamente capacitados para que, una vez ocurrida la ovulación espontánea, los espermatozoides no tengan que realizar el arduo trabajo de acercarse al tercio externo de la trompa, lugar donde se debe desarrollar la fecundación de manera natural.

Transferencia intratubárica de cigotos o del estado pronuclear (ZIFT o PROST). Como una variante de la GIFT en combinación con la FIV convencional, los grupos de Bruselas y Melbourne, respectivamente, diseñaron el ZIFT o PROST, que no es otra cosa que la transferencia a las trompas de Falopio de los primeros estadios de división celular justamente en el momento en que la fecundación ha existido, pero sin haberse realizado todavía la primera división celular del embrión (de ahí lo de estadio pronuclear).

Micromanipulación de gametos. Durante los últimos años de evolución de la fecundación in vitro, entendiéndose aquí el período comprendido entre 1988 y 1992, y merced a la ampliación de las indicaciones para la FIV, los diferentes equipos de trabajo han venido observando la participación cada vez más intensa del factor masculino en la génesis de la esterilidad. Tan es así, que hoy día se ha afirmado que hasta un 50% de las parejas estériles terminarán en tratamientos de FIV como paso previo a la consecución de la deseada gestación. Sin embargo, la cada vez más frecuente aparición de sémenes patológicos condiciona unos malos resultados en FIV, por lo que se han ideado diversos mecanismos de utilización de espermatozoides en un intento por facilitar el acceso a la gestación a varones que, hace tan sólo unos años, estaban abocados a la utilización de semen de donante anónimo para la consecución de la deseada gestación en sus parejas.

Nacen así las costosas y complejas técnicas de micromanipulación de gametos, que consisten básicamente en la utilización de un escaso número de espermatozoides que son acercados artificialmente al ovocito en una variante de la FIV convencional. Con estos procederes se ha conseguido incluir en las técnicas de reproducción asistida a un no despreciable número de parejas que quedaban de otra manera fuera del alcance de cualquier intento de FIV, o bien que acumulaban fracasos consecutivos con ella, en lo que hasta hace poco se definía como «fallos repetidos de fertilización».

Desde 1985 se han desarrollado un total de tres procedimientos básicos de micromanipulación, completamente distintos, que pretenden facilitar la fertilización o incluso realizarla manualmente; de esta forma, las muestras seminales ya no necesitan cumplir unos estándares de normalidad que muchas veces son extremadamente difíciles en reproducción asistida. Bastará con unos pocos cientos de miles de espermatozoides, o incluso con unos pocos miles, para que ese varón pueda ver cumplidos sus lícitos deseos de paternidad. Esas tres técnicas básicas de micromanipulación de gametos son las siguientes:

Micro-disección de la zona pelúcida (ZPD). La perforación de la zona pelúcida o «zona drilling» fue inicialmente descrita y desarrollada en ratones mediante la microinyección en un pequeño punto de la propia zona de una solución ácida que terminaba por perforarla. Inmediatamente después se realizaba una inseminación rutinaria como en cualquier proceso FIV. La ventaja más importante es que se conseguía una alta tasa de fertilizaciones monospermicas con concentraciones normales de espermatozoides, pero también con recuentos muy bajos. Desde entonces la ZPD ha variado radicalmente de manera que el procedimiento más universalmente realizado por los equipos de reproducción consiste en la práctica de un «agujero» en la zona pelúcida del ovocito humano, pequeña microdisección con la que se facilita la penetración de espermatozoides al espacio subzonal y se evita la pelea que éstos deben realizar contra la zona en sus intentos de fertilización.

Inyección espermática subzonal (SUZI). Diseñado por el grupo de Singapur, permite inyectar espermatozoides directamente en el espacio subzonal mediante la ayuda, no ya de un microdisector, sino de una micropipeta hueca cargada con varios espermios previamente seleccionados. Con ello se facilita el paso espermático de la zona, pero aún el espermio ha de hacer todo lo demás; probablemente sólo los previamente capacitados y reaccionados, con la reacción acrosómica en marcha, sean capaces de fusionarse con la membrana ovocitaria o plasmática u oolema.

Inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI). Es la técnica de micromanipulación de gametos más novedosa y que ha conseguido desbancar a cualquiera otra de las dos anteriores en base, sobre todo, a sus extraordinariamente buenos resultados clínicos. Desarrollada por entero en la Universidad Libre de Bruselas en el grupo de los profesores Devroey y Van Steirteghem, se publicaron sus primeros éxitos en la revista Lancet en 1992.

La ICSI ha venido a cambiar radicalmente el mundo de la reproducción asistida porque en estos momentos se empieza a poner en cuestión si realmente puede hablarse con propiedad científica de varones estériles o incluso subfértiles. Téngase en cuenta que la ICSI necesita tan sólo un espermatozoide por cada ovocito a microinyectar y es muy difícil encontrar varones en clínica que no dispongan de unos pocos espermatozoides no ya en el eyaculado, sino a lo largo de toda la vía seminal o incluso en el testículo. Así es que con la ICSI se han conseguido ya embarazos, incluso en España, con espermatozoides del eyaculado, pero también con espermios aspirados directamente del epidídimo e incluso del testículo. Esto permite que, cuando el varón es azoospermico y no porta alteración genética ni cromosómica alguna, pueda recurrirse a sus testículos para, con pequeñas biopsias testiculares, recoger escaso número de espermatozoides, todavía inmaduros, que se madurarán artificialmente y servirán perfectamente para el desarrollo de la microinyección espermática. La ICSI, además, ha puesto en solfa la vieja teoría de que los espermatozoides testiculares no eran aptos para la reproducción porque necesitaban pasar por toda la vía espermática de cara a la consecución de su maduración final.

Conclusiones. Desde que en los primeros años de la década de los 60 se pusieron en marcha los bancos de criopreservación de gametos que facilitaron la inseminación artificial con semen de donante, hasta que a comienzos de los años 80 comenzó a generalizarse la FIV, la reproducción asistida dio un salto verdaderamente monumental. Sin embargo, puede afirmarse que en tan sólo cinco años, en el período de tiempo comprendido entre 1990 y 1995, se ha avanzado más en la reproducción humana que en los 2500 años anteriores de historia de la medicina.

Silber, uno de los mejores andrólogos de la historia de la medicina moderna, se preguntaba al final de 1994, en un artículo científico en el que comunicaba sus resultados con la ICSI de espermatozoides testiculares, si se podría seguir afirmando la existencia de la esterilidad masculina. Lejos de la mente de este autor argumentar que somos más grandes que la propia naturaleza. Aunque bien es verdad que los últimos avances de la fertilización asistida han conseguido modificar el devenir natural de las cosas y pueden curarse casos de esterilidad que hace unos años eran absolutamente irreversibles, debemos reconocer que desconocemos gran parte de los mecanismos íntimos de la implantación del embrión humano en el endometrio de la fase lútea y que ese conocimiento resulta imprescindible.

En cualquier caso, conviene recordar que las técnicas de reproducción asistida no son fruto de la moda ni del deseo irreflexivo, sino tratamientos médicos que pretenden curar la esterilidad humana y dar respuesta a la aspiración de cualquier ser humano de perpetuarse, implícito ya en lo más íntimo de cada uno de nosotros. José Luis Neyro