

Índice

Agradecimiento.....

Prólogo, *La era de la infertilidad*, por el Dr. Josep Lluís Ballesca

CAPITULO I. ANATOMIA Y FISIOLOGIA DE LA REPRODUCCION

Aparato genital masculino.....

El ciclo espermático.....

Aparato genital femenino.....

El ciclo menstrual.....

CAPITULO II. CAUSAS DE LA ESTERILIDAD

Definición de la esterilidad.....

Por que está aumentando la infertilidad.....

Causas de esterilidad femenina.....

Causas de esterilidad masculina.....

CAPITULO III. PRUEBAS DIAGNOSTICAS: FACTOR MASCULINO

Seminograma.....

Hormonas basales.....

Ecografía testicular.....

Biopsia testicular.....

Deferentovesiculografía.....

Ecografía transrectal.....

Estudios genéticos.....

Estudio cuantitativo de espermatogénesis.....

CAPITULO IV. PRUEBAS DIAGNOSTICAS: FACTOR FEMENINO

Histerosalpingografía.....

Hormonas basales.....

Ecografía transvaginal.....

Serologías.....

Estudios genéticos.....

CAPITULO V. DIAGNOSTICO DE LA PAREJA ESTÉRIL

Estudio de la pareja estéril.....

Estudio del factor masculino.....

Estudio del factor femenino.....

CAPITULO VI. TRATAMIENTO DE LA ESTERILIDAD

Tratamiento del factor masculino.....	
Tratamiento del factor femenino.....	
Tratamientos de infertilidad de la pareja.....	
Coito dirigido.....	
Inseminación artificial.....	
Fertilización in vitro convencional (FIV).....	
Inyección espermática intracitoplasmática (ICSI).....	
Donación de ovocitos.....	
Riesgos de las técnicas de reproducción asistida.....	
Tratamientos de reproducción asistida en centros públicos.....	
Cual es la mejor estrategia a seguir.....	

CAPITULO VII. DIAGNOSTICO GENÉTICO PREIMPLANTATORIO

Que es el diagnóstico genético preimplantatorio.....	
Cuando aplicamos esta técnica.....	
Como se hace.....	

CAPITULO VIII: LA ADOPCION

Adopción de embriones.....	
Quien puede adoptar.....	
Evitar encuentros entre hermanos.....	
Adopción de niños.....	
La adopción paso a paso.....	
Cuales son los requisitos.....	
La adopción internacional.....	

CAPITULO IX. ASPECTOS PSICOLÓGICOS DE LA ESTERILIDAD

Impacto de la infertilidad en el bienestar psicológico.....	
Reacciones ante la infertilidad.....	
Como enfrentarnos a la infertilidad.....	
Evitar ciertas situaciones.....	
Asumir el control de vuestro problema de infertilidad.....	
Informaros bien.....	
Como os puede afectar la infertilidad.....	
Cuando acudir al especialista.....	

CAPITULO X. PREVENCIÓN DE LA ESTERILIDAD

No posponer el embarazo más allá de los 35 años.....	
No abusar del consumo de alcohol.....	
Evitar el consumo de drogas.....	
Dejar de fumar.....	
Mantener un peso saludable.....	
Evitar infecciones.....	
Combatir el estrés.....	

Operar el varicocele.....
Evitar la exposición a temperaturas elevadas.....
Evitar la exposición a productos tóxicos.....
Acudir al especialista en infertilidad masculina.....

DIRECCIONES ÚTILES PARA OBTENER INFORMACIÓN
SOBRE LA INFERTILIDAD.....

BIBLIOGRAFIA.....

INDICE DE TERMINOLOGIA REPRODUCTIVA.....

AGRADECIMIENTO

En primer lugar me gustaría agradecer al Dr. Bayard Storey, Professor Emeritus de Biología Reproductiva de la Facultad de Medicina de la Universidad de Pennsylvania en Filadelfia, por haber sido un mentor extraordinario y un gran amigo durante mi formación científica y clínica en la Unidad de Biología Reproductiva de esta universidad dirigida en aquel entonces por el prestigioso Dr. Luigi Mastroianni, uno de los pioneros de la reproducción asistida actual. También quisiera agradecer al Dr. Mastroianni por haberme impulsado a completar mi formación como especialista en Obstericia y Ginecología.

En segundo lugar me gustaría agradecer al Dr. Robert Grob, Professor Emeritus de Química Analítica y al Dr. José de la Vega, Professor Emeritus de Química-Física de la Universidad de Villanova, Pennsylvania, por haberme dado a través de la física y la química durante mi Doctorado en Química-Física en dicha universidad, una visión más amplia de la biología, mas allá de la visión que había adquirido durante mi formación como médico en las Universidades de Salamanca y Santiago de Compostela.

También quisiera agradecer al Dr. Anthony Thomas, Director del Glickman Urological Institute de la Cleveland Foundation en Cleveland, Ohio, y al Dr. Ashok Agarwal, Director del Center for Advanced Research in Human Reproduction de dicha clínica, por sus valiosas enseñanzas durante mi especialización en infertilidad masculina en EEUU. También agradecer al Dr. José M^a Pomerol Montseny de la Fundació Puigvert en Barcelona por haber sido una gran fuente de inspiración para mi en el campo de la andrología.

Asimismo, me gustaría agradecer al Dr. Morgentaler, Assistant Professor de la Facultad de Medicina de la Universidad de Harvard por su apoyo y colaboración en los trabajos de investigación realizados en el campo de la infertilidad masculina.

Por último, me gustaría agradecer a Carmen, mi mujer y compañera, por su incondicional apoyo y comprensión durante el desarrollo de mi carrera académica en la Universidad de Harvard y especialmente después de mi regreso a España.

PROLOGO

La era de la infertilidad

Desde la segunda mitad del pasado siglo XX, el claro incremento de la esterilidad y la subfertilidad están induciendo una lógica disminución de la fecundidad, que amenaza de forma alarmante, en especial en los llamados países desarrollados, en convertirse en un problema grave y de impredecibles consecuencias, lo que ha puesto en alerta a investigadores que estudian su impacto desde diversos prismas, especialmente económicos, sociológicos y demográficos.

Los factores desencadenantes de esta delicada situación son múltiples. Así en la segunda mitad del pasado siglo, con la aparición de una industrialización masiva, la mujer ve factible su incorporación al mundo laboral, que oferta puestos de trabajo que no pueden cubrirse con tan solo la participación masculina. Además, y de forma casi coincidente, aparece la contracepción hormonal, que facilita el que la propia mujer controle y planifique de forma cómoda, segura y eficaz su deseo o no de descendencia.

Todo ello conlleva a que los ingresos económicos de la pareja se incrementen y por tanto la familia logre escalar un mejor estatus económico, cultural y social, lo que lógicamente implicará que sus hijos se adapten a un mejor nivel, lo que hará que sean más exigentes en sus necesidades económicas y obligue a hacer imprescindible el aporte de dos sueldos al nuevo hogar, con el consiguiente retraso de la maternidad. Esto también vendrá favorecido por la lógica ambición de la mujer trabajadora, que aspira a alcanzar cotas más relevantes en su medio laboral, lo que le obliga a una mayor preparación y dedicación.

El retraso a la maternidad se evidenció inicialmente en los países nórdicos y centro europeos, pero en los últimos veinte años se ha ido extendiendo por toda Europa, donde la

media de edad de la mujer en su primer hijo se sitúa por encima de los treinta años, lo que supone un incremento de casi cuatro años en tan solo 25 años.

El retraso en el inicio del deseo de maternidad condiciona una drástica reducción del periodo fértil de la mujer. Así, Menken y cols, publican que la incidencia de esterilidad en mujeres de entre 20 y 24 años, será de 5,7%, incrementándose con la edad, entre 30 y 34 años será del 15,5% y pasará a ser del 63,6% entre las de 40-44 años, lo que unido al aumento de costos en el mantenimiento de cada hijo, ha originado un muy significativo descenso de la media de hijos por mujer en toda Europa (Menken et al., 1986). Así en España se ha pasado de una media de 2,5 hijos por mujer en 1975 a 1,3 hijos en la actualidad. Probablemente este retraso del descenso de la fecundidad en nuestro país, en relación a otros países europeos en que se dió con anterioridad, pueda explicarse por factores tanto socio-culturales como políticos. Baste con recordar que en esa época la contracepción no era legal en España, al igual ocurría con el divorcio y que era preceptiva la autorización marital para la incorporación de la mujer en el mundo laboral. Por todo ello, si hace tan solo 20 años el 90% de las mujeres, que tenían un primer hijo, acabarían teniendo un segundo, y de ellas el 80% tendrían un tercer hijo, en la actualidad solo tendrán un segundo hijo alrededor del 50% de las mujeres y menos de un 20% de ellas serán madres por tercera vez.

Los factores hasta aquí mencionados afectarían fundamentalmente la fertilidad de la mujer y ¿qué pasa con la del hombre?. La respuesta es clara, ya que para acabar de complicar más las cosas cada día son más numerosas las publicaciones que refieren un descenso progresivo en la capacidad reproductiva de los varones, cuya fertilidad se presumía invariable hasta avanzada edad, lo que implicaría una subfertilidad masculina, que se manifestaría por un descenso de la cantidad y calidad espermática. Este deterioro se explicaría por muy diversos factores, entre los que sin duda destacarían los tóxicos,

pero no tan solo por afectación directa del propio individuo, sino que incluso podrían actuar por vía indirecta, es decir durante el período embrionario, si la madre se expusiera a dichos condicionantes, como podría ser el consumo excesivo de estrógenos, en ocasiones recibidos por alimentos ricos en estas sustancias, no olvidemos que con frecuencia se recurre a ellos para el engorde de reses.

Un estudio reciente demostraba un mayor deterioro en la calidad seminal entre varones residentes en zonas en las que los agricultores utilizaban de forma rutinaria uno o más pesticidas, existiendo una diferencia muy significativa entre la utilización de un pesticida y de cuatro, lo que se explicaría por la dificultad de la eliminación de dichas sustancias de las aguas que se potabilizan y consumen (Swan, 2003).

Pero también la edad del hombre, así como el número de relaciones sexuales por semana, parece influir en la fertilidad de la pareja. Así en un interesante estudio publicado por Gnoth (Gnoth et al., 2003) se demuestra que las parejas en las que el varón tiene 35 años y que mantiene un promedio de una relación sexual por semana, tiene significativamente mayor probabilidad de lograr la gestación que cuando el varón tiene 40 años y a su vez mantiene una relación sexual por semana, a pesar de que en ambos grupos la edad de la mujer era la misma y se hallaba entre los 28-29 años.

En definitiva la conjunción de los factores sociales que han postergado el deseo de descendencia de nuestra parejas, unido al incremento de las dificultades cuando desean tenerla, ha propiciado, en los últimos años, un espectacular desarrollo del mundo de la medicina reproductiva, que permite hacer realidad lo que hace tan solo unos años era una pura fantasía.

El notable incremento en el número de parejas con dificultades reproductivas ha inducido una mayor demanda de ayuda médica en este tema, lo que con frecuencia genera una ansiedad, consecuencia de la lucha, en ocasiones “contrarreloj” y del

desconocimiento de cómo enfocar dicha situación, que les preocupa profundamente y que, por lo general, nunca hubieran ni tan solo sospechado que les iba a afectar a esas parejas que se niegan a aceptar resignadamente su esterilidad y que se disponen a iniciar su batalla a fin de intentar vencerla. A esas parejas, va fundamentalmente dirigido este libro. Pensando en ellos, el Dr. Juan G. Álvarez ha escrito esta magnífica obra, que responde a todas las cuestiones que pueden plantearse y que les orienta y asesora en cualquier aspecto relacionado con su problemática.

No hay duda de que la esterilidad es una patología de pareja y como tal debe ser concebida, estudiada y resuelta. Es por ello que la estrecha colaboración entre el ginecólogo y el andrólogo va a ser fundamental a la hora de orientar a la pareja, al tiempo que permite personificar el tratamiento “a medida” para ellos, ya que las decisiones en esterilidad deben estar no tan solo en función de la causa que la origina, si no que además deben considerarse otros numerosos factores, como estudio de la fertilidad del apareja, edad, años de esterilidad, situación emocional y un largo etc de condicionantes.

En las páginas de este libro la mayoría de parejas conseguirán un aliado que les ayudará a seguir su lucha, ya que les plantea un horizonte. En mi opinión una de las cosas que más desanima a las parejas, que inician su andadura por el desierto de la esterilidad, es el no conocer su camino e ignorar sus posibles opciones terapéuticas, en ocasiones creyendo que mediante tal o cual procedimiento lograrán definitivamente el éxito, pero desgraciadamente la ciencia médica jamás es matemática y aún menos en reproducción, así un paciente afecto de apendicitis, sabe que si se interviene con éxito de este proceso, podrá tener otra patología, pero no la apendicular, sin embargo una pareja estéril a la que acertadamente se le aconseja un procedimiento de reproducción asistida, jamás se le puede asegurar el éxito del mismo. Lógicamente éste libro le ayudará a responder a sus

dudas “el día después” y le alentará a seguir en esa línea o por el contrario a tal vez cambiar de alternativa, evidentemente siempre asesorados por unos buenos especialistas en el campo de la reproducción.

En el presente libro el Dr. Juan G. Álvarez ha conseguido algo difícil en medicina y aún más cuando lo que se tratan son temas complejos y muy especializados, que es que su lectura se haga agradable, sencilla y fácilmente comprensiva a cualquier nivel de conocimientos. En sus páginas se refleja la amplia experiencia didáctica de su autor como docente en la prestigiosa universidad americana de Harvard, pero sin olvidar jamás su origen gallego, como se refleja en la comparación del “viaje del espermatozoide” con el desplazamiento a un concierto desde La Coruña a la Plaza del Obradoiro en Santiago.

Este libro, sin duda, también podrá ser de muy provechosa utilidad para estudiantes de medicina interesados en profundizar en la reproducción humana, así como para aquellos médicos no avezados en temas reproductivos y que deseen adquirir los conocimientos suficientes que les permita responder a todas las cuestiones, relacionadas con la fertilidad, que les puedan plantear sus pacientes.

Finalmente como especialista comprometido con el mundo de la reproducción humana, deseo agradecer al Dr. Juan G. Álvarez el esfuerzo, la dedicación y el cariño con que ha escrito la presente obra.

JLl. Ballecà Lagarda

Médico Consultor de la Unidad de Reproducción (Hospital Universitari Clínic Barcelona)

Presidente de la Asociación Española de Andrología

Presidente de la Asociación Iberoamericana de Sociedades de Andrología

Cómo vencer la infertilidad

Los cambios socioeconómicos producidos en los últimos cuarenta años han condicionado de forma significativa el nivel de fertilidad de la población actual. Se estima que en España existen unas 800.000 parejas infértiles y que una de cada seis parejas en edad reproductiva tiene problemas a la hora de conseguir un embarazo. Las estadísticas indican que en países desarrollados se ha producido un incremento en la tasa de infertilidad y que ésta va en aumento. Si bien se han invocado una serie de causas para intentar explicar este aumento, existe un acuerdo unánime de que quizás las causas más importantes sean el *aplazamiento de la maternidad* y el *deterioro del semen*, debido, sobre todo, al efecto de factores tóxicos medioambientales. Si hace cuarenta años las parejas se casaban y tenían hijos a los 20 años de edad, hoy en día la edad de la maternidad se ha aplazado hasta después de los 30. Pero, ¿por qué el aplazamiento de la maternidad afecta el grado de fertilidad de la pareja? Dos razones principales: 1) La calidad de los óvulos producidos por el ovario y la de los espermatozoides producidos por el testículo desciende con la edad; y 2) existe una mayor probabilidad de que se produzcan patologías a nivel del tracto genital, tanto masculino como femenino. Esto va a incluir las obstrucciones parciales o totales a nivel del testículo en el hombre y de las trompas en la mujer, y también las infecciones a nivel del endometrio (que es la capa que recubre al útero en su interior y donde se va a implantar el embrión). Estas patologías se van a producir sobre todo por procesos infecciosos subclínicos (que no producen sintomatología alguna) y también por factores tóxicos medioambientales que hoy en día se sabe pueden producir inflamaciones, tanto en el tracto genital masculino como en el femenino. Es decir, con el paso de los años no sólo disminuye la calidad de los óvulos y espermatozoides sino que también se va a producir un deterioro de las vías

genitales debido al «bombardeo» continuo al que están sometidas por factores tóxicos medioambientales que inhalamos o ingerimos. En el capítulo I hablaremos sobre el aparato genital masculino y femenino, y sobre la producción de los espermatozoides y de los óvulos por el testículo y el ovario, respectivamente.

En cuanto al efecto de estos factores tóxicos que ingerimos, tendríamos que volver a la compra en el mercado que las amas de casa hacían a diario en la década de los sesenta, para poder entender mejor su repercusión en la salud reproductiva. Dado que la comida se compraba fresca y se envolvía en papel, no era necesario el uso de conservantes ni envoltorios de plástico, que hoy en día se sabe que pueden afectar al testículo y a la calidad y cantidad de los espermatozoides producidos por el mismo. Además, los cultivos no se trataban con pesticidas que también se sabe afectan la producción de espermatozoides en el testículo. Esto, unido a la contaminación medioambiental, explica, al menos en parte, por qué en los últimos cuarenta años se ha producido un deterioro progresivo de la calidad del semen en el hombre.

El efecto de la edad sobre la fertilidad también explicaría por qué el embarazo se produce con mucha más facilidad en adolescentes, tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo, ya que por una parte los óvulos y espermatozoides son de mejor calidad y el posible deterioro de las vías genitales debido al bombardeo medioambiental que se produce con el paso del tiempo es mucho menor. Sin embargo, cabría también puntualizar que la edad cronológica no siempre coincide con la edad biológica. Es decir, puede haber mujeres que a los 40 años de edad tengan la misma probabilidad de conseguir un embarazo que otras con 35. Esto va a depender sobre todo de la idiosincrasia genética de cada mujer y de cómo se haya cuidado a lo largo de su vida (por ejemplo, dieta, ejercicio, consumo de tabaco...). Por consiguiente, a pesar de lo que nos muestran las estadísticas, hay que considerar cada caso de forma individual.

De hecho, no es infrecuente encontrarse con parejas que tienen embarazos espontáneos en las que la mujer tiene más de 40 años. En el capítulo II hablaremos sobre las razones del aumento de la tasa de infertilidad en la población y las causas de la infertilidad tanto masculina como femenina.

Como veremos luego con detalle, los motivos más comunes por los que las parejas actuales deciden posponer el tener hijos suelen ser de tipo profesional, estilo de vida y estabilidad económica. El creciente acceso de las mujeres a las carreras universitarias y los puestos de trabajo de mayor o menor responsabilidad ha hecho que muchas parejas retrasen el momento de tener hijos. Pero ninguno de los motivos señalados resulta más importante que la inestabilidad económica: para que una pareja decida casarse es preciso que al menos uno de los miembros consiga un trabajo estable y en general, cuando el presupuesto común permite cubrir gastos adicionales, es cuando se plantean la posibilidad de tener familia.

En España esto suele ocurrir cuando la mujer tiene más de 30 años. Si a ello se suma el hecho de que la fertilidad femenina –como también veremos– desciende notablemente a partir de los 37, cabe explicar el alto grado de ansiedad de ciertas parejas cuando el embarazo no se produce de forma más o menos rápida. En conclusión, una de las causas de esterilidad más determinantes en la actualidad es la *inseguridad laboral*.

Es importante que las parejas, que bien voluntariamente aplazan la maternidad o que se ven obligadas a ello por razones socioeconómicas, sean conscientes del deterioro progresivo que se produce en su nivel de fertilidad con el paso de los años. Por lo tanto, estas parejas deberían acudir al especialista en infertilidad al menos una vez al año para hacerse un seminograma en el caso del varón y una revisión ginecológica en el caso de la mujer, para así descartar –y en su caso tratar– de forma precoz aquellos procesos que

podrían más tarde causar problemas de infertilidad más difíciles de solucionar, como es el caso del varicocele en el hombre o el ovario poliquístico en la mujer. Además, deberían evitar, o al menos minimizar, la exposición a factores tóxicos como el tabaco y el alcohol que se sabe interfieren con la producción y calidad de los óvulos y los espermatozoides producidos por el ovario y el testículo, respectivamente. Sobre este tema hablaremos en el capítulo X, dedicado a la prevención de la infertilidad.

Si bien se recomienda que la mujer menor de 35 años espere un año antes de acudir al ginecólogo o al especialista en infertilidad masculina, se aconseja que lo haga *antes* de que transcurra ese plazo cuando supere dicha edad, puesto que la calidad de los óvulos desciende de forma importante a partir de entonces. No conviene, pues, que vaya más allá de los 3-6 meses de relaciones sin protección para consultar.

En un significativo estudio publicado en la revista *Human Reproduction* –cuyos datos analizaremos más adelante–, el Dr. Leridon concluye que en mujeres menores de 35 años se recomienda *esperar y ser pacientes*, mientras que entre los 35 y los 40 años –cuando existe una probabilidad razonable de conseguir un embarazo natural– hay que considerar si conviene recurrir a los tratamientos de reproducción asistida (TRA), ya que de no lograrse de forma natural, las posibilidades de conseguirlo con TRA se reducen cada vez más. En los capítulos III y IV hablaremos sobre el estudio del factor masculino y femenino, y en el capítulo V sobre el diagnóstico de la pareja estéril.

¿Cuál es la mejor estrategia a seguir para diagnosticar y en su caso tratar el problema de infertilidad de una pareja?

Antes de iniciar tratamiento alguno de la pareja estéril, primero es esencial hacer un estudio de infertilidad en ambos miembros de la pareja; es decir, un estudio tanto del factor masculino como del femenino. Si se identificase alguna causa o causas en alguno de ellos, se realizaría el tratamiento correspondiente.

Una vez que se ha hecho el diagnóstico y que tanto el factor masculino como el femenino hayan sido tratados de forma satisfactoria (si son subsidiarios de tratamiento), se puede empezar con los tratamientos propiamente dichos de la pareja estéril. El primer paso o escalón es el *coito dirigido*. Este tratamiento se recomienda a aquellas parejas en las que la edad de la mujer sea inferior a los 35 años y en las que no exista factor masculino o femenino aparente. El coito dirigido puede hacerse con o sin estimulación de la ovulación, si bien se recomienda esto último. Es importante subrayar que, a pesar de hacer el coito dirigido siguiendo las pautas indicadas por el ginecólogo, en algunos casos podría tardar dos o tres años en producirse el embarazo. Como veremos en el capítulo II, estudios epidemiológicos recientes indican que en parejas donde no existe ni factor masculino ni femenino aparentes y la mujer tiene menos de 35 años, si se espera de dos a tres años, existe una alta probabilidad de que se produzca un embarazo de forma natural, siempre y cuando se haya descartado (o en su caso tratado) tanto el factor masculino como el femenino. Es cuestión de tiempo. *Es el precio que hay que pagar por esperar a tener hijos después de los 30 años*. Si a los 20 años el embarazo se suele producir después de un año de relaciones sin protección, entre los 30 y 35 años de edad hay que esperar hasta tres, si bien el embarazo pudiera producirse al cabo de uno o dos meses. Eso sí, siempre y cuando se haya descartado (o en su caso tratado) un posible factor masculino o femenino.

Ahora bien, si después de realizar el coito dirigido durante dos o tres años y/o de 3 a 6 ciclos de inseminación artificial conyugal (IAC) no se produce el embarazo, o si la edad de la mujer se aproxima o supera los 35 años, se recomienda hacer tratamientos de in vitro «en paralelo» con los tratamientos de coito dirigido e IAC. Es importante recalcar que los tratamientos de coito dirigido, IAC o de inseminación artificial con semen de donante (IAD) los podéis hacer en las clínicas de vuestros ginecólogos. No

tenéis que acudir a clínicas de fertilización in vitro para hacer estos tratamientos. De hecho, es recomendable que los hagáis con vuestros ginecólogos, ya que tiene la gran ventaja de que ya existe una relación médico-paciente que va a contribuir de forma significativa a que el embarazo se produzca mucho antes. Si vuestro ginecólogo no se dedicase al diagnóstico y tratamiento de la infertilidad, pedirle que os recomiende a algún otro de confianza que sea experto en reproducción humana. En el capítulo VI hablaremos sobre el tratamiento de la esterilidad. En este capítulo se muestran además dieciséis casos reales de parejas con problemas de infertilidad que acudieron a clínicas de in vitro, cuya exposición puede ser de gran ayuda.

En aquellas parejas en las que no se produzca un embarazo después de realizar los tratamientos correspondientes, la adopción es el único recurso del que van a disponer para satisfacer sus necesidades como padres. Sobre esto hablaremos en el capítulo VIII.

En el capítulo IX nos referiremos a los aspectos psicológicos de la esterilidad. Con frecuencia, la ansiedad que genera el tener un problema de infertilidad está íntimamente relacionada con el desconocimiento del proceso de estudio y tratamiento de la infertilidad, así como de las diferentes opciones terapéuticas que las parejas de infertilidad tienen.

Por último, en el capítulo X hablaremos sobre la prevención de la infertilidad. ¿Qué podemos hacer antes de decidirnos a tener hijos para evitar que se produzcan alteraciones irreversibles en nuestra capacidad reproductora?: no posponer la maternidad más allá de los 35 años, no abusar del consumo de alcohol y drogas, dejar de fumar, mantener un peso saludable, combatir el estrés, acudir a vuestro ginecólogo o a vuestro especialista en infertilidad masculina, etc. Las decisiones que toméis ahora pueden tener un impacto importante sobre vuestra fertilidad en el futuro.

Espero que este libro sirva para informaros de los diferentes aspectos básicos relacionados con la reproducción y la infertilidad, y que pueda responder a esas preguntas que con frecuencia se hacen las parejas con dificultades en este terreno: ¿por qué tenemos un problema de infertilidad?, ¿a qué especialista tenemos que acudir?, ¿cuál es la mejor estrategia a seguir para conseguir un embarazo?... Esta obra está concebida y diseñada para responder a estas y otras muchas preguntas y también para ayudar a aquellas parejas, que tienen dificultad a la hora de conseguir un embarazo, a vencer la infertilidad.

1 H. Leridon, «Can assisted reproduction technology compensate for the natural decline in fertility with age», *Human Reproduction*, 19, 1548-53, 2004.

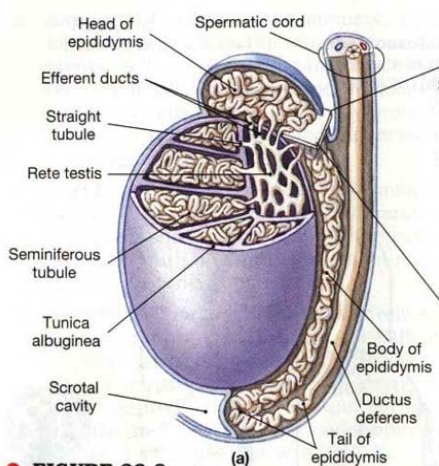
CAPITULO I. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN

APARATO GENITAL MASCULINO

El aparato genital masculino básicamente está constituido por los siguientes órganos: los testículos, el epidídimo, el conducto deferente, las vesículas seminales, la próstata, la uretra y las glándulas de Cowper.

TESTÍCULOS

Los testículos, son, por así decirlo, las plantas productoras de espermatozoides y de testosterona, la hormona masculina por excelencia responsable, entre otras cosas, de que los varones tengan una mayor masa muscular que las mujeres, los huesos más anchos y resistentes y más vello corporal. Los testículos tienen forma oval. Las dimensiones normales son de 4 a 5 cm de longitud, 3 cm de ancho y de 2 a 3 cm de grosor. Estas dimensiones suelen expresarse como el volumen testicular que se calcula multiplicando estos valores por 0,71. Así por ejemplo, un testículo con unas dimensiones de 4 x 3 x 3 cm tendría un volumen de 25,5 ml ($4 \times 3 \times 3 \times 0,71 = 25,5$).

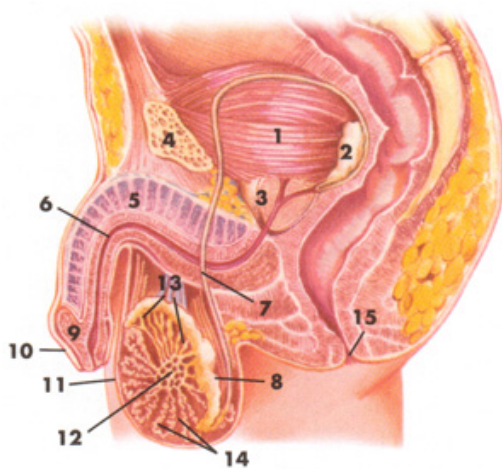


La determinación de estas medidas es muy importante durante la exploración física del varón en casos en los que se sospeche que exista un posible *factor masculino* de infertilidad, ya que volúmenes testiculares por debajo de 15 ml estarían asociados a oligozoospermias (concentración de espermatozoides en semen por debajo de 20 millones/ml) secretoras. El testículo está formado por unos 300 compartimentos o

lobulillos testiculares que a su vez constan cada uno de 1 a 4 *túbulos seminíferos*, que es donde realmente se producen los espermatozoides. El testículo empieza a producir espermatozoides en la pubertad (a partir de los 12 años) con una producción diaria de unos 100 a 200 millones de espermatozoides.

TÚBULOS SEMINÍFEROS

Los túbulos seminíferos son la verdadera planta productora de espermatozoides. Como ya indicamos antes, en cada lobulillo testicular se encuentran de 1 a 4 túbulos seminíferos que miden alrededor de unos 70 cm de longitud. En su interior, las células progenitoras de los espermatozoides (las *espermatogonias*), por acción de la testosterona y de la FSH (más adelante hablaremos sobre esta hormona), van a proliferar y a producir los *espermatozoides maduros*. Dentro de cada túbulo se encuentran las *células de Sertoli*, cuya función es proteger, alimentar y sostener a las



células germinales. Los túbulos seminíferos están unidos entre sí por tejido conectivo, dentro del cual se encuentran células intersticiales o *células de Leydig*. Todos los túbulos se reúnen en un *tubo recto*, el cual emerge de cada lobulillo. Los tubos rectos de todos los lobulillos del testículo convergen y se anastomosan para

formar la red testicular o *rete testis*, de la cual emergen los *conductos eferentes*, los cuales, a su vez, confluyen para formar el epidídimo.

Los testículos están irrigados por la arteria testicular, que es rama de la aorta.

La arteria testicular se ramifica en finos vasos capilares dentro del testículo, y luego se forma la vena testicular, la cual se contornea sobre la arteria testicular, formándose así el llamado *plexo pampiniforme*, el cual cumple una función termorreguladora en el

testículo. La sangre que corre por la vena testicular, lleva aproximadamente 4 grados centígrados menos que la que corre por la arteria testicular (que está a la temperatura corporal de 37°C). Al ponerse en contacto la arteria con la vena, la sangre de la vena se calienta para regresar al cuerpo y la de la arteria a su vez se enfría para llegar al testículo a la temperatura adecuada para que se produzcan los espermatozoides en condiciones óptimas (unos 35°C). Esta es precisamente la razón por la cual el testículo se encuentra fuera de la cavidad abdominal. Al igual que en una planta productora de coches si los operarios trabajasen a temperaturas más altas de las habituales (> 18-20°C) su nivel de productividad sería más bajo, del mismo modo, el testículo tampoco produciría espermatozoides de forma normal si la temperatura no fuese de unos 35°C.

La arteria testicular, la vena testicular, los vasos linfáticos, los nervios testiculares, el conducto deferente y el músculo cremáster forman lo que se conoce como el *cordón testicular*. El *músculo cremáster*, que es el músculo que hace que el testículo se eleve hacia el canal inguinal cuando hace frío o que descienda al escroto cuando la temperatura aumenta (como si se tratase de un ascensor), *las arrugas del escroto* y el *plexo pampiniforme* son los tres mecanismos de termoregulación de los testículos. El cordón testicular penetra por el agujero inguinal en la cavidad abdominal; una vez allí, el conducto deferente abandona el cordón testicular y se dirige hacia abajo, penetra en la cavidad pelviana por encima de la vejiga, para desembocar junto con el conducto de la vesícula seminal en el *conducto eyaculador*.

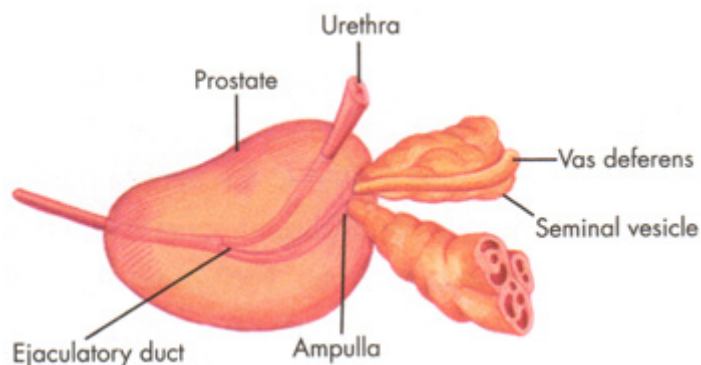
EPIDIDIMO

El testículo se continúa con el *epidídimo* a través de los tubos o *conos eferentes* que se van fusionando unos con otros hasta formar el tubo epididimario. El epidídimo es un tubo único y muy tortuoso cuya función es recibir los espermatozoides producidos en el testículo, con el fin de almacenarlos y de permitir su maduración final. El epidídimo se

encuentra en la parte posterior del testículo y mide unos 6-7 cm de longitud y tiene un diámetro interior de unos 0,2 mm. Sin embargo, si lo desenrollásemos mediría unos 5 a 6 metros. La parte inicial se denomina cabeza o *caput*, la media cuerpo o *corpus* y la final cola o *cauda*. Esta última se comunica con el conducto deferente, cuya función es expulsar los espermatozoides hacia la uretra en el momento de la eyaculación. Los espermatozoides en el interior del epidídimo están sumergidos en el líquido epididimario producido por las células epiteliales del epidídimo. El transporte de los espermatozoides en el epidídimo se produce a través de un movimiento peristáltico de las paredes del túbulo epididimario y también ayudado por los cilios que tapizan la pared interior del epidídimo. La función principal del epidídimo es facilitar que los espermatozoides experimenten su maduración final antes de ser eyaculados y que consiste sobre todo en empaquetar la cromatina del núcleo del espermatozoide y las proteínas del flagelo a través de los llamados *puentes disulfuro (S-S)*. Esto va a permitir que el DNA de los espermatozoides esté más protegido una vez que salgan al exterior, y que adquieran su movilidad característica, respectivamente. Las células de la cola del epidídimo también tienen como función el producir mediadores químicos, como el óxido nítrico, que hacen que los espermatozoides que lleven mucho tiempo en el epidídimo sean "marcados" para ser eliminados por los *macrófagos*. Los macrófagos son leucocitos que funcionan como una especie de "camiones de la limpieza" que se llevan a los espermatozoides que llevan muchos días en la cola del epidídimo (más de unas 2 semanas). Esto es importante, ya que hay que acomodar las nuevas oleadas de espermatozoides que se están llegando continuamente del testículo. De ahí que cuando se solicite un análisis de semen o *seminograma* se den instrucciones para que el paciente no haya estado más de una semana sin eyacular.

CONDUCTO DEFERENTE

El epidídimo se continúa con el *conducto deferente* que es un conducto de unos 35-45 cm de longitud que se extiende desde la cola del epidídimo hasta las *vesículas seminales* de las que hablaremos más adelante. Su diámetro es de 1 a 2 mm y presenta una dilatación en forma de ampolla antes de unirse al conducto eyaculador y a la extremidad inferior de las vesículas seminales. En esta dilatación tiene lugar durante el coito el almacenamiento de los espermatozoides que van a ser eyaculados y que se conoce como *ampolla deferencial*. En su extremo distal desemboca el conducto de la vesícula seminal. A partir de aquí, la vía seminal se continúa con el *conducto eyaculador*, de unos 19 mm de longitud, que perfora la próstata y desemboca en un pequeño orificio en la uretra prostática que se conoce como *veru montanum*. Las desembocaduras de los conductos eyaculadores están situadas a ambos lados de una invaginación ciega situada en la cúspide del veru montanum y que se denomina *utrículo prostático* que es el órgano vestigial del conducto de Muller del embrión. En algunas parejas de infertilidad por factor masculino, la causa podría estar relacionada con una obstrucción parcial o total de los conductos eyaculadores, ya sea a lo largo de su trayecto prostático o a nivel de su desembocadura en el veru montanum.



El conducto deferente es el conducto que se liga cuando se hace una vasectomía. Un aspecto importante digno de mención es que existen unas mutaciones genéticas relacionadas con el gen de la fibrosis quística (CFTR) que afectan el desarrollo del conducto deferente. En algunos de estos pacientes se produce una ausencia uni o bilateral del conducto deferente, lo cual va a producir una ausencia parcial (ausencia unilateral) o total (ausencia bilateral) de espermatozoides en el semen o azoospermia. La **Ausencia Bilateral del Conducto Deferente** o ABCD vendría a ser una especie de vasectomía congénita. Sin embargo, estos individuos tienen una producción normal de espermatozoides en los túbulos seminíferos, de tal forma que podrían tener hijos si se hace una biopsia testicular para aspirar los espermatozoides producidos en los lobulillos testiculares y se microinyectan en el óvulo de la mujer utilizando la técnica de in vitro conocida como ICSI de la cual hablaremos en el capítulo VI.

VESÍCULAS SEMINALES

Son unas glándulas que se encuentran cerca al cuello de la vejiga y que se unen con el conducto deferente para desembocar directamente mediante el conducto eyaculador en la uretra prostática. El orificio común del conducto deferente y el conducto de la vesícula seminal se denomina *orificio eyaculatorio*. Las vesículas seminales producen el 75% del líquido que forma el semen y constituye la segunda porción del eyaculado. Es un líquido viscoso y ligeramente amarillento con un pH alcalino rico en *fructosa*. Además contiene fosforilcolina, *prostaglandinas* y las llamadas *seminogelins*, que son unas proteínas cuya función es coagular el semen. Las prostaglandinas que producen las vesículas seminales tienen una acción constrictora sobre el músculo del útero y también un efecto vasodilatador sobre los vasos sanguíneos. De ahí que para hacer una inseminación artificial intrauterina haya que "lavar" el semen del líquido seminal y resuspender los espermatozoides en un medio de cultivo que no contenga estas

sustancias. En condiciones normales, cuando se eyacula el semen en la vagina, los espermatozoides "salen" del líquido seminal y se autopulsan a través del útero. Una vez que llegan al interior del útero están ya desprovistos del líquido seminal. Este se queda en la vagina. Si se insemina el semen directamente en el útero se podrían producir contracciones uterinas y mareos debido al efecto de las prostaglandinas sobre el músculo uterino y los vasos sanguíneos, respectivamente

PRÓSTATA

Se encuentra detrás de la vesícula seminal, rodeando la uretra, cerca al meato urinario interno. El conducto eyaculador pasa por el interior de la próstata y desemboca en la uretra prostática que también atraviesa la próstata. La próstata tiene una forma y tamaño similar al de una castaña y produce un líquido que contiene principalmente *ácido cítrico* y selenio. A diferencia de las vesículas seminales, el pH de la próstata es ácido, del orden de 6,5. El líquido prostático constituye el 20% del líquido seminal y es rico en ácido cítrico, fosfatasas ácidas, calcio, selenio, zinc y magnesio. Además contiene el llamado antígeno prostático específico o **PSA (Prostate Specific Antigen)**, que en condiciones normales no se encuentra en sangre periférica y cuya función es licuar el semen. Cuando el PSA se encuentra en sangre es indicativo de alteraciones a nivel de la próstata como pueden ser traumatismos o procesos tumorales que hacen que las células prostáticas se rompan y dejen que el PSA pase a la circulación linfática y de ahí a la circulación sanguínea. Se recomiendan hacer revisiones periódicas a partir de los 45 años para ver si los niveles de PSA están dentro de la normalidad (< 4 ng/ml), para poder hacer así un diagnóstico precoz de un posible cáncer de próstata.

GLÁNDULAS BULBOURETRALES DE COWPER

Se encuentran en la unión de la uretra pelviana con la uretra extrapelviana, a nivel del arco isquiático, dorsal a la uretra. La secreción producida por estas glándulas es un

líquido claro, viscoso y de aspecto mucoso que contiene principalmente ácido oxálico y galactosamina. Se vierte de forma gradual en la uretra bajo estimulación erótica y sirve probablemente como lubricante de la uretra durante la eyaculación.

EL ESCROTO

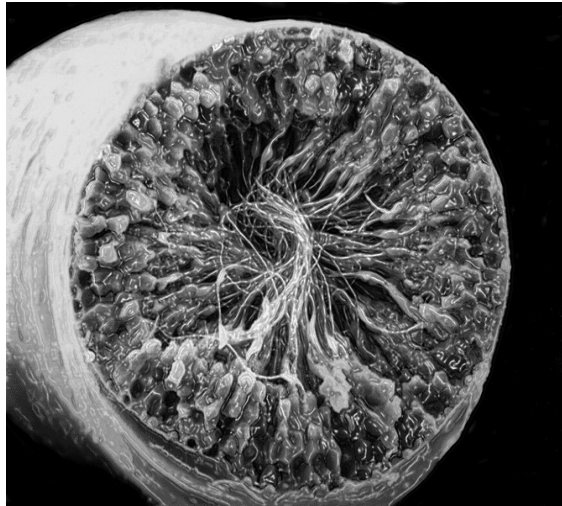
El testículo y el epidídimo se encuentran contenidos en la bolsa escrotal. La parte exterior se llama escroto y presenta arrugas, con el fin de permitir una pendulación de los testículos y, de esta forma, ejercer una acción termorreguladora. La piel del escroto es relativamente fina y está provista de glándulas sudoríparas y sebáceas. La piel escrotal se adhiere a una capa fibromuscular fuerte denominada *túnica dartos*, que se extiende también como un tabique entre los compartimentos que alojan separadamente a cada testículo. Internamente al dartos, se encuentra la fascia del escroto, que puede ser separada fácilmente del dartos. A continuación se encuentra la capa parietal del testículo o *túnica vaginal parietal*, que corresponde a proyecciones de peritoneo parietal. La fascia escrotal que sustenta a la túnica vaginal parietal también recubre el músculo cremáster, una banda de músculo, desprendida del músculo oblicuo abdominal interno, que pasa por el cordón espermático. Después de la túnica vaginal parietal, se encuentra la túnica vaginal visceral, que recubre el testículo directamente. Es de color blanco, por lo que también se ha denominado *túnica albugínea*.

FIGURA 2.

1. Vejiga
2. Vesícula seminal
3. Próstata
4. Pubis
5. Tejido eréctil
6. Uretra
7. Conducto deferente
8. Epidídimo
9. Glande
10. Prepucio
11. Testículo
12. Rete testis
13. Conos eferentes
14. Túbulos seminíferos
15. Ano

EL CICLO ESPERMÁTICO

No solo la mujer experimenta un proceso cíclico en su aparato reproductor. El hombre también experimenta un proceso cíclico en el testículo cada 72 días conocido como *ciclo espermatogénico*, que a diferencia del ciclo ovárico, no se manifiesta a través de signos externos evidentes. Como una primera aproximación podríamos decir que el testículo consta de dos partes principales: la planta productora de espermatozoides que está formada por el *epitelio de los túbulos seminíferos*, y *las vías seminales* que transportan los espermatozoides desde el testículo al exterior (túbulos seminíferos, epidídimo, conducto deferente, conducto eyaculador y uretra). Los túbulos seminíferos se encuentran distribuidos en unos 300 compartimentos o *lobulillos testiculares* dentro del testículo. Cada lobulillo contiene de uno a cuatro *túbulos seminíferos* que miden unos 70 cm de longitud y tienen un diámetro de unos 0,2 mm.



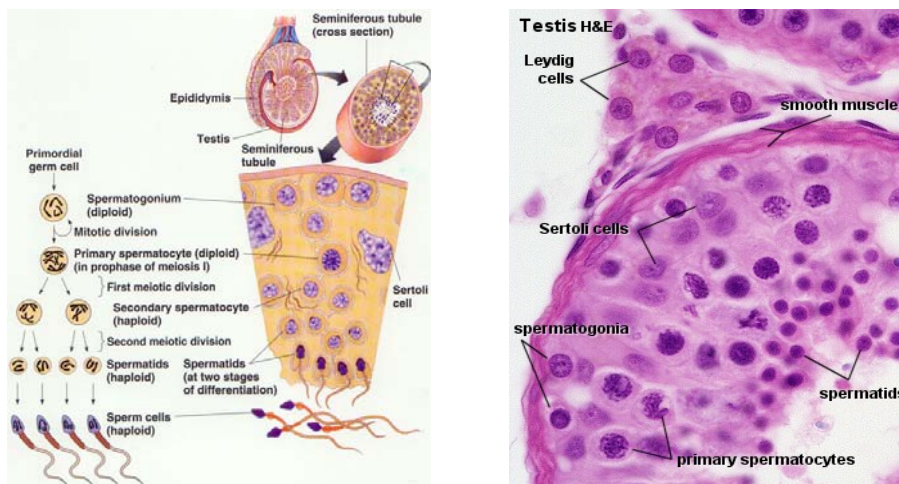
Si hiciésemos un corte transversal de unos 0,15 mm de grosor de este túbulo, la rodaja de tejido resultante podría considerarse como una "unidad de planta productora de espermatozoides". Es decir, como si se tratase de un piso en un edificio de aparcamientos, con la peculiaridad de que en este edificio los pisos están conectados por

un orificio central o rampa por donde saldrían los espermatozoides una vez que estos se hayan producido.

¿Como se producen los espermatozoides en estos pisos o plantas productoras? Hacia la parte más distal de la "rampa" o luz del túbulo (compartimento basal) se encuentran las células progenitoras o *espermatogonias*. Estas células por acción de la FSH y la testosterona se dividen en dos células, una de las cuales sigue siendo una espermatogonia y la otra se divide para producir una generación de 256 espermatozoides. Como consecuencia, y a diferencia de lo que ocurre en el ovario, el número de espermatogonias se mantiene relativamente constante a lo largo de la vida del varón. La hipófisis en el hombre también produce FSH y LH, pero de forma continua y no cíclica como en el caso de la mujer. La FSH actúa sobre las *células de Sertoli* en el epitelio de los túbulos seminíferos para que se dividan las espermatogonias, mientras que la LH actúa sobre las *células de Leydig* que se encuentran en el espacio comprendido entre los túbulos seminíferos o espacio intersticial, para que produzcan testosterona, la hormona masculina por excelencia. La testosterona entre otras funciones, es la responsable de las características sexuales secundarias de los hombres. La producción de LH por la hipófisis está regulada por un control de retroalimentación o feedback negativo por parte de la testosterona. Cuanto mayores sean los niveles de testosterona menor la secreción de LH y viceversa. En lo que se refiere a la FSH, está también sometida a un control de feedback por parte del testículo. Cuanto mayor sea la producción de espermatozoides por el testículo menores los niveles de FSH. Este efecto producido por el testículo es ejercido por una hormona conocida como la *inhibina B*, que es la que actúa directamente sobre la hipófisis para suprimir o estimular los niveles de FSH. Cuando los niveles de inhibina B son muy bajos, debido a una baja producción de espermatozoides, la hipófisis va a producir unos niveles muy altos de FSH como si la

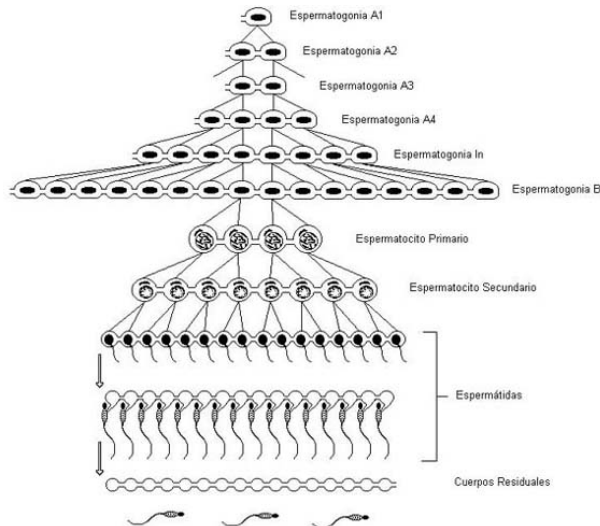
hipófisis tratase de estimular al máximo al testículo para que produzca espermatozoides. Cuando los niveles de FSH son superiores a 12 mUI/ml esto suele indicar que hay un problema "secretor" a nivel de los túbulos seminíferos y suele estar asociado a patologías de mal pronóstico reproductivo (síndrome de Klinefelter, microdelecciones del cromosoma Y, criptorquidia, atrofia testicular, etc.).

Las espermatogonias una vez que se diferencian a *espermatoцитos primarios* por acción de la FSH y la testosterona, pasan a otra zona del epitelio de los túbulos seminíferos que se conoce como *compartimento abluminal* donde se encuentra la célula nodriza o *célula de Sertoli*. Esta célula es como una gran "madraza" que va a hacer que los espermatoцитos primarios se transformen en *espermatoцитos secundarios* y estos en *espermátidas redondas* mientras se mantienen unidos a la célula de Sertoli. Es como si se tratase de una placenta en la cual coexistiesen fetos en diferentes fases de desarrollo.



La célula de Sertoli ocupa casi todo el grosor del epitelio de los túbulos seminíferos. Las espermatogonias dan lugar a los espermatoцитos primarios, estos a su vez dan lugar a espermatoцитos secundarios, a espermátidas redondas y a espermatozoides maduros dotados de una cabeza de unas 4-5 micras de longitud y 2,5-3,5 de anchura, de una pieza intermedia o cuello de unas 6 micras de longitud y 2 de anchura, y a una cola o

flagelo de unas 45 micras de longitud y 1 micra de anchura. La transformación de una espermátida redonda a un espermatozoide maduro se conoce como *espermiogénesis*.



El proceso global desde la división de la espermatogonias hasta la diferenciación de los espermatozoides maduros se conoce como *espermatogénesis* y dura aproximadamente unas 6 semanas. Si hiciésemos un corte de un túbulo seminífero y viésemos las células que se encuentran en el epitelio de estos túbulos veríamos espermatogonias en la zona periférica y según nos acercamos a la luz del túbulo veríamos los espermatocitos primarios, secundarios, las espermátidas y los espermatozoides maduros.

Los espermatozoides una vez que se han producido en el epitelio de los túbulos seminíferos son liberados a la luz de los túbulos mediante el proceso de *espermiación* pasando por los *tubos rectos* a la llamada *rete testis* que nos es mas que una red de tubos donde desembocan todos los túbulos seminíferos de los 300 lobulillos que componen el testículo. Una vez que los espermatozoides pasan por la rete testis entran en los llamados *conos eferentes* que a su vez desembocan en el *epidídimo* como ya se mencionó anteriormente.

Como ya veremos más adelante, en el epidídimo se pueden producir una serie de procesos patológicos que pueden causar esterilidad masculina. Afortunadamente, en su mayor parte, estos procesos pueden tratarse con tratamiento médico o quirúrgico.

APARATO GENITAL FEMENINO

El aparato genital femenino está básicamente formado por la vagina, el útero, las trompas de Fallopio y los ovarios.

VAGINA

La vagina es un conducto musculomembranoso dotado de una gran elasticidad y que se encuentra entre la vulva y el útero. Su función principal es la de albergar al pene durante el coito y la de servir como el canal expulsivo del feto durante el parto. Mide aproximadamente unos 10 cm de longitud y sus paredes están recubiertas por una capa muscular que le permite dilatarse de forma considerable para permitir el paso del feto durante el parto. Está recubierta de un epitelio cornificado que lubrica a la vagina durante el coito disminuyendo así la fricción que se pueda producir durante el mismo. La cornificación del epitelio de la vagina está regulada por los estrógenos producidos por el folículo ovárico. De ahí que a partir de la menopausia, dado que apenas se produce estradiol, esta mucosa se seque y dificulte el coito produciendo una sensación dolorosa que se conoce como *dispareunia*. Además juega un papel protector antibacteriano para prevenir que se produzcan infecciones ascendentes que puedan afectar al útero o a las trompas. Esto se deriva del hecho de que la vagina está en contacto directo con el medio exterior y que además la propia penetración del pene en la vagina pudiera introducir gérmenes patógenos del exterior.

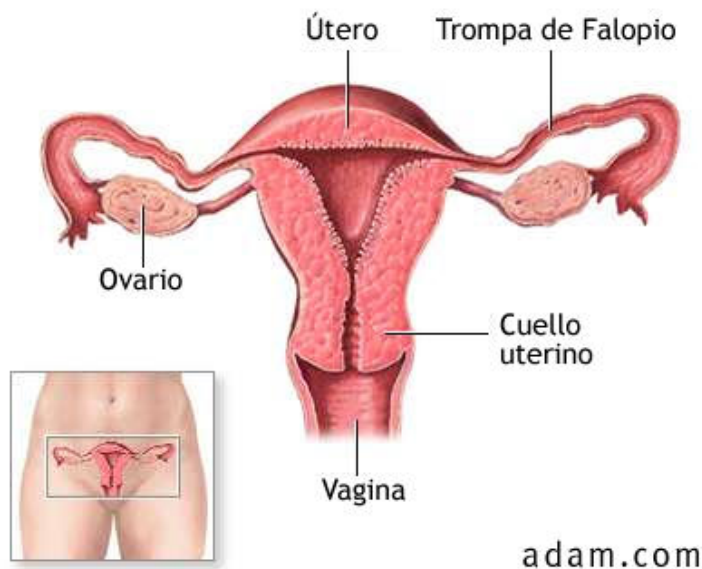
ÚTERO

El útero tiene forma de pera y mide unos 10 cm de longitud. Tiene dos porciones bien diferenciadas: el *cuerpo* y el cuello o *cervix*. El cuerpo se extiende desde el fondo hasta el cuello uterino. El cuello uterino tiene una porción vaginal que protruye en la vagina, y una porción supravaginal que se une y abre al cuerpo del útero. La cara anterior del cuerpo del útero descansa sobre la cara posterior de la vejiga urinaria y está

normalmente inclinada hacia adelante. De ahí que se diga que el útero esta en *anteversión*. Si estuviese hacia atrás, se diría que el útero está en *retroversión*, que si bien no es tan habitual como la anteversión, no tiene mayores consecuencias. El útero esta recubierto en su interior por una capa muy vascularizada que es el *endometrio* y que va a jugar un papel importante no solo en la nidación del embrión resultante de la fertilización del óvulo por el espermatozoide sino que además es la capa que se va a descamar durante la menstruación. El *miometrio* es la capa muscular del útero y va a ser el verdadero motor del parto; el *parametrio* es su capa más externa. Durante el embarazo, el útero aumenta varias veces su tamaño normal, casi de forma exclusiva por hipertrofia celular. Las paredes internas del cuerpo se tocan, a menos que la mujer esté embarazada. Es decir, la cavidad del interior del cuerpo es un espacio virtual que durante el parto se va a convertir en una cavidad real.

El cervix juega un papel importante en la fertilización ya que durante la primera fase del ciclo menstrual (hasta el día 11 del ciclo en un ciclo de 28 días) va a estar ocluido por un tapón de moco que no va a permitir a los espermatozoides entrar en el útero. Poco antes de la ovulación, el tapón de moco cervical va a licuarse por acción de los estrógenos producidos por el folículo ovárico, formando ahora como una especie de "red biológica" que deja entrar en el útero a espermatozoides con una morfología normal. Esta licuación del moco cervical va acompañada de un flujo claro y viscoso como "clara de huevo" que se desliza por las paredes de la vagina hasta la vulva y que las mujeres que ovulan de forma normal lo suelen notar. El flujo del moco cervical va a jugar un papel importante en el *coito dirigido*, ya que la presencia de este flujo señala el comienzo del pico preovulatorio de estradiol (el estrógeno biológicamente más importante en el ciclo ovárico) que a su vez va a hacer que la hipófisis produzca la descarga de LH que va a hacer que se rompa el folículo y este suelte el óvulo en la parte

distal de las trompas o *fimbrias*. Por lo tanto, como podemos ver, todos estos eventos están encadenados, ya que la apertura de las "compuertas" a nivel del cuello uterino estaría coordinada con la entrada de los espermatozoides en el útero (en caso de que se haya producido el coito y la eyaculación de espermatozoides) poco antes de que se vaya a producir la ovulación. De este modo los espermatozoides tendrían tiempo suficiente para autopropulsarse a través del útero, llegar a las criptas de las trompas (donde van a experimentar un proceso de preparación para la fertilización conocido como la *capacitación espermática*), y luego encontrarse con el óvulo para poder fertilizarlo.



TROMPA DE FALLOPIO

Las trompas de Falopio son unos conductos de unos 20 cm de longitud que se abren por un extremo en el útero y por el otro en la cavidad peritoneal, sobre el ovario a través de las fimbrias que son una banda de fibras ramificadas, digitiformes, encargadas de captar el óvulo en el momento de la ovulación. Cada trompa constituye el conducto a través del cual los espermatozoides ascienden para fertilizar al óvulo y el embrión u óvulo fecundado desciende hacia el útero para implantarse en el endometrio. La porción interna de la trompa está tapizada por una capa de microvellosidades o cílios encargados del transporte del óvulo a través de la misma. Por lo tanto, para permitir que el óvulo y

los espermatozoides lleguen a encontrarse, y para que una vez el óvulo haya sido fertilizado por un espermatozoide, el embrión resultante llegue a implantarse en el endometrio del útero, es esencial que las trompas sean permeables. Una pregunta que hacen frecuentemente los pacientes es como se transporta el óvulo y el embrión en las trompas, ya que en el caso de los espermatozoides sabemos que se autopropulsan. La respuesta es que las paredes de las trompas, de forma similar a lo que ocurre en el tubo digestivo, están sometidas a contracciones periódicas de su musculatura produciendo un *peristaltismo tubárico*, lo cual hace que se mueva el líquido de su interior y pueda así transportarse el óvulo y el embrión. Además, los cilios a los que hacíamos referencia antes ayudan el transporte de los mismos batiendo hacia el útero. Para constatar que las trompas son permeables se realiza una prueba diagnóstica muy importante que se conoce como *histerosalpingografía*. El sufijo "*histeros*" en griego quiere decir útero, ya que se creía que la histeria provenía del mismo; el sufijo "*salpingo*" significa trompa o conducto, y el sufijo "*grafos*" quiere decir imagen o representación gráfica. Más adelante hablaremos de esta prueba diagnóstica en más detalle.

LOS OVARIOS

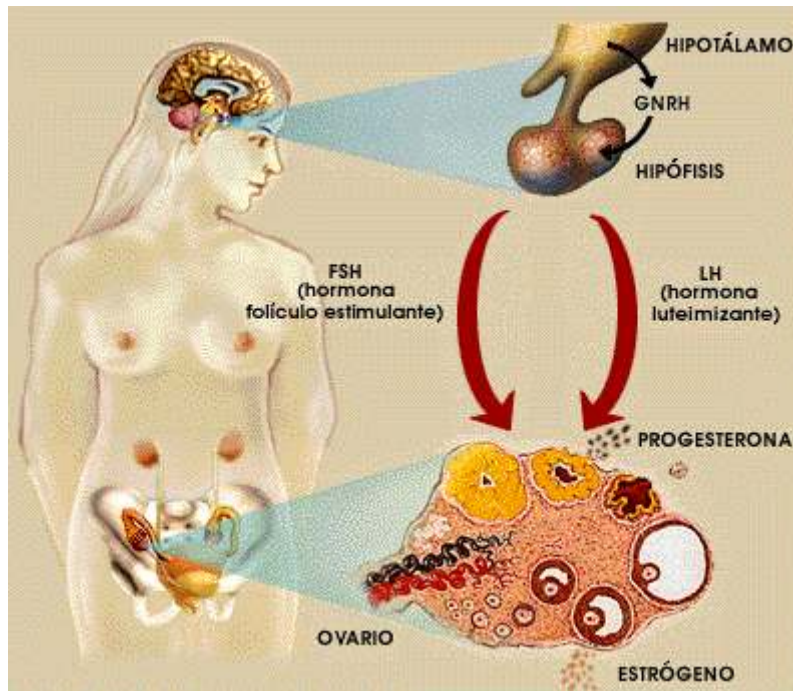
Los ovarios o gónadas femeninas son las plantas productoras de los óvulos y están situados a cada lado de la región inferior del abdomen, junto al útero. En condiciones normales el ovario es sólido, de aspecto nacarado y liso, y se parece a una almendra en tamaño y forma. En la fase ovulatoria, un óvulo es expulsado a partir de un folículo situado en la superficie del ovario, bajo el estímulo de las hormonas gonadotrópicas, la FSH y LH secretadas por la hipófisis, que a su vez es estimulada por la GnRH procedente del hipotálamo, que es la porción del cerebro que activa, controla e integra el sistema endocrino. Más adelante hablaremos sobre esto en más detalle al hablar sobre el *ciclo menstrual*. El folículo ovárico maduro produce estradiol y progesterona que

regulan la producción de FSH y LH en el ciclo menstrual mediante un sistema de retroalimentación negativo. Es decir, un aumento del estradiol disminuye la secreción de FSH por la hipófisis y un aumento de la progesterona disminuye la secreción de LH. El folículo ovárico cuando está maduro mide entre 18 y 20 mm de diámetro, y se rompe con la ovulación para liberar un óvulo. Existen muchos folículos ováricos primarios, cada uno con un óvulo inmaduro (aproximadamente 200.000 por ovario), situados cerca de la superficie del mismo. Bajo la influencia de la FSH y la LH secretadas por la hipófisis, un folículo ovárico madura durante la fase proliferativa de cada ciclo menstrual. La cavidad del folículo se colapsa cuando se libera el óvulo y el líquido folicular y el resto de las células del folículo se diferencian para formar el *corpus lúteo* que va a producir la progesterona.

EL CICLO MENSTRUAL

El ciclo menstrual en la mujer comienza normalmente a la edad de 12 años y se manifiesta como un sangrado cíclico cada 28-30 días que con el paso de los años se hace más regular y que va a producir una serie de cambios hormonales y fenotípicos característicos. El ciclo menstrual se pone en marcha por la acción de una hormona que se produce en el cerebro, la GnRH, que va a actuar sobre la hipófisis para que esta produzca otras dos hormonas, la FSH y la LH. La FSH va a actuar sobre el ovario al comienzo del ciclo menstrual para que empiecen a desarrollarse varios folículos antrales. El folículo antral es una estructura más o menos esférica de unos 10 mm de diámetro que contiene unas células llamadas *células de la granulosa* que rodean al óvulo. El óvulo es la célula reproductiva femenina que una vez fertilizada por el espermatozoide va a dar lugar al *embrión*. Durante el período fetal el ovario contiene unos 2 millones de folículos, al nacer unos 600.000 y en el momento de iniciarse el ciclo menstrual unos 200.000. Este proceso de atrición folicular hace que en la pubertad

exista un stock suficiente de folículos de una calidad óptima. Otro aspecto importante del desarrollo folicular es que durante el período fetal los óvulos quedan en un estado de "letargo genético" del cual no se van a despertar hasta el momento de la ovulación. Es decir, pueden pasar varias décadas hasta que esos óvulos no se despierten de su letargo genético. Según va creciendo el folículo en el ovario durante el ciclo menstrual, las células de la granulosa van a producir cantidades crecientes de estradiol, la hormona femenina por excelencia. Uno de los efectos más notorios del estradiol en adolescentes es su efecto sobre el crecimiento óseo y los caracteres sexuales secundarios de la mujer (e.g., distribución de la masa corporal, crecimiento de las mamas, timbre de voz, etc.). Además el estradiol va a actuar sobre el endometrio (capa que recubre la parte interna del útero, donde se va a implantar el embrión) haciendo que crezca en grosor. Un aspecto importante relacionado con la producción de FSH es el control de retroalimentación o feedback que el estradiol ejerce sobre esta hormona. Durante la primera fase del ciclo menstrual el estradiol ejerce un efecto de feedback negativo sobre la FSH. Es decir, cuanto menores son los niveles de estradiol mayores los niveles de FSH y viceversa. Por lo tanto, los niveles de FSH deberían empezar a aumentar al iniciarse el ciclo menstrual y disminuir en el momento del pico de estradiol preovulatorio. Los niveles de FSH en el día 3 del ciclo van a tener un valor muy importante en la valoración de la respuesta ovárica, ya que si estos niveles están por encima de 10 mUI/ml, podrían estar indicando que la reserva de folículos en el ovario (*reserva ovárica*) se está agotando, y por lo tanto, que la respuesta ovárica va a ser insuficiente. Esto a veces se produce en mujeres jóvenes por procesos autoinmunes, tratamientos con radio o quimioterapia, traumatismos ováricos, cirugía, etc.



Una vez que el folículo alcanza los 18-20 mm de diámetro, que suele ocurrir sobre el día 12 del ciclo, los niveles de estradiol alcanzan unos valores máximos que van a hacer que por una parte (i) se licue el tapón de moco que normalmente se encuentra en el cuello del útero y que antes de licuarse no permite la entrada a los espermatozoides al útero; y (ii) estimulen la hipófisis para que produzca la hormona LH. Esta hormona va a provocar que se rompa el folículo y por tanto se produzca la ovulación propiamente dicha, que el óvulo se despierte de su letargo genético del que hablábamos antes y estimular a las células del folículo para que produzcan progesterona. Una vez que el folículo se rompe este va a soltar el óvulo que en condiciones normales va a ser captado por la parte terminal de la trompa correspondiente (fimbrias tubáricas). La ovulación normalmente se produce el día 14 del ciclo en un ciclo de 28 días. Sin embargo, el día del ciclo en el que se produce la ovulación va depender de la duración del ciclo menstrual. Como regla general, la ovulación se produce unos 14 días antes de la menstruación. Por lo tanto, en un ciclo de 28 días se produce el día 14, en un ciclo de 32 días el día 18, en un ciclo de 20 días el día 6, etc.

La progesterona producida por el folículo después de la ovulación tiene varias funciones. Dado que en el folículo post-ovulatorio aumenta mucho la vascularización, este adquiere un color violeta oscuro y por ello se denomina *cuerpo lúteo*. Como su nombre indica, la progesterona es *pro-gestación* y por lo tanto favorece la gestación. Y esto es así porque va a hacer que el endometrio se prepare para la implantación del embrión. Además, va a aumentar la temperatura basal corporal. Esto se produce sobre todo 5 a 8 días (días 19° a 22° del ciclo) después de la ovulación, momento en que los niveles de progesterona son máximos (entre 6 y 20 ng/ml). Si no se produce la gestación, el cuerpo lúteo degenera y deja de producir progesterona. Como consecuencia de esta "ocasión de embarazo perdida", se producen una serie de cambios en el endometrio que conllevan a que este se descame y se produzca la menstruación. Una vez que se inicia la menstruación, la hipófisis empieza a producir de nuevo FSH que va a estimular al ovario para que se desarrollen nuevos folículos que van a producir estradiol para que se desarrolle de nuevo el endometrio en preparación para un posible embarazo, y que alcanzados los niveles máximos induzca la ovulación.

CAPITULO II. CAUSAS DE LA ESTERILIDAD

DEFINICIÓN DE ESTERILIDAD E INFERTILIDAD

Según la Sociedad Española de Fertilidad existen dos tipos de esterilidad: la *esterilidad primaria* y la *esterilidad secundaria*:

Esterilidad primaria: cuando no se produce un embarazo después de un año de relaciones sin protección.

Esterilidad secundaria: si después de haber tenido el primer hijo no se consigue un embarazo después de 2 a 3 años de relaciones sin protección.

Además también hay que distinguir la esterilidad de la infertilidad.

Infertilidad primaria: cuando se produce una gestación pero no llega a término con un recién nacido vivo.

Infertilidad secundaria: cuando tras una gestación y un parto normales no se consigue una nueva gestación.

De todos modos, con frecuencia se intercambian los términos de esterilidad e infertilidad, sobre todo debido a que en la literatura anglosajona solo se utiliza el término de infertilidad.

Si bien en parejas jóvenes, donde la edad de la mujer está por debajo de los 35 años, se recomienda esperar un año antes de acudir al ginecólogo o al especialista en infertilidad masculina, a partir de esta edad es aconsejable acudir antes de un año, ya que dado que la calidad de los óvulos desciende de forma importante a partir de esta edad, no es recomendable perder demasiado tiempo de forma innecesaria. Por ello, a partir de los 35 años si después de 3 a 6 meses de relaciones sin protección no se produce un embarazo, se debería acudir ya al especialista.

Según un estudio reciente publicado por el Dr. Leridon en la revista Human Reproduction, en mujeres a los 30 años, la posibilidad de conseguir un embarazo natural después de 4 años de relaciones sin protección es del 91%, las técnicas de reproducción

asistida (TRA) van a aportar un 4% adicional y un 6% no van a conseguir un embarazo. En mujeres a los 35 años de edad en un 82% se va a producir un embarazo después de 3 años de relaciones sin protección, las TRA van a aportar un 4% adicional y un 14% no van a conseguir un embarazo. Y por último, en mujeres a los 40 años, la posibilidad de conseguir un embarazo después de 2 años de relaciones sin protección es del 57%, las TRA van a aportar un 7% adicional y un 36% no van a conseguir un embarazo. El Dr. Leridon concluye que en mujeres con edades por debajo de los 35 años se recomienda esperar y ser pacientes. Si bien entre los 35 y 40 años de edad existe una probabilidad razonable de conseguir un embarazo natural, recomienda el considerar seriamente el recurrir a TRA a partir de esta edad, ya que de no producirse el embarazo de forma natural, las posibilidades de conseguirlo a través de las TRA cada vez se reducen más (Leridon, 2004). En parejas en las que la mujer tiene menos de 35 años y que no consiguen un embarazo después de 1 año de relaciones sin protección se recomienda que consulten con su ginecólogo y/o especialista en infertilidad masculina para descartar la presencia de un *factor femenino* o de un *factor masculino*, respectivamente. Además estos especialistas pueden proporcionarle a la pareja consejos prácticos que pueden hacer que el embarazo se produzca mucho antes.

En mujeres menores de 35 años de edad se recomienda esperar y ser pacientes. Consulta con tu ginecólogo y especialista en infertilidad masculina antes de recurrir a las técnicas de reproducción asistida

¿POR QUE ESTÁ AUMENTANDO LA TASA DE ESTERILIDAD?

Se estima que en España existen unas 800.000 parejas de infertilidad y que 1 de cada 6 parejas en edad reproductiva tienen problemas a la hora de conseguir un embarazo. Las estadísticas indican que en países desarrollados se ha producido un incremento en la tasa de infertilidad y que ésta va en aumento. Si bien se han invocado una serie de causas para intentar explicar este aumento en la tasa de esterilidad, existe acuerdo

unánime de que quizás las causas más importantes sean (i) el aplazamiento de la maternidad y de la paternidad y (ii) el empeoramiento del semen debido sobre todo al efecto de factores tóxicos medioambientales.

El aplazamiento de la maternidad y el empeoramiento del semen son las causas más importantes del aumento en la tasa de esterilidad

En cuanto al factor aplazamiento de la maternidad, en general, el embarazo se va a producir antes cuanto más joven sea la mujer. Las mayores tasas de embarazo se consiguen en mujeres con edades por debajo de los 30 años. Entre los 30 y 37 años de edad podríamos hablar de un estado intermedio en el que el embarazo podría tardar en producirse un poco más que por debajo de los 30 años pero existe una posibilidad razonable de que se produzca. A partir de los 37 años se produce un descenso importante en la tasa de embarazo, y ya a partir de los 40 años se produce un descenso más notorio. Esto es debido sobre todo a dos factores principales: (i) a que la calidad de los óvulos producidos por el ovario y de los espermatozoides producidos por el testículo desciende con la edad; y (ii) a que existe una mayor probabilidad de que se produzcan obstrucciones (parciales o totales) del tracto genital (a nivel del epidídimo en el hombre y de las trompas en la mujer). Estas obstrucciones se van a producir sobre todo por procesos infecciosos subclínicos (que no producen sintomatología alguna) y también por factores tóxicos medioambientales que hoy en día se sabe pueden producir inflamaciones tanto en el tracto genital masculino como en el femenino. Es decir, con el paso de los años no sólo disminuye la calidad de los óvulos y espermatozoides sino que también se va a producir un deterioro de las vías genitales debido al "bombardeo" continuo al que estas están sometidas por factores tóxicos medioambientales que inhalamos o ingerimos. Esto explica, al menos en parte, porque el embarazo se produce con mucha más facilidad en adolescentes, tanto en países desarrollados como en países

en vías de desarrollo, ya que por una parte los óvulos y espermatozoides son de mejor calidad y el posible deterioro de las vías genitales es mucho menor.

Con el paso de los años no sólo disminuye la calidad de los óvulos y espermatozoides sino que también se va a producir un deterioro de las vías genitales debido al "bombardeo" continuo al que estas están sometidas por gérmenes patógenos y factores tóxicos medioambientales.

Sin embargo, cabría también puntualizar que la *edad cronológica* no siempre coincide con la *edad biológica*. Es decir, puede haber mujeres que a los 40 años de edad tengan la misma probabilidad de conseguir un embarazo que mujeres con 35 años de edad. Esto va a depender sobre todo de la idiosincrasia genética de cada mujer y de como se haya cuidado a lo largo de su vida (e.g., dieta, tabaco, etc.). Por consiguiente, a pesar de lo que nos muestran las estadísticas, hay que considerar cada caso de forma individual. De hecho, no es infrecuente encontrarse con parejas que tienen embarazos espontáneos en las que la mujer tiene más de 40 años.

Las razones más comunes por las que las parejas deciden posponer el tener hijos suelen ser de tipo profesional, estilo de vida y estabilidad económica. En las últimas décadas las mujeres han tenido una mayor accesibilidad a carreras universitarias y a puestos de trabajo de gran responsabilidad en diferentes medios laborales. Como consecuencia de esto último, las parejas de alguna forma se ven obligadas a "aplazar" el tener hijos y, por lo tanto, esto ha hecho que la edad media de la mujer a la que estas parejas empiezan a considerar tener hijos sea a partir de los 30 años. Pero quizás la causa más importante sea la *inestabilidad económica*. Es bien sabido que uno de los detonantes más importantes a la hora de que una pareja decida o no casarse o formar pareja estable es el que al menos uno de los miembros de la pareja consiga un trabajo estable. En general, cuando el presupuesto de la pareja deja un cierto margen para cubrir otros gastos adicionales, ya sea porque otro de los miembros de la pareja consigue también tener un

trabajo fijo o por una mejora salarial, es entonces cuando la pareja se plantea tener familia. Esto en España suele ocurrir cuando la mujer tiene más de 30 años. Si a ello añadimos que la fertilidad en la mujer desciende de forma importante a partir de los 37 años, esto explica, al menos en parte, porque algunas de estas parejas en las que la mujer ya ha rebasado los 30 años muestran un grado de ansiedad importante cuando el embarazo no se produce de forma más o menos rápida una vez que han decidido tener familia. Por lo tanto, como una primera aproximación, podríamos decir que una de las causas de esterilidad más importantes en parejas actuales es la *inseguridad laboral*.

Uno de los factores que más contribuyen a la esterilidad en parejas actuales es la inseguridad laboral

Es importante que las parejas, que bien voluntariamente aplazan la maternidad o que se ven obligadas a ello por razones socio-económicas, sean conscientes del deterioro progresivo que se produce en su nivel de fertilidad con el paso de los años. Por lo tanto, estas parejas deberían acudir al especialista en infertilidad al menos una vez al año para hacerse un seminograma en el caso del varón y una revisión ginecológica en el caso de la mujer para descartar y en su caso tratar de forma precoz aquellos procesos que pudieran más tarde causar problemas de infertilidad mas difíciles de solucionar.

Además, deberían evitar, o al menos minimizar, la exposición a factores tóxicos como el tabaco y el alcohol que se sabe interfieren con la producción y calidad de los óvulos y los espermatozoides producidos por el ovario y el testículo, respectivamente. Sobre este tema hablaremos mas adelante en el capítulo X dedicado a como prevenir la infertilidad.

CAUSAS DE ESTERILIDAD FEMENINA

Además del factor edad y de la influencia de los factores medioambientales ya descritos, las causas mas frecuentes de infertilidad femenina son:

1. Ovario poliquístico

2. Endometriosis
3. Obstrucción tubárica
4. Alteraciones hormonales
5. Anomalías uterinas
6. Factor cervical
7. Anomalías genéticas
8. Fallo ovárico prematuro (radio/quimioterapia, cirugía ovárica, traumatismos, enfermedad poliendocrina)

OVARIO POLIQUÍSTICO

El ovario poliquístico es una de las causas más frecuentes de esterilidad en la mujer. En estas mujeres, el ciclo ovárico al que hacíamos referencia antes, no funciona de forma normal y no se produce la ovulación ni se produce progesterona. De hecho se caracteriza por *amenorrea* o *oligomenorrea* o ausencia de reglas o reglas muy largas de hasta 3 meses sin menstruar, respectivamente.

El ovario poliquístico, como su nombre indica, se caracteriza porque a nivel del ovario se encuentran múltiples folículos antrales o "quistes" distribuidos en la periferia del ovario formando como una especie de rosario.



Además, la parte central del ovario o *estroma ovárico*, tiene una mayor densidad ecográfica. Esto se puede apreciar con claridad al hacer una ecografía vaginal de los ovarios. Como se puede ver en la figura, los folículos antrales aparecen como círculos

oscuros en la parte periférica del ovario por ecografía ovárica y como unos "quistes" en un corte anatómico del ovario.

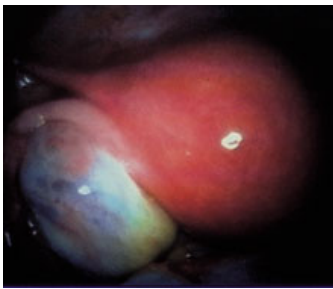
Además, el ovario poliquístico se caracteriza porque estas mujeres tienen lo que se conoce como *resistencia periférica a la insulina*. Esto no es otra cosa que las células sobre todo del tejido adiposo y muscular no responden de forma normal a la insulina y por lo tanto la glucosa de la sangre no entra en estas células y se produce un aumento de la glucosa en sangre o *hiperglucemia*. Esta a veces no es aparente en un análisis habitual de glucosa en sangre pero sí cuando se hace un *test de sobrecarga de glucosa*.

Normalmente las células responden a la insulina sacando a la membrana de la célula unos transportadores o "cestas" para captar la glucosa y meterla dentro de la célula. Sin embargo, en pacientes con ovario poliquístico, hay "resistencia a la insulina" y no responden a la misma expresando los transportadores o "cestas" de glucosa. El aumento de glucosa en sangre de pacientes con ovario poliquístico va a tener una gran importancia en el tratamiento de estas pacientes, ya que el uso de fármacos que disminuyen los niveles de glucosa en sangre va a mejorar mucho el cuadro clínico y facilitar que estas mujeres ovulen de forma espontánea.

Otra de las características típicas del ovario poliquístico es el aumento de andrógenos u hormonas masculinas en sangre. Estas hormonas aumentan porque en el ovario poliquístico existe un aumento anormal en los niveles de LH, que actúa sobre las células de la granulosa del folículo ovárico para que produzcan estos andrógenos. Como consecuencia, algunas mujeres con ovario poliquístico tienen acné e hirsutismo (aumento del vello corporal, sobre todos en brazos, labio superior y cara). Al mismo tiempo, existe una disminución relativa en los niveles de FSH y como consecuencia los folículos no maduran de forma normal, ya que como habíamos visto antes, la FSH es la hormona que estimula el crecimiento de los folículos.

ENDOMETRIOSIS

La endometriosis es también una causa importante de esterilidad en la mujer. Se define como la presencia de tejido endometrial fuera del útero. Los lugares más habituales son el ovario y las trompas. Sin embargo, se han descrito otros sitios como el apéndice y el mismo ojo. Una peculiaridad de este tejido endometrial ectópico es que menstrua o "sangra" coincidiendo con la menstruación uterina. De ahí que la presencia de endometriosis a nivel del ovario pueda causar hemorragias ováricas y la formación de *endometriomas* que no es otra cosa que la colección de sangre en el ovario, como se ve en la figura. Uno de los síntomas característicos de la endometriosis es el fuerte dolor menstrual o *dismenorrea*.



OBSTRUCCION TUBARICA

La obstrucción de las trompas de Fallopio es otra causa frecuente de infertilidad en la mujer. Dado que los espermatozoides tienen que atravesar las trompas para encontrarse con el óvulo que se libera del folículo tras la ovulación, y que una vez producida la fecundación del óvulo, el embrión resultante tiene que recorrer la trompa hasta la cavidad uterina para poder implantarse en el endometrio, la permeabilidad de las trompas es una condición *sine qua non* para que se produzca un embarazo de forma natural o por inseminación artificial. Para poner de manifiesto si las trompas son permeables o no, se realiza la histerosalpingografía. En la histerosalpingografía de la figura se ve que el líquido de contraste no puede salir de las trompas, porque están obstruidas.



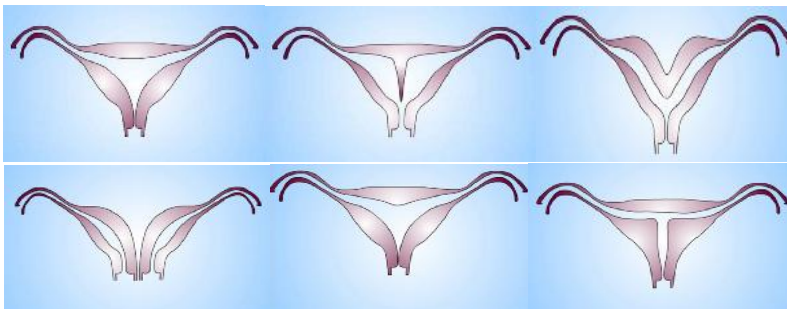
La obstrucción de las trompas, impide que los espermatozoides puedan "nadar" hasta el sitio del encuentro con el óvulo. La obstrucción tubárica y el *hidrosalpinx* (que es el acumulo de liquido proinflamatorio en la parte distal de la trompa) pueden ser causados por una infección por *Chlamydia trachomatis*, que es un gérmen patógeno habitual de las vías genitales tanto masculinas como femeninas. Puede afectar asintómicamente el tracto genital hasta por 20 años. Es la principal causa de infertilidad femenina por obstrucción de las trompas. También puede dañar los cilios de las trompas que, como mencionamos antes, ayudan en el desplazamiento de los óvulos y los embriones. Si estos se dañan, el transporte del óvulo y el embrión se va a producir con dificultad. En la paciente embarazada, *Chlamydia* causa *corioamniotitis* (que es una infección de las membranas que rodean al feto en el saco amniótico), *embarazo ectópico*, *abortos*, *ruptura de membranas* y *parto prematuro*. El recién nacido se puede infectar durante el parto y la *Chlamydia* puede ocasionar conjuntivitis y neumonía. Si se determina que hay una infección por *Chlamydia* hay que hacer un tratamiento con antibióticos y este debe iniciarse cuanto antes, y tratar a ambos miembros de la pareja.

ALTERACIONES HORMONALES

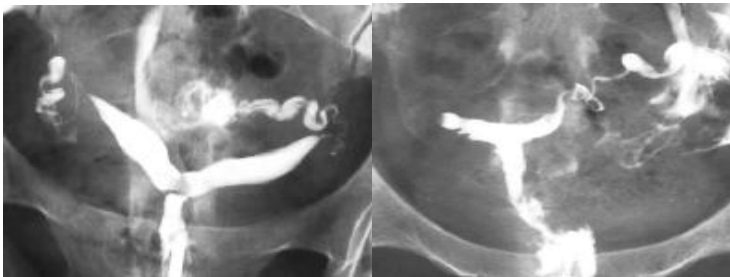
Existen una serie de alteraciones hormonales o patologías asociadas a estas alteraciones hormonales que también pueden causar esterilidad en la mujer. Entre las más comunes están la *hiperprolactinemia*, el hipo e hipertiroidismo, la insuficiencia del cuerpo lúteo, la hiperplasia adrenal y la anovulación hipotalámica que se observa en atletas y también en mujeres afectas de anorexia nerviosa.

ANOMALIAS UTERINAS

Dado que el útero es el "nido" donde se va a implantar o anidar el embrión que viene de la trompa donde se haya producido la fecundación del óvulo, es de vital importancia que la superficie del endometrio y la cavidad uterina sean normales. Las anomalías uterinas que normalmente causan infertilidad en la mujer incluyen los miomas uterinos submucosos, el útero septo, el útero bicorne, el útero unicorne, el útero didelfo, el útero arcuato y el útero en forma de T.



Las imágenes de la figura corresponden a un útero normal (a), útero septo (b), útero bicorne unicollis (c), útero bicorne bicollis (d), útero arcuato (e) y útero en T (f).



Las imágenes de las histerosalpingografías de la figura corresponden a un útero bicorne unicollis (izquierda) y a un útero en T (derecha). La histerosalpingografía consiste en la inyección de un contraste líquido radiopaco a través de la cavidad uterina para poder visualizar el útero y las trompas. Más adelante hablaremos sobre esta prueba en más detalle.

Se deben sospechar anomalías uterinas congénitas en pacientes con antecedentes de aborto habitual, partos pretérmino de repetición y más raramente esterilidad primaria, dismenorrea y menorragia. Los procedimientos diagnósticos utilizados son la

especuloscopia (uso del espéculo vaginal), el tacto vaginal combinado con palpación abdominal, ecografía, revisión manual de cavidad uterina postparto, revisión instrumental de cavidad uterina post aborto, histerosalpingografía, laparoscopia y la histeroscopia.

Con el espéculo se puede descubrir la presencia de un tabique vaginal o de doble cuello. Por tacto vaginal combinado con palpación abdominal se puede sospechar la presencia de un útero bicorne o didelfo cuando encontramos algo que parecen dos cuerpos uterinos. Esto necesita la confirmación por histerosalpingografía.

La ecografía nos puede servir para ver la configuración externa del útero y si existe una o dos cavidades uterinas, así como la forma de la cavidad o si ésta no existe y también se debe completar con la histerosalpingografía para el diagnóstico.

Con los instrumentos utilizados en la revisión instrumental de la cavidad uterina post-aborto podemos darnos cuenta de irregularidades en la superficie, y en la forma de la cavidad uterina que nos obliga a que posteriormente solicitemos una histerosalpingografía para aclarar el diagnóstico. Es un estudio que debe practicarse de forma rutinaria en todas las pacientes que tienen pérdidas fetales habituales.

Las anomalías congénitas uterinas por lo regular no pueden ser diagnosticadas por un solo procedimiento, pero es la histerosalpingografía la que tiene que combinarse con todos los demás. La laparoscopia (que consiste en introducir un trocar con un visor que se introduce a través del ombligo) sirve para ver las características externas del útero y se puede diagnosticar útero bicorne, unicornio o arcuato, pero no sirve para diagnosticar los úteros tabicados o subtabicados de ahí que es imprescindible combinada con la histerosalpingografía.

Las pacientes con anomalías congénitas del útero y que necesitan corrección quirúrgica

son aquellas que presentan abortos habituales, partos pre-términos a repetición y en raras ocasiones esterilidad primaria.

FACTOR CERVICAL

El *factor cervical* es otra causa importante de factor femenino. El factor cervical se refiere a que existe una alteración a nivel del cuello uterino o cervix a la hora de nutrir y transportar a los espermatozoides al tracto genital superior (cavidad uterina y trompas). El cervix normal de la mujer produce grandes cantidades de un moco claro y filante que constituye el moco cervical preovulatorio. Este moco preovulatorio permite la entrada de los espermatozoides en el útero y su llegada a las trompas para poder llegar a encontrarse con el óvulo. Tras la ovulación, el moco cervical se hace más viscoso e impide la entrada de más espermatozoides en el útero (lo cual podría interferir con la implantación del embrión una vez que se haya producido la fertilización del óvulo). Por lo tanto, la disminución de la viscosidad del moco cervical unas 48 horas antes de que se produzca la ovulación, va a dar "luz verde" a los espermatozoides para que puedan entrar en el útero y llegar a las criptas de las trompas donde van a experimentar una serie de cambios bioquímicos en preparación para la fertilización del óvulo. El conjunto de estos cambios se conoce como *capacitación espermática*. Una vez que se produzca la ovulación, los espermatozoides capacitados están ya en condiciones de atravesar el *cúmulo ooforo*, que es la capa de células que rodea al óvulo. A continuación, el espermatozoide tendría que penetrar la zona pelúcida (capa glucoproteica que rodea al óvulo) utilizando el barreno bioquímico o *acrosoma* que lleva en la parte anterior de la cabeza, y liberar el DNA que lleva en el núcleo, que es al fin y al cabo, la misión principal del espermatozoide: transportar el material genético paterno al óvulo para que se produzca el embrión. Para atravesar el cúmulo ooforo el espermatozoide se va a ayudar de los cambios en los patrones de movilidad que experimenta durante la

capacitación espermática. Estos van a ser el cambio de la velocidad lineal (VSL) a curvilínea (VCL), rebasando una velocidad de 150 $\mu\text{m}/\text{sec}$, y el aumento del desplazamiento lateral de la cabeza (ALH), con una frecuencia superior a las 6 μm . Para entender mejor el significado de estos cambios en la movilidad espermática veamos el siguiente ejemplo: imaginemos que tenemos que ir a un concierto en la Plaza del Obradoiro en Santiago de Compostela desde La Coruña. Iríamos desde La Coruña a Santiago por la autopista con velocidad lineal; es decir, no iríamos “haciendo eses” por la carretera. Seguiríamos el curso más recto y directo (velocidad lineal de los espermatozoides a través del útero). Una vez que lleguemos a Santiago, saldríamos de la autopista y cogeríamos la desviación correspondiente para ir a la Plaza del Obradoiro (entrada de los espermatozoides en la trompa de Fallopio). Una vez que lleguemos a la Plaza del Obradoiro trataríamos de aproximarnos lo más posible al escenario (óvulo). Para ello, en lugar de ir en línea recta, trataríamos de abrirnos paso entre la gente con movimientos laterales del cuerpo (velocidad curvilínea de los espermatozoides) y de la cabeza (desplazamiento lateral de la cabeza de los espermatozoides). Pues bien, esto mismo harían los espermatozoides capacitados para atravesar las células que rodean al óvulo y llegar hasta la zona pelúcida.

Existen varios factores que pueden interferir con la cantidad y calidad del moco cervical. Estos incluyen:

- Exposición durante el embarazo al dietilestilbestriol (DES)
- Conización del cuello uterino
- Infección
- Uso de clomifeno
- Anticuerpos antiespermatozoides

El estudio básico del factor cervical, además de la filancia del moco, incluye el llamado *test postcoital*. Este test consiste en lo siguiente: justo antes de la ovulación se instruye a

la pareja a que tenga relaciones sexuales. De 2 a 8 horas después, se cita a la mujer para realizar el test postcoital en la consulta del ginecólogo. Para ello, se toma una muestra del moco cervical para su análisis. Entre los parámetros que se analizan están la claridad y textura del moco. Una alícuota del moco se aplica a un porta de vidrio y se ve al microscopio para comprobar si existe o no un número normal de espermatozoides móviles por campo (objetivo 10x). Lo normal es que se vean de 10 a 20 espermatozoides móviles por campo. Sin embargo, todavía existe cierta controversia sobre la utilidad del test postcoital. Esto quizás sea debido a que todavía no se ha conseguido estandarizar de forma universal. De todos modos, a pesar de ello, en manos de ginecólogos expertos, todavía sigue teniendo un gran valor diagnóstico en pacientes de infertilidad.

El tratamiento del factor cervical es la inseminación intrauterina, ya que esto va a obviar el efecto de aquellos factores cervicales que puedan interferir con el transporte y viabilidad de los espermatozoides a nivel del cervix.

CAUSAS DE ESTERILIDAD MASCULINA

Estudios previos indican que el factor masculino contribuye en un 40% a las causas de esterilidad de la pareja, el factor femenino en un 40% y el factor combinado masculino y femenino al 20% restante. Sin embargo, en los últimos años se ha visto un aumento importante en la tasa de esterilidad masculina debido sobre todo a un descenso en la concentración y calidad de los espermatozoides en el semen (Carlsen et al., 1992; Auger et al., 1995; Irvine et al., 1996).

El National Institutes of Health (NIH), una de las instituciones de investigación norteamericanas más prestigiosas del mundo, ha confirmado los resultados del estudio de Carlsen et al., indicando que el análisis de los datos recogidos entre 1938 y 1990 revelan que la concentración de espermatozoides en semen muestra un descenso anual

de 1,5 millones por mililitro o un 1,5 por ciento por año. Es decir, si la concentración media de espermatozoides en el semen en 1938 era de 120 millones por mililitro, en la actualidad la concentración sería de unos 24 millones, ligeramente por encima del límite de fertilidad de 20 millones por mililitro establecido por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Entre las causas principales que han contribuido a este descenso se incluyen factores tóxicos medioambientales (e.g., PCBs, bisfenilo A, carburantes de automóviles), medio laboral (industrias del acero, vidrio y cerámica, solventes orgánicos, barnices, refinerías), la calidad de los alimentos (pesticidas, estrógenos administrados a animales de consumo, estrógenos en los envoltorios de PVC de los alimentos), el consumo de tabaco, drogas, esteroides anabólicos y el estrés. Estudios previos indican que hombres que consumen alimentos orgánicos no tratados con pesticidas tienen una concentración de espermatozoides en semen muy superior a hombres que consumen alimentos tratados con estos compuestos (Lipshultz et al. 1980; Strohmer et al. 1993). Esto es debido a que compuestos como los pesticidas disminuyen la producción de espermatozoides en el testículo y además inducen daño genómico en los espermatozoides (Evenson et al., 1980; 1983; 1994; 1999).

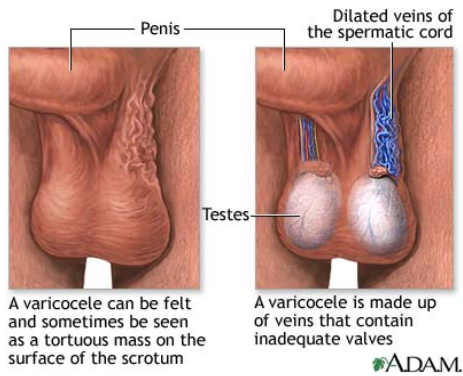
Las causas más frecuentes de esterilidad masculina son:

1. Varicocele
2. Azoospermia obstructiva
3. Oligozoospermias secretoras
4. Infecciones de las vías seminales
5. Oligozoospermias obstructivas
6. Alteraciones hormonales
7. Alteraciones de la erección y la eyaculación
8. Causas de origen desconocido

Hasta hace pocos años no se habían estudiado con profundidad las causas que provocaban la infertilidad masculina. Sin embargo, avances recientes en el campo de la andrología han permitido encontrar una explicación para tres cuartas partes de las situaciones de infertilidad del varón, lo cual posibilita en muchos casos actuar sobre estas causas con el fin de recuperar o mejorar su capacidad reproductiva. Gran parte de los casos de infertilidad masculina tiene una causa concreta que puede ser identificada. La presencia de varicocele (un conjunto de venas dilatadas o varices alrededor de los testículos), las infecciones en las vías seminales (conductos que transportan el semen desde los testículos a la uretra) y la existencia de obstrucciones en los órganos genitales explican, junto a factores genéticos y congénitos que determinan la producción de espermatozoides, el 70% de los casos aproximadamente, mientras que en el 30% restante de las situaciones no se identifica una causa específica catalogándose de *idiopática*. Algunas investigaciones señalan distintos factores ambientales como la exposición a radiación, pesticidas o sustancias tóxicas utilizadas en la industria junto al tabaquismo, como responsables del aumento de la esterilidad masculina en las últimas décadas. No obstante, no se conoce con precisión la influencia exacta de estos factores en el deterioro de la calidad del semen. Salvo en situaciones concretas en lo que ha habido una exposición continuada en el tiempo a dosis elevadas de estas sustancias, no podemos considerar estos factores como causas determinantes de infertilidad sino más bien como factores contribuyentes a la esterilidad.

VARICOCELE

El *varicocele* es una dilatación anormal de las venas del testículo. En la mayor parte de los casos afecta al testículo izquierdo. Se trata de un problema muy frecuente asociado a infertilidad masculina si bien no en todos los casos su presencia implica que el paciente tenga un problema de infertilidad.



Como habíamos indicado anteriormente, para que el testículo funcione de forma normal la temperatura tiene que mantenerse alrededor de los 35°C. De ahí la importancia del sistema termorregulador testicular al que hacíamos referencia en el capítulo I. Un aumento de la temperatura de 35°C a 37°C sería suficiente para disminuir la cantidad y la calidad de los espermatozoides producidos por el testículo. Recientemente se ha propuesto que el varicocele, además de aumentar la temperatura testicular y de producir sustancias tóxicas que pueden afectar el proceso de espermatogénesis, pudiera también ejercer un efecto obstructivo mecánico sobre la rete testis. Sin embargo, tanto el efecto mecánico sobre la rete testis como el aumento de la temperatura testicular no explicarían por que frecuentemente el varicocele de un lado (generalmente del lado izquierdo) afecta también al testículo del otro lado. Esto habla en favor de la producción por parte del varicocele de factores tóxicos (e.g., radicales libres como el óxido nítrico, anión superóxido, factores proinflamatorios) que a través de la circulación pueden actuar sobre ambos testículos e interferir con el proceso de espermatogénesis. Su corrección quirúrgica, en un número importante de casos, mejora los parámetros seminales y la calidad de los espermatozoides, mejorando consecuentemente la probabilidad de tener un embarazo de forma natural.

AZOOSPERMIA OBSTRUCTIVA

Se habla de *azoospermia* cuando no se encuentran espermatozoides en el semen. Si esta ausencia de espermatozoides es debida a un proceso obstructivo, entonces hablamos de *azoospermia obstructiva*. Las causas de esta obstrucción pueden ser múltiples:

1. Pacientes sometidos previamente a una vasectomía (la vasectomía no es más que una forma voluntaria de azoospermia obstructiva)
2. Pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas en la zona inguinal o escrotal y que como consecuencia de la cirugía se ha producido una obstrucción en los conductos de salida de los espermatozoides (conducto deferente, conductos eyaculadores, etc).
3. Pacientes con antecedentes de infección o inflamación en los testículos que han causado obstrucción de los mismos
4. Pacientes con un varicocele bilateral grados II o III. Cuando el varicocele produce una compresión mecánica a nivel de la rete testis puede producir una azoospermia obstructiva.
5. Problemas genéticos: fibrosis quística, síndrome de Young. En ambos casos puede existir ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes.

AZOOSPERMIA SECRETORA

Se habla de *azoospermia secretora* cuando la causa de la ausencia de espermatozoides en el semen se debe a que el testículo no los está produciendo. Las causas pueden ser por:

1. Problemas genéticos (microdelecciones del cromosoma Y, síndrome de Klinefelter, translocaciones cromosómicas, síndrome de Kallmann)
2. Problemas hormonales (hipogonadismo hipogonadotrófico, aumento de la aromatización de testosterona a estradiol, hipogonadismo hipergonadotrófico)
3. Antecedentes de enfermedad testicular: parotiditis.

4. Tratamientos con quimio o radioterapia
5. Torsión testicular bilateral
6. Fiebre alta
7. Criptorquidia bilateral (los testículos no descienden del canal inguinal al escroto).

Las azoospermias secretoras se caracterizan porque en general los niveles de la hormona FSH están muy elevados y los de inhibina B muy bajos.

OLIGOZOOSPERMIAS SECRETORAS

Se habla de *oligozoospermia* cuando en el semen hay un número reducido de espermatozoides (< 20 millones/ml). Al igual que en el caso de las azoospermias, la causa puede ser obstructiva o secretora. Cuando el testículo produce un número bajo de espermatozoides, de manera que en el semen no se alcanzan cifras normales, hablamos de *oligozoospermia secretora*. En general las causas son las mismas que en las azoospermias secretoras, tratándose más de una diferencia de grado o severidad de la afectación. En las oligozoospermias secretoras los niveles de FSH pueden estar moderadamente elevados, pero este no es un hallazgo constante. De hecho hay oligozoospermias secretoras que cursan con niveles normales de FSH.

OLIGOZOOSPERMIAS OBSTRUCTIVAS

En las *oligozoospermias obstructivas* existe una concentración de espermatozoides en semen por debajo de 20 millones/ml debido a la existencia de alguna obstrucción parcial en las vías seminales. Hoy en día, gracias a la biopsia testicular y al estudio cuantitativo de espermatogénesis se sabe que un 60% de las oligozoospermias son de carácter obstructivo. Estas obstrucciones suelen ser parciales y en gran parte reversibles y se encuentran sobre todo a nivel del epidídimo. En otros casos se debe a una obstrucción a nivel de la rete testis testicular causada por la presencia de un varicocele, o también a nivel de los conductos eyaculadores.

PROCESOS INFECCIOSOS E INFLAMATORIOS DE LAS VIAS SEMINALES

La vía seminal es el conducto por el que los espermatozoides salen del testículo al exterior. Si existe un proceso infeccioso en algún punto de este recorrido, se podría producir una obstrucción y daño de los espermatozoides producido por los factores proinflamatorios producidos. Estudios recientes indican que los procesos inflamatorios e infecciosos de las vías seminales son las causas más frecuentes de oligozoospermia, tanto obstructiva como secretora. La acción de los factores proinflamatorios y radicales libres sobre el epitelio de los túbulos seminíferos puede interferir con la función normal de las células de Sertoli y Leydig y producir una oligozoospermia secretora. Factores como la leucocitospermia (concentración de leucocitos en semen por encima de 1 millón/ml) (Aziz e tal., 2004), factores tóxicos medioambientales (Hess, 1998), infecciones subclínicas de las vías seminales causadas por Chlamydia y Ureaplasma, presencia de factores proinflamatorios en las vías seminales (Camejo et al., 2001), varicocele, procesos inflamatorios crónicos sistémicos, pueden resultar en un aumento de estos factores proinflamatorios a nivel del testículo. Si el proceso inflamatorio/infeccioso se produce a nivel del epidídimo, conducto deferente o conductos eyaculadores, esto podría causar obstrucción parcial del epidídimo y una oligozoospermia obstructiva. En estos casos, el tratamiento de estos procesos con antibióticos específicos contra Chlamydia y Ueraplasma y el uso de fármacos antiinflamatorios y antioxidantes, podría mejorar de forma considerable tanto la producción espermática a nivel del epitelio de los túbulos seminíferos como su transporte a través del epidídimo, conducto deferente y conductos eyaculadores.

ALTERACIONES HORMONALES

En ocasiones la infertilidad del varón se debe a la existencia alteraciones hormonales.

Ejemplos de estas alteraciones hormonales son:

1. Síndrome de Kallmann, donde no se produce la hormona GnRH y por lo tanto tampoco se produce FSH y LH por parte de la hipófisis. Estos pacientes, además de tener hipogonadismo hipogonadotrófico también tienen anosmia: es decir, no perciben los olores.
2. Hipogonadismo hipogonadotrófico: existe una disminución en la producción de FSH y LH por parte de la hipófisis. Esto puede ser causado por una anorexia nerviosa, procesos cerebrales, o de causa desconocida o idiopática.
3. Exceso de aromatización de la testosterona a estrógenos. A veces hay un aumento en la conversión de testosterona a estradiol por la aromatasa que se encuentra tanto en las células de Leydig como en las células germinales y en las células de Sertoli. Como consecuencia, los valores de testosterona van a ser más bajos de lo normal y la concentración de testosterona dentro de los túbulos seminíferos no va a ser lo suficientemente alta para estimular la proliferación de células germinales durante la espermatogénesis. Por lo cual, se va a producir oligozoospermia o incluso azoospermia. Por suerte, el aumento de aromatización de testosterona es una de las causas frecuentes de infertilidad masculina que son tratables. Para ello, como veremos mas adelante, se utiliza fármacos que inhiben la acción de la aromatasa y por lo tanto hacen que aumenten los niveles de testosterona y disminuyan los de estradiol.

PROBLEMAS DE ERECCIÓN Y EYACULACION

Los problemas de erección o de eyaculación (ausencia de eyaculación, eyaculación retrógrada o eyaculación del semen hacia la vejiga en lugar de hacia el exterior, etc.) son causa de hasta un 10% de los casos de esterilidad de origen masculino. Hoy en día, muchos de estos pacientes pueden tratarse de forma satisfactoria con tratamiento farmacológico.

CAUSAS DE ORIGEN DESCONOCIDO

A pesar de haber seguido un proceso diagnóstico adecuado, en un 30% de los casos no se va a poder llegar a un diagnóstico etiológico del problema de infertilidad del varón.

**CAPITULO III. PRUEBAS DIAGNOSTICAS: FACTOR
MASCULINO**

SEMINOGRAMA

El análisis de semen o *seminograma* es una de las pruebas complementarias claves en el estudio del factor masculino, si bien no la única. El seminograma nos va a dar una idea no solo de la producción de espermatozoides en el epitelio de los túbulos seminíferos sino también de la calidad de los mismos y de la función de las vesículas seminales y la próstata. Así por ejemplo, si únicamente parte de los 300 lobulillos testiculares produjesen espermatozoides, en lugar de tener una concentración en semen superior a los 20 millones/ml tendríamos una oligozoospermia secretora. Es decir la planta productora no funciona bien. Sin embargo, el seminograma no nos va a decir si la oligozoospermia es secretora u obstructiva. Para saber esto tendríamos que hacer una biopsia de testículo y un estudio cuantitativo de espermatogénesis como veremos mas adelante cuando tratemos el tema de la biopsia de testículo.

Podríamos decir como primera aproximación que en un análisis de semen se evalúan dos tipos de características en el semen: las *macroscópicas* que se pueden ver a simple vista, y las *microscópicas* para las cuales vamos a necesitar del uso del microscopio. En cuanto a las características macroscópicas existen cinco principales: el *volumen*, el *color*, el *olor*, el *pH* y la *viscosidad*. El volumen normal está entre 2 y 6 ml y refleja la función de las vesículas seminales y también la permeabilidad de los conductos eyaculadores. Si el tamaño de las vesículas seminales es más pequeño de lo normal, el volumen va a ser más bajo. Si por otra parte, existe una obstrucción a nivel de los conductos eyaculadores, el volumen y concentración de los espermatozoides serían también más bajos. Cuando el volumen del semen está por debajo de 2 ml hablamos de *hipospermia* (WHO, 1999). Si no hubiese semen en absoluto después de eyacular hablaríamos de *aspermia*. En cuanto al olor y al color del semen, el olor del semen es a pajueta debido a su contenido en poliaminas y el color gris opalescente. Si existe un

proceso infeccioso en las vesículas seminales y la próstata (vesículo-prostatitis), el olor va a ser diferente al normal y el color más amarillento. Si existiese una hemorragia a nivel de las vías seminales el color obviamente sería rojizo. El pH del semen habitualmente es alcalino y se considera normal entre 7,0 y 8,5 (WHO, 1999). En pacientes con fibrosis quística, el pH suele estar por debajo de 7,0. En cuanto a la viscosidad, el semen suele tardar en licuarse de 15 a 20 minutos. Si tardase más de 60 minutos se consideraría patológico. La viscosidad se suele determinar midiendo la elasticidad o filancia del semen con una pipeta. Se considera normal por debajo de los 2 cm. También se puede medir a través del flujo capilar.

Entre las características microscópicas del semen se encuentran: *la concentración* de espermatozoides, el *número total de espermatozoides* (que se obtiene multiplicando la concentración por el volumen del semen), la *concentración de células redondas* (en las que se incluyen las espermátidas redondas, los espermatoцитos primarios y los leucocitos), y la *concentración de glóbulos rojos* (que se encontrarán en casos de hemorragias). La *concentración de leucocitos* se determina mediante el test de la mieloperoxidasa. Se considera normal cuando la concentración está por debajo de 1 millón/ml (WHO, 1999). Se considera que la concentración de espermatozoides es normal cuando esta por encima de 20 millones/ml (WHO, 1999). Si está por debajo de 20 millones/ml se hablaría de una *oligozoospermia*. Dentro de las oligozoospermias se pueden incluir varios subgrupos: si está entre 10 y 20 millones/ml se considera una *oligozoospermia moderada*. Si está por debajo de los 5 millones/ml se considera una *oligozoospermia severa*, y si está por debajo de 1 millón/ml se considera una *criptozoospermia*.

Otra característica importante del seminograma es la *vitalidad* o viabilidad de los espermatozoides. Esta característica nos va a permitir saber si las membranas de los

espermatozoides están intactas o no. Es decir, si la membrana o "piel" de los espermatozoides tiene algún corte o no. Esto es importante saberlo, ya que de estar rota no solo podría estar afectada la movilidad sino que también podría estar afectado el DNA, así como el barreno bioquímico o *acrosoma* que lleva el espermatozoide en la parte anterior de la cabeza. Se considera que la vitalidad es normal cuando más del 75% de los espermatozoides son viables; o lo que es lo mismo, que menos del 25% de los espermatozoides tienen las membranas permeabilizadas o con agujeros (WHO, 1999). Si el porcentaje de vitalidad está por debajo del 75% hablamos de *necrozoospermia*.

Parámetro	Valores normales	Valores anormales
Concentración	> 20 millones/ml	Oligozoospermia (< 20 millones/ml)
Vitalidad	> 75% viabilidad	Necrozoospermia (< 75% vitalidad)
Movilidad	> 50% movilidad <i>a+b</i>	Astenozoospermia (< 50% movilidad)
Morfología	> 4% formas normales	Teratozoospermia (< 4% formas normales)

La otra característica microscópica importante es la *movilidad* de los espermatozoides. Esta característica es importantísima, ya que en condiciones normales va a permitir a los espermatozoides autopropulsarse hasta la trompa una vez que han sido eyaculados en la vagina. Existen 4 tipos o grados de motilidad: *a*, *b*, *c* y *d*. El grado *a* corresponde a los espermatozoides más rápidos y el *c* a los menos rápidos. El grado *b* es intermedio entre el *a* y el *c* y el grado *d* corresponde a los espermatozoides inmóviles. La movilidad se considera normal cuando el porcentaje de espermatozoides con movilidad grados *a+b* es superior al 50% y el porcentaje de movilidad grado *a* es superior al 25%. Si el porcentaje de movilidad grados *a+b* está por debajo del 50% hablamos de *astenozoospermia* (WHO, 1999). Si el porcentaje de movilidad es 0% se habla de *astenozoospermia total* o *inmovilidad total* y suele ser indicativo de problemas ultraestructurales a nivel del flagelo, tales como la displasia de la vaina fibrosa y el

síndrome del cilio inmóvil. Dado que el espermatozoide tiene que mantener altos niveles de ATP en el flagelo (el ATP viene a ser como la gasolina del espermatozoide) para poder autopropulsarse, si existiese necrozoospermia, el ATP saldría fuera del espermatozoide y este dejaría de moverse (algo parecido a lo que ocurriría si hiciésemos un agujero en el depósito de gasolina de un coche). En general, va a existir una correlación entre la necrozoospermia y la astenozoospermia. Sin embargo, no todas los espermatozoides que son viables o que tienen las membranas intactas van a moverse. Por lo tanto, si el porcentaje de movilidad $a+b$ es, por ejemplo, de un 60%, uno no esperaría que la viabilidad fuese menor del 60%. Al contrario, uno se esperaría que fuese superior al 60%. De ahí que con frecuencia cuando existe una astenozoospermia (movilidad inferior al 50%), también exista necrozoospermia (viabilidad inferior al 75%).

Otra característica microscópica importante a considerar en el seminograma es la *morfología espermática*. La morfología nos va a decir si los espermatozoides maduraron de forma adecuada durante el proceso de espermiogénesis. Según los criterios estrictos de Tygerberg (también conocidos como criterios de Kruger), un espermatozoide se considera normal si reúne las siguientes condiciones morfológicas:

1. La forma de la cabeza es oval
2. No existen vacuolas ni muescas en la cabeza
3. El diámetro longitudinal de la cabeza está entre 4 y 5 micras y el diámetro transversal entre 2,5 y 3,5 micras.
4. El acrosoma ocupa entre el 40 y el 70% de la superficie de la cabeza.
5. El citoplasma residual en la pieza intermedia es inferior al 30% de la superficie de la cabeza
6. La inserción del flagelo a la cabeza es axial

7. La longitud del flagelo es de unas 45 micras

8. Existe un flagelo único

Se considera que la morfología espermática en semen es normal cuando el porcentaje de espermatozoides con morfología normal supera el 4%, si bien la OMS establece un valor $> 14\%$ dado que los criterios son menos estrictos (WHO, 1999). Además del porcentaje de espermatozoides con una morfología normal (formas normales), también se utiliza otro índice para valorar la morfología espermática: *el índice*

teratozoospermico o TZI. Este índice mide el número de defectos que hay en los tres segmentos principales del espermatozoide: la cabeza, la pieza intermedia y el flagelo. El valor máximo del TZI es de 3,0 y el mínimo de 1,0. Por lo tanto sólo se aplica a espermatozoides morfológicamente anormales. Si existe un defecto en la cabeza el valor del TZI sería 1,0. Si existe uno en la cabeza y otro en la pieza intermedia, el valor sería 2,0; y si existe un defecto en los tres segmentos el valor sería 3,0. Si existiese más de un defecto a nivel de la cabeza o en otros de los segmentos, el valor seguiría siendo 1,0. Se considera que el TZI es normal cuando el valor está por debajo de 1,6 (WHO, 1999).

Por último, una prueba muy importante que hoy en día se recomienda hacer cuando se solicita un seminograma es el llamado REM o recuperación de espermatozoides móviles, ya sea por *gradiente de densidad* o por *swim-up*. Se considera que el REM es normal cuando el número total de espermatozoides con movilidad $a+b$ que se obtienen es superior a 5 millones. Esto es muy importante tenerlo en cuenta ya que en muchos centros de reproducción se recomienda hacer in vitro en parejas de infertilidad donde el varón tiene un seminograma con uno o varios de los parámetros microscópicos de concentración, viabilidad y movilidad por debajo de los límites de normalidad pero sin embargo el REM y la morfología espermática son normales. Por ejemplo, varones con un volumen de semen de 3 ml, una concentración de 18 millones/ml, una viabilidad del

76%, una del 45% y una morfología por criterios estrictos de Tygerberg del 6%, podrían considerarse como factor masculino basado en los valores de corte estándar de la OMS para concentración y motilidad. Sin embargo, al hacer el REM se obtiene un valor de 15 millones. Como veremos mas adelante, en este caso estaría indicado hacer coito dirigido o IAC si no existe factor femenino aparente y si la edad de la mujer es inferior a los 35 años. A continuación se muestran varios ejemplos de seminogramas.

CASO 1: Seminograma normal (normozoospermia)

SEMINOGRAMA

NOMBRE DEL PACIENTE Manuel
NOMBRE DE LA PAREJA Pilar
SOLICITADO POR Dr. Alvarez
FECHA 10/6/04

DIAGNÓSTICO:

Normozoospermia
R.E.M: 26 millones móviles totales (normal > 5 millones)

OBSERVACIONES:
(confidenciales para el
médico solicitante)

RECOMENDACIONES: Semen normal apto para coito dirigido e IAC
(confidenciales para el
médico solicitante)

R.E.M: Recuperación de Espermatozoides **M**óviles totales por gradiente de densidad

RESULTADOS SEMINOGRAMA

Datos de Recogida de la Muestra

Días de abstinencia	3
Hora de emisión del semen	11:00
Hora de entrega	11:30
Hora de análisis	11:55
Temperatura de análisis	37°C
Fecha del último proceso febril	

Características Macroscópicas	Resultados	Unidades	Valores de referencia
-------------------------------	------------	----------	-----------------------

Volumen	2,0	ml	2-6
Color	Normal		
Olor	Normal		
Tiempo de licuación	55	min	<60
pH	8,2		7-8,5

Análisis Microscópico

Concentración de espermatozoides	56,0	millones/ml	20-250
Cuenta total	112,0	millones	40-1500
Células redondas	2,1	millones/ml	<5
Espermátides redondas	1,1	millones/ml	
Espermatocitos primarios	1,0	millones/ml	
Leucocitos	0	millones/ml	<1
Hematíes	0	millones/ml	

Vitalidad

Viables	89	%	>75
No viables	11	%	<25

Motilidad (Análisis Computarizado)

Espermatozoides móviles (grados a+b)	71	%	>50
Grado a	69	%	>25
Grado b	2	%	<25
Grado c	27	%	<50
Grado d	2	%	<50
Velocidad lineal (VSL)	56	µm/sec	>30
Velocidad curvilínea (VCL)	135	µm/sec	>50
Amplitud lateral de la cabeza (ALH)	6,3	µm	>2,5
Total de espermatozoides móviles	79,5	millones	>20

Morfología (Criterios de Tygerberg)

Formas normales	6	%	>4
Defectos de acrosoma	4	%	
Macrocefalia	0	%	
Otros defectos de cabeza	85	%	
Retención proximal de citoplasma	2	%	
Defectos de flagelo	3	%	
Índice teratozoospermico (TZI)	1,3		<1,6

NOTA: *valores anormales

CASO 2: Necroastenozoospermia

SEMINOGRAMA

NOMBRE DEL PACIENTE Enrique
NOMBRE DE LA PAREJA Concepción
SOLICITADO POR Dr. Alvarez
FECHA 11/5/04

DIAGNÓSTICO:

Necrozoospermia (60% viabilidad) (normal > 75%)
Astenozoospermia (38% motilidad) (normal > 50%)

OBSERVACIONES:
(confidenciales para el
médico solicitante)

Semen viscoso
pH alcalino

RECOMENDACIONES:
(confidenciales para el
médico solicitante)

Consulta con andrólogo

R.E.M: Recuperación de Espermatozoides **M**óviles totales por gradiente de densidad

RESULTADOS SEMINOGRAMA

Datos de Recogida de la Muestra

Días de abstinencia	3
Hora de emisión del semen	16:30
Hora de entrega	17:10
Hora de análisis	17:35
Temperatura de análisis	37°C
Fecha del último proceso febril	

Características Macroscópicas

Características Macroscópicas	Resultados	Unidades	Valores de referencia
Volumen	3,3	ml	2-6
Color	Normal		
Olor	Normal		
Tiempo de licuación	65	min	* <60
pH	8,7		* 7-8,5

Análisis Microscópico

Concentración de espermatozoides	56,0	millones/ml	20-150
Cuenta total	184,8	millones	40-900
Células redondas	3,0	millones/ml	<5
Espermátides redondas	1,0	millones/ml	
Espermatocitos primarios	2,0	millones/ml	
Leucocitos	0	millones/ml	<1
Hematíes	0	millones/ml	

Vitalidad

Viables	60	%	* >75
No viables	40	%	* <25

Motilidad (Análisis Computarizado)

Espermatozoides móviles (grados a+b)	38	%	* >50
Grado a	30	%	>25
Grado b	8	%	<25
Grado c	32	%	<50
Grado d	30	%	<50
Velocidad lineal (VSL)	43	µm/sec	>30
Velocidad curvilínea (VCL)	87	µm/sec	>50
Amplitud lateral de la cabeza (ALH)	4,8	µm	>2,5
Total de espermatozoides móviles	70,2	millones	>20

Morfología (Criterios de Tygerberg)

Formas normales	12	%	>4
Defectos de acrosoma	3	%	
Macrocefalia	2	%	
Otros defectos de cabeza	77	%	
Retención proximal de citoplasma	2	%	
Defectos de flagelo	4	%	
Índice teratozoospermico (TZI)	1,2		<1,6

NOTA: *valores anormales

CASO 3: Oligonecroastenoteratozoospermia

SEMINOGRAMA

NOMBRE DEL PACIENTE Angel
NOMBRE DE LA PAREJA Eva Maria
SOLICITADO POR Dr. Alvarez
FECHA 29/9/04

DIAGNÓSTICO:

<p>Oligozoospermia (5 millones/ml) (normal 20 millones/ml) Necrozoospermia (63% viabilidad) (normal > 75%) Astenozoospermia (30% motilidad) (normal > 50%) Teratozoospermia (1% formas normales) (normal > 4%)</p>

OBSERVACIONES:
(confidenciales para el
médico solicitante)

RECOMENDACIONES: Consulta con andrólogo
(confidenciales para el
médico solicitante)

RESULTADOS SEMINOGRAMA

Datos de Recogida de la Muestra

Días de abstinencia	3
Hora de emisión del semen	09:40
Hora de entrega	10:25
Hora de análisis	10:50
Temperatura de análisis	37°C
Fecha del último proceso febril	

Características Macroscópicas

Características Macroscópicas	Resultados	Unidades	Valores de referencia
Volumen	2,0	ml	2-6
Color	Normal		
Olor	Normal		
Tiempo de licuación	70	min	* <60
pH	8,3		7-8,5

Análisis Microscópico

Concentración de espermatozoides	5,0	millones/ml	* 20-150
Cuenta total	10,0	millones	* 40-900
Células redondas	2,1	millones/ml	<5
Espermátides redondas	1,5	millones/ml	
Espermatocitos primarios	0,6	millones/ml	
Leucocitos	0	millones/ml	<1
Hematíes	0	millones/ml	

Vitalidad

Viables	63	%	* >75
No viables	37	%	* <25

Motilidad (Análisis Computarizado)

Espermatozoides móviles (grados a+b)	30	%	* >50
Grado a	23	%	* >25
Grado b	7	%	<25
Grado c	0	%	<50
Grado d	70	%	* <50
Velocidad lineal (VSL)	39	µm/sec	>30
Velocidad curvilínea (VCL)	55	µm/sec	>50
Amplitud lateral de la cabeza (ALH)	2,4	µm	* >2,5
Total de espermatozoides móviles	3,0	millones	* >20

Morfología (Criterios de Tygerberg)

Formas normales	1	%	* >4
Defectos de acrosoma	3	%	
Macrocefalia	0	%	
Otros defectos de cabeza	82	%	
Retención proximal de citoplasma	5	%	
Defectos de flagelo	9	%	
Índice teratozoospermico (TZI)	1,9		* <1,6

NOTA: *valores anormales

HORMONAS BASALES

Además del seminograma, en todo paciente en el que se está evaluando el factor masculino hay que solicitar las hormonas basales en sangre. En principio se va a solicitar: FSH, testosterona y estradiol. Si la FSH fuese superior a 20 mUI/ml nos haría sospechar en un proceso secretor a nivel de los túbulos seminíferos. Si la FSH fuese inferior a 1,7 mUI/ml y la testosterona por debajo de 170 ng/100 ml, pensaríamos en un hipogonadismo hipogonadotrófico. En el primer caso, si existe azoospermia, habría que solicitar un cariotipo y un estudio de microdeleciones del cromosoma Y para descartar patologías genéticas. Si el cociente testosterona/estradiol es inferior a 10, nos haría pensar en un aumento de la aromatización de testosterona a estradiol, lo cual podría tratarse con inhibidores de la aromatasa.

ECOGRAFÍA TESTICULAR

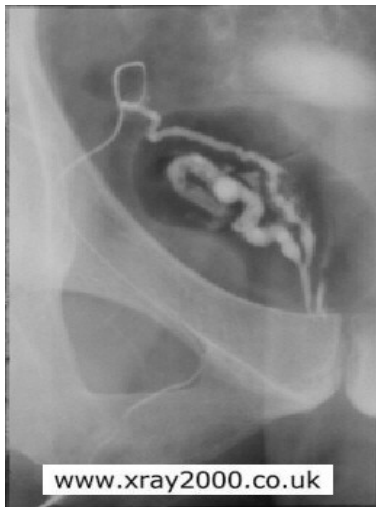
La ecografía testicular es una prueba complementaria muy útil para valorar una serie de patologías que podamos detectar durante la exploración física. Así por ejemplo, nos podría ayudar a diagnosticar un hidrocele testicular, quistes de epidídimo, un varicocele, etc.

BIOPSIA TESTICULAR

La biopsia testicular es una prueba complementaria de vital importancia a la hora de hacer un diagnóstico histopatológico de la estructura y funcionamiento del epitelio de los túbulos seminíferos. Además, nos va a permitir extraer espermatozoides testiculares que serían congelados para su posterior uso en técnicas de reproducción asistida, y también para realizar el llamado diagnóstico cuantitativo de espermatogénesis del que hablaremos más adelante en este capítulo. La biopsia testicular se va a hacer cuando existe una azoospermia y se desea conocer la causa de la misma.

DEFERENTOVESICULOGRAFIA

La deferentovesiculografía (DVG), como su nombre indica, es una radiografía del conducto deferente y vesículas seminales para determinar si las vías espermáticas más allá del epidídimo son permeables o no. Para ello, se inyecta un contraste radiológico en el conducto deferente y se obtienen radiografías seriadas en el tiempo para ver el paso del contraste a través del conducto deferente, vesículas seminales y conductos eyaculadores.



Si existiese una obstrucción en cualquiera de estas vías, se plantearía hacer cirugía desobstructiva para corregir el problema. La DVG está indicada en casos de hipospermia normalmente asociada a azoospermia.

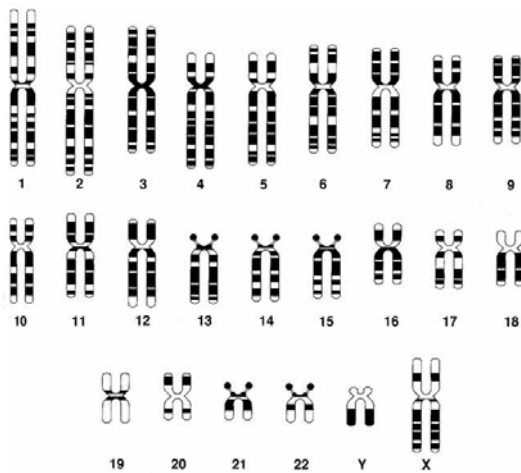
ECOGRAFÍA TRANSRECTAL

Cuando se sospecha que hay alteraciones a nivel de las vesículas seminales o de los conductos eyaculadores, se recurre a esta prueba complementaria. Así por ejemplo, cuando hay hipospermia, al hacer la ecografía transrectal podríamos encontrar que existe una estrechez o estenosis a nivel de los conductos eyaculadores o incluso la presencia de cálculos de calcio en los mismos. De ser así, se haría cirugía desobstructiva de los conductos eyaculadores.

ESTUDIOS GENETICOS

Cariotipo

En casos de azoospermia o cuando se sospecha que pueda existir alguna alteración cromosómica, se solicita un *cariotipo*. El cariotipo se realiza con células sanguíneas y nos permite conocer el número de cromosomas y el perfil de bandas que existen en cada cromosoma. Un varón normal tiene 23 pares de cromosomas; 22 pares autosómicos y un par de cromosomas sexuales, XY. El cariotipo normal sería 46, XY. El patrón de bandas es específico para cada cromosoma (como si se tratase de un código de barras) y corresponde a los diferentes genes que se encuentran en estos cromosomas.



El tamaño y forma de cada banda es conocido, lo que nos va permitir saber si las diferentes bandas están en sus cromosomas correspondientes y que no hay "migraciones" de una banda de un cromosoma a otro, conocidas como *translocaciones cromosómicas*. Un 10% de los pacientes con azoospermia tienen el llamado *síndrome de Klinefelter* caracterizado por un tamaño testicular muy reducido, feminización, ginecomastia (o aumento del tamaño de los pechos) y un cariotipo 47, XXY. Es decir existe un cromosoma X extra.

Estudio de microdelecciones Yq11

Además de las alteraciones en el número de cromosomas o de la existencia de translocaciones cromosómicas, un 15% de pacientes con azoospermia tienen microdelecciones del cromosoma Y que no pueden evidenciarse haciendo un cariotipo. Para ver estas alteraciones hay que realizar un estudio de microdelecciones Yq11 mediante *multiplex PCR*. Desde hace tiempo se sabe que la producción espermática en el epitelio de los túbulos seminíferos depende de unas secuencias genéticas que se encuentran en el brazo largo del cromosoma Y. Estas secuencias o regiones se conocen como AZFa, AZFb, AZFc, y AZFd. El acrónimo AZF viene del inglés **A**Zoospermic **F**actor, ya que la ausencia o microdelección de estas secuencias conlleva a la azoospermia. Además tampoco se van a encontrar espermatozoides al hacer una biopsia testicular. Sin embargo, existe una excepción. La microdelección AZFc puede conllevar a oligozoospermia y, por lo tanto, existe la posibilidad de transmitir esta alteración genética a los hijos varones (ya que el cromosoma Y se pasa de padres a hijos).

Fragmentación de DNA

En casos de infertilidad idiopática, cuando se ha producido fallo de embarazo tras tres ciclos o más de reproducción asistida o cuando existen abortos de repetición, estaría indicado hacer un estudio de fragmentación del DNA espermático. Se considera normal cuando el porcentaje de espermatozoides con fragmentación de DNA es inferior al 27% (Evenson et al., 1999). El estudio de la fragmentación del DNA espermático también estaría indicado en casos en los que se vaya a congelar el semen como, por ejemplo, cuando se van a hacer ciclos de donación de ovocitos (OVODON) y en pacientes que van a ser sometidos a quimio/radioterapia o que va a hacerse una vasectomía. En la actualidad se recomienda utilizar el test de TUNEL por citometría de flujo para la determinación el grado de fragmentación del DNA espermático.

Mutaciones del gen de la fibrosis quística

Un 15% de las azoospermias obstructivas son debidas a mutaciones del gen de la fibrosis quística (CFTR). Cuando el cuadro clínico producido por algunas de estas mutaciones afecta únicamente al testículo, hablamos de la llamada *fibrosis quística testicular* que normalmente se manifiesta como Ausencia Bilateral del Conducto Deferente (ABCD). Cuando las mutaciones del gen son menos severas, puede producir Ausencia Unilateral del Conducto Deferente (AUCD) en lugar de ABCD. La espermatogénesis suele estar conservada en estos pacientes y el uso de la biopsia de testículo y TESE (Testicular Sperm Extraction o extracción de espermatozoides testiculares) permite obtener espermatozoides que luego pueden utilizarse en técnicas de fertilización in vitro. Como ya se indicó anteriormente, además de las azoospermias, las mutaciones del gen CFTR también pueden manifestarse como oligospermias en casos de Ausencia Unilateral del Conducto Deferente (AUCD) y también como consecuencia de procesos secretores a nivel del epitelio de los túbulos seminíferos y obstructivos a nivel del epidídimo relacionados con estas mutaciones. Las mutaciones más frecuentes que se encuentran en casos de ABCD y AUCD son las mutaciones del exon 9 tipo $\Delta F508$ generalmente asociadas a mutaciones del intron 8 (IVS-8) como las mutaciones 5T. A los pacientes con mutaciones combinadas tipo $\Delta F508/5T$ se les conoce como *heterocigotos compuestos*. Se estima que un 12% de los pacientes con oligospermia son portadores de la mutación 5T. De ahí la importancia de la exploración física en pacientes con oligospermia, ya que nos va a permitir diagnosticar si existe o no AUCD. Esto sería una indicación para hacer un estudio de mutaciones del gen CFTR no sólo en el varón sino también en la mujer.

Alteraciones meióticas

Aproximadamente un 18% de casos de oligozoospermias severas se asocian a las llamadas alteraciones meióticas caracterizadas por la presencia de espermatozoides en semen con un complemento cromosómico anormal. Al igual que en el caso de la fragmentación del DNA espermático, en casos de infertilidad idiopática, cuando se ha producido fallo de embarazo tras tres ciclos o mas de reproducción asistida o cuando existen abortos de repetición, estaría indicado hacer un estudio de alteraciones meióticas. Para ello, habría que realizar una biopsia testicular y analizar células germinales en profase I.

ESTUDIO CUANTITATIVO DE ESPERMATOGÉNESIS

El estudio cuantitativo de espermatogénesis se realiza normalmente en conjunción con la biopsia testicular para determinar si la concentración que se encuentra en el semen (*concentración real*) corresponde con el perfil celular que se encuentra en el epitelio de los túbulos seminíferos. Para ello, basado en este perfil celular se aplica un algoritmo que nos permite calcular la concentración que debería haber en el semen (*concentración teórica*). Por ejemplo, en casos de oligozoospermia, donde se sospecha que pueda haber un factor obstructivo debido a la presencia de un varicocele, cuando se va a realizar la resección del varicocele o varicocelectomía, se realiza una biopsia de testículo que se fija en solución de Bouin y se monta en bloques de parafina. El estudio de los cortes de estos bloques de parafina nos va a permitir cuantificar las células que se encuentran en el epitelio de los túbulos seminíferos (sobre todo las espermátidas jóvenes y adultas) y calcular así la concentración teórica de espermatozoides en semen. Si el paciente tiene una concentración en semen de 3 millones/ml y la concentración teórica es de 30 millones/ml, la conclusión sería que existe una obstrucción en alguna parte de las vías seminales. Si fuese causado por el varicocele, lo más probable es que la obstrucción

fuese causada por compresión mecánica a nivel de la rete testis. En estos casos, si no hay daño irreversible en el epitelio de los túbulos seminíferos, la resección del varicocele resultaría en la normalización de los parámetros seminales (siempre y cuando no exista alguna obstrucción adicional a nivel del epidídimo, conducto deferente o conductos eyaculadores).

CAPITULO IV. PRUEBAS DIAGNOSTICAS: FACTOR FEMENINO

HISTEROSALPINGOGRAFIA

La histerosalpingografía, junto con el estudio de las hormonas basales y la ecografía vaginal, es una de las pruebas complementarias más importantes a la hora de hacer el estudio del *factor femenino*. Consiste en inyectar un contraste radiológico a través del cuello del útero y obtener radiografías seriadas después de la inyección del contraste. En condiciones normales, la cavidad del útero se vería como un triángulo con el vértice hacia abajo y sin alteraciones de replección.



De existir miomas o "bultos" uterinos submucosos se verían alteraciones de replección del contraste dibujando la forma del mioma. En la placa siguiente se verían las trompas formando como unos hilos contorneados y, por último, se vería la salida del contraste al peritoneo. Esta salida de contraste al peritoneo aparece como unos "algodones blancos" y quiere decir que las trompas son completamente permeables. En casos de existir una obstrucción tubárica, se vería el útero y las trompas (o parte de ellas) pero el contraste no saldría al peritoneo.

HORMONAS BASALES

Para saber si la mujer tiene o no ciclos ovulatorios, el ginecólogo va a solicitar las hormonas basales. Estas van a consistir en ver los niveles de FSH, LH y prolactina en día 3 del ciclo y los niveles de prolactina y progesterona en día 21 del ciclo. La FSH (del inglés **F**ollicle **S**timulating **H**ormone o hormona estimulante del folículo) es una

hormona producida por la hipófisis (glándula situada en la base del cerebro que controla el sistema endocrino de la mujer) que estimula el ovario para que maduren varios folículos de los cuales sólo uno en condiciones normales va a ser seleccionado para producir un óvulo. Los niveles normales de FSH en día 3 del ciclo deberían estar por debajo de 10 mUI/ml. Niveles superiores a 10 mUI/ml podrían ser indicativos de fallo ovárico. Otra hormona que es importante valorar en día 3 del ciclo es la LH o **Luteinizing Hormone**. En casos de ovario poliquístico esta hormona va a estar relativamente alta con respecto a la FSH con un cociente LH/FSH > 2.0. La otra hormona que se solicita en día 3 es la prolactina. Los valores normales están por debajo de 25 ng/ml. Como su nombre indica, la prolactina es una hormona *pro-lactancia* ya que se produce en concentraciones elevadas durante la lactancia para estimular la producción de leche materna. Además inhibe la ovulación, ya que no sería "biológicamente recomendable" tener otro embarazo cuando se está dando de lactar a un bebé. Los niveles normales de progesterona en día 21 del ciclo están entre 6 y 20 ng/ml. Valores por debajo de 6 ng/ml serían indicativos de ciclos anovulatorios como en el caso del ovario poliquístico o cuando existen niveles de prolactina por encima de 25 ng/ml. En caso de ovario poliquístico también se solicitan los llamados andrógenos que incluyen la testosterona, la androstendiona, la dehidroepiandrosterona (DHEA), 17-hidroxi-progesterona y SHBG (**S**ex **H**ormone **B**inding **G**lobulina o globulina que transporta las hormonas sexuales).

ECOGRAFÍA TRANSVAGINAL

La ecografía transvaginal, como su nombre indica, consiste en introducir una sonda ecográfica a través de la vagina para poder visualizar mediante ultrasonidos los ovarios y el útero. Esto nos va a permitir ver el grosor del endometrio, el tamaño y forma del ovario y el número y diámetro de los folículos en el ovario. Así por ejemplo en el caso del ovario poliquístico veríamos múltiples folículos antrales en la periferia del ovario formando el típico patrón en rosario (que son los que están enmarcados con el círculo azul en la figura).



Al mismo tiempo veríamos una zona de mayor densidad ecogénica correspondiente al estroma ovárico. La ecografía transvaginal va a tener gran trascendencia no sólo en el estudio del factor femenino sino también a la hora de monitorizar los ciclos de coito dirigido con estimulación de la ovulación, en los ciclos de inseminación intrauterina y también en los ciclos de fertilización in vitro. En estos casos, la ecografía transvaginal nos va a permitir saber el número y diámetro de los folículos que se encuentran en cada ovario. Así por ejemplo, cuando se empieza el ciclo de estimulación de la ovulación (normalmente en día 3 del ciclo, siendo el día 1º del ciclo cuando empieza la menstruación), los folículos son menores de 10 mm de diámetro y según van pasando los días van aumentando en número y en diámetro. Como veremos más adelante cuando hablemos sobre la inseminación artificial intrauterina, se pretende conseguir un total de

2 a 3 folículos con un diámetro > 19 mm antes de administrar la hCG y realizar las inseminaciones.

SEROLOGIAS

Otra prueba complementaria que se debe solicitar en toda pareja que vaya a realizar ciclos de reproducción asistida son las serologías. En las serologías se van a determinar una serie de marcadores séricos (normalmente anticuerpos) que nos van a decir si la paciente padece o ha padecido enfermedades infecciosas que podrían afectar el desarrollo embrionario, causar un aborto espontáneo, o afectar al feto durante el parto.

En el primer caso tenemos enfermedades como la rubéola que de no haberse padecido y padecerse durante el embarazo podría producir un aborto. De ser así, en toda paciente en la que no se detecten anticuerpos IgG para la rubéola (es decir, que no padeció la enfermedad) deberá vacunarse con la vacuna correspondiente. Las serologías que normalmente se solicitan en la mujer son la rubéola, VIH 1 y 2, HRV, lues, hepatitis B y C y citomegalovirus

ESTUDIOS GENETICOS

Cariotipo

Al igual que en el caso del varón, el cariotipo en la mujer nos va a permitir saber si el complemento cromosómico es normal o no. Una mujer normal tiene 23 pares de cromosomas; 22 pares autosómicos y un par de cromosomas sexuales, XX. El cariotipo normal sería 46, XX. Alteraciones cromosómicas típicas de la mujer son el síndrome de Turner (45, X0) y las translocaciones cromosómicas.

Mutaciones del gen de la fibrosis quística

Como ya se indicó anteriormente, cuando se detectan mutaciones del gen CFTR en el varón, estaría indicado hacer un estudio de mutaciones en la mujer. Esto también se aplicaría a casos de donantes de ovocitos.

CAPITULO V. DIAGNOSTICO DE LA PAREJA ESTÉRIL

ESTUDIO DE LA PAREJA ESTÉRIL

Habitualmente las parejas de infertilidad suelen acudir al ginecólogo para diagnosticar y en su caso tratar su problema de infertilidad. Sin embargo, dado que en la actualidad se sabe que el 60% de las causas de esterilidad de la pareja son debidas a un problema de infertilidad del varón (el llamado *factor masculino*), tanto sentido tiene acudir primero al ginecólogo como al especialista en infertilidad masculina, ya que ambos miembros de la pareja han de ser estudiados por los especialistas correspondientes.

Ambos miembros de la pareja han de ser estudiados por el especialista correspondiente

ESTUDIO DEL FACTOR MASCULINO

Como ya se indicó anteriormente, aproximadamente el 15% de la parejas con deseo gestacional presentan dificultades en lograr una gestación evolutiva a término. En el 60% de estas parejas se detecta una causa masculina de subfertilidad o de esterilidad. Es el llamado factor masculino, que de forma aislada o coincidente con otra causa femenina (factor femenino), podría justificar esa dificultad en lograr el anhelado embarazo. El factor masculino ha de estudiarse siempre, independientemente de que el seminograma sea normal o no.

El factor masculino ha de estudiarse siempre, independientemente de que el seminograma sea normal o no

En un 79% de estos factores masculinos, si se estudian adecuadamente, se puede llegar a diagnosticar el origen causal o etiología responsable del problema, permitiendo que en casi un 50% de las situaciones puedan ofrecerse soluciones basadas en un tratamiento médico ó quirúrgico, lo que permitirá a las parejas tener hijos de forma “natural”, sin tener que recurrir a técnicas de fertilización *in vitro* (Galmes, 2004). Esto evitaría en estas parejas los posibles riesgos que pueden derivarse de estos procedimientos tales

como las posibles hiperestimulaciones ováricas, o riesgos de embarazos múltiples, que se añadirían al desgaste emocional y económico que estos tratamientos pueden conllevar. Es decir, parejas de infertilidad por factor masculino podrían tener la misma probabilidad de conseguir un embarazo de forma natural que parejas fértiles, si el factor masculino es diagnosticado y tratado de forma adecuada.

Parejas de infertilidad por factor masculino podrían tener la misma probabilidad de tener hijos de forma natural que parejas fértiles si el factor masculino es diagnosticado y tratado de forma adecuada

Durante la primera visita de la pareja el especialista en infertilidad masculina, hará una historia clínica, una exploración física y un primer seminograma, para determinar si existe alguna alteración en sus parámetros seminales.

Ante la presencia de alguna alteración de los valores normales seminales, ésta deberá confirmarse con al menos un segundo seminograma, ya que en algunos casos pueden evidenciarse discrepancias significativas de un seminograma a otro. Si la valoración seminal se halla dentro de la normalidad, el ginecólogo deberá profundizar en el estudio de la mujer, y considerar el posible recurso a técnicas de reproducción asistida, dependiendo de la evaluación de la fertilidad de la mujer, de los años de evolución de la esterilidad, y de la edad de la mujer.

En parejas en las que la mujer tenga menos de 35 años, y en situaciones de esterilidad de corta duración, siempre que no existan contraindicaciones, el tratamiento podría consistir en aconsejar 3-6 ciclos de coitos dirigidos, con o sin estimulación de la ovulación, aunque preferiblemente se realizará dicha estimulación. En caso de fracaso se podrá recurrir a 3-6 ciclos de inseminación intrauterina, éstas se practicarán siempre con estimulación de la ovulación y preparación espermática. De todos modos, dado que existe una alta probabilidad de que el embarazo se produzca en los próximos 2 años (alrededor de un 70%), se recomienda esperar antes de recurrir a técnicas de in vitro

(siempre y cuando se haya descartado un posible factor masculino o femenino). A partir de los 35 años se recomienda hacer in vitro en paralelo con coito dirigido ó IAC. De esto se va a hablar en más detalle en el capítulo VI en el apartado de "Cuál es ma mejor estrategia a seguir". Si por el contrario, el seminograma nos indica de la existencia de un factor masculino, el especialista en esterilidad masculina deberá pedir las pruebas complementarias necesarias para intentar conocer la causa del deterioro seminal. Si la causa está dentro de ese 75%, que hemos dicho son diagnosticables y tratables, el varón debe ser sometido a tratamiento, que podrá ser mediante el recurso al empleo de fármacos (tratamiento médico), o mediante algún tratamiento quirúrgico por el urólogo, como podría ser en algunos casos la resección de varices testiculares (varicocele), o de obstrucciones de la vía seminal, en que se puede intentar la recanalización de la misma (e.g., resección y dilatación de los conductos eyaculadores, vaso-vasostomía, epidídimo-vasostomía, etc.), o la obtención de espermatozoides del mismo testículo y su crioconservación para su posterior empleo en técnicas de fecundación in vitro. Muchos de estos tratamientos quirúrgicos son sencillos, realizándose con anestesia local o sedación, lo que permite que el paciente pueda irse a su casa el mismo día de la intervención.

Un ejemplo relativamente frecuente que sirve para ilustrar la eficacia del tratamiento médico es el caso del factor masculino debido a la astenozoospermia (pocos espermatozoides móviles en el semen o con movilidad insuficiente). La simple depleción de espermatozoides del epidídimo tras varias eyaculaciones podría mejorar el porcentaje de motilidad, pudiendo pasarse de un 10% de formas móviles a más de un 50%, que es el límite de la normalidad, lo que podría favorecer la gestación espontánea. Esta misma patología podría tratarse también con fármacos que previenen el daño de membrana en los espermatozoides que se frecuentemente se produce en el epidídimo. Si

esta pareja acudiese a una clínica de reproducción asistida donde no se estudie y diagnostique el factor masculino, a este paciente probablemente se le realizaría un único seminograma y, en base a sus resultados, se orientaría directamente a la pareja hacia ciclos de fertilización in vitro, que en este caso y dada la baja calidad espermática, debería realizarse por microinyección espermática (ICSI), es decir en vez de fecundarse espontáneamente los ovocitos en el laboratorio, sería el biólogo el responsable de introducir un espermatozoide en cada óvulo.

Una vez corregida la causa de infertilidad, y si ese era el único factor que la originaba, la pareja podría tener hijos de forma natural, al igual que una pareja sin problemas reproductivos, ya que se ha "normalizado" el problema del varón, evitando así el tener que recurrir a técnicas de fertilización in vitro.

Si la causa del factor masculino no fuera tratable ni de forma médica ni quirúrgica, como por ejemplo, en alteraciones genéticas con baja producción espermática, oligozoospermias severas (menos de 5 millones de espermatozoides por mililitro) o en las criptoospermias (menos de 1 millón por mililitro) secundarias a aneuploidias, alteraciones meióticas o microdelecciones del cromosoma Y (Yq11), en todas estas situaciones la pareja deberá ser informada por el experto de los posibles riesgos y alteraciones que podría acarrear en su descendencia el realizar tratamientos de fertilización in vitro. Alteraciones que podrían traducirse en diversas patologías, desde la transmisión, tal vez ampliada, a sus hijos varones del problema de subfertilidad en el caso de las microdelecciones del cromosoma Y, hasta más severas alteraciones genéticas, que podrían originar abortos de repetición, malformaciones congénitas o complicaciones durante el embarazo, u otros problemas en la edad adulta de los hijos. En relación a estas alteraciones genéticas, recientemente se ha reportado que pacientes con oligospermias severas pueden transmitir errores de "imprinting" genético a su

descendencia y que estos errores se pueden traducir en enfermedades congénitas como los síndromes de Angelman y Beckwith-Wiedemann, que se ha demostrado aparecen con una mayor frecuencia en niños nacidos de técnicas de fertilización in vitro (Marques et al., Lancet, 2004). Ante estas situaciones, algunas parejas pueden optar por seguir adelante con el procedimiento de fertilización in vitro asumiendo dichos riesgos, mientras que otras optarán por realizar ciclos de inseminación intrauterina con semen de donante (IAD), si no hay contraindicación alguna por parte de la mujer (por ejemplo, que las trompas no estén obstruidas), ya que en estos casos debería realizarse la técnica de fecundación in vitro, pero empleando semen de donante.

En los casos en que se deba recurrir al uso de semen de donante, hay que tener en cuenta que: (i) estos donantes han sido seleccionados minuciosamente y por lo tanto el riesgo de enfermedades genéticas o de otro tipo, se minimiza al máximo, pudiéndose considerar como prácticamente nulo; (ii) el embrión resultante de un ciclo de IAD se fusiona biológicamente con ambos miembros de la pareja, ya que ese embrión que se va desarrollando hacia el estadio fetal y neonatal está continuamente recibiendo impulsos externos de ambos miembros de la pareja; y (iii) las tasas de embarazo en IAD pueden llegar a un 70% después de 3-4 ciclos. Cuando estas parejas son debidamente informadas, un número importante de ellas optan por realizar ciclos de IAD en lugar de ciclos de ICSI.

De todos modos, en casos de parejas con factor masculino, siempre hay que darles la opción de poder decidir si quieren o no conocer la causa de dicha subfertilidad masculina o, si por el contrario, prefieren ir directamente a la fertilización in vitro. En cualquier caso, la pareja sería ampliamente informada, y deberá asumir, los riesgos que dicha decisión conlleva, así como de las probabilidades “reales” de embarazo a término. En España, a excepción de Cataluña (donde existe el llamado FIV-CAT), todavía no

existe un registro de ciclos de reproducción asistida y por lo tanto las estadísticas publicadas por los distintos centros pueden ser manipuladas. En los mejores centros de EEUU (donde si existe un registro y por lo tanto las tasas de embarazo evolutivo reportadas para ciclos de in vitro son las reales), la tasa de embarazo evolutivo por ciclo en mujeres por debajo de los 35 años que se someten a ciclos de ICSI es del 44%; en mujeres entre los 35 y 37 años del 36%; entre los 38 y 40 años del 27% y entre los 40 y 42 años de un 15%.

En cualquier situación de esterilidad conyugal es fundamental enfatizar en la importancia de la edad de la mujer, ya que por encima de los 37 años la calidad de los óvulos se deteriora y las tasas de embarazo descienden de forma considerable. En estos casos, y si la pareja así lo desea, probablemente lo mejor sea tomar el camino mas directo y recurrir a técnicas de fertilización in vitro antes de que sea demasiado tarde.

Dado que no es infrecuente que muchos centros de reproducción asistida no cuenten con el asesoramiento de especialista en esterilidad masculina, lo mas probable es que cuando una pareja acuda a estas clínicas, si la causa del problema es la existencia de un factor masculino, ésta pareja sea incluida en un programa de reproducción asistida, sin tan solo plantearse el realizar un estudio diagnóstico y un eventual tratamiento de dicho factor masculino. Si por el contrario, en dicho centro cuentan con el asesoramiento de un especialista en esterilidad masculina, o cuando las parejas acuden al mismo, ya han sido debidamente valorados y en su caso tratado el factor masculino, el tratamiento de fertilización in vitro estaría plenamente justificado y asumido por la pareja.

ESTUDIO DEL FACTOR FEMENINO

Cuando la pareja acude al ginecólogo, este va a tratar de constatar los siguientes parámetros: (i) si la mujer tiene ciclos ovulatorios o no; y (ii) si las vías genitales (en este caso las trompas y el útero) son normales o no. Para ello el ginecólogo va a realizar una historia clínica, una exploración física y una ecografía vaginal para examinar los ovarios y el útero. Para saber si la mujer tiene o no ciclos ovulatorios, el ginecólogo va a solicitar una serie de pruebas complementarias como son los niveles de FSH el día 3° del ciclo y los niveles de prolactina y progesterona el día 21° del ciclo. La FSH es una hormona producida por la hipófisis (glándula situada en la base del cerebro que controla el sistema endocrino de la mujer) que estimula el ovario para que maduren varios folículos de los cuales solo uno en condiciones normales va a ser seleccionado para producir un óvulo. Algunos ginecólogos recomiendan también medir la *temperatura basal* durante la segunda mitad del ciclo utilizando un termómetro especialmente diseñado para este propósito y que la misma paciente puede utilizar. Este aumento de la temperatura basal (menos de 1 grado centígrado) se produce por acción de la progesterona que se produce en la segunda mitad del ciclo, como ya habíamos indicado anteriormente en el capítulo I.

Otro signo premonitorio de la ovulación, que se produce en la mayor parte de las mujeres que ovulan, es el *flujo del moco cervical* que se produce hacia la mitad del ciclo menstrual. Este se produce porque el moco que se encuentra en el cuello del útero (moco cervical) se licua y desciende por las paredes de la vagina. Este signo va a ser de gran importancia en parejas que realizan coito dirigido, ya que estaría indicando que se va a producir la ovulación y que los espermatozoides ya pueden atravesar el moco cervical, entrar en el útero y autopropulsarse hacia las trompas para encontrarse con el óvulo si se produce la ovulación.

Para determinar si las trompas son permeables o no, el ginecólogo solicitará una *histerosalpingografía*, que, como ya se indicó antes, no viene a ser otra cosa más que una radiografía con contraste del útero y las trompas. Normalmente esta prueba se solicita una vez que el especialista en infertilidad masculina haya estudiado al varón, ya que en caso de que el semen no sea el adecuado para que el embarazo se produzca de forma natural o por inseminación intrauterina (y por consiguiente haya que recurrir a técnicas de fertilización in vitro), no sería necesario solicitar esta prueba.



Cabe destacar que la histerosalpingografía no solo sirve el propósito de constatar si el útero y las trompas son normales o no, sino que además tiene un efecto beneficioso sobre las tasas de embarazo.

La histerosalpingografía no solo sirve para constatar si las trompas y el útero son normales sino que además tiene un efecto beneficioso sobre las tasas de embarazo

Esto pudiera ser debido a que el paso del contraste por las trompas podría servir el doble propósito de (i) permeabilizar o "abrir" las trompas, en caso de estar semiobstruidas y (ii) arrastrar consigo factores tóxicos que se puedan encontrar en las mismas y que podrían interferir con el proceso de fertilización, con el transporte del óvulo, espermatozoides y embrión o con la viabilidad de estas células.

Si por ecografía vaginal se sospecha que existe un ovario poliquístico el ginecólogo va a solicitar un análisis de andrógenos o hormonas masculinas (androstendiona,

testosterona, dehidroepiandrosterona, 17-hidroxi-progesterona, SHBG) y también podría solicitar los niveles de glucosa en sangre (glucemia) y un test de sobrecarga a la glucosa. Más adelante hablaremos sobre el tratamiento del ovario poliquístico.

Si se sospechase la presencia de una endometriosis, dependiendo de la severidad de la misma, se podría realizar una laparoscopia para determinar, y en su caso eliminar, la presencia de tejido endometrial a nivel del ovario, vejiga, ligamento ancho, etc.

Por último, después de haber estudiado a la mujer, el ginecólogo deberá referir la pareja a la consulta del especialista en infertilidad masculina para el estudio del varón. Del mismo modo, si la pareja acudió primero al especialista en infertilidad masculina, este deberá referir a la pareja al ginecólogo para el estudio de la mujer.

El mejor tratamiento de la esterilidad empieza por un buen estudio y tratamiento tanto del factor masculino como del femenino

CAPITULO VI. TRATAMIENTO DE LA ESTERILIDAD

TRATAMIENTO DE LA ESTERILIDAD

Antes de iniciar o continuar cualquier tratamiento de reproducción asistida es indispensable primero diagnosticar y en su caso tratar la causa subyacente de infertilidad, si esta fuese susceptible de dicho tratamiento. En el caso del varón, este deberá ser siempre remitido al especialista en infertilidad masculina para el estudio de un posible factor masculino, independientemente de que el seminograma sea normal o no. Una vez que el especialista haya visto al varón y haya recomendado el tratamiento correspondiente, el paciente podrá tomar una decisión informada sobre cual es el tratamiento más recomendable a seguir.

En el caso de la mujer, esta ha de ser remitida al ginecólogo para descartar, y en su caso tratar, cualquier causa que pueda estar interfiriendo con el problema de fertilidad de la pareja.

TRATAMIENTO DEL FACTOR MASCULINO

El tratamiento del factor masculino puede dividirse en tratamiento médico y quirúrgico. En lo que al primero se refiere, existen en la actualidad varias terapias que son eficaces en el tratamiento del factor masculino. Entre estas se encuentran:

1. Tratamiento del hipogonadismo hipogonadotrófico con FSH recombinante, hCG y hMG. Estas hormonas pueden aumentar la producción de espermatozoides en el testículo, sobre todo cuando hay deficiencias en la producción de FSH y LH por parte de la hipófisis.
2. Tratamiento del hipogonadismo normogonadotrófico con hCG, preferiblemente hCG recombinante (Ovitrelle), para estimular las células de Leydig para que produzcan testosterona.
3. Tratamiento con anti-estrógenos como el Tamoxifeno que también puede aumentar la producción de espermatozoides en el testículo, sobre todo cuando existe

hipoespermatogénesis (disminución en la producción de espermatozoides por parte de los lobulillos testiculares) y un aumento en los niveles de estradiol.

4. Tratamiento con inhibidores de la aromatasa que disminuyen la conversión de andrógenos a estrógenos y por lo tanto mantienen la relación testosterona/estradiol dentro de los límites de la normalidad (> 10).

5. Tratamiento con antibióticos cuando hay signos de infección. Esta infección podría afectar al testículo, al epidídimo, a la próstata o a las vesículas seminales.

6. Tratamiento con anti-inflamatorios cuando existen procesos inflamatorios subclínicos que afectan al testículo, epidídimo o conductos eyaculadores y que no producen sintomatología alguna. Habitualmente se diagnostican por la presencia de leucocitos en el semen en ausencia de infección (cultivo de semen negativo) y por la presencia de interleuquina 6 y elastasa en semen. Recientemente se ha demostrado que la administración de la terapia combinada antibiótica, antiinflamatoria y antioxidante produce un aumento significativo en la concentración y movilidad espermática en pacientes con oligospermia idiopática (tamaño, consistencia y localización testiculares normales y hormonas basales normales) causada por procesos inflamatorios subclínicos a nivel de las vías seminales (Alvarez, 2004). Esto viene a confirmar el hecho ya conocido de que un 60% de las oligospermias son de tipo obstructivo y que un alto porcentaje de estas pueden corregirse con tratamiento médico.

7. Tratamiento con antioxidantes. Estudios recientes de investigación indican que la producción de radicales libres a nivel del epitelio de los túbulos seminíferos puede afectar la espermatogénesis. Un aumento en la producción de radicales libres en el testículo resulta en una disminución en la producción de espermatozoides y en un aumento de formas anormales y fragmentación de DNA. Sin embargo, los antioxidantes que se recomiendan no son necesariamente las vitaminas C y E. Estudios también

recientes indican que estas vitaminas pueden tener efectos paradójicos perjudiciales como un aumento en el nivel de fragmentación de DNA en los espermatozoides. Las terapias con antioxidantes a utilizar deberán incorporar una "masa crítica" de antioxidantes que regulen el equilibrio de óxido-reducción celular.

Entre estos antioxidantes se incluirían la coenzima Q, el glutatión reducido (GSH), el diclofenaco, la taurina y la hipotaurina y el selenio.

8. Tratamiento con ácido docosahexaenoico (DHA). Recientemente se ha demostrado que el DHA corrige un defecto bioquímico en el testículo y aumenta la producción de espermatozoides en ratones knockout de fibrosis quística (cftr -/-) (Alvarez et al., 2002).

La importancia de este hallazgo estriba en el hecho de que pacientes con mutaciones menos severas del gen de la fibrosis quística que no tienen enfermedad pancreática ni pulmonar, ni ausencia bilateral del conducto deferente, pudieran tener una oligospermia por alteraciones en la célula de Sertoli y beneficiarse de este tratamiento con DHA.

9. Transferencia génica. Se están tratando de identificar en la actualidad genes o factores de expresión genética en el epitelio de los túbulos seminíferos que aumentan la producción de espermatozoides en el testículo. Se sabe que individuos con aparentemente las mismas microdelecciones del brazo largo del cromosoma Y (factor azoospermico o AZF) pueden tener concentraciones de espermatozoides en semen desde 0 millones/ml hasta 6 millones/ml. Esto sugiere que estos individuos con microdelecciones del cromosoma Y que producen 6 millones de espermatozoides por mililitro pudieran expresar este tipo de genes o factores de expresión genética. De ahí que la transferencia de estos genes a individuos que tengan oligospermias severas y que carezcan de estos genes pudiera ser altamente beneficiosa.

Es importante puntualizar que la eficacia de estas terapias va a depender de en que medida los procesos arriba mencionados contribuyan al proceso de infertilidad. Es muy

probable que existan multitud de genes que impacten en la producción y maduración de los espermatozoides en el epitelio de los túbulos seminíferos. Ello va a determinar que individuos que tengan, por ejemplo, niveles elevados de radicales libres en el testículo no se beneficien de la terapia combinada de antioxidantes porque tienen genes que los protegen en contra de estos radicales, e.g., aumento en la expresión de superóxido dismutasa o glutathion peroxidasa, que son enzimas que eliminan los radicales libres. Otro punto importante a destacar, es que dado que la producción de espermatozoides es cíclica y que cada oleada de espermatozoides se produce cada 10 semanas, la eficacia de la terapia hay que monitorizarla al menos después de 2 ciclos espermatogénicos (6 meses). Es decir habría que realizar análisis de semen periódicos, ya sea en el laboratorio o usando test kits para uso en casa como FertilMARQ™ desde antes del inicio del tratamiento hasta 6 meses después para ver la eficacia del tratamiento. El fácil acceso en el mercado a tests como FertilMARQ™ va a facilitar el diagnóstico precoz de la esterilidad masculina tanto en parejas que ya están contemplando el tener hijos o en adolescentes que pudieran tener causas corregibles de esterilidad masculina.

CASO 1

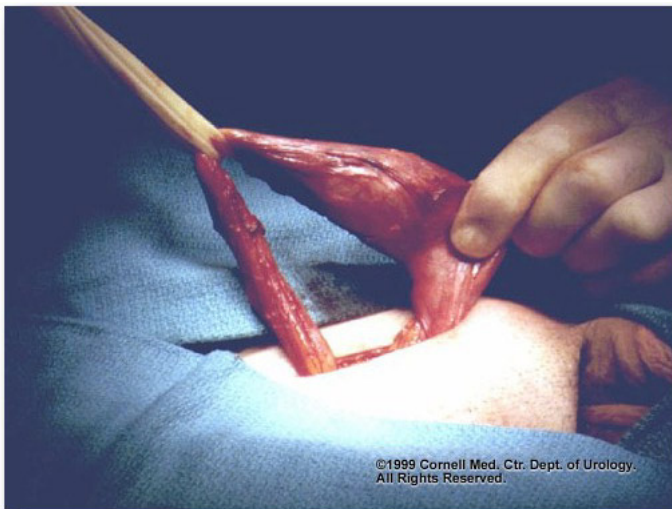
Lorena y Julio son una pareja con esterilidad primaria de 3 años de evolución. Lorena tiene 33 años y Julio 36. Lorena tiene ciclos regulares cada 28 días y nota el flujo cervical preovulatorio sobre el día 11 del ciclo. El ginecólogo refiere a la pareja al especialista en infertilidad masculina para estudio de un posible factor masculino. Los resultados del seminograma indican que existe una oligospermia severa (3 millones de espermatozoides/ml). Se repite el seminograma al cabo de 2 semanas y los resultados son similares. A la exploración física, Julio tiene unos testículos de tamaño, consistencia y localización normales. La historia clínica no identifica ninguna causa aparente que

explique la presencia de una oligospermia severa. Se solicitan las hormonas basales y son normales. Se solicitan también los niveles de IL-6 y elastasa en semen y están elevadas. Se prescribe un tratamiento antibiotico/antiinflamatorio durante 4 semanas y se le indica que realice un seminograma después de 4 semanas de tratamiento. Los resultados del seminograma indican una concentración de 12 millones/ml, una movilidad del 38%, una morfología del 4% y un REM de 4 millones móviles totales. Al cabo de 8 semanas de tratamiento la concentración es de 30 millones/ml, la movilidad del 54%, la morfología del 7% y el REM de 9 millones móviles totales. El especialista en infertilidad masculina refiere a la pareja al ginecólogo y este solicita una histerosalpingografía para ver si el útero y las trompas son normales. Los resultados de la histerosalpingografía indican que no hay anomalías uterinas y que las trompas son permeables. El ginecólogo recomienda realizar ciclos de coito dirigido y le dice a Lorena que empiece a tomar ácido fólico para prevenir defectos del tubo neural en el feto en caso de que se produzca un embarazo. Después de 3 ciclos de coito dirigido, Lorena llama a la consulta del ginecólogo diciéndole que tiene un pequeño sangrado que no es habitual. Este solicita un test de embarazo y los resultados indican que Lorena esta embarazada. La semana siguiente, el ginecólogo hace una ecografía abdominal y encuentra la presencia de un embrión de 6 semanas. Recomienda reposo y volver dentro de 3 semanas para ver el latido fetal.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL FACTOR MASCULINO

VARICOCELECTOMIA

A pesar de que la eficacia de la varicocelectomía en el aumento de la cantidad y calidad de los espermatozoides es todavía controvertida, estudios recientes indican que mejora de forma importante la calidad del semen (e.g., integridad del DNA espermático) y las tasas de embarazo (Agarwal et al., 2003).



Quizás una de las razones por las cuales los estudios realizados hasta ahora no muestren diferencias significativas en la concentración de espermatozoides antes y después de la varicocelectomía en pacientes de infertilidad, es debido al hecho de que dada la idiosincrasia genética de cada individuo a la que se hacía referencia antes, no todos los pacientes van a responder con la misma eficacia al tratamiento. Sin embargo, dado que el varicocele no ejerce ningún efecto beneficioso en el testículo, que su extirpación podría mejorar de forma importante la calidad del semen y que es una operación sencilla que no requiere hospitalización, la mayor parte de los especialistas en infertilidad masculina recomiendan su resección.

CORRECCIÓN DE OBSTRUCCIONES DE LAS VÍAS ESPERMÁTICAS

La corrección de obstrucciones a nivel del epidídimo (epididimovasostomía), conducto deferente (vasovasostomía), conductos eyaculadores (dilatación y resección endoscópica de los conductos eyaculadores) pueden mejorar de forma significativa los parámetros seminales. La corrección quirúrgica de estas obstrucciones puede llevar a que parejas de infertilidad, en las que la causa principal de su infertilidad es el factor masculino por obstrucción de las vías seminales, puedan tener hijos de forma natural sin tener que recurrir a técnicas de reproducción asistida.

TRATAMIENTO DEL FACTOR FEMENINO

En el caso de la mujer, también existen situaciones en las que el tratamiento médico o quirúrgico podría estar indicado. Las causas más frecuentes en las que se suele indicar tratamiento médico son los trastornos de la ovulación como el ovario poliquístico, la hiperprolactinemia y el hipotiroidismo.

OVARIO POLIQUISTICO

Por ejemplo, en casos de ovario poliquístico o de resistencia periférica a la insulina podría estar indicado el tratamiento con metformina (Dianben) durante 2 a 3 meses con o sin clomifeno, o también una reducción de peso de al menos un 10%. En otros casos, bastaría con administrar clomifeno (Omifin) desde el 5º al 9º día del ciclo para asegurarse que se este produciendo la ovulación. En casos severos de ovario poliquístico como el llamado síndrome de Stein-Leventhal, se podrían recurrir a la cirugía ya sea a través de la resección en cuña del ovario o del llamado "ovarian drilling" en el que se realizan unos agujeros en la cápsula del ovario.

HIPERPROLACTINEMIA

Otro trastorno frecuente de la ovulación es la *hiperprolactinemia* o aumento de los niveles de prolactina en sangre (> 25 ng/ml). El tratamiento consiste en la administración de 0,25 mg de Dostinex (1/2 comprimido de 0,5 mg) dos veces por semana (por ejemplo, lunes y jueves) y de tolerarse bien pasar a dos comprimidos de 0,5 mg por semana durante dos meses. Luego se repetiría el análisis de prolactina y de ser normales los niveles se suspendería el tratamiento.

CASO 2

Conchi y Miguel son una pareja con esterilidad primaria de 2 años de evolución. Conchi tiene 31 años y Miguel 33. Deciden acudir a su ginecólogo para consulta de infertilidad.

El ginecólogo, como es habitual, hace una historia clínica, una exploración física, una ecografía vaginal y solicita unas hormonas basales en día 3 y en día 21 del ciclo (recordar que el día 1º del ciclo es el día en que empieza la menstruación). En la ecografía vaginal se encuentra que existe un patrón de folículos periféricos en forma de rosario típico de un ovario poliquístico. Esto es consistente con el dato obtenido en la historia clínica de que Conchi tiene "reglas largas" con una progesterona en día 21 de 1,2 ng/ml (lo normal es que este por encima de 6 ng/ml). Además, los resultados de las hormonas basales también indican que existe una hiperprolactinemia (los niveles de prolactina son de 40 ng/ml y, por lo tanto, están elevados) (lo normal es que estén por debajo de 25 ng/ml). Al mismo tiempo, el ginecólogo refiere a Miguel al especialista en infertilidad masculina para estudio de un posible factor masculino. La historia clínica y la exploración física no demuestran anomalía alguna. Se le solicita un seminograma y unas hormonas basales. Las hormonas basales son normales pero el seminograma indica una necroastenozoospermia. Es decir, tiene una vitalidad por debajo del 75% (necrozoospermia) y una movilidad por debajo del 50% (astenozoospermia). Dado que estas alteraciones pudieran estar asociadas a otras anomalias espermáticas (fragmentación de DNA, daño del acrosoma), se le prescribe tratamiento para su necroastenozoospermia. El ginecólogo le prescribe a Conchi un tratamiento con Dostinex (1/2 comprimido de 0,5 mg dos veces por semana durante dos meses) para el tratamiento de su hiperprolactinemia. También le prescribe clomifeno y metformina para tratar el ovario poliquístico. Además, solicita una histerosalpingografía para asegurarse de que el útero y las trompas son normales y permeables. Dado que Conchi podría empezar a ovular de forma espontánea una vez que el tratamiento comience a hacer efecto, el ginecólogo instruye a la pareja a realizar ciclos de coito dirigido que consisten en tener relaciones cuando Conchi note el flujo del moco cervical

preovulatorio. De esto hablaremos en más detalle más adelante. Al cabo de seis meses Conchi llama a su ginecólogo y también al especialista en infertilidad masculina para decirles que como se le retrasó la regla una semana se hizo el test de embarazo y le dió positivo. Una semana más tarde va a la consulta de su ginecólogo para hacer una ecografía y se confirma la presencia de un embarazo.

HIPOTIROIDISMO

En el caso de pacientes con una función disminuída del tiroides o hipotiroidismo, el tratamiento consiste en la administración de hormona tiroidea sintética levotiroxina (Levothroid). Curiosamente los pacientes con hipotiroidismo suelen tener unos niveles elevados de prolactina dado que una disminución en la producción de la hormona tiroidea por la glándula tiroides va a producir un aumento de la hormona TSH producida por la hipófisis, que a su vez va a hacer que disminuyan los niveles del factor inhibidor de la liberación de prolactina (PIF). La consecuencia final es que aumentan los niveles de prolactina producidos por la hipófisis. De ahí que el tratamiento con levotiroxina normalice la ovulación en esas pacientes.

ENDOMETRIOSIS

El tratamiento de la endometriosis en mujeres que desean tener un embarazo es fundamentalmente quirúrgico. Los resultados han demostrado que la cirugía mejora la fertilidad de las mujeres con endometriosis leve. El tratamiento de las endometriosis más severas, particularmente si hay quistes en los ovarios, aparentemente también mejora la fertilidad, aunque esto no ha sido demostrado completamente. No se ha demostrado que el tratamiento farmacológico mejore las tasas de embarazo en estos pacientes.

HIDROSALPINX

El hidrosalpinx consiste en el acumulo de líquido inflamatorio a nivel de la porción terminal de las trompa. Puede ser unilateral o bilateral. Los factores proinflamatorios presentes en el hidrosalpinx se sabe que disminuyen la calidad de los óvulos producidos por el ovario, dificultan el transporte del embrión a través de la trompa afectada y además interfieren con la implantación del embrión en el endometrio. El efecto negativo del hidrosalpinx sobre la implantación es debido al efecto de los factores proinflamatorios que se encuentran en la trompa y que descienden de ésta al endometrio. Dado que la presencia de hidrosalpinx de un lado podría afectar a la trompa contralateral, el tratamiento que se recomienda consiste en la resección quirúrgica bilateral de ambas trompas.

OTRAS CAUSAS

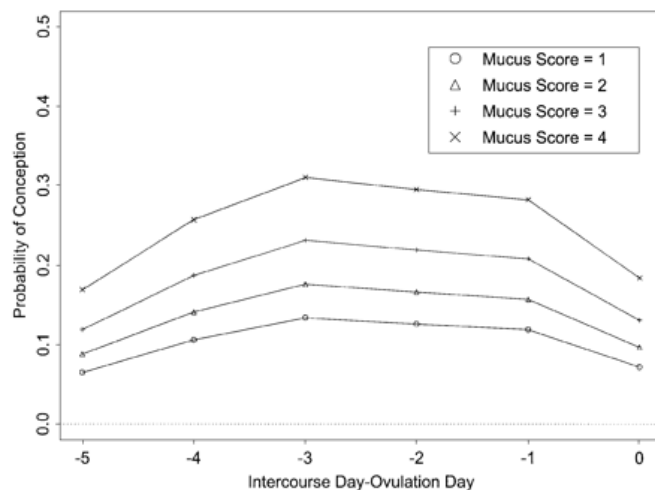
La cirugía estaría indicada también en casos de miomas uterinos u otras malformaciones uterinas como el útero septo y el útero bicorne que pueden causar fallo implantatorio y abortos de repetición.

TRATAMIENTOS DE INFERTILIDAD DE LA PAREJA

COITO DIRIGIDO

Una vez que se haya constatado que no exista factor masculino o femenino aparente, o que de existir alguno de estos factores, se hayan corregido con tratamiento médico o quirúrgico, en parejas menores de 35 años, estaría indicado empezar con ciclos de *coito dirigido* con o sin estimulación de la ovulación.

En el primer caso, se instruiría a la pareja a que tenga relaciones durante la llamada "ventana fértil" que vienen a ser los 3-4 días que preceden a la ovulación. Como el día de la ovulación nunca se va a saber con certeza, o se calcula basado en la duración de los ciclos previos, o bien se utilizan signos externos preovulatorios como pueden ser el flujo del moco cervical o el uso de los test de ovulación.



En caso de producirse, se recomienda hacer coito dirigido utilizando el flujo del moco cervical como guía. En mujeres que ovulan de forma normal y que tienen ciclos regulares cada 28 días, el flujo del moco cervical se produce el día 11º del ciclo.

Recientemente se ha encontrado que la tasa de embarazo es máxima cuando el coito tiene lugar el día en el que la mujer nota el flujo del moco cervical y la consistencia del moco cervical es como de "clara de huevo" (curva superior de la figura con un "mucus score" de 4) (Bigelow et al., 2003). Frecuentemente las parejas preguntan: ¿cuántas veces debemos tener relaciones? ¿Sólo el día en el que mi mujer nota el flujo del moco

cervical o también los días siguientes? La respuesta es relativamente sencilla: procurar hacerlo a partir del día en que nota el flujo y en los 2-3 días siguientes. No por hacerlo tres días seguidos la calidad del semen va a ser peor.

Si el coito dirigido se hace con inducción de la ovulación, en caso de mujeres que no ovulen de forma regular, se recomienda hacer lo mismo. En aquellos casos en los que no se detecte el flujo del moco cervical, se podría acudir al ginecólogo para hacer una ecografía vaginal y determinar así el día idóneo para tener relaciones. Esto se podría aplicar tanto a ciclos con o sin inducción de la ovulación.

CASO 3

Montse tiene 29 años y Rafael 32 y acuden al ginecólogo para consultar un posible problema de esterilidad. Están muy preocupados porque llevan 6 meses de relaciones sin protección y todavía no se produjo el embarazo. Montse estuvo tomando anticonceptivos desde los 19 años y dejó de tomarlos hace escasamente un año. Tiene ciclos regulares cada 28 días y un sangrado menstrual que le dura unos 4 días. Nota sobre el día 11 del ciclo un pequeño flujo incoloro que suele asociar a que va a ovular pronto. Montse y Rafael tienen relaciones sin protección 3 a 4 veces por semana.

Deciden acudir primero al especialista en infertilidad masculina para asegurarse de que Rafael no tenga ningún problema, ya que el hermano de Rafael fue diagnosticado de oligospermia. Se solicita un seminograma que indica que los parámetros seminales son normales. Estos resultados se confirman en un segundo seminograma dos semanas más tarde. Dado que Rafael no tiene ningún problema aparente de infertilidad, son referidos por el especialista en infertilidad masculina a su ginecólogo para que estudie a Montse. El ginecólogo le hace una ecografía vaginal para determinar si los ovarios son de tamaño y localización normal y si el diametro del folículo(s) corresponde al día del

ciclo. Montse esta en el día 12 del ciclo y tiene un folículo de 16 mm en el ovario derecho, lo cual el ginecólogo considera adecuado para el día del ciclo. A continuación, solicita hacer un análisis de sangre el día 21 del ciclo para determinar si los valores de progesterona son normales. También, dado que los seminogramas de Rafael son normales, solicita hacer una histerosalpingografía. Dado que los resultados del análisis de sangre y la histerosalpingografía son normales, el ginecólogo aconseja a Montse y Rafael practicar varios ciclos de coito dirigido. Después de 3 ciclos, a Montse se le atrasa la regla unos días y como nunca le había pasado esto antes, decide hacerse un test de embarazo con un test que compra en la farmacia. El test le da ligeramente positivo pero no está segura. Decide entonces acudir a su ginecólogo y este le solicita un test de β -hCG en sangre. Los resultados indican que los valores de β -hCG son de 1.200 mUI/ml. Su ginecólogo le dice que está embarazada. Montse no se lo puede creer. El ginecólogo le dice que vuelva dentro de una semana para hacerse una ecografía. Esta indica la presencia de un embrión de 6 semanas en el útero.

CASO 4

Marta y Javier llevan 3 meses practicando coito dirigido y todavía no se produjo el embarazo. Ambos fueron evaluados previamente y no se había detectado ningún problema de infertilidad. Deciden acudir de nuevo a la consulta del ginecólogo para preguntarles cual es el siguiente paso a seguir. Marta acaba de cumplir 30 años y se siente un poco agobiada porque el tiempo pasa y todavía no ha conseguido quedarse embarazada. El ginecólogo les dice que dado que Marta aún es relativamente joven en términos reproductivos, deberían continuar haciendo coito dirigido durante otros 3 meses. Marta y Javier deciden seguir el consejo del ginecólogo y hacer otros 3 ciclos de coito dirigido. Después de 2 ciclos, a Marta se le retrasa la regla, se hace un test de

embarazo en un laboratorio de análisis clínicos y le da positivo. Decide acudir a su ginecólogo para darle la buena noticia. Al cabo de una semana vuelve a la consulta del ginecólogo para hacerse una ecografía y este le confirma la presencia de un embrión normal de 6 semanas.

CASO 5

M^a José y Luis son una pareja con infertilidad primaria de 6 años de evolución. M^a José tiene 38 años y Luis 41. Hace 6 años fueron diagnosticados en un centro público de esterilidad primaria por factor masculino y se les recomendó realizar ciclos de fertilización in vitro. Hasta el momento realizaron 4 ciclos de ICSI y no se produjo un embarazo evolutivo, si bien en el segundo ciclo se produjo un embarazo bioquímico que acabó en aborto espontáneo. De ahí que en lugar de hablar de esterilidad primaria hablemos de infertilidad primaria. Luis vió en un periódico local un anuncio de una clínica de infertilidad masculina y decidieron acudir a ella para consulta de su factor masculino. En la clínica se realiza una historia clínica, una exploración física y se solicitan unas hormonas basales y un seminograma. A la exploración física no se encuentra nada anormal y los testículos son de tamaño, consistencia y localización normales. No se encuentra varicocele y los conductos deferentes son palpables. Las hormonas basales son normales. Los resultados del seminograma indican una oligospermia severa (4 millones/ml). Se le prescribe un tratamiento y al cabo de 2 meses la concentración sube a 29 millones/ml. También, dado que M^a José se había hecho la histerosalpingografía hace 6 años, se solicita otra histerosalpingografía para descartar factor tubárico y además eliminar la presencia de posibles factores proinflamatorios. Al cabo de 2 meses M^a José llama al especialista en infertilidad masculina para decirle que esta preocupada porque tiene un pequeño sangrado que no corresponde a sus reglas

habituales. El especialista, sospechando que pudiera tratarse de una hemorragia implantatoria, le recomienda que vaya a ver a su ginecólogo. Este le solicita un análisis de β -hCG en sangre y los niveles son de 1.100 mUI/ml consistente con la presencia de un embarazo de 5 semanas. Al cabo de una semana le hace una ecografía y se confirma la presencia de un embarazo intrauterino de 6 semanas.

INSEMINACIÓN ARTIFICIAL

Es la técnica de reproducción asistida más antigua habiéndose utilizado por primera vez en el siglo XVIII. En la actualidad sigue siendo uno de los tratamientos iniciales de reproducción asistida en muchas parejas de infertilidad.

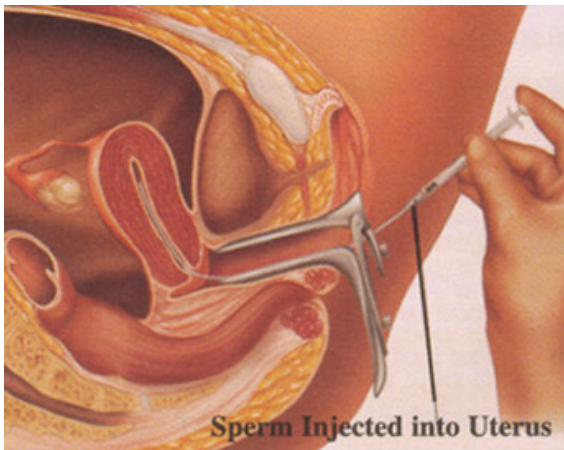
Se define como el depósito instrumental de espermatozoides en el tracto reproductivo de la mujer con la finalidad de conseguir una gestación. Distinguimos dos tipos de inseminación artificial:

1. Inseminación Artificial Conyugal (IAC): se realiza con el semen del marido. De ahí el nombre de "conyugal".
2. Inseminación artificial con Semen de un Donante (IAD): se realiza con semen de donante.

Existen dos modalidades principales de inseminación artificial: la *inseminación intracervical* y la *inseminación intrauterina*. En la primera, el semen se deposita mediante un catéter en el orificio cervical interno del útero y en la segunda se deposita en la cavidad uterina. En este último caso, el semen ha de ser procesado en el laboratorio para eliminar el líquido seminal ya que este podría producir mareos o contracciones uterinas por acción de las prostaglandinas presentes en el líquido seminal. Además, el procesamiento del semen a través de la técnica conocida como "capacitación espermática" permite seleccionar del semen los espermatozoides más fértiles. Esta técnica consiste en seleccionar los espermatozoides mediante las técnicas de swim-up o

de centrifugación por gradientes de densidad. Se designa así, ya que al separar los espermatozoides del líquido seminal los espermatozoides pueden experimentar un proceso conocido como "capacitación" en el que se producen una serie de cambios bioquímicos que lo "capacitan" para que fertilice al óvulo. Este proceso en condiciones normales se produce en las criptas de las trompas.

La técnica de inseminación artificial más utilizada y la que resulta en mayores tasas de embarazo es la intrauterina. Se recomienda hacerla con tratamientos de inducción de ovulación y técnicas de capacitación espermática.



Son requisitos indispensables para poder utilizar esta técnica, la constatación de que las trompas sean permeables y que tras la capacitación espermática se puedan recuperar un mínimo de 3 a 5 millones de espermatozoides móviles.

Inseminación artificial con semen conyugal (IAC)

Tanto en la IAC como en la IAD, en la mayoría de los casos, la estimulación de la ovulación se realiza utilizando gonadotropinas, como la FSH y la LH. Entre los preparados comerciales de FSH y LH se encuentran (i) la hMG, que se extrae de orina de mujeres menopáusicas y combina FSH y LH. La hMG se administra por inyección intramuscular; (ii) la FSH urinaria ultrapurificada; y (iii) la FSH recombinante, que contiene solamente FSH y que al igual que la FSH ultrapurificada, se puede administrar

por vía subcutánea, lo cual facilita la autoinyección por parte de la paciente. Sin embargo, la mayoría de las clínicas de reproducción asistida hoy en día recomiendan el uso de FSH recombinante. El tratamiento se inicia en los cinco primeros días del ciclo, preferiblemente en el tercero, tras confirmar mediante ecografía transvaginal que los ovarios se encuentran en reposo (que no haya folículos antrales mayores de 10 mm en los ovarios). Existen distintas pautas de dosificación diaria de FSH que se ajustaran a cada paciente (en general se empieza con 75 mUI de FSH), haciendo controles ecográficos periódicos y ocasionalmente determinaciones de estradiol en sangre para evaluar el grado de desarrollo folicular y determinar el momento idóneo para provocar la ovulación mediante la administración de otra hormona, la hCG (gonadotrofina coriónica), que hace la función del pico espontáneo de LH que desencadena la ovulación y reinicio de la meiosis ovocitaria. La hCG se administra cuando de uno a tres folículos han alcanzado diámetros de 18 mm o más. Recientemente se ha introducido la hCG recombinante (Ovitrelle) que permite la inyección subcutánea de la misma. La hCG normalmente se administra de 14 ó 36 horas antes de realizar las inseminaciones dependiendo si van a hacer una o dos inseminaciones. Algunos centros realizan una inseminación por ciclo, 36 horas después de la administración de hCG y otros dos inseminaciones por ciclo, en dos días consecutivos, 14 y 36 horas después de la administración de la hCG, respectivamente. Para lo cual son necesarios dos eyaculados del varón en dos días sucesivos.

Una vez que se haya procesado el semen, este se disuelve en un volumen de 0,3 a 0,5 ml (ya que la cavidad del útero no permite depositar volúmenes mayores) y se procede a depositarlo dentro de la cavidad uterina, de la forma más atraumática posible, utilizando cánulas o catéteres disponibles en el mercado para tal efecto. Es un procedimiento la mayoría de las veces no doloroso, por lo que no precisa ningún tipo de analgesia previa.

Tras las inseminaciones se pauta a la paciente tratamiento de soporte de fase lútea con progesterona natural micronizada en cápsulas, que se pueden administrar por vía oral o vía vaginal. Tiene como finalidad el mantener la mucosa endometrial con las características adecuadas para favorecer la implantación del embrión y la producción de nutrientes para alimentar al embrión en las primeras ocho semanas de gestación. Las tasas de embarazo que se obtienen habitualmente con esta técnica son del orden del 10% al 20% por ciclo dependiendo de la edad de la mujer y de las clínicas donde se hagan. Se aconseja realizar tres ciclos de IAC y un máximo de seis, siendo la tasa acumulada de embarazo por pareja del 40% al 60%.

Inseminación artificial con semen de donante (IAD)

En cuanto a la inseminación artificial con semen de donante, estaría indicada en (i) parejas heterosexuales con azoospermia sin posibilidad de obtener espermatozoides del epidídimo o del testículo; (ii) en caso de enfermedades genéticas o infecciosas transmisibles al utilizar el semen del cónyuge; y (iii) en mujeres sin pareja.

Las técnicas y complicaciones no difieren de las descritas para la inseminación intrauterina conyugal. Si bien en el caso de que no concorra ningún factor femenino como causa de esterilidad, se puede intentar inicialmente la inseminación intracervical o intrauterina en ciclo espontáneo (sin inducción de ovulación) durante tres ciclos, determinando el momento idóneo para la inseminación con ayuda de análisis de orina para detectar cuándo se produce el pico endógeno de LH que precede a la ovulación, y de fácil realización por la paciente en su domicilio, también se puede asociar seguimiento ecográfico del desarrollo folicular para desencadenar la ovulación en el momento más adecuado con la inyección de hCG.

Los resultados de esta técnica son buenos, consiguiéndose una tasa de embarazo por pareja se puede acercar al 70%, después de seis ciclos de inseminación. Las tasas de gestación por ciclo son del orden del 25%.

Complicaciones

Las complicaciones derivadas de la propia inseminación son raras, habiéndose descrito algún caso de infección pélvica y reacción alérgica. No así las ocasionadas por la estimulación de la ovulación, siendo la más frecuente el embarazo múltiple, que se presenta en un 15% de los embarazos, y el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). El SHO grave, si bien poco frecuente y en la mayoría de los casos previsible y evitable, no administrando la hCG, es una complicación que siempre hay que tener presente cuando se hacen ciclos de IAC o IAD, ya que de ocurrir, podría comprometer seriamente la salud de la paciente.

Duración del ciclo y costos

Las preguntas que habitualmente suelen hacerse las parejas que van a hacer ciclos de IAC o IAD, es ¿cuanto tiempo durante el tratamiento?, ¿cuantos días de trabajo tienen que perder para hacer los controles ecográficos?, y ¿cuanto les va a costar? En general, un ciclo de IAC o IAD, desde que empieza la estimulación de la ovulación hasta que se hacen las inseminaciones, suele durar unos 10 días. La paciente tiene que ir al ginecólogo el día 2 o 3 del ciclo (el primer día del ciclo es cuando empieza la menstruación) para hacer una ecografía de control y si todo está bien, empezaría con la FSH recombinante o, en su caso, con la hMG. La estimulación suele durar unos 8 días y normalmente se hacen de 2 a 3 controles ecográficos y de 2 a 3 determinaciones de estradiol en sangre para monitorizar el número y diámetro de los folículos. Los controles suelen hacerse por las tardes y las inseminaciones por las mañanas. Por lo tanto, tendría que dedicarle unas 4 tardes para hacer los controles y una o dos mañanas

para las inseminaciones (dependiendo de si se hacen una o dos inseminaciones por ciclo). Los costos de una IAC en centros privados en España oscilan entre 500 € y 1.000 € dependiendo si se hace en una clínica ginecológica o en una clínica de reproducción asistida. A esto habría que añadir los gastos de la medicación (FSH recombinante o hMG y hCG). En el caso de la IAD, habría que añadir además el costo de las muestras de semen de donante. Si los ciclos de IAC ó IAD se realizasen en centros públicos, los únicos costos que se aplicarían serían los correspondientes a las muestras de semen de donante en el caso de ciclos de IAD.

CASO 6

Alicia y Carlos tienen un problema de esterilidad primaria de 2 años de evolución. Llevan 10 meses practicando coito dirigido y todavía no se produjo el embarazo. Ambos fueron evaluados previamente y no se había detectado ningún problema de infertilidad. Deciden acudir de nuevo a la consulta del ginecólogo para preguntarles cual es el siguiente paso a seguir. Alicia acaba de cumplir 32 años y se siente un poco preocupada. El ginecólogo les sugiere que hagan 3 ciclos de inseminación artificial conyugal (IAC) con estimulación ovárica. Les explica que las probabilidades de embarazo son mayores, ya que en lugar de un óvulo se pueden producir 2 o 3 (de estar bien controlada la estimulación ovárica) y además el momento de la inseminación se va a hacer coincidir con la ovulación que se va a inducir con hCG cuando el diámetro del folículo(s) sea superior a los 18 mm. Además el semen capacitado de Carlos que se va a preparar en el laboratorio de andrología va a contener los mejores espermatozoides y se van a introducir con un catéter en el fondo del útero, obviando así un posible factor cervical a nivel del cuello del útero. Alicia y Carlos hablan brevemente sobre el tema y finalmente deciden hacer 3 ciclos de IAC. Tras 2 ciclos de IAC a Marta se le retrasa la

regla, se hace un test de embarazo en un laboratorio de análisis clínicos y le da positivo. Decide acudir a su ginecólogo para darle la buena noticia. Al cabo de 4 semanas vuelve a la consulta del ginecólogo para hacerse una ecografía y este le confirma la presencia de un embrión normal de 9 semanas.

CASO 7

Luisa y Fernando son una pareja con esterilidad primaria de 2 años de evolución y ya hicieron 3 ciclos de IAC y todavía no se produjo el embarazo. Luisa tiene 34 años y Fernando 40 y se sienten un poco agobiados. Deciden acudir al ginecólogo y este les recomienda que hagan otros 3 ciclos de IAC o que pasen a hacer ciclos de fertilización in vitro. Después de hablar sobre ello, deciden hacer otros 3 ciclos de IAC. Tras otros 2 ciclos de IAC Luisa se queda embarazada.

CASO 8

Carmen y Carlos tienen un problema con esterilidad primaria de 2,5 años de evolución. Carmen tiene ciclos regulares cada 29 días y nota el flujo del moco cervical el día 12 del ciclo. La ecografía vaginal realizada en día 13 del ciclo indica que los ovarios son normales y el endometrio trilaminar, lo cual se corresponde con el día del ciclo. El ginecólogo refiere a la pareja al especialista en infertilidad masculina para estudio de un posible factor masculino. Se solicita un seminograma y los resultados indican que existe una azoospermia o ausencia total de espermatozoides en semen. La exploración física demuestra unos testículos de volumen inferior a lo normal (5 ml; normal > 16 ml) y de consistencia blanda. Se solicita FSH y testosterona en sangre periférica y un cariotipo. Los resultados indican una FSH muy por encima de los límites de la normalidad (43 mUI/ml; normal <12 mIU/ml) y la testosterona y cariotipo son normales. Se les ofrece

la opción de realizar una biopsia de testículo y ciclos de ICSI pero dado el tamaño y consistencia testiculares y los niveles de FSH, existe una posibilidad relativamente alta de que no se encuentren espermatozoides testiculares. De todos modos, deciden realizar la biopsia pero no se encuentran espermatozoides en el testículo. En el análisis histopatológico de la biopsia de testículo se encuentra que Carlos tiene lo que se conoce como síndrome de "solo células de Sertoli". Carlos está decepcionado por los resultados. El especialista en infertilidad masculina habla con Carlos y Carmen y les explica que todavía tienen la opción de realizar ciclos de inseminación intrauterina con semen de donante (IAD). Después de hablarlo en casa entre ellos, al fin deciden hacer ciclos de IAD. Carmen y Carlos acuden a una clínica de infertilidad masculina dotada de un banco de semen y seleccionan el donante que mas se aproxima a las características fenotípicas de Carlos y que es compatible con el grupo sanguíneo y Rh de Carmen. Carmen es O- y Carlos A+. Deciden escoger un donante que tiene color de pelo y de ojos, talla y peso muy similar a Carlos con un grupo sanguíneo A-. Carmen empieza a hacer ciclos de IAD y se después de 4 ciclos todavía no está embarazada. Carmen se desanima y cree que es un caso perdido. Reconoce que había tenido un gran nivel de ansiedad en los ciclos anteriores pero que no pudo hacer nada para evitarlo. Deciden hacer un quinto ciclo pero a Carmen ya le da todo igual y lo hace sin importarle mucho lo que vaya a pasar. Al cabo de 17 días a Carmen no le viene la regla y decide hacerse un test de embarazo. El resultado es positivo. Llama al especialista en infertilidad masculina con el que habían establecido un gran vínculo y este le dice que vaya a su ginecólogo para confirmar el embarazo. Esto fue hace 15 meses. Carmen y Carlos tienen ahora una niña preciosa y todo el mundo dice que se parece a su padre.

FERTILIZACION IN VITRO

Sin duda alguna, la fertilización in vitro es la más representativa de las técnicas de reproducción asistida. Existen dos técnicas principales de in vitro: la FIV convencional y la microinyección espermática o ICSI.

En que consiste un ciclo de in vitro

Antes de pasar a describir estas técnicas en detalle, vamos a daros una idea sencilla y real de en que consisten estos tratamientos. Que supone para una pareja el tener que hacer un ciclo de in vitro. En primer lugar, si se va a realizar el llamado "ciclo largo", sobre el día 25 del ciclo menstrual anterior a la estimulación ovárica, tienes que recibir dosis diarias de un agonista de la GnRH. Estas pueden ser inyecciones subcutáneas (que tu misma puedes hacer o si lo prefieres te las puede inyectar un profesional) o por vía nasal. Si se va a hacer un "ciclo corto", empezarías con las dosis del agonista en el mismo ciclo menstrual que vas a hacer la estimulación ovárica. En lugar del agonista de la GnRH, hoy en día para los ciclos cortos también se utilizan los antagonistas de la GnRH (Cetrotide). Estos, en vez de administrarse el día 2 del ciclo, se administrarían cuando el tamaño folicular alcance los 14 mm de diámetro, ya que el efecto del antagonista, a diferencia del agonista, es inmediato.

Una vez que te venga la regla, sobre el día 2 del ciclo te van a hacer un análisis de sangre para asegurarse de que se haya producido la llamada *supresión hipofisaria* de la que hablaremos en más detalle mas adelante. Si todo está bien, seguirías con el agonista o el antagonista y además empezarías a recibir dosis diarias de FSH recombinante. Estas dosis oscilan alrededor de las 225 mUI/día. El tratamiento con FSH recombinante es lo que se conoce como *estimulación de la ovulación*. Después de 5 días con este régimen de tratamiento, tendrías que ir a la clínica a hacer una ecografía vaginal para ver el número y diámetro de los folículos que hay en cada ovario. Esto se conoce como

foliculometria. Además, también te podrían solicitar un análisis de sangre para determinar los niveles de estradiol. Si los ciclos de in vitro los vas a hacer fuera de tu ciudad o comunidad autónoma, con frecuencia las clínicas de reproducción asistida colaboran con ginecólogos de diferentes ciudades y comunidades autónomas para que te hagan los tratamientos de estimulación, las foliculometrías y los análisis de estradiol y te resulte así más cómodo. Lo habitual es que sigas con el tratamiento durante otros 3 o 5 días más y al cabo de este tiempo hagas otro control folicular y de estradiol. Si el número y diámetro de los folículos es el adecuado, el grosor del endometrio es superior a 6 mm, y el estradiol > 1.500 pg/ml e inferior a 3.000 pg/ml, te prescribirán hCG, ya sea la forma intramuscular (hCG-Lepori) o, preferiblemente, la hCG recombinante (Ovitrelle) que tú misma te puedes inyectar subcutáneamente. A las 34 a 36 horas de la inyección tendrías que ir a la clínica con tu pareja para hacer la punción folicular. Si tuvieses que desplazarte fuera de tu comunidad autónoma, el día anterior a la punción folicular, tu y tu pareja tendríais que viajar a la ciudad donde está la clínica. No es imprescindible que tu pareja acuda contigo a la clínica. En caso de que no pudiese ir ese día, podría producir la muestra de semen con anterioridad en el laboratorio de andrología de la clínica y congelarse, o bien prepararse en un banco de semen de tu ciudad, congelarse y enviarse a la clínica en nitrógeno líquido, como se hace con las muestras de semen de donante. La muestra de semen producida por tu pareja se va a utilizar para aislar los espermatozoides del semen que luego van a ser o bien inseminados con los ovocitos (FIV convencional) o bien microinyectados en el óvulo (ICSI). Antes de hacer la punción folicular tienes que realizar unos exámenes y análisis previos como en toda intervención. Para hacer la punción, normalmente te citan a primera hora de la mañana. La anestesia que se utiliza durante la punción consiste en una sedación intravenosa con propofol que no requiere intubación. La punción suele

durar unos 20 minutos y durante este tiempo estás profundamente dormida. Cuando te despiertes irás recobrando poco a poco todas tus facultades y una o dos horas más tarde te podrás ir a tu casa. Si la transferencia se va a hacer con embriones en día 2, al cabo de 48 horas te llamarán por teléfono para decirte a que hora tienes que ir a la clínica para hacer la *transferencia embrionaria*. Si se va a hacer con embriones en día 3, te llamarían al cabo de 72 horas, y si se va a hacer con blastocistos, al cabo de 6 días. La transferencia embrionaria es muy sencilla y no requiere de anestesia alguna.

Simplemente te colocan un espéculo en la vagina y te introducen los embriones en el útero con un catéter especial. Después de hacer la transferencia, te darán unos supositorios o unos comprimidos de progesterona y te citarán en dos semanas para hacer un análisis de sangre para ver si estás embarazada. En total, desde que empiezas con la supresión hipofisiaria hasta que te hacen la transferencia podrían transcurrir unas 3 semanas en el caso de ciclos largos y algo más de 2 semanas si se trata de ciclos cortos.

Duración del ciclo y costos

Como en el caso de la IAC e IAD, las preguntas que habitualmente suelen hacer las parejas antes de realizar ciclos de in vitro, es ¿cuánto tiempo durante el tratamiento?, ¿cuántos días de trabajo tienen que perder para hacer los controles ecográficos?, y ¿cuánto les va a costar? En general, un ciclo corto de in vitro, desde que empieza la estimulación de la ovulación hasta que se hace la transferencia embrionaria, suele durar unos 15 días. Como ya se indicó anteriormente, la paciente tiene que ir al ginecólogo el día 2 del ciclo para hacer el control de supresión hipofisiaria y si todo está bien, empezaría con la FSH recombinante. La estimulación suele durar unos 8 a 10 días y normalmente se hacen 3 controles ecográficos y 3 determinaciones de estradiol para monitorizar la respuesta ovárica. Los controles suelen hacerse por las tardes y la punción y transferencia por las mañanas. Por lo tanto, tendríais que dedicarle unas 4

tardar para hacer los controles y una o dos mañanas para la punción y la transferencia. En cuanto a los costos, va a depender de las clínicas donde se hagan los ciclos de in vitro. En general, dependiendo de la clínica, el precio por ciclo es de 3.000 a 4.000 €, a lo cual hay que añadir el costo de la medicación (agonista de la GnRH, FSH recombinante, en algunos casos la hMG o la LH recombinante y la hCG) que suele costar unos 1.000 €. En total, el costo del ciclo más la medicación es de 4.000 a 5.000 €. Si los ciclos de in vitro se realizasen en centros públicos, los únicos costos que se aplicarían serían los correspondientes a las muestras de semen de donante en el caso de ciclos de in vitro con semen de donante.

1. FIV CONVENCIONAL

Básicamente la FIV convencional consiste en la inseminación en el laboratorio de los ovocitos obtenidos el día de la punción folicular con los espermatozoides capacitados obtenidos del varón. El término "in vitro" originalmente viene de "en vidrio" ya que se suponía que se hacía en tubos de ensayo de vidrio. Sin embargo, hoy en día se hacen en placas de plástico o placas de Petri.

Los ovocitos y los espermatozoides se incuban a 37°C en un incubador de CO₂ durante unas 19 horas y después de este tiempo de incubación se comprueba mediante examen microscópico si se ha producido o no la fertilización de los óvulos. En general las tasas de fertilización en FIV convencional suelen ser del orden del 75%. Sin embargo, en algunos casos, y de forma imprevisible, se produce la fertilización en un porcentaje relativamente bajo de ovocitos y en algunos casos no se fertiliza ninguno. Es decir, de 10 ovocitos se fertilizan de 7 a 8. Tras la valoración de los ovocitos fecundados o cigotos, estos se pasan a un medio de cultivo específico y se incuban en el incubador de CO₂ otras 24 (embrión de día 2) o 48 horas adicionales (embrión de día 3). En otros casos, si se decide hacer el llamado cultivo largo, se podrían incubar hasta embrión de

día 6 o *blastocisto*. Finalmente, los embriones serán transferidos al útero de la mujer ya sea en día 2, día 3 o día 6. Existen varios grados de calidad embrionaria que van del grado I (los de mejor calidad) al grado IV (los de peor calidad). Estos grados se establecen basados en la forma y simetría de las células del embrión o *blastómeras*, el grado de fragmentación celular y la presencia o no de blastómeras multinucleadas (blastómeras con más de un núcleo). Los embriones grado I son los que normalmente se transfieren al útero. Si solo hubiese un embriones grado I o incluso no hubiese ninguno, se pueden transferir embriones de grados distintos, por ejemplo, un embrión grado I y un embrión grado II, o también un embrión grado II y otro grado III. Raramente se transfieren embriones grado IV.



Por lo tanto, para resumir, la secuencia de los pasos a seguir en la FIV sería (i) la supresión hipofisaria con análogos o bien con antagonistas de la GnRH para evitar que se produzcan descargas endógenas de FSH y LH; (ii) la estimulación de la ovulación con gonadotrofinas (FSH recombinante, a veces suplementada con LH); (iii) la inducción de la ovulación y reinicio de la meiosis ovocitaria con gonadotropina coriónica (hCG); (iv) la punción folicular con aspiración de los ovocitos 34-36 horas después de la administración de hCG; (v) la fertilización de los ovocitos con los espermatozoides en el laboratorio y (vi) la transferencia al útero de los embriones.

Supresión hipofisiaria

La administración continuada de análogos o antagonistas de la GnRH produce un bloqueo reversible de la liberación hipofisiaria de FSH y LH, evitándose así la liberación de descargas prematuras de LH con luteinización subsiguiente de los folículos y rotura folicular, que pudiera ocurrir durante la estimulación con gonadotrofinas. Como ya habíamos indicado al hablar del ciclo menstrual, el hipotálamo produce normalmente unos pulsos de GnRH de una intensidad y periodicidad característicos (un pulso cada 60 minutos) que hace que la hipófisis los reconozca como normales. Algo parecido a lo que ocurriría cuando alguien llama a la puerta de una casa utilizando un código preestablecido de antemano. La respuesta a la llamada sería que alguien en la casa supuestamente reconocería ese código y abriría la puerta. Si por el contrario, alguien llama a la puerta de forma continuada y pertinaz, sin utilizar el código preestablecido, quizás al principio alguien podría abrir la puerta creyendo que se trataría de una situación de emergencia pero a la larga ya no volverían a abrir la puerta. En el caso de la hipófisis pasa algo parecido. Cuando se administran los análogos de la GnRH, al principio la hipófisis responde con una pequeña descarga de FSH y LH ("flare up") pero después de unos días se va a producir una supresión hipofisiaria de tal forma que la hipófisis no va a liberar ni FSH ni LH. Además, de la inhibición de la liberación de FSH, si no se indujese la supresión hipofisiaria se podría producir una descarga de LH y resultar en la rotura prematura de los folículos de tal forma que cuando el ginecólogo fuese a hacer la captación los folículos estuviesen ya rotos y no hubiese óvulos que aspirar. De ahí la importancia de lo que se ha venido a llamar como la *estimulación ovárica controlada*, ya que esto le va a permitir al ginecólogo controlar la maduración folicular y al mismo tiempo realizar la captación ovocitaria antes de que se rompan los folículos.

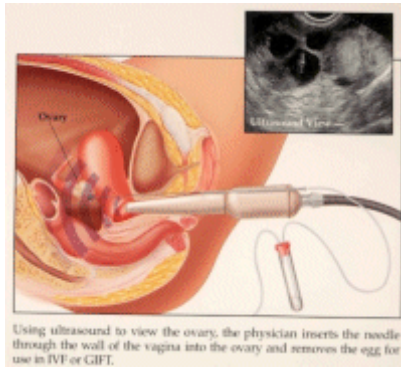
Estimulación de la ovulación

Existen distintas pautas que combinan la utilización de FSH recombinante, con o sin hMG, que contiene una mezcla de FSH y LH. Además, en la actualidad ya esta disponible en farmacias la LH recombinante que podría utilizarse en lugar de la hMG. La estimulación se comienza con 150-225 UI de FSH recombinante en el día 3º del ciclo, tras confirmar por ecografía transvaginal y ocasionalmente con determinación de estradiol en sangre, que los ovarios se encuentran en situación basal (folículos menores de 10 mm y niveles de estradiol en suero por debajo de 50 pg/ml). Se realizarán controles periódicos ecográficos y analíticos para el seguimiento de la evolución de la estimulación a partir del 6º día de tratamiento, ajustando las dosis en sentido ascendente o descendente en función de la respuesta y hasta que al menos dos folículos hayan alcanzado 20-21 mm de diámetro, o cifras de estradiol de 300 pg/ml por cada folículo mayor de 17 mm. Este será el momento de la administración de hCG, 34-36 horas antes de la prevista para la punción.

Punción folicular

Se aconseja realizarla bajo analgesia sedación, con ayuno previo de 6 horas, monitorización con pulsoxímetro y presencia de un anestesista. Tras la antisepsia adecuada del campo operatorio, se introduce la aguja de punción en la guía de punción acoplada a la sonda vaginal previamente cubierta de una funda de látex estéril bajo monitorización ecográfica. Esto le va a permitir al ginecólogo dirigir la aguja de punción hacia los folículos de donde va a aspirar los ovocitos y además evitar puncionar arterias o venas que se pueden interponer. Se comienza la punción-aspiración de cada uno de los folículos mediante bomba de vacío o aspiración con jeringa. En general, la punción folicular suele durar unos 20 minutos y después de haberse realizado la paciente pasa a la sala de recuperación donde puede estar de una a dos horas en

observación hasta que el anestesta le de el alta. Como habíamos indicado anteriormente, este procedimiento se realiza con analgesia endovenosa con propofol y no requiere el uso de intubación.



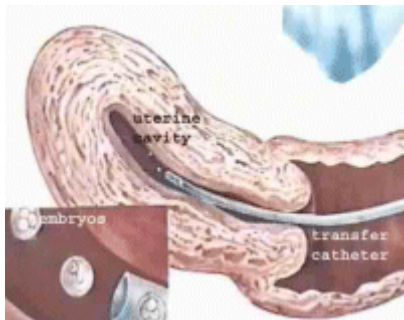
Las complicaciones derivadas del tratamiento de estimulación y punción, son principalmente el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), la hemorragia del lugar de punción, torsión ovárica e infección por inoculación de gérmenes con la aguja de punción. De todo el más frecuente es el SHO que viene determinado por una respuesta suprafisiológica del ovario desencadenada por la administración de hCG, que provoca luteinización folicular masiva, desencadenando aumento de la permeabilidad capilar con extravasación de líquido a la cavidad libre abdominal, con la consiguiente ascitis y hemoconcentración. En casos graves puede poner en riesgo vital a la paciente, requiriéndose actuación inmediata e intensiva.

Transferencia embrionaria

Normalmente a las 48 horas de la punción, en el laboratorio de in vitro se seleccionan los embriones de mejor calidad biológica, normalmente de dos a tres, y se transfieren al útero mediante un catéter de transferencia. En la sala de exploración el ginecólogo procede a canalizar el cuello del útero con una sonda, de la forma menos traumática posible y a través de la cual se introduce la cánula con los embriones.

También se puede realizar la transferencia de embriones al interior de las trompas (TET), de cigotos (ZIFT, en la que se transfieren pre-embriones de sólo 24 horas post

punción). Las técnicas intratubáricas se realizan mediante laparoscopia, lo cual encarece los costes.



El momento de la transferencia de los embriones al útero materno se decide en cada caso particular. Dependiendo de las características de los embriones, los embriólogos aconsejan el momento más adecuado entre el día 2, día 3 o día 6 (blastocisto) después de la obtención y fertilización de los ovocitos. La transferencia uterina tiene lugar por vía transcervical, no requiere anestesia y es la más común en FIV. Habitualmente se transfieren de 2 a 3 embriones.

Las tasas de embarazo evolutivo por ciclo con FIV e ICSI en centros de cierto prestigio son del 40%, siendo superiores al 60% en el caso de ciclos de donación de ovocitos.

Además, las tasas de éxito con transferencia de embriones descongelados son ya equiparables a los demás tratamientos, superando el 25%.

Después de la transferencia y tras un breve reposo, la paciente puede reanudar su vida normal, evitando ejercicios excesivos o violentos. Siempre se recomienda tratamiento de fase lútea, que consiste en administrar progesterona por vía oral o vaginal. A los 14-17 días postransferencia se realiza la prueba de embarazo en sangre o en orina.

CASO 9

Mónica y Luis tienen un problema de esterilidad primaria de 3 años de duración.

Mónica tiene 29 años y Luis 28. Mónica tiene ciclos regulares cada 28 días y nota el flujo del moco cervical sobre el día 11 del ciclo. Acuden al ginecólogo y este solicita un

seminograma. Los resultados indican que los parámetros seminales son normales. Entonces solicita una histerosalpingografía. Los resultados indican que Mónica tiene una obstrucción en ambas trompas. Recomienda hacer in vitro. Mónica y Luis deciden acudir a una clínica de reproducción asistida. Les explican las diferentes técnicas de in vitro y deciden hacer FIV convencional. Se obtienen 6 embriones grado I en día 2 y se transfieren 2. Los 4 embriones restantes se congelan. Al cabo de 2 semanas, los niveles de β -hCG en sangre están por debajo de 50mUI/ml. Mónica no está embarazada y se lleva una pequeña decepción. Después de hablarlo con el ginecólogo, este les explica que antes de hacer un nuevo ciclo de in vitro tienen que usar los embriones congelados. Deciden entonces hacer un ciclo con los embriones congelados. Se descongelan 3 embriones y se transfieren los 3. Al cabo de 2 semanas se hace un test de embarazo en sangre que da negativo. Mónica y Luis están muy desilusionados y después de discutirlo deciden hacer otro ciclo. Se obtienen 7 embriones grado I en día 2 y deciden transferir otra vez 2 embriones. Al cabo de 2 semanas se hace un test de embarazo en sangre que también da negativo. Hacen un tercer ciclo de FIV convencional y se transfieren 3 embriones grado I. Al cabo de 2 semanas se hace un test de embarazo en sangre que da también negativo. Mónica y Luis deciden tomarse un descanso y posponer el tratamiento de su problema de infertilidad para más adelante. Un año más tarde, deciden adoptar una niña china

2. MICROINYECCIÓN ESPERMÁTICA (ICSI)

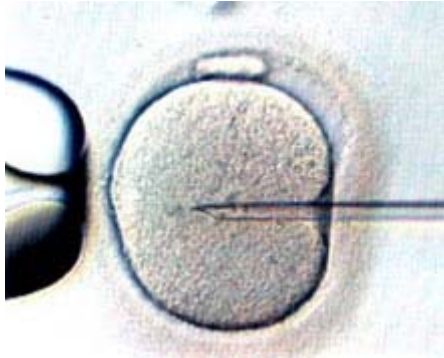
La otra técnica de in vitro que cada vez se utiliza más es la técnica de ICSI. En esta técnica en lugar de incubar los óvulos obtenidos por punción folicular con los espermatozoides del varón, lo que se hace es microinyectar un espermatozoide en cada óvulo utilizando un aparataje especial que incluye una pipeta de succión para fijar el óvulo y una aguja de microinyección para inyectar el espermatozoide.

Las tasas de fertilización con ICSI suelen ser superiores al 75%. Con la técnica de ICSI se van a evitar los fallos de fertilización que pudieran producirse cuando se utiliza la técnica de FIV convencional. De ahí que en la actualidad sea la técnica más usada.

El proceso de microinyección espermática no supone para la paciente ninguna diferencia respecto a la fecundación in vitro convencional. Sin embargo, en el laboratorio de FIV, si existen cambios importantes. El proceso inicial de aislamiento e identificación de los ovocitos es el mismo, sin embargo, los ovocitos no pueden estar rodeados de las células de la granulosa como en el FIV, por lo que tienen que limpiarse de células para poder realizarse la microinyección. Este proceso se realiza de manera bioquímica y mecánica, y es una técnica laboriosa y difícil en la que puede perderse algún ovocito. Se denomina decumular o "pelar" los ovocitos, y una vez realizado, se pueden identificar según su estado madurativo: ovocitos metafase II o maduros, aptos para la fecundación, que se identifican porque ya han eliminado el primer corpúsculo polar al espacio perivitelino (espacio entre la zona pelúcida y la membrana del óvulo). Los ovocitos metafase I son todavía inmaduros pero pueden madurar en pocas horas y expulsar el corpúsculo polar. Finalmente, se encuentran las vesículas germinales, que son ovocitos inmaduros, que no pueden fecundar a menos que maduren a metafase II. También se pueden identificar ovocitos atrésicos o postmaduros, que tampoco son aptos para la fecundación.

Es importante puntualizar que la microinyección espermática es una técnica de fertilización que, por así decirlo, "burla" millones de años de evolución, al permitir introducir un espermatozoide dentro del ovocito de forma manual con una aguja de microinyección. Por lo tanto, el que el espermatozoide haya desarrollado a lo largo de la evolución un flagelo de una complejidad biomecánica extraordinaria para autopropulsarse hacia las trompas, un acrosoma o "barreno bioquímico" para penetrar la

zona pelúcida del ovocito y unas moléculas de adhesión y fusión especializadas para fusionarse con la membrana del ovocito, aparentemente no va a servir para nada, ya que, como vemos en la figura, la aguja de microinyección va a obviar todo eso.



Tras la decumulación de los ovocitos, se puede proceder a la microinyección. Este proceso necesita de un sofisticado aparataje, con el cual se puede introducir un único espermatozoide en el ovocito, con la única condición de que el espermatozoide a microinyectar sea móvil (necesario como prueba de vitalidad) y sea morfológicamente normal, al menos tras su reconocimiento por microcopia de contraste de fase. Con esta técnica se pueden resolver aquellos casos de oligospermias severas que o bien no responden al tratamiento médico o quirúrgico o que son el resultado de alteraciones genéticas. Incluso han permitido resolver casos de azoospermias en las cuales si bien no hay espermatozoides en el eyaculado se pueden obtener del testículo por biopsia testicular mediante la técnicas de TESE y TESA de las cuales hablaremos más adelante.

CASO 10

Carmen y Arturo son una pareja con esterilidad primaria de 3 años de evolución. Carmen tiene 35 años y Arturo 33. Carmen tiene ciclos regulares cada 29 días y una progesterona en día 21 e histerosalpingografía normales. Los seminogramas de Arturo son también normales. Hicieron coito dirigido durante 10 meses y como no se produjo embarazo, aconsejados por su ginecólogo, decidieron realizar 6 ciclos de IAC. Como

todavía no se produjo un embarazo, deciden acudir a su ginecólogo de nuevo para preguntarle cual es el siguiente paso a seguir. Este les recomienda que hagan fertilización in vitro. Acuden a una clínica de reproducción asistida local. Les explican en que consisten los ciclos de in vitro y Carmen y Arturo deciden hacer in vitro mediante la técnica de ICSI. Carmen tendrá que inyectarse FSH recombinante (FSHr), como hizo en los ciclos de IAC, pero a unas dosis mayores. Después de 5 días de estimulación con FSH Carmen acude a la clínica para hacer una ecografía ovárica y medir los niveles de estradiol en sangre. Tiene 8 folículos en el ovario derecho y 9 en el izquierdo con un diámetro >15 mm. El nivel de estradiol en sangre es de 1.200 pg/ml. Se le indica que tiene que seguir inyectándose FSHr otros 2 días y volver para hacer otra ecografía vaginal. Al cabo de 2 días vuelve a la clínica y la ecografía indica que hay 6 folículos en el ovario derecho y 7 en el izquierdo con un diámetro > 18 mm. El nivel de estradiol en sangre es de 2.500 pg/ml. Se indica dejar de inyectarse FSHr y administrar esa misma noche 5.000 UI de hCG y a las 34 horas acudir en ayunas a la clínica para hacer la captación de ovocitos. Se le explica que esta intervención se hace bajo sedación intravenosa y que dura aproximadamente unos 20 a 30 minutos. A las 34 horas Carmen y Arturo vienen a la clínica para hacer la captación. Arturo tiene que producir una muestra de semen. Durante la captación se recuperan un total de 14 ovocitos, de los cuales 12 están en metafase II, y por lo tanto son aptos para la fertilización in vitro, y 2 están en fase de vesícula germinal y no se pueden fecundar por ser inmaduros. Al cabo de 6 horas se microinyectan los 12 óvulos en metafase II con espermatozoides recuperados de la muestra producida por Arturo mediante centrifugación por gradiente de densidad. Después de la microinyección, los óvulos microinyectados se incuban a 37°C en un incubador de CO₂. Al día siguiente por la mañana (día 1) se encuentra que de los 12 óvulos microinyectados, fertilizaron 10 (embriones pronucleares). Al día

siguiente por la mañana (día 2), de los 10 embriones pronucleares 8 se encuentran en estadio de 4 células y 2 en estadio de 3 células. De los 8 embriones de 4 células, 6 son de grado I y dos de grado II. El ginecólogo de la clínica llama a Carmen por teléfono y le comunica los resultados. Dado que Carmen y Arturo quieren minimizar el riesgo de que se produzcan trillizos, solicitan que únicamente se transfieran 2 embriones de grado I y que se congelen el resto. Ese mismo día a las 13 horas, Carmen acude a la clínica para hacer la transferencia. Después de realizarla, permanece en la clínica durante una hora y luego se va a casa y se le indica volver dentro de dos semanas para hacer un test de embarazo en sangre. Después de 2 semanas, los niveles de β -hCG en sangre son de 500 mUI/ml. Se indica volver al cabo de 1 semana y se encuentran dos sacos gestacionales normales de 6 semanas. Carmen está embarazada de gemelos.

CASO 11

Marta y Antonio tienen un problema con infertilidad primaria de 3 años de evolución. Marta tiene 35 años y Antonio 38. Realizaron 3 ciclos previos de IAC y todos acabaron en aborto. Acuden a una nueva clínica para explicarles su problema de infertilidad y ver que es lo que les recomiendan. Durante la entrevista el ginecólogo constata que los tres embarazos fueron bioquímicos (β -hCG positiva) y que nunca se detectó un embrión por ecografía. Por lo tanto, debería descartarse primero un posible problema de implantación a nivel del endometrio. El ginecólogo recomienda hacer una biopsia de endometrio. El análisis de la biopsia indica la presencia de células inflamatorias. Después de realizar un tratamiento con doxiciclina, Marta y Antonio deciden hacer otro ciclo de IAC. A Marta se le retrasa la regla ese ciclo y a pesar de que sabe que podría estar embarazada, piensa que probablemente acabe en aborto como los tres anteriores. Se hace un test de embarazo en sangre y da positivo (800 mUI/ml). A las 4 semanas

vuelve a la clínica para hacer una ecografía y para su sorpresa el ginecólogo le dice que tiene un embrión normal de 9 semanas. Sin embargo le dice que hay que esperar hasta las 12 semanas para asegurarse de que el embrión vaya adelante. Después de las 12 semanas es menos probable que se produzca un aborto. Marta dio a luz a una niña 7 meses mas tarde.

MICROINYECCIÓN DE ESPERMATOZOIDES TESTICULARES

La técnica de microinyección de espermatozoides testiculares se aplica sobre todo a casos de pacientes con azoospermia, si bien estudios recientes plantean también su uso en pacientes con oligospermia o incluso normozoospermia, cuando existe fallo repetido de embarazo por un aumento en los niveles de fragmentación del DNA espermático (Greco et al, 2005). Si bien en casos de azoospermias secretoras la posibilidad de recuperar espermatozoides testiculares y de que estos sean euploides (con un complemento cromosómico normal) es mucho más baja, se pueden producir embarazos normales. En el caso de tratarse de una azoospermia obstructiva, la tasa de recuperación de espermatozoides euploides es mucho mayor que en el caso de las azoospermias secretoras. La obtención de espermatozoides testiculares puede realizarse mediante la técnica de TESE (extracción de espermatozoides testiculares) o de TESA (aspiración de espermatozoides testiculares). En el primer caso, se extrae tejido tubular mediante biopsia y en el segundo se aspiran directamente de la luz de los túbulos seminíferos. Dado que los túbulos seminíferos se encuentran en los lobulillos testiculares y que estos son independientes unos de otros, el extraer parte de un túbulo no repercute en el resto de los túbulos. En el caso de TESE, normalmente se hacen de 2 a 3 biopsias de túbulos que se encuentran en la parte periférica del testículo lo más alejados posible de la rete testis. La biopsia de testículo se realiza con una anestesia-sedación similar a la que se utiliza en la punción folicular permitiendo al paciente recuperarse en poco más de una

hora. Una vez que se hace la biopsia, los espermatozoides del tejido testicular se aíslan en el laboratorio, y se incuban a 37C durante unas horas para que adquieran cierta motilidad. La otra opción sería congelarlos para poder utilizarlos más adelante en ciclos de ICSI. Los resultados obtenidos en ICSI con espermatozoides de testículo congelado son comparables a los obtenidos con espermatozoides testiculares obtenidos en fresco. Los últimos avances en este campo se refieren a la microinyección de espermatozoides inmaduros recuperados del testículo. En este caso, las tasas de fertilización y embarazo son mucho más bajas ya que es difícil distinguir las células germinales de otras células del tejido testicular como por ejemplo los linfocitos, y se necesita un equipo muy experto y entrenado para ello. Además, las células germinales inmaduras con frecuencia tienen niveles más elevados de fragmentación de DNA.

CASO 12

Carmen y Eduardo tienen un problema de esterilidad primaria de 5 años de evolución. Carmen tiene 27 años y Eduardo 30. Fueron a su ginecólogo para consulta de su problema de infertilidad. Carmen tiene ciclos regulares cada 28 días, nota el flujo del moco cervical sobre el día 11 del ciclo, la ecografía vaginal indica un útero y ovarios de tamaño normal, y las hormonas basales en día 3 y día 21 son normales. Antes de solicitar una histerosalpingografía, el ginecólogo refiere a Eduardo al especialista en infertilidad masculina para valoración de un posible factor masculino. Durante la exploración física de Eduardo el especialista en infertilidad masculina nota unos testículos de tamaño, consistencia y localizaciones normales pero no se palpan los deferentes. El seminograma indica que hay azoospermia, lo cual es consistente con el diagnóstico de ausencia bilateral del conducto deferente óABCD. Se solicitan hormonas basales (FSH, testosterona y estradiol) y un estudio de mutaciones del gen de la fibrosis

quística. Los resultados indican que el paciente es un heterocigoto compuesto con una mutación $\Delta F508/5T$. Se comenta el caso con la pareja y se recomienda o hacer una biopsia de testículo para obtener espermatozoides testiculares y hacer ciclos de TESE-ICSI. También se recomienda a Carmen hacer un estudio de mutaciones del gen de la fibrosis quística. Optan por hacer TESE-ICSI. Tras hacer la biopsia y TESE se encuentran espermatozoides testiculares (0,75 millones/ml). El análisis histológico del epitelio de los túbulos seminíferos es normal consistente con una fibrosis quística testicular. Se realiza el primer ciclo de ICSI y se obtienen 8 embriones en día 3 de los cuales 5 son de grado I y 3 de grado II. Se transfieren 2 embriones grado I. Para sorpresa de Carmen y Carlos, dos semanas y media después de hacer la inseminación no le viene la regla. Decide hacer un test de embarazo y le da positivo. No se lo puede creer y acude a su ginecólogo quien le hace una ecografía una semana más tarde y le confirma que tiene un saco embrionario compatible con un embarazo.

CULTIVOS EMBRIONARIOS LARGOS

En los casos en los que no se ha conseguido la gestación tras repetidos intentos de FIV o ICSI, se puede recurrir al cultivo embrionario largo con medios secuenciales. Esta técnica consiste en dejar los embriones en medios de cultivo apropiados hasta el día +5 ó +6, en que se alcanza el estado de blastocisto, y realizar entonces la transferencia. Desde el punto de vista fisiológico, la posibilidad de embarazo es mayor, ya que cuando se realiza una transferencia en ese día, se imita mejor el modelo natural, ya que en condiciones fisiológicas es el blastocisto el que se implanta en el endometrio y no el embrión en día 2 o día 3 que normalmente se transfiere en in vitro. Por lo tanto, esta técnica está indicada en casos de fallo de implantación. Sin embargo, tiene la desventaja de que se necesita un número mayor de embriones, ya que la propia técnica y la manipulación puede llevar a que se produzca una "atrición embrionaria" y se reduzca el

número de embriones disponible. Esto también pudiera deberse a que existan embriones de mala calidad que no llegan a desarrollarse a estadio de blastocisto.

CONGELACIÓN DE EMBRIONES

Después de la transferencia del número de embriones adecuado para cada caso, el resto de embriones viables son sometidos a un proceso de congelación para poder conservarlos. Este procedimiento permite la disponibilidad de estos embriones en el momento en que sean requeridos por la pareja. Si no se produce un embarazo, antes de realizar otro nuevo ciclo de in vitro con embriones frescos, la legislación establece que hay que utilizar los embriones que hayan sido congelados. Si bien las tasas de embarazo con embriones congelados han sido tradicionalmente más bajas que con embriones frescos, en centros de prestigio, las tasas de embarazo por ciclo pueden alcanzar el 40%. No hay mayor riesgo de aborto o malformaciones embrionarias por transferir embriones que anteriormente estaban criopreservados.

ASSISTED HATCHING (ECLOSION ASISTIDA)

El ovocito y embrión antes de la implantación están rodeados por una capa externa llamada *zona pelúcida* que en el momento de la implantación del blastocisto se rompe como si se tratase de una cáscara dejando que el embrión salga a través de la misma y se implante en el endometrio. El proceso de formación y maduración de la zona pelúcida se produce en el ovario cuando se inicia el desarrollo del folículo dominante. Es una capa compuesta de glucoproteínas entre las cuales se encuentra una en particular conocida como ZP3 que es a la que se va a unir el espermatozoide cuando atraviesa las células del cumulo que rodean al óvulo. Una vez que un espermatozoide entra en el óvulo, la ZP3 va a cambiar de configuración química no permitiendo que puedan entrar más espermatozoides. Es como si el espermatozoide que entra el ovulo cerrase las puertas de la casa (zona pelúcida) para que no pudiesen entrar más espermatozoides.

En la imagen inferior se ve el momento de la eclosión embrionaria en la que el blastocisto sale a través de la abertura que se produce en la zona pelúcida. Esta abertura o eclosión se cree que está regulada genómicamente y que el mismo blastocisto la induce, algo parecido a lo que se cree que ocurre con la rotura de las membranas que rodean al feto poco antes del parto en el que la rotura es inducida por el feto.



En casos de fallo repetido de embarazo o cuando en ciclos previos de ICSI se ha visto que existe un engrosamiento o endurecimiento de la zona pelúcida, se puede recurrir a la técnica conocida como *assisted hatching* o *eclosión asistida* que consiste en hacer un agujero en la zona pelúcida para facilitar que el embrión pueda salir e implantarse en el endometrio. Este agujero se puede hacer mediante un método químico que consiste en digerir la zona pelúcida con una solución ácida especial (solución de tirodes), o bien mediante el uso de un láser. En la figura inferior se muestra como se realiza el assisted hatching utilizando el ácido de tirodes.



Una vez que se haya hecho el assisted hatching los embriones serían transferidos al útero como es habitual en técnicas de in vitro. En manos de embriólogos con experiencia en esta técnica, el assisted hatching puede mejorar de forma ostensible las

tasas de embarazo en aquellas parejas en las que se sospecha que pueda haber un problema de eclosión embrionaria.

CICLOS DE DONACIÓN DE OVOCITOS (OVODON)

Se trata de una técnica de fertilización in vitro en la que los ovocitos que se van a fertilizar son aportados por una donante anónima, y los embriones resultantes serán transferidos a la paciente o receptora.

Los pacientes que se van a beneficiar de esta técnica pacientes son:

1. Pacientes con fallo ovárico primario: bien por alteración cromosómica que condiciona la inexistencia de ovocitos en el ovario, o por que aún existiendo folículos primordiales en el ovario, estos no responden al estímulo de las gonadotropinas endógenas (síndrome de Savage).
2. Pacientes con fallo ovárico prematuro: aquellas que por distintas causas entran en menopausia en edades por debajo de los 40 años.
3. Pacientes menopausicas: es la indicación más controvertida, dado el alto riesgo obstétrico de un embarazo a edades avanzadas y el futuro del hijo de una madre muy añosa, lo cual plantea discusiones médicas y éticas.
4. Pacientes con anomalías genéticas: pacientes con función ovárica normal, portadoras de enfermedades genéticas en las que se puede prever graves secuelas para el feto.
5. Pacientes con fallo repetidos de FIV: bien por que no respondan adecuadamente a las distintas pautas de estimulación de la ovulación, no se consiga fecundación adecuada de los ovocitos, o no se consiga implantación tras varios intentos de transferencia de embriones en condiciones adecuadas.
6. Pacientes mayores de 40 años con ciclo menstrual normal: tienen una baja probabilidad de conseguir gestación con ovocitos propios, y mayor riesgo de alteraciones cromosómicas y aborto.

7. Pacientes con abortos de repetición: cuando se puede demostrar que son de causa genética vinculada a los ovocitos maternos.

8. Pacientes en los que no se pueden recuperar ovocitos por punción transvaginal o por laparoscopia, como en el caso de endometriosis severas o secuelas de infecciones pélvicas que desestructuran de forma importante el aparato genital interno.

Las donaciones de ovocitos proceden de mujeres menores de 35 años, que donan ovocitos de forma altruista, o de mujeres jóvenes sometidas a programa FIV que teniendo alta respuesta a la estimulación deciden donar parte de los ovocitos recuperados.

La receptora (que en este caso es la paciente) va a necesitar de un tratamiento para preparar el endometrio para recibir los embriones transferidos, lo cual se consigue con la administración de estrógenos por vía oral o transdérmica. Tras 13-16 días de preparación la paciente puede ya estar en situación de receptora y mantenerse en esta situación continuando el tratamiento hasta dos o tres meses.

En las pacientes que tienen una función ovárica normal es aconsejable utilizar análogos de la GnRH en presentación depot en dosis única en el día 21 del ciclo anterior al de la preparación endometrial, para evitar la interferencia que podría causar la producción de gonadotropinas endógenas.

El sangrado genital que se produzca durante la fase de preparación es indicativo de que el endometrio ya no presenta las características óptimas para una implantación, por lo que está indicado administrar progesterona durante ocho días junto con los estrógenos, para al suspender el tratamiento provocar una regla con descamación total del endometrio y así poder preparar de nuevo a la paciente.

Las tasas de embarazo por ciclo que se obtienen con esta técnica son del orden del 60%.

Por lo tanto, en términos generales, en lo que se refiere a tasas de embarazo, los ciclos

de in vitro con óvulos de donante son los que mejores dan de todas las técnicas de reproducción asistida utilizadas. Esto, una vez más, pone de manifiesto la importancia de la edad de la mujer en las tasas de embarazo, ya que las donantes de óvulos suelen ser jóvenes estudiantes universitarias.

Duración del ciclo y costos

La duración de los ciclos de donación de ovocitos es variable ya que va a depender de la disponibilidad de las donantes y de la respuesta de la receptora al tratamiento de preparación del endometrio con estrógenos. Lo habitual es que las receptoras sean tratadas con estrógenos y progesterona de 1 a 3 meses hasta que coincida que el endometrio haya respondido de forma adecuada al tratamiento y que se haga la punción folicular en la donante correspondiente. Los costos de los ciclos de donación de ovocitos en centros privados son los de los ciclos de in vitro más los gastos correspondientes a las donantes (unos 1.000 €). El costo total sería de unos 5.000 € a 6.000 €.

CASO 13

Nuria y Ricardo tienen un problema de esterilidad primaria de 8 años de evolución. Nuria tiene 43 años y Ricardo 45. Nunca hicieron ciclos de coito dirigido, realizaron 15 ciclos de IAC y 5 ciclos de in vitro en clínicas de otras comunidades autónomas. Nuria está desesperada y acude a una nueva clínica que acaba de abrirse donde residen. Dada la edad de Nuria y los resultados previos, se les recomienda hacer ciclos de donación de ovocitos (OVODON). Al principio, Nuria no se lo toma bien, pero después de hablarlo con Ricardo, deciden ir adelante. Escogen a una donante que más se aproxima a las características fenotípicas y grupo sanguíneo de Nuria. Una de las cosas que más le gusta a Nuria de los ciclos de OVODON es que no tiene ni que inyectarse FSH, ni hacer controles ecográficos y análisis de estradiol en sangre, ni hacer la captación de ovocitos.

Lo único que tiene que hacer es tomar unos comprimidos para preparar el útero para hacer la transferencia de los embriones obtenidos tras la fecundación de los óvulos de la donante con los espermatozoides de Ricardo. Dado que no es siempre previsible cuando la donante va a estar lista para hacer la captación de ovocitos, se le recomienda a Ricardo que produzca una muestra de semen para ser congelada antes de iniciar el ciclo. De esta forma, Ricardo no tiene que estar pendiente de cuando se vaya a hacer la captación de los óvulos de la donante. El día de la captación, se obtuvieron 18 óvulos de la donante de los cuales 15 fertilizaron y 12 era de grado I en día 2. Se transfirieron 2 embriones grado I y se congelaron únicamente embriones de grado I y II sin blastómeras multinucleadas. Al cabo de 2 semanas el test de embarazo dio positivo con un valor de 1000 mUI/ml de β -hCG. Al cabo de 2 semanas se confirma la presencia de un embarazo gemelar.

RIESGOS DE LAS TECNICAS DE REPRODUCCION ASISTIDA

Complicaciones de las técnicas de reproducción asistida

Embarazo múltiple

Desde que las técnicas de reproducción asistida (TRA) se implantaron en 1980, la tasa de embarazo múltiple ha aumentado de forma significativa. Aproximadamente un 35% de todos los nacimientos de TRA son múltiples y un 4,3% son trillizos. El embarazo múltiple supone un mayor riesgo tanto para la madre como para el niño.

Los efectos del embarazo múltiple sobre el niño son considerables. Entre ellos se encuentran:

- Bajo peso al nacer.
- Tasas de mortalidad mas altas (13 veces mas altas para partos únicos)
- Mayor riesgo de complicaciones pulmonares y cardiacas.
- Mayor riesgo de retraso mental y problemas de aprendizaje

Dadas estas complicaciones, las parejas de infertilidad que van a someterse a ciclos de in vitro deberían de discutir con su ginecólogo una serie de decisiones a la hora de evitar el que se produzcan los embarazos múltiples. Las opciones son:

- Llevar a término todos los fetos, lo cual conlleva los riesgos antes señalados
- Aborto completo.
- Reducción embrionaria, en la cual el ginecólogo extrae uno o más embriones, posiblemente poniendo en peligro a los demás embriones.
- Transferir únicamente un embrión

Sin lugar a duda, la mejor opción es limitar el número de embriones que se van a transferir. Expertos en reproducción asistida están intentando desarrollar métodos que permitan reducir los riesgos del embarazo múltiple:

- Hasta ahora, la mayoría de los centros de reproducción asistida implantaban 2 ó 3 embriones por transferencia y el resto de los embriones eran congelados para su uso futuro. Sin embargo la tendencia actual es a la transferencia de un único embrión (single embryo transfer o SET). Esto obviamente reduciría los riesgos de embarazo múltiple.
- El modificar los protocolos de estimulación ovárica y reducir las dosis de hormonas recombinantes usadas en TRA también podría reducir el riesgo de embarazo múltiple, ya que se conseguirían menos óvulos y quizás de mejor calidad.
- La transferencia de un único blastocisto o embrión de 6 días pudiera reducir la probabilidad de embarazo múltiple sin comprometer demasiado las tasas de embarazo.

Hiperestimulación ovárica

Otra de las complicaciones importantes de las TRA, como consecuencia de la administración de gonadotropinas, es el *síndrome de hiperestimulación ovárica* (SHO). La severidad de este síndrome puede variar de *ligera, moderada a severa*. Durante el ciclo menstrual normal, se produce un óvulo de uno de los ovarios de la mujer. En la inducción de la ovulación que se utiliza en TRA se utilizan altas dosis de gonadotropinas para producir más de un óvulo (típicamente se intentan conseguir de 10 a 15 óvulos) que se usarán posteriormente en las TRA. El SHO no es un efecto poco infrecuente derivado del uso de gonadotropinas. El cuadro de SHO ligero produce un aumento del tamaño ovárico con dolor y distensión abdominal. El tratamiento del SHO ligero consiste en el uso de analgésicos. El SHO moderado produce más dolor y distensión abdominal y cursa además con náuseas y vómitos. Además del tratamiento con analgésicos para disminuir el dolor también se prescribe reposo en cama. El cuadro de SHO severo puede producir acumulo de fluido en la cavidad abdominal y torácica. En este caso se va a necesitar de tratamiento médico activo e intervención quirúrgica. El SHO severo generalmente no ocurre hasta 3 a 6 días después de la ovulación e, irónicamente, puede empeorar tras producirse el embarazo debido al aumento en la hormona coriónica producida por el embrión (hCG).

La incidencia del SHO ligero y moderado es del orden del 10 al 20% de todas las mujeres sometidas a tratamientos de inducción de la ovulación con gonadotropinas. La forma severa del SHO se presenta en menos del 1% de estos pacientes. El SHO severo no tratado puede resultar en la muerte de la paciente.

Riesgos de defectos genéticos congénitos

Varios estudios han indicado que existe un mayor riesgo de bajo peso al nacer en niños nacidos de TRA. En cualquier caso, el bajo peso al nacer es una complicación conocida

del embarazo múltiple, que es común en TRA. Sin embargo, incluso en embarazos únicos a término, un 6,5% de los recién nacidos tienen bajo peso comparado con un 2,5% en la población general. Otro estudio encontró que un 9% de recién nacidos de TRA tiene una mayor tasa de defectos congénitos importantes, incluyendo el labio y paladar leporino o problemas digestivos o respiratorios, comparado con un 4,2% de recién nacidos concebidos de forma natural. Las tasas de defectos de nacimiento fueron más altas para embarazos únicos o múltiples de niños nacidos de TRA. Por otra parte, las parejas de infertilidad deberán ser informadas de los posibles riesgos en la descendencia de las TRA en casos de oligozoospermia por alteraciones genéticas con baja producción espermática, oligozoospermias severas (menos de 5 millones de espermatozoides por mililitro) o en las criptoospermias (menos de 1 millón por mililitro) consecuentes a aneuploidias, alteraciones meióticas o microdeleciones del cromosoma Y (Yq11). Alteraciones que podrían traducirse en diversas patologías, desde la transmisión, tal vez ampliada, a sus hijos varones del problema de subfertilidad en el caso de las microdeleciones del cromosoma Y, hasta más severas alteraciones genéticas, que podrían originar abortos de repetición, malformaciones congénitas o complicaciones durante el embarazo, u otros problemas en la edad adulta de los hijos. En relación a estas alteraciones genéticas, recientemente se ha reportado que pacientes con oligospermias severas pueden transmitir errores de "imprinting" genético a su descendencia y que estos errores se pueden traducir en enfermedades congénitas como los síndromes de Angelman y Beckwith-Wiedemann, que se ha demostrado aparecen con una mayor frecuencia en niños nacidos de técnicas de fertilización in vitro (Marques et al., 2004). De todos modos, si bien los riesgos son mayores en niños/niñas nacidos de TRA, las TRA siguen siendo una buena opción para muchas parejas de infertilidad. La posibilidad de tener niños en buen estado de salud y peso normal al

nacer después de TRA es del 94%, y la posibilidad de tener niños sin defectos congénitos del 91%. En estos estudios también se encontró que la tasa de defectos congénitos fue similar en niños nacidos de FIV estándar que de ICSI. En relación a ciclos con embriones congelados, hasta ahora no hay evidencia alguna de que haya un mayor riesgo de problemas de desarrollo en niños nacidos de estos ciclos, pero más estudios son necesarios.

TRATAMIENTOS DE REPRODUCCION ASISTIDA EN CENTROS PUBLICOS

A la hora de realizar los tratamientos de reproducción asistida, las parejas de infertilidad tienen la opción de acudir a centros públicos o privados. Si bien las tasas de embarazo con técnicas de reproducción asistida en centros públicos son comparables a las que se obtienen en centros privados y, obviamente, los costos son prácticamente nulos (exceptuando los costos de las muestras de semen de donante en ciclos de IAD o de in vitro), el mayor inconveniente que presentan los centros públicos son las listas de espera. Estas pueden variar de 6 meses a 4 años, dependiendo de los centros en los que se vayan a realizar los ciclos. En general, desde que se empiezan los estudios de infertilidad de la pareja hasta que se programa el primer ciclo en un centro público suelen pasar unos 2 años. Además, existen también limitaciones en relación a la aplicación de técnicas de reproducción asistida en centros públicos. Estas limitaciones se recogen en los criterios de la utilización de recursos del Sistema Nacional de Salud que se enumeran a continuación.

Criterios para la utilización de recursos del Sistema Nacional de Salud en la aplicación de técnicas de reproducción asistida

La indicación y aplicación de las técnicas de reproducción asistida (TRA) en el ámbito de los centros asistenciales de titularidad pública se efectuará con arreglo a los siguientes criterios:

1. Existencia de un trastorno documentado de la capacidad reproductiva (esterilidad o infertilidad).
2. Prioridad absoluta de la esterilidad primaria sobre la secundaria (con hijo sano). Es decir, se les daría prioridad a aquellas parejas que todavía no hayan tenido hijos.
3. Consentimiento informado firmado, con información sobre tiempo de demora estimado.
4. Límites de edad cronológica y funcional:
 - 4.1. Pacientes mayores de 18 años y menores de 40 años en el momento del tratamiento (para la aplicación de este criterio, se considerará la edad de la paciente y el tiempo de demora estimado en función de la lista de espera con carácter previo a su inclusión en el misma).
 - 4.2. Ausencia de evidencias de mala reserva ovárica.
5. Inexistencia de contraindicación médica para el tratamiento y/o la gestación, establecida mediante criterio del especialista correspondiente.
6. Pacientes tributarias de fecundación in vitro convencional (indicación absoluta):
 - 6.1. Fracaso previo de tratamientos convencionales.
 - 6.2. Fracaso previo de tratamiento mediante inseminación artificial en caso de que esté indicada (4-6 ciclos).
 - 6.3. Factor tuboperitoneal determinante.
 - 6.4. Factor masculino severo (recuperación de espermatozoides móviles comprendida entre 3 y 5 millones).
7. Pacientes tributarias de ICSI (indicación absoluta):
 - 7.1. Fallo de fecundación previo en al menos un ciclo de FIV convencional previo.
 - 7.2. Recuperación de espermatozoides móviles inferior a 3 millones.

7.3. La inseminación artificial con semen de donante (IAD) debe ser desestimada como alternativa terapéutica en el consentimiento informado.

8. Límite máximo de ciclos de tratamiento:

8.1. Tres ciclos de FIV convencional o ICSI con transferencia embrionaria (salvo cambio de técnica).

8.2. Dos ciclos cancelados antes de la punción folicular por respuesta ovárica insuficiente.

8.3. Dos ciclos de ICSI sin transferencia embrionaria.

9. Intervalo entre ciclos de tratamiento consecutivos:

9.1. Los ciclos se ofertarán en el mínimo tiempo posible.

9.2. En tanto existan embriones congelados no se iniciará una nueva estimulación ovárica.

10. Listas de espera

10.1. Las pacientes sólo podrán estar incluidas en la lista de espera de un único centro del Sistema Nacional de Salud, y no habrán sido sometidas con anterioridad a su ingreso en la misma a tres o más ciclos de FIV/ICSI.

Para más información, consultar la página web:

<http://www.editorialmedica.com/Fert-En-Febr02-Trabajo1.pdf>

En relación a ciclos de donación de ovocitos, en la mayoría de los centros públicos españoles todavía no se realizan este tipo de ciclos.

CUAL ES LA MEJOR ESTRATEGIA A SEGUIR

Como ya se indicó anteriormente, antes de iniciar tratamiento alguno de la pareja estéril, primero es esencial hacer un estudio de infertilidad en ambos miembros de la pareja. Es

decir, establecer un diagnóstico etiológico. Si se identificase alguna causa o causas en alguno de los miembros de la pareja, se realizaría el tratamiento correspondiente.

La mejor estrategia a seguir es primero hacer un diagnóstico en ambos miembros de la pareja y luego realizar el tratamiento que más se ajuste a ese diagnóstico

Así por ejemplo, si se diagnostica un ovario poliquístico en la mujer, lo primero que hay que hacer es tratarlo. Hoy en día el tratamiento farmacológico del ovario poliquístico permite que un 80% de estas mujeres ovulen de forma espontánea. El hacer ciclos de in vitro en mujeres con ovario poliquístico (u otras patologías que sean tratables como la hiperprolactinemia) con edades por debajo de los 35 años carecería de sentido y rigor científico, ya que primero habría que tratar el factor femenino (ovario poliquístico) y luego, si no existe un factor masculino asociado, recomendar ciclos de coito dirigido. Además, el realizar ciclos de in vitro en mujeres con ovario poliquístico y resistencia periférica a la insulina resulta en tasas de embarazo más bajas, mayores tasas de aborto espontáneo y un mayor riesgo de desarrollar una diabetes gestacional.

Antes de decidir a hacer ciclos de in vitro, pedir una segunda opinión a vuestro ginecólogo o especialista en infertilidad masculina

Una vez que se ha hecho el diagnóstico y que tanto el factor masculino como el femenino hayan sido tratados de forma satisfactoria (si son subsidiarios de tratamiento), se puede empezar con los tratamientos propiamente dichos de la pareja estéril.

El primer paso o escalón en el tratamiento de la pareja estéril es el *coito dirigido*. Este tratamiento se recomienda en aquellas parejas en las que la edad de la mujer sea inferior a los 35 años y que no exista factor masculino. Es decir, que el REM sea superior a los 5 millones/ml, que el % de formas normales sea $> 4\%$, que el índice teratozoospermico sea $< 1,6$, y que no exista factor femenino aparente. Esto es muy importante que lo tengáis en cuenta ya que os vais a encontrar con clínicas de in vitro donde en cuanto

vean que hay una alteración mínima en el seminograma os van a decir que tenéis que hacer in vitro. El coito dirigido puede hacerse con o sin estimulación de la ovulación, si bien se recomienda esto último. En estas condiciones estaría indicado realizar de 3 a 6 ciclos de coito dirigido que vienen a corresponder a 3 ó 6 ciclos menstruales. Para ello se instruirá a la pareja a que mantengan relaciones durante los días fértiles del ciclo. Estos días fértiles se establecerían en relación al flujo del moco cervical preovulatorio, en el caso del coito dirigido sin estimulación de la ovulación, o por ecografía vaginal si se hace la estimulación. Si no se produce un embarazo después de 3 a 6 ciclos de coito dirigido, y si la pareja así lo desea, se continúa haciendo ciclos de coito dirigido o se pasan a hacer de 3 a 6 ciclos de inseminación intrauterina con semen conyugal (IAC) ó, en su caso, con semen de donante (IAD). Es importante subrayar que a pesar de hacer el coito dirigido siguiendo las pautas indicadas por el ginecólogo, en algunos casos podría tardar 2 ó 3 años en producirse un embarazo. Como indicábamos en el capítulo II, estudios epidemiológicos recientes indican que en parejas donde no existe ni factor masculino ni femenino aparentes y la mujer tiene menos de 35 años, si se espera de 2 a 3 años, existe una alta probabilidad de que se produzca un embarazo de forma natural, siempre y cuando se haya descartado (o en su caso tratado) tanto el factor masculino como el femenino. Es cuestión de tiempo. Es el precio que hay que pagar por esperar a tener hijos después de los 30 años. De hecho no es infrecuente que en parejas que están haciendo in vitro se produzca un embarazo natural entre ciclos de in vitro.

El precio que hay que pagar por aplazar la maternidad hasta después de los 30 años es esperar, siempre y cuando se haya descartado tanto el factor masculino como el femenino

Esto quizás esté relacionado a que la calidad de los espermatozoides y de los óvulos se deteriora con el paso del tiempo. De ahí que haya que esperar un poco más cuando se tienen 30 años. Si a los 20 años el embarazo se suele producir después de 1 año de

relaciones sin protección, entre los 30 y 35 años de edad hay que esperar hasta 3 años. Eso si, siempre y cuando se haya descartado (o en su caso tratado) un posible factor masculino o femenino.

Ahora bien, si después de realizar coito dirigido y/o ciclos de IAC durante 2 ó 3 años no se produce el embarazo, o si la edad de la mujer se aproxima ya a los 35 años, se recomienda entonces hacer tratamientos de in vitro en paralelo con los tratamientos de coito dirigido e IAC.

Es importante recalcar que los tratamientos de coito dirigido e IAC/IAD los podéis hacer en las consultas de vuestros ginecólogos. No tenéis que acudir a clínicas de in vitro para hacer estos tratamientos.

No tenéis que acudir a clínicas de in vitro para hacer el diagnóstico y tratamiento de vuestro problema de infertilidad ni los tratamientos de coito dirigido ó IAC/IAD

De hecho es recomendable que los hagáis con vuestros ginecólogos, ya que tiene la gran ventaja de que ya existe una relación médico-paciente que va a contribuir de forma significativa a que el embarazo se produzca mucho antes. Si vuestro ginecólogo no se dedicase al diagnóstico y tratamiento de la infertilidad, pedirles que os recomiende a algún ginecólogo de confianza que sea experto en reproducción humana.

Se recomienda que el diagnóstico y tratamiento de vuestro problema de infertilidad y los tratamientos de coito dirigido e IAC/IAD los hagáis en la consulta de vuestro ginecólogo en colaboración con el especialista en infertilidad masculina

En parejas donde la edad de la mujer supere los 35 años se recomienda también hacer ciclos de coito dirigido e IAC/IAD. Sin embargo, a diferencia de parejas donde la mujer tiene menos de 35 años, se recomienda empezar a hacer los preparativos para hacer ciclos de in vitro "en paralelo". Si estos los vais a hacer en centros públicos, hacer los trámites necesarios lo antes posible para que en caso de que no se produzca el embarazo

después de hacer los ciclos de coito dirigido ó de IAC/IAD, estéis ya preparados para empezar a hacer ciclos de in vitro en la pública (siempre y cuando las listas de espera en el centro que te corresponda en tu comunidad autónoma sean inferiores a 2 años). De este modo no perdéis tiempo, ya que a partir de los 35 años no se pueden malgastar meses de espera. Si preferís ir a un centro privado, en ese caso, no tenéis que hacer los trámites con tanta antelación, ya que estas clínicas no suelen tener listas de espera de más de un mes.

En parejas donde la edad de la mujer sea superior a los 40 años o exista un fallo ovárico prematuro, se debe recomendar hacer ciclos de donación de ovocitos. Como ya indicamos antes, estos ciclos tendrían que realizarse en centros privados, ya que la gran mayoría de los centros públicos españoles todavía no están realizando ciclos de donación de ovocitos.

CASO 14

Marta y Antonio son una pareja con esterilidad primaria de 1 año de evolución. Marta tiene 28 años y Antonio 31. Dado que no consiguieron un embarazo después de un año de relaciones sin protección, deciden acudir a una clínica de reproducción asistida para consultar su problema de infertilidad. Marta tiene ciclos regulares cada 28 días y nota el flujo del moco cervical preovulatorio. La ecografía vaginal es normal y solicitan unas hormonas basales en día 3 y en día 21 del ciclo. A Antonio le solicitan un seminograma. Los resultados del seminograma indican que tiene un volumen de 3 ml, una concentración de 35 millones/ml, una movilidad $a+b$ del 51% y una morfología por criterios estrictos de Tygerberg del 4% (como habíamos visto antes, se considera una morfología normal un porcentaje de formas normales por encima del 4%). El ginecólogo de la clínica les dice a la pareja que es imposible que puedan tener hijos de

forma natural dado el porcentaje de formas normales que se encuentra en la morfología espermática, y que tienen que hacer ICSI. A Marta y a Antonio se les viene en mundo encima. Esa noche no pegan ojo ninguno de los dos. Después de consultarlo con la almohada, deciden llamar a un centro especializado en el diagnóstico y tratamiento de la infertilidad masculina para ver si el problema de Antonio se puede tratar o no. Acuden a este centro y a Antonio, como es habitual, se le hace una historia clínica, una exploración física y se solicitan hormonas basales. También se solicita un seminograma. Los resultados del seminograma indican que el volumen es de 3,2 ml, la concentración de 58 millones/ml, la movilidad $a+b$ del 60%, y la morfología espermática por criterios estrictos de Tygerberg del 9%. Se les comenta a la pareja que Antonio no tiene factor masculino aparente y se les recomienda hacer ciclos de coito dirigido durante 6 meses. Al cabo de 3 meses, Marta llama al centro para decirles que tiene un sangrado que no es habitual en ella y que está preocupada. El médico del centro, sospechando que pudiera tratarse de una hemorragia implantatoria, le recomienda que vaya a ver a su ginecólogo. Este le solicita un test de embarazo en sangre que le da positivo. Marta está embarazada. Al día siguiente llama al especialista en infertilidad masculina y le pregunta por que en el centro de reproducción asistida solo le solicitaron un seminograma a Antonio y porque no se trata el factor masculino en estos centros. El especialista le dice que eso no ocurre en todos los centros. Hay centros donde si se solicitan dos o más seminogramas y de existir alguna alteración, el paciente sería referido al andrólogo del centro. Por lo tanto, un buen consejo en estos casos sería, antes de ir a centros de reproducción asistida, preguntar siempre si tienen un andrólogo en el centro, pero no sólo para hacer biopsias de testículo, sino para hacer el estudio y en su caso tratar el factor masculino.

Cuando os estéis informando sobre a que clínica de reproducción asistida acudir, preguntar primero si tienen un andrólogo que haga diagnóstico y tratamiento del factor masculino

CAPITULO VII. DIAGNOSTICO GENÉTICO
PREIMPLANTATORIO

QUE ES EL DIAGNOSTICO GENETICO PREIMPLANTATORIO (DGP)

En los últimos años la reproducción asistida ha avanzado a pasos agigantados en la puesta a punto de distintas técnicas que solucionen los diferentes problemas de infertilidad, a los que contribuyen los cambios de hábitos en nuestra vida actual. En estos momentos estas técnicas han ido un poco más allá y nos permiten, no sólo conseguir un embarazo, sino también asegurar el nacimiento de niños sanos. En este sentido, el Diagnóstico Genético Preimplantatorio (DGP) constituye uno de los avances más atractivos y con mayor proyección dentro de la reproducción asistida. Se trata de establecer un diagnóstico de “salud genética” en el embrión antes de ser transferido al útero materno. De esta forma, podremos descartar embriones que presenten alguna alteración genética y transferir exclusivamente los que garantizan una gestación evolutiva con desarrollo de niños normales. Hay embriones que por sus gravísimas alteraciones genéticas nunca llegarán a ser viables y las posibilidades del DGP en este campo son muy amplias. Este es el caso de parejas que pueden conseguir una gestación sin dificultad, pero una vez conseguido el embarazo, éste nunca llega a término y tras sucesivos abortos ven frustrados sus deseos de ser padres. En otros casos, se trata de alteraciones que conducirán al nacimiento de niños con alguna enfermedad grave como el Síndrome de Down; incluso en algunas ocasiones heredadas de sus propios padres como la hemofilia, fibrosis quística, síndrome X-frágil, distrofia muscular de Duchenne, y también parejas portadoras de translocaciones. Otra aplicación importante del DGP consiste en optimizar los resultados de los tratamientos de fecundación in vitro (FIV), especialmente en mujeres de edad avanzada y en aquellos casos en los que no se ha conseguido embarazo tras varios ciclos de FIV.

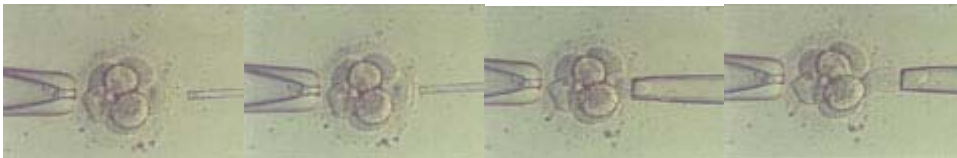
CUANDO APLICAMOS ESTA TÉCNICA

1. En la selección de sexo para evitar enfermedades hereditarias ligadas a los cromosomas sexuales, como el caso de la hemofilia, la distrofia muscular de Duchenne, el síndrome de Lesch-Nyhan y el síndrome del cromosoma X-frágil.
2. Cuando se dan enfermedades monogénicas que dependen de la alteración de un solo gen. Es el caso de la fibrosis quística, anemia falciforme, enfermedad de Huntington.
3. En mujeres de edad avanzada, cuando se quiere evitar un embarazo con síndrome de Down.
4. En parejas con abortos repetidos, donde existen alteraciones cromosómicas de sus embriones.
5. Cuando se dan fallos repetidos de gestación sin ninguna causa aparente.
6. Cuando los padres tienen alguna alteración en sus cromosomas (cariotipo) y se quiere evitar la transmisión a la descendencia.

La principal aportación del DGP, no es tanto la posibilidad de un diagnóstico cromosómico o genético, como el momento en que se obtiene esta información. Hasta no hace demasiado tiempo, la única opción era el diagnóstico prenatal por amniocentesis, en el que tras una gestación espontánea, si se diagnosticaba alguna anomalía, la única opción era la interrupción terapéutica del embarazo. Con el DGP conseguimos anticiparnos al problema, y el diagnóstico se obtiene en un embrión en su tercer día de desarrollo, antes de que haya implantado en el útero materno, evitando así generar embarazos con anomalías cromosómicas o genéticas. Para conseguir unos buenos resultados, es imprescindible disponer de una técnica rápida y eficiente. Esto sólo se puede conseguir gracias a la estrecha colaboración de especialistas en el campo de la reproducción y de la genética humana. ¿Pero en que consiste el DGP?

COMO SE HACE

Todas las células del cuerpo humano, son portadoras en su núcleo del mismo material genético distribuido en una molécula de DNA almacenada en 23 pares de cromosomas. Es lo que constituye el cariotipo de un individuo. Sin embargo, las células sexuales o gametos tienen la mitad de esta información, ya que la unión de un espermatozoide con un óvulo permitirá combinar el número de cromosomas paternos y maternos para crear la información genética del embrión. Algunas horas después de esta fusión, el embrión comienza a dividirse y cada una de las células resultantes contiene ya toda su herencia genética. A partir de este momento, tendremos en nuestras manos la posibilidad de analizar una de esas células, que será reflejo de la información del futuro individuo. Es obvio, que el primer requisito para poder realizar la técnica es disponer de un determinado número de embriones para poder realizar el análisis. Por tanto, es necesario estar dentro de un programa de FIV, independientemente del estado de fertilidad de la pareja.



Una vez en el laboratorio se facilita la unión del óvulo con el espermatozoide y se dejan desarrollarse durante dos días, etapa en que el embrión alcanza entre seis u ocho células (embrión de día 3). Es el momento de realizar la biopsia embrionaria. Para ello, se realiza un pequeño orificio en la cubierta que rodea al embrión por el que se aspirarán una o dos células, preferiblemente dos. Una vez extraídas las células, éstas serán procesadas para el estudio genético, que nos orientará sobre el estado del embrión. A partir de este momento nuestro material de trabajo serán las células de las que obtendremos toda la información. Para ello disponemos actualmente de dos técnicas que en un máximo de 48 horas nos proporcionan el análisis que necesitamos. La primera es

la hibridación “in situ” fluorescente (FISH), en la que aplicamos unas sondas marcadas con fluorescencia que van dirigidas específicamente a una determinada secuencia de DNA, lo que nos permite detectar alteraciones numéricas o estructurales de los cromosomas a los que van dirigidos estas sondas. Pero también, nos podemos encontrar en el DNA con mutaciones puntuales, causa de enfermedades como la hemofilia, síndrome del X-frágil, anemia falciforme, etc. En estos casos utilizamos una segunda técnica, reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que consigue amplificar miles de veces ese gen y nos permitirá valorar la presencia o ausencia de la mutación que buscamos. En el transcurso del estudio genético los embriones continúan su desarrollo in vitro en el laboratorio y en el 5º día, los embriones diagnosticados como normales y que han evolucionado adecuadamente son transferidos al útero. Y ya sólo nos queda esperar 9 días más para realizar la prueba de embarazo. Eso sí, una vez conseguida la gestación, los especialistas aconsejan realizar amniocentesis (en el segundo trimestre del embarazo), para obtener una información más completa, ya que el DGP siempre va orientado al análisis concreto de una anomalía específica.

El DGP va a suponer un coste adicional de 2.500 € a 6.000 €, dependiendo del tipo de estudio, del número de sondas que se vayan a realizar o de si se va a hacer o no análisis por PCR. Así por ejemplo, el coste de un DGP para selección de sexo en el caso de enfermedades genéticas ligadas al sexo va a ser de unos 2.500 €. En el caso del diagnóstico de enfermedades monogénicas por técnicas de PCR los costos podrían ascender a 6.000 €.

Por último, sólo reseñar que este campo está en constante evolución y directamente ligado a los avances genéticos. El conocimiento del genoma humano permitirá identificar la mayoría de enfermedades y de este modo detectar la enfermedad de forma precoz.

CASO 15

Mónica y Esteban tienen un problema de infertilidad primaria de 6 años de evolución. En los últimos 2 años tuvieron 3 embarazos que acabaron en aborto espontáneo. Mónica tiene 39 años y Esteban 42. Deciden acudir a su ginecólogo para consultar su problema de infertilidad. Este solicita unas pruebas complementarias para descartar causas comunes de abortos de repetición. Solicita a Mónica unas serologías para la rubeola, lues y citomegalovirus, anticuerpos antifosfolípido, hormonas tiroideas, progesterona y prolactina en día 21 del ciclo, una biopsia de endometrio, una histerosalpingografía y un cariotipo a ambos. Las pruebas complementarias son normales. Este les explica que probablemente el problema se deba a problemas cromosómicos en los óvulos de Mónica y quizás también en los espermatozoides de Esteban y les recomienda acudir a una clínica de reproducción asistida en Madrid. En esta clínica les proponen hacer ciclos de ICSI con diagnóstico genético preimplantatorio (DGP) con siete sondas para seleccionar aquellos embriones que tengan un complemento cromosómico normal de acuerdo a los cromosomas estudiados. Mónica y Esteban deciden hacer ICSI con DGP y obtienen 6 embriones en día 3. Se hace la biopsia embrionaria y de los 6 embriones, 3 tienen los cromosomas estudiados normales. Se transfieren los 3 embriones. Al cabo de 2 semanas Mónica se hace el test de embarazo que da negativo. Monica y esteban estan muy decepcionados y deciden repetir de nuevo un ciclo de ICSI con DGP. Se transfieren 2 embriones normales y tampoco se queda embarazada. Deciden tomarse un descanso y al cabo de 6 meses a Monica se le retrasa la regla. Acude a su ginecólogo y este le solicita un test de β -hCG en sangre que da positivo. Mónica está embarazada.

CAPITULO VIII. LA ADOPCIÓN

LA ADOPCIÓN

En relación a la adopción hay que distinguir dos tipos principales que hoy en día ya están disponibles en España:

1. La adopción de embriones existentes en bancos de embriones en clínicas de reproducción españolas.
2. La adopción de niños/niñas en España y otros países.

ADOPCIÓN DE EMBRIONES

En relación a la adopción de embriones, el objetivo es que estos embriones que están congelados puedan vivir y encontrar una madre, en vez de cederlos a la investigación. Se calcula que en España hay un total de 80.000 embriones congelados, sobrantes de parejas que se han sometido a técnicas de fecundación in vitro. La Ley de Reproducción Asistida establece cuatro posibles destinos para estos embriones.

Hay la posibilidad de que puedan donarse a otras mujeres que los necesitan, implantarlos más adelante a la propia madre biológica, destruirlos o donarlos para la investigación científica, aprovechando la apertura de los dos centros de investigación con células madre. No obstante, hay muchas parejas que no responden y dejan a manos de la clínica el destino de sus embriones. Así, en algunas clínicas de reproducción asistida, sólo el 6% de parejas consultadas quiere destinarlos a la investigación, el 2,6% opta por destruirlos, mientras que el 61,7% no sabe o no contesta. Estos últimos no se deciden y muchos llaman a las clínicas pidiendo que sean los propios ginecólogos quienes decidan qué hacer con sus embriones porque tienen miedo a que sus hijos se encuentren con hermanos, críticas del entorno o temor a arrepentirse.

QUIEN PUEDE ADOPTAR

Pueden acceder a este programa mujeres mayores de edad con plena salud mental y física que estén en edad biológica para tener hijos. En principio, la edad límite de las mujeres para poder acceder a este programa de adopción es de 45 años, aunque hasta los 50 si hay una valoración médica previa y un ginecólogo que se vea capaz de llevar adelante el embarazo también se puede estudiar el caso.

El tratamiento previo para recibir el implante de embriones --de uno a tres máximo-- es relativamente sencillo e indoloro. La mujer sólo debe aplicarse unos parches en la piel y unos óvulos de progesterona para preparar el útero.

Posteriormente, se le transfiere el embrión en el cuello del útero a través de un procedimiento que no requiere ingreso hospitalario y al cabo de 14 días se le realiza la prueba del embarazo para conocer si está esperando un hijo.

Mediante esta técnica, cuyo coste es de 2.550 euros, la posibilidad de que la mujer pueda conseguir un embarazo es del 35%, aunque el éxito, en este caso, podría ser superior, ya que algunas de las madres adoptantes puede que no tengan problemas de esterilidad.

EVITAR ENCUENTROS ENTRE HERMANOS

Los 1.700 embriones congelados que se ofrecerán en adopción son de tamaño microscópico y están dispuestos en contenedores de nitrógeno líquido a -196°C.

Algunos de ellos fueron concebidos hace 15 años.

Para evitar futuros encuentros entre hermanos, las clínicas deberán diseñar un sistema de asignación que prevea que los embriones cambien de autonomía o de país.

Los padres que opten por someterse a esta técnica no deben realizar los trámites oficiales de adopción, ya que sólo será necesario firmar un documento de

consentimiento informado, que deberán firmar los dos cónyuges en caso de estar casados.

CASO 16

Mercedes y Luis tienen un problema de esterilidad primaria de 7 años de evolución. Mercedes tiene 41 años y Luis 43. Mercedes tiene ciclos regulares cada 28 días y una progesterona en día 21 e histerosalpingografía normales. Luis tiene una criptozoospermia (0,5 millones/ml) que no responde al tratamiento médico. Se les recomienda hacer ciclos de in vitro pero dada la posibilidad de que Luis sea portador de algún problema genético, deciden hacer ciclos de inseminación intrauterina con semen de donante (IAD). Después de realizar 6 ciclos de IAD Mercedes todavía no está embarazada. Deciden acudir de nuevo al ginecólogo para ver cual debería ser el siguiente paso a seguir. Este les explica que si bien el siguiente paso debería ser hacer in vitro, dada la edad de Mercedes, las posibilidades de embarazo están alrededor del 5%. Después de discutirlo, Mercedes y Luis deciden inclinarse por la adopción. Su razonamiento es que dada la edad de Mercedes, los posibles problemas genéticos que pudieran portar los espermatozoides de Luis y las bajas tasas de embarazo en in vitro, les compensa más gastarse 12.000 euros en una adopción de un niño/niña en China, que gastarse la misma cantidad haciendo únicamente dos ciclos de in vitro sin ninguna garantía de tener un embarazo viable a término. Mercedes y Luis, consiguen adoptar una niña china de un año de edad después de dos años de trámites.

ADOPCIÓN DE NIÑOS

Si quieres adoptar un niño en España debes armarte de paciencia. Hoy por hoy es muy difícil que el proceso completo concluya antes de 7 u 8 años. Fue el caso de Merche y Juan Ramón, padres adoptivos de un niño que acaba de cumplir 5 años, que tuvieron

que aguantar siete largos años de espera. “Sabíamos que había que tener mucha calma y no desesperarse, lo sabíamos sí, pero luego está el día a día durante 7 años interminables”, recuerda Merche. “Yo, desde luego, no volveré a pasar por una situación así”, comenta absolutamente convencido Juan Ramón. “De hecho, queremos tener otro niño y esta vez nos vamos al extranjero a por él”, añade. El próximo hijo de este matrimonio será de nacionalidad china y esperan que sea como Marta, su anterior retoño, un recién nacido. “Nuestra hija solo tenía cinco días de vida cuando la adoptamos”, comentan ambos.

LA ADOPCIÓN PASO A PASO

El caso de Merche y Juan Ramón no es una excepción. Aunque hayan pasado algunos años las cosas siguen hoy igual. Y los trámites son los mismos. Así las cosas, si tú y tu pareja estáis decididos a adoptar a un niño de nuestro país estos son los trámites que debéis superar:

Lo primero es presentar una solicitud en el Registro de Adopciones de vuestra comunidad autónoma. Posteriormente, pasareis a una lista de espera para su valoración. Después, se celebran entrevistas y se realizan varias visitas a vuestro domicilio. Las autoridades estudian los citados informes hasta que decidan conceder o rechazar la idoneidad de los solicitantes. Una vez valorados y reconocidos como idóneos para la adopción, pasarán a una lista de selección, a los efectos de proponer la asignación de un menor, formalizándose el Acogimiento Familiar preadoptivo. Se inicia el procedimiento de acogimiento del menor en el domicilio familiar y posteriormente se presenta la propuesta de adopción por la entidad pública. Finalmente, el juez, previa valoración de la documentación e informe del fiscal, dictará auto de adopción y realizará la inscripción en el Registro Civil, a los efectos de modificar los apellidos del niño.

CUALES SON LOS REQUISITOS

1. Ser mayores de 25 años (basta que uno de ellos haya alcanzado dicha edad).
2. Que la diferencia máxima de edad entre adoptado y adoptante no sea superior a 40 años (se hace la media de edad en caso de pareja).
3. Que el medio familiar reúna las condiciones adecuadas para la atención del menor respecto a su salud física y psíquica (situación socio-económica, habitabilidad de la vivienda, disponibilidad de tiempo mínimo para su educación).
4. En el caso de cónyuges o personas que convivan habitualmente de hecho, que exista una relación estable y positiva. (Se valora una convivencia mínima de 2 años).
5. Que existan motivaciones y actitudes adecuadas para la adopción.

LA ADOPCIÓN INTERNACIONAL

Merche y Juan Ramón han iniciado los trámites para adoptar una niña china. Calculan que tendrán que desembolsar unos 12.000 €. En esta suma se incluyen el viaje y la estancia de un par de semanas en el país oriental y los gastos que generan los trámites burocráticos. Sólo la tramitación del expediente a favor del Centro de Adopciones de China sale por unos 600 €, a lo que hay que añadir 300 € más en concepto de traducción y verificación de dicho expediente. Además, hay otro obstáculo más: es imprescindible abandonar los puestos de trabajo durante quince días al menos. Y eso también cuesta dinero. Los pasos que han dado son los siguientes:

1. Presentar la solicitud de adopción en los Servicios de Protección de Menores de la Comunidad Autónoma, en este caso Madrid.
2. Realizar las correspondientes entrevistas para conocer la situación familiar, laboral y médica, el entorno social y los motivos que les animan a adoptar a un niño extranjero.
3. Después, un Comité Técnico de Evaluación emite un Certificado de Idoneidad de los demandantes. Sin este documento la adopción no es posible.

A partir de ese momento, se inicia la tramitación del expediente de adopción, que corre a cargo de una ECAI (Entidad Colaboradora de Adopción Internacional), organismo mediador sin ánimo de lucro. A partir de este momento, corresponde a los organismos oficiales del país de origen del niño tomar las riendas de la adopción: los requisitos a cumplir, la estancia mínima para conocer y relacionarse con el pequeño, la documentación que deben aportar los posibles padres y el dinero que hay que pagar por el trámite de la adopción.

**CAPITULO IX. ASPECTOS PSICOLÓGICOS DE LA
ESTERILIDAD**

IMPACTO DE LA INFERTILIDAD EN EL BIENESTAR PSICOLOGICO

La infertilidad puede llegar a causar una de las crisis mas profundas que una pareja pueda experimentar en su vida. La imposibilidad de concebir un hijo evoca sentimientos de pérdida. El tener que tomar multitud de decisiones y la incertidumbre que la infertilidad supone puede llegar a generar una gran ansiedad y estrés emocional en la mayoría de las parejas. Si os sentís con ansiedad, deprimidos, fuera de control ó aislados, no estáis solos.

REACCIONES ANTE LA INFERTILIDAD

Que se siente cuando se descubre que se tiene un problema de infertilidad

Es difícil hacerse una idea de lo que se siente cuando se tiene un problema de infertilidad. Es algo desconocido e inesperado con lo que nos podemos encontrar. Para enfrentarnos a esta *nueva realidad* necesitamos fortaleceros psíquicamente y prepararos para las emociones que vais a experimentar. En la mayoría de los casos, la infertilidad no se diagnostica hasta después de uno o dos años de relaciones sin protección. Por lo tanto, podéis haber ya sospechado que tenéis un problema de infertilidad antes de que os lo confirme el especialista correspondiente: el especialista en infertilidad masculina en caso de factor masculino, y el ginecólogo en el caso de factor femenino. Para muchas parejas la infertilidad es muy difícil de aceptar, y muchas de ellas responden con *sentimientos de incredulidad*. Estos sentimientos duran generalmente poco tiempo, y no son emocionalmente perjudiciales cuando se reconocen y se intentan asumir y controlar.

Que tipo de emociones suscita la infertilidad

Uno de los sentimientos que la infertilidad suscita en una pareja es *la negación*. Podéis pensar que no es posible que esto os esté pasando a vosotros y que en vez de afrontar la infertilidad, optéis por negar o no querer reconocer que existe un problema. En cualquier caso, esta fase es útil para adaptaros a vuestra nueva realidad y esforzaros en

intentar resolver vuestro problema de infertilidad. La negación sólo es perjudicial cuando se prolonga excesivamente en el tiempo y si de alguna forma impide aceptar esta nueva realidad.

Otro sentimiento con el que os podéis encontrar es el *de culpa*. Cuando intentéis reflexionar sobre el por qué de vuestra infertilidad, puede que penséis que vuestro pasado sea la causa del problema. Así por ejemplo, algunas parejas piensan que su problema de infertilidad es un castigo por algo "malo" que han hecho en el pasado. Frecuentemente el miembro infértil se siente responsable de privar a su pareja fértil de poder tener hijos. Las parejas pueden culparse mutuamente por su incapacidad para concebir, especialmente cuándo sólo uno de los dos es infértil. Tanto tú como tu pareja vais a responder de forma diferente a los aspectos emocionales que genera la infertilidad. Uno de vosotros puede pensar que el otro es "el culpable" de no poder tener hijos.

Una de las emociones más características en parejas de infertilidad es *la ansiedad*. Cualquier situación nueva que se plantea o ante la que no se encuentra solución va a provocar ansiedad en el ser humano. Generará más ansiedad en función de la interpretación que se haga de esta situación y de la percepción que la persona tenga de como poder resolverla. Entre dos personas que tengan el mismo problema de infertilidad y con parecidos recursos, generará más ansiedad aquella que crea que su problema tiene difícil o ninguna solución.

Otra de las emociones características en parejas de infertilidad es *la depresión*. El número de pérdidas asociadas a la infertilidad hace de la depresión una respuesta común. Además de la ocasión perdida de poder tener un hijo/a, la infertilidad representa la pérdida de una ilusión y la de una relación que deberíais haber tenido con un hijo/a.

Las dificultades con estas pérdidas pueden incrementar debido a que los amigos y familiares generalmente subestiman el impacto emocional de la esterilidad.

La depresión a su vez genera *desesperanza*. La desesperanza va relacionada con la depresión y generalmente viene de los altibajos emocionales producidos por la infertilidad y su tratamiento. Seguramente os sentiréis más expectantes durante la segunda mitad del ciclo de tratamiento y que estéis esperando a ver lo que sucede. Pero si no se produce el embarazo, viene la desesperanza y los pensamientos de que nunca te vas a quedar embarazada.

Y por último, cabe destacar el sentimiento de *pérdida de control*. Tú y tu pareja probablemente habréis planificado vuestras vidas pensando en crear una familia.

Habréis utilizado métodos anticonceptivos durante años tratando de estabilizar vuestra situación económica antes de tener hijos. El descubrir que sois infértiles desmonta estos sentimientos de control. Durante el tratamiento, quizá dejéis de un lado otros aspectos importantes de vuestras vidas. Esto puede incluir el posponer una mudanza, cambiar de trabajo o establecer otras relaciones. Sin embargo, esto puede ser contraproducente.

Cuantas más cosas dejéis, menos sensación de control tendréis. Mantener la mente ocupada en otras cosas. Esto os va a ayudar mucho.

COMO ENFRENTAROS A LA INFERTILIDAD

El estrés que genera la infertilidad es a veces difícil de abordar. Sin embargo, existen muchos resortes en los que apoyaros, muchas "asas" psíquicas a las que agarraros, que os pueden ayudar a disminuir el dolor que el estrés genera. Primero, ambos debéis reconocer que tenéis diferentes sentimientos y formas de reaccionar. Si esperas que tu pareja responda de cierta manera, que no se corresponde con la realidad, te provocará estrés emocional. Ambos deberéis informaros sobre la infertilidad y su tratamiento. A medida que vayáis experimentando las diferentes opciones de tratamiento y estados

emocionales, podréis anticiparos a los momentos en los que vais a tener dificultades. Después, como pareja, podréis planear hacerlo más fácil y llevadero; hablar sobre vuestros sentimientos acerca de la infertilidad y su tratamiento. Ver si vuestras expectativas sobre el otro respondan a la realidad y si estáis dispuestos a aceptar diferentes opiniones de vuestra pareja. El compartir vuestros sentimientos es esencial a la hora de enfrentaros a los aspectos emocionales de la infertilidad. Aunque la familia y amigos no acaben de entender lo que la infertilidad significa y en ocasiones hagan comentarios carentes de tacto, tenemos que ser comprensivos y no aumentar nuestros sentimientos de aislamiento que podrían llevarnos a la depresión y a la soledad. Como se indicaba antes, puede que tú y tu pareja no manejeis vuestro problema de infertilidad y los sentimientos que esta evoca de la misma forma. Cuando estéis estresados, estas diferencias, ya sean pequeñas o grandes, pueden amplificarse. Muchas parejas tratan de seguir el mismo proceso para manejar las situaciones y puede producirse frustración y rabia cuando uno de los miembros de la pareja no siente lo mismo que el otro. La mejor forma de que esto no ocurra es entender a vuestra pareja y cuán diferente puede ser su manera de afrontar la infertilidad. Los sentimientos pueden ser los mismos, pero la forma de manejarlos puede ser diferente. Hablar el uno con el otro y comparar vuestra visión de vuestro problema de infertilidad. Esto os ayudará a encontrar *una mejor comunicación* entre vosotros.

EVITAR CIERTAS SITUACIONES

Tratar de evitar el participar en actividades que no os hagan sentir bien. Por ejemplo, en lugar de cuidar de un niño, pensar en hacer algo diferente que os genere menos ansiedad y depresión. Si todavía no estais preparados para ello, evitar formar parte de conversaciones centradas en el embarazo o en los niños, ya que inevitablemente tendréis amigas embarazadas durante vuestro tratamiento de infertilidad. Las vacaciones y

reuniones familiares pueden suponer un estrés adicional ya que os recuerdan que el tiempo pasa y todavía no tenéis niños. Recordar que estáis haciendo todo lo posible por conseguirlo. Mencionábamos antes de que el precio que hay que pagar por aplazar la maternidad hasta después de los 30 años es esperar y no desesperar.

El precio que hay que pagar por aplazar la maternidad hasta después de los 30 años es esperar y no desesperar

Otra dificultad la pueden constituir las visitas a la consulta de tu ginecólogo o a tu especialista en infertilidad masculina. Veréis mujeres embarazadas en la consulta y os tendréis que enfrentar a resultados negativos en las pruebas de embarazo. Tú y su pareja os plantearéis la posibilidad de abandonar el tratamiento. Generalmente, muchas mujeres estériles viven el comienzo de cada ciclo menstrual como un suceso traumático desde el momento que indica que no hay embarazo después de un mes de esperanza y la necesidad de empezar de nuevo otra vez. Curiosamente, a veces las parejas se sienten mucho más aliviadas después de haber pasado esos días de espera, aunque no se queden embarazadas. Es aconsejable también hablar con parejas que hayan experimentado las mismas emociones. Preguntar como lo llevaron. Que hicieron de diferente que vosotros. Una de las cuestiones más difíciles de resolver en cuanto al tratamiento de la infertilidad es si continuar o no el tratamiento. Es posible que tanto tú como tu pareja os preguntéis a veces ¿cuándo y cómo sabremos que hemos hecho todo lo que podríamos haber hecho y cómo sabemos si es el momento de abandonar o no? Existen varias razones por las que las parejas de infertilidad tienen dificultades para responder a estas preguntas. Parece que siempre hay una nueva opinión médica ofreciendo nuevas esperanzas y oportunidades. Pedirle información sobre esas posibilidades y planificar conjuntamente un plan de tratamiento y cuándo será aconsejable terminarlo. Si estáis considerando el acabar el tratamiento, podéis encontraros que uno quiera finalizarlo antes que el otro. Llegado a este punto, recordar que es perfectamente natural el que no coincidáis

exactamente en el mismo momento ya que están dentro de un proceso complejo y cambiante como es la esterilidad y su tratamiento. Si os encontráis ante la decisión de finalizar el tratamiento de infertilidad, pero no estáis seguros de como finalizarlo, hay pasos que os pueden ayudar a determinar que es lo mejor para vosotros. Es muy positivo el considerar establecer un tiempo límite. Podéis decidir si dejarlo para el siguiente año o hasta vuestro próximo cumpleaños. Es bueno también que os toméis unas pequeñas vacaciones, así podréis pensar mejor si es el momento de continuar de nuevo el tratamiento o de finalizarlo. Tratar de hablar con otras personas que han abandonado, podrían ayudaros con su decisión. Preguntarles como tomaron la decisión y como se sintieron. También puede seros muy esperanzadora y tranquilizante la ayuda profesional de un psicólogo.

Finalmente, aceptar que la infertilidad es algo natural; que forma parte de vosotros mismos. La adopción, la inseminación con semen de donante y la donación de óvulos pueden hacer que tengáis hijos, pero no solucionan el problema de infertilidad. Sin embargo, se puede vivir felizmente y descubrir esa satisfacción que da tener un hijo mediante otras vías.

ASUMIR EL CONTROL DE VUESTRO PROBLEMA DE INFERTILIDAD

Las parejas con problemas de infertilidad a menudo manifiestan que no controlan su situación. Que su problema de infertilidad los controla a ellos. Los sentimientos de ansiedad y depresión son algunos de los "compañeros de viaje" más asiduos de las parejas de infertilidad. Para eliminar o contrarrestar estos sentimientos negativos es necesario que asumáis el control de vuestro tratamiento y entendáis el impacto que la infertilidad puede tener en vosotros. Para intentar controlar vuestras emociones, hay ciertas medidas que se pueden tomar. En primer lugar, intentar conoceros a vosotros mismos. Haciendo esto, sentiréis un mayor control y seréis capaces de entender mejor

las pruebas a las que os están sometiendo. Leer sobre el diagnóstico y tratamiento de la infertilidad y discutir vuestras ideas y opiniones con vuestros especialistas y con todos aquellos que están tratando vuestro problema de infertilidad, por ejemplo, las enfermeras pueden ayudaros emocionalmente, así como médicamente. Durante el tratamiento, necesitáis conocer vuestros propios límites. Decidir cuando vais a finalizar el tratamiento y qué tratamientos probaréis. Si la terapia médica os supone un gran estrés, considerar tomaros un descanso. Pequeñas cosas que podéis hacer por vosotros mismos producirán un gran cambio en el manejo del tratamiento de vuestro problema de infertilidad. Prepara una noche especial, y comparte tus pensamientos y sentimientos con tu pareja. Tú y su pareja debéis querer tener un soporte, es bueno en este sentido el tener contacto con gente que esté pasando por el mismo problema. Es bueno también el estar informado sobre la infertilidad, de este modo podréis compartir la información con amigos y familiares, quienes en ocasiones no parecen entender el estrés y la presión que este problema conlleva. El abordar las tareas difíciles paso a paso ayuda a reducir la sensación de agobio que se pueda sentir. El fraccionar vuestro problema de infertilidad en sus diferentes componentes puede facilitar la reducción del estrés que puede producir en un individuo o en la vida de la pareja. Otra de las claves importantes para asumir el control de vuestro problema de infertilidad es la comunicación. La comunicación requiere que entendáis lo que el equipo médico os está diciendo sobre vuestro problema de infertilidad y que os sintáis cómodos al preguntar.

INFORMAROS BIEN

Tras varios meses de pruebas diagnósticas e identificación de vuestro problema de infertilidad, podéis estar iniciando vuestro primer tratamiento de infertilidad como el *coito dirigido* o haber pasado ya por algún *ciclo de reproducción asistida*. En general, vuestro ginecólogo o especialista en infertilidad masculina pueden emplear términos

que probablemente os eran desconocidos hasta ahora. No dudéis en preguntar todo aquello que necesitéis saber sobre la medicación o sobre la técnica que en concreto os interese. Vuestro ginecólogo o especialista en infertilidad masculina puede facilitaros documentación que os puede ayudar a informaros mejor sobre las diferentes pruebas complementarias, las técnicas de reproducción asistida que desconocíais hasta ahora o los medicamentos que os van a administrar. Probablemente os ayudará el compartir cada paso del tratamiento con vuestra pareja. Asistir a las pruebas, visitas y demás pasos del tratamiento acompañado/a de vuestra pareja a amigos o familiares os puede ayudar a sentiros mejor. En ocasiones no es posible que vuestra pareja acuda con vosotros porque está trabajando u ocupada en otra actividad. Pide a algún amigo o familiar que os acompañen. Es bueno entablar relación con otras parejas que se hallen en vuestra misma situación. Ellas podrán informarte y acompañarte. Hay personas que sienten temor o dificultad para desenvolverse en un medio que les es bastante desconocido, como es el mundo sanitario. Recordar que el equipo de profesionales que os atienden pretende los mismos objetivos que vosotros. Ayudarlos mediante la expresión de vuestras vivencias, de vuestras preguntas o temores para que ellos puedan facilitaros las respuestas adecuadas. Algunas veces puede existir un temor irracional a alguna técnica en concreto (los pinchazos, la anestesia, la exploración ginecológica, la ecografía, el seminograma, etc.). No dudéis en explicarlo, existen técnicas sencillas para perder estos temores y facilitar el tratamiento.

COMO OS PUEDE AFECTAR LA INFERTILIDAD

Cada miembro de la pareja puede responder a la infertilidad de forma diferente. Estas respuestas individuales dependen de la personalidad, de la naturaleza del problema y de la relación de cada pareja. Puedes sentirte esperanzada/o y optimista mientras tu pareja está desesperada y triste. También hay algunas diferencias por sexos: para los hombres

el ser infértil es menos crucial para su autoestima e identidad, mientras que las mujeres pueden llegar a plantearse muchas dudas sobre su papel en la vida.

A veces el instinto de protección hacia tu pareja puede interferir con tu habilidad o capacidad para discutir los acontecimientos y los sentimientos. La dificultad para comunicarte puede aumentar durante un tratamiento para la esterilidad. A veces, con el resultado de una nueva prueba o cuando el tiempo apremia, la confusión ocurrirá cuando la toma de decisiones cambie de dirección abruptamente.

La comunicación de pareja puede cambiar la manera de enfrentarse a la esterilidad y el tratamiento. Algunas veces, los sentimientos de uno de los dos no llegan al otro. Cuando uno se guarda emociones y no las comparte, quizá con la intención de proteger al otro de sentimientos dolorosos, pueden incrementar algunos sentimientos como la angustia, culpa y más tensión en la relación de pareja.

Manejar el impacto emocional de la infertilidad es también difícil para los hombres ya que no están acostumbrados a hablar de este tipo de cosas. Consecuentemente, es muy importante que discutáis vuestras respuestas emocionales y así no tener falsas expectativas del comportamiento del otro. El conocer otros casos es esperanzador ya que se pueden ver esas diferencias entre sexos, gente que ha pasado por la misma experiencia puede darle buenos consejos para afrontar sus emociones.

CUANDO ACUDIR AL ESPECIALISTA

Es recomendable que acudáis a un psicólogo si os encontráis deprimidos, o si tenéis altibajos emocionales que parecen deberse al tratamiento. El apoyo psicológico puede ayudaros a evaluar vuestros sentimientos, determinar vuestras prioridades y mejorar vuestra capacidad de enfrentaros a vuestro problema de infertilidad.

Hay algunos signos que alertan claramente de una depresión o de un cuadro de ansiedad. Si os encontráis constantemente tristes, desesperados, con un rendimiento

bajo o inadecuado, la ayuda profesional podría ser muy útil. Otro signo que puede indicar la necesidad de ayuda profesional es la falta de motivación, la disminución de actividades sociales, el aislamiento, el estar demasiado sensible, vulnerable, sentirse culpable o incluso tener pensamientos suicidas.

Además de los signos emocionales de la depresión y la ansiedad, existen otros signos biológicos y físicos que se deben vigilar. Por ejemplo, si estáis teniendo dificultad para dormir o bien os despertáis muy temprano sin poder volver a dormir, puede que se deba a un estado depresivo. Otros signos son la pérdida del apetito, pérdida del deseo sexual y fatiga. Deberías buscar ayuda también si la comunicación con tu pareja acerca de la infertilidad y su tratamiento es difícil, o si lo estáis afrontando con excesiva angustia o resentimiento.

CAPITULO X. PREVENCION DE LA ESTERILIDAD

PREVENCIÓN DE LA ESTERILIDAD

Las decisiones que toméis ahora pueden tener un impacto importante sobre vuestra fertilidad en el futuro. Como ya se indicó anteriormente, una de cada seis parejas en edad reproductiva presenta problemas de infertilidad. Muchos de estos problemas podrían haber sido evitados o prevenidos.

NO POSPONER EL EMBARAZO MAS ALLÁ DE LOS 35 AÑOS

La calidad de los óvulos en la mujer disminuye de forma significativa a partir de los 35 años, y drásticamente después de los 40. En el caso del hombre, la calidad de los espermatozoides disminuye a partir de los 45 años. En general, cuando la edad de la mujer es superior a los 40 años, la fecundación in vitro con óvulos de donante es quizás la opción más viable, si bien esto hay que valorarlo de forma individual. Se sabe que a partir de los 35 años aumenta el número de anomalías cromosómicas o aneuploidías en los óvulos y que esto se hace más patente a partir de los 40 años. El endometrio también se deteriora con la edad y se hace menos receptivo, menos apto para recibir a los embriones y permitir su implantación o anidación y el desarrollo normal del embarazo. Todo esto causa (i) menor tasa de embarazo; (ii) mayor tasa de abortos; y (iii) mayor tasa de niños nacidos con anomalías cromosómicas como el síndrome de Down, trisomía 18, trisomía 13 y alteraciones de los cromosomas sexuales X y Y, que en mujeres jóvenes menores de 40 años. En el caso del hombre, científicos de la Universidad de California analizaron el semen de 100 hombres y descubrieron que la concentración y la movilidad espermáticas disminuyen 0,7 % cada año (Eskenazi 2003, Wyrobek 2003). Biólogos de la Universidad de Washington en Seattle encontraron que el daño al material genético de los espermatozoides aumenta con la edad, y esto se ha asociado con una mayor frecuencia de abortos y de anomalías genéticas (Singh et al., 2003). Así que, si lleváis de 12 a 15 meses buscando un bebé, tenéis mas de 35 años y

no habéis conseguido un embarazo, debéis acudir al ginecólogo o al especialista en infertilidad masculina lo antes posible.

NO ABUSAR DEL CONSUMO DE ALCOHOL

El consumo excesivo de alcohol en adolescentes ha sido asociado con una disminución de la fertilidad y esto parece estar relacionado con el estrés oxidativo y la inducción de muerte celular programada (también llamada apoptosis) en las células germinales progenitoras de los espermatozoides (Emanuele et al., 2001). Se ha demostrado que los testículos de ratas alimentadas con una dieta rica en alcohol tienen un mayor grado de fragmentación de DNA comparado con ratas alimentadas con una dieta normal. Se vió que el alcohol aumenta el grado de muerte celular programada tanto en espermatogonias como en espermatoцитos primarios (Zhu et al., 2001). Esto va a hacer que se produzcan menos espermatozoides y de peor calidad.

EVITAR EL CONSUMO DE DROGAS

Existen una serie de drogas que producen efectos nocivos a nivel del testículo (Nudell et al., 2002). Entre estas drogas se encuentran la marihuana, la cocaína y los esteroides anabólicos. El consumo de estas drogas conlleva a una disminución en la cantidad y calidad de los espermatozoides e incluso a la azoospermia como en el caso de los esteroides anabólicos. También se debe evitar el uso de medicamentos como los bloqueantes de los canales del calcio para la hipertensión arterial (Hershlag et al., 1995).

DEJAR DE FUMAR

Se ha demostrado que el tabaco disminuye el grado de fertilidad tanto en hombres como en mujeres (Sepaniak et al, 2004, PC-ASRM, 2004). El consumo de tabaco se ha asociado con una reducción en el número de espermatozoides y la movilidad espermática (Kunzle et al., 2003), un aumento en el estrés oxidativo (Saleh et al., 2002), y un aumento en la fragmentación del DNA espermático (Fraga et al.; 1991, 1996).

Como ya se indicó anteriormente, la movilidad espermática es importante para que los espermatozoides puedan autopropulsarse y llegar al lugar donde se encuentra el óvulo y también para poder penetrarlo y fecundarlo.

La nicotina y otras sustancias químicas pueden dañar la capacidad del ovario para formar estrógenos, y además pueden causar anomalías genéticas en los óvulos. Algunos de estos efectos pueden ser reversibles, al dejar de fumar. Estudios recientes han demostrado que el 13% de las causas de esterilidad femenina es causado por el consumo de cigarrillos.

MANTENER UN PESO SALUDABLE

En mujeres, tanto el sobrepeso como tener menos del 17 % de grasa corporal pueden afectar la ovulación. De hecho una reducción ponderal del 5% al 10% en mujeres con sobrepeso puede inducir la ovulación espontánea y regularizar los ciclos en mujeres con ovario poliquístico y resistencia periférica a la insulina (Kiddy et al., 1992). En www.unifertes.com puedes encontrar una calculadora de peso, que te indicará si tienes sobrepeso que pueda afectar tu fertilidad. Si tienes menstruaciones irregulares o bien ovulas con menor frecuencia que las mujeres normales debes acudir a tu ginecólogo lo antes posible. Si no hay ovulación, no hay óvulo y no puede haber fecundación ni embarazo. En hombres, se ha demostrado que la obesidad está asociada con baja concentración y movilidad de los espermatozoides.

EVITAR LAS INFECCIONES

Debéis evitar el tener infecciones de transmisión sexual. La más común de ellas, la infección causada por *Chlamydia trachomatis*, suele ser asintomática y puede permanecer durante 20 años en el tracto femenino y producir obstrucción de las trompas, impidiendo el paso de los espermatozoides al sitio de la fecundación (Peipert 2003). Si bien el examen para determinar *Chlamydia* no se hace durante el examen

anual de rutina ginecológico, es recomendable hacerlo. Infecciones causadas por *Ureaplasma urealyticum* pueden afectar la morfología y la movilidad de los espermatozoides y por *Mycoplasma* pueden interferir con el desarrollo embrionario.

COMBATIR EL ESTRÉS

El estrés puede alterar los niveles hormonales en las mujeres, causando ovulación irregular, espasmos en las trompas de Falopio y contracciones uterinas que aunque la mujer no las sienta, pueden afectar la implantación de los embriones (Chrousos et al., 1998; Miller, 1998). En el hombre, el estrés puede disminuir la producción de espermatozoides (Pook, 1999). Se ha demostrado que hay una tasa de embarazo significativamente mayor en las pacientes infértiles que recibieron algún tipo de ayuda emocional, como Terapia Cognitiva y Terapia de Grupo, que en las pacientes del grupo control (Domar et al., 2000).

OPERAR EL VARICOCELE

Un tema que ha generado cierta controversia pero que está empezando a cobrar cada vez mas adeptos es el de la varicocelectomía en adolescentes, sobre todo en aquellos casos en los que se detecta un varicocele grado III asociado a un semen anormal. Datos de análisis histopatológico del epitelio de los túbulos seminíferos de biopsias de testículo practicadas en pacientes que va a ser sometidos a varicocelectomía indican que el varicocele puede estar asociado con un epitelio tubular normal, con un epitelio con daño reversible o con un epitelio con daño irreversible de los compartimentos basal y abluminal de los túbulos seminíferos. Cuando el daño es irreversible la operación del varicocele obviamente no va a mejorar los parámetros seminales en estos pacientes, al menos de forma significativa. Si el daño es reversible, si puede mejorar los parámetros seminales. Si el epitelio es aparentemente normal, aquí es donde se plantea la duda de si con el paso del tiempo se puede llegar a producir o no daño irreversible y, por lo tanto,

si se debería hacer o no una varicocelectomía preventiva en estos pacientes (Cozzolino and Lipshultz, 2001; Witt and Lipshultz, 1993). Lo que si se ha demostrado es que si bien en algunos casos no hay una "mejora aparente" en los parámetros seminales, las tasas de embarazo mejoran tras la varicocelectomía, sugiriendo que si bien no aumenta la cantidad de espermatozoides producidos por el testículo, si mejora la calidad de los que se producen. Esto podría estar relacionado con niveles más bajos de daño del DNA espermático o del acrosoma (Saleh et al., 2003).

EVITAR LA EXPOSICION A TEMPERATURAS ELEVADAS

Como ya se indicó anteriormente, la temperatura ideal para el óptimo funcionamiento del testículo es de unos 35°C. Cualquier tipo de actividad o hábitos que puedan aumentar esta temperatura podría interferir con la cantidad y calidad de los espermatozoides producidos por el testículo. Llevar ropa ajustada o estar mucho tiempo sentado aumenta la temperatura del escroto, lo cual podría tener un efecto perjudicial. El simple hecho de llevar ropa holgada o andar, hace bajar la temperatura de la zona del escroto mejorando la calidad seminal. Por lo tanto, se recomienda evitar los Jacuzzis, baños calientes, saunas, ropa interior ajustada y el estar demasiado tiempo sentado. Aquellos profesionales que estén expuestos a temperaturas elevadas, como por ejemplo, trabajadores de la industria del vidrio, cerámica, panaderos, etc., deberían tomar precauciones para minimizar el impacto de estas temperaturas elevadas. También hay que evitar, en la medida de lo posible, el aumento de la temperatura endógena como ocurre en el caso de la fiebre y el varicocele. En el caso de la fiebre, tratarla con antipiréticos y en el del varicocele, operarlo. Más recientemente se ha encontrado que el uso frecuente de ordenadores portátiles, cuando estos se usan durante mas de una hora apoyados sobre las piernas, puede aumentar la temperatura testicular unos 2°C y

disminuir la calidad y cantidad de los espermatozoides producidos por el testículo (Sheynkin et al., 2004).

EVITAR LA EXPOSICION A PRODUCTOS TOXICOS

Se sabe que productos tóxicos como hidrocarburos derivados del petróleo, barnices, pinturas, solventes orgánicos, etc., pueden afectar la calidad de los espermatozoides. Aquellos profesionales que estén expuestos a este tipo de productos (trabajadores de gasolineras, carpinteros, pintores, etc.), deberían tomar las precauciones necesarias para evitar la exposición continuada a estos productos (uso de mascarillas, sistemas de depuración del aire, etc.). También evitar la exposición a productos que contengan cadmio, plomo y mercurio, ya que se ha demostrado que estos metales pueden actuar como agravar el efecto producido por el varicocele en el testículo (Benoff et al., 2004).

ACUDIR AL ESPECIALISTA EN INFERTILIDAD MASCULINA

Estudios recientes publicados por el grupo del Dr. Skakkebaek en Dinamarca indican que un 21% de los adolescentes tienen problemas de subfertilidad (Jensen et al, 2002). Esto ha sido relacionado con el aumento en el consumo de tabaco, drogas y alcohol. También existe evidencia de que factores medioambientales y los llamados disruptores endocrinos, que se encuentran sobre todo en plásticos y líquidos de uso doméstico, pueden también impactar de forma negativa sobre la calidad del semen en adolescentes. Además, se ha encontrado una asociación importante entre subfertilidad y cáncer de testículo. De ahí que en Dinamarca se haya puesto en marcha un programa de screening en adolescentes a través de la realización de seminogramas periódicos para identificar de forma precoz a aquellos adolescentes que estén a riesgo de desarrollar problemas de infertilidad. Por lo tanto, el acudir al especialista en infertilidad masculina de forma precoz y periódica podría ser de gran utilidad a la hora de prevenir la infertilidad masculina y el cáncer de testículo

DIRECCIONES ÚTILES PARA OBTENER INFORMACIÓN SOBRE LA INFERTILIDAD

1. PAGINAS WEB

La Sociedad Española de Fertilidad (SEF) ofrece una página web muy completa sobre la infertilidad con apartados sobre diagnóstico y tratamiento, aspectos psicológicos, centros de reproducción asistida, preguntas y respuestas:

www.sefertilidad.com

La página web de la Asociación Española de Andrología ofrece información muy valiosa sobre el diagnóstico y tratamiento del factor masculino, bancos de semen, centros de reproducción asistida, centros de andrología y otras páginas web de interés:

www.asesa.org/dominios/asesa.org

Otra página web muy útil para información sobre resultados de técnicas de reproducción asistida es la del National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion/ CDC's Reproductive Health, donde aparecen todas las clínicas autorizadas de reproducción asistida de EEUU con las tasas de embarazo correspondientes a ciclos de in vitro. En esta página web verá un mapa de EEUU con los diferentes estados. Si pulsas en cualquiera de los estados aparecerá una lista de los centros de reproducción correspondientes a ese estado.

<http://apps.nccd.cdc.gov/ART2001/clinics01.asp>

La página web de la Organización Mundial de la Salud:

www.who.int

<http://www.who.int/reproductive-health/>

Otra página web de gran utilidad es la correspondiente a la asociación norteamericana RESOLVE. En esta página puedes encontrar información sobre los diferentes tratamientos de reproducción asistida, consejos prácticos, ensayos clínicos sobre nuevos tratamientos, etc. Altamente recomendada!

www.resolve.com

2. ASOCIACIONES DE PACIENTES

ASPROIN

Asociación para Problemas de Infertilidad

Paseo de Recoletos, 18 Madrid

91 447 76 26

CERES

Asociación Nacional para Problemas de Infertilidad

C/ Diagonal, 1 - 6º D 20 Puerto de Sagunto

Valencia

96 2690747

e-mail: a.ceres@teletel.es

FREYA

Asociación de Parejas con Problemas de Infertilidad

C/ Alonso Cano, 8 - 3ºA - Dos Hermanas (Sevilla)

Apdo. Correos 11.042

Sevilla

95 567 89 03

GENERA

Asociación de Ayuda a la Fertilidad

Avda Diagonal, 469, 1º 2ª

Barcelona

93.211.22.85

e-mail: asocgenera@terra.es

3. DIRECCIONES UTILES SOBRE LA ADOPCION

DIRECCIÓN GENERAL DEL MENOR Y LA FAMILIA. SERVICIO DE ADOPCIÓN Y ACOGIMIENTO FAMILIAR. 91 363 81 73

ECAIS ANDAI (Asociación Nacional de Acogida Infantil). 91 355 15 44

INTERADOP. Salamanca. 902 26 25 24

FADA (Barcelona) 93 488 34 45

BIBLIOGRAFÍA

ADASHI E., ROCK J.A. Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology. Lippincott-Raven Publishers 1996.

ALVAREZ J.G. Nuevos avances en el diagnóstico y tratamiento de la infertilidad masculina. Revista Iberoamericana de Infertilidad y Reproduccion Humana, 90-95, 2004.

ALVAREZ J.G., OLLERO M., FREEDMAN S.D. El ácido docosaxexaenoico corrige un defecto lipídico en células germinales espermatozoides del epidídimo y aumenta la producción de espermatozoides testiculares en ratones *cftr* $-/-$. Revista Iberoamericana de Fertilidad. XXIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Fertilidad. 136-140, 2002.

AUGER J., KUNSTMANN J.M., CZYGLIK F., JOUANNET P. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. N Engl J Med; 2;332:281-5, 1995.

AZIZ N., AGARWAL A., LEWIS-JONES I., SHARMA R.K., THOMAS A.J. Novel associations between specific sperm morphological defects and leukocytospermia. Fertil Steril, 82:621-7, 2004.

BENOFF S., MILLAN C., HURLEY I.R., NAPOLITANO B. MARMAR J.L. Bilateral increased apoptosis and bilateral accumulation of cadmium in infertile men with left varicocele. Hum Reprod, 19:616-27, 2004.

BIGELOW J, DUNSON DB, STANFORD JB, ECOCHARD R, GNOTH R, COLOMBO B. Mucus observations in the fertile window: a better predictor of conception than timing of intercourse Hum Reprod, 19: 889-892, 2004

CAMEJO I., SEGNINI A., PROVERBIO F. Interleukin-6 (IL-6) in seminal plasma of infertile men, and lipid peroxidation of their sperm. Arch Androl, 47:97-101, 2001.

CARLSEN E., GIWECMAN A., KEIDING N., SKAKKEBAEK N.E. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ*;305:609-13, 1992

CHROUSOS G.P., GOLD P.W. A healthy body in a healthy mind--and vice versa--the damaging power of "uncontrollable" stress. *J Clin Endocrinol Metab*, 83:1842-5, 1998.

COUET M.L. Estudio y tratamiento de la pareja infértil. *Enciclopedia Médico – Quirúrgica* 739-A-10. 1999.

COZZOLINO D.J., LIPSHULTZ L.I. Varicocele as a progressive lesion: positive effect of varicocele repair. *Hum Reprod Update*, 7:55-8, 2001.

DEVROEY P. ET AL. Current Theory and Practice of ICSI. *Human Reproduction*, vol 13 Supplement 1 April 1998. Oxford University Press.

DOMAR A.D., CLAPP D., SLAWSKY E.A., DUSEK J., KESSEL B., FREIZINGER M. Impact of group psychological interventions on pregnancy rates in infertile women. *Fertil Steril*, 73:805-11, 2000.

EMANUELE N.V., LAPAGLIA N., BENEFIELD J., EMANUELE M.A. Ethanol-induced hypogonadism is not dependent on activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocr Res*, 27:465-72, 2001.

ESKENAZI B., WYROBEK A.J., SLOTER E., KIDD S.A., MOORE L., YOUNG S., MOORE D. The association of age and semen quality in healthy men. *Hum Reprod*, 18:447-54, 2003.

EVENSON D.P., DARZYNKIEWICZ Z., LELAMED M.R. Relation of mammalian sperm heterogeneity to fertility. *Science*, 210:1131-1133, 1980.

EVENSON D.P., JOST L.K., MARSAHALL D., ZINAMAN M.J., CLEGG E., PURVIS K., ET AL. Utility of the sperm chromatin structure assay as a diagnostic and prognostic tool in the human fertility clinic. *Hum. Reprod.*, 14, 1039-1049, 1999.

EVENSON D.P., JOST L.K. Sperm chromatin structure assay: ADN denaturability. In: *Methods in cell biology*, Vol 42., *Flow Cytometry* (Darzynkiewicz, Z., Robinson, J.P., and Crissman, H.A. (eds) Academic Press, Orlando, 159 pp., 1994.

EVENSON D.P., MELAMED M.R. Rapid analysis of normal and abnormal cell types in human semen and testis biopsies by flow cytometry. *J. Histochem Cytochem* 31: 248-253, 1983.

FRAGA C.G., MOTCHNIK P.A., SHINEGAGA M.K., HELBOCK H.J., JACOB R.A., AMES B.N. Ascorbic acid protects against endogenous oxidative DNA damage in human sperm. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 88:11003-6, 1991.

FRAGA C.G., MOTCHNIK P.A., WYROBEK A.J., REMPEL D.M., AMES B.N. Smoking and low antioxidant levels increase oxidative damage to sperm DNA. *Mutat Res*, 351:199-203, 1996.

GALMES I. Utilidad y necesidad del andrólogo en las unidades de reproducción asistida. *Actas Urol Esp*, 28, 5, 2004.

GNOTH C, GODEHARDT E, GODEHARDT P, FRANK-HERRMAN P, FREUNDL G.. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. *Hum. Reprod*, 18: 1959 - 1966, 2003.

GRECO E., SCARSELLI F., IACOBELLI M., RIENZI L., UBALDI F., FERRERO S. FRANCO G. ANNIBALLO N., MENDOZA C., TESARIK J. Efficient treatment of infertility due to sperm DNA damage by ICSI with testicular spermatozoa. *Hum Reprod*, 20:226-230, 2005.

HERSHLAG A. COOPER G.W., BENOFF S. Pregnancy following discontinuation of a calcium channel blocker in the male partner. *Hum Reprod*, 10:599-606, 1995.

HESS R.A. Effects of environmental toxicants on the efferent ducts, epididymis and fertility. *J Reprod Fertil Suppl.*, 53:247-59, 1998.

IRVINE S., CAWOOD E., RICHARDSON D., MACDONALD D., AITKEN J.
Evidence of deteriorating semen quality in the United Kingdom: birth cohort study in 577 men in Scotland over 11 years. *BMJ*;312:467-71, 1996.

JENSEN TK, CARLSEN E, JORGENSEN N, BERTHESEN JG, KEIDING N, CHRISTENSEN K., PETERSEN J.H., KNUDSEN L.B., SAKAKKEBAEK N.E. Poor semen quality may contribute to recent decline in fertility rates. *Hum Reprod*, 17:1437-40, 2002.

KEMPERS R.D. ET AL. *Fertility and Reproductive Medicine*. . Elsevier 1998.

KIDDY D.S, HAMILTON-FARLEY D., BUSH A., SHORT F., ANYAOKU V., REED M.J., FRANKS S. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol*, 36:105-11, 1992.

KNOBIL E. *Encyclopedia of Reproduction*. Academic press. 1998.

KUNZLE R., MUELLER M.D., HANGGI W., BIRKHAUSER M.H., DRESCHER H., BERSINGER N.A. Semen quality of male smokers and nonsmokers in infertile couples. *Fertil Steril*, 79:287-91, 2003

LERIDON H. Can assisted reproduction technology compensate for the natural decline in fertility with age? A model assessment. *Hum Reprod*; 19:1548-53, 2004

LIPSHULTZ L., ROSS C.E., WHORTON D., MILBY T., SMITH R, JOYNER R.E. Dibromochloropropane and its effect on testicular function in man. *J Urol*;124:464-8, 1980

MARQUES CJ, CARVALHO F, SOUSA M, BARROS M. Genomic imprinting in disruptive spermatogenesis. *Lancet*, 363(9422):1700-2, 2004.

MENKEN J, TRUSSELL J, LARSEN U. Age and infertility. *Science*, 233:1389-94, 1986.

MILLER AH. Neuroendocrine and immune system interactions in stress and depression. *Psychiatr Clin North Am*, 21:443-63, 1998.

NUDELL D.M., MONOSOKI M.M., LIPSHULTZ L.I. Common medications and drugs: how they affect male fertility. *Urol Clin North Am*, 29:965-73, 2002.

PEIPERT J.F. Clinical practice. Genital chlamydial infections. *N Engl J Med*, 349:2424-30, 2003.

PELLICER A. Inseminación artificial. *Cuadernos de medicina reproductiva*. Vol 1, nº 1 1995.

POOK M., ROHRLE B., KRAUSE W. Individual prognosis for changes in sperm quality on the basis of perceived stress. *Psychother Psychosom*, 68:95-101, 1999.

PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY OF REPRODUCTIVE MEDICINE. Smoking and infertility. *Fertil Steril*, 82 Suppl 1:S62-7, 2004.

REMOHI J. ET AL. *Manual práctico de esterilidad y reproducción humana*. McGraw-Hill Interamericana.2000.

RIJNDERS P.M. ET AL. IVF LAV. Laboratory aspects of in-vitro fertilization. *Organon* 1996.

SALEH R.A., AGARWAL A., SHARMA R.K., NELSON D.R., THOMAS A.J. Effect of cigarette smoking on levels of seminal oxidative stress in infertile men: a prospective study. *Fertil Steril*, 78:491-9, 2002.

SALEH R.A., AGARWAL A., SHARMA R.K., SAID T.M., SIKKA T.M., THOMAS A.J. Evaluation of nuclear DNA damage in spermatozoa from infertile men with varicocele. *Fertil Steril*, 80:1431-6, 2003.

SHEYNKIN Y., JUNG M., YOO P., SCHULSINGER D., KOMAROFF E. Increase in scrotal temperature in laptop computer users. *Hum Reprod*, 2004.

SINGH N.P., MULLER C.H., BERGER R.E. Effects of age on DNA double-strand breaks and apoptosis in human sperm. *Fertil Steril*, 80:1420-30, 2003.

SEPANIAK S, FORGES T, FONTAINE B, GERARD H, FOLIGUET B, GUILLET-MAY F, ZACCABRI A, MONNIER-BARBARINO P. Negative impact of cigarette smoking on male fertility: from spermatozoa to the offspring. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 33:384-90, 2004.

STROHMER H., BOLDIZSAR A., PLOCKINGER B., FELDER-BUSZTIN M., FEICHTINGER W. Agricultural work and male infertility. *Am J Ind Med*;24:587-92, 1993.

SWAN SH. Do environmental agents affect semen quality? *Epidemiology*, 14:261-2, 2003.

WITT M.A., LIPSHULTZ L.I. Varicocele: a progressive or static lesion? *Urology*, 42:541-3, 1993.

ZHU Q., MEISENGER J., EMANUELE N.V., EMANUELE M.A., LAPAGLIA N. VAN THIEL D.H. Ethanol exposure enhances apoptosis within the testes. *Alcohol Clin Exp Res.*, 24:1550-6, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. Cambridge University Press, 4th edition, 1999.

INDICE DE TERMINOLOGIA REPRODUCTIVA

ABCD: ausencia bilateral del conducto deferente

Ácido cítrico: ácido producido por la próstata

Acrosoma: parte anterior de la cabeza del espermatozoide que contiene las enzimas que van a permitir al espermatozoide penetrar el óvulo durante la fertilización

Amenorrea: ausencia de regla

Androstendiona: hormona masculina o andrógeno producido por el ovario que suele estar elevada en el ovario poliquístico

Arimidex: nombre comercial del anastrozol, que es un fármaco inhibidor de la aromatasas y que se utiliza para el tratamiento del factor masculino para aumentar los niveles de testosterona y disminuir los de estradiol

Aspermia: ausencia de eyaculación

Astenozoospermia: movilidad por debajo del 50%

ATP: energía química utilizada por las células

AUCD: ausencia unilateral del conducto deferente

AZF: factor de azoospermia o AZoospermic Factor asociado a las microdelecciones del cromosoma Y (Yq11)

Azoospermia: ausencia de espermatozoides en el semen

Blastocisto: embrión de 6 días que es el que en condiciones normales se implanta en el endometrio

Capacitación: conjunto de procesos bioquímicos que tienen lugar en el tracto genital femenino que hacen que el espermatozoide pueda fecundar al óvulo

Cariotipo: composición cromosómica de un individuo

Células de Leydig: células que se encuentran en el espacio intersticial en los túbulos seminíferos y que producen la testosterona

Células de Sertoli: células que se encuentran en el epitelio de los túbulos seminíferos y cuya función es coordinar la proliferación y diferenciación de los espermatozoides

Cervix: cuello uterino

CFTR: gen de la fibrosis quística

Chlamydia Trachomatis: uno de los microorganismos que más frecuentemente causan infecciones de las vías genitales tanto masculinas como femeninas.

Citomegalovirus: virus de transmisión sexual que puede encontrarse en las vías genitales y que puede afectar al feto durante el parto

Clomifeno: antiestrógeno que se utiliza para inducir la ovulación en pacientes con ovario poliquístico. También se utiliza para estimular la espermatogénesis

Coenzima Q: antioxidante que se utiliza en el tratamiento del factor masculino

Conducto deferente: conducto que comunica la cola del epidídimo con el conducto eyaculador

Conducto eferente: conducto que comunica la rete testis con el epidídimo

Conducto eyaculador: conducto que comunica el conducto deferente y las vesículas seminales con la uretra

Criptozoospermia: concentración de espermatozoides en semen por debajo de 1 millón/ml

Criptorquidia: descenso incompleto del testículo a la bolsa escrotal

Cuerpo lúteo: parte del folículo que queda en el ovario después de la ovulación y que produce progesterona

Dehidroepiandrosterona: hormona masculina o andrógeno que se encuentra elevado en el ovario poliquístico

DGP: diagnóstico genético preimplantatorio

DHA: ácido docosahexaenoico

Dianben: nombre comercial de la metformina que se utiliza para el tratamiento del ovario poliquístico y de la diabetes tipo II o del adulto

Diclofenaco: antiinflamatorio no esteroideo y antioxidante que se utiliza en el tratamiento del factor masculino

Dispareunia: dolor durante el coito

DNA: ácido desoxiribonucleico que contiene las secuencias genéticas del genoma

Doxiciclina: antibiótico eficaz contra gérmenes patógenos habituales de las vías genitales, tanto masculinas como femeninas

Duchenne: nombre de una distrofia muscular

DVG: deferentovesiculografía

Endometrio: capa interna que recubre el endometrio donde se va a implantar el embrión

Endometrioma: acumulo organizado de sangre coagulada en el ovario

Endometriosis: localización del endometrio fuera de la cavidad uterina

Epidídimo: tramo de las vías seminales masculinas que va desde los conos eferentes al conducto deferente

Epidídimo-vasostomía: anastomosis del epidídimo con el conducto deferente

Epitelio túbulos seminíferos: lugar donde se producen los espermatozoides

Escroto: piel que recubre el testículo

Espermátidas redondas: células germinales con 23 cromosomas (haploides) que se van a diferenciar en espermatozoides maduros

Espermatocitos primarios: células germinales con 23 pares de cromosomas (diploides) que se va a diferenciar en espermatocitos secundarios

Espermatocitos secundarios: células germinales que se van a diferenciar en espermátidas redondas

Espermatogénesis: proceso de proliferación y diferenciación de los espermatozoides

Espermatogonias: células germinales madre que van a dar lugar a los espermatocitos primarios

Espermioogénesis: proceso de diferenciación de las espermátidas a espermatozoides maduros

Estradiol: hormona femenina que se produce a partir de la aromatización de la testosterona

Fibrosis quística: enfermedad congénita hereditaria que en el varón produce ABCD en algunos casos y AUBC en otros.

FIV: fertilización in vitro

Flagelo: cola del espermatozoide que hace que el espermatozoide pueda autopropulsarse

Folículo: vesícula que contiene el óvulo

Fructosa: carbohidrato producido por las vesículas seminales

FSH: hormona estimulante del folículo

Glucosa: carbohidrato que sirve para producir energía en las células

GnRH: hormona estimulante de la FSH y LH

GSH: glutatión reducido

hCG: hormona coriónica gonadotrófica

Hidrocele: quiste testicular que contiene un líquido claro

Hidrosalpinx: acumulo de líquido inflamatorio en la parte distal de la trompa

Hidroxi-progesterona: hormona que está aumentada en el ovario poliquístico

Hiperestimulación ovárica: estimulación excesiva de los ovarios con hormonas

Hiperprolactinemia: aumento de los niveles de prolactina en sangre

Hipófisis: glándula que produce FSH, LH, prolactina, hormona de crecimiento (GSH) y la hormona estimulante de la corteza suprarrenal (ACTH)

Hipogonadismo: disminución en la producción de testosterona por el testículo o de estradiol por el ovario

Hipospermia: volumen de semen por debajo de 2 ml

Hipotálamo: parte del cerebro que produce la GnRH

Hipotiroidismo: disminución en la función del tiroides

Histerosalpingografía: radiografía del útero y las trompas

Histeroscopia: visualización de la cavidad interna del útero mediante el histeroscopio

hMG: FSH y LH urinarias

HRV: herpesvirus

IAC: inseminación artificial conyugal

IAD: inseminación artificial con semen de donante

ICSI: microinyección intracitoplasmática de espermatozoides

IgG: inmunoglobulina G

Insulina: hormona que facilita la entrada de glucosa en las células

Kallmann: nombre del cuadro clínico caracterizado por hipogonadismo

hipogonadotrófico y anosmia o ausencia de olfato

Klinefelter: nombre del síndrome caracterizado por hipogonadismo hipergonadotrófico con feminización, azoospermia y un cariotipo 47, XXY

Laparoscopia: visualización de la cavidad pélvica mediante el uso de un laparoscopio

LH: hormona luteinizante

Meiosis: proceso de reducción cromosómica en células sexuales o gametos

MESA: aspiración microquirúrgica de espermatozoides del epidídimo

Metformina: fármaco hipoglucemiante que se utiliza para el tratamiento del ovario poliquístico

Microdelecciones Yq11: deleciones de secuencias genéticas del brazo largo del cromosoma Y

Miometrio: capa muscular del útero que se encuentra por debajo del endometrio

Necrozoospermia: vitalidad del los espermatozoides por debajo del 75%

Oligomenorrea: reglas escasas con ciclos largos

Omifin: nombre comercial del clomifeno

OMS: Organización Mundial de la Salud

PCB: bifenilos policlorinados

PESA: aspiración percutánea de espermatozoides del epidídimo

PIF: factor inhibidor de la liberación de prolactina

Plexo pampiniforme: conjunto de venas que se encuentran en el cordón espermático y que participan en el mecanismo de termoregulación del testículo

Progesterona: hormona femenina que se produce durante la fase lútea o secretora del ciclo menstrual

Prolactina: hormona que produce la hipófisis que estimula la producción de la secreción mamaria y que inhibe la ovulación

Prostaglandinas: sustancias proinflamatorias producidas las vesículas seminales

Próstata: glándula accesoria del tracto genital masculino que contribuye a la formación del semen y que produce ácido cítrico y PSA

PSA: antígeno prostático específico

PVC: cloruro de polivinilo que se encuentra en algunos plásticos

REM: recuperación de espermatozoides móviles por gradiente de densidad o swim-up

Rete testis: red de túbulos testiculares donde confluyen los tubos rectos que vienen de los diferentes lobulillos testiculares

Seminogelins: sustancias producidas por las vesículas seminales que coagulan el semen
Seminograma: resultados del análisis del semen
SHO: síndrome de hiperestimulación ovárica
SOP: síndrome de ovario poliquístico
Swim-up: técnica de recuperación de espermatozoides móviles del semen
Teratozoospermia: porcentaje de formas normales en semen por debajo de 4%
TESA: aspiración de espermatozoides testiculares
TESE: extracción de espermatozoides testiculares
Testosterona: hormona masculina
TET: transferencia de embriones a la trompa de Fallopio
TRA: técnicas de reproducción asistida
Translocaciones: migraciones de fragmentos de DNA de un cromosoma a otro
Trompa de Fallopio: conducto que une el útero al ovario
TSH: hormona producida por la hipófisis para estimular la función tiroidea
Tubos rectos: tubos donde desembocan los túbulos seminíferos
Túbulos seminíferos: tubos donde se producen los espermatozoides
Uretra: conducto que comunica la vejiga con el meato uretral y donde desembocan también los conductos eyaculadores.
Utrículo prostático: lugar donde desembocan los conductos eyaculadores en la uretra prostática
Varicocele: engrosamiento o varices del plexo pampiniforme
Varicocelectomía: extirpación quirúrgica del varicocele
Vaso-vasostomía: reanastomosis del conducto deferente tras una vasectomía
Vesículas seminales: glándulas accesorias del tracto genital masculino que producen la mayor parte del semen
VIH: virus del SIDA
Xenobióticos: sustancias químicas extrañas al organismo
Xenoestrógenos: xenobióticos con acción estrogénica
WHO: World Health Organization
ZIFT: transferencia de cigotos a la trompa de Fallopio
Zigoto: embrión de 1 día