

# El enigma de la implantación embrionaria ¿por qué no me quedo embarazada?

Es la pregunta que siempre se nos plantea ante el fracaso de un ciclo de reproducción asistida. En nuestro Equipo cunde la sorpresa cuando uno o varios embriones, que reúnen todas las características de buena calidad embrionaria, no implanta y otro que no alcanza ese grado da lugar a un feto a término y sano. De éstas sorpresas derivan nuestros trabajos:

- **ULTRA ESTRUCTURA DE ESPERMATOZOIDES ENTEROS EN MEDIO HIPO OSMÓTICO (HOST).** Segundo premio del Comité Científico en el primer Congreso de ASEBIR (Murcia, 25-26 de octubre 2001).

- **¿EXISTE VARIACIÓN TEMPORAL DE LOS PATRONES DE HOST EN ESPERMATOZOIDES HUMANOS?** (Granada, 11-12 de octubre 2003, Revista ASEBIR, 8:127, 2003.)

- **CARACTERIZACIÓN MATEMÁTICA DE LOS EMBRIONES HUMANOS.** Con el objeto de establecer criterios más objetivos, que la subjetividad de los Bioembriólogos/as en la valoración de la calidad de los embriones. (Se quedó en un proyecto muy avanzado y fue presentado como comunicación en el Congreso de la SEF (Sociedad Española de Fertilidad), año 2004, con el título: Valoración de la calidad de ovocitos humanos: relación entre asimetría y capacidad para dar lugar a embriones). El software no llegó al mercado. El proceso por el que el embrión se fija en el endometrio en un determinado estadio y en un período de tiempo (ventana de implantación), está condicionado por numerosos factores que describiremos, siendo muchos de ellos desconocidos. Si en la especie humana, solo el 30% de los embriones consigue implantarse, se considera  **fallo de implantación** cuando no hemos conseguido en tres o más ocasiones, una gestación con embriones de buena calidad, procedentes de óvulos propios o de donante.

En todos estos años hemos ampliado y mejorado algunos conocimientos sobre los factores involucrados: tratamientos en la hiper-estimulación ovárica, estudio de las necesidades nutricionales en la gametogénesis y desarrollo embrionario en el laboratorio y su calidad. No hemos conseguido, sin embargo, ampliar conocimientos en el eslabón clave, **la implantación**. Sobre este particular, son de interés varias de nuestras publicaciones:

- **ESTRUCTURA Y DAÑO BASAL DEL ADN DE LOS ESPERMATOZOIDES HUMANOS ESTUDIA-**

**DOS MEDIANTE DBD-FISH Y MARCAJE ENZIMÁTICO "in situ" COMPLEMENTADOS CON ANÁLISIS DE IMAGEN DIGITALIZADA.** Molecular Human Reproduction Vol. 10, No.3 pp 1-7, 2004. Comunicación Congreso SEF 2004.

- **FRAGMENTACIÓN DEL DNA DEL ESPERMA.** Determinación simple para mejorar la detección de la fragmentación del DNA mediante un test simple de dispersión, espermatozoid cromathin dispersion(SCD). Fertility and Sterility Octubre 2005, Vol. 84, No. 4 pp 833. Primer premio del Comité Científico del Congreso Nacional de Andrología (ASESA). Málaga, 10-12 abril 2003.

**Destacado como high-light por la Red Mundial de Infertilidad.**

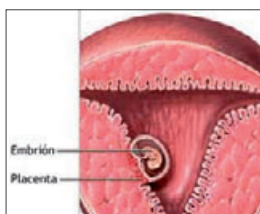
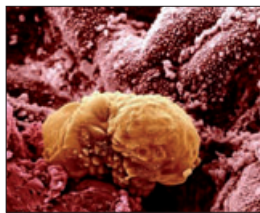
- **HALOSPERM ES UNA ALTERNATIVA FÁCIL, DISPONIBLE Y POCO COSTOSA PARA DETERMINAR LA FRAGMENTACIÓN DEL DNA EN EL ESPERMA.** Fertility and Sterility Octubre 2005, Vol. 84, No. 4 pp 860.

- **LOS PEQUEÑOS TELÓMEROS ESTÁN ASOCIADOS CON LA FRAGMENTACIÓN DEL DNA DEL ESPERMA.** Fertility and Sterility Octubre 2005, Vol. 84, No. 4 pp 843.

De estos trabajos se deduce la ineptitud, de nuestro Equipo de Investigación, por la calidad de los gametos. Del óvulo, relacionada total y absolutamente con la edad de la paciente, salvo excepciones, y del espermatozoide, como creadores de embriones aptos para la implantación.

En este sentido se solicitó una nueva beca a la Dirección General de Investigación, Desarrollo e Innovación (I+D+I), de la Consellería de Industria y Comercio de la XUNTA para desarrollar un trabajo sobre:

- **OPTIMIZACIÓN DE MEDIOS DE CULTIVO PARA EMBRIONES EN HUMANOS Y ANIMALES MEDIANTE LA MODULACIÓN DEL BALANCE REDOX POR AGENTES ANTIOXIDANTES NATURALES (PGIDITO4BTF004E).** A este estudio, una vez concedida la beca, renunciamos, por razones de salud del Director del Equipo de Investigación, en carta dirigida al Director



General de I+D+I, en 15/09/2004 y devolvimos al erario público, las cantidades que nos fueron asignadas para tal proyecto.

Todos los que nos dedicamos al apasionante mundo de la Reproducción Humana, nos hemos puesto de acuerdo en buscar la forma de introducirnos en las **intimidades de la implantación** y aquí en Biología es válido, lo que en Medicina es riguroso. "Cuando para una enfermedad hay un solo tratamiento que cura y no deja secuelas, es mejor que si los tratamientos son muchos, en cuyo caso mejoran, cronican, pero no es la curación lo que se obtiene". Y esto traducido a la implantación quiere decir que son muchos los factores que todavía, son esquivos a nuestro conocimiento.

Ante la situación anteriormente descrita existen una serie de recomendaciones de diagnóstico ampliamente aceptadas:

**CALIDAD EMBRIONARIA. ENDOMETRIO RECEPTIVO. FACTORES MATERNOS.**

**TÉCNICA DE LA TRANSFERENCIA EMBRIONARIA.**

**1.- CALIDAD EMBRIONARIA.**

- Alteraciones cromosómicas, de origen materno o paterno, que pueden alterar la embriogénesis. De ahí la referencia a nuestros estudios de fragmentación del ADN y los estudios

sobre el ADN en el espermatozoide y los trabajos sobre el ADN mitocondrial en el óvulo. En este sentido convencional estudio de los cariotipos y controvertida está, la realización de DGP (Diagnóstico Genético Preimplantacional), para estudio de aneuploidías con el fin de seleccionar los embriones más adecuados.

- **Fragmentación embrionaria y endurecimiento de la zona pelúcida:** En el primer caso se suele realizar la aspiración de fragmentos degenerados que dificultan las señales intercelulares de la división embrionaria. En el segundo caso se provoca una apertura o eclosión asistida ya sea por métodos mecánicos, químicos o láser entre otros (assisted hatching).

- **Asincronía embrión-endometrio:** Se intenta mejorar la sincronización con el llamado **cultivo largo**, transfiriendo en estadio de blastocisto que es el momento en que éste suele romper la zona pelúcida (eclosión), ante un endometrio que está preparado para que el embrión pueda adherirse.

La tendencia actual, en casos seleccionados, es transferir un embrión único, en estadio de blastocisto y para ello es necesario disponer de un buen número de embriones de buena calidad.

Según todos estos parámetros se le da una calificación al embrión, según ASEBIR, en grados: A, B, C, D, en orden decreciente según estimemos su calidad.

No debemos olvidar que el embrión, después de la reducción cromosómica, tiene un genoma mixto padre-madre y se introduce en la madre que tiene su propio genoma.

**2.- ENDOMETRIO RECEPTIVO.**

El estudio de **este factor es todavía un reto** ya que su desarrollo, lo regulan mecanismos complejos. Se intenta descubrir un patrón de expresión genómica que favorezca la receptividad en la que se ve involucrada la activación o represión de una red de genes. Entre las causas que llevan a una disminución de la receptividad tenemos:

- Alteración del ambiente endocrino: En la estimulación ovárica controlada es menor que en el ciclo natural sobre

todo en los casos de hiper respuesta con niveles de estradiol muy altos, minimizamos este efecto usando protocolos de estimulación moderada.

- **Inadecuado desarrollo del endometrio:** Se discute cuál debe ser el grosor, se sitúa entre mayor de 5-7 mm y podemos favorecer su desarrollo con sustancias como el Sildenafil (Viagra), Acido Acetil Salicílico (Aspirina), Estrógenos vaginales y otros.
- **Patología orgánica uterina** que ya entronca con los factores maternos que se describen a continuación.

**3.- FACTORES MATERNOS.**

- **Canal cervical tortuoso:** dificulta la transferencia y exige la llamada prueba de permeabilidad cervical previa. Nosotros la tenemos protocolizada.

- **Hidrosalpinx:** no cabe duda de que reduce las tasas de implantación y deben de ser extirpados o practicar el cierre del ostium tubárico. Actúa por distintos mecanismos, tóxicos, mecánicos, infecciosos y otros que sería prolijo enumerar.

- **Endometriosis:** afecta tanto a la calidad ovocitaria como a la embrionaria. Se puede mejorar con tratamientos previos, médicos o quirúrgicos.

- **Trombofilias:** se caracterizan por un desequilibrio entre el sistema de coagulación y la fibrinolisis, a favor del primero. En nuestro Centro la valoración de forma especial, dada nuestra experiencia personal y la tratamos adecuadamente.

- **Otras patologías uterinas detectables por histeroscopia:** pólipos, endometritis, miomas, malformaciones y otros, están bajo sospecha por la ecografía previa en 2D o en 3D.

**4.- TÉCNICA DE LA TRANSFERENCIA EMBRIONARIA.**

- Tiene interés la forma de cargar el catéter, la cantidad de medio y la experiencia de quien realiza la técnica evitando sangrados y traumatismos innecesarios. Ahora se habla de que es necesario un cierto grado de inflamación, como benefactor de la implantación. Se realiza siempre ecografiada.

Todo ello nos invita a una reflexión en base a lo que nos han dicho nuestros Maestros "lo que ustedes tengan como cierto hoy, dentro de diez años, no tendrá el más mínimo sentido" y es por esto que el **fallo de implantación sigue siendo un reto para todos los Centros**, sin excepción, independientemente de los medios físicos y humanos de que dispongan.

El futuro pasa por la inmunohistoquímica, quizás por la inmunosupresión y fundamentalmente por la genética.



**DR. SEGRELLES**

En la actualidad Director del CENTRO DE CIRUGÍA MAYOR AMBULATORIA, que lleva su nombre y Director del Equipo de Investigación en colaboración con universidades españolas y de EE.UU.



**DR. VILAR**

En la actualidad, desde hace 2 años, es el Jefe del Área de Reproducción Humana de la Clínica Segrelles, A Coruña. Miembros de la SEF (Sociedad Española de Fertilidad) y ESHRE (Sociedad Europea de Reproducción Humana).