

Originales

Primera gestación a término en nuestro programa de FIV

B. Darder, R. Calafell, S. Cañellas, J.A. Ferrer, M. Rosselló Barbará, J.J. Salvá, C. Viader

Introducción

La fecundación *in vitro* y transferencia de embriones (FIV-TE abreviado) es una técnica de reproducción humana en la que la unión del ovocito y el espermatozoide tiene lugar en el laboratorio.¹

Resumen histórico

La primera vez que se intentó unir gametos masculinos y femeninos de mamíferos para conseguir una fecundación fue por el año 1878.² Desde entonces, los trabajos en este campo se multiplican con un gran número de investigadores de diversos países dedicados a tal objetivo. Sin embargo, hasta 1954 no se consigue (Dauzier y col.) la primera FIV, utilizando ovocitos y espermatozoides de conejos. Cinco años más tarde, Chang informa del primer nacimiento de conejos, mediante transferencia en el útero de la coneja de embriones obtenidos según la técnica de FIV descrita por Dauzier. La FIV es ya una realidad en el campo de la reproducción de mamíferos. En 1968, un investigador y un gine-

cólogo ingleses, Edwards y Step-toe,³ inician una colaboración entre ambos. Step-toe obtenía por laparoscopia los ovocitos humanos y Edwards los intentaba fecundar en el laboratorio.

Tuvieron que pasar diez años de trabajo conjunto ininterrumpidos hasta que, por fin, el martes 25 de julio de 1978, consiguen el nacimiento del primer «bebé probeta» de la historia, Louise Brown.⁴

También en Australia se estudia y trabaja intensamente en el campo de la FIV en humanos, destacando los grupos de trabajo creados en el Queen Victoria Medical Center, de la Universidad de Monash y en el Royal Women's Hospital, de Melbourne. Pero hasta 1980 no se consigue el primer «bebé probeta» australiano, Candice Reed.⁵ En 1984 el australiano dr. Wood comunica el nacimiento del primer niño, que en los inicios de su vida embrionaria estuvo congelado. Uno de los últimos éxitos de los australianos es el nacimiento del primer ser humano fruto de una FIV con ovocito previamente congelado y descongelado.

En los EEUU la FIV en mamíferos despertó un gran interés desde el principio, mientras que la FIV humana estaba algo desfasada respecto a Europa y Australia. El primer programa de FIV lo inicia un grupo privado de profesionales en Norfolk, en 1980. Un año más tarde, en diciembre de 1981, nace el primer «bebé probeta» norteamericano.⁶

Durante este mismo año se introduce un avance importante en la técnica de la FIV. El sueco Wikland y el danés Lenz consiguen obtener ovocitos sin practicar laparoscopia, mediante la punción guiada por ecografía.⁷ Así, en 1982, nace en Goteborg el primer bebé obtenido mediante esta técnica.⁸

En España, el dr. Barri y su equipo de reproducción humana del Departamento de Obstetricia y Ginecología

Centro de Fertilización *in vitro* de Baleares y Reproducción Humana (CEFIVBA).

del Instituto Dexeus es quien consigue el nacimiento del primer «bebé probeta» español, Victoria Ana, en el verano de 1984.⁹ Al verano siguiente, otro grupo de reproducción humana, CEFER, consigue su primer niño de FIV, Nicanor, después de 16 transferencias.¹⁰ Un año más tarde, también en verano, concretamente el 2 de agosto de 1986, nace en Palma de Mallorca, tras la quinta transferencia, el primer «bebé probeta» de las Baleares, Rafael Coronado.

Indicaciones de la FIV

Aproximadamente el 15 % de las parejas en edad reproductora son estériles.

A continuación enumeramos las principales causas de infertilidad en las que está indicada la práctica de una FIV:

a) Factor tubárico: alteraciones de la permeabilidad tubárica debido a procesos infecciosos, patología adherencial post-infecciosa o post-quirúrgica, esterilización.

b) Factor masculino: oligoastenospermias, siempre que se mantengan unos niveles mínimos de motilidad o que se consigan estos niveles mediante la captación del semen.¹¹

c) Infertilidad idiopática: se trata de esterilidades de larga evolución sin que se encuentre causa alguna que la explique. En estos casos, la práctica de una laparoscopia con test de FIV puede ser de gran utilidad diagnóstica y terapéutica.

d) Fracaso de la IAIU o de la IAD: después de 6 ciclos de inseminación artificial con semen donante (IAD) o de 3 ciclos de inseminación artificial intrauterina con espermios capacitados (IAIU con EC) podemos considerar la posibilidad de indicar una FIV.

e) Factor ovárico: a medida que progresamos en las técnicas de reproducción humana, podemos añadir nuevas indicaciones para una FIV. Así pues, con la introducción del congelador programable en el labo-

ratorio de FIV, podemos aconsejar ésta a aquellas mujeres que, estando en edad reproductora, carezcan de ovarios (por extirpación quirúrgica), o bien, éstos sean incapaces de responder al estímulo hormonal y, por tanto, no forman folículos (menopausia precoz). Se procedería en estos casos a una FIV con ovocitos congelados de donante.

Opiniones éticas de la técnica

Pocos temas de la actualidad médica han suscitado una polémica pública como ha sucedido con las nuevas técnicas de reproducción humana.

Son numerosas las instituciones y sociedades médicas internacionales que se han preocupado de los aspectos éticos, sociales, morales y legales de la técnica. Todos ellos han manifestado unos principios fundamentales muy a tener en cuenta, estableciendo unas fronteras éticas que no conviene traspasar. Así se expresa en su informe Dame Mary Warnock (filósofa de Oxford, Presidenta del Comité responsable de elaborar un informe al Gobierno Británico, «el informe Warnock»,¹² que refleja la opinión pública británica sobre las nuevas técnicas de reproducción humana). Se dice en el informe: «es un sentir generalizado de la población, que haya principios que gobiernen el desarrollo y uso de técnicas nuevas. Debe haber barreras que no pueden cruzarse, ciertos límites fijos más allá de los cuales no debe permitirse que vaya la gente».¹²

También se han pronunciado sobre este tema el Consejo de Europa,¹³ el Comité de Ética del Departamento de Salud de los Estados Unidos de América, «Committee to Consider the Social, Ethical and Legal Issues Arising from In Vitro Fertilization» de Australia, la Sociedad Americana de Fertilidad, el Real Colegio de Ginecología y Obstetricia de Londres, el Consejo de Investigación Médica Británico, entre otros, así como filósofos, teó-

logos y profesores de bioética que reflejan todo un abanico de criterios dispares sobre la problemática ético-social y moral surgida a raíz de la aparición de estas nuevas técnicas. En España, la Sociedad Española de Fertilidad (SEF), que reúne en su seno a los profesionales que trabajan en la FIV, también se ha pronunciado sobre este tema. El profesor J.A. Vanrell, catedrático de universidad y presidente de la SEF, refiriéndose al documento de la Congregación Romana para la Doctrina de la Fe que dirige el Cardenal Ratzinger, se manifiesta en los siguientes términos: «... somos plenamente conscientes de que no todo lo que es técnicamente posible es éticamente realizable. Pero nos ha sorprendido que la jerarquía eclesiástica intente cortar de raíz unas técnicas que, efectuadas con la única finalidad de corregir la esterilidad, no rozan, a nuestro entender, la frontera de la ética... Nos apena como médicos que la iglesia haya redactado un texto tan restrictivo. Como profesionales de una comunidad mayoritariamente católica, estas declaraciones no afectarán a nuestro trabajo, ya que estas técnicas, encaminadas exclusivamente a corregir la esterilidad, no atentan contra nuestra ética profesional».¹⁴ El rector Pierre Macd, de la Universidad Católica de Lovaina, ha manifestado, muy recientemente, que proseguirán sus trabajos en materia de fecundación *in vitro*. El profesor Macd, al igual que otros rectores de universidades católicas de Bélgica, Holanda y Francia, comparten plenamente las consideraciones del documento emitido por el Vaticano referente «al respeto de la vida humana y dignidad de la procreación», pero al mismo tiempo manifiestan su rotunda disconformidad en lo que refiere a la condena de la fecundación *in vitro* dentro del matrimonio. Por último, es deseo de todos que se promulgue en España una ley, con

la mayor brevedad posible, que contenga el marco jurídico necesario para el ejercicio, desarrollo y seguimiento de esta actividad. Una comisión parlamentaria, presidida por don Marcelo Palacios, ha elaborado un informe, aprobado por el Pleno del Congreso de los Diputados, en su sesión del día 10 de abril de 1986, que viene a ser el anteproyecto de Ley a punto de convertirse en esa Ley tan deseada y esperada por todos.

Exposición del caso clínico

Formación del grupo

Se expone el caso clínico de la primera gestación conseguida por la técnica de FIV-TE por el grupo de CEFIVBA de Palma de Mallorca, que posibilitó el nacimiento del primer «bebé probeta» de Baleares.

El grupo de CEFIVBA-Unidad de reproducción humana, se inició en enero de 1985, quedando oficialmente constituido en mayo del mismo año, en la Clínica Mare Nostrum de Palma. Está formado por: B. Darder Andreu, ginecólogo y director del centro; R. Calafell Clar, farmacéutico y analista responsable del área de laboratorio de FIV; S. Cañellas Engel, psicóloga; J.A. Ferrer Lliteras, radiólogo-ecografista; M. Rosselló Barbará, urólogo-andrólogo; J.J. Salvá Garau, ginecólogo; C. Viader Farré, farmacéutico y analista responsable del área de laboratorio de FIV.

Después de casi un año de preparación experimental, se inicia nuestro primer programa de FIV en septiembre de 1985.

Material y métodos

La estimulación de la ovulación se realizó con clomifeno, HMG y HCG, según el protocolo de Mc Bain. Las pautas de administración y la moni-

torización bioquímica y ecográfica se comentarán más adelante.¹⁵

La recuperación de ovocitos se realizó por punción aspiración bajo control laparoscópico.¹⁶ La técnica utilizada para clasificación de los ovocitos, preparación del semen, etc., así como los criterios de fecundación empleados se realizaron siguiendo los métodos ya habituales.¹⁷

Caso clínico

Pareja que consulta por esterilidad primaria de 12 años de evolución. Fertilidad del varón: paciente MMV de 38 años. Obrero de la construcción. Antecedentes personales y familiares sin interés. Seminograma con 148.000.000/ml espermatozoides con un 60 % de movilidad grado 3. El REM (recuperación de espermios móviles) fue de 56×10^6 con un 85 % de grado 3 y TSE positivo. Fertilidad de la mujer: paciente FCG, de 37 años, empleada de hostelería. Antecedentes familiares sin interés. Antecedentes personales: menarquía a los 13 años. Ciclos de 3/23-24. Paciente con estudio de infertilidad realizado en otro centro de Palma y que nos remite para la práctica de una FIV-TE. La HSG demostraba una imagen de stop en trompa derecha y visualización de la trompa derecha con paso de contraste, con dificultad, a cavidad peritonea. Estos hallazgos se confirmaron mediante laparoscopia. También presentaba antecedentes de hiperprolactinemia con episodios de ciclos anovulatorios, tratados con bromocriptina. Cuando revisamos a la paciente, la prolactina era normal. La biopsia de endometrio dio resultado: endometrio secretor correspondiente al día del ciclo. La pareja inició un programa de FIV-TE por factor femenino en octubre de 1985.

a) *Estimulación*: se inició la estimulación ovárica con 100 mg de clomifeno los días 5.º al 9.º del ciclo. La

monitorización hormonal con determinación diaria de 17-beta-estradiol comenzó, asimismo, el 5.º día.¹⁸ La respuesta hormonal obtenida se muestra en la tabla I.

La 1.ª ecografía control se practicó el 9.º día del ciclo (figura 1), repitiéndose diariamente para control del crecimiento folicular.¹⁹ De acuerdo con la monitorización bioquímica se consideró el día de ascenso del 17-beta-estradiol el 8.º desde el inicio del ciclo. La administración de HMG (pergonal 500, serono) fue de 3 ampollas el 10.º y el 11.º día y de 2 ampollas el 12.º. El 8.º día se determinó el valor basal de LH en sangre, monitorizándose a partir del 12.º día. El 13.º día se inyectaron 5.000 IU de HCG, programándose la laparoscopia para 35 horas más tarde.

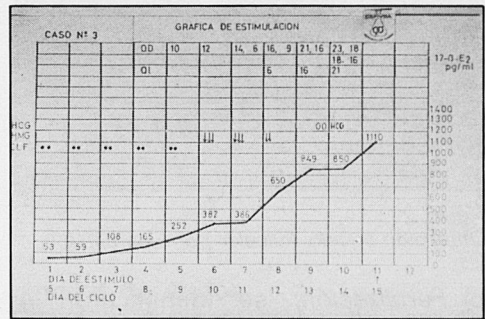


Figura 1
Gráfico monitorización.

b) *Laparoscopia*: el día anterior al programado para la intervención se ingresó a la paciente, recogiéndose orinas seriadas cada 3 horas para determinación de LH, no detectándose pico endógeno. Previo protocolo pre-operatorio se realizó la laparoscopia bajo anestesia general, efectuándose neumoperitoneo con CO₂ al 100 % y a 110 mm de Hg presión intraabdominal. Por vía transumbilical se introdujo el laparoscopio, de 10 mm de visión frontal de 120º, con los siguientes hallazgos: útero de tamaño normal con un pequeño nódulo

miomatoso en cara anterior, de aproximadamente 2 cm.

Ambos ovarios accesibles y libres de adherencia; el derecho presentaba 4 folículos y el izquierdo 1. Se practicó la 2.^a punción con vaina de 5 mm para la introducción de la pinza de sujeción de Renou.²⁰ Cada ovario fue fijado sujetando con la pinza el ligamento útero-ovárico. Se puncionaron 4 folículos.

El sistema de aspiración fue, previamente y en cada caso, purgado con medio de cultivo heparinizado y se utilizó una presión negativa de 100 mm de mercurio para la aspiración del líquido folicular (figura 2).

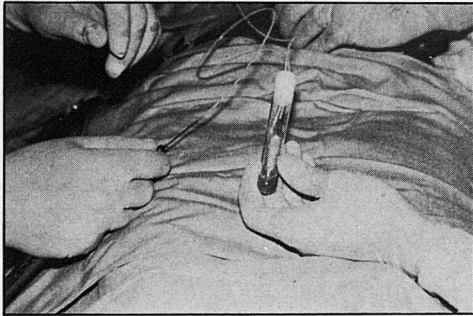


Figura 2
Obtención líquido folicular por laparoscopia.

c) *Fertilización*: se identificaron 4 ovocitos y se clasificaron en 3 maduros y 1 inmaduro.²¹ La incubación de los ovocitos previa a la inseminación fue «a la carta», con 4 horas de duración para los maduros y algunas más para el ovocito inmaduro, realizándose en medio de cultivo Menezzo B2. La muestra de semen fue capacitada también con Menezzo B2 y se utilizaron 297.000 espermios móviles de grado 3 por ovocito. A las 10 horas de la inseminación la observación mostró presencia de 2 pronúcleos en los 3 maduros, sin que aparecieran signos de fecundación en el inmaduro. Se cambiaron a continuación a medio de crecimiento con suero y Menezzo B2²² (figura 3).



Figura 3
Laboratorio FIV: se identifica el ovocito.

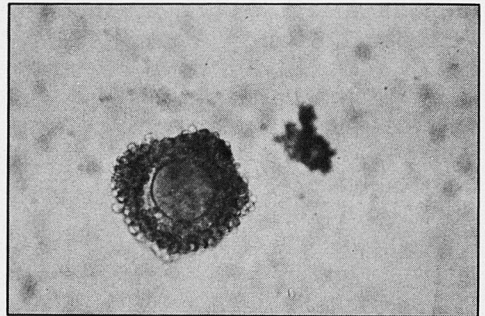


Figura 4
Ovocito con células de la granulosa a su alrededor.

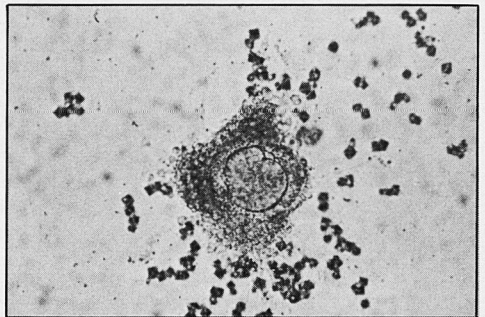


Figura 5
Embrión a las 36 h. post-inseminación.

A las 41 horas de inseminación se contaba con 3 embriones de 2, 2 y 4 células (figuras 4 y 5).

d) *Transferencia*: la transferencia de embriones se realizó a las cuarenta y ocho horas postlaparoscopia. Se utilizó una cánula de Wallace, preparada tal como se indica en la figura 6. La posición de la paciente fue la de litotomía dorsal.²³

No se utilizaron soluciones antisépticas, sino únicamente suero fisiológico, tanto para la limpieza vulvar como cervical, mediante un espéculo vaginal mantenido a 37°, se visualizó el cérvix y se introdujo directamente la cánula sin necesidad de vaina (figura 6).

La paciente permaneció en el quirófano 30 minutos post-transfer y trasladada a la habitación permaneció 24 horas en reposo absoluto.

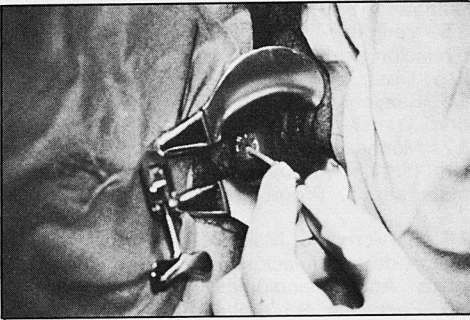


Figura 6
Transferencia embrionaria: cánula de Wallace introducida en el canal cervical.

La medicación administrada fue: 5.000 IU de HCG, 5 horas post-transfer, y un comprimido de 5 mg de alilestrenol cada 8 horas. Fue dada de alta a las 24 horas post-transfer.

e) *Evolución*: se realizó la primera determinación de beta HCG, 12 días post-transferencia, siendo el resultado de 84 unidades mililitro. La segunda, realizada 12 días después, dio como resultado 12.150 unidades, siendo confirmado el embarazo ese mismo día por ecografía, en la cual se visualizó vesícula gestacional.

Embarazo y parto

Fueron realizados controles obstétricos cada 2 semanas durante los primeros 2 meses, así como la serie analítica y seguimiento ecográfico rutinario, permaneciendo todos los parámetros clínicos y ecográficos dentro de los límites normales.

La medicación recibida a partir de las 12 semanas fue un suplemento vitamínico-mineral.

A las 34 y 39 semanas se realizaron monitorizaciones biofísicas fetales, valoradas por el test de Dexeus, siendo los resultados de 9 puntos en ambas ocasiones.²⁴

A las 39 semanas y 4 días se decidió practicar cesárea, extrayéndose feto varón de 3.150 gr de peso, con un Apgar de 9 a 10 (figura 7).

La evolución del post-operatorio fue satisfactoria, dándose de alta a la paciente al 8.º día de la intervención.

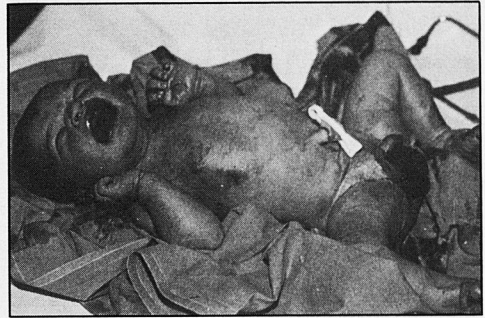


Figura 7
Rafael Coronado, primer «bebé probeta» de Baleares.

Índice de éxitos

Nuestro primer embarazo resultó dentro de una serie reducida de 6 ciclos.

Todos ellos acabaron en laparoscopia, totalizando 5 transferencias el porcentaje de éxito referido a las laparoscopias sería, por tanto, de un 20 %. Estadísticamente no valorable debido al reducido número de casos. En una serie posterior, de 35 transferencias, el número de embarazos conseguidos fueron 5, que representan un 14,29 %. Estos resultados se pueden considerar superponibles con los de otros Centros publicados en la literatura mundial que oscila entre un 10 y un 20 %, utilizando el mismo protocolo de estimulación que podríamos denominar «clásico».

Agradecimiento

Nuestro más sincero agradecimiento al dr. Pedro N. Barri y a su equipo de Reproducción Humana del Instituto Dexeus; al dr. Simón Marina y dr. Alfonso Verges del grupo CEFER, de Barcelona; y al dr. Robert Winston, del Hammersmith Hospital de Londres; por su colaboración y asesoramiento.

Bibliografía

1. Johnston I, Lopata A y cols. (Melbourne). «Current status of an in vitro fertilization programme and early pregnancy diagnosis». «Fertilization of the human egg in vitro». Springer Verlag, 271. Berlín 1983.
2. His W. (1880-1885). «Anatomie menschlicher Embryonen» (Leipzig Vogel).
3. Steptoe PC, Edwards RG. «Birth after reimplantation of a human embryo». Lancet 1978; 11: 366.
4. Steptoe PC, Edwards RG. «Clinical aspects of pregnancies established with cleaving embryos grown in vitro». Brit. J. Obstet. Gynecol. 1980; 87: 757.
5. Lopata A y cols. «Pregnancy following intrauterine implantation of an embryo obtained by in vitro fertilization of a preovulatory egg». Fertil. Steril. 1980; 33:1
6. Jones HW y cols. «In vitro fertilization». Norfolk.
7. Wikland M y cols. «Fertility and Sterility». 1983; 39: 602.
8. Lenz S y cols. Ultra sonically guided aspiration of human follicles a new method of collecting oocytes for IVF. «Fertil. Steril» 1982; 38: 673.
9. Barri PN y cols. «Primeros resultados del programa de FIV del Instituto Dexeus». Progr. Obstet. Ginecol. 1984; 27-1.1
10. Marina S y cols. «Primera gestación en nuestro programa de fecundación in vitro y transferencia de embrión (FIV-TE)». Acta ginecológica 1985; vol. XLII.
11. Marina S y cols. «Indicaciones masculinas de la fecundación in vitro, Acta ginecológica 1984; vol. LXI: 473.
12. Warnock M. «Report of the Committee of Inquiry in into human Fertilization and Embryology». London, Her Majesty's Stationery office 1984.
13. Consejo de Europa. «Working party of the Ad Hoc Committee of Experts on Ethical and legal problems relating to human genetics.
14. Barri PN, Dexeus JM, Vanrell JA, Veiga, Gafo PJ. «El Ciervo, Revista de Pensamiento y Cultura». 1987; 435: 4-11.
15. Vanrell JA y cols. «Monitorización de la ovulación para la fecundación in vitro». Rev. Esp. Obst. Gin. 1984; 43: 136.
16. Beauchamp PJ. Laparoscopic and Embryo Transfer. Plenum. Press. N.Y. 1984; 149.
17. Marina S. y cols. «Identificación del ovocito humano preovulatorio y de su estudio madurativo». Progr. Obstet. Ginecol. 1984; 27: 1.
18. Gil-Vernet L, Marina S y cols. «Monitorización de la ovulación para la fecundación in vitro». Acta ginecológica 1984.
19. Hackelöer BJ. «Ultrasound diagnosis of follicle growth and ovulation»: «Fertilization of the human egg in vitro». Springer-Verlag 1983; 83.
20. Renou y cols. «The collection of human oocytes for IVF Fertil Steril». 1981; 35: 409.
21. Sandow, BA. «Characteristics of human oocytes aspirated for in vitro fertilization». Infertility 1983; 6: 143.
22. Edwards RG. «Physiological overview of in vitro fertilization». XI World Congress on Fertility and Sterility, 26 June July, Dublín 1983.
23. Speirs AL y cols. «Analysis of the benefits and risks of multiple embryo transfer.» Fertil. Steril 1983; 39: 468.
24. Carrera JM. «Tratado de Obstetricia Dexeus». Vol III «Tratado y atlas de operatoria obstétrica». Ed. Salvat. Barcelona 1978.