

Diálogo entre Expertos

REPRODUCCION HUMANA ASISTIDA

NOTA DEL EDITOR

EXPERIENCIA MEDICA se complace y honra, en presentar un diálogo sobre un tema de gran actualidad. Intervienen en el mismo, los Dres. Sergio Méjico y Luis Bahamondes, Directores del Programa de Fertilidad y Reproducción del Departamento Obstetricia - Ginecología del Hospital Privado de Córdoba y el Profesor Dr. Aníbal A. Acosta, del Instituto Howard y Georgeanna Jones para Medicina de la Reproducción, Eastern Virginia Medical School, Norfolk, Virginia.

El diálogo permite establecer conceptos fundamentales sin agotar el tema y plantea interrogantes para la investigación futura.

La Dirección de la Revista agradece a los autores y muy especialmente al Profesor Acosta por la deferencia de la colaboración.

Dres. Méjico y Bahamonde:

1. *¿Cuál es su opinión sobre el papel reservado a otros procedimientos de fertilización asistida tales como GIFT y DIPI?*

Dr. Acosta:

Todos estos nuevos procedimientos serán comparados con los resultados obtenidos en programas bien establecidos de Fertilización in vitro (FIV). La transferencia intratubaria de gametos (GIFT), es el método más popular y presenta resultados muy parecidos a la FIV. Claro está que este procedimiento es usado e indicado sólo en una población muy seleccionada. En relación a la transferencia intraperitoneal de espermatozoides (DIPI), el último informe del Dr. Pierre Dellenbach —sobre 71 parejas con un total de 123 procedimientos— concluyeron que casos de oligo-asteno-teratospermia, no deben ser tratado mediante este procedimiento y nosotros concordamos con ello.

Ellos tienen una tasa de embarazo global de 19o/o por pareja y 12o/o por ciclo terapéutico, otros grupos han informado resultados tan altos como 33,3o/o o tan bajos como 10o/o de tasa de embarazo por ciclo.

Si la oligoasteno-teratospermia no es una indicación para DIPI, las únicas indicaciones que quedan son la esterilidad sin causa aparente y la endometriosis leve o mínima.

En relación con GIFT, creo que la gran ventaja es que no requiere de un laboratorio complejo; los porcentajes de éxito están bajando poco a poco a medida que se obtiene mayor experiencia y aquí nuevamente las indicaciones serían infertilidad sin causa aparente y endometriosis leve o mínima. Pero en el factor masculino es de mayor importancia ser capaz de determinar si la fertilización es capaz de ocurrir y en consecuencia desde nuestro punto de vista el GIFT no está indicado.

2. *¿Cuál es su opinión sobre los pobres resultados mundiales con la técnica de FIV?*

Si bien los programas de FIV han mejorado los resultados, la tasa de mejoría ha sido muy lenta y yo no veo que se pueda avanzar más con esta técnica. Habrá, a partir de ahora muy pocos avances y si bien nosotros entendemos las razones como la diferente calidad de oocitos y diferente calidad de espermatozoides, es extremadamente difícil mejorar los resultados. Nuestros resultados para el año 1987 se ven en la Tabla 1. Los resultados publicados en Francia para el mismo año (Contraception Fertilité Sexualite 16:593, 1988) son algo más bajos y a pesar de los esfuerzos las mejorías son muy lentas.

TABLE I
NORFOLK 1987

	#	o/oA	o/oB	o/oC	o/oD
A. Attempts	740				
B. Cycles	640	86,5			
C. Transfers	560	75,7	87,5		
D. Pregnancies	168	22,7	26,3	30,0	
E. Deliveries	103	13,6	16,1	18,4	61,3

3. *¿Cuál es su opinión sobre la criopreservación de embriones?*

Con respecto a la técnica de criopreservación de embriones, mi impresión es que ella no aumentará el número total de embarazos por cohorte de oocitos retirados. (A. Acosta y col. *Fertil Steril* 50:906, 1988). No existen dudas que esta técnica ofrece una ventaja, al tratar de "dispersar" las transferencias de embriones en varios ciclos para así disminuir el riesgo indeseable de los los embarazos múltiples; por otro lado, la criopreservación en sí misma es una prueba de "stress" para los embriones y aquéllos que sobrevivan serán los que tengan mejores posibilidades de implantarse, desarrollarse y establecerse como un embarazo normal.

La pérdida de embriones durante la criopreservación es aún alrededor del 20 al 30o/o. La otra ventaja es que permite la transferencia de pre-embryones durante ciclos naturales, cuando el ambiente endócrino es absolutamente normal. Es interesante recordar que esta fue una de las ideas originales del Dr. Pierre Soupart cuando él solicitó un subsidio de investigación al NIH en el comienzo de la década del '70, e inició de esta manera la controversia sobre esto en los EE.UU.

Por otro lado existen aspectos éticos que son extremadamente importantes en la criopreservación de embriones. Primero, la necesidad de establecer un banco de embriones que crecerán rápidamente, representa una responsabilidad tremenda para la institución, para los individuos o para el grupo de científicos a cargo de la operación. También hay que tener en cuenta la pérdida de los embriones.

Para evitar algunos de los aspectos éticos, nuestro centro criopreserva prezigotos en estado de dos pronúcleos cuando la singamia no ha ocurrido todavía y en consecuencia no existen verdaderos preembryones. Yo, personalmente, creo que solamente aquellos centros equipados con alta complejidad, están en condiciones de realizar este tipo de terapéutica.

4. *¿Usted cree que la criopreservación de óvulos, puede ayudar a resolver algunos problemas?*

La criopreservación de oocitos está en la fase experimental y al menos en teoría los oocitos tipo metafase 2 teniendo cromosomas todavía en el huso podrían ser dañados por la criopreservación. Aunque el huso acromático puede regenerarse, las consecuencias del daño al mismo son desconocidas. Hay bebés que han nacido usando esta técnica.

No hay discusión que si la criopreservación de oocitos puede conseguirse sin riesgos, ésta sería la manera ideal. Por otro lado si nosotros aprendemos cómo madurar oocitos inmaduros in vitro y cómo criopreservarlos, tal vez esto sería un camino más ideal a seguir.

La criopreservación de gametos es sin duda la mejor manera de resolver el problema en el futuro.

5. *¿Cuál es su opinión sobre la técnica de microinyección de espermios en el óvulo?*

La fertilización asistida es indicada mayormente en el factor masculino o en la falta inexplicable de fertilización. Los diferentes tipos propuestos, al tiempo actual son: microinyección de espermios, o en el espacio perivitelino o en el ooplasma, la total o parcial digestión de la zona pelúcida o la penetración en la misma. Recientemente se ha obtenido éxito (*Lancet* II, 8.603:162, 1988) con la penetración en la zona pelúcida, pero no hemos sabido si este embarazo llegará a término. Mi mayor reserva con esta técnica tan particular, es el hecho que con espermios anormales, sobre todo cuando la morfología está muy comprometida, la fertilización puede obtenerse aumentando la concentración de espermios al momento de la inseminación durante la FIV, pero los embarazos a término son muy pocos y los abortos son muchos, tal vez por la pobre calidad del genoma del espermatozoide. Si este es el caso, la microinyección o cualquier otra técnica propuesta no irá a resolver el problema y consecuentemente, aunque nosotros necesitamos continuar trabajando en esta área, debemos ser extremadamente cautelosos cuando se trata de "puentear" el mecanismo natural de selección de espermios.

Estas técnicas deben ser consideradas altamente experimentales y nuevamente debo decir que solamente aquellos centros que posean tecnología de alta complejidad deben trabajar en ello. Por otro lado algunas técnicas, sobre todo aquélla que usa la microinyección de espermios intraooplásmica, tiene un grado considerable de destrucción del oocito y fracaso.

6. *¿Cuál es el estado psicofísico de los niños nacidos mediante FIV?*

Nuestro programa ha estudiado todos los niños nacidos a través del programa desde que él se inició. Los resultados son excelentes desde todo punto de vista y muchos de los niños están en el percentilo más alto del desarrollo neurológico e intelectual. Yo creo

que desde el punto de vista psicológico, debemos diferenciar aquellos niños que han sido objeto de una inusual publicidad por los medios de comunicación, al comienzo del uso de la técnica, de aquéllos que no la han tenido.

Yo no he visto ninguna evaluación psicológica formal en estos niños, pero creo que ellos deben ser informados sobre el método en que fueron concebidos, las razones para ello, los esfuerzos de los padres para obtener éxito, y la cooperación de los médicos en ese éxito, porque esto les daría a estos niños más información sobre cuánto fueron deseados por su familia y todo el esfuerzo realizado en todos los aspectos para que la concepción ocurra.

7. ¿Cuál es el papel que le asigna en los programas de fertilización asistida al uso de análogos del GnRH?

Si bien los protocolos para estimulación de la ovulación han cambiado, la verdad es que yo veo un progreso muy lento en mejorar los resultados.

Yo creo que la individualización de la estimulación es muy deseable, y que el uso de agonistas del Gn RH, tal vez mejore los resultados en pacientes con respuesta ovárica multifolicular, pacientes con relación invertida FSH/LH al comienzo del ciclo, pacientes con descarga prematura del pico de LH, y tal vez en algunos casos de mujeres perimenopáusicas. El uso rutinario de estos agentes no aparecen como mejorando, al menos en nuestra experiencia, el resultado global de los tratamientos. Esto será diferente si disponemos en el futuro antagonistas del Gn RH, porque el mecanismo de acción es diferente, el impacto fisiológico es diferente y quizás el tiempo de supresión pueda acortarse antes de iniciar la estimulación.

8. ¿Cuál es el lugar que le asigna a la donación de gametos en estos programas?

El programa de donación de óvulos es exitoso no solamente en mujeres con falla ovárica sino también en mujeres con enfermedades genéticas transmisibles. No existen dudas que en cuanto podamos salvar la falta de óvulos para donación, principalmente desde que la criopreservación entró en el campo de la FIV, este procedimiento se convertirá en más común en los centros de reproducción asistida tanto para FIV como para otros métodos; ya ha sido usado también para GIFT.

9. ¿Cuáles son las posibilidades de estudios

genéticos en estos embarazos obtenidos por FIV?

Los estudios genéticos sobre embriones han sido vislumbrados desde el inicio de la fertilización asistida.

En primer lugar nosotros necesitamos estar seguros que el procedimiento puede realizarse sin daño para el embrión, y esto puede ser realizado con la obtención de células de la periferia de la mórula o del tropectodermo, después de formado. El pre-embrión no será afectado. Otra reserva es si las células de la periferia de la mórula o del tropectodermo serán representativas de las células del centro de la masa celular (pre-embrión). La cuestión ética de esta técnica es tremenda y yo creo que ningún centro debe embarcarse en este tipo de procedimiento salvo que hayan hecho una revisión completa de los aspectos éticos y que tengan claros todos los problemas éticos involucrados, que la técnica haya sido practicada en primates y las indicaciones para el procedimiento estén claramente establecidas. Nosotros no estamos hablando de diagnóstico prenatal sino de diagnóstico temprano post concepcional de las enfermedades cromosómicas o mendelianas.

10. ¿Ud. cree que estos procedimientos darían lugar a otras técnicas colaterales?

Esta pregunta es muy difícil de responder con algún grado de certeza. En el presente a la reproducción asistida la vemos confinada al área de la reproducción misma.