

“Aspectos médicos, jurídicos y éticos en la investigación en reproducción humana asistida”

Aspectos médicos de la reproducción humana asistida

Dr. Jaime Seminario Agurto

Instituto de Medicina Reproductiva de la Clínica Ricardo Palma

Voy a referirme al aspecto médico; sin embargo, hay algunos puntos que tienen que ver mucho con la parte jurídica y ética. En la Clínica Ricardo Palma tenemos un Instituto de Medicina Reproductiva y hacemos todos los procedimientos de fertilización in vitro. La fertilización in vitro en realidad es la unión de dos gametos en el laboratorio, un óvulo y un espermatozoide, para conseguir embriones y con esto hacer una transferencia y conseguir un embarazo. Sobre las indicaciones de la fertilización in vitro, su primera indicación fue el factor tubárico. En el año 78 nació el primer “bebé probeta”. Lo hizo el doctor Steptoe y el doctor Edwards. Al doctor Edwards le dieron el Premio Nobel de Medicina; por lo tanto, estamos frente a un hecho de relevancia.

Todas las pacientes en las cuales se comenzó a hacer los procedimientos admitían obstrucción de trompas, pero luego vinieron endometriosis, fracaso de inseminación intrauterina. La paciente no tenía demasiados óvulos, era su edad mayor de 38 años, ovario poliquístico que no respondía, pérdida recurrente del embarazo y más cuando hay problema cromosómico.

Actualmente hacemos el procedimiento cuando la paciente tiene 38 a 40 años, exclusivamente por hacer un estudio cromosómico a los embriones y colocarle

un embrión normal. Todas las pacientes ingresan con un protocolo de trabajo, un protocolo de inducción de estimulación de la ovulación y es el ginecólogo quien tiene que escoger el esquema. El objetivo es conseguir óvulos en el ovario. Es un procedimiento con sedoanalgesia, sencillo pero de todas maneras se toman todas las precauciones. El laboratorio es un laboratorio complejo. Para la inyección intracitoplasmática de espermatozoides o ICSI (del inglés intracytoplasmic sperm injection), se tiene un equipo de láser para poder perforar las capas tanto del embrión como de los óvulos y poder inyectarlos o poder hacer la biopsia. Tiene una cámara, una incubadora. Cada una de estas puertitas es para una paciente y tiene para colocar los óvulos, los embriones y los espermatozoides.

Hay un lugar donde se trabaja para hacer la selección de los óvulos, el trabajo propio con los óvulos, con los embriones y de almacenamiento de los embriones, los óvulos, los espermatozoides. Uno se va llenando de embriones y es parte de la ética que tendríamos que conversar. Se van etiquetando de acuerdo al balón número tanto; cada pajilla tiene la identificación de cada paciente, los embriones de cada paciente, los óvulos de cada paciente.

Entonces hacemos estudio genético, congelamos óvulos, congelamos embriones, hacemos procedimiento de fertilización *in vitro* con donación de óvulos, con donación de esperma, con donación de embriones. Pacientes mayores de 44, 45, 46 años no tienen óvulos no tienen pareja, les hacemos procedimientos con donación de embriones, hacemos útero subrogado, o sea, lo que normalmente se llama útero en alquiler. Todo ello tiene mucha controversia jurídica y ética, y la vamos a conversar.

En la ICSI, el vacuum fija el ovulo, y con una pipeta que contiene al espermatozoide, se atraviesan las capas del óvulo para introducir el espermatozoide dentro del citoplasma para que ocurra la fertilización. Este procedimiento lo hacemos cuando existen pocos espermatozoides o espermatozoides de mala calidad en un paciente varón, que tiene un problema masculino y cuya única forma de conseguir el éxito es introduciendo el espermatozoide. Normalmente en una fertilización *in vitro* común dejamos 50,000 o 100,000 espermatozoides y ellos solos ingresan, pero en este caso ingresa el espermatozoide y ahí se queda y se ve el crecimiento posteriormente. Existen diferentes incubadoras en las cuales se puede vigilar el crecimiento de los embriones. Fíjense, esto es una película avanzada, pero ustedes van a ver varios óvulos de una paciente o de dos pacientes y van viendo cómo van ingresando los espermatozoides y esto nos sirve para ver la evolución del embrión y ver qué embrión evoluciona mejor. Esto ya está en dos células, y así van avanzando. Estoy hasta en cuatro células, y uno va escogiendo el embrión que mejor evoluciona. La tecnología ha progresado grandemente y tenemos todos estos equipos.

Problemas: En fertilización *in vitro* hay problemas. Si viene una paciente de 20, 30 años uno sabe que esa paciente va a salir gestando de todas maneras, pero a medida que aumenta la edad disminuye la cantidad de óvulos. A edad mayor de 38 años es un problema; la mujer tendría que tener 19 óvulos para obtener solamente 13% de éxito; sin embargo, una paciente que tiene 20, 25 años consigue un éxito rápidamente por procedimiento. Mientras más óvulos, más embriones; pero las pacientes mayores no tienen una gran cantidad de óvulos y también son de baja calidad, entonces la tasa de éxito es baja, y por eso es que existe la donación de óvulos. En la clínica tenemos una tasa de éxito de embarazo en 57.55 %,

pero hay pacientes también que pierden el embarazo en una cantidad más o menos del 18%. Por esto es que necesitamos más embriones. Entonces la paciente tiene tres embriones y dice "para qué tanto embrión". "Mire, señora" -le decimos- "puede salir embarazada o puede no salir embarazada". Puede salir embarazada, pero el 20% lo pierde. Entonces, necesitan más embriones. Si quisiera tener un hijo más, se le hace otra transferencia con embrión almacenado, y los resultados, que es lo importante, es bebé en casa en un 46%.

Estudio genético. En el Perú el desarrollo del estudio genético ha sido tremendo, y hemos sido pioneros a nivel de Sudamérica. En Chile no lo han hecho por la ley o por diferentes cosas, pero nos mandaban los test, las biopsias de embrión, las mandaban acá al Perú para realizar los procedimientos. Se han desarrollado muchísimos diferentes métodos, y actualmente hacemos el estudio de NGS. Si ustedes ven estos dos embriones, bueno, se ven preciosos los dos, los dos se ven completamente normales e ideales desde el punto de vista morfológico. Ahora bien, si les hacemos un estudio cromosómico por NGS, vemos que este normal es igualito a este otro que es anormal porque le falta el cromosoma 12. Entonces es realidad que nos ayuda el estudio genético. El estudio genético selecciona más el embrión, mejora la implantación, disminuye la tasa de pérdidas. No hay abortos por problema cromosómico sino por otras razones. Disminuyen problemas cromosómicos en los pacientes.

Si una paciente quiere tener un hijo a los 40 años, de frente le ofrecemos estudio genético porque va a poder conseguir un embarazo normal. Indicaciones del estudio genético: edad materna avanzada, mayor de 38 años, anterior embarazo con problemas. Cuando le hago transferencias sin estudio genético y no sale embarazada, hay que hacerle estudio cromosómico cuando hay abortos a repetición y cuando el factor masculino es bastante severo. Esta es una biopsia -fíjense nuevamente- se fija el embrión. No estamos hablando de óvulo sino del embrión. Esta es la parte de la placenta del embrión. Se succiona y ven ustedes este punto rojo, este punto rojo es el láser. Incorporado en el microscopio hay un sistema de láser que se usa, se dispara. Van a ver cómo lo van disparando. Aquí están los biólogos y comienzan a disparar y separar dos o tres células de la parte del trofoblasto. Dispara y de esa manera se adquiere, está demostrado que no produce

daño a nivel del bebé. En un trabajo de más de 88,000 bebés se les hizo el seguimiento y se demostró que no producía ningún problema en los bebés. Igualmente la tasa de embarazo es semejante. Esto parece increíble pero así es. Entonces el estudio es en estas células.

El test genético. A la paciente mayor de 38 años que lo solicita se le hace un estudio de PGT-A, el cual es un estudio de número de cromosomas. En una paciente de 40 años, le conseguimos en dos procedimientos solamente tres embriones, los tres anormales. A esta paciente no se le hace transferencia porque tiene embriones anormales. Entonces, a la paciente, si bien le cuesta más, no se le hace una transferencia y no tiene problemas cromosómicos de ninguna manera. A otra paciente un poco más joven en dos aspiraciones se le consiguen 9 embriones, de los cuales tiene tres embriones que más o menos es el 30% de los embriones normales. En un estudio en el Instituto, de 527 embriones (del año 2017 al 2018) conseguimos 33% de embriones normales, el resto anormales. Eso significa que, si le transfiero a la paciente estos embriones anormales, no va a salir gestando. Si la paciente tiene ocho embriones y le comienzo a transferir de uno en uno, o de dos en dos, no va a salir embarazada probablemente hasta que no tenga un embrión normal o, si tiene un síndrome de Down, va a tener el bebé con síndrome de Down.

Cuando hacemos la transferencia del embrión cromosómicamente normal, PGT-A normal, la tasa de embarazo es de 65% por transferencia. Acuérdense del 45 mencionado anteriormente. ¿Qué significa que es el 65% y por qué? Porque es por transferencia, o sea, ya no transfiero embriones anormales, por eso es más alta la tasa, pero al final es la misma cantidad de embarazos.

Existe otro tipo estudio genético que se llama el PGT-M. ¿Para qué sirve este? El hijo de una paciente tenía distrofia muscular de Duchenne; o sea, la mamá tuvo dos hijas mujeres. Ella tuvo otro matrimonio y tuvo un hijo hombre y distrofia muscular de Duchenne. Al mismo tiempo una de las hijas tuvo un embarazo. Salió casi al mismo tiempo y también tuvo el problema. Entonces esta paciente se hizo un procedimiento. Felizmente tenía una gran cantidad de óvulos, porque era joven, y se le hizo el estudio cromosómico. Se le hizo la detección tanto a los que tenían el problema. La mutación era en este Gen y se determinó que este era el único embrión que era normal. Los demás serán

portadores. Se hizo la transferencia de este embrión normal y salió embarazada con un niño completamente sano sin la distrofia.

En una paciente con disostosis espondilocostal, a quien le atendí un embarazo y la bebé salió con este problema, la atendí para el siguiente bebé. Se le realizó un estudio cromosómico. Solamente tuvo tres embriones normales y, cuando se le hizo el karyomapping -se ve que el esposo llevaba el problema genético-, la mamá llevaba el problema genético, el hijo llevaba el problema. Se le hizo el estudio y se encontraron tres embriones sin afectación; mejor dicho, llevaban el gen pero no estaban afectados, o sea, eran portadores. Se le transfirió y perdió el primer embarazo. Se le volvió a transferir, salió embarazada y va muy bien su embarazo.

Les presento otro caso. Este es el más dramático. El señor tenía retinoblastoma y el hijo tenía retinoblastoma. Parece que nunca le hicieron el diagnóstico al señor. Cuando le hacen el diagnóstico, la mamá no está afectada y se determinó que había dos embriones no afectados. Se le transfirió y consiguió el embarazo.

Este es otro método para hacer el estudio genético. Se trata de una paciente abortadora a quien se le hace el estudio genético porque tenía demasiados abortos, 5 abortos. Le hicimos el estudio y encontramos un problema de translocación. El estudio genético encuentra unos embriones normales, se le hace la transferencia y se consigue el embarazo en forma adecuada.

Entonces, definitivamente, el estudio cromosómico, el estudio de PGT-A consigue una tasa de éxito mayor y una tasa de aborto menor. Muy bien, eso es en cuanto a la parte de fertilización *in vitro*. Pero siempre hay que recordar que, para tener éxito en un procedimiento de este tipo, tiene que haber ovarios que respondan en forma adecuada, tiene que haber una recuperación de óvulos exitosa, los ovocitos recuperados deben ser adecuados para el procedimiento, debe obtenerse una muestra seminal adecuada para fertilizar los gametos, deben desarrollarse los embriones, la implantación debe ser exitosa y el estudio genético debe ser normal. El procedimiento no es sencillo. La tasa de éxito no es la ideal. Con todo, si nosotros hacemos varios procedimientos, varias transferencias, podemos llegar a un 85% de éxito en las parejas.