

Pedro José Sánchez Abad
Luis Miguel Pastor García

LA INYECCIÓN INTRACITOPLASMÁTICA
DE ESPERMATOZOIDES:
¿AVANCE O IMPRUDENCIA CIENTÍFICA?



TEXTOS DE BIOÉTICA

LA INYECCIÓN INTRACITOPLASMÁTICA DE ESPERMATOZOIDES:
¿AVANCE O IMPRUDENCIA CIENTÍFICA?

© Pedro José Sánchez Abad
Luis Miguel Pastor García
© Fundación Universitaria San Antonio

1ª ed.: Murcia 2005

I.S.B.N.: 84-96353-28-1
D.L.: MU-816-2005

Edición realizada para la Universidad Católica San Antonio
por *QUADERNA EDITORIAL*
Telf. 968 343 050 - quaderna@telefonica.net

Impreso en España. Todos los derechos reservados.
Prohibida la reproducción total o parcial sin permiso expreso
y por escrito de los titulares del Copyright.

ÍNDICE

| | | |
|---|----|----|
| PRESENTACIÓN..... | 9 | |
| Parte I | | |
| EL ESTADO DE LA CUESTIÓN | | |
| INTRODUCCIÓN | 13 | |
| HISTORIA..... | 15 | |
| LA TÉCNICA, CONSECUENCIAS EN LA FERTILIZACIÓN, INDICACIONES Y EXPERIENCIA EN ANIMALES | | 17 |
| La técnica: pasos, puntos críticos, variabilidad y evolución..... | 17 | |
| Efecto de la inyección en la biología de la fertilización.... | 23 | |
| La evolución en la elección de pacientes a los que se les ha aplicado la ICSI | 29 | |

| | |
|--|----|
| Comentario a la experiencia previa de la ICSI en animales | 32 |
| RESULTADOS EN HUMANOS | 35 |
| RIESGOS GENÉTICOS ASOCIADOS | 49 |
| Enfermedades ligadas a patologías de infertilidad en las que se indica la utilización de la ICSI..... | 52 |
| Esterilidades heredadas por transmisión de micro- delecciones en el cromosoma Y en pacientes a los que se les indica el uso de ICSI..... | 55 |
| Anomalías cromosómicas numéricas en pacientes tratados por ICSI y en su descendencia | 61 |
| Evidencias: estudio de los niños nacidos mediante la ICSI..... | 64 |
| Comentarios | 66 |
| EL CASO DE LAS ESPERMÁTIDAS | 69 |
| Riesgos añadidos | 70 |
| Resultados | 78 |
| POSTURA ÉTICA DE LA COMUNIDAD CIENTÍFICA | 81 |
| Protocolo recomendado para la utilización de la ICSI..... | 83 |

| | |
|--|---------|
| Líneas de investigación a seguir para un desarrollo ético de la experimentación con la ICSI. | 86 |
| Parte II | |
| EVALUACIÓN CIENTÍFICA Y POSICIONAMIENTO ÉTICO PERSONALISTA | 91 |
| EVALUACIÓN CIENTÍFICA PREVIA | 93 |
| Al respecto de la técnica, consecuencias en la fertilización, indicaciones y experiencia en animales ... | 96 |
| Al respecto de los resultados..... | 104 |
| Al respecto de los riesgos genéticos derivados de la utilización de la ICSI | 112 |
| Al respecto de la microinyección de espermátidas | 119 |
| PERSPECTIVA PERSONALISTA | 123 |
| Comentario previo sobre lo que piensan los científicos ... | 123 |
| Posicionamiento personalista de base | 126 |
| Postura ante la ICSI | 128 |
| CONSIDERACIONES FINALES | 135 |
| BIBLIOGRAFÍA | 139 |

PRESENTACIÓN

Hace ya más de veinticinco años del nacimiento del primer bebé probeta. Tras todos estos años y aún a pesar de los esfuerzos de los científicos que las aplican, la eficacia de las denominadas técnicas de reproducción asistida (TRA) es bastante limitada. Pero no sólo existe este problema. Asociado al mismo y en el intento de mejorar y cubrir todo tipo de demandas de parejas estériles, algo que ha sido denominado por algunos autores encarnizamiento procreativo, las técnicas se han vuelto más invasivas y en ocasiones, como es el caso de la que se estudia en esta monografía, han sustituido artificialmente hasta parte del mismo proceso de fecundación. Al mismo tiempo, se ha ido generando en el ambiente científico –alcanzando también a la opinión pública- una cierta polémica sobre los efectos colaterales de estas técnicas, tanto de tipo ginecológico como genéticas relacionadas con la descendencia. Ante este panorama, decidimos que era necesario realizar un estudio que evaluara de forma global una técnica como es la Inyección Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI) y que ha alcanzado en estos últimos diez años un gran desarrollo. Nuestro objetivo ha sido por un lado, presentar el “estado de la cuestión” de esta técnica, y por otro, evaluarla desde un punto de vista bioético desde nuestra postura personalista. La razón de ello estriba en que

queríamos dilucidar cómo los factores que antes apuntábamos de extensión y diversificación de las TRA han afectado al nacimiento y desarrollo de la ICSI, pudiendo convertir a la misma en un ejemplo patente de encarnizamiento procreativo. Al mismo tiempo, el análisis bioético podría ayudarnos a ver, no sólo cómo está respondiendo la comunidad científica y la sociedad ante el avance de las TRA, sino también, gracias a nuestra perspectiva personalista, explicar cómo la evolución de las TRA obedece a un dinamismo intrínseco a todas ellas que tiende a expandirse. Una expansión con consecuencias muy graves para la procreación humana en sus dos vertientes: la unitiva y la procreadora. Una expansión que tiende a disolver y por tanto a destruir la dignidad de la misma procreación y como consecuencia a cosificar su fruto: el embrión humano.

Los autores

Parte I

EL ESTADO DE LA CUESTIÓN

INTRODUCCIÓN

Durante la última década del siglo XX y los primeros años del XXI, ha tenido lugar el surgimiento, desarrollo e implantación de una nueva técnica de reproducción asistida, la denominada “Inyección Intracitoplasmática de Espermatozoides” (intracytoplasmic sperm injection –ICSI–). Esta técnica consiste, básicamente, en la inyección de un espermatozoide en el interior de un óvulo.

Antes de que la ICSI apareciera, la carrera por superar o sustituir las deficiencias que hacían a una pareja infértil, se encontraban con el obstáculo de la baja calidad espermática. Para este tipo de infertilidades parecía no haber otra solución que la fertilización heteróloga. Esta técnica surgió entonces como la única esperanza para la consecución de descendencia genética de las parejas en las que el varón tuviera unos parámetros de calidad del semen inadecuados.

Por tanto, el desarrollo de la ICSI podría conducir al fin de la infertilidad de origen masculino y, por consiguiente, de la ya mencionada fertilización heteróloga. De hecho, esta técnica ha hecho surgir una nueva realidad reproductiva, consecuencia de la nueva manera de “fecundar”, que convierte la fertilización en una mera fusión de núcleos, ya que se salvan todas las barreras naturales.

En las siguientes páginas pretendemos, por un lado, reflejar el estado de la cuestión después de más de una década de experimentación, profundizando en aspectos como las consecuencias de la inyección en la fecundación, la experimentación previa en animales, los resultados obtenidos, los posibles riesgos genéticos asociados, el caso de las espermátidas y la postura ética de la comunidad científica frente a la ICSI. Por otro lado, queremos dejar constancia de nuestro posicionamiento bioético ante este nuevo hecho reproductivo que hemos denominado *Tecnofecundación* (1).

HISTORIA

La “tentación” de facilitar el camino al espermatozoide inyectándolo directamente en el óvulo surgió el siglo pasado, a comienzos de los sesenta, cuando se realizó en erizos de mar (2). Casi un cuarto de siglo después, en 1988, se intentó por primera vez con gametos humanos (3). En ese intervalo, que a priori podría hacer suponer una prolongada experiencia en animales antes de dar el salto a seres humanos, sólo unos pocos investigadores y, de manera puntual, realizaron pruebas en este sentido [1966 en mamíferos (4), 1974 en anfibios (5) y 1988 en conejos (6) o en hámsteres con esperma humano (7), por ejemplo] y no se observan líneas de investigación continuadas y sistemáticas al respecto.

El primer nacimiento en humanos mediante la ICSI se obtuvo en 1992 (8) y, paradójicamente, tuvo su origen en un fallo al utilizar la Inseminación Subzonal (Subzonal Insemination -SUZI-)¹, ya que un espermatozoide penetró “por error” la membrana plasmática fertilizando el óvulo. Este hecho, además de decir poco en favor de las posibles líneas de investigación que hubieran podido

1 En esta técnica se depositan los espermatozoides en el espacio perivitelino (entre la zona pelúcida y la membrana plasmática del óvulo) esperando que se produzca la fertilización.

continuar la experiencia de ICSI en humanos comenzada 4 años atrás, es evidencia de la improvisación y precipitación con la que se ha puesto en marcha esta técnica.

A partir de este acontecimiento y hasta nuestros días, se han multiplicado las experiencias de ICSI en los cinco continentes, convirtiéndose en una técnica de empleo extensivo e intensivo² (1), albergando dentro de sí una pluralidad de técnicas derivadas del grado de maduración del gameto, del origen de éste y de su estado antes de la inyección –fresco o congelado– [en 1993 ya se realizó la inyección con espermatozoides testiculares y con espermátidas (9) (10); en 1994 se utilizó espermatozoides epididimales (11); en 1995 se probó incluso con espermatozoides secundarios (12); en ese mismo año ya se obtuvieron nacimientos utilizando espermatozoides congelados (13); y en 1997 se consigue con ovocitos congelados (14)].

Por otra parte, respecto a los aspectos éticos que esta nueva técnica ha suscitado en la comunidad científica, de la bibliografía consultada se constata la preocupación, sobre todo, por los riesgos genéticos que su aplicación pueda conllevar, junto con el debate referido a cuestiones técnicas relacionadas con la mejor utilización de la ICSI, pero que en ningún caso ha frenado su aplicación, a pesar de que algunos autores lo han sugerido.

2 Según datos de FIVNAT, los ciclos ICSI que se realizaron en Francia en 1994 superaron menos del 10% del total, mientras que cinco años después ese porcentaje se situaba casi en el 50%.

LA TÉCNICA, CONSECUENCIAS EN LA FERTILIZACIÓN, INDICACIONES Y EXPERIENCIA EN ANIMALES

La técnica: pasos, puntos críticos, variabilidad y evolución

La ICSI se puede definir como la inyección de un solo espermatozoide, previamente seleccionado, en el citoplasma de un ovocito. El esquema general del procedimiento abarca los siguientes pasos:

a) Obtención y preparación de los gametos.

El gameto masculino inyectado puede variar en cuanto a su origen (eyaculado, epidídimo o testículo), el grado de maduración (espermatozoides, espermátidas redondas o alargadas y espermatocitos primarios o secundarios), la parte inyectada (todo el gameto o sólo la cabeza) y el proceso al que se haya sometido (crioconservación; con o sin acrosoma; con o sin tallo rasgado). Esta variabilidad hace que existan múltiples procedimientos para obtenerlo y prepararlo. Dentro de éstos, caben destacar como fases más importantes, críticas o dificultosas, las siguientes:

1. Los procesos de selección a los que el espermatozoide del eyaculado debe someterse¹ (15).

2. La dificultad de obtener una muestra adecuada de esperma cuando éste se obtiene por punción quirúrgica del testículo o epidídimo (16) (17).

3. La complejidad en la identificación y diferenciación de espermátidas y espermatoцитos, de otras células circundantes (18).

El éxito de los procedimientos de selección del gameto masculino a inyectar se ve comprometido si éste ha sufrido un proceso de congelación-descongelación, ya que las tasas de los que sobreviven son muy bajas (13).

Por otra parte, la obtención del ovocito es menos compleja en cuanto a la variabilidad de su obtención y no presenta diferencias destacables respecto al procedimiento seguido en la fecundación *in vitro* y transferencia de embriones (FIVET) tradicional. El primer paso es la estimulación ovárica de la paciente, mediante la administración de una mezcla de hormonas femeninas (FSH –hormona folículo estimulante– y la LH –hormona luteinizante–). Posteriormente, de los ovocitos disponibles y, por criterios morfológicos, se seleccionan los que se van a inyectar (19).

Del procedimiento de obtención de los ovocitos, los investigadores que practican la ICSI destacan de manera particular la necesidad de encontrar las proporciones más adecuadas de las diferentes hormonas que se utilizan (20)², así como las dosis globales empleadas en las pacientes y, además, advierten sobre el posible deterioro del gameto, al someterlo a la acción de las enzimas que

1 Recordamos que esta técnica se utiliza sobre todo en pacientes con baja calidad espermática.

2 En este artículo se comenta que elevadas concentraciones de FSH hacen que aumente la incidencia de anomalías cromosómicas.

se utilizan para dejarlo libre de las células que lo rodean en el momento de la recogida o a luz intensa o a cambios bruscos de temperatura a los que se les somete durante el proceso (21). Y, como decíamos para el caso del gameto masculino, cuando los ovocitos han sido congelados, la posibilidad de obtener algunos adecuados para ser inyectados se reduce considerablemente (14).

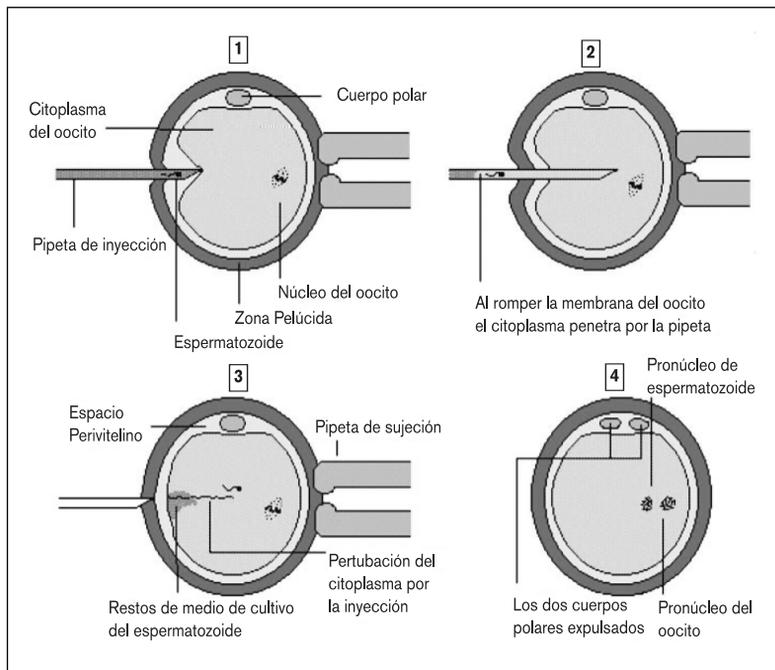
b) Inyección propiamente dicha.

Para llevar a cabo la inyección en el ovocito se necesita un material altamente sofisticado y especializado. Este material consta, fundamentalmente, de unas micropipetas –de inyección del espermatozoide y de sujeción del ovocito– y de unas placas petri, donde se encuentran los gametos y se efectúa la inyección. Este grupo está acoplado a un microscopio y el conjunto se mantiene en unas condiciones especiales de temperatura y luminosidad. Una vez seleccionado un espermatozoide móvil, se le presiona contra el fondo de la placa petri con la pipeta de inyección y se aspira dentro de ella, luego se inyecta en el ovocito. Cuando la pipeta atraviesa la zona pelúcida y la membrana del gameto femenino, se aspira un poco de citoplasma del ovocito e inmediatamente después se efectúa una presión positiva en la pipeta de inyección y el espermatozoide penetra (22) (figura 1).

Todas estas operaciones requieren un manejo experto, ya que fácilmente se puede producir la ruptura y lisis del ovocito (23).

c) Control de la fertilización, división del embrión y transferencia.

Pasadas las primeras 12-20 horas después de la inyección, se examinan por primera vez los ovocitos y se seleccionan los que ya son embriones en estado de 2 pronúcleos con el segundo corpúsculo polar expulsado. A las 24 horas se evalúan por segunda vez

Figura 1. Esquema general del proceso de inyección.

1. Se comienza la inyección: la pipeta sujeta al ovocito.
2. Se atraviesan las cubiertas externas y se llega al citoplasma, del que parte penetra en la pipeta.
3. Mediante una presión positiva se introduce el espermatozoide en el ovocito.
4. Formación de los pronúcleos y comienzo de la singamia.

para comprobar si ha habido lisis o división. Los embriones divididos se clasifican en tres niveles de calidad, según criterios morfológicos, aunque todos ellos se consideran adecuados (24). A los dos días y también por criterios morfológicos, en una tercera evaluación, se seleccionan los embriones más apropiados (si es posible de dos a ocho células y sin fragmentos). De entre estos últimos se eligen, normalmente, un máximo de tres para su transferencia (27).