

## **La fecundación in vitro, premio Nobel en Fisiología o Medicina 2010**

**Juan-Ramón Lacadena Calero**

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia

El 4 de octubre de 2010, la Asamblea Nobel del Instituto Karolinska de Estocolmo decidió otorgar el Premio Nobel en Fisiología o Medicina 2010 al fisiólogo Robert G. Edwards “por el desarrollo de la fecundación in vitro”. En este caso, el título de Premio Nobel “en Fisiología o Medicina” responde perfectamente a la doble realidad porque el área científica del galardonado es la Fisiología y su investigación ha tenido gran repercusión en la Medicina.

Robert G. Edwards, nació en 1925 en Batley, Inglaterra. Desmovilizado del Ejército al término de la Segunda Guerra Mundial, decidió estudiar Biología en la Universidad de Bangor, Gales del Norte, y fue al cabo de varios años de su carrera, en 1951, cuando se dio cuenta de que se había equivocado en la vocación inicial hacia la Agricultura porque, según sus propias palabras, no sentía un interés especial por las semillas de trigo, de cebada o de avena y, menos todavía, por la cantidad que es preciso plantar, para conseguir un rendimiento óptimo, en cada acre de tierra. Entonces decidió pasarse al Departamento de Zoología pues se sentía más interesado por la “simiente animal” —es decir, por los óvulos y los espermatozoides— que por las semillas de plantas. Su desconcierto inicial se materializó en unos exámenes poco brillantes y en una graduación sin mención honorífica alguna. Aconsejado por un amigo, decidió solicitar la admisión para seguir un curso de postgrado en Genética Animal en la Universidad de Edimburgo, Escocia, que impartía el famoso profesor Waddington experto en Embriología y Genética. A pesar de su poco brillante expediente y con gran sorpresa por su parte, fue admitido en el Instituto

de Genética Animal. Allí cambió su destino científico porque en 1955 se doctoró con una tesis sobre el desarrollo embriológico del ratón bajo la supervisión de Alan Beatty. Su trabajo experimental lo realizó en “la casa de los ratones” de Douglas Falconer, uno de los pioneros mundiales en Genética Cuantitativa. Después de una estancia de un año en California, en 1958 se trasladó al National Institute for Medical Research en Londres y en 1963, tras una corta estancia en la Universidad de Glasgow, fue al Physiological Laboratory de la Universidad de Cambridge, de donde es Profesor Emérito.

Como antecedentes científicos hay que mencionar que los primeros estudios del proceso de fecundación in vitro en mamíferos se remontan a 1935 cuando Pincus estableció las condiciones experimentales que permitían la maduración in vitro de los ovocitos de coneja (1). Un cuarto de siglo después, en 1959, Chang (2) obtuvo embriones viables de conejo tras la fecundación in vitro de ovocitos madurados in vitro que daban lugar a descendencia viable al ser transferidos al útero. Aunque al principio se creyó que era necesaria la activación (capacitación) de los espermatozoides in vivo (dentro del útero de la hembra), sin embargo se demostró en hámster que los espermatozoides podían ser capacitados en medios adecuados in vitro sin necesidad de una activación in vivo (3).

Como se ha mencionado anteriormente, el galardonado Dr. Edwards estuvo trabajando durante varios años en la década de 1950 en Edimburgo en temas de fisiología reproductiva del ratón, especialmente en la maduración de ovocitos. Por ello, su formación era la adecuada cuando al final de la década de los 50 se le encargó en el National Institute for Medical Research de Londres que desarrollara un método que pudiera aliviar el problema de la infertilidad humana.

Para afrontar con éxito el proceso de fecundación in vitro en la especie humana había que solucionar varios problemas: 1) controlar el proceso de maduración de los ovocitos, 2) conseguir extraer los ovocitos en el estadio de desarrollo adecuado para la fecundación, 3) activar (capacitar) los espermatozoides in vitro, 4) definir las condiciones experimentales que promueven la fecundación y las primeras etapas del desarrollo embrionario in vitro, y 5) poner a punto las técnicas que permitan transferir los embriones obtenidos al útero de la mujer. Los primeros frutos de sus investigaciones los obtuvo Edwards

en 1965 cuando descubrió que los ovocitos humanos necesitan 24 horas de incubación *in vitro* antes de iniciar el proceso de maduración (4, 5) y en 1969 cuando utilizó con éxito las condiciones de cultivo para la capacitación de los espermatozoides que les permitiera la fecundación de ovocitos madurados *in vitro* (6). Sin embargo, los embriones obtenidos no progresaban más allá del estadio de dos células. Por ello decidió que los ovocitos a utilizar deberían completar su proceso de maduración *in vivo*, pero el nuevo problema radicaba en cómo extraer de los ovarios los ovocitos maduros. Este obstáculo fue resuelto cuando se asoció con el ginecólogo Dr. Patrick C. Steptoe quien, en 1968, había puesto a punto la técnica de laparoscopia que permite extraer de los ovarios de la mujer ovocitos madurados *in vivo* (7). No tengo la menor duda de que, si hubiera vivido (falleció en 1988), el Dr. Steptoe habría compartido el Premio Nobel con el Dr. Edwards.

El premio se le ha concedido al Dr. Edwards casi cuarenta años después de que publicara en 1970 y 1971 en colaboración con el Dr. Steptoe los primeros trabajos científicos que describían la obtención de embriones humanos por fecundación *in vitro* (FIV) que eran capaces de desarrollarse hasta la fase de 8-16 células e, incluso, blastocisto (8-10). Tras estos éxitos científicos solicitaron una subvención a largo plazo al Medical Research Council para continuar sus investigaciones que, sin embargo, les fue denegada en abril de 1971 "...debido a que se tienen serias dudas sobre los aspectos éticos de dicha investigación en seres humanos, muy en especial de los experimentos relacionados con la implantación de los óvulos fecundados *in vitro* en las mujeres... También se han expresado reservas sobre la legitimidad de usar la laparoscopia con objetivos puramente experimentales. En consecuencia, hemos tenido que dar por desestimada su solicitud" (transcrito en referencia 13, págs. 140-141). Para seguir adelante en sus investigaciones necesitaron fondos privados.

Tras más de cien intentos fallidos de transferencia de embriones al útero de la mujer, en 1976 transfirieron a una mujer un embrión FIV que no llegó a término porque se produjo un embarazo extrauterino (11); sin embargo, más tarde, el 25 de julio de 1978 nació en el Hospital de Oldham Louise Joy Brown —el primer "bebé probeta" del mundo— sin anomalía alguna (12). Es interesante resaltar que, años después, la propia Louise Brown ha sido madre sin tener que recurrir a

las técnicas de fecundación in vitro. Edwards y Steptoe escribieron en 1980 una narración autobiográfica de gran interés sobre los primeros años de sus investigaciones (13) cuya lectura es apasionante.

En los años siguientes Edwards y Steptoe, que habían creado su propia clínica en Cambridge (Bourn Hall Clinic), refinaron la técnica y la extendieron por todo el mundo: en 1983 habían nacido ya por FIV en su clínica 139 niños, llegando a 1.000 en 1986. Por esta época habían nacido otros mil niños FIV en otros países. Ante el impacto social que supuso el nacimiento de Louise Joy Brown, el Gobierno del Reino Unido puso en marcha la Comisión Warnok para que analizara la cuestión. Al Informe Warnok hecho público en 1984 siguió la aprobación en 1990 de la *Human Fertilisation and Embryology Act* en el Reino Unido y la creación en 1991 de la *Human Fertilisation and Embryology Authority* como organismo responsable en dicho país de los temas referentes a la reproducción humana.

La concesión ahora del Premio Nobel, a pesar de los años transcurridos, ha sido para honrar en vida al Dr. Edwards (tiene en la actualidad 85 años) y reconocer al mismo tiempo que la fecundación in vitro basada en sus pioneras investigaciones junto con el Dr. Steptoe han supuesto un paso importante en la Medicina Reproductiva. Las estadísticas mundiales indican que un 10% o más de las parejas son infértiles, que el 30-40% de los tratamientos FIV tiene éxito y que en muchos países con buen nivel médico los nacimientos mediante la técnica FIV suponen el 2-3% del total de nacimientos. Al día de hoy se estima que han nacido en el mundo unos 4.000.000 de niños por las técnicas de fecundación in vitro.

En España, el primer nacimiento por fecundación in vitro (la niña Victoria Anna) se produjo el 12 de julio de 1984 en el Instituto Dexeus de Barcelona (Dr. Pedro Barri, ginecólogo, y Dra. Anna Veiga, bióloga). Desde entonces y hasta 2009 se han producido más de 8.000 nacimientos por FIV en dicho Instituto. Según el estudio realizado por Barri y Veiga (14) al conmemorarse los 25 años del nacimiento de Victoria Anna, actualmente, la edad media de la mujer que se somete a una FIV es de 36,7 años, aunque más de la cuarta parte superan los 40 años. En 2008, el 8,4% de las mujeres atendidas en el Instituto Dexeus eran menores de 30 años, el 40,6% mayores de 35 años y el 26,6% mayores de 40 años. Como causas de la infertilidad se atri-

buyen en un 37,8% a la mujer, en el 36,7% al varón, en un 9% a ambos y en un 16,4% a causas desconocidas. Así como hace 25 años la tasa de embarazo tras FIV era de un 15-20%, hoy se ha duplicado al 35-40% (la tasa media europea se estima en un 30%), que son cifras superiores a las del rendimiento reproductivo natural de la especie humana. Obviamente, la edad de la mujer influye mucho en el resultado de la técnica: en menores de 35 años el éxito es de un 46% mientras que en mayores de 40 años se reduce a un 10%. Finalmente, la tasa de embarazos múltiples ha disminuido: en 2008, el 78,1% de los embarazos fue de feto único, el 20,1% fue embarazo gemelar y el 1,8% fueron trillizos.

En Europa, los últimos datos estadísticos de 20 países obtenidos por la Sociedad Europea para la Reproducción y Embriología Humana (ESHRE, 2010) (15) corresponden a 2006, habiéndose obtenido los siguientes resultados:

- En 998 clínicas de 32 países se utilizaron técnicas de reproducción asistida en 458.759 ciclos: FIV, 117.318 ciclos; ICSI, 232.844; transferencia de embriones descongelados (DCT), 86.059; donación de ovocitos (ovodonaciones), 12.685; maduración de ovocitos in vitro, 247; ovocitos congelados, 3.498; diagnóstico genético preimplantacional (DGP), 6.561.
- Inseminación artificial con semen de pareja (IAC), 134.261 ciclos (9,2% de partos en mujeres de menos de 40 años); Inseminación artificial con semen de donante (IAD), 24.339 ciclos.
- En 20 países, con un total de 422,5 millones de habitantes, se utilizaron técnicas de reproducción asistida en 359.110 ciclos (850 ciclos por millón de habitantes). Las tasas de gestación clínica para la FIV fueron 29,0% por aspiración y 32,4% por transferencia realizadas, mientras que para la ICSI fueron 29,9% y 33,0%, respectivamente. La proporción de partos simples, dobles y triples en las técnicas FIV e ICSI fue del 79,2%, 19,9% y 0,9%, respectivamente.
- En 2006, España era el tercer país europeo en FIV, solamente por detrás de Francia y Alemania: se hicieron más de 50.000 tratamientos FIV que dieron lugar a unas 26.000 transferencias embrionarias, resultando más de 5.600 partos.

En España, los últimos datos estadísticos de la fecundación in vitro (FIV, ICSI, DCT, ovodonación, DGP) corresponden al año 2008 y están recogidos en el último registro de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) del año 2010 (16). A pesar de que la normativa legal exige a los centros acreditados de Reproducción Humana Asistida que proporcionen los datos clínicos, la realidad es otra puesto que de 185 centros acreditados en el año 2002, el informe estadístico final realizado por la SEF solamente ha podido utilizar los datos de 90 centros (menos del 50%), 66 privados y 24 públicos. Se recogen a continuación algunos datos relativos al año 2008:

Se sometieron a estimulación hormonal de la ovulación un total de 22.053 pacientes y 3.015 donantes.

- Número de ciclos: FIV/ICSI, 26.246 (68,6%); DCT, 6.997 (18,3%); ovodonación, 4.068 (10,6%); DGP, 721 (1,9%); ovocitos congelados, 199 (0,5%); maduración de ovocitos in vitro, 14 (0,03%).
- 19.721 ciclos con transferencia de embriones: FIV, 2.197; ICSI, 15.447; FIV+ICSI, 2.077. La inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI) fue la técnica más utilizada (78,1%).
- Ciclos con transferencia de DCT (descongelación y transferencia): 5.764 transferencias embrionarias procedentes de 6.973 descongelaciones (82,7%).
- Transferencia de embriones procedentes de ovodonación: 3.880 (FIV, 295; ICSI, 3.241; FIV+ICSI, 344).
- Causas de esterilidad: Factor tubárico/femenino: 20,1%; factor masculino, 29,5%; causas mixtas, 24,4%; causas desconocidas, 12%.
- Número de embriones transferidos en ciclos FIV/ICSI: 41.105 embriones transferidos en 19.721 transferencias (2,1 embriones/transferencia). En el 14,2% de los casos sólo se transfirió un embrión, en el 63,2% de los casos se transfirieron 2 embriones y en el 22,6% se transfirieron 3 embriones.
- Número de embriones transferidos en ciclos de DCT: 11.559 embriones transferidos en 5.764 transferencias (2 embriones/transferencia). En el 21,5% de los casos se transfirió un solo embrión,

en el 56,5% de los casos se transfirieron 2 embriones y en el 22% se transfirieron 3 embriones.

- Número de embriones transferidos en ciclos de ovodonación: 8.328 embriones transferidos en 3.880 transferencias (2,1 embriones/transferencia). En el 5,4% de los casos sólo se transfirió un embrión, en el 74,6% de los casos se transfirieron 2 embriones en el 20% se transfirieron 3 embriones.
- Distribución de pacientes (ciclos) por grupos de edad:

Edad (años)	Óvulos propios (FIV, ICSI, FIV+ICSI) (N=24.447)	DCT (N=6.294)	Receptoras de ovocitos (N = 4.008)
≤ 29	8,0%	6,4%	2,4%
30-34	34,9%	31,9%	11,5%
35-39	43,7%	39,1%	28,8%
40-44	12,8%	17,7%	39,9%
≥ 45	0,7%	4,9%	17,3%

- Tasas de embarazo (%) en los ciclos FIV/ICSI:

	FIV	ICSI	FIV+ICSI	Total
Total embarazos	793	5.881	937	7.611
% embarazo/ciclo	27,2	30,6	37,7	30,9
% embarazo/punción	31,4	33,9	41,6	34,4
% embarazo/transferencia	36,1	38,1	45,1	38,6

- Tasas de embarazo (%) en ciclos DCT:

	FIV	ICSI	FIV+ICSI	Total
Total embarazos	190	1.203	196	1.589
% embarazo/descongelación	21,5	22,7	24,6	22,8
% embarazo/transferencia	26,8	27,5	29,1	27,6

- Tasas de embarazo (%) por ciclo en la ovodonación con embriones FIV/ICSI:

	FIV	ICSI	FIV+ICSI	Total
Total embarazos	165	1.676	206	2.047
% embarazo/ciclo	54,6	49,3	55,8	50,3
% embarazo/transferencia	55,9	51,7	59,9	52,8

- Tasas de embarazo (%) por ciclo por grupos de edad:

Edad (años)	Embarazos en fresco	Embarazos por DCT	Embarazos por ovodonación
≤ 29	813 (40,4%)	95 (23,5%)	47 (48,5%)
30-34	3.205 (36,8%)	515 (25,7%)	234 (50,9%)
35-39	3.018 (27,8%)	506 (20,6%)	576 (50,7%)
40-44	543 (18,0%)	230 (20,7%)	790 (49,4%)
≥ 45	5 (3,4%)	64 (20,8%)	371 (53,4%)

- Tasa de embarazo de maduración ovocitaria in vitro:

Total embarazos	8
% embarazos /aspiración	57,1%
% embarazos/transferencia	57,1%

- Tasa de embarazo con ovocitos congelados:

Total embarazos	48
% embarazos/descongelación	24,1%
% embarazos/transferencia	26,2%



- Evolución de las gestaciones:

	FIV	ICSI	FIV+ICSI	DCT	Ovodonación
Gestaciones clínicas	787	5.859	926	1.589	2.046
Abortos	126 (16,6%)	950 (17,9%)	174 (20,3%)	370 (24,8%)	378 (19,9%)
Ectópicos	13 (1,7%)	73 (1,4%)	15 (1,7%)	77 (5,2%)	62 (2,7%)
Evolución desconocida	26 (3,4%)	542 (10,2%)	68 (7,9%)	96 (6,4%)	147 (7,7%)

- Multiplicidad de las gestaciones:

	FIV	ICSI	FIV+ICSI	DCT	Ovodonación
Gestaciones	774	5.786	911	1.512	1.994
Gestación simple	602 (77,8%)	4.417 (76,3%)	653 (71,7%)	1.262 (83,5%)	1.411 (70,8%)
Gestación doble	158 (20,4%)	1.274 (22,0%)	238 (26,1%)	244 (16,1%)	552 (27,7%)
Gestación triple	14 (1,8%)	95 (1,6%)	20 (2,2%)	6 (0,4%)	31 (1,6%)

- Multiplicidad de los partos:

	Ciclos en fresco	Ciclos DCT	Ciclos ovodonación	Totales
Partos totales	4.522	854	1.277	6.653
Simple	3.405 (75,3%)	691 (80,9%)	874 (68,4%)	4.970 (74,7%)
Doble	1.075 (23,8%)	159 (18,6%)	388 (30,4%)	1.622 (24,4%)
Triple	42 (0,9%)	4 (0,5%)	15 (1,2%)	61 (0,9%)

- Ovocitos totales: Usados en reproducción en fresco, 155.072; crioconservados, 515.

- Parámetros de excelencia en ciclos en fresco: Como parámetro de excelencia en ciclos en fresco se ha considerado el cociente del número de partos entre el número de embriones transferidos (independientemente del número de niños nacidos en un parto):
  - Total de embriones transferidos en ciclos en fresco: 41.105, en 19.721 transferencias (2,1 embriones/transferencia).
  - 2.793 transferencias de un solo embrión (14,0%); 12.474 transferencias de 2 embriones (63,0%), 4.456 transferencias de 3 embriones (23,0%).
  - 7.611 gestaciones (39 gestaciones por cada 100 transferencias); 5.672 gestaciones únicas (29 gestaciones únicas por cada 100 transferencias).
  - 4.522 partos (23 partos por cada 100 transferencias; 59 partos por cada 100 gestación); 3.405 partos únicos (7 partos únicos por cada 100 transferencias); 1.075 partos dobles (55 partos dobles por cada 1.000 transferencias); 42 partos triples (21 partos triples por cada 10.000 transferencias).

Ante la nueva realidad social española se han promulgado sucesivas normativas legales: Ley 35/1988, sobre Técnicas de Reproducción Asistida; Real Decreto 415/1997 por el que se crea la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida; Ley 45/2003, por la que se modifica la Ley 35/1988; Ley 14/2006, sobre técnicas de reproducción humana asistida y la Ley 14/2007 de investigación biomédica que he tenido ocasión de comentar desde le punto de vista bioético en trabajos previos (17, 18).

Dentro del contexto de la conmemoración de los Premios Nobel hay que señalar que las investigaciones de los Dres. Edwards y Steptoe han sido la herramienta de trabajo utilizada por muchos científicos en campos como el del manejo de las células troncales pluripotentes embrionarias humanas (19).

La concesión del Premio Nobel a la fecundación in vitro humana, personalizada en su descubridor el Dr. Edwards, ha reavivado en algunos ámbitos el debate bioético sobre la utilización de dicha técnica que ha sido abordado por el autor en otro lugar (20).

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Pincus, G. & Enzmann, E. V. (1935) The comparative behaviour of mammalian eggs in vivo and in vitro: I. The activation of ovarian eggs. *J. Exp. Med.* 62: 665-675.
2. Chang, M. C. (1959) Fertilization of rabbit ova in vitro. *Nature.* 184: 466-467.
3. Yanagimachi, R. & Chang, M. C. (1963) Fertilization of hamster eggs in vitro. *Nature.* 200: 281-282.
4. Edwards, R. G. (1965) Maturation in vitro of mouse, sheep, cow, pig, rhesus monkey and human ovarian oocytes. *Nature.* 208: 349-351.
5. Edwards, R. G. (1965) Maturation in vitro of human ovarian oocytes. *The Lancet.* 2: 926-929.
6. Edwards, R. G., Bavister, B. D. & Steptoe, P. C. (1969) Early stages of fertilization in vitro of human oocytes matured in vitro. *Nature.* 221: 632-635.
7. Steptoe, P. C. (1968) Laparoscopy and ovulation. *Lancet.* 2: 913.
8. Steptoe, P. C. & Edwards, R. G. (1970) Laparoscopic recovery of preovulatory human oocytes after priming of ovaries with gonadotrophins. *Lancet.* 1: 683-689.
9. Edwards, R. G., Steptoe, P. C. & Purdy, J. M. (1970) Fertilization and cleavage in vitro of preovulatory human oocytes. *Nature.* 227: 1307-1309.
10. Steptoe, P. C., Edwards, R. G. & Purdy, J. M. (1971) Human blastocysts grown in culture. *Nature.* 229: 132-133.
11. Steptoe, P. C. & Edwards, R. G. (1976) Reimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy. *Lancet.* 1: 880-882.
12. Steptoe, P. C. & Edwards, R. G. (1978) Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet.* 2: 366.
13. Edwards, R. G. & Steptoe, P. C. (1980) A matter of life, *Hutchinson & Co. (Publishers) Ltd., London (traducido al español por J. Adsuar, "Cuestión de vida", Editorial Argos Vergara, S.A., Barcelona, 1980).*
14. Barri, P. N. & Veiga, A. (2009) Victoria Anna, la primera niña concebida por fecundación in vitro en España, cumple 25 años. *Salud de la Mujer Dexeus, Departamento de Obstetricia, Ginecología y Reproducción, USP Institut Universitari Dexeus, Barcelona.*
15. ESHRE (J. de Mouzon *et al.*). (2010) Assisted reproductive technology in Europe, 2006: results generated from European registers by ESHRE. *Human Reproduction.* doi:10.1093/humrep/deq124, pp. 1-12.
16. Registro SEF. (2010) Registro FIV-ICSI de la Sociedad Española de Fertilidad. Año 2008.
17. Lacadena, J. R. (2006) La Ley 14/2006 sobre Técnicas de Reproducción Humana Asistida: consideraciones científicas y éticas. *Rev. Der. Gen. H.* 24: 157-184.
18. Lacadena, J. R. (2007) La Ley 14/2007 de Investigación Biomédica: algunos comentarios sobre aspectos éticos y científicos. *Rev. Der. Gen. H.* 27: 13-35.
19. Thomson, J. A., Itskovitz-Eldor, J., Shapiro, S. S., Waknitz, M. A., Swiergiel, J. J., Marshall, V. S. & Jones, J. M. (1998) Embryonic stem cells derived from human blastocysts. *Science.* 282: 1145-1147.
20. Lacadena, J. R. (2010) Nobel de Medicina, ¿una puerta que nunca debió abrirse? *Vida Nueva.* 2.725: 35.