



Primer nacimiento gemelar obtenido mediante ICSI en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE

Jesús Daniel Moreno García,* Luciano Francisco Saucedo González,** Zoé Gloria Sondón García,*** Francisco Javier Cedillo Díaz,*** Álvaro Chávez Hernández,*** Fernando Gaviño Gaviño,*** Miguel Regalado Hernández,**** Lilia Arranz Lara,¹ Fabiola Nares Amezcua²

RESUMEN

Se comunica el caso de una pareja con infertilidad de tres años de evolución, sin antecedentes de métodos de anticoncepción. El esposo de 37 años de edad, con ambos testículos hipotrofos, varicocele y oligozoospermia e hipospermia severa. La paciente de 27 años de edad, con ovarios poliquísticos y datos de anovulación diagnosticada por irregularidad menstrual, alteraciones de FSH/LH. Ambas salpinges permeables. Antecedente de dos ciclos de estimulación con citrato de clomifeno e inseminaciones homólogas, sin resultados favorables. La paciente recibió estimulación ovárica con acetato de leuprolide (Lucrin), 20 UI en el día 20 del ciclo previo y 10 unidades, a partir de la estimulación, con folitropina beta FSHr 300 UI diarias (Puregon). El día 12 se aplicaron 15,000 UI hGC (Choragon). Se obtuvieron 35 ovocitos. Se efectuó la ICSI en cada óvulo, la tasa de fertilización fue de 54%. Se transfirieron 4 de 19 que fertilizaron. Uno se bloqueó en su crecimiento y catorce se congelaron. Se logró el nacimiento de un embarazo gemelar obtenido mediante esta técnica.

Palabras clave: reproducción asistida, inyección intracitoplasmática, ICSI.

ABSTRACT

It is presented the case of a couple with infertility of three years, without antecedents of contraception. The husband of 37 years old had hypotrophic testicles, varicocele and severe failure in the count and motility of sperms. The patient was a 27 years old woman with polycystic ovary, anovulation, menstrual irregularity and FSH/LH inversion. Permeability was found in both tubes. Two cycles of stimulation with clomifen citrate were performed. Negative results were obtained on inseminations. She was stimulated with acetate of leuprolide (Lucrin) 20 IU in the previous cycle and 10 IU with the stimulation of Folitropin beta FSHr 300 U (Puregon) daily. 35 oocytes were obtained. It was performed ICSI of one sperm in each oocyte. They were transferred 4 of 19 fertilized eggs. Fourteen were frozen and one was arrested. As a result it was obtained the birth of twins.

Key words: assisted reproduction, intracytoplasmic sperm injection, ICSI.

Entre las instituciones de salud pública que ofrecen procedimientos de reproducción asistida en nuestro país se encuentran: la Clínica de Especialidades de la Mujer de la Secretaría de la Defensa Nacional, el Instituto Nacional de Perinatología de la Secretaría de Salud y el Instituto

de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE).

El ISSSTE es una institución gubernamental que atiende a 10,980,931 derechohabientes, entre trabajadores y sus familiares. En el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre está el Servicio de Biología de la Repro-

* Jefe de Servicio.

** Jefe de Sección.

*** Médico adscrito.

**** Embriólogo.

¹ Intervención psicológica.

² Residente de segundo año de Biología de la Reproducción Humana.

Servicio de Biología de la Reproducción Humana, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

Correspondencia: Dr. Jesús Daniel Moreno García. Servicio de Biología de la Reproducción Humana, Centro Médico Nacional

20 de Noviembre. Félix Cuevas 540, colonia Del Valle, CP 03100, México, DF. Correo electrónico: morenoda@prodigy.net.mx
Recibido: agosto, 2009. Aceptado: septiembre, 2009.

Este artículo debe citarse como: Moreno GJD, Saucedo GLF, Sondón GZG, Cedillo DFJ y col. Primer nacimiento gemelar obtenido mediante ICSI en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE. Rev Mex Reprod 2009;2(2):63-66.

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.nietoeditores.com.mx

ducción Humana, donde se efectúan esos procedimientos y da cobertura a toda la República Mexicana. (Anuario Estadístico del ISSSTE. <http://estadística.issste.gob.mx/población/index.htm> la República Mexicana).

La primera gestación en humanos mediante la técnica de fecundación *in vitro* (FIV) se logró en 1978, por los doctores Edwards y Steptoe, y culminó con el nacimiento de Louis Brown. Las técnicas de reproducción asistida han evolucionado de forma considerable y se han aplicado en la mayor parte de los países industrializados.¹⁻³

Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) puede traducirse como microinyección espermática o inyección intracitoplasmática del espermatozoide. La técnica consiste en la inyección de un único espermatozoide en el interior del óvulo para conseguir su fecundación. Este procedimiento se incluye entre las técnicas de micromanipulación y requiere una gran especialización de los embriólogos que lo realizan, es una de las técnicas más novedosas y que mayor repercusión ha tenido en el tratamiento de la infertilidad.

A partir de 1992, con la introducción de la ICSI, inició una nueva era en la medicina reproductiva, que hizo posible el tratamiento de parejas con factor masculino severo. Sin embargo, con la difusión y el dominio de la ICSI, y con la idea de disminuir al máximo las fallas de fecundación por medio de la FIV, muchos centros de fertilidad han optado por considerar a la ICSI la técnica de elección, incluso cuando no existen indicaciones claras para su uso.

A pesar de haber transcurrido más de una década desde la introducción de la técnica, todavía no existe información suficiente que respalde su utilización en forma indiscriminada. Varios grupos de investigación continúan estudiando los efectos y las alteraciones de la ICSI, en relación con los mecanismos fisiológicos de la fecundación humana y sus posibles implicaciones.⁴⁻⁹

El desarrollo de esta técnica estuvo encaminada inicialmente al tratamiento de la infertilidad por factor masculino severo; actualmente también puede aplicarse en todos los casos en los que pueda haber fallas de fertilización tras realizar una FIV convencional, y de acuerdo con cualquiera de las causas que puedan impedir la fecundación. Las actuales indicaciones para la ICSI son:

- 1) Los casos en los que por la presencia o ausencia de determinados factores (conocidos o no), que afectan directamente al proceso de fecundación (alta tasa de anticuerpos anti-espermatozoides o la ausencia de receptores en la zona pelúcida o en los mismos espermatozoides que permitan la adhesión de éstos al ovocito), no es posible lograr embriones en un número adecuado mediante técnicas de FIV convencional.
- 2) En pacientes con fallas repetidas de inseminación intrauterina homóloga o FIV.¹⁰

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 27 años de edad, casada, originaria de Guanajuato, residente del DF. APP: apendicectomía a los nueve años. Antecedentes ginecoobstétricos: pubarca a los 11 años, menarca y telarca a los 12 años. Ciclos de amenorrea de 120-140 x 5, eumenorreica. Inicio de la vida sexual a los 22 años, sin métodos de planificación familiar. Papanicolaou negativo para malignidad.

Los exámenes de laboratorio del día 3 del ciclo menstrual reportaron: FSH: 6.65 UI/mL, LH: 9.92 UI/mL, Prl: 9.1 ng/mL, estradiol: 21.1 pg/mL, TSH: 1.4 UI, testosterona: 0.63 nmol/L, 17OH , DHEA: 36.4, progesterona: 3.0 en el día 21 del ciclo.

Con el ultrasonido endovaginal se encontró el útero en retroversoflexión, con endometrio de 7 mm, de bordes regulares; ovario izquierdo de 26 x 19 mm, con 13 folículos menores de 10 mm; ovario derecho de 30 x 19 mm, con 11 folículos menores de 10 mm.

El esposo, de 37 años de edad, con diagnóstico de infertilidad primaria, con antecedentes de descenso testicular desde el nacimiento. Pubertad a los 13 años, inicio de la eyaculación a los 16 años. Inicio de la vida sexual a los 22 años.

EF: testículo derecho hipotrófico con volumen de 15 cc. Testículo izquierdo hipotrófico con volumen de 10 cc; con varicocele y un quiste en el epidídimo de 0.5 cm.

La espermatobioscopia directa reportó volumen 2 mL con 1 millón de espermatozoides por mL, pH 8, móviles 0%, ovals 0%, detritus celulares +++++, células redondas incontables, grumos de mucina, leucocitos de 80-100 por campo. Se repitió el estudio y se obtuvieron los mismos resultados. Se diagnosticó oligozoospermia e hipospermia severa.

Espermocultivo con *E. coli* y *Enterococcus*, para los que se dio tratamiento, durante 14 días a dosis habituales a la pareja, de trimetoprima-sulfametoxazol. Los cultivos de control postratamiento fueron negativos.

Se tomó un ultrasonido transrectal y se encontró la próstata y las vesículas seminales normales. El ultrasonido testicular reportó varicocele derecho. Se descartó proceso obstructivo.

La FSH: 12.6 UI/mL, LH: 4.2 UI/mL, prolactina: 15 ng/L, estradiol: 19.8 pg/L, testosterona: 21.3 nmol/L. El carioipo XY.

Se inició protocolo de estimulación con esquema largo con análogos de GnRH (Lucrin), a dosis de 20 UI diarias en el día 20 del ciclo previo; se disminuyó la dosis a 10 UI diarias a partir del inicio del esquema de estimulación ovárica con 300 UI de FSHr (Puregon), durante 11 días. La dosis total de FSHr fue de 3,300 UI.

Las cifras hormonales del día 3 del ciclo fueron: FSH: 2.7 UI/mL, LH: 1.6 UI/mL, estradiol: 14 pg/mL.

Se efectuó seguimiento ultrasonográfico endovaginal durante la estimulación.

En el día 11 de estimulación se encontraron 48 folículos entre 17 y 23 mm, un día después se aplicaron 15,000 UI de hGC (Choragon, ampollita de 5,000). El día 14 del ciclo se efectuó la captura. Se obtuvieron 35 ovocitos.

En la muestra en fresco para la ICSI, en la Unidad de Reproducción Asistida, se encontró un volumen de 3 mL, con una concentración total de 300,000, con movilidad *in situ*. Se realizó sólo un lavado de la muestra.

De los 35 ovocitos obtenidos fertilizaron 19, la tasa de fertilización fue de 54%. De éstos se transfirieron cuatro que estaban con calidad 1+, con 5% de fragmentación y de cuatro células cada uno.

Uno se bloqueó en su crecimiento y los 14 embriones restantes, todos de buena calidad, se congelaron.

El soporte de la fase lútea se efectuó a diario con tabletas de 17β estradiol de 2 mg (Promogyn), a dosis de 8 mg. Progesterona oleosa de 50 mg, intramuscular. (Cuerpo amarillo) y tabletas de prednisona de 5 mg (Meticorten), a dosis de 10 mg.

Catorce días posteriores a la transferencia, la fracción β-hCG sérica fue positiva con 500 UI/mL. Posteriormente se corroboró mediante ultrasonido un embarazo gemelar. Se llevó un control prenatal adecuado. Como

una seguridad, por ser embarazo gemelar, se administraron inductores de madurez pulmonar.

La interrupción de la gestación fue mediante cesárea en la semana 30 por trabajo de parto pretérmino. El gemelo 1 pesó 1,420 g, con Apgar de 6-8. El gemelo 2 pesó 750 g, Apgar de 8-8. Ambas del sexo femenino. La atención se dio en el Servicio de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE. En la actualidad ambas hijas están vivas y sanas, sin malformaciones ni alteraciones en su desarrollo psicomotor.

DISCUSIÓN

En la mitad de las parejas infértiles, la causa es un factor masculino alterado de muy diverso grado, ya sea aislado o en combinación con algún factor femenino.¹⁰ En el hombre, entre las causas más frecuentes de infertilidad están las inflamatorias e infecciosas, el varicocele es la siguiente causa.¹¹

La esposa tenía diagnóstico de poliquistosis ovárica por la disociación LH/FSH en varias determinaciones hormonales, así como periodos de opsomenorrea y amenorrea.¹²

En este caso había alteraciones en el factor masculino y el femenino, y con dos inseminaciones fallidas, por lo que se decidió hacer la estimulación ovárica y el procedimiento de la ICSI.

El síndrome de hiperestimulación ovárica es más frecuente que ocurra en las mujeres menores de 35 años, con datos clínicos o de laboratorio de síndrome de ovarios poliquísticos.¹³

Las técnicas de reproducción asistida requieren personal capacitado y comprometido con estos procedimientos, así como un laboratorio equipado. Hay que prever antes de iniciar un ciclo que se tengan los medios de cultivo, insumos, medicamentos y disponibilidad de la pareja para que se lleven a cabo estos procedimientos.

En el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre se habían efectuado previamente tres ciclos, sin resultados favorables.

Más de un millón de bebés en el mundo han sido concebidos con técnicas de reproducción asistida. En 2003, cerca de 3% de los niños nacidos en Escandinavia y 1.7% de los nacidos en Francia se concibieron por ICSI.¹⁴

En general, la FIV y FIV-ICSI están asociadas con gestaciones múltiples, por lo que hay más complicaciones obstétricas y neonatales relacionadas con estos procedimientos.¹⁵

CONCLUSIONES

Las técnicas de FIV-ICSI son un gran avance en la medicina, que han beneficiado a miles de parejas infértiles en todo el mundo. Haber logrado el nacimiento de un producto mediante la técnica de ICSI es relevante, sobre todo por haberlo hecho en una institución hospitalaria pública.

En vista de estos resultados iniciales, nuestros planes son reducir esquemas agresivos de estimulación en pacientes con mayor riesgo de hiperestimulación ovárica, así como transferir menos embriones para evitar embarazos de mayor orden fetal.

La hiperestimulación ovárica y los embarazos múltiples son las principales complicaciones de la reproducción asistida, lo cual es completamente justificable en un programa que inicia.

REFERENCIAS

1. Remohi J, Pellicer A. Manual de reproducción humana. Madrid: McGraw-Hill, 2000.
2. Pellicer A. Reproducción humana. Madrid: McGraw-Hill, 1999.
3. Pellicer A, Simon C. Reproducción asistida del siglo XXI. Cuadernos de Reproducción Humana. Vol. 6, Núm. 2. Madrid: Editorial Panamericana, 2000.
4. Tesarik J, Sousa M, Testart J. Human oocyte activation after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1994;9:511-8.
5. Nagy ZP, Liu J, Joris H. Time-course of oocyte activation, pronucleus formation and cleavage in human oocytes fertilized by intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1994;9:1743-8.
6. Nakano Y, Shirakawa H, Mitsuhachi N. Spatiotemporal dynamics of intracellular calcium in the mouse egg injected with a spermatozoon. *Mol Hum Reprod* 1997;3:1087-93.
7. Ramalho-Santos J, Sotovsky P, Simerly C, Oko R. ICSI choreography: fate of sperm structures after monospermic rhesus ICSI and first cell cycle implications. *Human Reprod* 2000;15(12):2610-20.
8. Yanagida K, Katayose H, Hirata S, Yazawa H, et al. Influence of sperm immobilization on onset of Ca(2+) oscillations after ICSI. *Hum Reprod* 2001;16:148-52.
9. Williams CJ. Signalling mechanisms of mammalian oocyte activation. *Human Reprod Update* 2002;8(4):313-21.
10. Gallardo LE y col. Inyección intracitoplasmática de espermatozoides. En: Efraín Vázquez Benítez. Medicina reproductiva. 2ª ed. Manual Moderno 2003;pp:383-9.
11. Tapia SR y col. Panorámica del factor masculino. En: Efraín Vázquez Benítez. Medicina reproductiva. 2ª ed. Manual Moderno 2003;pp:205-9.
12. Ablanado AJ y col. Capítulo 11. En: Efraín Vázquez Benítez. Medicina reproductiva. 2ª ed. Manual Moderno 2003;pp:95-102.
13. Salazar LOC. Síndrome de hiperestimulación ovárica. En: Efraín Vázquez Benítez. Medicina reproductiva. 2ª ed. Manual Moderno 2003;pp:325-8.
14. The information center for health and social care. Hospital episode statistics [on line serial] 2006-2007.
15. Alukal JP, Lamb DJ. Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) –what are the risks? *Urol Clin North Am* 2008;35:277-88.

Normas para autores

Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997;336:309-15) y se ajustan a las siguientes normas:

1. El texto deberá entregarse impreso, por cuadruplicado, en hojas tamaño carta (21 × 27 cm), a doble espacio, acompañado del disquete con la captura correspondiente e indicando en la etiqueta el título del artículo, el nombre del autor principal y el programa de cómputo con el número de versión. (Ejemplo: Estrógenos en el climaterio. Guillermo Martínez. Word 6.0).
2. Las secciones se ordenan de la siguiente manera: página del título, resumen estructurado, abstract, introducción, material y método, resultados, discusión, referencias, cuadros, pies de figuras.
3. La extensión máxima de los *originales* será de 15 hojas, de los *casos clínicos* 8 hojas y cuatro figuras o cuadros. Las *revisiones* no excederán de 15 hojas.
En la primera página figurará el título completo del trabajo, sin superar los 85 caracteres, los nombres de los autores, servicios o departamentos e institución (es) a que pertenece (n) y la dirección del primer autor. Si todos los autores pertenecen a servicios diferentes pero a una misma institución el nombre de ésta se pondrá una sola vez y al final. La identificación de los autores deberá hacerse con uno hasta cuatro asteriscos (*, **, ***, ****); si son más autores utilice números en superíndice.
4. Para fines de identificación cada hoja del manuscrito deberá llevar, en el ángulo superior izquierdo, la inicial del nombre y el apellido paterno del primer autor y en el ángulo derecho el número progresivo de hojas.
5. Todo material gráfico deberá enviarse en diapositivas, en color o blanco y negro, nítidas y bien definidas. En el marco de cada diapositiva se anotará, con tinta, la palabra clave que identifique el trabajo, el número de la ilustración, apellido del primer autor y con una flecha se indicará cuál es la parte superior de la figura. Si la diapositiva incluyera material previamente publicado, deberá acompañarse de la autorización escrita del titular de los derechos de autor.
6. Las gráficas, dibujos y otras ilustraciones deben dibujarse profesionalmente o elaborarse con un programa de cómputo y adjuntarlas al mismo disquete del texto señalando en la etiqueta el programa utilizado.
7. Los cuadros (y no tablas) deberán numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve; al pie del mismo se incluirán las notas explicativas que aclaren las abreviaturas poco conocidas. No se usarán líneas horizontales o verticales internas. Todos los cuadros deberán citarse en el texto.
8. **Tipo de artículos:** la revista publica artículos originales en el área de investigación clínica o de laboratorio, editoriales, artículos de revisión, biotecnología, comunicación de casos y cartas al editor. Se reciben artículos en los idiomas español e inglés.
9. **Resumen.** La segunda hoja incluirá el resumen, de no más de 250 palabras y deberá estar estructurado en antecedentes, material y método, resultados y conclusiones. Con esta estructura se deberán enunciar claramente los propósitos, procedimientos básicos, metodología, principales hallazgos (datos concretos y su relevancia estadística), así como las conclusiones más relevantes. Al final del resumen proporcionará de 3 a 10 palabras o frases clave. Enseguida se incluirá un resumen (abstract) en inglés.
10. **Abstract.** Es una traducción correcta del resumen al inglés.
11. **Texto.** Deberá contener introducción, material y métodos, resultados y discusión, si se tratara de un artículo experimental o de observación. Otro tipo de artículos, como comunicación de casos, artículos de revisión y editoriales no utilizarán este formato.
 - a) **Introducción.** Expresé brevemente el propósito del artículo. Resuma el fundamento lógico del estudio u observación. Mencione las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.
 - b) **Material y método.** Describa claramente la forma de selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes

o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Identifique los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración.

- c) **Resultados.** Preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de los cuadros o figuras; sólo destaque o resuma las observaciones importantes.
- d) **Discusión.** Insista en los aspectos nuevos e importantes del estudio. No repita pormenores de los datos u otra información ya presentados en las secciones previas. Explique el significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nueva hipótesis cuando haya justificación para ello.
- e) **Referencias.** Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden de aparición en el texto (identifique las referencias en el texto colocando los números en superíndice y sin paréntesis). Cuando la redacción del texto requiera puntuación, la referencia será anotada después de los signos pertinentes. Para referir el nombre de la revista utilizará las abreviaturas que aparecen enlistadas en el número de enero de cada año del Index Medicus. No debe utilizarse el término “comunicación personal”. Si se permite, en cambio, la expresión “en prensa” cuando se trata de un texto ya aceptado por alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, citarse como “observaciones no publicadas”. Se mencionarán todos los autores cuando éstos sean seis o menos, cuando sean más se añadirán las palabras *y col.* (en caso de autores nacionales) o *et al.* (si son extranjeros). Si el artículo referido se encuentra en un suplemento, agregará *Suppl X* entre el volumen y la página inicial.
La cita bibliográfica se ordenará de la siguiente forma en caso de revista:
Torres BG, García RE, Robles DG y col. Complicaciones tardías de la diabetes mellitus de origen pancreático. Rev Gastroenterol Mex 1992;57:226-9.
Si se trata de libros o monografías se referirá de la siguiente forma:
Hernández RF. Manual de anatomía. 2ª ed. México: Méndez Cervantes, 1991;pp:120-9.
Si se tratara del capítulo de un libro se indicarán el o los autores del capítulo, nombre del mismo, ciudad de la casa editorial, editor del libro, año y páginas.

12. **Trasmisión de los derechos de autor.** Se incluirá con el manuscrito una carta firmada por todos los autores, conteniendo el siguiente párrafo: “El/ los abajo firmante/s transfiere/n todos los derechos de autor a la revista, que será propietaria de todo el material remitido para publicación”. Esta cesión tendrá validez sólo en el caso de que el trabajo sea publicado por la revista. No se podrá reproducir ningún material publicado en la revista sin autorización.

Revista Mexicana de Medicina de la Reproducción se reserva el derecho de realizar cambios o introducir modificaciones en el estudio en aras de una mejor comprensión del mismo, sin que ello derive en un cambio de su contenido. Los artículos y toda correspondencia relacionada con esta publicación pueden dirigirse a la siguiente dirección: WTC Montecito 38, piso 15, oficina 29, colonia Nápoles, CP 03810, México, DF. Tel.: 9000-2863.
Correo electrónico: ammr@wtcmexico.com.mx