

Análisis comparativo de la tasa de embarazo-ovocitos capturados en un programa de fertilización *in vitro*

Alberto Kably Ambe,* Sergio Estévez González,* Esperanza Carballo Mondragón,* Leonor Durán Monterrosas*

Nivel de evidencia: II-3

RESUMEN

Antecedentes: desde que la fertilización *in vitro* con transferencia de embriones se usa como técnica de reproducción asistida habitual se intenta elevar su tasa de éxito. Una manera es tener más óvulos maduros de buena calidad para fertilizarlos y de dos a tres embriones de buena calidad para transferir.

Objetivo: establecer si existe una cantidad de ovocitos capturados que se relacione con la tasa de embarazo en fertilización *in vitro*.

Pacientes y métodos: estudio retrospectivo y descriptivo. Se analizaron 172 pacientes que ingresaron al programa de fertilización *in vitro*, todas con hiperestimulación ovárica controlada con FSH recombinante y tratamiento flexible multidosis con antagonistas. Las pacientes se dividieron en grupos según la cantidad de óvulos capturados y se correlacionaron con la tasa de fertilización y embarazo por transferencia.

Resultados: no hubo diferencia estadísticamente significativa en relación con la edad, índice de masa corporal, calidad de ovocitos capturados, cantidad de células embrionarias ni con la hormona luteinizante o el estradiol basal. El grupo 3 tuvo la mayor tasa de embarazo (64.29%), a pesar de que en el 5 (más de 20 óvulos capturados) se transfirieron más embriones (2.97 ± 0.54 vs 3.17 ± 0.45 , $p = 0.21$). En cuanto a la dosis de la hormona foliculoestimulante recombinante empleada, fue mayor en el grupo 1 (de 1 a 5 óvulos capturados) con diferencia significativa en relación con el grupo 3 (3.109 ± 930 vs 2.667 ± 798 , $p = 0.01$).

Conclusiones: la probabilidad de lograr un embarazo es mayor cuando se capturan de 11 a 15 óvulos.

Palabras clave: fertilización *in vitro*, ovocitos, embriones.

ABSTRACT

Background: Since *in vitro* fertilization/embryo transfer is used as a common assisted reproductive technique there have been attempts to increase its success rate. One way is to obtain more good quality mature ovules to fertilize them, and two to three good quality embryos to transfer.

Objective: To determine if the number of retrieved oocytes is related with the pregnancy rate in IVF-ET.

Patients and methods: Reproductive and descriptive study; 172 patients in the IVF program were included. Whole patients had ovary stimulation with FSHr and antagonist multidose protocol. Five study groups were considered depending on the oocyte number retrieved. Data were analyzed and correlated with fertilization and pregnancy rate.

Results: There were no statistical differences among age, body mass index, percentage of mature oocyte, fertilization rate, embryo cell stage or basal levels of LH and Estradiol. Group three showed the highest pregnancy rate (64.29%) nevertheless group five had major number of embryo transferred (2.97 ± 0.54 vs 3.17 ± 0.45 , $p = 0.21$). According to FSH doses given, group one had statistical difference related to group three, with higher dose (54.1 vs 62.1). According to previous studies, related to the number of oocyte retrieved, the possibility of pregnancy is higher with more than 13 oocytes retrieved (OR: 0.9 IC 95%: 0.4 -1.7).

Conclusions: Pregnancy rate is higher when ten to fifteen oocytes were retrieved.

Key words: *in vitro* fertilization, oocytes, embryo.

* Centro Especializado para la Atención de la Mujer. Hospital Ángeles de las Lomas, Unidad de Reproducción Asistida.

Correspondencia: Dr. Alberto Kably Ambe. Hospital Ángeles de las Lomas. Avenida Vialidad de la Barranca s/n, 240, colonia Valle de las Palmas, Huixquilucan, Estado de México, CP 52763. E-mail: cepam@infosel.net.mx

Recibido: julio, 2007. Aprobado: febrero, 2008.

Este artículo debe citarse como: Kably AA, Estévez GS, Carballo ME, Durán ML. Análisis comparativo de la tasa de embarazo-ovocitos capturados en un programa de fertilización *in vitro* (FIV-TE). Ginecol Obstet Mex 2008;76(5):256-60.

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

RÉSUMÉ

Antécédents: depuis que la fertilisation *in vitro* avec transfert d'embryons est employée comme technique fréquente de reproduction assistée on a essayé d'augmenter son taux de réussite. Une manière est celle d'avoir plus d'ovules mûrs de bonne qualité pour les fertiliser et de 2 à 3 embryons de bonne qualité pour les transférer.

Objectif: établir s'il existe une quantité d'ovocytes capturés liée au taux de grossesse dans fertilisation *in vitro*.

Patients et méthodes: on a fait une étude rétrospective, descriptive auprès de 172 patientes accueillies au programme fertilisation *in vitro*, toutes avec hyperstimulation ovarienne contrôlée avec hormone folliculo-stimulante recombinante et traitement flexible multidose avec antagonistes. On les a classées dans des groupes selon la quantité d'ovules capturés et on les a soumises à une corrélation avec le taux de fertilisation et grossesse par transfert.

Résultats: il n'y a pas eu de différence statistiquement significative en relation avec l'âge, IMC, qualité d'ovocytes capturés, quantité de cellules embryonnaires ou hormone lutéinisante ou oestradiol basal. Le groupe 3 a eu le plus grand taux de grossesse (64.29%) même si dans le groupe 5 on a transfert plus d'embryons (2.97 ± 0.54 vs 3.17 ± 0.45 , $p = 0.21$). Quant au dosage de FSHr employé, il a été supérieur dans le groupe 1 avec différence significative en relation avec le groupe 3 ($3,109 \pm 930$ vs $2,667 \pm 798$, $p = 0.01$).

Conclusions: cette étude a montré que la probabilité de réussir une grossesse est supérieure lorsque l'on capture de 11 à 15 ovules.

Mots-clés: fertilisation *in vitro*, ovocytes, embryons.

RESUMO

Antecedentes: Desde de que a fertilização *in vitro* com transferência de embriões é usada como técnica de reprodução assistida habitual se tentou incrementar sua taxa de êxito. Uma maneira é ter mais óvulos maduros de boa qualidade para fertilizá-los e de 2 a 3 embriões de boa qualidade para transferir.

Objetivo: Estabelecer se existe uma quantidade de ovócitos capturados que se relacione com a taxa de gravidez em fertilização *in vitro*.

Pacientes e métodos: Foi realizado um estudo retrospectivo, descritivo. Foram analisadas 172 pacientes que ingressaram ao programa de fertilização *in vitro*, todas com hiperestimulação ovariana controlada com hormônio folículo estimulante recombinante e tratamento flexível multidoses com antagonistas. Dividiu-se em grupos segundo a quantidade de óvulos capturados e foi correlacionado com a taxa de fertilização e gestação por transferência.

Resultados: Não houve diferença estatisticamente significativa em relação com a idade, IMC, qualidade de ovócitos capturados, quantidade de células embrionárias nem hormônio luteinizante ou estradiol basal. O grupo 3 teve a maior taxa de gestação (64,29%) apesar de que em 5 foram transferidos mais embriões ($2,97 \pm 0,54$ vs $3,17 \pm 0,45$, $p = 0,21$). Enquanto a dose de FSHr empregada, foi maior no grupo 1 com diferença significativa em relação aos do grupo 3 ($3,109 \pm 930$ vs $2,667 \pm 798$, $p = 0,01$).

Conclusões: Este estudo demonstrou que a probabilidade de conseguir uma gravidez é maior quando capturam de 11 a 15 óvulos.

Palavras chave: fertilização *in vitro*, ovócitos, embriões.

Desde que la fertilización *in vitro* con transferencia de embriones se indica como técnica de reproducción asistida se intenta elevar su tasa de éxito.¹ Una de las principales formas de aumentar la tasa de embarazo es obtener más óvulos maduros de buena calidad para fertilizarlos y de dos a tres embriones de buena calidad para transferir. Para lograrlo se incrementó la dosis de gonadotropinas administradas, pero este incremento de óvulos condiciona las principales complicaciones del procedimiento, como: el síndrome de hiperestimulación ovárica y, al haber más embriones para transferir, embarazo múltiple. También ocasiona concentraciones suprafisiológicas de estradiol sérico, un factor de mal pronóstico para lograr el embarazo.²⁻⁴

En la bibliografía sólo existe un reporte relacionado con la cantidad ideal de ovocitos a capturar durante el primer ciclo de fertilización *in vitro*: 13 para elevar la tasa de embarazo;⁵ sin embargo, no se aclara si son los óvulos capturados con mayor frecuencia en la población estudiada, lo que genera un sesgo importante en el estudio.

Como opción para obtener más ovocitos sin elevar la dosis de gonadotropinas administradas y de estradiol sérico se crearon los antagonistas, con los que sólo se redujo el síndrome de hiperestimulación ovárica pero no se elevó la tasa de embarazo.⁶⁻⁸

OBJETIVO

Establecer si existe una cantidad de ovocitos capturados que se relacione con la tasa de embarazo en el procedimiento de fertilización *in vitro* con transferencia de embriones, y demostrar si la obtención de 13 o más óvulos durante la captura se relaciona con una mejor tasa de embarazo.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se revisaron los expedientes de las pacientes del Centro Especializado para la Atención de la Mujer que ingresaron al programa de fertilización *in vitro* (1 de enero a 31 de diciembre, 2006) con protocolo de antagonistas.

Las pacientes se agruparon según la cantidad de ovocitos capturados (cuadro 1). Se subdividieron en dos grupos: grupo 1, menos de 13 óvulos, y grupo 2, 13 o más, y se correlacionaron con la tasa de embarazo por ciclo y por transferencia.

Cuadro 1. Grupos de pacientes

Grupo	Ovocitos capturados	Casos
1	1 a 5	41
2	6 a 10	44
3	11 a 15	38
4	16 a 20	26
5	Más de 20	23

El protocolo de estimulación se realizó de la siguiente manera:

Todas las pacientes recibieron anticonceptivos orales combinados (etinilestradiol 0.03 mg y levonogestrel 0.15 mg), ácido fólico (4 mg c/24 h) y ácido acetilsalicílico (98 mg c/24 h) durante el ciclo previo a la estimulación ovárica. Se inició la estimulación ovárica al tercer día del ciclo menstrual con hormona foliculoestimulante recombinante (FSHr), a dosis de 200 a 300 UI cada 24 h por vía subcutánea. Para controlar el ciclo se hizo seguimiento folicular y determinación sérica de hormona luteinizante y estradiol los días 3, 7, 10 y 11 o 12 del ciclo. Como antagonista se administró Ganirelix en multidosis flexible, y se aplicaron 0.25 mg diariamente por vía subcutánea con inicio los días 6, 7 u 8 del ciclo al observar dos o más folículos mayores de 12 mm durante el seguimiento folicular. Para inducir la ovulación se aplicó gonadotropina coriónica humana (hCG) por vía subcutánea, 10,000 UI al tener dos o más folículos de 18 mm o más. La captura de ovocitos se realizó por vía endovaginal 34 horas después de la aplicación de la hCG, con guía ultrasonográfica y bajo sedación general endovenosa.

Se cuantificaron los ovocitos y se reportó el porcentaje de los mismos en metafase II. Para evaluar la calidad ovocitaria se tuvieron en cuenta las siguientes estructuras: zona pelúcida, espacio perivitelino, calidad del citoplasma y características del cuerpo polar (cuadro 2). A cada una de estas variables se le asignó la siguiente calificación arbitraria: 1, cuando fue excelente; 2, bueno; 3, regular, y 4, degenerado, y el promedio de calidad de cada ovocito se obtuvo al dividir el resultado entre cuatro. Así, un ovocito excelente (4) obtuvo una calificación de uno, mientras que

Cuadro 2. Método de obtención del índice en la calidad de la cohorte ovocitaria

Ovocito	1	2	3	4
Estado de maduración	MII	MII	MII	MII
Zona pelúcida	2	1.5	2	1.5
Espacio perivitelino	1.5	1	1	1.5
Citoplasma	3	1.5	1.5	1
Cuerpo polar	2	1	1.5	3
Promedio/ovocito	2.13	1.25	1.5	1.75
Calidad de la cohorte				1.66

uno degenerado fue calificado con 16, que dividido entre 4 resulta 4. De esta forma los ovocitos con calificación cercana a uno fueron los de mejor calidad, y se tomó como parámetro de buena calidad si este resultado fue menor de 1.5 (cuadro 3). Esta clasificación fue creada en el Centro Especializado para la Atención de la Mujer y se encuentra pendiente su publicación.

Los ovocitos capturados y embriones a transferir los calificó el embriólogo.

El soporte de la fase lútea inició al día siguiente de la captura con progesterna intramuscular de 100 mg por la mañana, y vaginal 200 mg por la noche. El diagnóstico de embarazo se realizó por medio de la determinación sérica cuantitativa de hCG fracción β 14 días después de la transferencia embrionaria y se confirmó con ultrasonido endovaginal.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa Excel de Microsoft Windows. Para el análisis clínico metodológico relacionado con un estudio previo en la bibliografía se realizó un estudio retrospectivo por medio de casos y controles con el programa EBM calculador versión 1.1.

RESULTADOS

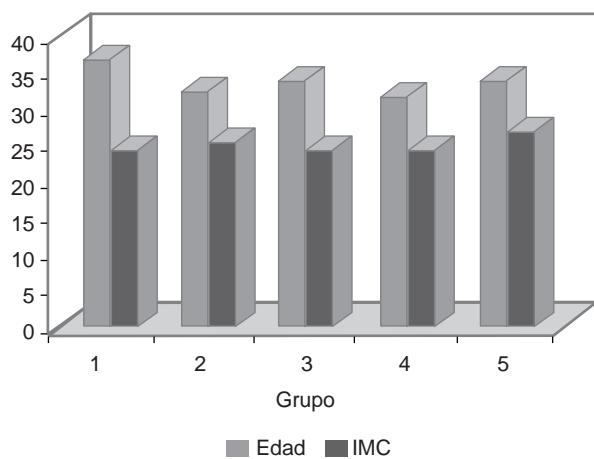
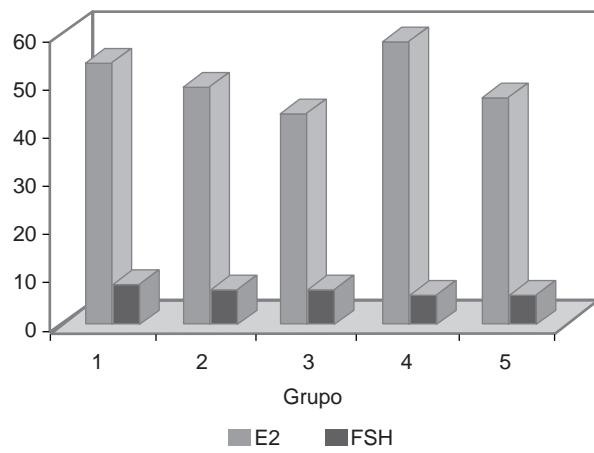
Entre los grupos, no hubo diferencia estadísticamente significativa respecto de las características demográficas, como edad e índice de masa corporal, ni de las concentraciones de hormona luteinizante, hormona foliculoestimulante o estradiol basal (figuras 1 y 2).

Tampoco se observó diferencia estadística significativa al comparar la calidad de los ovocitos capturados, ni en el porcentaje de madurez de los mismos (cuadro 3).

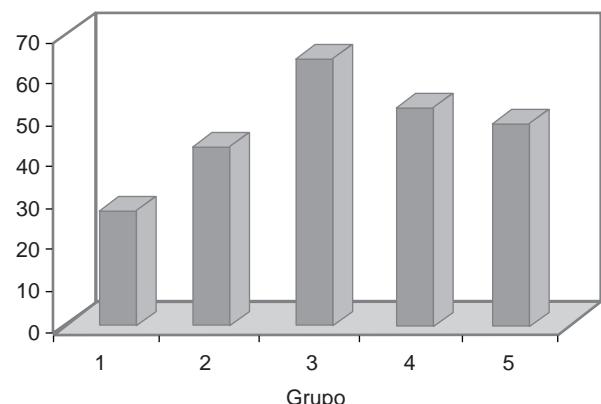
En relación con la tasa de embarazo según la cantidad de óvulos capturados, el grupo 3 tuvo la mayor (64.29%),

Cuadro 3. Calidad de los ovocitos obtenidos en el índice CEPAM y porcentaje de ovocitos

Grupo	Calidad de los ovocitos capturados	Ovocitos en metafase II
1	1.54 ± 0.48	72.93 ± 27.07
2	1.55 ± 0.27	65.85 ± 22.38
3	1.46 ± 0.2	65.95 ± 18.09
4	1.56 ± 0.21	67.23 ± 15.43
5	1.62 ± 0.45	58.59 ± 18.99

**Figura 1.** Características relacionadas con la respuesta a la estimulación ovárica (edad en años)**Figura 2.** Concentraciones hormonales basales (día 3 del ciclo menstrual; FSH en UI/mL, estradiol en pg/dL).

a pesar de que en el grupo 5 se transfirieron más embriones (2.97 ± 0.54 vs 3.17 ± 0.45 , $p = 0.21$; figura 3). La dosis de hormona foliculoestimulante recombinante administrada

**Figura 3.** Tasa de embarazo por transferencia según la cantidad de óvulos capturados.

fue mayor en el grupo 1; sin embargo, estadísticamente no mostró diferencia significativa respecto del grupo 3, el de mayor tasa de embarazo ($3,109 \pm 930$ vs $2,667 \pm 798$, $p = 0.01$).

A mayor dosis menor cantidad de ovocitos capturados, aunque las concentraciones séricas basales de FSH y estradiol fueron significativamente diferentes entre los grupos: 7.1 vs 5.8 y 47.8 vs 55, respectivamente, por lo que fue imposible predecir la baja respuesta de estas pacientes.

DISCUSIÓN

Este estudio demostró que la probabilidad de lograr un embarazo aumenta cuando se capturan de 11 a 15 ovocitos. En la mayoría de los casos se capturaron menos de ocho.

Aun cuando no hubo criterios para considerar que las pacientes del grupo 1 respondieron mal al tratamiento, su respuesta no fue buena y se requirió elevar la cantidad de hormona foliculoestimulante, por lo que fue el grupo con menos ovocitos capturados.

La bibliografía informa que cada folículo maduro corresponde aproximadamente a 300 pg/dL de estradiol sérico el día de la administración de la hCG. En las pacientes con mayor concentración de estradiol, respecto de la cantidad de ovocitos capturados, la tasa de embarazos fue mayor. Por lo anterior, puede concluirse que la adecuada producción de estradiol no repercutirá en la calidad o el grado de madurez de los óvulos capturados, pero es un buen factor pronóstico para la preparación endometrial al elevar el porcentaje de implantación y, por lo tanto, la tasa de embarazo. Las concentraciones excesivas de es-

tradiol suprafisiológico, como en el caso de las pacientes con síndrome de hiperestimulación ovárica, ocasionan el efecto contrario, pero no afectan la calidad del óvulo; hecho demostrado en un estudio con donadoras de óvulos.⁹ Aquí se observó que una concentración de estradiol sérico adecuada con la cantidad de ovocitos capturados es un buen factor de predicción de embarazo para las pacientes con fertilización *in vitro*.

Para comprobar los resultados de este trabajo con lo reportado en la bibliografía se realizó un análisis estadístico de casos y controles, según se hubieran capturado 13 o más óvulos, y se demostró que la probabilidad de lograr el embarazo fue prácticamente de uno más cuando se capturaron 13 o más ovocitos (OR: 0.9 IC 95%: 0.4-1.7). En la reserva ovárica de estos nuevos grupos tampoco hubo diferencia estadísticamente significativa.

A treinta años de que se instrumentaron las técnicas de reproducción asistida, el propósito común en todo el mundo es reducir los principales riesgos del procedimiento, como el síndrome de hiperestimulación y el embarazo múltiple. Por eso se tiende a utilizar una dosis menor de gonadotropinas para capturar menos óvulos y, por lo tanto, transferir menos embriones. Sin embargo, la cantidad de ovocitos a capturar se relaciona con el tipo de paciente y el porcentaje de fertilización y supervivencia del centro en el que se atiende y, probablemente, con la concentración de estradiol sérico necesario para la implantación.

REFERENCIAS

1. Society for Assisted Reproductive Technology and the American Society for Reproductive Medicine. ASRM/SART registry 1999 results. *Fertil Steril* 2002;78:918-31.
2. Gurgan T, Urman B, Yarali H Duran HE. Follicle-estimulating hormone levels on cycle day 3 to predict ovarian response in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for *in vitro* fertilization using a flare-up protocol. *Fertil Steril* 1994;61:880-5.
3. Ruiz AJ, Carballo ME, Durán ML, Kably AA. Variables determinantes del éxito en la reproducción asistida. *Ginecol Obstet Mex* 2006;73:137-44.
4. Kably AA, Ruiz AJ, Carballo ME, Durán ML. Valor de las características morfológicas del cuerpo polar como factor de predicción del desarrollo embrionario. *Ginecol Obstet Mex* 2004;72:637-44.
5. Van der Gast MH, Eijkemans MJC, Van der Net J, Boer EJ, et al. Optimum number of oocytes for a successful first IVF treatment cycle. *Reproductive Bio Medicine Online* 2006;13:476-80.
6. Weissman A, Ravhon A, Biran G, Levin D, et al. Follicular growth and development under continuous gonadotropin-releasing hormone antagonist administration. *Fertil Steril* 2007, article in press.
7. Schoolcraft W, Surrey E, Minjarez D, Stevens J, et al. Management of poor responders: can outcomes be improved with a novel gonadotropin-releasing hormone antagonist/letrozole protocol? *Fertil Steril* 2007, article in press.
8. Kolibianakis E, Albano C, Kahn J, Camus M, et al. Exposure to high levels hormone and estradiol in the early follicular phase of gonadotropin releasing hormone antagonist cycles is associated with a reduced chance of pregnancy. *Fertil Steril* 2003;79:873-80.
9. Peña J, Chang P, Chan L, Zeitoun K, et al. Supraphysiogical estradiol levels do not affect oocyte and embryo quality in oocyte donation cycles. *Hum Reprod* 2002;17:83-87.

Huevo del quinto y sexto meses. Estadio fetal

El huevo tiende más y más a adoptar el estado definitivo que caracteriza el huevo a término.

Las dos caducas, verdadera y refleja, se aproximan y se sueldan a partir de los cuatro meses y medio aproximadamente.

La placenta ha adquirido gran desarrollo; tres membranas envuelven la cavidad del huevo, y son, de dentro a fuera: amnios, corion y caduca.

El cuello uterino está obturado por un tapón mucoso.

Reproducido de: Fabre. Manual de obstetricia. Barcelona: Salvat Editores, 1941;p:19.