

FERTILIZACIÓN *IN VITRO* EN LA ALTURA

RESUMEN

Objetivo: Determinar la posibilidad de ciclos exitosos de fertilización *in vitro* (FIV) a 3,330 metros sobre el nivel del mar (m snm). **Diseño:** Estudio clínico prospectivo. **Lugar:** Centro de Fertilidad y Ginecología del Sur (CFGS), Cusco, Perú ciudad localizada a 3 330 m snm. **Participantes:** Parejas con infertilidad inexplicada, obstrucción tubárica, disminución de la reserva ovárica o síndrome de Asherman. **Intervenciones:** Desde el año 2005, hemos realizado procedimientos FIV en 12 parejas en altura: en 8 se hizo FIV convencional; en 3 parejas, FIV con ovodonación; y en 1 pareja, FIV con útero subrogado. **Principales medidas de resultados:** Tasas de implantación, de embarazo bioquímico y de embarazo clínico. **Resultados:** En los grupos de FIV convencional y FIV con ovodonación, las tasas de implantación fueron 6,9% y 9,1%, las tasas de embarazo bioquímico fueron 37,5% y 33,3%, y las tasas de embarazo clínico, 12,5% y 33,3%, respectivamente. **Conclusiones:** El procedimiento FIV es posible de ser realizado con éxito a 3,330 m snm. La altura podría ser un factor negativo para la implantación embrionaria.

Palabras clave: Fertilización *in vitro*, FIV, altura.

Luis Alberto Vargas¹, Karl Ygor Pérez²,
Mag Biol Ricardo Pella³

Rev Per Ginecol Obstet. 2007;53(1):18-21

Recepción: 23 de febrero de 2007

Aceptación: 25 de febrero de 2007

1. Centro de Fertilidad y Ginecología del Sur (CFGS)
2. Centro de Fertilidad y Reproducción Asistida (Cefra)

Correspondencia:

Dr. Luis Alberto Vargas Tominaga

Centro de Fertilidad y Ginecología del Sur (CFGS)

Calle Lechugal 405 Oficinas 212, 214 y 216, Cusco, Perú

Correo-e: luisvargastominaga@hotmail.com

ABSTRACT

Objective: To determine the feasibility of *in vitro* fertilization (IVF) procedures at 3 330 meters above sea level (masl). **Design:** Prospective clinical study. **Setting:** Centro de Fertilidad y Ginecología del Sur (CFGS), Cusco, Peru city localized at 3 330 masl. **Participants:** Couples with unexplained infertility, tubal obstruction, decreased ovarian reserve or Asherman syndrome. **Interventions:** Since 2005 we have performed IVF procedures in 12 couples: 8 by conventional IVF, 3 by egg donation and one by IVF surrogacy. **Main outcome measures:** Implantation, and biochemical and clinical pregnancies rates **Results:** In the conventional IVF and egg donation IVF groups the implantation rates were 6,9% and 9,1%, the biochemical pregnancy rates 37,5% and 33,3%, and the clinical pregnancy rates 12,5% and 33,3%, respectively. **Conclusions:** It is possible to have successful IVF procedures at 3 330 masl. The

high altitude could be a negative factor for embryo implantation.

Key words: *In vitro* fertilization, IVF, high altitude.

INTRODUCCIÓN

Los doctores Patrick Steptoe y Robert Edwards, basados en las aplicaciones de fertilización *in vitro* (FIV) en animales, desarrollaron en el Reino Unido las técnicas específicas para su aplicación en humanos, logrando el llamado primer 'bebe probeta'. Louise Brown, la primera bebe producto de FIV, nació, en el año 1978, en Oldham, Inglaterra.

La FIV fue utilizada inicialmente en mujeres con cuadro obstructivo de trompas. Actualmente, tiene otras indicaciones, como infertilidad inexplicada, endometriosis y factor masculino, ésta última, en ocasiones asociado a la inyección intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI).

La FIV ha tenido un crecimiento explosivo en su popularidad, debido a la alta prevalencia de infertilidad. Actualmente, la proporción de niños nacidos producto de FIV o ICSI es de 1% en los Estados Unidos, 4% en Dinamarca y 5% en Japón.



El Perú tiene una diversidad geográfica marcada, con centros poblados tanto a nivel del mar como a grandes alturas. La vida en las alturas significa condiciones de hipoxia, frío, sequedad y gran irradiación ultravioleta. Es una situación de mayor demanda energética para el individuo, que lo compensa a costa de diferencias en la morfología y fisiología que normalmente presenta el nativo del nivel del mar⁽¹⁻³⁾.

Un estímulo constante de tipo ambiental durante el ciclo biológico, produciría diferencias en el sistema endocrino, con respecto a lo que acontece ante la ausencia de este estímulo. La menarquia es más tardía y la menopausia es más temprana, debido a algún factor propio de la altura y no a diferencias raciales, nutricionales ni socioeconómicas, acortando el periodo de vida reproductiva de la mujer andina⁽³⁾.

Las patologías relacionadas a infertilidad son probablemente similares a nivel del mar y en la altura. Sin embargo, la disminución más temprana de la reserva ovárica y considerando que alrededor de 30% de la población del Perú vive por encima de los 3 000 m snm, la realización de procedimientos de FIV en la altura se constituye como una necesidad.

En el Perú, en la ciudad de Lima, desde hace más de una década se realiza FIV. Se mantiene bajo cuestionamiento la posibilidad de ciclos exitosos de FIV en la altura, debido a la menor concentración de oxígeno como a la menor presión barométrica.

El presente trabajo describe los resultados de los primeros casos de FIV realizados a 3 330 metros sobre el nivel del mar (m snm) en el Perú.

MATERIALES Y MÉTODOS

Desde el mes de mayo del 2005 se inició ciclos de FIV en el Centro de Fertilidad y Ginecología del Sur (CFGS), instalado en la ciudad de Cusco, Perú, a 3 330 m snm.

Previo consentimiento informado, se realizó FIV en 12 parejas: en 8 se hizo el procedimiento con sus propios gametos, 3 recibieron óvulos donados y en una pareja se requirió de una tercera persona como madre sustituta (útero subrogado). Para describir de mejor manera los procedimientos realizados, los hemos dividido en tres grupos: FIV convencional, FIV con ovodonación y FIV con útero subrogado.

El grupo de 8 parejas en las que se realizó FIV convencional, es decir, con sus propios gametos, fueron mujeres entre 29 y 39 años, con diagnósticos de infertilidad inexplicada u obstrucción tubárica (Tabla 1).

Las pacientes utilizaron píldora anticonceptiva el ciclo previo al procedimiento. Se realizó estimulación del ovario desde el segundo día del ciclo, utilizando gonadotropina menopáusica humana (hMG) o FSH purificada.

La estimulación ovárica fue asociada al uso de agonistas o antago-

nistas de GnRH. En algunos casos se usó agonista de GnRH (acetato de *leuprolida*) 0,5 mg diarios, por vía subcutánea, desde el segundo día del ciclo hasta el día previo a la aspiración folicular, y en otros casos se usó antagonista de GnRH (*Ganirelix*) 0,25 mg diarios, por vía subcutánea, desde el momento en que los folículos adquirieron una dimensión de 14 mm hasta el día previo a la aspiración folicular.

Se realizó el seguimiento del crecimiento folicular por medio de ultrasonido vaginal. Cuando los folículos se encontraban en dimensiones entre 16 a 20 mm, se administró 10 000 UI de gonadotropina coriónica humana (hCG). Sea bajo neuroleptoanalgesia o anestesia epidural, se realizó la aspiración folicular a las 36 horas de la administración de la hCG, utilizando aguja N° 18 de un solo lumen, bajo guía de ultrasonido vaginal.

El cultivo de los gametos y embriones se realizó en incubadora de CO₂ a 37°C. Los óvulos aspirados fueron colocados en placas petri con medio de cultivo, con 100 000 a 200 000 espermatozoides. A las 24 horas, se verificó la fertilización y se colocó los embriones en medio de cultivo secuencial, hasta completar las 48 a 72 horas de cultivo. Se seleccionó los embriones de mejor morfología para la transferencia a cavidad uterina y se realizó vitrificación de los embriones no seleccionados para la transferencia.

La transferencia embrionaria fue efectuada bajo guía de ultrasonido abdominal, con vejiga llena, utilizando catéter flexible. Luego, la pacien-

Tabla 1. Pacientes con FIV convencional

Paciente	Edad	Diagnóstico
• 1	36	Infertilidad inexplicada
• 2	39	Infertilidad inexplicada
• 3	38	Obstrucción tubárica
• 4	29	Obstrucción tubárica
• 5	32	Obstrucción tubárica
• 6	35	Obstrucción tubárica
• 7	35	Infertilidad inexplicada
• 8	36	Obstrucción tubárica



Tabla 2. Pacientes con ovodonación

Paciente	Edad	Diagnóstico
• 1	35	Menopausia prematura
• 2	46	Menopausia
• 3	45	Menopausia

te quedó en reposo durante 45 minutos. Se utilizó suplemento de progesterona micronizada, 600 mg diario, por vía vaginal. Se realizó dosaje de subunidad β -hCG a los 14 días de la transferencia embrionaria.

Se realizó el procedimiento de FIV con ovodonación en 3 mujeres con disminución de la reserva ovárica, una de ellas de forma prematura (Tabla 2).

Dos mujeres de 30 y 33 años se ofrecieron voluntariamente para donación de óvulos. Se realizó estimulación ovárica en ellas, utilizando hMG asociada a antagonista de GnRH. Tanto las pacientes receptoras de óvulos como las donantes fueron cicladas con anticonceptivos orales el mes previo al procedimiento. En las receptoras, se utilizó estradiol vía oral, desde el inicio del ciclo, en dosis progresivamente ascendentes, desde 2 hasta 6 mg al día, para, luego de la transferencia embrionaria, añadir progesterona micronizada 900

mg diarios, vía vaginal. La paciente con falla ovárica prematura recibió 3,75 mg de agonista de GnRH, una semana antes del inicio del ciclo.

Se realizó la aspiración folicular de la misma manera que en la FIV convencional. Los óvulos aspirados fueron cultivados con espermatozoides de la pareja, bajo las mismas técnicas que para el grupo de FIV convencional. La transferencia embrionaria se realizó bajo la técnica descrita para el grupo de FIV convencional.

Se realizó el procedimiento de FIV con útero subrogado en una paciente de 38 años, con síndrome de Asherman. La estimulación del ovario fue con hMG y FSH purificada, asociado a antagonista de GnRH. La tercera persona, mujer de 30 años, quien llevaría el embarazo, recibió 3,75 mg de agonista de GnRH una semana antes del inicio del ciclo. Ambas mujeres, paciente y receptora, fueron cicladas con píldora anticonceptiva el mes previo al procedimiento.

La aspiración de folículos, el cultivo de gametos y embriones, la transferencia embrionaria y el suplemento de progesterona micronizada fueron de la misma forma que en FIV convencional.

RESULTADOS

Con relación al FIV convencional, la cantidad de FSH utilizada en cada paciente, el uso de agonistas o antagonistas GnRH, el número de óvulos obtenidos, el número de embriones transferidos, el resultado de la β -hCG y la evolución del embarazo, se describe en la Tabla 3.

La paciente con gestación progresiva lleva a la actualidad, fines de febrero de 2007, un embarazo gemelar de 32 semanas, sin complicaciones, con fetos sin anomalías. Es importante mencionar que, a la quinta semana de gestación se visualizó 3 sacos; sin embargo, para la séptima semana solo fueron dos los sacos con embrión activo.

Considerando estos resultados, para FIV convencional, la tasa de implantación es de 6,9% (número de sacos con embrión activo versus el número de embriones transferidos), la tasa de embarazo bioquímico es de 37,5% (pacientes con β -hCG positiva versus pacientes transferidas) y la tasa de embarazo clínico es de 12,5% (pacientes con embarazo progresivo versus pacientes transferidas).

En las FIV con ovodonación, se logró aspirar 8 y 6 óvulos, respec-

Tabla 3

Paciente	Agonista o antagonista	Dosis de FSH (UI)	GnRH	Óvulos obtenidos	Embriones transferidos	β -hCG	Evolución
• 1	Agonista	1 950		4	4	+	Embarazo bioquímico
• 2	Agonista	2 775		4	2	-	
• 3	Agonista	3 225		4	4	-	
• 4	Antagonista	1 575		10	4	-	
• 5	Antagonista	3 300		8	4	-	
• 6	Antagonista	2 700		8	4	-	
• 7	Antagonista	1 875		11	4	+	Embarazo gemelar progresivo
• 8	Antagonista	2 775		4	3	+	Embarazo bioquímico



Tabla 4

Paciente	Embriones transferidos	β -hCG	Evolución
• 1	3	+	Embarazo progresivo
• 2	5	-	-
• 3	3	-	-

tivamente, en las dos mujeres donantes. La Tabla 4 muestra el número de embriones transferidos, el resultado de la β -hCG y la evolución del embarazo.

La paciente con embarazo progresivo logra llevar una gestación normal hasta las 38,5 semanas. Sin embargo, desarrolló desprendimiento prematuro de placenta y óbito fetal, que requirió de operación cesárea de urgencia, obteniendo natimuerto varón de 2 540 gramos.

Considerando estos resultados, para FIV con ovodonación, la tasa de implantación fue 9,1%, las tasas de embarazo bioquímico y de embarazo clínico, 33,3%.

En la FIV con útero subrogado, se utilizó 3 375 UI de FSH, logrando aspirar 5 óvulos. Se obtuvo tres embriones, los cuales fueron transferidos al útero de la tercera persona. El dosaje de β -hCG resultó negativo.

DISCUSIÓN

En FIV convencional, logramos una tasa de embarazo clínico de 12,5%. Según el séptimo reporte mundial para el año 2000, del Comité Internacional para el Monitoreo de las Tecnologías de Reproducción Asistida (ICMART), publicado el año 2006, la tasa de

embarazo clínico del Perú es de 19,8% (2 centros de FIV en Lima, a 25 m snm). En Bolivia es de 20,0%, en base a trabajos realizados por un centro de fertilidad en Santa Cruz de la Sierra, a 437 m snm. La tasa de embarazo clínico en Latinoamérica es de 27,7% y a nivel mundial de 34,5%⁽⁴⁾.

Nuestra tasa de embarazo bioquímico fue de 37,5% y la tasa de implantación, de 6,9%. En FIV convencional, la tasa de implantación se considera en 12% como estándar internacional⁽⁶⁾, por lo cual creemos que es posible que la altura afecte nuestros resultados de implantación, pudiendo justificar el mayor número de embriones por transferencia.

No tenemos información científica acerca de procedimientos de FIV por encima de los 3 000 m snm: Pero, conocemos de tratamientos de FIV en La Paz, Bolivia, a 3 650 m snm. El primer bebe producto de FIV en Latinoamérica logrado por Lucena, en 1985, fue en Bogotá, Colombia, a 2 640 m snm.

En FIV con ovodonación, logramos una tasa de embarazo bioquímico y clínico de 33,3%. Según ICMART, la tasa de embarazo clínico en FIV con ovodonación es de 26,5% en el Perú, 32,7% en La-

tinoamérica y 41,8% a nivel mundial^(4,5).

Logramos una tasa de implantación de 9,1%, siendo 18% el estándar internacional para FIV con ovodonación (6). Es probable también la necesidad de lograr un mayor número de embriones por transferencia para mantener la tasa de embarazo clínico dentro de los estándares internacionales.

En relación a los procedimientos de FIV con útero subrogado, aún no podemos emitir conclusiones al respecto, por tratarse de un solo caso.

En conclusión, la FIV es un procedimiento posible de ser realizado con éxito a 3 330 m snm. Aunque es prematuro plantearlo, sin embargo, la altura se constituye como un factor que podría disminuir las tasas de implantación y que justificaría el mayor número de embriones por transferencia. Se requiere mayor número de casos para poder emitir una afirmación definitiva.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gonzales GF, Gasco M, Córdova A, Chung A, Rubio J, Villegas L. Effect of high altitude exposure on spermatogenesis and epididymal sperm count in male rats. *J Endocrinol.* 2004;180:87-95.
2. Reynafarje C. La adaptación a las grandes alturas. Contribución peruana a su estudio. Lima: Propaceb. 1990.
3. Gonzales GF. Endocrinología en las grandes alturas. *Acta Andina.* 1994;3(2):83-111.
4. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART). World collaborative report on in vitro fertilization, 2000. *Fertil Steril.* 2006;85:1586-622.
5. Noriega L, Vizcarra F, Romero R, Llerena G, Prazak, L. Ovodonación en el Perú: dos años de experiencia. Primeros resultados de fertilización in vitro - transferencia embrionaria con ovocitos donados. *Ginecol Obstet (Perú).* 1998;44(1):9-15.
6. Busso C, Melo M, Fernandez M, Pellicer A, Simon C. Implantation in IVF. *Int Surg.* 2006;91:S63-S76.