



Ginecología y Obstetricia

© Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología

Ginecol. obstet. 1998; 44 (1) : 9 - 15

Ovodonación en el Perú: dos años de experiencia. Primeros resultados de fertilización in vitro -transferencia embrionaria con ovocitos donados.

LUIS NORIEGA, FABRIZIO VIZCARRA, ROCIO ROMERO, GULLERMO LLERENA, LADISLAO PRAZAK

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar los resultados de la técnica de donación de ovocitos en nuestro medio. **MATERIAL Y METODOS.-** Entre junio de 1995 y mayo de 1997 se realizó 16 ciclos de ovodonación en transferencia embrionaria en 16 pacientes, cuyas edades fluctuaron entre 35 y 48 años. Las indicaciones para la ovodonación fueron perimenopausia y/o prueba de reserva ovárica disminuida (14 casos) y castración gonadal quirúrgica (2 casos). Se procedió a terapia de reemplazo hormonal en las pacientes receptoras y a estimulación ovárica por protocolo largo en las donantes. **RESULTADOS.** 71 ovocitos fueron inseminados, produciendo un total de 60 pre-embriones formados, obteniendo una tasa de fertilización de 84,2%. En promedio se inseminó 4,4 ovocitos por ciclo y 3,5 pre-embriones fueron transferidos por ciclo. Se produjo 6 embarazos clínicos, con una tasa de embarazo de 37,5%. **CONCLUSIONES:** El programa de ovodonación empleada por primera vez en nuestro País, obtiene las mayores tasas de embarazo.

Palabras Claves: Ovodonación, reserva ovárica, reproducción asistida, receptividad endometrial.

Summary

OBJECTIVE: To determine the results of oocyte donation in our experience. **MATERIAL AND METHODS:** Sixteen cycles of oocyte donation were performed between June 1995 and May 1997 in 16 patients aged 35 through 48. Indications were perimenopause and/or diminished ovarian reserve (14 cases) and surgical castration (2 cases). Hormonal replacement therapy was given to receptors and ovarian stimulation by large protocol to donors. **RESULTS:** Seventy-one oocytes were inseminated, producing 60 formed pre-embryos, a fertilization rate of 84,2%, Average insemination was 4,4 oocytes per cycle. We obtained 6 clinical pregnancies and a pregnancy rate of 37,5%. **CONCLUSIONS:** Oocyte donation program used for the first time in our country obtains the highest pregnancy rates.

Key words: Oocyte donation, ovarian reserve, assisted reproduction, endometrial receptivity.

Introducción

Con el transcurrir de los años, se observa una creciente participación de la mujer en la vida social, económica y cultural, traducidos en un drástico incremento de responsabilidades en su rol profesional y en su vida personal; este cambio de la dinámica sociológica ha dado como resultado un reordenamiento de sus prioridades, postergando la maternidad a un segundo plano, en la mayoría de los casos que actualmente se nos presenta en el consultorio de reproducción. Junto con este retraso se asocian factores ambientales y sociales que exponen a la mujer y a su pareja a factores predisponentes que harán más difícil la solución de su problema, como son: el estrés, tabaco, alcohol, rol social, promiscuidad sexual, infecciones, otros.

El desarrollo de las técnicas de fecundación in vitro, que implica la manipulación de gametos en el laboratorio, ha permitido formular alternativas, como la donación de ovocitos (OD) y la surrogación gestacional, para resolver una amplia gama de problemas de infertilidad de un número de pacientes que va en aumento.

La primera gestación obtenida mediante esta técnica fue en 1983 por Trounson y col. y la primera gestación a término fue en 1984 por Lutjen y col. en una mujer con falla ovárica.



La donación de ovocitos es un modelo ideal para el estudio de la implantación y el embarazo humanos, debido a que separa por completo la calidad del embrión de la del Otero receptor. De hecho, los ciclos de OD y la terapia de reemplazo hormonal (TRH) permiten la estandarización de variables tan importantes como la edad del ovocito, el momento de la transferencia y la calidad de la preparación endometrial.

Estos avances en las técnicas de reproducción asistida (TRA) ha hecho posible que muchas mujeres lleguen a ser madres. No obstante, el contexto cultural, social y religioso influye profundamente en la actitud ante las TRA, hecho que se refleja en la interacción Médico - paciente que enfrentamos día a día.

Pasados los 35 años, la función ovárica decrece, produciendo como consecuencia oocitos de mala calidad o una menor capacidad del ovario para formarlos. Lógicamente las tasas de embarazo en este grupo de pacientes siempre ha sido decepcionante y frustrante para las parejas que buscan ayuda y para nosotros los profesionales que trabajamos en reproducción humana. Aparte de estos casos, existen mujeres con falla ovárica primaria, debido a disgenesias gonadales por una alteración numérica o estructural de los cromosomas. También se incluye en este grupo a pacientes con síndrome de Savage o síndrome del ovario resistente, es decir, folículos primordiales que no responden a los estímulos de las gonadotropinas circulantes. Otro grupo de pacientes con diagnósticos como falla ovárica prematura o menopausia precoz, dentro de los cuales existirán factores hereditarios, enzimáticos, autoinmunes, infecciosos y ambientales y aquellas que han sido sometidas a diversos procedimientos médicos que resultaron secundariamente en infertilidad (cirugía, quimioterapia o radioterapia). En pacientes jóvenes en edad, con función ovárica conservada, que presentan anomalías genéticas: alteraciones autosómicas dominantes, ligadas al sexo o autosómicas recesivas, que comparte el varón; mujeres que fallan repetidamente la fertilización in vitro, incluyendo las bajas respondedoras a la estimulación con gonadotropinas; mujeres que producen oocitos que no fecundan a pesar de someterse a inyección intracitoplasmática espermática (ICSI); casos de abortos repetidos sin explicación aparente. Todas ellas deben ser orientadas cuidadosamente sobre la posibilidad de ingresar a un programa de ovodonación, explicándoles detalladamente sobre sus probabilidades reducidas de embarazo bajo las técnicas convencionales y las que un programa de este tipo puede ofrecerles.

El presente trabajo pretende, de manera muy sencilla demostrar el éxito, del Programa de Ovodonación en el Instituto de Ginecología y Reproducción.

Material y métodos

Se realizó el presente estudio del grupo de pacientes del programa de donación de gametos del grupo PRANOR de Fertilización Asistida del Instituto de Ginecología y Reproducción dentro del periodo comprendido entre junio de 1995 a mayo 1997.

Pacientes receptoras

En el referido periodo ingresaron al programa 16 de ellas, tomando como principales criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 40 años con reserva ovárica (RO) inadecuada.
- Estados perimenopausicos.
- Pacientes con antecedentes de ooforectomía bilateral.

Prueba de reserva ovárica o challenge test

Se basa en la toma, al tercer día del ciclo menstrual, de una muestra de sangre para evaluar el nivel de la FSH basal (hormona foliculoestimulante). Se indica, luego, citrato de clomifeno, a una dosis de 100 mg por día, los días 5,6,7,8 y 9 del ciclo por vía oral y el día 10 del ciclo se vuelve a tomar otra muestra de sangre para evaluar el cambio en los niveles de FSH. Si la suma de ambos valores excede los 25 mUI de FSH, se considera prueba de reserva ovárica (PRO) anormal ó inadecuada.

Terapia de reemplazo hormonal

Las pacientes receptoras fueron tratadas con una terapia hormonal de reemplazo para producir una fase folicular artificial entre 7 hasta 45 días, para lo cual se les administró valerianato de estradiol, tabletas de 2 mg (RonfaseO , Laboratorios Rontag) de acuerdo al siguiente esquema: 2 mg los días 1,2,3 del ciclo; 4 mg los días 4,5,6; y a partir del día 7 del ciclo, 6 mg, hasta el día de aspiración folicular de la donadora, día en que se incrementó la dosis a 8 mg además de iniciarse la administración de progesterona micronizada, tabletas



vaginales de 100 mg (Utrogestan[®]) en una dosis de 600 mg/día dividida en 3 dosis, hasta el día del prueba de embarazo, día 10 y 15 post transferencia.

Histeroendosonografía tridimensional

En el presente estudio se sometió a todas las pacientes receptoras a una histeroendosonografía mediante ultrasonografía tridimensional, para obtener una perfecta visualización de la cavidad uterina, descartando toda posibilidad de patología que pudiera alterar o impedir la implantación de los embriones en el Otero. En consulta ambulatoria, las pacientes acudieron entre el 5^o al 9^o día del ciclo y se procedió al examen. Se introdujo una cánula de Goldstein[®] (Cook, Australia) a través del cérvix uterino para la instilación de suero fisiológico en cantidades que fluctuaron entre 5 y 10 mL. Las imágenes fueron recuperadas con un equipo de ecografía KRETZ Combison 530 tridimensional (Kretztechnic, Austria).

Todas las pacientes presentaron cavidad uterina

Estudio Doppler para receptividad endometrial.

A partir del día 8 del ciclo se empezó los controles ecográficos seriados para evaluar la calidad endometrial. Se consideró un endometrio adecuado cuando alcanzaban los 10 mm de grosor y un estudio Doppler color dentro de los parámetros normales.

El índice de pulsatilidad (IP) a nivel de las arterias espirales y arcuatas se caracterizaron por una disminución progresiva, a medida que se acercaba el día de la transferencia embrionaria. Un IP mayor de 3,0 fue considerado de mal pronóstico y un índice menor de 2,0 significó aporte de flujo sanguíneo adecuado y por lo tanto una adecuada ventana de implantación.

Indicaciones post - transferencia

Los cuidados post-transferencia fueron los mismos que indicamos a nuestras pacientes de FIV-TE.

Los días 6, 9 y 12 post-transferencia se tomó muestras de sangre para evaluar niveles de estradiol, progesterona más hCG subunidad b en el día 12, la misma que se repitió en el día 15. Si en este último, los niveles de 0-hCG permanecían negativos se suspendía toda la medicación y se esperó la llegada de la menstruación. Las que mostraron niveles positivos de b -hCG y adecuados niveles de estradiol y progesterona continuaron con la terapia hormonal (Ronfase[®] 8 mg y Utrogestan[®] 600 mg) hasta cumplir 90 días de gestación.

Para determinar el número de sacos gestacionales, se realizó una ecografía transvaginal bidimensional a los 21 y 28 días post transferencia.

Luego de cumplir las 12 semanas de gestación, mediante un informe detallado del procedimiento, las pacientes pasan a sus respectivos obstetras con las mismas indicaciones que reciben las gestantes normales, para continuar con su control gestacional.

A las pacientes con embarazo doble y triple se les realizó cerclaje preventivo tipo McDonald, a las 12 semanas de gestación.

De las donantes de ovocitos

Las donadoras de ovocitos pueden ser anónimas o conocidas por la pareja, ambos casos con sus implicancias particulares que deben ser discutidas exhaustivamente. Las características de las donadoras generalmente son: mujeres menores de 35 años, estudios genéticos normales, exámenes para enfermedades infecciosas negativas, nivel intelectual alto, emocionalmente estables y con hijos.

En este estudio las donantes fueron ofrecidas por la pareja receptora en 4 casos (25%) y usualmente fueron hermanas o parientes; las 9 restantes solicitaron donantes anónimos de nuestro registro central de donantes (75%).

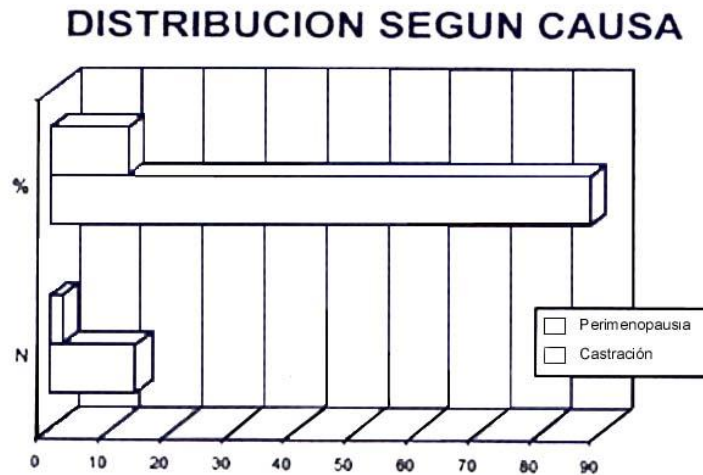
Estimulación ovárica

Todas las donantes fueron tratadas según el protocolo largo de hiperestimulación ovárica controlada con GnRHa + hMG + hCG, (análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas + gonadotropina menopáusica humana + gonadotropina coriónica humana) de la siguiente manera: Se inició, la administración SC diaria de 0,5 mg de acetato de leuprolide en el día 21 de la fase luteal previa al ciclo menstrual de estimulación; a partir del día 3



del ciclo menstrual se administró 600 UI por día de hMG durante 7 a 10 días. Cuando por lo menos tres folículos sobrepasaron los 18 mm de diámetro y el nivel de estradiol llegó en un promedio de 150 pg/ folículo, se inyecta 10,000 UI de hCG, aproximadamente 25 horas después de la última dosis de hMG. Se realizó aspiración folicular transvaginal guiada por ultrasonografía 35 a 36 horas después de la administración de hCG.

Figura 1. Distribución de pacientes según causa



Factor masculino

Los eyaculados fueron evaluados según las Normas de la Organización Mundial de la Salud y, según estas, todos estuvieron dentro de los parámetros normales. Aun así, las muestras fueron capacitadas mediante gradiente de Percoll y 2 horas después de la aspiración se inseminó los oocitos.

Resultados

Como ya lo habíamos mencionado, 16 pacientes se sometieron a 16 ciclos de ovodonación con 16 transferencias embrionarias. Las causas de infertilidad de estas pacientes se detalla en la Figura 1, siendo el grupo mayoritario el de pacientes perimenopáusicas (87,5%) dentro del que incluimos a las pacientes con menstruaciones suspendidas durante corto tiempo (3), pacientes mayores de 40 años con prueba de reserva ovárica mayor de 25 (9) y las pacientes mayores de 45 años (2).

Figura 2. Distribución de pacientes según edad

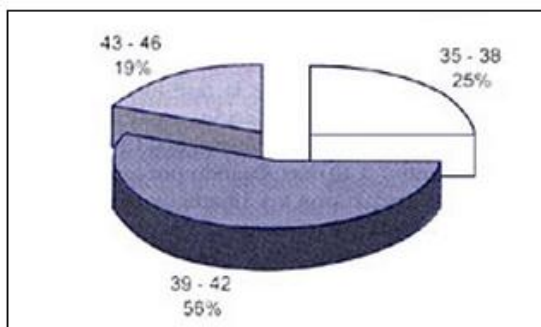


Figura 3. Distribución de pacientes según transferencia y número de ovocitos

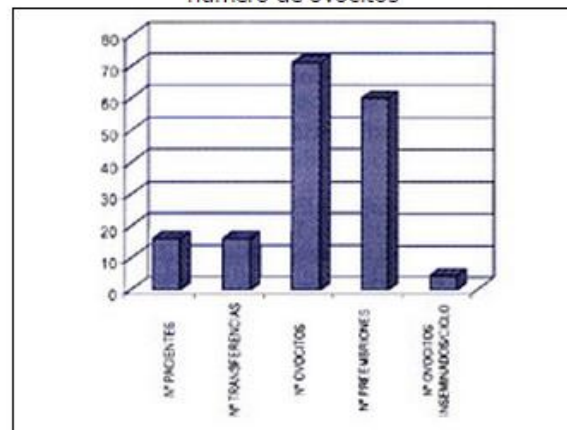




figura3

De acuerdo a la edad se les clasificó en 3 grupos arbitrariamente y se encontró en el intervalo de 39 a 42 años, 9 pacientes (56,3%), y coincidentemente fue el grupo que mas embarazos reportó (3/6) (Figura 2). Pero debemos hacer hincapié que en el grupo de 43-46 años (3 pacientes) ocurrieron 2 embarazos triples, uno de los cuales progresó como doble hacia el final del primer trimestre. Los 2 embarazos llegaron a término satisfactoriamente.

Se recuperará 71 oocitos en los que se apreciaba el primer cuerpo polar, por lo que les clasificó como metafase II (M II) y fueron inseminados con 100,000 espermatozoides por oocito, que significa que se inseminó un promedio de 4,4 oocitos por ciclo (Figura 3). El primer control a las 24 horas mostró clivaje en 60 de ellos, lo que nos produce un porcentaje de fertilización del 84,2% (Figura 4).

En el día de la transferencia, la medida del grosor endometrial fue como sigue: 2 pacientes presentaron grosor endometrial menor de 10 mm; 7 pacientes presentaron endometrios de 10 mm; 2 pacientes de 11 mm; 3 pacientes de 12 mm y 2 pacientes un grosor mayor a 13 mm (Figura 5).

Figura 4. Tasa de fertilización

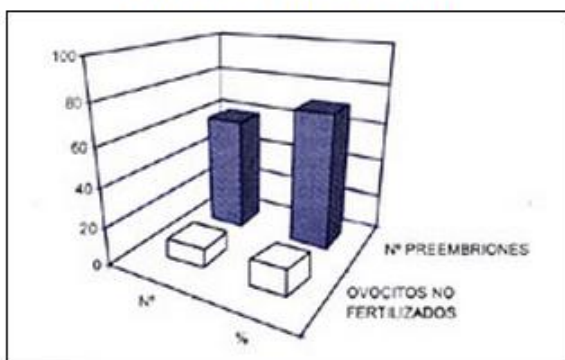
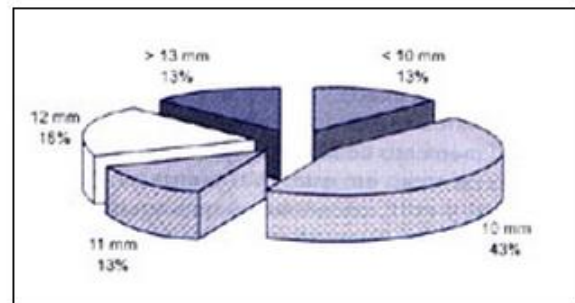
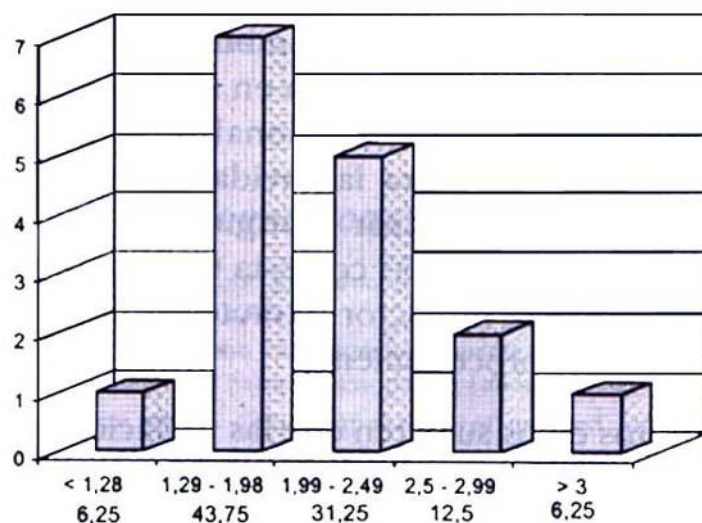


Figura 5. Distribución de pacientes según grosor endometrial



Los índices de pulsatilidad realizados simultáneamente variaron así: IP menor de 1,28 en 1 caso; IP de 1,29 a 1,98 en 7 pacientes; IP de 1,99 a 2,49 en 5 pacientes; IP de 2,50 a 2,99 en 2 pacientes y el IP mayor 3,0 en 1 paciente (Figura 6).

Figura 6. Distribución según índice de pulsatilidad



Las 6 pacientes que mostraron positividad a la b -hCG (Figura 7) progresaron a embarazo clínico. El estudio por ultrasonido a los 21 y 28 días demostró saco gestacional simple en 4 casos (66,6%) y triple en 2 casos



(33,4%), en uno de los cuales uno, de los embriones no evolucionó y al final del tercer trimestre se le consideró como embarazo doble (Figura 8).

Figura 7. Distribución de embarazos por transferencia

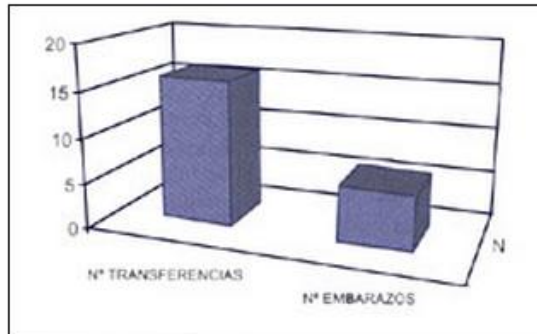
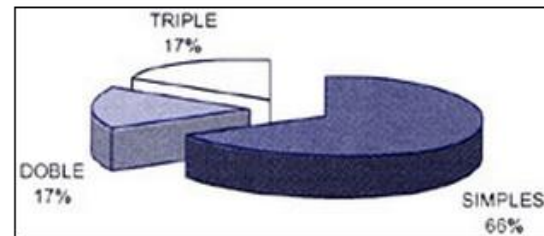


Figura 8. Tipos de embarazo



Sobre la evolución de las gestaciones, 3 de ellos llegaron a término: el embarazo triple, doble y un simple. Uno terminó en aborto a las 12 semanas y los 2 restantes están en curso (Figura 9).

Finalmente tenemos que decir que 6 niños han nacidos hasta el día de hoy, saludablemente, sin ningún tipo de malformación o complicación, como producto de gestaciones con ovocitos donados. De los 60 embriones transferidos, 10 implantaron, de los cuales 9 progresaron a embarazo clínico, 1 se perdió, 6 llegaron a término y 2 están en curso, lo que nos da una tasa de implantación de 0,17 (Figura 10).

Figura 9. Evolución gestacional

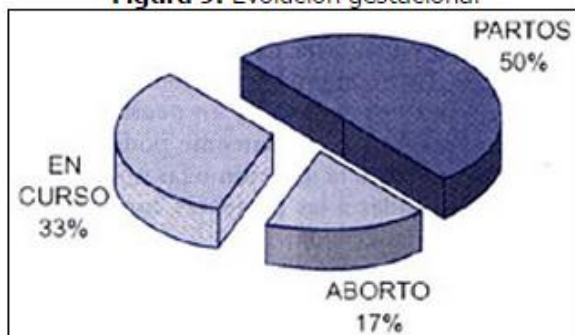
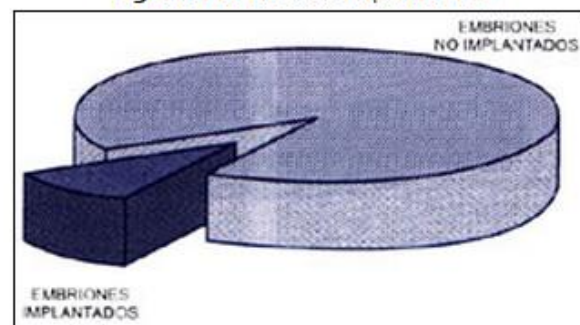


Figura 10. Tasa de implantación



Discusión

En reproducción asistida la mayor responsabilidad radica en la identificación y diagnóstico correcto, del problema que aqueja a una pareja infértil, y consecuentemente, la elección del tratamiento y/o procedimiento adecuado que los va a llevar a la solución de sus problemas.

La prueba de reserva ovárica representa en estos casos, un elemento de vital importancia, para diferenciar a las pacientes que se verán beneficiadas con un tratamiento con sus propios óvulos y las que tienen pocas probabilidades de lograr una gestación, debido a la mala calidad oocitaria que presentan. Está completamente demostrado que la calidad del oocito es determinante para el éxito de cualquiera de las técnicas de reproducción asistida, llámese relaciones sexuales guiadas, inseminación intrauterina, GIFT, FIV o ICSI.. Existen actualmente otros tipos de pruebas para evaluar la respuesta del ovario ante la provocación de un estímulo hormonal, con el GAST o la prueba LHRH-a, todos actuando bajo la misma premisa, pero de acuerdo a nuestra experiencia recomendamos el uso de TRO con citrato de clomifeno por ser más simple, efectivo, disponible en nuestro medio y de costo muy bajo. Así, rápidamente podemos tener un acercamiento hacia la solución o las opciones que podemos recomendar a las pacientes con prueba de reserva ovárica inadecuada.

La evaluación de la receptividad endometrial ha recibido un aporte muy importante con la introducción del Doppler color y, aunque todavía los parámetros finales no han sido establecidos totalmente, con los actuales avances ya podemos contar con una herramienta más para identificar a aquellas pacientes que tienen menor probabilidad de embarazarse de las que, al presentar un índice de pulsatilidad adecuado, vale decir flujo



sanguíneo adecuado, van a recibir los embriones en un medio óptimo, al momento de la transferencia. En este grupo de pacientes, en que evaluamos el grosor endometrial y el IP, encontramos que aquellas que presentaron un endometrio mayor de 10 mm al día de la transferencia no fue un indicador definitivo al momento de lograr el embarazo, pero si, todas las gestaciones se lograron en el grupo e pacientes con IP adecuado.

La histeroendosonografía actualmente se está creando un espacio por si misma en el campo de la reproducción asistida, por su disponibilidad en consultorio ambulatorio y por la precisión en sus resultados éste, asociado al examen tridimensional de las imágenes recuperadas, nos muestra la cavidad uterina como un ente real, fácil de evaluar a primera vista. La calidad de las imágenes logradas con esta técnica, también nos indicará si existe un factor intrauterino que pueda interferir con el procedimiento.

Nuestros datos sugieren que las gestaciones logradas con un procedimiento de ovodonación no difieren mucho en su curso, comparados con las gestaciones naturales. La baja incidencia de malformaciones o anomalías cromosómicas de los productos de estas gestaciones es fácilmente explicable, porque estamos trabajando con óvulos de mujeres jóvenes, de buena calidad, aparentemente. Por otro lado, la terapia hormonal de soporte que se le administra a las pacientes receptoras hasta los 90 días de gestación pareciera no haber tenido repercusión en la normalidad de los recién nacidos.

Finalmente, se ha comunicado la gran incidencia de embarazos múltiples en las instituciones que trabajan en el campo de la fertilidad. Al inicio tuvimos 2 embarazos triples, con los respectivos problemas, sobre todo emocionales de la pareja. Hasta entonces se había estado transfiriendo embriones según las mismas normas que tenemos para nuestras pacientes FIV-TE. Así se vio la necesidad de ser mas precisos y cuidadosos al momento de la evaluación del número de embriones a transferir en estas mujeres receptoras, y más aún, cuando se trataba de pacientes con infertilidad secundaria, que son las que en este estudio mostraron mayor receptividad.

Debemos diferenciar el programa de ovodonación con el de fertilización in vitro estándar, en primer lugar porque el primero es más exitoso en lo que a tasa de

embarazo se refiere (OD: 37,5%; FIV: 20%) y en segundo lugar porque las implicancias morales y éticas son más complejas. Es importante tener una institución con años de experiencia en la materia como respaldo para el asesoramiento en cualquier dilema que se presente. La decisión final, la aceptación o negación hacia una Propuesta de tratamiento de este tipo corresponde solamente a la pareja, pero nosotros estamos en la obligación de orientarlos correctamente sobre las ventajas y desventajas, probabilidades reales y las consecuencias que podría llevar la toma de esa decisión.

Estas primeras gestaciones logradas nos dan una fuerte esperanza, estamos llenando un espacio vacío desde hace mucho tiempo en el campo de la reproducción asistida en nuestro país. El número de pacientes aún es pequeño, pero con este aliciente seguiremos trabajando en bien de la familia peruana, a quién debemos todos nuestros esfuerzos.

Referencias bibliográficas

1. Sauer MV, Pauloson RJ, Lobo RA. Reverting the natural decline in human fertility. *AMA* 1992; 268: 1275-9.
2. Sauer MV, Pauloson RJ, Lobo RA. Pregnancy after 50: Application of oocyte donation to women after natural menopause. *Lancet* 341: 321-3, 1993.
3. Amso NN, Shaw RW. A Critical appraisal of assisted reproduction techniques. *Hum Reprod* 1993; 8: 168-74.
4. Balmaceda JP, Alana V, Roszjtein D et al. Embryo implantation rates in oocyte donation. A prospective comparison of tubal versus uterine transfers. *Fertil Steril* 1992; 57: 362-5.
5. Metzger D et al. The endometrium: Infertility and reproductive medicine. *Clinics of North America*. April 1995.
6. Meldrum D et al. Assited reproductive technologies. Infertility and reproductive medicine. *Clinics of North America*. October 1993.
7. Medical Reserch international, Society for Assisted Reproductive Technology and the American Fertility Society: in vitro fertilization-embryo transfer in the United States. *Fertil Steril* 1992; 57: 15.
8. Pados G, Camus M, Van Waesberghe L et al. oocyte and Evaluation of 412 consecutive trials. *Hum Reprod* 1992; 7: 111.
9. Navot D, Bergh PA, Williams MA et al. Poor oocyte quality rather than implantaation failure is a cause of age-related decline in female infertility.



10. Ben-Nun I, Less A, Kaneti H et al. Lack of correlation between hormonal blood levels and endometrial maturation in agonadal women with repeat implantation failure following embryo transfer from doned eggs. *J Asist Reprod Genetics* 1992; 9: 102.
11. Remohi J, Simón C, Pellicer A et al. Donación de ovocitos. *Reproducción Humana* 1996; 348-75.
12. Chetkowski RJ, Kiltz R.J. Cost-effectiveness of in vitro fertilization in different age groups. Presented at the 42 nd Annual Meeting of the Pacific Coast Fertility Society, Indian Wells, CA, April 20-24, 1994.
13. Serafini P, Tran C, Tan T et al. Gestacional subrogacy as a conception alternative: experience of a successful program. Presented at the 42 nd Annual Meeting of the Pacific Coast Fertility Society, Indian Wells, CA, April 20-24, 1994.
14. Lessor R, Behavioral research on oocyte donation, recipients, donors and the social context. En Asch RH, Studd JWW editors. *Annual Progress in Reproductive Medicine*. Lancashire. Parthenon, 1993; 1167-79.
15. Check JH, Hourani C, Choe JK et al. Pregnancy rates in donors versus recipients according to the serum progesterone levels al the time of human chorionic gonadotropin in a share oocyte program. *Fertil Steril* 1994; 61: 262-4.
16. Félix C, Bemardmi L, Araujo E et al. Fresh vs. frozen uterine transfer in an oocyte donation program. Presented at the 41st Annual Meeting of the Pacific Coast Fertility Society, Indian Wells, California, April 1993.
17. Lelaider C, De Ziegler D, Gaetano J, Hazout A et al. Controlled preparation of the endometrium with exogenous estradiol and progesterone: a novel regimen not using a gonadotrophin-releasing hormone agonist. *Hum Reprod* 1992; 7: 1352-6.
18. Flamighi C, Bormi A, Violini F et al. Oocyte donation. Comparison between recipients from different ages groups. *Hum Reprod* 1993; 8: 2088-92.
19. Dc Ziegler D, Farichin R, Beergeron C et al. Endometrial receptivity in the egg donation model and in controlled ovarian hyperstimulation: the "third factor" hypothesis. *Ref Gynecol Obstet* 1993; 1: 453-62.
20. Blasco L. Dyssynchrony in the maturation on endometrial glands and stroma. *Fertil Steril* 1994; 61: 596.
21. Comet D, Alvarez S, Antoine JM, et al. Pregnancies following ovum donation in gonadal dysgenesis. *Hum Reprod* 1990; 5: 291-3.