

Los resultados de alta complejidad del IFER. La visión desde el laboratorio

Alberto Valcárcel, Marisa Tiverón, Eduardo Lombardi, Guillermo Marconi,
Edgardo Young

Presentado en reunión científica de SAMeR

Instituto de Ginecología y Fertilidad (IFER), Buenos Aires, Argentina.

Reproducción 2008;23:00

Resumen

Se presentan los resultados de las técnicas de reproducción asistida de alta complejidad en el IFER durante el período 1994-2007. En este período el número de procedimientos de alta complejidad anuales ha aumentado, superándose los mil desde el año 2005. En pacientes de buen pronóstico (3 o más MII al momento de la captación oocitaria y menores de 40 años) la tasa de embarazo aumentó desde un 28% a un 52%, la tasa de implantación se incrementó de un 11% a un 22% y el número de embriones transferidos disminuyó de 4 a 3. La tasa de embarazo con embriones congelados/descongelados varió entre 25% y 39,5%; con tasas de implantación variables (entre 9% y 15,7%) en el período analizado. En IFER sólo el 48,4% de los pacientes son de buen pronóstico. La tasa de embarazo global (considerando buen y mal pronóstico) fluctuó entre 24% y 33% en el período 1994-2007. La utilización de embriones congelados/descongelados para un procedimiento en particular eleva la tasa de embarazo en un 12%.

Palabras Claves: fertilización in vitro, inyección intracitoplasmática de espermatozoides, congelación/descongelación de embriones, tasa de embarazo, tasa de implantación.

Assisted Reproductive Technology outcome at IFER. The Laboratory view

Summary

Here we present the Assisted Reproductive Technology (ART) procedures outcome at IFER from 1994 to 2007. In this period the number of ART procedures has grown, with more than 1000 per year since 2005. In good prognosis patients (3 or more MII at the ovum pick-up and less than 40 years old) pregnancy rate increases from 28% to 52%, implantation rate from 11% to 22% and the number of transferred embryos decreases from 4 to 3. Frozen/thawed embryos shown variable pregnancy rate (25%-39,5%) and implantation rate (9%-15,7%) for the considered period. Only 48,4% patients are good prognosis at IFER. The global pregnancy rate changed between 24%-33%. The use of frozen/thawed embryos for a particular ART procedure raises pregnancy rate 12%.

Key words: in vitro fertilization, ICSI, frozen-thawed embryos, pregnancy rate, implantation rate.

La infertilidad es un tema de interés e importancia mundial tanto en la investigación como en la práctica clínica. Cuando se aborda este tema es importante recordar su magnitud, ya que afecta aproximadamente a una de cada seis parejas a nivel mundial.¹ Es un trastorno de la salud reproductiva y

Correspondencia: Alberto Valcárcel
Marcelo T. de Alvear 2259, Piso 11, (1122). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
E-mail: avalcarcel@hotmail.com

es reconocido como tal por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Si hacemos una revisión de cómo fueron evolucionando los esfuerzos a nivel mundial por resolver esta enfermedad, no podemos dejar de citar a los pioneros que con sus logros, al principio individuales, contribuyeron al desarrollo de metodologías estandarizadas y repetibles en los laboratorios de reproducción asistida de todo el mundo.

Así, los Dres Robert Edwards y Patrick Steptoe lograron el 25 de julio de 1978 el nacimiento de Louise Joy Brown, conocida como el primer bebé de probeta del mundo, nacida en un hospital de Inglaterra.² A este primer éxito se sumó luego el logrado por los doctores Howard y Georgeanna Jones, con el primer nacimiento por fecundación *in vitro* en EEUU en 1981.³

Posteriormente, se desarrollaron mejoras en los sistemas de estimulación ovárica, captación oocitaria, fecundación y desarrollo embrionario *in vitro*, así como en los sistemas de transferencia embrionaria, lo que permitió que estas tecnologías estuviesen disponibles para ser realizadas en laboratorios de distintas partes del mundo (por revisiones de estos temas, ver 4 -13).

En la Argentina el IFER comienza su trayectoria en la reproducción asistida de alta complejidad en el año 1985, con tratamientos que se encuentran a la vanguardia y que permiten, durante ese mismo año, el logro de un primer embarazo con la técnica de fecundación *in vitro*. A partir de entonces el número de procedimientos realizados en el IFER se incrementa progresivamente, superando los 100 casos anuales en el año 1988. Desde su apertura y hasta 1994 se realizaron en el IFER un total de 1075 procedimientos de alta complejidad.

A continuación se muestra la distribución de procedimientos en el IFER en los primeros años de existencia (período 1985-1993 inclusive).

AÑO	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993
Nº Casos	18	40	93	107	109	105	124	215	264

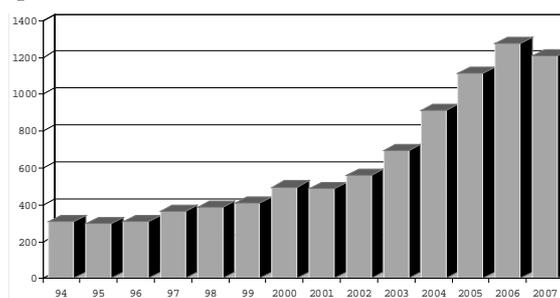
En el año 1992 los Dres Palermo y Van Steirteghem logran el nacimiento del primer niño producido a partir de la técnica de Inyección Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI, según su sigla en inglés) en el mundo, tecnología que permite la paternidad en casos de infertilidad por factores masculinos severísimos.¹⁴ Esta tecnología revolucionaria por entonces está disponible en nuestro país desde 1994, registrándose el primer embarazo por esta técnica en el IFER en el año 1995.

Otro escalón importante en las técnicas asociadas a la fecundación *in vitro* fue el congelamiento y descongelamiento exitoso de embriones humanos, tecnología disponible en Argentina desde 1987 e implementada en el IFER en forma clínica desde el año 1994.¹²

El número de procedimientos de fertilización asistida de alta complejidad ha ido aumentando a lo largo de los años, superándose los mil procedimientos anuales desde el año 2005 y hasta la fecha, con un total de 3.597 en los últimos 3 años (Figura 1).

Es durante el período 1994-2007 que el IFER incorpora una serie de tecnologías reproductivas (criopreservación de gametas y

Figura 1. Distribución del número de procedimientos de alta complejidad por año en el IFER (período 1994-2007).



embriones, eclosión asistida, transferencia embrionaria guiada por ecógrafo, entre otras) que permiten asegurar resultados concordantes con los obtenidos en los centros de reproducción asistida más importantes del mundo.

De estas técnicas mencionadas, la criopreservación de embriones es la que tiene el más alto impacto sobre el incremento en el número de embarazos viables.¹²

Así, en el período 1994-2007 en el IFER se realizaron 3.554 procedimientos de criopreservación de embriones provenientes de 8.514 procedimientos de fertilización asistida.

El número de procedimientos de congelamiento de embriones fue incrementándose paulatinamente con los años, observándose un incremento sustancial a partir del año 2002 (Figura 2).

A continuación se presenta el número de procedimientos de descongelación de embriones para su posterior transferencia en el período 1994-2007 (Figura 3). Como puede verse, a lo largo de todo el período analizado ha habido un incremento gradual del número de procedimientos.

Si ahora analizamos el porcentaje de procedimientos de fertilización asistida en los que parte de los embriones producidos se criopreservan, vemos que dicho valor disminuyó en los dos últimos años. Esto nos indica que del total de procedimientos de alta complejidad que se realizaron en IFER a lo largo del período 1994-2007 la proporción de procedimientos con disponibilidad de embriones supranumerarios para su congelación ha disminuído recientemente, luego de años de permanecer aproximadamente constante (Figura 4).

Al analizar la tasa de embarazos producidos en el IFER debemos considerar separadamente el período 1985-1993 y el período 1994-2007. Mientras que el primero de ellos se caracterizó por tasas de embarazo relativamente bajas pero gradualmente crecientes, producto del inicio en la

Figura 2. Distribución del número de procedimientos de alta complejidad por año realizados en el IFER (azul) y sus correspondientes procedimientos de criopreservación embrionaria (verde). Período 1994-2007.

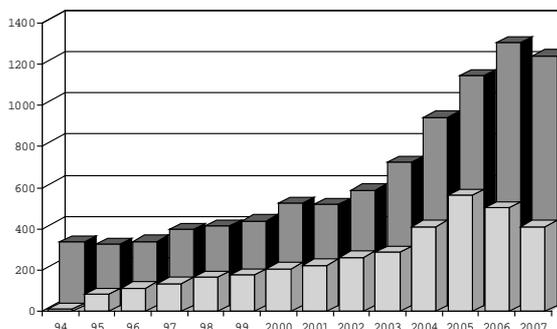


Figura 3. Distribución del número de procedimientos de descongelación de embriones previamente congelados para su posterior transferencia. Período 1994-2007.

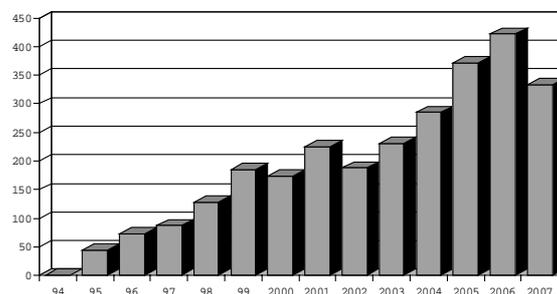
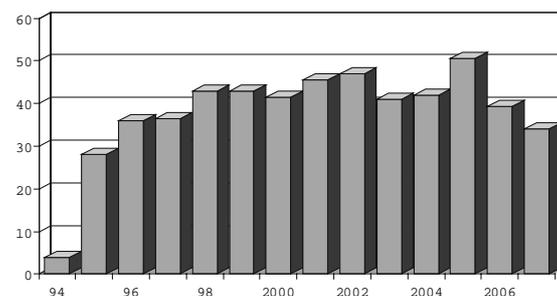


Figura 4. Distribución del porcentaje de procedimientos de fertilización asistida en los que parte de los embriones producidos se criopreservaron. Período 1994-2007.



actividad y la ausencia de embriones congelados disponibles de estos procedimientos, el período 1994-2007 se comportó de manera distinta.

La figura 5 muestra la distribución de la tasa de embarazo por transferencia en fresco, la tasa de implantación y el número promedio de embriones transferidos por procedimiento en pacientes de buen pronóstico durante el período 1994-2007. Se define como paciente de buen pronóstico a aquella que obtuvo 3 o más oocitos maduros (metafase II) en la punción y es menor de 40 años de edad. Mientras que hablamos de pacientes con mal pronóstico si no cumplen con alguna de las dos condiciones expresadas anteriormente. Como puede observarse tanto la tasa de embarazo en fresco como la de implantación presentan un gradual pero constante incremento a lo largo de los años.

En el caso particular de la tasa de embarazo en fresco a partir del año 2001 se observa un incremento significativo de los valores y permanece alta hasta la fecha.

Estos incrementos en la tasa de embarazo en fresco no tienen relación con la cantidad de embriones transferidos, debido a que durante el período analizado no hay una diferencia significativa en el número de embriones transferidos.

La figura 6 muestra la distribución de la tasa de embarazo por transferencia en procedimientos de descongelamiento, la tasa de implantación y el número promedio de embriones transferidos por procedimiento en pacientes de buen pronóstico. En la misma figura se observa la tasa global de embarazo por transferencia en procedimientos de descongelamiento. Se define como tasa global a aquella que incluye a la totalidad de los pacientes, tanto de buen como de mal pronóstico.

Como puede observarse tanto la tasa de embarazo en procedimientos de descongelamiento de pacientes de buen pronóstico

Figura 5. Distribución del porcentaje de procedimientos de fertilización asistida en los que parte de los embriones producidos se criopreservaron. Período 1994-2007.

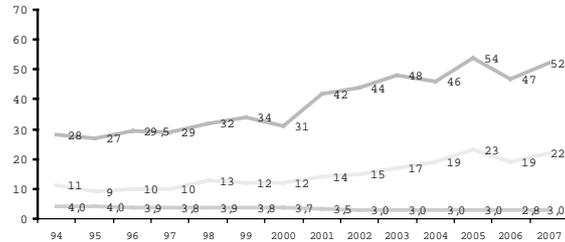
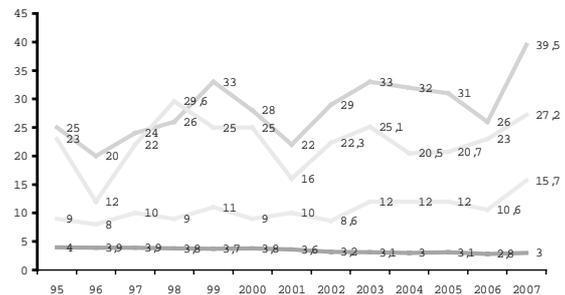


Figura 6. Distribución de la tasa de embarazo por transferencia en procedimientos de descongelación para pacientes de buen pronóstico (verde), su la tasa de implantación (amarillo) y el número promedio de embriones transferidos por procedimiento (rojo). En celeste se muestra la tasa de embarazo global para procedimientos de descongelación de embriones.



como la tasa de embarazo global presentaron un muy pequeño incremento a lo largo de los años, pero el mismo no muestra ser significativo.

Habiendo reseñado la experiencia del IFER en pacientes definidos como de buen pronóstico, nos referiremos ahora al análisis de los resultados globales, esto es, aquellos que incluyen a la totalidad de los procedimientos realizados, independientemente del pronóstico de los pacientes involucrados.

Esta aclaración es pertinente ya que el IFER se caracteriza porque la población que realiza procedimientos de fertilización

asistida de alta complejidad está constituida por un 48.4% (2290/4728) de pacientes que obtuvieron 3 o más oocitos maduros (metafase II) en la punción y es menor de 40 años de edad; y un 51.6% (2438/4728) que obtuvieron menos de 3 MII o son mayores de 40 años.

Así, al considerar el período 1994-2007 la tasa global de embarazo en fresco (que incluye a la totalidad de los procedimientos realizados en IFER) permaneció aproximadamente constante hasta el año 2002, a partir del cual sufre un leve incremento (Figura 7).

Por último, dentro de esta reseña la figura 8 muestra la distribución de la tasa de

embarazo para procedimientos en fresco para procedimientos de descongelación de embriones, y la tasa de embarazo total (considerando el efecto de los embriones descongelados en un ciclo fresco), para pacientes de buen pronóstico en el período 1994-2007. Incluye también la distribución del porcentaje de incremento en la tasa de embarazo como consecuencia de la utilización de los embriones congelados provenientes de un ciclo en fresco.^{15,16} Esta tasa es en promedio de un 12.0%

De lo expuesto en esta reseña se desprende que a lo largo de los 23 años de existencia del IFER existió un incremento gradual y constante de las tasas de embarazos logrados en procedimientos de alta complejidad, tanto con embriones en fresco como con embriones descongelados. Este incremento constante consolida y traduce una tarea de búsqueda permanente de la excelencia en los servicios brindados por el Laboratorio de Reproducción Asistida del IFER.

Figura 7. Distribución de la tasa de embarazo global. Período 1994-2007.

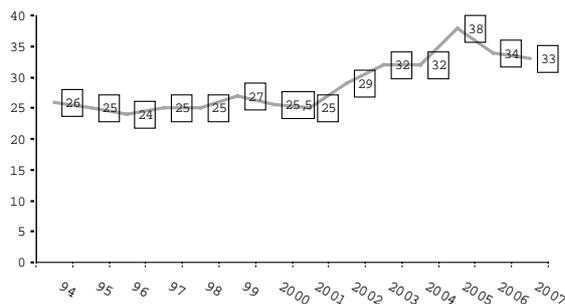
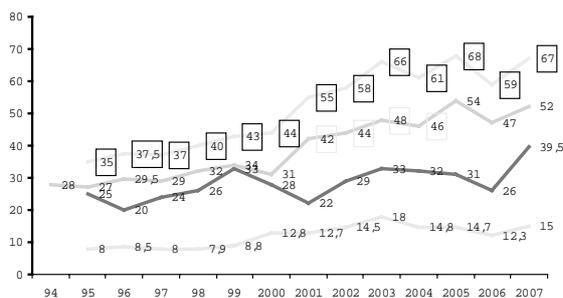


Figura 8. Distribución de la tasa de embarazo para procedimientos en fresco (verde) para procedimientos de descongelación de embriones (rojo) y la tasa de embarazo total (amarillo), (considerando el efecto de los embriones descongelados en un ciclo fresco) para pacientes de buen pronóstico. Incluye también la distribución del porcentaje de incremento en la tasa de embarazo como consecuencia de la utilización de los embriones congelados provenientes de un ciclo en fresco (celestes).



Referencias

1. Brugo Olmedo S, Chillik C, Kopelman S. Definición y causas de la infertilidad. Rev Med Reprod (Buenos Aires) 2002;5:29-45.
2. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. Lancet 1978;2:366.
3. Edwards RG. Tribute to Georgeanna and Howard Jones. Reprod Biomed Online 2003;6:352-360.
4. Martínez AG. Aspectos de la criopreservación de embriones producidos in vitro. Rev Med Reprod (Buenos Aires) 2000;3:20-32.
5. Chillik C, Acosta A. Papel de los agonistas y antagonistas de la LHRH. Rev Med Reprod (Buenos Aires) 2001; 4:92-102.
6. Bisioli C, Martínez AG, Valcárcel A, Tiverón M. Mejoramiento de la calidad embrionaria en los laboratorios de fertilización asistida. Reproducción Humana 2002; 2:26-36.
7. Valcárcel A, Tiveron M, Gómez Peña M, Bisioli C. Historia, presente y perspectivas de la criopreservación en la preservación de la fertilidad humana. Reproducción (Buenos Aires) 2003;XVII:3-11.

8. Bisioli C. Criobiología de gametos. *Rev Endocr Ginecol Reprod (Buenos Aires)* 2006;XIII:23-33.
9. Vilela M, Valcárcel A, Tiverón M, Lombardi E, Quintana R, Marconi G. Calidad embrionaria y calidad de transferencia en FIV: Valoración cuantitativa de su impacto. *Fertilidad (Buenos Aires)* 2006;2:40-44.
10. Kafy S, Tulandi T. New advances in ovulation induction. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19:248-252.
11. Sarkar NN. Intracytoplasmic sperm injection: an assisted reproductive technique and its outcome to overcome infertility. *J Obstet Gynaecol* 2007;27:347-353.
12. Tiverón M, Valcárcel A, Gómez Peña M, Guidobono M, Lombardi C, Young E. Resultados del programa de criopreservación de oocitos pronucleados y embriones del IFER. Perspectiva desde el laboratorio. *Fertilidad (Buenos Aires)* 2007;3:5-9.
13. Coomarasamy A, Afnan M, Cheema D, van der Veen F, Bossuyt PM, van Wely M. Urinary hMG versus recombinant FSH for controlled ovarian hyperstimulation following an agonist long down-regulation protocol in IVF or ICSI treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2008;23:310-315.
14. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992;340:17-18.
15. Jones Jr HW, Veeck LL, Muasher SJ. Cryopreservation: the problem of evaluation. *Hum Reprod* 1995;10:2136-2138.
16. Jones Jr HW, Jones D, Kolm P. Cryopreservation: a simplified method of evaluation. *Human Reprod* 1997;12:548-553.