

## Embarazo posterior a activación ovocitaria con ionóforo de calcio en pacientes con antecedente de falla completa de fertilización post-ICSI. Presentación de dos casos

Fabián Lorenzo, Marisa Tiverón, Mercedes Guidobono, Martín Villamayor, Edgardo Obejero Young

IFER (Instituto de Ginecología Y Fertilidad)  
Reproducción 2011;26:108-110

### Resumen

*La falla de fertilización posterior a un ICSI ocurre en aproximadamente 2-3% de los ciclos y es causada principalmente por la incapacidad del espermatozoide de desencadenar la activación ovocitaria. La activación ovocitaria artificial (AOA) es una opción válida a utilizar para revertir esta falla. Presentamos en esta publicación dos embarazos conseguidos con posterioridad a la activación ovocitaria, con ionoforo de calcio, en pacientes con falla completa de fertilización post-ICSI.*

*Palabras claves.* Falla de fertilización, activación ovocitaria, ionoforo de calcio.

### Successful pregnancy after oocyte activation by calcium ionophore in two patients with complete fertilization failures during previous intracytoplasmic sperm injection treatment

#### Summary

*Fertilization failures occur in 2-3% of intracytoplasmic sperm injection (ICSI) cycles and are mostly caused by failure of oocyte activation. Assisted oocyte activation (AOA) may be an efficient treatment option to overcome oocyte activation failure. We report successful pregnancies after ICSI with artificial oocyte activation by calcium ionophore on two patient with complete fertilization failure after ICSI. It appears that treatment would be an effective method for AOA*

**Correspondencia:** Fabián Lorenzo  
E-mail: [fabian.lorenzo@fibertel.com.ar](mailto:fabian.lorenzo@fibertel.com.ar)

*to improve fertilization rates and embryo quality in cases with fertilization failure after ICSI.*

**Keywords.** Fertilization Failures, oocyte activation, calcium ionophore.

### Introducción

La activación ovocitaria incluye un gran número de *end points* morfológicos y bioquímicos bien definidos, algunos de ellos se producen en cuestión de segundos o minutos durante la interacción de la membrana plasmática del espermatozoide y del ovocito. Tras la fecundación, los espermatozoides superan la segunda meiosis mediante la inducción de una serie de eventos celulares dentro de los ovocitos que son esenciales para el desarrollo normal, y son llamados colectivamente “activación de ovocitaria”. Estos eventos incluyen un aumento temprano en la concentración de calcio intracelular proveniente de las reservas del retículo endoplásmico. Esta oscilación inducida de calcio lleva a la reanudación de la meiosis, descondensación del núcleo espermático, reclutamiento del ARN materno, la formación de los pronúcleos masculino y femenino, la iniciación de la síntesis y división de ADN.<sup>1</sup> Este cambio transitorio del calcio es el desencadenante fundamental de la activación de ovocitos, incluyendo la reanudación meiótica durante la fertilización.

Diferentes procedimientos se han establecido para activación ovocitaria artificial (AOA) y comúnmente se los divide en tres subtipos (mecánica, eléctrica y química) que provocan una o varias oscilaciones del calcio intracitoplasmático.<sup>1-3</sup>

La activación química de ovocitos ha sido reportada con el uso de compuestos tales como el etanol, calcio ionóforo A213187, ionomicina, puromicina, cloruro de estroncio. Sin embargo, el uso de estos compuestos para la AOA se ha limitado principalmente a los modelos animales y casos clínicos.

## Casos Clínicos

### Caso clínico 1

CB (33 años)-AF (34 años).

Presentan una historia de 3 años de infertilidad.

Dentro de la evaluación de los pacientes encontramos:

Esposa: estudios hormonales normales, TM regular, ecografía normal.

Esposo: oligoastenoteratospermia severa (Vol1, 2 ml, mot2% total, 50x10<sup>3</sup>, K 1%). Hormonales normales, evaluación testicular normal.

Con estos resultados seminales, se les sugiere criopreservación de semen y se les indica tratamiento de alta complejidad. Se realiza ICSI con protocolo estándar de estimulación (FSHr + HMGU: 2200 UI con antagonistas).

Se obtuvieron 17 ovocitos MII, muestra de semen: escasos zoides móviles, 2-3 por campo.

Post-ICSI: falla completa de fertilización.

Posterior a esta falla completa de fertilización se decide realizar un nuevo intento con dos opciones distintas: ICSI con TESE biopsia testicular o con activación ovocitaria artificial (AOA) con ionóforo de calcio.

Los pacientes deciden realizar la 2da opción y ésta se lleva a cabo con estímulo estándar con gonadotropinas y antagonistas (FSHr + HMGU: 2.100 UI).

Se obtienen 14 MII, se activan con ionóforo de calcio y se fertilizan 6 ovocitos.

Se transfieren 3 embriones 72 hs, 1 clase III, 2 clase II.

Embarazo clínico.

Semana 38 nace por cesárea recién nacido femenino, saludable, 3.100grs. Apgar 9-10.

### Caso clínico 2

S M (38 años)-C S (40 años).

Infertilidad de 4 años de evolución.

Esposa: estudios hormonales normales, TM: normal, ecografía normal.

Esposo: astenoteratospermia [vol 2,8ml, 27x10<sup>6</sup>, motilidad 8%, K3%(globozoospermia)].

Se comienza con 2 inseminaciones intrauterinas homólogas, con estimulación de la ovulación con gonadotropinas estándar (HMGU 450 UI y HCG 10.000 UI), siendo ambas negativas.

Se realiza ICSI con protocolo de estimulación (FSHr-HMGU 2.800 UI-antagonistas).

Se obtienen 7 ovocitos MII, falla completa de fertilización post-ICSI.

Plan propuesto:

Repetir ICSI con activación ovocitaria artificial.

Se repite 3 meses después con el mismo esquema, se obtienen 5 ovocitos MII y se los activa con ionóforo de calcio.

Fertilización normal de 4, se transfieren 3 embriones de 72 hs, 2 clase III, 1 clase II.

Se logra embarazo.

Actualmente la paciente se encuentra cursando un embarazo único de 3 semanas, con feto con controles morfológicos y obstétricos normales.

## Discusión

Si bien existen muchos *papers* que comunican los beneficios de la AOA, la mayoría representan *case reports*, sin encontrar a la fecha un trabajo prospectivo. La mayoría de la bibliografía consultada resalta los beneficios de la AOA dentro de ciclos con fallas de ICSI, con alteraciones severas de las formas de los espermatozoides o con la utilización de B testicular en ICSI.<sup>2-5</sup>

Solo encontramos 1 *paper* que utilizará el ionóforo de calcio como estrategia ante la falla completa previa de fertilización post-ICSI.<sup>9</sup>

Después de la penetración por el espermatozoide fecundante, un factor soluble derivado del acrosoma (oscillogen, oscillina) activa la liberación de iones de calcio.<sup>7-8</sup> La activación ovocitaria con ionóforo de calcio en nuestras pacientes demuestra la incapacidad de los espermatozoides de desencadenar la activación ovocitaria, probablemente por deficiencia de oscillina, componente fundamental para la fertilización. Queremos enfatizar que la utilización de ionóforo de calcio post-ICSI aumenta la tasa de fertilización y que la concentración de ionóforo no trae ningún efecto perjudicial a los embriones conseguidos ni en el desarrollo fetal posterior.

**Referencias**

1. Parrington J, Swann K, Shevchenko VI, Sesay AK, Lai FA. Calcium oscillations in mammalian eggs triggered by a soluble sperm protein. *Nature* 1996;79:364-368.
2. Kim ST, Cha YB, Park JM, Gye MC. Successful pregnancy and delivery from frozen-thawed embryos after intracytoplasmic sperm injection using round-headed spermatozoa and assisted oocyte activation in a globozoospermic patient with mosaic Down syndrome. *Fertil Steril* 2001;75: 445-447.
3. Zhang J, Wang CW, Blaszczyk A, Grifo JA, Ozil J, Haberman E, y cols. Electrical activation and in vitro development of human oocytes that fail to fertilize after intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 1999;72: 509-512.
4. Stone S, O'Mahony F, Khalaf Y, Taylor A, Braude P. A normal livebirth after intracytoplasmic sperm injection for globozoospermia without assisted oocyte activation: case report. *Hum Reprod* 2000;15:139-141.
5. Mundy AJ, Ryder TA, Edmonds DK. A quantitative study of sperm head ultrastructure in subfertile males with excess sperm precursors. *Fertil Steril* 1994;61:751-754.
6. Dozortsev D, Qian C, Ermilov A, Rybouchkin A, De Sutter P, Dhont M. Sperm associated activating factor is released from the spermatozoon within 30 min after injection as a result of the sperm oocyte interaction. *Hum Reprod* 1997;12:2792-2796.
7. Morgentaler A, Schopperle WM, Crocker RH, DeWolf WC. Protein differences between normal and oligospermic human sperm demonstrated by two-dimensional gel electrophoresis. *Fertil Steril* 1990;54:902-905.
8. Elce JS, McIntyre EJ. Purification of bovine and human acrosin. *Can J Biochem* 1982;60:8-14.
9. Eldar-Geva T, Brooks B, Margalioth EJ, Zylber-Haran E, Gal M, Silber SJ. Successful pregnancy and delivery after calcium ionophore oocyte activation in a Normozoospermic patient with previous repeated failed fertilization after intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*.2003;79:1656-1658.