

# Preservación de la fertilidad por motivos no médicos. Estudio de cohorte comparativo de los resultados con vitrificación de ovocitos de acuerdo al grupo etario

Guillermo Terrado, Laura Kopcow, Fabio Sobral, Marcos Horton, Mariano Bianchi y Mariana Gómez Peña

Pregna Medicina Reproductiva. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Reproducción 2017;32:17-21

### Resumen

*Diferentes cambios socioculturales en todo el mundo han hecho que la edad promedio del primer embarazo fuera aumentando paulatinamente en las últimas décadas. Postergar la búsqueda del embarazo conlleva una mayor dificultad en lograrlo ya que disminuyen significativamente tanto la reserva ovárica como la calidad ovocitaria. La criopreservación de ovocitos con las nuevas técnicas de vitrificación constituye la herramienta más segura, útil y válida para intentar preservar la fertilidad futura. El problema es que las pacientes suelen venir a preservar su fertilidad a edades en las que ésta ya se encuentra comprometida. El objetivo de este estudio fue comparar los resultados de vitrificación de ovocitos entre un grupo de pacientes que lo hizo para preservar electivamente su fertilidad y otro de pacientes donantes de nuestro programa de ovodonación en las que se criopreservaron ovocitos "excedentes". Todos los parámetros analizados indican que debe enfatizarse la necesidad de que las pacientes que desean postergar su maternidad deberían criopreservar sus ovocitos antes de los 35 años para tener mejores resultados.*

**Palabras claves.** *Preservación de fertilidad, vitrificación de ovocitos.*

**Correspondencia:** Guillermo Terrado  
Correo electrónico: gterrado@pregna.com.ar

### Fertility preservation for non-medical reasons. Comparative cohort study of oocyte vitrification according to patient age

#### Summary

*The average age of the first pregnancy gradually increased in recent decades because of different socio-cultural changes around the world. Delaying the search for pregnancy entails greater difficulty in achieving this, since it significantly decreases both ovarian reserve and oocyte quality. The cryopreservation of oocytes with new vitrification techniques is the safest, most useful and valid tool for preserving future fertility. The problem is that patients usually come to preserve their fertility at ages in which it is already compromised. The objective of this study was to compare the results of oocytes vitrification between a group of patients who did it to electively preserve their fertility and another one of donor patients of our ovumdonation program in which "surplus" oocytes were cryopreserved. All the parameters analyzed indicate that patients wishing to postpone their maternity should cryopreserved their oocytes before age 35 for better results.*

**Key words.** *Fertility preservation, oocyte vitrification.*

## Introducción

Desde sus inicios con el reporte del primer bebé nacido a través de una técnica de fertilización *In Vitro* (FIV) en 1978<sup>1</sup> hasta la actualidad, la medicina reproductiva generó innumerables hitos relevantes a lo largo de su historia. Sin dudas el advenimiento de la criopreservación de ovocitos con la técnica de vitrificación constituye uno de los más importantes de los últimos años.<sup>2-4</sup> Los excelentes resultados, así como su comprobada seguridad y eficacia, hicieron que la vitrificación dejara de considerarse experimental hacia fines de 2012<sup>5</sup> y su auge fuera aún mayor a nivel mundial en todos los centros de fertilidad a partir de esa fecha.

Numerosos estudios a nivel epidemiológico revelan que la edad de las pacientes ante un primer embarazo fue aumentando drásticamente en casi todos los países del mundo en las últimas décadas,<sup>6,7</sup> llegando en muchos de ellos a superar en promedio los 30 años.

Los cambios socio-culturales, la creciente aceptabilidad de otras formas de familia, el priorizar objetivos educacionales y laborales, así como la dificultad para encontrar pareja, se esgrimen como los principales argumentos para retardar la búsqueda más temprana de la maternidad.<sup>8-10</sup>

La demora en la búsqueda del embarazo conlleva una disminución en las posibilidades de lograrlo, ya que la reserva ovárica así como la calidad ovocitaria disminuyen con la edad,<sup>11</sup> hecho que se acentúa fisiológicamente de manera significativa a partir de los 37 años.<sup>12</sup>

Lamentablemente, y contrariamente a la percepción que se tiene al respecto, las técnicas de fertilización asistida de alta complejidad no logran revertir el efecto deletéreo de la edad sobre las tasas de embarazo.<sup>13</sup> Paradójicamente, así la edad reproductiva avanzada no solo es la indicación de la técnica, sino también la responsable de los magros resultados.

Más allá de la recomendación de buscar el embarazo a edades más tempranas, la criopreservación de ovocitos por técnicas de vitrificación constituye hoy por hoy una herramienta segura, útil y válida para intentar preservar la fertilidad futura.

El problema fundamental en la práctica diaria es que las pacientes vienen a “preservar” su fertilidad a edades en las cuales su reserva ovárica ya se encuentra comprometida.

## Objetivos

El objetivo primario del presente estudio fue comparar los resultados del número de ovocitos totales obtenidos, y el número y porcentaje de ovocitos Metafase II entre 2 grupos de pacientes: por un lado, aquellas que vitrificaron sus ovocitos de manera electiva para preservación de su fertilidad (Grupo de Estudio), y por el otro, pacientes donantes de nuestro programa de ovodonación (Grupo Control).

Objetivo secundario: comparar las tasas de fertilización, calidad embrionaria y embarazo, en los casos en los que ya se realizó el descongelamiento y posterior fertilización de los ovocitos criopreservados.

## Materiales y métodos

### Diseño

Estudio de cohorte retrospectiva.

Se analizaron los resultados sobre 389 pacientes que realizaron vitrificación de ovocitos en nuestro centro, entre enero de 2009 y diciembre de 2015.

En 343 pacientes la indicación fue la preservación electiva de su fertilidad por motivos no médicos (Grupo 1), y 46 fueron donantes del programa de ovodonación de las que se criopreservaron ovocitos excedentes que luego serían adjudicados a pacientes receptoras (Grupo 2).

Del primer grupo se excluyeron del análisis 76 pacientes > 40 años, quienes realizaron criopreservación voluntariamente a pesar de habérselos desaconsejado en la consulta de asesoramiento.

### Variables relevantes

Las variables que se tuvieron en cuenta para el estudio fueron: la edad de las pacientes, la indicación de la técnica de vitrificación de ovocitos, y el número de ovocitos totales y Metafase II recuperados.

Como objetivo secundario, en aquellos casos en los que se desvitrificaron posteriormente los ovocitos, se analizó la tasa de recuperación al

momento de la descongelación, el número de embriones obtenidos para transferir y el porcentaje de embarazos.

### Procesamiento y análisis de los datos

Para el análisis de los datos se utilizó el programa STATA 10.0.

Se compararon los mismos utilizando los *tests Student t-test* y Chi cuadrado, de acuerdo a si las variables fueron continuas o categóricas respectivamente.

## Resultados

En el Grupo 1 (preservación de fertilidad) se incluyeron 267 pacientes. El promedio de edad de las mismas fue de  $37,2 \pm 2,5$  años. Se obtuvieron un total de  $8,8 \pm 0,4$  ovocitos por paciente en promedio, de los cuales  $6,3 \pm 0,3$  fueron Metafase II y se criopreservaron con técnicas de vitrificación.

En el Grupo 2 (pacientes donantes del programa de ovodonación) se incluyeron 46 pacientes, cuyo promedio de edad fue de  $26,1 \pm 3,4$  años. Se obtuvieron en este grupo un promedio de  $29,7 \pm 1,1$  ovocitos por paciente, y  $26,8 \pm 1,0$  fueron

Metafase II. En este grupo no se criopreservó la totalidad de los ovocitos obtenidos, sino el 36,7% que estuvo constituido por aquellos excedentes a los utilizados en fresco para ser fertilizados y posteriormente transferidos a las pacientes receptoras del programa (Tabla 1).

En el Grupo 1 se desvitrificaron ovocitos en 15 oportunidades para su fertilización posterior con técnica de ICSI. Se recuperó un promedio de 62,5% de ovocitos por caso, y se lograron transferir un promedio de  $1,3 \pm 0,6$  embriones. De los 15 casos de desvitrificación se obtuvieron 3 embarazos (20%): uno de ellos fue un bioquímico, un aborto, y un embarazo evolutivo actualmente en curso.

En el Grupo 2 se desvitrificaron ovocitos en 35 oportunidades para su fertilización y posterior transferencia en pacientes receptoras del Programa de Ovodonación. Se recuperó un promedio de 72,4% de ovocitos por descongelamiento, y se lograron transferir un promedio de  $2,1 \pm 0,3$  embriones.

Los embriones transferidos resultaron en embarazo en 15 casos: 12 fueron evolutivos y 3 abortos (Tabla 2).

Tabla 1.

	Grupo 1 (n: 267)	Grupo 2 (n: 46)	p
Edad	$37,2 \pm 2,5$	$26,1 \pm 3,4$	<0,01
Ovocitos totales	$8,8 \pm 0,4$	$29,7 \pm 1,1$	<0,01
M II	$6,3 \pm 0,3$	$26,8 \pm 1,0$	<0,01
Ovocitos vitrificados	$6,3 \pm 0,3$	$9,9 \pm 0,4$	<0,01

Tabla 2.

	Grupo 1 (n: 267)	Grupo 2 (n: 46)	p
Desvitrificaciones	15	35	-
% ovos desvitrificados	62,5	72,4	NS
Embriones transferidos	$1,3 \pm 0,6$	$2,1 \pm 0,3$	NS
Embarazos	20% (3/15)	42,8% (15/35)	0,02
Evolutivos	1	12	
Abortos	1	3	
Bioquímicos	1	0	

## Discusión

Una de las debilidades de nuestro estudio lo constituye el hecho de que en la mayoría de los casos de pacientes donantes, lo que se criopreservó fue un excedente de ovocitos del total obtenido, ya que el mayor porcentaje de lo recuperado se asignó para pacientes receptoras en fresco. A pesar de este sesgo, decidimos realizar la comparación considerando que de acuerdo a nuestra hipótesis los resultados en este grupo etario más joven serían igualmente significativamente mejores.

En las últimas décadas, la edad promedio de búsqueda del primer embarazo aumentó drásticamente<sup>6,14-15</sup> y el hecho de diferir la maternidad es una situación sociocultural que amenaza con agravarse en los próximos años. Más allá de las recomendaciones que puedan hacerse para intentar frenar esta tendencia, la posibilidad de vitrificar ovocitos para postergar la búsqueda de un embarazo constituye una nueva herramienta para intentar “frenar el reloj biológico”.

A partir del momento en que dejó de considerarse una técnica experimental,<sup>5</sup> la vitrificación de ovocitos se constituyó como un procedimiento seguro y eficaz para aquellas pacientes que desearan preservar su fertilidad futura. El inconveniente mayor al que se enfrentan muchos de los programas de preservación como el nuestro es que, a la edad en que las pacientes consultan para realizarla, la reserva ovárica ya se encuentra comprometida, lo que disminuiría significativamente su éxito posterior. En nuestro estudio, el promedio de edad de estas pacientes fue de 37,2 años. A esta edad los trabajos en la literatura describen una disminución del potencial reproductivo causada no solo por la menor cantidad de ovocitos<sup>12</sup> sino también por el elevado porcentaje de aneuploidías en los mismos.<sup>16</sup> Lamentablemente las técnicas de fertilización asistida de baja o alta complejidad no logran compensar la pérdida de la fertilidad relacionada con la edad.<sup>17</sup> Publicaciones recientes<sup>18</sup> estiman a través de modelos matemáticos que, de acuerdo al número de hijos que se desee tener, el 90% de las pacientes conseguirá este objetivo buscando el embarazo en forma natural con una edad máxima de 32 años si se desea 1 hijo, 27 años si se desean 2 hijos y 23 años si se desean 3 hijos.

El promedio de edad de las pacientes donantes

de nuestro programa de ovodonación fue de 26,1 años, por lo que consideramos que podían ser un adecuado grupo control, ya que son pacientes que no consultan por infertilidad y que pertenecen a un grupo etario en el que sería deseable que vitrificaran ovocitos todas aquellas mujeres que quieren hacerlo electivamente como preservación de su fertilidad.

Los estudios que evalúan modelos de costo-efectividad sobre este procedimiento establecen que la edad ideal para criopreservar ovocitos con buenas chances de fertilidad futura es hasta los 35 años.<sup>19-22</sup> Por encima de ese límite las posibilidades de éxito se vuelven progresivamente menores y por lo tanto se cuestiona la real validez de su indicación.

Los programas de prevención a nivel público deberían generar campañas que informen acerca de la disminución de las posibilidades de embarazo con la edad, principalmente por encima de los 35 años. Además, la difusión acerca de las posibilidades de vitrificar ovocitos a edades más tempranas permitirá en un futuro no muy lejano que aquellas pacientes que decidan diferir su maternidad tengan la posibilidad de lograrlo con mayores posibilidades de éxito, con su propio material genético, y en el momento que ellas así lo consideren oportuno.

## Referencias

1. Steptoe P C, & Edwards, R G (1978). Birth after the reimplantation of a human embryo. *The Lancet* 1978; 312(8085): 366.
2. Kuwayama M, Vajta G, Kato O, Leibo SP. Highly efficient vitrification method for cryopreservation of human oocytes. *Reprod Biomed Online* 2005; 11: 300-308.
3. Oktay K, Cil AP, Bang H. Efficiency of oocyte cryopreservation: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2006; 86:70-80.
4. Yoon TK, Kim TJ, Park SE, Hong SW, Ko JJ, Chung HM, et al. Live births after vitrification of oocytes in a stimulated in vitro fertilization-embryo transfer program. *Fertil Steril* 2003;79: 1323-1326.
5. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, & Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertil Steril* 2013; 99(1): 37-43.
6. Mathews T J, & Hamilton B E (2009). Delayed childbearing: more women are having their first child later in life.

7. Bewley S, Davies M, Braude P. Which career first? The most secure age for childbearing remains 20–35. *BMJ* 2005; 331:588–589.
8. Maheshwari A, Porter M, Shetty A, Bhattacharya S. Women's awareness and perceptions of delay in childbearing. *Fertil Steril* 2008; 90: 1036–1042.
9. Proudfoot S, Wellings K, Glasier A. Analysis of why nulliparous women over age 33 wish to use contraception. *Contraception* 2009;79:1–7.
10. Daniluk J C, Koert E, & Cheung A. Childless women's knowledge of fertility and assisted human reproduction: identifying the gaps. *Fertility and sterility* 2012; 97(2): 420-426.
11. ESHRE Capri Workshop Group. Fertility and ageing. *Hum Reprod* 2005; 11: 261–276.
12. Gosden R G, & Faddy, M J Biological bases of premature ovarian failure. *Reproduction, fertility, and development*, 1997; 10(1): 73-78.
13. Wyndham N, Figueira P G M, & Patrizio P. A persistent misperception: assisted reproductive technology can reverse the “aged biological clock”. *Fertility and sterility* 2012; 97(5): 1044-1047.
14. Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ. Births: final data for 2011. *National vital statistics reports*, vol. 62, no. 1. DHHS publication no. 2014-1120. Hyattsville, Maryland: National Center for Health Statistics; 2012.
15. van Noord-Zaadstra BM, Looman CW, Alsbach H, Habbema JD, te Velde ER, Karbaat J. Delaying childbearing: effect of age on fecundity and outcome of pregnancy. *BMJ* 1991; 302:1361–1365.
16. Nagaoka S I, Hassold T J, & Hunt P A. Human aneuploidy: mechanisms and new insights into an age-old problem. *Nature Reviews Genetics* 2012; 13(7). 493-504.
17. Leridon, H. Can assisted reproduction technology compensate for the natural decline in fertility with age? A model assessment. *Human Reproduction* 2004; 19(7): 1548-1553.
18. Habbema J D F, Eijkemans M J, Leridon H, & te Velde, E. R. Realizing a desired family size: when should couples start?. *Human Reproduction* 2015; 30(9): 2215-2221.
19. Hirshfeld-Cytron J, Grobman, W A, & Milad M P. Fertility preservation for social indications: a cost-based decision analysis. *Fertility and sterility* 2012; 97(3): 665-670.
20. Mesen T B, Mersereau J E, Kane J B, & Steiner A Z. Optimal timing for elective egg freezing. *Fertility and sterility* 2015; 103(6): 1551-1556.
21. Devine K, Mumford, S L, Goldman K N, Hodes-Wertz B, Druckenmiller S, Propst A M, & Noyes, N. Baby budgeting: oocyte cryopreservation in women delaying reproduction can reduce cost per live birth. *Fertility and sterility* 2015; 103(6): 1446-1453.
22. van Loendersloot L L, Moolenaar L M, Mol B W J, Repping S, van der Veen F, & Goddijn M (2011). Expanding reproductive lifespan: a cost-effectiveness study on oocyte freezing. *Human reproduction*, der284.