

Paciente con riesgo moderado de SHO: relación riesgo/beneficio de la transferencia en fresco versus ciclo diferido. Estudio de cohorte

Laura Ponte, Alberto Valcarcel, Marisa Tiverón, Guillermo Marconi, Eduardo Lombardi, Eduardo Kenny, Edgardo Young, Roberto Inza

IFER – Instituto de Ginecología y Fertilidad, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

Reproducción 2008;23:165-170

Resumen

Introducción: el riesgo de SHO en ciclos de ART oscila entre 0,6 - 10% (0,2 - 2% en variantes más severas). En las variantes severas no existen dudas sobre la conducta terapéutica (diferir transferencia), pero no existe consenso en pacientes con riesgo moderado. **Objetivo:** evaluar los resultados reproductivos e incidencia de SHO en población de riesgo moderado de SHO, sea transfiriendo en fresco o difiriendo la transferencia. **Material y métodos:** se incluyeron todos los ciclos de ART realizados en el IFER entre los años 2001 y 2006 que reunieron los criterios de riesgo moderado de SHO [1) niveles de E2 el día de hCG entre 2500 - 5000 pg/ml y/o 2) 15-29 folículos y/u ovocitos captados]. En todos los casos se realizó lavado folicular múltiple, administración de albúmina IV e hiperhidratación. Se dividieron en 2 grupos: A) ET en fresco con criopreservación de embriones excedentes y B) ET diferida (todos los embriones se criopreservaron en 2 PN). **Resultados:** se analizaron 365 pacientes (Grupo A: n=272 y Grupo B: n=93). Considerando por ciclo transferido, se observó una mayor tasa de embarazo (sub β hCG positiva/embarazo clínico) en el Grupo A vs Grupo B (35,1% vs

26,4% y 28,8% vs 20,5%). Al comparar los resultados entre ciclos en fresco y de descongelamiento en el Grupo A los resultados mostraron una significativa diferencia a favor del primero (embarazo clínico: 34,2% vs 21,4%; tasa de implantación: 14,2% vs 8,3%). Analizando los resultados por paciente la diferencia fue significativa con una tasa de sub β hCG positiva de 61,03% en Grupo A vs 41,4% en Grupo B y tasa de embarazo clínico de 50% vs 32,26%. No se registraron casos de SHO severo que requirieran mayor atención. **Conclusión:** en casos de riesgo intermedio de SHO, tomando las medidas habituales para prevenir su desarrollo (lavado folicular, administración de albúmina IV e hiperhidratación), la transferencia en fresco tendría una mayor tasa acumulada de embarazo/paciente sin elevación del riesgo de SHO.

Palabras claves: hiperestimulación ovárica, síndrome hiperestimulación, criopreservación embrionaria, prevención.

Moderate risk of hyperstimulation syndrome (OHSS): fresh ET vs 'deferred ET

Summary

Introduction: the incidence of OHSS in ART cycles is between 0,6 - 10% (0,2 - 2% for severe forms). In the severe form the most accepted strategy is the cryopreservation of all embryos; but there is no consensus regarding what

Correspondencia: Laura Ponte
MT de Alvear 2259, Piso 7º, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.
Tel: 5777-2500 – Fax: 5777-2555
E-mail: ifer@ifер.com.ar

to do in patients with moderate risk of OHSS. **Objective:** the aim of this study is to evaluate the incidence of OHSS in patients with moderate risk of this event and their reproductive outcome, comparing two strategies: fresh embryo transfer versus elective cryopreservation of all embryos at pronucleate stage. **Material and methods:** all ART cycles performed between 2001-2006 at IFER, with moderate risk of OHSS (serum estradiol levels on the day of hCG between 2.500 and 5.000 pg/ml and/or 15-29 cumulus oocyte complexes retrieved). Preventively, all follicles were washed out, intravenous albumin was administered on the oocyte recovery day and hyperhydration was indicated. Patients were divided in two groups: A) Fresh embryo transfer and B) Deferred transfer and cryopreservation of all embryos. **Results:** 365 patients were analyzed (Group A: n=272 y Group B: n=93). Considering transferred cycles, we observed a higher pregnancy rate (positive sub β hCG/ clinical pregnancy) in Group A vs. Group B (35,1% vs. 26,4% and 28,8% vs. 20,5%). Comparing fresh and thawed embryo transfers, higher clinical pregnancy and implantation rate was observed in Group A (Clinical pregnancy rate: 34,2% vs. 21,4%; Implantation rate: 14,2% vs. 8,3%). Evaluating results per patient, there was a significant difference between groups: Group A: positive sub β hCG 61,03% vs. 41,4% in Group B, and Clinical pregnancy rate of 50% vs. 32,26%. There were no OHSS which needed special attention. **Conclusions:** patients with moderate risk of OHSS in which standard preventive strategies are applied and have fresh embryos transferred have higher pregnancy chances than those in which embryo transfer was deferred. The election of this strategy is also safe (no severe OHSS development).

Key words: hyperstimulation, syndrome, embryo cryopreservation, prevention.

Introducción

El objetivo de la hiperestimulación ovárica controlada es el desarrollo sincrónico de

un número *adecuado* de folículos tendiente a obtener un número *acorde* de oocitos aptos para ser inseminados.

Un desvío en cualquiera de los dos sentidos en relación con esta respuesta ovárica esperada se considera *respuesta inadecuada*.

Así, una baja respuesta ovárica es definida, en algunos casos, como aquellos ciclos con menos de 6 folículos o 5 oocitos metafase. Una respuesta *exagerada* también se considera *inadecuada* y por ende motiva la implementación de una serie de estrategias tendientes a controlar ciertas variables-efecto que no se ven en la respuesta *adecuada*.¹⁻³

La incidencia del síndrome de hiperestimulación ovárica oscila entre 0.6 - 10% de los ciclos, pero su variante más severa se encuentra entre 0.25 - 2% de los casos.⁴

Los *parámetros más frecuentes para definir* la población con riesgo de SHO son los niveles de estradiol sérico y el número de folículos ecográficos el día de hCG y/o número de complejos cúmulo-corona captados.

Los ciclos con *riesgo elevado* de SHO se definirían por los siguientes criterios:

- Estradiol sérico mayor de 5500 pg/ml.⁵⁻⁷
- Más de 30 folículos y/o complejos cúmulo-corona.^{8,9}

La estrategia de prevención del SHO severo con más consenso es la criopreservación de *todos* los embriones, en general en el estadio de pronúcleo,^{10,11} con excelentes resultados luego del descongelamiento en comparación con la criopreservación de embriones clivados o blastocistos.^{12,13}

Sin embargo, existe un grupo *sin elevado riesgo* de SHO, pero que *no tiene* una respuesta *adecuada*. Este grupo representa aquellas pacientes con un *riesgo moderado* de desarrollar un SHO.⁸

La conducta final termina siendo operador-médico dependiente, quedando la decisión de transferir en fresco o diferir el ciclo a criterio del mismo.¹⁴

En estas condiciones se opta habitualmente por la *transferencia en fresco*, principalmente en aquellos ciclos que no reúnen

criterio de riesgo elevado para SHO y teniendo en cuenta que la transferencia en fresco brinda mayores chances de embarazo en comparación con los ciclos de descongelamiento embrionario.^{12,13}

Objetivo

Evaluar la incidencia de SHO y resultados reproductivos en esta población de *riesgo moderado* ya sea transfiriendo en fresco o difiriendo la transferencia.

Material y métodos

Fueron incluidos todos los ciclos que realizaron una hiperestimulación ovárica controlada para técnica de reproducción asistida de alta complejidad en el IFER entre los años 2001 a 2006. En total fueron evaluados 4031 ciclos de punción.

Criterios de selección:

- Edad límite: hasta 39 años de la mujer.
- Laboratorio hormonal basal normal (FSH <12 mUI/ml en día 2º ó 3º y estradiol < 50 pg/ml en día 2º ó 3º).
- Ecografía transvaginal basal sin imágenes quísticas persistentes en día 2º ó 3º (< 15 mm en su diámetro mayor).

Definición de riesgo moderado:

- Niveles de estradiol el día de la hCG entre 2500 y 5000 pg/ml y/o.
- 15-29 folículos y/o 15-29 oocitos captados.

Se consideraron aquellos ciclos que utilizaron un esquema con antagonistas de GnRH (*Orgalutrán*®) en combinación con FSH-r (*Puregon*®). La elección de FIV o ICSI fue determinada según indicación previa por factor masculino alterado y/o estado de la muestra del día del procedimiento. Se realizó transferencia embrionaria vía transcervical bajo control ecográfico con transductor abdominal.

Se realizó en forma sistemática el lavado múltiple de los folículos, administración de albúmina IV (40 g)¹⁸ e hiperhidratación.

Los ciclos analizados fueron divididos en dos grupos:

- Grupo 1: transferencia en fresco con criopreservación del excedente de oocitos fertilizados en pronúcleo.
- Grupo 2: transferencia diferida y criopreservación de todos los oocitos fertilizados en estadio de pronúcleo.

El análisis estadístico fue realizado con el programa estadístico *STAT 8.0*; se aplicó t-test o chi cuadrado para variables con distribución normal y *test* de Mann-Whitney o *test* exacto de Fisher para variables con distribución no paramétrica. Un valor de p menor a 0.05 fue considerado como estadísticamente significativo.

Resultados

Entre los años 2001 y 2006 fueron realizadas un total de 4031 punciones, de las cuales 365 ciclos reunieron los criterios mencionados (9%). En el Grupo 1 se incluyeron 272 pacientes que realizaron la transferencia en fresco de los embriones (75%) y en el Grupo 2, 93 ciclos que fueron diferidos en su totalidad (25%).

Ambos grupos fueron comparables en cuanto a proporción de esterilidad primaria: 31.3% vs 39.1%; tiempo de esterilidad: 3.3±2.1 vs 2.8±1.5 años; edad e índice de masa corporal: 21.8±3.2 vs 22±2.7 (Tabla 1).

Tabla 1. Grupos analizados

	Grupo 1 Transfer en Fresco	Grupo 2 Transfer Diferida
Nº de pacientes	272	93
Total de ciclos analizados	476	146
Ciclos cancelados	3 (de crío)	-
Edad	32.6 ± 3.6	31.9 ± 3.3
Oocitos captados	18.2 ± 3	21.5 ± 3.6
% Fert. 2 PN	(77.9%)	(77.9%)
Fert. 2 PN criopreserv	6.2 ± 2.6	11.01 ± 3.2
SHO	0	0

Para el análisis el Grupo 1 fue subdividido de acuerdo a si fue transferido en fresco o los ciclos posteriores de descongelamiento (Tabla 2). Se observa una mayor tendencia a transferir un promedio de más embriones en ciclos de descongelamiento que en fresco (más evidente al comparar el Grupo 1 que transfirió en fresco versus Grupo 2 $p = 0.0025$). Por otro lado, al considerar la morfología embrionaria al momento de la transferencia el porcentaje de embriones llamados de "buena calidad", es decir clase 4 y 3 (representado por número de células, morfología y clivaje el clase 4 el embrión de mejor calidad y el clase 1 el peor calidad), fue mayor en los ciclos transferidos en fresco que en los de descongelamiento (más evidente al comparar el Grupo 1 que transfirió en fresco versus los ciclos de descongelamiento del Grupo 1 $p = 0.0039$).

Grupos y subgrupos analizados



Tabla 2. Embriones transferidos

	Grupo 1		Grupo 2
	ET fresco	ET crío	ET crío
N	272	201	146
Embr ET	3.1+0.8 •	3.31+0.9	3.35+0.8 •
% Embr CI 3+4	71.9 *	65.3 *	68.7

• $p = 0.0025$
* $p = 0.0039$

Al considerar los resultados de los ciclos transferidos se realizaron dos consideraciones, por un lado el total de ciclos con β hCG positiva y los ciclos con embarazo clínico definido por un saco con embrión vital intrauterino (Tabla 3).

Tabla 3. resultado por ciclos transferidos

	Grupo 1 (ET fresco + crío)	Grupo 2 (ET crío)	P
Total de ciclos ET	473	146	
$\beta(+)$	166 (35.1%)	39 (26.4%)	0.05
Emb clínico	136 (28.8%)	30 (20.5%)	0.0479

Considerando los ciclos transferidos (frescos o de crío) del Grupo 1 se observó una mayor tasa de embarazo (β hCG o embarazo clínico) con respecto al Grupo 2.

Pero al comparar los resultados entre los ciclos en fresco y de descongelamiento del Grupo 1 (Tabla 4) los resultados mostraron una significativa diferencia a favor de los ciclos transferidos en fresco.

Esta diferencia no se percibe al comparar los resultados entre los ciclos de descongelamiento del Grupo 1 y 2 (Tabla 5).

Finalmente, comparando los resultados por paciente se aprecia una diferencia significativa en los ciclos transferidos del grupo 1 en donde el mayor aporte a las tasas de embarazo fue dado por ciclos transferidos en fresco (Tabla 6).

Tabla 4. Resultado por ciclos transferidos provenientes del Grupo 1.

	Grupo 1 ET fresco	Grupo 2 ET crío	P
Total de ciclos ET	272	201	
$\beta(+)$	113 (41.5%)	53 (26.4%)	0.007
Emb clínico	93 (34.2%)	43 (21.4%)	0.00024
Tasa implantación	14.2%	8.3%	0.0004

Tabla 5. Resultado por ciclos transferidos de crío provenientes de los Grupos 1 y 2

	Grupo 1 ET crío	Grupo 2 ET crío	P
Total de ciclos ET	201	146	
β(+)	53 (26.4%)	39 (26.4%)	NS
Emb clínico	43 (21.4%)	30 (20.5%)	NS
Tasa implantación	8.3%	8.2%	NS

Tabla 6. Resultado por pacientes entre los Grupos 1 y 2

Por paciente	Grupo 1	Grupo 2	P
Total de pacientes	272	93	
β(+)	166 (61.03%)	39 (41.94%)	0.0014
Emb clínico	136 (50%)	30 (32.26%)	0.003

Discusión

Una de las principales limitaciones al comparar experiencias en SHO se centra en la forma dispar en que se pueden definir los criterios de riesgo para SHO,² siendo los parámetros más frecuentes utilizados los niveles elevados de estradiol sérico, número de folículos ecográficos al momento de indicar el hCG y/o número de complejos cúmulo-corona captados.^{6,10} Aquellos ciclos con riesgo elevado de SHO severo se caracterizan por estradiol mayor de 5500 pg/ml, más de 30 folículos y/o complejos cúmulo-corona.⁵

La criopreservación en el estadio de pronúcleo es una estrategia que hoy por hoy se discute poco, con excelentes resultados luego del descongelamiento, en comparación con la criopreservación de embriones clivados o blastocistos.¹²⁻¹³

La criopreservación embrionaria se justificaría en uno de los siguientes escenarios: con un exceso de oocitos fertilizados, con deseo de diferir el ciclo (por riesgo de SHO, mal desarrollo endometrial, etc.). Se acepta que los resultados, en cuanto a tasa de embarazo, *no son comparables* con

los obtenidos en los ciclos con transferencia en fresco.

Por lo tanto, con un real justificativo se estaría dispuesto a *sacrificar* ese porcentaje extra que brinda la transferencia en fresco por una circunstancia clínica dada.

Con un riesgo *claramente elevado* de SHO plantearse diferir el ciclo no brinda grandes dudas y el *costo* que se paga es en favor de no exponer a la paciente a los riesgos de un SHO severo.

En el material analizado en el presente trabajo si bien este grupo tiene un riesgo mayor para un SHO, es *bajo* para la variante *severa*. De hecho no tuvimos ningún caso de SHO que requiriera una atención especial.

Los resultados en cuanto a tasa de embarazo fueron contundentes a favor de la transferencia en fresco sea que fuera analizado por ciclo de transferencia o por paciente.

La estrategia de prevención de SHO en pacientes con riesgo intermedio no implicaría la criopreservación electiva de todos los oocitos pronucleados ya que no se registraron casos de SHO. Esto último es concordante con lo publicado en un metaanálisis del Cochrane que no encontró evidencia suficiente que apoye la criopreservación rutinaria en casos de riesgo de SHO.¹⁵

La criopreservación electiva de oocitos pronucleados y transferencia diferida en pacientes con riesgo intermedio de SHO presentan una tasa acumulativa de embarazo por paciente menor que en las transferencias en fresco.

Al no haber registrado ningún caso de SHO en ambos grupos de análisis, la criopreservación preventiva de todos los embriones estaría por lo menos discutida.

Conclusión

En casos de riesgo intermedio de SHO, definidos por un estradiol entre 2500-5000 pg/ml y/o folículos y/o complejos cúmulo-corona entre 15 a 29, tomando las medidas

habituales para prevenir el desarrollo de SHO (lavado folicular profuso, administración de albúmina 40 gr iv e hiperhidratación), transferir en fresco *no* estaría asociado con una incidencia elevada de SHO que requiera medidas intervencionistas de tratamiento y tendría una tasa acumulada de embarazo por paciente mayor que en ciclos diferidos.

Referencias

1. Abramov Y, et al. Severe OHSS: An "epidemic" of severe OHSS: a price we have to pay? *Hum Reprod* 1999;14(9):2181-2183.
2. Navot O, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive Technologies: prevention and treatment. *Fertil Steril* 1992;58(2):249-261.
3. Chun E. Severe OHSS can be prevented in GnRH antagonist protocol using GnRH antagonist to trigger ovulation. *Fertil Steril* 2005;84(Suppl1):S301 P149.
4. Brinsden PR, Wada I, Tan SL, Balen A, Jacobs HS. Diagnosis, prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:767-72.
5. Ferraretti AP, Gianaroli L, Magli C, Fortín D, Selman HA, Feliciani E. Elective cryopreservation of all pronucleate embryos in women at risk of ovarian hyperstimulation syndrome: efficiency and safety. *Hum Reprod* 1999;14:1457-60.
6. Pattinson HA, Hignett M, Dunphy BC, Fleetham JA. Outcome of thaw embryo transfer after cryopreservation of all embryos in patients at risk of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1994;62:1192-6.
7. Queenan JT Jr, Veeck LL, Toner JP, Oehninger S, Muasher SJ. Cryopreservation of all prezygotes in patients at risk of severe hyperstimulation does not eliminate the syndrome, but the chances of pregnancy are excellent with subsequent frozen-thawed transfers. *Hum Reprod* 1997;12:1573-6.
8. Blankstein J, Shalej J, Saadon T, Kukia EE, Rabinivici J, Pariente C, Lunenfeld B, Serr DM, Mashliach S. Ovarian hyperstimulation syndrome prediction by number and size of preovulatory ovarian follicles. *Fertil Steril* 1987;47(4):597-602.
9. Tal J, Paz B, Sanberg I, et al. Ultrasonographic and clinical correlates of menotropins versus sequential clomiphene citrate; menotropin therapy for induction of ovulation. *Fertil Steril* 1985;44:342-349.
10. Vyjayanthi, et al. Elective cryopreservation of embryos at the pronucleate stage in women at risk of ovarian hyperstimulation syndrome may affect the overall pregnancy rate. *Fertil Steril* 2006;86:1773-1775.
11. Amso NN, Ahuja KK, Morris N, et al. The management of predicted ovarian hyperstimulation involving gonadotrophin-releasing hormone analog with elective cryopreservation of all pre-embryos. *Fertil Steril* 1990;53:1087-1090.
12. Demoulin A, Jouan C, Gerday c, Dubois M. Pregnancy rates after transfer of embryos obtained from different stimulation protocols and frozen at either pronucleate or multicellular stages. *Hum Reprod* 1991;6:79-84.
13. Horne G, Critchlow JD, Newman MC, Edozien L, Matson PL, Lieberman BA. A prospective evaluation of cryopreservation strategies in a two-embryo transfer programme. *Hum Reprod* 1997;12:542-7.
14. Delvigne A, Rozenberg S. Preventive attitude of physicians to avoid OHSS in IVF patients. *Hum Reprod* 2001;16(12):2491-2495.
15. Angelo A, Amso N. Embryo freezing for preventing ovarian hyperstimulation syndrome (Cochrane review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002;(2); CD 002806.