

¿La morfología ovocitaria afecta los resultados en un programa de ovodonación?

Carolina Boggino,¹ Andrea Coscia,¹ María Virginia Gil,¹ Cristian Alvarez Sedó,^{1,2}
 Florencia Nodar,¹ Gabriel Fiszbajn¹

¹ Centro de Estudios en Ginecología y Reproducción (CEGYR). ² Laboratorio de Patología y Fisiología Testicular, Centro de Investigaciones Endocrinológicas, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez".

Buenos Aires, Argentina.

Reproducción 2011;26:148-152

Resumen

La morfología ovocitaria es un factor poco estudiado en ovodonación, debido a que los óvulos provienen de mujeres jóvenes y fértiles. Sin embargo, su evaluación podría identificar características que se asocian a una mala calidad embrionaria y una disminución en las tasas de embarazo en un programa de ovodonación. En el presente trabajo se realizó un análisis retrospectivo controlado de ciclos de ovodonación compartida realizados en CEGyR desde enero hasta octubre de 2010. Se compararon los resultados de aquellos ciclos con ovocitos que presentaron patrones morfológicos alterados [citoplasma granulado, presencia de vacuolas, espacio perivitelino (EPV) aumentado y zona pelúcida (ZP) engrosada] versus ciclos con ovocitos con morfología normal. Se evaluó la tasa de fertilización, la calidad embrionaria y la tasa de embarazo clínico. La tasa de fertilización fue de 76,1% en ovocitos normales, de 70,7% en granulados, de 80% en vacuolados, de 71,0% en EPV aumentado y de 75,3% en ZP engrosada. La calidad embrionaria y la tasa de embarazo al comparar ciclos con ovocitos normales versus anormales en su conjunto no arrojaron un valor significativamente diferente. La morfología ovocitaria no parece afectar los resultados de un tratamiento de reproducción asistida con ovodonación, medidos en tasa de fertilización, calidad embrionaria y tasa de embarazo.

Palabras claves. Ovocito, morfología, ovodonación.

Correspondencia: Carolina Boggino
 E-mail: cboggino@cegyr.com

Does oocyte morphology affect the clinical outcome in a shared egg donor program?

Summary

Apparently, oocyte morphology is not a factor to be considered in egg donation cycles, probably because they arrive from young women without pathology, and therefore, presumably with an adequate oocyte quality. However, it could be useful to consider the oocyte morphology to determine features that may be associated with low fertilization rates, poor embryo quality and pregnancy rates in our oocyte donation program. Five hundred forty-nine cycles of shared oocyte donation performed at CEGyR (Jan-Oct, 2010) were analyzed. The analysis consisted of comparing the results of cycles using morphologically abnormal oocytes: cytoplasmic granules, presence of cytoplasmic vacuoles, increased perivitelline space (PS) and thickened zona pellucida (ZP) versus cycles with morphologically normal oocytes. Fertilization rate, embryo quality, clinical pregnancy and implantation rates were evaluated. Fertilization rate was significantly lower in oocytes with cytoplasmic granules (70.7%) and increased perivitelline space (71.0%) versus normal oocytes (76.1%). Embryo quality and pregnancy rate do not show significantly differences between cycles with normal or abnormal oocytes. Oocytes with cytoplasmic granulation and increased PS showed a significantly lower fertilization rate, but this feature do not affect the pregnancy and implantation rates. Oocyte morphology doesn't seem to influence the reproductive outcome in patients from our oocyte donation program.

Key words. Oocyte, morphology, egg donation.

Introducción

En la actualidad la evaluación de la morfología embrionaria es una clave esencial en el laboratorio de reproducción asistida en humanos. Se ha invertido mucho en investigación para el desarrollo de complejas tecnologías que permiten mejorar la observación y calificación de los embriones producidos por técnicas de reproducción asistida (TRA). Sin embargo, en comparación con lo anteriormente mencionado, la morfología ovocitaria no ha sido motivo de profundos estudios en cuanto a su evaluación.

En el caso del ICSI, bajo microscopía y luego de la denudación ovocitaria, se evalúa el citoplasma, el espacio perivitelino y la zona pelúcida. Siendo considerada esta evaluación como básica para determinar el estadio de maduración nuclear [profase I, metafase I (MI) o metafase II (MII) y el aspecto en general del ovocito (presencia de cambios en el citoplasma como signo de degeneración, el cuerpo polar y la zona pelúcida)].¹

Sin embargo, la calidad de los ovocitos es un factor clave, ya que limita la fertilidad en el sexo femenino, lo que refleja el potencial intrínseco de desarrollo de esta célula. Además, se reconoce que el ovocito tiene un papel crucial, no sólo en la fertilización, sino también en el desarrollo posterior del embrión.² Según algunos datos, el fenotipo de la descendencia en etapa adulta es considerablemente definido por la calidad de los ovocitos de los que derivan.³

Datos contradictorios han sido publicados en

la literatura en relación a la morfología de los ovocitos y los resultados del tratamiento en TRA. En un principio, se sospechaba que la tasa de fertilización y la calidad de los embriones eran similares a diferentes calidades ovocitarias.^{4,5}

Otros investigadores propusieron que la morfología tendría un impacto en la implantación y en el embarazo clínico. Sin embargo, hasta el momento no se ha podido verificar ninguna hipótesis.⁶⁻⁸

El presente trabajo pretende evaluar retrospectivamente si la morfología ovocitaria tiene un valor predictivo en los resultados en ciclos de ovodonación, considerando que los ovocitos provienen de mujeres jóvenes sin patología y por ende con calidad supuestamente adecuada. Sin embargo, su evaluación podría alentar en la búsqueda de los factores que implican una menor tasa de fertilización y calidad embrionaria y podrían mejorar los resultados en tasas de embarazo en un programa de ovodonación.

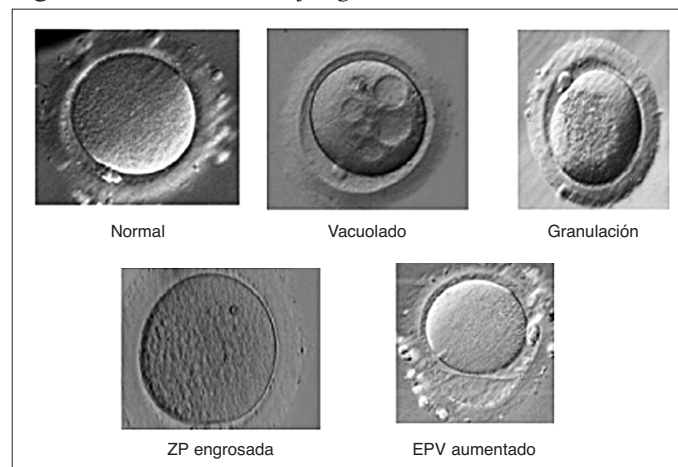
Finalmente, otro objetivo de este trabajo fue evaluar los resultados de ICSI en cuanto a tasa de fertilización, calidad embrionaria y tasa de embarazo en los distintos patrones de morfología ovocitaria en ciclos de ovodonación compartida realizados en CEGyR desde enero hasta octubre de 2010.

Materiales y métodos

Población

Se compararon los resultados (tasa de fertilización, calidad embrionaria y tasa de embarazo clí-

Figura 1. Patrones de morfología ovocitaria.



nico) de los ciclos de ovodonación donde los ovocitos presentaron patrones de morfología ovocitaria alterada como: citoplasma granulado, presencia de vacuolas, espacio perivitelino (EPV) aumentado y zona pelúcida (ZP) engrosada versus los ciclos con ovocitos de morfología normal (Figura 1).

Se consideraron aquellos casos en los cuales más del 80% de la cohorte ovocitaria presentaba un patrón de morfología predominante. Se excluyeron casos de factor masculino severo, utilización de semen heterólogo y técnicas complementarias de selección espermática.

Análisis estadístico

Se realizaron las evaluaciones estadísticas mediante ANOVA y Chi Cuadrado, considerando un $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Resultados

Los resultados en cuanto a cantidad de ovocitos en cada grupo, así como la tasa de fertilización no evidenciaron diferencias significativas, excepto cuando se comparó la tasa de fertilización en ovocitos con citoplasma granulado y EPV aumentado (Tabla 1).

Por otro lado, la calidad embrionaria para ovocitos normales versus anormales, en su conjunto, no arrojó valores significativamente diferentes (Tabla 2).

Finalmente, la tasa de embarazo en receptoras en las que se transfirieron embriones provenientes de ovocitos normales fue de 45,21% y en las que se transfirieron embriones que provenían de ovocitos con morfología alterada en su conjunto fue 48,92%, siendo esta diferencia no significativa. En la Tabla 3 se detallan los resultados clínicos de los distintos grupos evaluados individualmente.

	Normales	Granulados	Vacuolados	EPV aumentada	ZP engrosada	p
Casos(459)	134	168	16	115	26	
Total ovocitosMII	741	1069	90	711	69	
XdeMII/caso	5.52	6.36	5.6	6.18	2.7	
Tasa Fertilización (%)	564(76.1)	756(70.7)*	72(80.0)	505(71.0)*	52(75.3)	
1PN (%)	16(2.2)	44(4.1)*	2(2.2)	28(3.9)	4(5.9)	NS
3PN (%)	25(3.4)	30(2.8)	4(4.4)	36(5.1)	3(4.4)	NS
OPN (%)	84(11.3)	150(14.1)	8(9.0)	87(12.2)	8(11.5)	NS
Degenerados(%)	48(6.5)	85(8.0)	4(4.4)	51(7.2)	2(2.9)	NS
Otros(%)	4(0.5)	4(0.3)	0(0)	4(0.6)	0(0)	NS

Tabla 1. Tasa de fertilización según morfología ovocitaria (a $p < 0.05$, vs Control - Ovocitos con morfología normal).

	Normales	Granulados	Vacuolados	EPV aumentada	ZP engrosada	p
Nº de Transferencias	115	146	15	97	22	
NO Transf. (Cancel)	19(14.2)	22(13.1)	1(6.25)	18(15.7)	4(15.3)	NS
Total Emb Transferidos	228	288	28	193	44	
XEmb Transf	1.98	1.97	1.87	1.98	2	NS
Clase I-II	97(42.5)	128(44.4)	10(35.7)	77(39.9)	25(56.8)	NS
Clase III	122(53.5)	153(53.1)	17(60.7)	109(56.5)	19(43.2)	NS
Clase IV	9(4.0)	7(2.5)	1(3.6)	7(3.6)	0(0)	NS

Tabla 2. Calidad embrionaria según morfología ovocitaria.

	Normales	Granulados	Vacuolados	EPV aumentada	ZP engrosada	p
BHCG (+)	61(53.04)	75(51.4)	7(46.7)	52(53.6)	12(54.5)	NS
Emb. Clínico	52(45.2)	69(47.2)	7(46.7)	49(50.5)	12(54.5)	NS
Tasa Implantación	61(26.8)	92(31.9)	8(28.6)	68(35.2)	17(38.6)	NS

Tabla 3. Tasa de embarazo bioquímico, clínico y tasa de implantación según morfología ovocitaria.

Discusión

Nuestros resultados evidencian globalmente que los patrones de morfología ovocitaria no estarían afectando los resultados clínicos de tratamiento de TRA en ovodonación. Sin embargo, la literatura ha manifestado algunos aspectos relevantes en cuanto a cada una de las morfologías ovocitarias en ciclos con ovocitos propios. Así, por ejemplo, el engrosamiento de la zona pelúcida ha sido relacionado con la fertilización, la morfología pronuclear, desarrollo embrionario y embarazo clínico. Bertrand y col encontró que los ovocitos con zona pelúcida delgada tuvieron una mayor tasa de fertilización.⁹ Por el contrario, respecto al aumento de espesor de la capa interna se informó que llegan de igual manera a blastocisto, manteniendo tasas de embarazo aceptables.^{10,11}

En relación al incremento del espacio perivitelino, no se ha evidenciado ninguna correlación entre el aumento del mismo y las características de desarrollo embrionario.¹² Chamayou y col encontró una correlación entre el tamaño del espacio perivitelino con la presencia de la granulación y la calidad posterior del embrión, pero no con la tasa de implantación y el embarazo clínico.¹³

Algunos autores han comentado que la presencia de vacuolas no pareciera afectar las tasas de fertilización, la calidad embrionaria, ni las tasas de implantación.^{5,14}

Otros, sin embargo, han reportado que la tasa de fertilización disminuye, así como el desarrollo embrionario en este tipo de ovocitos.^{15,16}

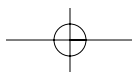
Finalmente, en cuanto a los ovocitos granulados, se ha reportado que pueden afectar la morfología de los pronúcleos y la calidad embrionaria.^{17,18} Contrariamente, Kahraman y col publicó un trabajo donde se emplearon ovocitos con granulación central en donde no encontró ninguna correlación con las tasas de fertilización, el desarrollo embrionario o las tasas de embarazo. Sin embargo, se comprometió la tasa de embarazo en curso cuando se transfirieron embriones originados a partir de ovocitos con granulación central.¹⁹

Como podemos observar, la literatura es muy diversa en cuanto a los efectos de la morfología ovocitaria sobre los resultados de TRA. Sin embargo, lo novedoso del presente trabajo es que fue realizado en ciclos de ovodonación. Nuestros resultados coinciden con lo publicado respecto a

ovocitos con granulación y EPV grande, los cuales pueden presentar una disminución significativa en la tasa de fertilización, pero no afectan la tasa de embarazo clínico. El resto de los parámetros no parecen afectarse significativamente.

Referencias

1. Rienzi L, Vajta G and Ubaldi F. Predictive value of oocyte morphology in human IVF: a systematic review of the literature. *Hum Reprod Update* 2010;17(1):34-45.
2. Gilchrist RB, Lane M, Thompson JG. Oocyte-secreted factors: regulators of cumulus cell function and oocyte quality. *Hum Reprod Update* 2008;14:159-177.
3. Mtango NR, Potireddy S, Latham K. Oocyte quality and maternal control of development. *Int Rev Cell Mol Biol* 2008;268:223-290.
4. Alikani M, Palermo G, Adier A y col. Intracytoplasmic sperm injection in dysmorphic human oocytes. *Zygote* 1995;3:283-288.
5. De Sutter P, Dozortsev D, Qian C, y col. Oocyte morphology does not correlate with fertilization rate and embryo quality after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1996;11(3):595-597.
6. Serhal PF, Ranieri DM, Kinis A, y col. Oocyte morphology predicts outcome of intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1997;12(6):1267-1270.
7. Loutradis D, Drakakis P, Kallianidis K, y col. Oocyte morphology correlates with embryo quality and pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 1999;72(2):240-244.
8. Balaban B, Urman B, Sertac A, y col. Oocyte morphology does not affect fertilization rate, embryo quality and implantation rate after intracytoplasmic sperm injection. *Human Reproduction* 1998;13:3431-3433.
9. Bertrand E, Van den Bergh M, Englert Y. Does zona pellucida thickness influence the fertilization rate? *Hum Reprod* 1995;10:1189-1193.
10. Rama Raju GA, Prakash GJ, Krishna KM, y col. Meiotic spindle and zona pellucida characteristics as predictors of embryonic development: a preliminary study using PolScope imaging. *Reprod Biomed Online* 2007;14:166-174.
11. Shen Y, Stalf T, Mehnert C, y col. High magnitude of light retardation by the zona pellucida is associated with conception cycles. *Hum Reprod* 2005;20:1596-1606.
12. Balaban B, Ata B, Isiklar A, y col. Severe cytoplasmic abnormalities of the oocyte decrease cryosurvival and subsequent embryonic development of cryopreserved embryos. *Hum Reprod* 2008;23:1778-1785.



13. Chamayou S, Ragolia C, Alecci C, y col. Meiotic spindle presence and oocyte morphology do not predict clinical ICSI outcomes: a study of 967 transferred embryos. *Reprod Biomed Online* 2006;13:661-667.
14. Balaban B, Urman B, Sertac A, y col. Oocyte morphology does not affect fertilization rate, embryo quality and implantation rate after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1998;13:3431-3433.
15. Xia P. Intracytoplasmic sperm injection: correlation of oocyte grade based on polar body, perivitelline space and cytoplasmic inclusions with fertilization rate and embryo quality. *Hum Reprod* 1997;12:1750-1755.
16. Otsuki J, Nagai Y, Chiba K. Lipofuscin bodies in human oocytes as an indicator of oocyte quality. *J Assist Reprod Genet* 2007;24:263-270.
17. Ebner T, Moser M, Shebl O, y col. Blood clots in the cumulus-oocyte complex predict poor oocyte quality and post-fertilization development. *Reprod Biomed Online* 2008;16:801-807.
18. Rienzi L, Ubaldi FM, Iacobelli M, y col. Significance of metaphase II human oocyte morphology on ICSI outcome. *Fertil Steril* 2008;90:1692-1700.
19. Kahraman S, Yakin K, Donmez E, y col. Relationship between granular cytoplasm of oocytes and pregnancy outcome following intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 2000;15:2390-2393.

