

Reproducción Asistida

Resultados de ciclos FIV/ICSI según calidad embrionaria y edad de la mujer

Results of IVF/ICSI cycles according to embryo quality and the woman age.

Rueda A¹, Luna C², Sánchez F², Sánchez P², Rodríguez MC², Hebles M²,

Miguelés B³, García JC², Masferrer M², Tena JA², López B².

¹Servicio de Análisis Clínicos, H.U.Valme (Sevilla), ²Clínica Ginemed (Sevilla), ³Fundación Guadalquivir de Investigación Médica (Sevilla).

Resumen

El objetivo de nuestro estudio ha sido evaluar los resultados obtenidos en ciclos de Reproducción Asistida efectuados en nuestro centro en cuanto a tasas de embarazo obtenidas en función del número de embriones de buena calidad transferidos y la edad de la paciente.

Se efectuaron 422 ciclos de FIV/ICSI desde Enero 2001 a Abril 2003; se clasificó a las mujeres según la edad en cuatro grupos; en todos los ciclos se transfirió al menos un embrión.

Resultados: En las mujeres de menos de 30 años no se encontraron diferencias significativas según el número de embriones transferidos, aunque se observó un aumento progresivo en la tasa de embarazo, obteniéndose una tasa máxima al transferir 3 embriones; lo mismo sucedió en el grupo de 36-40 años y en el de 30-35 años, aunque en este último las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p = 0,028$). En cuanto a las pacientes mayores de 41 años, hemos mostrado los resultados, pero no son valorables ya que el número de ciclos fue pequeño y la tasa de embarazo no fue significativa.

Conclusión: La edad de la paciente y la calidad embrionaria son fundamentales para conseguir buenas tasas de embarazo y los mejores resultados se obtienen transfiriendo un máximo de 3 embriones de buena calidad.

Palabras clave: FIV. ICSI. Calidad embrionaria. Edad. Porcentaje de embarazo. Reproducción asistida

Summary

The aim of this study was to check the results, pregnancy and implantation rates, of ART cycles done in our centre in order of the good quality transferred embryos number and the patient age. It compares 422 FIV-ICSI cycles between January of 2001 to April of 2003. We compare four groups of age. In all the cycles at least one good quality embryos was transferred. Results: In the youngest group, less

Correspondencia: Clara Luna Cañas
Avda. República Argentina 6 entr. A y B
41010 SEVILLA.
laboratorio@ginemed.com

than 30 years old, there was not statistical differences although the pregnancy rate was increasing with the number of embryos, the highest rate was with 3 embryos transferred; the same in the group of 36.40 years old and in the 30-35 years but in this group there are statistical correlation ($p=0.028$). In the group of older than 41 years, we show the results but there were not valued since the cycles number was too low. Conclusion: Patients age and embryo quality are needed to obtain a good pregnancy rate. The best results are when three good quality embryos are transferred.

Key words: IVF, ICSI, embryo quality, age patient, pregnancy rate, Assisted Reproduction.

INTRODUCCIÓN

La demanda de las parejas que tienen dificultades para tener descendencia ha ido aumentando en los últimos años, debido sobre todo a que la maternidad cada vez se plantea a edades más tardías, siendo esto un importante factor pronóstico negativo a la hora de obtener unos buenos resultados en cuanto a tasas de embarazo, ya que cuando acuden a la clínica muchas de estas mujeres han superado la edad óptima para conseguir un mayor porcentaje de embarazos a término y con las menores complicaciones.

El número de embriones transferidos de buena calidad constituye otro parámetro a tener en cuenta en la tasa de éxitos obtenidos (1), y en base a las graves dificultades gineco-obstétricas de las gestaciones múltiples (2), son cada vez más los grupos que abogan por limitar a dos el número de embriones a transferir, aunque consigamos con ello menores tasas de embarazo (3, 4) y según algunos autores, una disminución de la tasa de implantación con la edad (5). El objetivo de nuestro estudio ha sido evaluar los resultados obtenidos de 422 ciclos realizados tanto de FIV como de ICSI en cuanto a tasas de embarazo en función del número de embriones transferidos de buena calidad y la edad de la paciente.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Los ciclos fueron realizados en la clínica GINE-MED desde Enero 01 a Abril 03, y se iniciaron con la desensibilización de la hipófisis usando análogos de la (aGnRH) (Nafarelina-Synarel®) en la fase lútea del ciclo menstrual previo.

Según los niveles séricos de estradiol se inicia la estimulación ovárica con hormona folículo estimulante recombinante (FSHr) (Gonal-F, Serono; Puregon, Organon) manteniendo la frenación hipofisaria a mitad de dosis. El criterio para la administración de la hormona gonadotrófica humana (HCG) (HCG 10.000 UI, Farma-Lepori) es la presencia de 2 o más folículos mayores de 16mm de diámetro. La

administración de aGnRH y FSH se suspende el día de la administración de la HCG.

Las punciones se realizaron a las 36 horas de la administración de la HCG por vía vaginal guiada por ecografía. Los ovocitos se recuperan y se incuban a 37°C en una atmósfera del 5% CO₂, en medio IVF (Scandinaviam IVF Science AB, Göteborg).

La inseminación o la microinyección se realizó entre las 3 y las 6 horas de la captación ovocitaria. Para la técnica de FIV la concentración de espermatozoides para inseminar se ajusta hasta 25.000-50.000 / ovocito en cada microgota de 25_1 de medio conteniendo el complejo cúmulo-corona. La fecundación se evaluó a las 16-20 h, y la selección de embriones a transferir a las 42-44 h (día +2) o a las 66-68 h (día +3) catalogando los embriones según el número de blastómeras, simetría de tamaño y la cantidad de fragmentos citoplasmáticos (6).

Para la técnica de ICSI la eliminación del complejo cúmulo-corona se realizó a las 4-6 h de la captación con hialuronidasa 80 UI/ml (Hyase(tm)-10X; Scandinaviam IVF Science AB, Göteborg). Sólo se microinyectaron los ovocitos en estadio de MetafaseII. El movimiento de los espermatozoides se enlentece con polivinilpirrolidona (ICSI (tm)-100; Scandinaviam IVF Science AB, Göteborg) y se seleccionan según su motilidad y morfología.

El proceso de microinyección se realizó en un microscopio invertido (Nikon Eclipse TE2000) provisto de óptica Hoffman y placa calefactora (Linkam, England) y dos micromanipuladores (Narishige, Japan). Los ovocitos se sitúan en microgotas de medio Gamete para ser microinyectados, y en microgotas de IVF una vez microinyectados.

La transferencia de embriones se realizó 2 o 3 días tras la captación ovocitaria; se escogieron los embriones de mejor calidad (grado 1 ó 2) (7) y los demás se criopreservaron. En nuestro centro se transfieren hasta 4 embriones, en función de un score en el que valoramos la edad de la paciente, el diagnóstico, el número de ciclos previos y el número y calidad de embriones disponibles. Los embriones se ponen en una placa de doble pocillo (Falcon®), U.S.A) con

medio G2 (Scandinaviam®), Vitrolife, Sweden). La paciente se coloca en posición ginecológica y se le coloca un espéculo. El moco cervical se elimina con un bastoncillo de algodón estéril.

Antes de la transferencia se realiza una ecografía vaginal (ecógrafo GE Logic 400 con sonda de 7.5MHz) con el fin de medir el grosor endometrial, la distancia del orificio cervical interno al fondo endometrial, la longitud del canal cervical y calcular el punto en el que el extremo del catéter de transferencia ha de quedar para depositar los embriones. El catéter utilizado es el Gynetics (Gynetics Belgium). Las transferencias son ecoguiadas.

Se realiza la descarga de los embriones escogiendo el punto más lejano del fondo endometrial siempre que este tenga un mínimo de 7 mm de espesor. Cuando se termina la transferencia el embriólogo chequea en la lupa binocular que no haya quedado en esta ningún embrión.

Sólo se han incluido en este estudio ciclos en los que se llegó a la transferencia de al menos 1 embrión.

El diagnóstico de embarazo se efectuó a los 12-14 días post-transferencia, se determinaron los valores plasmáticos de β -hCG, y si es positiva (≥ 5 pg/ml) se realiza una ecografía vaginal a las 4-6 semanas de amenorrea.

Los procedimientos utilizados en las pacientes han sido realizados tras consentimiento informado.

Para la comparación de los diferentes grupos se utilizó el test t- Student para las medias y el chi cuadrado para las proporciones. El valor de $p \leq 0.05$ fue considerado como significativo

RESULTADOS

Se muestran en la Tabla 1 los resultados obtenidos, y según el número de embriones de buena calidad que se transfieren, se establecen 5 grupos de 0 a 4, y estos los dividimos en cuatro grupos de edad.

De forma global observamos un incremento progresivo en las tasas de embarazo al ir aumentando el número de embriones transferidos, siendo este incremento independiente de la edad y es máximo cuando transferimos 3 embriones.

Se realizaron 422 ciclos. Las tasas medias de embarazo por edades fueron 41,8 (<30 años); 29,4 (30-35 años); 31,5 (36-40 años); y 10,6 (>40 años) respectivamente. De estos datos se desprende por una parte que en las pacientes de menos de 30 años son necesarios menos ciclos para conseguir unas tasas de embarazo. Como información meramente descriptiva referir que en mujeres de más de 41 años es necesario transferir al menos dos embriones de buena calidad para conseguir resultados.

Tabla 1

Resultados según el número de embriones transferidos de buena calidad y la edad de la paciente

Embriones g1-2	Edad	Ciclos	Tasa de embarazo
0	< 30	5	40
	30 - 35	14	14,3
	36 - 40	8	12,5
	≥ 41	5	0
1	< 30	11	36,4
	30 - 35	26	19,2
	36 - 40	19	26,3
	≥ 41	4	0
2	<30	17	35,3
	30 - 35	42	28,6
	36 - 40	22	40,9
	≥ 41	5	20
3	< 30	35	54,3
	30 - 35	107	44,9
	36 - 40	38	44,7
	≥ 41	3	0
≥ 4	< 30	7	42,9
	30 - 35	30	40
	36 - 40	21	33,3
	≥ 41	3	33,3

En todos los ciclos se ha transferido al menos un embrión, aunque en el primer grupo (<30 años) ninguno de ellos era de buena calidad, aun así obtenemos un 40% de embarazos en las mujeres más jóvenes.

En cuanto a los resultados según grupos de edades (Tabla 2), en las pacientes de <30 años no se observaron diferencias significativas al ir aumentando el número de los embriones transferidos, aunque existe un aumento progresivo en la tasa de embarazo que es máximo al transferir tres embriones. Esto mismo también ocurrió en el grupo de 36-40 años y en el de 30-35 años, aunque en este último las diferencias sí que fueron estadísticamente significativas ($p=0,028$).

DISCUSIÓN

Los resultados de la gráfica de la tasa de embarazo son de gran importancia para las parejas que deseen conocer la probabilidad estadística de alcanzar el embarazo en función del número de embriones de buena calidad transferidos para cada grupo de edades en particular.

Los resultados obtenidos apoyan nuestra idea de

Tabla 2
Resultados según grupos de edades

Edad	Ciclos	Tasa de embarazo	p
<30	75	41,8	NS
30-35	219	29,4	0,028
36-40	108	31,5	NS

transferir un número razonable de embriones compatible con una alta probabilidad de concebir. Según algunos trabajos publicados, en pacientes de menos de 35 años y que tengan un máximo de dos embriones válidos para transferir de grado 1-2, es altamente recomendable la transferencia de uno sólo (8). Otros autores afirman que habiendo aumentado el número de ciclos donde se transfiere un embrión, la tasa de embarazo clínico se mantiene constante y lógicamente se han reducido los embarazos múltiples (9), hay trabajos que apoyan la decisión de disminuir hasta uno el número de embriones transferidos para evitar embarazos gemelares sin que disminuyan los buenos resultados en los ciclos de reproducción asistida, siempre y cuando haya un buen número de embriones de buena calidad en el primer ciclo de FIV/ICSI (10).

En mujeres de <30 años no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas por lo que en principio se puede indicar como razonable la disminución del número de embriones a 2 sin disminuir por ello la tasa de embarazo.

En las mujeres de 30-35 años es el grupo donde son más numerosos los casos y en donde nuestros resultados pueden ser más extrapolables, y en este grupo si vemos diferencias estadísticamente significativas entre el número de embriones transferidos, por lo que la indicación si consideramos únicamente tasa de embarazo debe de ir claramente a la transferencia de 3 embriones. En otro estudio, actualmente en realización, se debe de valorar sui la tasa de múltiples justifica o no esta indicación, que respecto a la tasa de gestación es clara.

En mujeres de 35-40 años tampoco hemos encontrado diferencias significativas teniendo tasas de gestación similares entre los grupos de 2 y 3 embriones transferidos (40,9 y 44,7% respectivamente) por lo que en dicho grupo también consideramos razonable la transferencia de 2 embriones como forma rutinaria.

Sobre le grupo de >41 años referir que no podemos hacer una interpretación estadística dado el bajo número de casos realizado pero que como dato observacional necesitamos un mínimo de 2 embriones para obtener embarazo.

El hecho de que en relación a los dos grupos de

edad más numerosos, de 30-35 y de 35-40 años, vemos un aumento en la tasa de embarazo con 3 embriones transferidos en el grupo de 30-35 años y no en el de 36-40 años, se puede deber a que en este último hay muchas mujeres con un factor edad como indicación fundamental o secundaria mientras que en el grupo de 30-35 años esta indicación no existe, realizándose la FIV o FIV-ICSI por otra patología, por lo que el aumento del número de embriones a transferir no debe de ser un factor a considerar en las mujeres de 36 a 40 años.

Concluimos que la edad materna por sí sola no es un factor predicativo del éxito en la tasa de implantación (11) sino que también hay que tener en cuenta el número de embriones que vamos a transferir y la calidad de los mismos, siendo muy importante que estén en grado 1 ó 2 en ese momento para conseguir mejores resultados. Según los datos arrojados por nuestro centro los mejores resultados se obtuvieron con la transferencia de tres embriones de morfología óptima.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Terrion P, Sapin C, Giorgetti c, Hans E, Spach J.L, Roulier R.:** Embryo score is a better predictor of pregnancy than the number of transferred embryos or female age. *Fertil. Steril* 2002; 78(3): 650.
2. **Shulman A, Ben-Nun I, Guetler Y, Kaneti H, Shilon M, Beyth Y.:** Relationship between embryo morphology and implantation rate after in vitro fertilization treatment in conception cycles. *Fertil. Steril* 1993; 60(1): 123-6.
3. **Devreker F, Emiliani S, Revelard P, Van den Bergh M, et al.:** Comparison of two elective transfer policies of two embryos to reduce multiple pregnancies without impairing pregnancy rates. *Hum Reprod* 1999 Jan; 14(1): 83-9.
4. **Ludwig M, Schopper B, Katalinic A, Sturm R, et al.:** Experience with the elective transfer of two embryos under the conditions of the german embryo protection law : results of a retrospective data analysis of 2573 transfer cycles. *Hum Reprod* .2000 Feb; 15(2): 319-24.
5. **Spandorfer S.D, Chung D.H, Kligman I, Liu H.C, David O.K, Rosenwaks Z.:** An analysis of the effect of age on implantation rates. *J. Assist. Reprod. Genet* 2000; 17(6): 303-6.
6. **Gonen Y, Dirnfeld M, Goldman S, et al.:** Does the choice of catheter for embryo transfer influence the success rate of in-vitro fertilization?. *Hum. Repr* 1991; 6: 1092-94.
7. **Coroleu B, Barri P, Carreras O, Martinez F, et al.:** The influence of the depth of embryo replacement into

the uterine cavity on implantation rates after IVF: a controlled, ultrasound-guided study. Hum. Repr 2002; 17: 341-46.

8. **Vilksa S, Tiitinen A, Hyden-Granskog C, Hovatta O.:** Elective transfer of one embryo results in an acceptable pregnancy rate and eliminates the risk of multiple birth. Hum. Repr 2000; 15(8): 1662.
9. **Tiitinen A, Unkila-Kallio L, Halttunen M, Hyden-Granskog C.:** Impact of elective single embryo trans-

fer on the twin pregnancy rate. Hum. Repr 2003; 18(7): 1449-53.

10. **Martikainen H, Tiitinen A, Tomas C, Tapanainen J, et al.:** One versus two embryo transfer after IVF and ICSI: a randomized study. Hum. Repr 2001; 16(9): 1900-3.
11. **Arthur ID, Anthony FW, Masson GM, Thomas EJ.:** The selection criteria on an IVF program remove the association between maternal age and implantation. Acta Obstet. Gynecol. Scand 1994; 73(7): 562-6.