

## Utilización de Remifentanilo para captación de ovocitos: una nueva técnica anestésica

### *Use of Rimifentanil for oocyte retrieval: a new anesthetic option*

Luna C, Cordero J.M, Hebles M, Sánchez P, Sánchez F, Masferrer M  
GINEMED. Sevilla. España

#### **Resumen**

*Objetivo:* Se pretende evaluar el posible efecto del Remifentanilo sobre la calidad ovocitaria y embrionaria.

*Material y métodos:* Se compararon los resultados de 39 ciclos FIV-ICSI en los que se utilizó Remifentanilo, frente a 52 ciclos en los que se utilizó anestesia intradural y 45 con Vigilancia Anestésica Monitorizada (VAM), con midazolam, fentanilo y propofol. En todos los ciclos se realizó transferencia de al menos un embrión. No se observaron diferencias significativas ni en el número de ovocitos maduros, así como en las tasas de fecundación y de embarazo.

*Resultados:* No se observaron diferencias en el número de embriones transferidos de buena calidad.

*Conclusiones:* Se concluye que la utilización de Remifentanilo en las punciones ovocitarias no altera la calidad ovocitaria ni la embrionaria, por lo que su utilización es aconsejable dadas sus ventajas en cuanto a sus características farmacocinéticas, lo cual permite un alta más precoz de las pacientes y más comfortable.

**Palabras clave:** FIV; ICSI. Sedación. Remifentanilo. Tasa de embarazo. Calidad ovocitaria. Calidad embrionaria

---

**Correspondencia:** Dra. Clara Luna Cañas  
Avda. República Argentina 6, entr. A y B  
41010 Sevilla  
e-mail:cluna@weisser.com

## Summary

*Objective: To evaluate the effect of remifentanil (Ultiva TM) in order to assess the relationship to the oocyte and embryo quality.*

*Material and methods: It compare the results of 39 cycles IVF-ICSI with remifentanil versus 52 cycles with "intradural" anaesthesia, and 45 cycles with remifentanil, or midazolam, fentanyl or propofol. In all cycles it has transferred one embryo at least.*

*Results: There were no significant differences in oocyte quality, fertilization and pregnancy rates. Neither in transferred embryos number and quality of good embryos.*

*Conclusion: The usefulness of remifentanil for oocyte retrieval no affect oocyte and embryo quality, so it can be recommended for their advantages in relation of their pharmacocynetics characteristics, which permit work in an ambulatory basis and more relax for the patients.*

**Key words:** I.V.F. I.C.S.I. Sedation. Remifentanil. Pregnancy rate. Oocyte quality. Embryo quality.

## INTRODUCCIÓN

Las punciones transvaginales para captaciones ovocitarias resultan estresantes y traumáticas para las pacientes que se someten a estos procedimientos, y algunas de ellas rechazan la sedación consciente a favor de una sedación inconsciente o anestesia general.

Inicialmente las captaciones ovocitarias se realizaban mediante laparoscopia por visualización directa del ovario. Actualmente en numerosos centros se realizan por punción transvaginal ecoguiada (1).

Existen evidencias de que en animales algunos agentes anestésicos pueden afectar negativamente la fertilización y el desarrollo embrionario (2) y que pueden interferir con la fertilización (3), pero en humanos hay pocos estudios en cuanto a cómo afectan a la fertilización y tasas de implantación.

Se utilizan diferentes formas de anestesia para las punciones ovocitarias. Algunas de estas son: anestesia general, inducida por agentes intravenosos y mantenida con agentes inhalatorios (4), sedación (5), anestesia epidural (6) y anestesia local (7).

En nuestro centro se utiliza entre otros la sedación con remifentanilo. El remifentanilo es un nuevo agente analgésico opioide rápidamente metabolizado por esterasas plasmáticas, con propiedades farmacocinéticas particularmente favorables para un tratamiento ambulatorio (8) (vida media sensible al contexto practicamente plana, es decir no se acumula), lo que sugiere que puede ser clínicamente útil para tratamientos cortos tales como la captación ovocitaria para la que se requiere un rápido efecto analgésico e hipnótico y rápida recuperación en programa ambulatorio (9). Sus características farmacocinéticas permiten que pueda ser utilizado como analgésico para captaciones ovocitarias en ciclos FIV-ICSI. Nuestro

objetivo es evaluar prospectivamente los efectos del remifentanilo frente a la anestesia intradural y Vigilancia Anestésica Monitorizada con propofol, midazolam y fentanilo (VAM) en cuanto a tasa de fertilización, calidad embrionaria, y tasas de embarazo.

## MÉTODOS

El estudio consta de 136 ciclos de FIV e ICSI correspondientes a 104 pacientes, realizados desde Octubre de 1998 a Mayo de 2000, correspondientes a aquellos donde se ha llegado a la transferencia de al menos un embrión.

Los ciclos FIV/ICSI se iniciaron con la desensibilización de la hipófisis usando análogos de la aGnRH (Nafarelina - Synarel) en la fase lútea del ciclo menstrual previo. Cuando los niveles séricos de estradiol son inferiores a 50 pg/ml se inicia la estimulación ovárica con hormona folículo estimulante (FSH) (Gonal-F, Serono; Puregon, Organon), media 2300 UI, rango 1400-3300, manteniendo la frenación hipofisaria a mitad de dosis. La administración de estos se individualiza de acuerdo a valoraciones ecográficas. 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 16 mm de diámetro y el estradiol menor de 4000 pg/ml. La administración de aGnRH y FSH se suspende el día de la administración de la HCG.

*Criterios utilizados para la determinación de la técnica a realizar:*

Para FIV, esterilidad de origen tubárico, causa masculina no severa, endometriosis, factor cervical, ovarios poliquisticos, esterilidad de origen desconoci-

do, o fallos tras otras técnicas; para ICSI, factor masculino severo, fallos previos de FIV, presencia de anticuerpos antiespermatozoide en el semen, azoospermias, necrospermia, sémenes valiosos, baja respuesta ovárica o mala calidad ovocitaria.

#### *Capacitación espermática:*

Se realiza una valoración de la concentración y motilidad de la muestra en fresco en cámara Mackler. La técnica de preparación del semen utilizada en nuestro laboratorio tanto para FIV como para ICSI es la técnica de Swim-Up consistente en lavados del semen por centrifugación con medio de cultivo IVFTM (Scandinaviam IVF Science AB, Guthenburg) en el caso de FIV o Gamete™ (Scandinaviam IVF Science AB, Guthenburg) en el caso de realizarse microinyección intracitoplasmática, e incubación en una atmósfera del 5% de CO<sub>2</sub> a 37°C. Tras una hora de incubación se recuperan los espermatozoides de mejor calidad, en cuanto a motilidad y morfología, que serán los utilizados para la inseminación o microinyección de los ovocitos.

#### *Descripción de la técnica FIV:*

Las punciones se realizaron a las 36 horas de la administración de la hCG por vía vaginal guiada por ecografía. Se practicaron con anestesia intradural (Lidocaina 2% 2 cm<sup>3</sup>; Lidocaina inyectable Braun 1%. Lab. Braun), o con sedación, bien con remifentanilo diluido en 80 cc de suero fisiológico a dosis de 0,1 - 0,2 (g/Kg/min en perfusión continua (Ultiva intravenoso 2 mgr, GlaxoWellcome) o bien con una mezcla de Midazolam 2 mg (Dormicum 5mgr/5 ml amp., Roche), Fentanilo 0.05 mg (Fentanest 0.15 mgr/3ml, Roche) y Propofol 25 mg (Diprivan). Los ovocitos se recuperan y se incuban a 37°C en una atmósfera del 5% de CO<sub>2</sub>, en medio IVF. La inseminación se realizó entre las 3 y 6 horas de la captación ovocitaria. La concentración de espermatozoides para inseminar se ajusta hasta 25.000-50.000 / ovocito en cada microgota de 25µl (1 de medio conteniendo el complejo cúmulo-corona. La fecundación se evaluó a las 16-20 h, y la selección de los embriones a transferir a las 42-44 h, catalogando los embriones según el número de blastómeras y el grado de fragmentación (10).

#### *Descripción de la técnica ICSI:*

La recuperación y cultivo de ovocitos se realizó del mismo modo que la FIV convencional. La eliminación del complejo cúmulo-corona se realizó a las 4-6 h de la captación con hialuronidasa 80 UI/ml

(Hyase™-10X; Scandinaviam IVF Science AB, Guthenburg). Sólo se microinyectaron los ovocitos en estadio de metafase II. El movimiento de los espermatozoides se ententece con pivivinilpirrolidona (IC-SITM-100; Scandinaviam IVF Science AB, Guthenburg) y se seleccionan según su motilidad y morfología. El proceso de microinyección se realizó en un microscopio invertido (Nikon Eclipse TE200) 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.

#### *Transferencia de embriones:*

Para la transferencia se escogieron los embriones de mejor calidad (consideramos los de buena calidad los de grado 1-2), y los demás se criopreservaron. En nuestro centro se transfieren 3 ó 4 embriones, dependiendo de la edad y el diagnóstico de la paciente. Se realiza con cánulas Gynetics (Gynetics-Belgium). Solo se han incluido en este estudio ciclos en los que se llegó a la transferencia de al menos un embrión.

#### *Diagnóstico de embarazo:*

A los 12-14 días post-transferencia se determinan los valores plasmáticos de la β-hCG para la determinación de la gestación, y si es positiva (( 5 mUI/ml) se realiza una ecografía vaginal a las 4-6 semanas de amenorrea.

Para la comparación de los diferentes grupos se utilizó el test t-Student para las medias y el  $\chi^2$  para las proporciones. El valor de  $p < 0.05$  fue considerado como significativo.

## RESULTADOS

Se realizan un total de 136 ciclos correspondientes a 104 pacientes.

Los valores se expresan como valores medios y desviaciones estándar.

Tabla 1: De los ciclos realizados, 39 correspondieron a pacientes sedadas con remifentanilo (36 pacientes, 13 FIV Y 26 ICSI). El 81.1% de los ovocitos obtenidos fueron preovulatorios. Fecundaron normalmente el 79.8%. Se transfirieron 131 embriones, el resto fueron congelados. En total se obtuvieron 17 embarazos clínicos. En 1 casos se produjo aborto clínico.

Los 45 ciclos realizados con midazolam/fentanilo/propofol (20 FIV y 25 ICSI) (35 pacientes) el 76.6% de los ovocitos fueron preovulatorios, y fecun-

**Tabla 1**

Número total de ovocitos captados, maduros, fertilizados y embriones transferidos.

	Remifentanilo	VAM*	Intradural
Ciclos	39	45	52
Pacientes	36	35	33
Ovocitos captados	428	561	701
Ovocitos maduros	347	430	482
Ovocitos fecundados			
Normalmente	277	317	379
Embriones transferidos	131	159	179

\* VAM: Vigilancia Anestésica Monitorizada

daron el 73,7%. Se transfirieron 159 embriones. Se obtuvieron 9 embarazos clínicos, de los que 1 terminó en aborto clínico.

De los 52 realizados (20 FIV y 32 ICSI) con anestesia intradural (33 pacientes), el 68,8% fueron preovulatorios, y fecundaron normalmente el 78,6%. Se transfirieron 179 embriones y el resto se congelaron. Se obtuvieron 16 embarazos clínicos, de los que 1 terminó en aborto clínico, 2 ectópicos y 2 embarazos a término.

Las edades de las pacientes en cada grupo son similares, así como el número de ovocitos captados y de ovocitos maduros (Tabla 2). No se observaron diferencias significativas en ninguno de los parámetros estudiados.

Las tasas de fecundación han sido similares, por lo que el número total de embriones obtenidos también son similares. Dado el número de embriones transferidos en nuestro grupo, 3 ó 4 según la edad y la indicación, este es similar en los tres grupos, así como la calidad de estos, ya que se eligen los mejores para ser transferidos.

## DISCUSIÓN

Se han detectado agentes anestésicos, utilizados tanto para anestesia general o local como para sedación, en el líquido folicular obtenido en punciones ovocitarias. En un trabajo realizado por el grupo de Imoedehme cantidades detectables de propofol (11) o midazolam, fentanilo y alfentanilo (12) se detectaron en el fluido folicular durante la captación ovocitaria, por lo que se pensó que estas drogas podían potencialmente perjudicar a la estructura ovocitaria y/o folicular y por tanto interferir en el éxito de la FIV.

Otros estudios (13) han sugerido que el uso de anestesia general, especialmente con óxido nítrico, para la captación ovocitaria puede tener un efecto adverso sobre los resultados de ciclos FIV, especialmente tras la transferencia de embriones produciendo una menor tasa de embarazo y de nacimientos.

Se ha especulado acerca del daño que puede producir el propofol sobre los ovocitos al ser utilizado en punciones ováricas (14) ya que se vio que disminuía la capacidad de unión entre espermatozoides y ovoci-

**Tabla 2**

Fertilización y desarrollo embrionario en captaciones ovocitarias bajo sedación con Remifentanilo, Vigilancia Anestésica Monitorizada (VAM) o anestesia intradural.

	Remifentanilo	VAM	Intradural	p
Ciclos	39	45	52	
Pacientes	36	35	33	
Edad	32,8 ± 4,4	33,6 ± 3,8	33,1 ± 4,1	NS
Ovocitos captados	11,0 ± 6,4	12,5 ± 7,1	13,2 ± 8,5	NS
Ovocitos maduros	8,9 ± 5,0	9,6 ± 5,2	9,3 ± 5,8	NS
Número total embriones	7,0 ± 4,9	7,0 ± 4,0	7,3 ± 5,2	NS
Embriones transferidos	3,4 ± 0,9	3,5 ± 0,8	3,4 ± 0,9	NS
Embriones transferidos				
de buena calidad	2,7 ± 0,9	2,8 ± 1,0	2,6 ± 1,3	NS
Tasa Fecundación	85,1 %	83,8 %	85,5 %	NS
Tasa embarazo/ciclo	43,6 %	20 %	30,8 %	NS
Tasa aborto clínico	5,9 %	11,1 %	31,3 %	0,0024

\* NS: diferencias no significativas

tos en ratones, pero recientes estudios en humanos han demostrado que las tasas de embarazo no se ven afectadas (15) si se compara la utilización del propofol en anestesia general respecto a la utilización de sedación.

De la utilización del remifentanilo en punciones ováricas poco se ha publicado: en un trabajo de Casati et al (16) se relata la ventaja de la utilización del remifentanilo junto con midazolam frente a fentanilo/propofol en cuanto a sus características farmacocinéticas. El grupo de Hammadeh et al (4) observaron, en un grupo de pacientes de FIV, diferencias significativas en el número de ovocitos captados cuando se utilizó remifentanilo junto a propofol o isoflurane en anestesia general, frente a la utilización de sedación, pero no fueron significativas en cuanto a las tasas de fertilización, división o embarazo.

Según nuestros resultados la única diferencia significativa obtenida se observa en la tasa de aborto, pero habría que realizar trabajos adicionales para comprobar que estas diferencias se deban realmente al tipo de anestesia utilizada, dado que en estos grupos estas diferencias no pueden ser explicadas por la edad de la paciente o del ovocito, tales como la indicación, receptividad uterina o endometrial, factores que afecten los estadios tardíos del desarrollo embrionario, etc.

Con los resultados obtenidos se puede concluir que la utilización de remifentanilo en las punciones ovocitarias no altera la calidad ovocitaria ni embrionaria, así como la tasa de fertilización, por lo que su utilización es aconsejable dada su rápida actuación y recuperación de las pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Bokhari A, Pollard BJ.**: Anaesthesia for assisted conception. *Eur J Anaesth*, 15: 391-396, 1998.
2. **Chetkowski R, Nass T.**: Isoflurane inhibits early mouse embryo development in vitro. *Fertil Steril* 49: 171-173, 1988.
3. **Bailey-Pridham DD, Reshef D, Drury K, Cook C, Hurst H, Yussman M.**: Follicular fluid lidocaine levels during transvaginal oocyte retrieval. *Fertil Steril* 53: 171-173, 1990.
4. **Hammadeh ME, Wilhelm W, Huppert A, Rosebaum P, Schmidt W.**: Effects of general anaesthesia vs. Sedation on fertilization, cleavage and pregnancy rates in an IVF program. *Arch Gynecol Obstet*, 13; 263 (1/2): 56-59, 1999.
5. **Trout SW, Vallerand AH, Kemmann ETI.**: Conscious sedation for in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 69, 799-808, 1998.
6. **Botta G, D'Angelo A, D'Ari G, et al.**: Epidural anaesthesia in an in vitro fertilization and embryo transfer program. *J Assist Reprod Genet*, 12: 187-190, 1995.
7. **Christiaens F, Janssenswillen C, Van Steirteghem AC, et al.**: Comparison of assisted reproductive technology performance after oocyte retrieval under general anaesthesia (propofol) versus paracervical local anaesthetic block: a case-controlled study. *Hum Reprod* 13; 2456-2460, 1998.
8. **Rego SA, Watcha MF, White PF.**: The changing role of Monitored Anaesthesia Care. *Anesth Analg*, 85: 1020-1036, 1997.
9. **Wilhelm W; Biedler A; Hammadeh ME; Fleser R; Grüness V.**: Remifentanil for oocyte retrieval: A new single-agent monitored anaesthesia care technique. *Anaesthesist*, 48 (10): 698-704, 1999.
10. **Veek L.**: Evaluación de ovocitos y preembriones en el laboratorio F.I.V.. En: Remohi J, Pellicer A, Bonilla-Musoles F (Eds): *Avances en Reproducción*.
11. **Imoedehme DAG, Sigue AB, Abdul Ghani I, et al.**: An evaluation of the effect of the propofol (Diprivan) on the outcome of human in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet*, 9: 488-491, 1992.
12. **Soussis I, Boyd O, Paraschos T, Duffy S et al.**: Follicular fluid levels of midazolam, fentanyl, and alfentanil during transvaginal oocyte retrieval. *Fertil Steril*, 64: 1003-1007, 1995.
13. **Gonen O; Shulman A; Ghetler Y; Shapiro A; Judeikin R; et al.**: The impact of different types of anaesthesia on in-vitro fertilization-embryo transfer treatment outcome. *J Assist Reprod Genet*, 12: 678-82, 1995.
14. **Tatone C, Francione A, Marinangeli F et al.**: An evaluation of propofol toxicity on mouse oocytes and preimplantation embryos. *Hum Reprod*, 13; 430-435, 1998.
15. **Ben-Shlomo I, Moskovich R, Katz Y and Shalev E.**: Midazolam/ketamine sedative combination compared with fentanyl/propofol/isoflurane anaesthesia for oocyte retrieval. *Hum Reprod* 14(7); 1757-1759, 1999.
16. **Casati A, Valentini G, Zangrillo A, Senatore R, Mello A, Airaghi B, and Torri G.**: Anaesthesia for ultrasound guided oocyte retrieval: midazolam/remifentanil versus propofol/fentanyl regimens. *European Journal of Anaesthesiology*, 16, 773-778, 1999.