



CASO CLÍNICO CASE REPORT

EMBARAZO MEDIANTE TRATAMIENTO DE MADURACIÓN IN VITRO DE OVOCITOS EN PACIENTE AMENORREICA Y CON HISTORIA DE ANOREXIA NERVOSA

Resumen

La maduración in vitro (MIV) de ovocitos, generalmente utilizada en pacientes con ovario poliquístico y con síndrome de ovario poliquístico, ha sido aplicada para el tratamiento de infertilidad de una mujer con amenorrea secundaria y con historia de anorexia nervosa. Tras reiterados intentos infructuosos de estimulación ovárica por técnicas convencionales de reproducción asistida, se inició el tratamiento de MIV de ovocitos estimulándose los ovarios con FSHr durante el segundo, tercero y cuarto días del ciclo, aspirando los folículos antrales en el octavo día. Se obtuvo cuatro complejos cúmulo-ovocito, los que fueron cultivados en medio de maduración por 36 horas en presencia de FSH y hCG. Los ovocitos maduros en metafase II fueron fecundados mediante inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) y los embriones obtenidos fueron congelados por vitrificación al segundo día. Un mes después, se preparó el endometrio con valerato de estradiol. Los embriones descongelados fueron cultivados por 24 horas adicionales y se transfirió tres embriones. La paciente logró gestación única evolutiva con embrión activo.

Palabras clave: Maduración in vitro de ovocitos, vitrificación, amenorrea, anorexia nervosa.

Pregnancy by oocytes in vitro maturation in amenorrhoeic patient with history of anorexia nervosa

ABSTRACT

Oocytes in vitro maturation (IVM) usually used in patients with polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome has been applied for the treatment of infertility in a woman with secondary amenorrhea and history of anorexia nervosa. After repeated unsuccessful attempts of ovarian stimulation for conventional techniques of assisted reproduction, IVM treatment was begun by stimulating the ovaries with rFSH during the second, third and fourth day of the cycle and aspirating antral follicles on the eighth day. There were four cumulus-oocyte complexes that were cultivated in the maturation media for 36 hours in presence of FSH and hCG. Mature metaphase II oocytes were fertilized by intracytoplasmic sperm injection (ICSI) and embryos were frozen by vitrification on the second day. A month later, the endometrium was prepared with estradiol valerate. Thawed embryos were cultivated for 24 additional hours and three embryos were transferred. The patient achieved an evolutionary single gestation with active embryo.

Key words: Oocytes in vitro maturation, vitrification, amenorrhea, anorexia nervosa.

LUIS VARGAS-TOMINAGA ^{1,a}, RICARDO PELLA-CÁCERES ^{1,b}, ALBERTO VARGAS-LECHUGA ^{1,a}, LIVIA BARTOLO-DURÁN ^{1,c}

¹ Centro de Fertilidad y Ginecología del Sur

^a Médico Ginecólogo-Obstetra, ^b Biólogo con mención en genética, ^c Bióloga

El material no ha sido presentado anteriormente a otro medio de publicación
Financiamiento propio

No existe conflicto de interés en alguno de los autores

Artículo recibido el 26 de febrero de 2012 y aceptado para publicación el 30 de marzo de 2012.

Correspondencia:

Dr. Luis Vargas-Tominaga

Centro de Fertilidad y Ginecología del Sur
Calle Lechugal 405 Of. 214-216, Cusco,
Perú

Correo electrónico:

tominaga@fertilidadcusco.com.pe

Rev peru ginecol obstet. 2012; 58: 133-136

INTRODUCCIÓN

La maduración in vitro (MIV) de ovocitos es una estrategia de reproducción asistida que consiste en obtener ovocitos inmaduros (en estadio de vesícula germinal) de folículos ováricos antrales sin estimulación o mínimamente estimulados con gonadotropinas, para luego ser madurados bajo condiciones de laboratorio en medios de cultivo suplementados con hormonas. Esta técnica permite obtener ovocitos en metafase II a



fin de poderlos fecundar, usualmente mediante la inyección del espermatozoide o ICSI (del inglés *intracytoplasmic sperm injection*). La técnica fue descrita inicialmente por Cha y col., en 1991⁽¹⁾, y desde la fecha se vienen haciendo esfuerzos por hacer de ella una alternativa lo suficientemente eficaz para el tratamiento principalmente de pacientes con ovario poliquístico (OP) o con síndrome de ovario poliquístico (SOP), por su difícil respuesta a la estimulación y el riesgo de inducir un síndrome de hiperestimulación ovárica severo^(2,3). Al no ser necesaria la estimulación con dosis altas de gonadotropinas como en la fecundación in vitro convencional, la MIV de ovocitos es ideal para este tipo de pacientes. La técnica de MIV de ovocitos podría brindar una alternativa real a pacientes con deseo de gestación y que presentaran otros tipos de patologías como la descrita en la presente comunicación.

CASO CLÍNICO

En diciembre del año 2010, se presentó en nuestro centro (Cusco, 3 330 m.s.n.m.) una mujer de 28 años de edad, de profesión Policía, natural del Distrito de Oropesa, Provincia de Quispichanich, a 21 kilómetros de la Ciudad de Cusco, con 24 meses de amenorrea y con expectativas de lograr gestación. Tenía como antecedentes menarquia a los 15 años, con tendencia a tener periodos prolongados de amenorrea en los últimos 5 años e historia de anorexia nervosa hasta el año 2007. En el año 2006 presentó aborto espontáneo a las 8 semanas de gestación, requiriendo legrado uterino. La paciente tenía contextura delgada, pesaba 46 kg, talla 165 cm e índice de masa corporal 16,9. El ultrasonido vaginal evidenció línea endometrial regular de 1 mm y ovarios de aspecto normal, con recuento total de 12 folículos antrales entre ambos ovarios, con rango de 2 a 3 mm de diámetro. En su primera consulta se prescribió 5 mg diarios de letrozol (*Femara*, Novartis) por vía oral durante cinco días, sin lograr ovulación efectiva. La evaluación histeroscópica reveló cavidad uterina normal. En marzo y abril del año 2011, con el uso de 8 mg diarios de valerato de estradiol (*Progynova*, Schering) vía oral durante 10 días se logró línea endometrial trilaminar de 5 mm, obteniéndose menstruación al añadir 200 mg diarios de progesterona micronizada (*Geslutin*, Tecnofarma) vía oral diario, durante 10 días. Nuevamente se prescribió 5 mg de letrozol asociado a 150 UI de hMG (*Merional*, IBSA) interdiario durante los 5 primeros días del ciclo, sin obtener crecimiento folicular. Se mantuvo presencia de menstruaciones durante dos ciclos consecutivos con el uso de valerato de estradiol asociado a progesterona micronizada. En julio del año 2011, se intentó in-

ducción de ovulación con la administración de 75 UI de FSHr (*Gonal-F*, Merck-Serono), del tercero al quinto día del ciclo, sin obtener respuesta. Debido a la persistente dificultad en la inducción de ovulación, se decidió realizar MIV de ovocitos.

Habiendo iniciado menstruación el 15 de octubre de 2011, se administró 150 UI de FSHr, el segundo, tercero y cuarto día del ciclo. No se administró hCG para activar la maduración de los ovocitos. El octavo día del ciclo se realizó aspiración folicular bajo sedación endovenosa, con aguja 18 de un solo lumen (*Vitrolife*). El diámetro folicular encontrado fue de 6 a 7 mm, sin evidencia de folículo dominante. Se colectó cuatro complejos cúmulo-ovocitos (CCO), que fueron cultivados en medio de maduración que contenía 75 mUI/mL de FSHr y 100 mUI/mL de hCG (*Pregnyl*, Schering-Plough), suplementado al 10% con suero inactivado de la paciente. Treinta y seis horas después, los CCO fueron evaluados y los ovocitos en metafase II fueron inseminados mediante ICSI y cultivados en medio *LifeGlobal*. Dieciocho horas después del ICSI, se evidenció fecundación en los cuatro ovocitos, manteniéndolos en el mismo medio por 24 horas más. Como existía un desfase entre el desarrollo embrionario y el del endometrio, se decidió la congelación de los embriones. Cuatro embriones entre cuatro a seis células fueron congelados por vitrificación⁽⁴⁾ en el dispositivo McGill *Cryoleaf*TM (Origio) y almacenados bajo nitrógeno líquido.

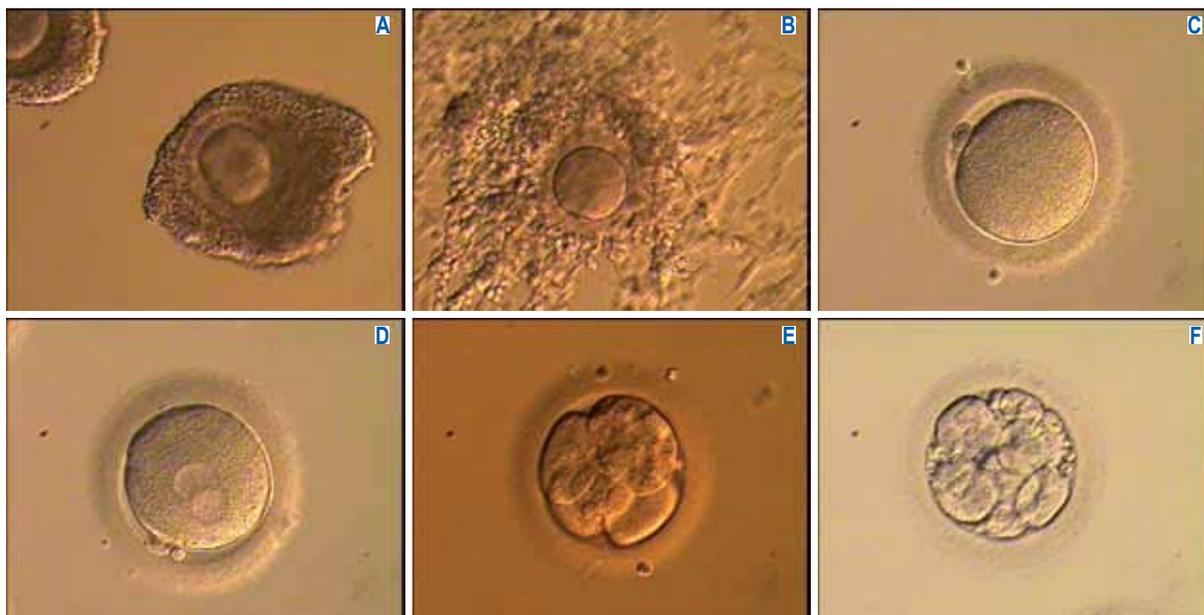
El 14 de noviembre del año 2011, la paciente inició menstruación. Se utilizó dosis progresivamente ascendentes de valerato de estradiol, vía oral, desde 2 hasta 12 mg diarios, logrando un grosor endometrial de 8 mm en el día 24 del ciclo. Se adicionó 200 mg de progesterona micronizada (*Utrogestan*, Ferring) y 90 mg de gel de progesterona (*Crinone 8%*, Merck-Serono) diario, ambos por vía vaginal. Los embriones fueron descongelados y cultivados por 24 horas. Tres embriones conteniendo entre 8 y 10 células fueron transferidos a la cavidad uterina utilizando un catéter Frydman *Ultrasoft* (Laboratorio CCD) (figura 1). Trece días después de la transferencia, la paciente presentó β -hCG de 433 mUI. A la décima semana, la paciente mantenía gestación única con embrión activo.

DISCUSIÓN

La presente comunicación informa la aplicación exitosa de la maduración in vitro de ovocitos en el tratamiento de infertilidad en una paciente con amenorrea, con historia de anorexia ner-



Figura 1. Secuencia del proceso de la maduración in vitro de ovocitos.



a. Complejo cúmulo-ovocito.

b. Complejo cúmulo-ovocito 36 horas después de ser cultivado en medio de maduración.

c. Ovocito desnudado mostrando segundo cuerpo polar (metafase II).

vosa y resistencia a la inducción de ovulación. En la actualidad, la MIV de ovocitos está siendo utilizada en pacientes exclusivamente con OP/SOP y con la utilización de hCG previa a la aspiración de los folículos antrales⁽⁵⁾. La paciente sometida a MIV de ovocitos en nuestro centro no reflejó la condición de OP/SOP, más aún presentó condiciones fenotípicas contrarias a las descritas para esta patología (en conformidad con los criterios de Rotterdam 2003)⁽⁶⁾. A pesar de reportes que manifiestan la ventaja de utilizar hCG previa a la obtención de ovocitos para su 'maduración in vitro'⁽⁷⁻¹⁰⁾, también se ha manifestado que la hCG interrumpe la comunicación entre las células foliculares y el ovocito, comunicación importante para la adquisición de un adecuado potencial de desarrollo embrionario⁽¹¹⁾. En nuestro protocolo de MIV no utilizamos hCG in vivo; hacemos madurar completamente los ovocitos in vitro sometidos a la presencia de FSH y hCG en el medio de cultivo, habiéndose encontrado resultados satisfactorios con esta estrategia⁽¹²⁾. La ventaja de combinar MIV de ovocitos con la vitrificación es la de posponer la transferencia embrionaria cuando el endometrio esté suficientemente receptivo.

Hasta el momento, es la primera comunicación que describe la utilización de MIV de ovocitos en patologías diferentes a OP/SOP y la primera vez que se aplica esta técnica en Perú y en alturas superiores a los 3 000 metros sobre el nivel del mar.

d. Ovocito fecundado 18 horas después de ICSI.

e. Embrión de 4 células a las 42 horas después de ICSI y vitrificado.

f. Embrión de aproximadamente 8 células transferido después de ser descongelado y cultivado por 24 horas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cha KY, Koo JJ, Choi DH, Han SY, Yoon TK. Pregnancy after in vitro fertilization of human follicular oocytes collected from non stimulated cycles, their culture in vitro and their transfer in a donor oocyte program. *Fertil Steril.* 1991;55(1):109-13.
2. MacDougall MJ, Tan SL, Balen A, Jacobs HS. A controlled study comparing patients with and without polycystic ovaries undergoing in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1993;8:233-7.
3. Brisden PR, Wadal, Tan SL, Balen A, Jacobs HS. Diagnosis, prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Br J Obstet Gynecol.* 1995;102(10):767-72.
4. Kuwayama M, Vajta G, Ieda S, Kato O. Comparison of open and closed methods for vitrification of human embryos and the elimination of potential contamination. *Reprod Biomed Online.* 2005;11:608-14.
5. Reinblatt SL, Son WY, Shalom-Paz E, Holzer H. Controversies in IVF. *J Assist Reprod Genet.* 2011;6:525-30.
6. Rotterdam, ESHRE/ASRM -Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81(1):19-25.
7. Son WY, Chung JT, Herrero B, Dean N, Demirtas E, Holzer



- H, Elizur S, Chian RC, Tan SL. Selection of the optimal day for oocyte retrieval based on the diameter of the dominant follicle in hCG-primed in vitro maturation cycles. *Hum Reprod.* 2008;23(12):2680-5.
8. Tan SL, Child TJ. In vitro maturation of oocytes from unstimulated polycystic ovaries. *Reprod Biomed Online.* 2002;4 Suppl 1:18-23.
 9. Son WY, Chung JT, Dermatas E, Holzer H , Sylvestre C, Buckett W, Chian RC, Tan SL. Comparison of in-vitro maturation cycles with and without in-vivo matured oocytes retrieved. *Reprod Biomed Online.* 2008;17(1):59-67.
 10. Chian RC. In-vivo maturation of immature oocytes for infertile women with PCOS. *Reprod Biomed Online.* 2004;8:547-52.
 11. Albertini DF, Combelles CM, Benecchi E, Carabatsos MJ. Cellular basis for paracrine regulation of ovarian follicle development. *Reproduction.* 2001;121:647-53.
 12. De Vos M, Ortega-Hrepich C, Albuz FK, Guzman L , Polyzos NP, Smitz J, Devroey P. Clinical outcome of non-hCG-primed oocyte in vitro maturation treatment in patients with polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2011;96(4):860-4.