

## Conversión de ciclo de FIV a Maduración in Vitro (MIV) para prevenir hiperestimulación ovárica y evitar la cancelación: a propósito de un caso

### *Conversion of an IVF cycle to in vitro maturation (IVM) to prevent ovarian hyperstimulation and avoid cancellation: a case report*

Francisca Martínez\*\*, Rosario Buxaderas\*, Ana Chueca\*, Olga Carreras\*, Gemma Arroyo\*, Rosa Tur\*

\*Salud de la Mujer Dexeus. Servicio de Medicina de la Reproducción. Departamento de Obstetricia y Ginecología. Institut Universitari Dexeus. Barcelona

#### **Resumen**

*Las pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) presentan con frecuencia respuesta exagerada a la estimulación ovárica y se plantea la cancelación del ciclo para evitar el riesgo de síndrome de hiperestimulación (SHO). La conversión de un ciclo de Fecundación in Vitro (FIV) en un ciclo de Maduración in Vitro (MIV) permitió evitar la cancelación del ciclo y el riesgo de SHO y conseguir un embarazo en una paciente con hiperrespuesta a la estimulación.*

**Palabras clave:** Maduración in Vitro (MIV). Síndrome de Hiperestimulación ovárica (SHO). Fecundación in Vitro (FIV). Ovarios poliquísticos

#### **Summary**

*Patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) often present a heightened response to ovarian stimulation, and cancellation is therefore considered in order to prevent the risk of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). Conversion of an in vitro fertilisation (IVF) cycle to an in vitro maturation (IVM) cycle avoided both the need for cancellation and the risk of OHSS, and also enabled pregnancy to be achieved in a patient with a hyper-response to stimulation.*

**Key words:** In vitro maturation (IVM). Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). In vitro fertilisation (IVF). Polycystic ovaries

---

\*\* **Correspondencia:** Dra. Francisca Martínez  
Salud de la Mujer Dexeus  
Servicio de Medicina de la Reproducción  
Departamento de Obstetricia y Ginecología  
Institut Universitari Dexeus  
Gran Vía Carlos III, 78  
08028 Barcelona  
pacmar@dexeus.com

## INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO) es una complicación yatrogénica de la estimulación ovárica controlada que, en su forma severa, puede resultar en una morbilidad significativa y, raramente, en mortalidad (1).

Debido a su potencial gravedad, se llega a plantear la cancelación de ciclos de Fecundación in Vitro (FIV) cuando se considera que existe un elevado riesgo de desarrollar SHO. La cancelación del ciclo de FIV, junto con la estancia prolongada en cama u hospitalización puede tener un considerable impacto emocional, social y económico. Aunque la incidencia de SHO severo (SHOS) es  $< 2\%$  (2), el aumento gradual del número de ciclos de FIV que se realizan anualmente, convierten a esta entidad en un problema médico importante para los especialistas en técnicas de reproducción asistida (TRA).

A pesar de los avances significativos realizados en las TRA, todavía no hay estrategias realmente eficaces para eliminar este trastorno. Existe acuerdo general en que lo ideal sería identificar las pacientes de riesgo y utilizar el protocolo de estimulación más adecuado para evitar la aparición del SHO. Aunque la predicción de SHOS, previa a la estimulación, sólo por las características de las pacientes y los parámetros de la respuesta ovárica no siempre es fiable, apareciendo SHOS en un número significativo de casos en pacientes no consideradas de riesgo, mientras que la mayoría de "ciclos de alto riesgo" no acaban desarrollando SHOS (3). Entre las estrategias propuestas para prevenir el SHOS en las distintas etapas de un ciclo de FIV, basadas en diferentes niveles de evidencia, se incluyen: antes de iniciar el tratamiento, identificar a las pacientes de riesgo: mujeres jóvenes con síndrome de ovario poliquístico (SOP) o con ovarios poliquísticos (OP) ecográficamente, sin evidencia bioquímica del síndrome, y pacientes con antecedente de hiperrespuesta a las gonadotropinas (4); indicar para la estimulación baja dosis de gonadotropinas, protocolos step-down, doble-supresión en protocolo largo (4), estimulación bajo supresión con antagonistas de GnRH, (5); aspiración folicular unilateral durante la fase de selección (6); Coasting (7); en protocolo largo con agonista, interrumpir el agonista e iniciar la administración de antagonista (8); descartar ciclo y no administrar HCG; realizar la descarga preovulatoria con agonistas de GnRH, en ciclos con antagonista (9); criopreservación electiva de todos los embriones, que evita el SHO tardío pero no el de aparición más precoz (10); no utilizar HCG

para apoyo de la fase lútea (3); administración de Cabergolina (11), etc

Se ha demostrado que se pueden recuperar ovocitos inmaduros de los pequeños folículos antrales, ser madurados in Vitro, inseminados, fecundados, y los embriones resultantes dan resultado a embarazo después de ser transferidos al útero (12).

La recuperación de ovocitos inmaduros (ROI), sin previa estimulación ovárica y su posterior maduración in Vitro (MIV): puede ser una alternativa a la FIV convencional, especialmente en mujeres con riesgo de hiperestimulación; eliminar el riesgo de SHO; reducir el coste y la duración del tratamiento; y mayor sencillez en las TRA (13). Por otra parte, se ha descrito que cuando se detecta un riesgo de SHO durante la estimulación para FIV, se puede interrumpir la estimulación, proceder a la ROI y posterior MIV, evitando la frustración de la cancelación del ciclo y la aparición de hiperestimulación (14), ofreciendo a las pacientes buenas posibilidades de embarazo (15).

Se describe un caso clínico en el que un ciclo de FIV en una paciente con riesgo elevado de SHO fue transformado en ciclo de MIV y acabó en embarazo y nacimiento de un niño sano.

Se trata de una paciente de 34 años, con Índice de Masa Corporal (IMC) = 21, diagnosticada de SOP, sin otro factor de esterilidad. Entre sus antecedentes destacan: un ciclo de Inseminación Artificial Conyugal (IAC), quedando gestante, con resultado de parto de feto hembra muerto a las 24 semanas; 1 ciclo de FIV en el que se obtuvieron 23 ovocitos, se inseminaron mediante 11 y se obtuvieron 7 embriones. Se transfirieron 3 embriones y quedó nuevamente embarazada, aunque abortó espontáneamente a las 6 semanas. Posteriormente realizó un ciclo de criotransferencia de los embriones restantes, sin éxito. Tras realizar histeroscopia y nueva evaluación hormonal y ecográfica, se reafirma el diagnóstico de SOP: anovulación, ovarios poliquísticos e hiperandrogenismo (PCO tipo A). Se discuten las diferentes opciones, incluyendo IAC, ciclo de FIV, o ciclo de MIV. Se realizan 2 ciclos de IAC con manejo complejo de la respuesta. La pareja decide realizar un nuevo ciclo de FIV y se indica un protocolo de estimulación con antagonistas. Tras 5 días de estimulación con 150 UI/día de FSHr se observó la presencia de 11-13 folículos en cada ovario entre 8-12mm de diámetro y estradiol plasmático de 2206 pg/ml. Tras discutir con la pareja los riesgos y las posibles opciones, se administró HCGr 250mcg y se procedió a la aspiración folicular 36 horas después. Se obtuvieron 24 ovocitos inmaduros. En este momento se inició la impregnación endometrial con valerianato de estradiol, 2 mg

cada 8 horas, y al día siguiente se añadió Progesterona vaginal micronizada, 200 mg, 3 veces al día. Tras los procesos de MIV-FIV/ICSI (16), fecundaron 12 de 13 ovocitos madurados in vitro. Se transfirieron dos embriones y se criopreservaron otros tres. Dos semanas después presentó beta- HCG= 212 UI/ml y la ecografía realizada a las 6 semanas de amenorrea confirmó la presencia de dos sacos gestacionales intrauterinos, con un embrión sólo en uno de ellos con embriocardio positivo. Se mantuvo el tratamiento con estroprogestágeno hasta la 11ª semana. El embarazo siguió un curso normal y finalizó con parto a término de una niña sana de 2540 gr.

## DISCUSIÓN

Las mujeres con SOP presentan un elevado riesgo de SHO. En FIV se han propuesto diferentes estrategias, incluyendo la cancelación del ciclo, evitando la administración de HCG. La recuperación de ovocitos inmaduros y su posterior maduración in Vitro (MIV) ofrece la posibilidad de completar el tratamiento y conseguir un embarazo sin exponer a las pacientes al riesgo de SHO. En el caso que nos ocupa, la paciente había realizado varios ciclos de estimulación anteriores, además de un ciclo de FIV, en los que se había observado respuesta lenta a la estimulación suave con gonadotropinas, con el lógico desgaste físico y emocional. Al plantear la posibilidad de FIV versus MIV, se explicaron las tasa de embarazo que actualmente proporcionan cada una de estas técnicas en pacientes con SOP (>50% versus 25%) (13). La pareja eligió inicialmente intentar nuevamente un ciclo de FIV, pero al discutir los hallazgos del primer control de monitorización de la respuesta y replantear nuevamente las opciones, se decantaron por reconvertir el ciclo de FIV en MIV. Las parejas que llevan un largo historial de fracaso reproductivo experimentan un elevado grado de ansiedad ante la posibilidad de cancelar el ciclo, aunque sea a costa de asumir ciertos riesgos. Es importante para los profesionales poder ofrecer una alternativa que no representa riesgo para la salud de la mujer, y evite el impacto negativo de la cancelación del ciclo. Al disponer del programa de MIV en el centro, se pudo plantear recurrir a la ROI/MIV.

Se sugirió por primera vez la posibilidad de conversión de un ciclo de FIV en MIV sin administrar HCG para evitar el riesgo en 1998 (14), aunque entonces los autores sólo describieron la evolución de los ovocitos inmaduros y plantearon su utilidad para investigación y aplicación clínica. Más recientemente se describió la conversión de ciclo de FIV en MIV, en

56 pacientes de alto riesgo de SHOS, tras estimulación con gonadotropinas durante un promedio de 7 días, y con administración de HCG con folículos entre 12-14 mm de diámetro, sin detectar SHO y con tasa de embarazo clínico del 46,4% por transferencia (15,17) observaron mayor potencial de maduración de los ovocitos tras impregnación con FSH en pacientes con SOP y ciclo irregular, aunque no administraban HCG. Mientras que otros autores observaron en pacientes con SOP resultados similares administrando 75 IU de FSHr durante 6 días, o no administrando FSH, seguidos de 10.000 IU de HCG, obteniendo en ciclos de MIV tasas de embarazo comparables (31,4% frente a 36,4% por transferencia embrionaria) (18). En nuestro programa, preferimos dar HCG porque obtenemos más ovocitos con una buena tasa de maduración y buenas tasas de embarazo, coincidiendo con otros autores (19). Se ha descrito la recuperación de ovocitos en metafase II (MII) tras la administración de HCG cuando el diámetro del folículo dominante alcanza 12-14 mm (20), aunque en el caso que se describe no se observaron ovocitos en MII, todos fueron inmaduros. Por otra parte, parece que no se produce la atresia de todos los ovocitos de los folículos no dominantes, puesto que ovocitos inmaduros procedentes de folículos no dominantes han sido madurados in Vitro, fecundados y originado embarazos a término (21,22).

Se recomienda especialmente la impregnación endometrial en los ciclos de MIV con estroprogestágeno, puesto que si no se ha realizado impregnación con gonadotropinas y se recuperan los ovocitos de los pequeños folículos antrales, no se forma folículo dominante ni cuerpo lúteo. En el presente caso, el grosor endometrial y los niveles previos a la HCG ya indicaban un buen desarrollo endometrial. En FIV se utiliza apoyo de la fase lútea de manera rutinaria, aunque no existe acuerdo sobre cuál es el mejor tratamiento. Teniendo en cuenta que se ha descrito la utilización de valerianato de estradiol y progesterona para mejorar la receptividad uterina en FIV (23), se decidió aplicar el mismo protocolo que en un ciclo típico de MIV (24).

El interés de presentar este caso es describir una aplicación adicional de esta técnica: la conversión de un ciclo de FIV con elevado riesgo de SHO en un ciclo de MIV, permite evitar la cancelación, y conseguir embarazo, ahorrando un considerable estrés a las pacientes, y proporcionando un recurso terapéutico adicional a los equipos de TRA, no descrito previamente (25).

Agradecimientos: este trabajo ha sido realizado bajo el auspicio de la Cátedra en Investigación de

Obstetricia y Ginecología del Institut Universitari Dexeus.

Declaración de conflicto de intereses: Ninguno de los autores tiene ningún conflicto de intereses que declarar.

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Delvigne A, Rozenberg S.:** Review of clinical course and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). *Hum.Reprod.Update* 2003 Jan-Feb;9(1):77-96.
2. **Delvigne A, Rozenberg S.:** Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. *Hum.Reprod.Update* 2002 Nov-Dec;8(6):559-577.
3. **Mathur R, Kailasam C, Jenkins J.:** Review of the evidence base of strategies to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum.Fertil.(Camb)* 2007 Jun;10(2):75-85.
4. **Engmann L, DiLuigi A, Schmidt D, Nulsen J, Maier D, Benadiva C.:** The use of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce oocyte maturation after cotreatment with GnRH antagonist in high-risk patients undergoing in vitro fertilization prevents the risk of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized controlled study. *Fertil.Steril.* 2008 Jan;89(1):84-91.
5. **Nelson SM, Yates RW, Lyall H, Jamieson M, Traynor I, Gaudoin M, et al.:** Anti-Mullerian hormone-based approach to controlled ovarian stimulation for assisted conception. *Hum.Reprod.* 2009 Apr;24(4):867-875.
6. **Zhu WJ, Li XM, Chen XM, Zhang L.:** Follicular aspiration during the selection phase prevents severe ovarian hyperstimulation in patients with polycystic ovary syndrome who are undergoing in vitro fertilization. *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.* 2005 Sep 1;122(1):79-84.
7. **Garcia-Velasco JA, Isaza V, Quea G, Pellicer A.:** Coasting for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: much ado about nothing? *Fertil.Steril.* 2006 Mar;85(3):547-554.
8. **Gustofson RL, Segars JH, Larsen FW.:** Ganirelix acetate causes a rapid reduction in estradiol levels without adversely affecting oocyte maturation in women pretreated with leuprolide acetate who are at risk of ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum.Reprod.* 2006 Nov;21(11):2830-2837.
9. **Itskovitz-Eldor J, Kol S, Mannaerts B.:** Use of a single bolus of GnRH agonist triptorelin to trigger ovulation after GnRH antagonist ganirelix treatment in women undergoing ovarian stimulation for assisted reproduction, with special reference to the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: preliminary report: short communication. *Hum.Reprod.* 2000 Sep;15(9):1965-1968.
10. **Griesinger G, von Otte S, Schroer A, Ludwig AK, Diedrich K, Al-Hasani S, et al.:** Elective cryopreservation of all pronuclear oocytes after GnRH agonist triggering of final oocyte maturation in patients at risk of developing OHSS: a prospective, observational proof-of-concept study. *Hum.Reprod.* 2007 May;22(5):1348-1352.
11. **Alvarez C, Alonso-Muriel I, Garcia G, Crespo J, Bellver J, Simon C, et al.:** Implantation is apparently unaffected by the dopamine agonist Cabergoline when administered to prevent ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing assisted reproduction treatment: a pilot study. *Hum.Reprod.* 2007 Dec;22(12):3210-3214.
12. **Trounson A, Wood C, Kausche A.:** In vitro maturation and the fertilization and developmental competence of oocytes recovered from untreated polycystic ovarian patients. *Fertil.Steril.* 1994 Aug;62(2):353-362.
13. **Tur R, Martínez F, Arroyo G, Carreras O, Belil I, Coroleu B, et al.:** Estado actual de la maduración in vitro (MIV). *Rev. Iberoamer. Fertil.* 2007;24:113-122.
14. **Coskun S, Jaroudi KA, Hollanders JM, Atared AM, Roca GL.:** Recovery and maturation of immature oocytes in patients at risk for ovarian hyperstimulation syndrome. *J.Assist.Reprod.Genet.* 1998 Jul;15(6):372-377.
15. **Lim K, Lee W, Lim J.:** IVM after interruption of COH for the prevention of OHSS. *Fertil.Steril.* 2005;84:S84 - S85.
16. **Arroyo G, Belil I, Martínez F, Tur R, Carreras O, Boada M, et al.:** Primer nacimiento en España después de la transferencia de embriones procedentes de ovocitos madurados in Vitro. *Rev. Iberoamer. Fertil.* 2007;24:125-130.
17. **Mikkelsen S, Ilkjaer S, Brennum J, Borbjerg FM, Dahl JB.:** The effect of naloxone on ketamine-induced effects on hyperalgesia and ketamine-induced side effects in humans. *Anesthesiology* 1999 Jun;90(6):1539-1545.
18. **Lin YH, Hwang JL, Huang LW, Mu SC, Seow KM, Chung J, et al.:** Combination of FSH priming and hCG priming for in-vitro maturation of human oocytes. *Hum.Reprod.* 2003 Aug;18(8):1632-1636.
19. **Chian RC, Buckett WM, Tan SL.:** In-vitro maturation of human oocytes. *Reprod.Biomed.Online* 2004 Feb;8(2):148-166.
20. **Son WY, Yoon SH, Lim JH.:** Effect of gonadotrophin priming on in-vitro maturation of oocytes collected from women at risk of OHSS. *Reprod.Biomed.Online* 2006 Sep;13(3):340-348.

21. **Thornton MH, Francis MM, Paulson RJ.:** Immature oocyte retrieval: lessons from unstimulated IVF cycles. *Fertil.Steril.* 1998 Oct;70(4):647-650.
22. **Lim JH, Yang SH, Chian RC.:** New alternative to infertility treatment for women without ovarian stimulation. *Reprod.Biomed.Online* 2007 May;14(5):547-549.
23. **Pritts EA, Atwood AK.:** Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. *Hum.Reprod.* 2002 Sep;17(9):2287-2299.
24. **Martinez F, Tur R, Belil I, Arroyo G, Boada M, Coroleu B.:** Primeros embarazos del programa de maduración in vitro del I.U. *Dexeus. Rev. Iberoamer. Fertil.* 2006:196-197.
25. **Humaidan P, Denmark J, Papanikolaou G.:** Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. *Fertil Steril*, 2010, in press