

Reunión científica mensual de SAMeR

27/06/2013

Gabriel Fiszbajn

CEGYR.

Reproducción 2013;28:90-95

El jueves 27 de junio de 2013 se realizó la tercera reunión científica de SAMeR, en la Fundación Cassará, Avenida de Mayo 1190. Dicho encuentro fue organizado por el Capítulo de Fertilización Asistida de SAMeR. El tema abordado fue: "Manejo de la paciente pobre respondedora".

Evaluación de la reserva ovárica

Marcos Horton

PREGNA Medicina Reproductiva.

La evaluación de la reserva ovárica es un paso fundamental en el manejo actual del diagnóstico de la infertilidad, ya que permite tener una información vital para el correcto asesoramiento de una mujer o una pareja.

En la actualidad, nos ayuda a brindar un correcto asesoramiento reproductivo en mujeres que quieren eventualmente postergar su maternidad y podrían tomar decisiones como el congelamiento de ovocitos, y nos ayuda a predecir la respuesta ovárica en una mujer que va a realizar un tratamiento de reproducción asistida, mejorando sensiblemente la eficacia y seguridad de estos procedimientos.

Una reserva ovárica disminuida refleja no sólo una reducción en el número de folículos antrales disponibles, sino que también suele estar acompañada de un compromiso funcional de las gametas, ya que varios estudios han demostrado una asociación entre baja reserva

y aneuploidía ovocitaria. Esto se manifiesta en una menor fecundabilidad, falla de implantación y un mayor número de abortos, aunque no debe relacionarse una baja reserva ovárica como un sinónimo de infertilidad, ya que puede presentarse como un fenómeno biológico en una paciente por lo demás fértil.

Los marcadores de reserva ovárica disponibles a la fecha pueden clasificarse en tres grupos:

1. Clínicos: El principal y más utilizado es la edad.
2. Laboratorios: FSH – LH - E2 – y hormona antimulleriana.
3. Ecográficos: El recuento folicular antral y la volumetría ovárica.

La edad como factor único es el principal determinante de resultados en reproducción asistida, como lo demuestran todos los registros de base de datos de tratamientos, tanto nacionales (RAFA) como regionales (REDLARA) e internacionales (ICMART). Otros datos clínicos muy importantes son las características del ritmo menstrual, y sus variaciones recientes, ya que uno de los primeros signos de reserva ovárica disminuida puede ser el acortamiento de ciclos, que debe ser interrogado exhaustivamente.

FSH basal: La determinación basal (en día 2-3 del ciclo) de FSH tiene buena especificidad para predecir una baja respuesta a la estimulación cuando está elevada, pero no es adecuadamente sensible para su uso clínico en el rango normal, y no predice hiper-respuesta. Además, la FSH debe ser evaluada en combi-

Correspondencia: Gabriel Fiszbajn
E-mail: fiszbajn@cegyr.com

nación con otras hormonas (E2-LH), es un marcador indirecto del *pool* folicular, actúa en la fase gonadotrofina-dependiente de la foliculogénesis y no representa el *pool* folicular primordial. Diversos autores han mostrado mejor especificidad del método cuando la FSH se interpreta en combinación con el valor de LH (la relación FSH/LH no debe ser superior a 2:1, según otros autores 3:1). Por otro lado, el valor basal de estradiol *per se*, si está por encima de 35-50 pg/mL, puede indicar baja reserva ovárica y puede determinar una baja de FSH que derive en un falso negativo. Una excepción puede ser el caso de la poliquistosis ovárica, donde es frecuente ver estradiolos basales elevados, pero, sin embargo, las gonadotrofinas van a estar en valores normales o incluso con inversiones de la relación FSH/LH.

La inhibina B ha demostrado tener problemas de variabilidad e inconsistencias entre determinaciones y ha perdido interés clínico.

AMH: Es la determinación de mayor valor clínico predictivo, es un marcador directo del *pool* folicular, tiene baja variabilidad del ensayo (ELISA de 2^{da} generación), y los niveles de corte para baja respuesta van de 0,2 a 0,7 ng/mL.

El recuento folicular antral tiene igual valor predictivo que la AMH y mayor que la volumetría ovárica.

Estimulación de la ovulación en las pacientes bajas respondedoras

Guillermo Terrado

PREGNA Medicina Reproductiva.

Las pacientes bajas respondedoras a la estimulación ovulatoria constituyen una situación a la que debemos enfrentarnos todos los días en la práctica clínica.

En la literatura se estima que la incidencia de este problema oscila entre el 9 y el 24% (Surrey, FS 2011).

La principal dificultad para su correcto abordaje consiste en *la falta de uniformidad en el diagnóstico*. De tal manera, en la literatura se suelen catalogar como pacientes bajas respondedoras a aquellas con un determinado número de ovocitos recuperados en la aspiración folicular (de 3 a 6), a las que tienen menos de 3 folículos al día de la descarga con hCG, las que fallan en 2 o más ciclos de FIV previos, las que tienen bajos niveles de estradiol sérico al final del estímulo, o las que tienen un bajo número de embriones para transferir (Kyrou, FS 2008). Las cientos de publicaciones referidas al tema tienen diversos criterios de inclusión para definir a este grupo de pacientes, lo que imposibilita hacer una comparación válida de los resultados.

Esto motivó una reunión de consenso de expertos de ESHRE en la ciudad de Bologna en 2011, con la intención de definir qué significa que una paciente sea una pobre o baja respondedora a la estimulación ovárica (HumRep 2011;26 (7):1616-1624).

Para establecer que una paciente es una pobre respondedora, de acuerdo a los *criterios de Bologna*, se deben constatar al menos 2 de los siguientes 3 criterios:

1. Edad materna avanzada (≥ 40 años) u otro factor de riesgo en la historia clínica (por ejemplo, una cirugía ovárica previa).
2. Un ciclo previo para FIV con ≤ 3 ovocitos capturados.
3. Un *test* de reserva ovárica anormal (por ejemplo, un bajo recuento de folículos antrales o un bajo nivel de hormona antimülleriana sérica).

Al unificar criterios diagnósticos se podrá en el futuro establecer comparaciones entre los distintos estudios que abordan este tema.

Otro aspecto importante a tener en cuenta

ta es que difícilmente podamos comparar los resultados de 2 pacientes bajas respondedoras de diferente grupo etario. Sabemos que a los 40 años la mayoría de las mujeres tienen aproximadamente un 70% de ovocitos aneuploides. Las mujeres más jóvenes, en cambio, presentarán alteraciones cuantitativas, pero no cualitativas, en la producción de ovocitos, aun aquellas con FSH elevada o un bajo número de folículos antrales.

En 2009 presentamos en el Congreso Argentino de SAMeR los resultados de *PREGNA Medicina Reproductiva* donde comparáramos la *performance* en pacientes jóvenes con ≤ 5 o > 5 ovocitos recuperados para FIV. Si bien el número de los mismos fue diferente, no hubo diferencias significativas en la tasa de embarazo.

En la literatura también existen reportes que postulan que las pacientes bajas respondedoras no constituyen un grupo uniforme, y que los resultados en pacientes con una baja respuesta “inesperada” son mejores que aquellas con una baja respuesta predecible por los estudios previos (HumRep Update 2012;18(1):1-11).

Al momento no existe en la literatura un metanálisis que permita comparar diferentes ensayos clínicos controlados que determinen la mejoría de un esquema de estimulación sobre otro (FertStert 2009;91:749-766).

Si bien pueden plantearse diferentes estrategias, las más comunes consisten en:

1. Cambiar el tipo de inductor:
 - a. Agonistas vs antagonistas de GnRH.
 - b. Utilización de rFSH sola vs combinada con rLH.
 - c. rFSH vs hMG.
 - d. Uso de hMG sola.
 - e. Clomifeno vs gonadotrofinas.
 - f. Inhibidores de la aromatasa.
2. Cambiar el esquema de inducción:
 - a. Supresión larga vs flare up.

- b. Microflare.
- c. Antagonistas en fase lútea.
3. Utilización medicación adyuvante:
 - a. Estrógenos en fase lútea previa (priming).
 - b. DHEA.
 - c. Hormona de crecimiento.
4. Cambiar la estrategia:
 - a. Ciclo “natural”.
 - b. “Acumulación” de ovocitos.

La mayoría de los metanálisis publicados a la fecha no tienen el poder suficiente para determinar la superioridad de una estrategia sobre otra, y casi todos coinciden en la necesidad de realizar más ensayos clínicos aleatorizados para establecer conclusiones valederas.

Como conclusión de la presentación podríamos decir que:

1. No existe protocolo ni droga “mágica” que funcione en todas las bajas respondedoras.
2. La mayoría de los estudios retrospectivos publicados que comparan un protocolo nuevo vs uno viejo concluye que el nuevo es mejor.
3. La mayoría de los ensayos clínicos aleatorizados, comparando 2 protocolos, no muestran diferencias significativas.
4. La mayoría de las pacientes terminarán probando más de un protocolo antes de pasar a un programa de ovodonación.
5. Debemos destacar la necesidad de hacer medicina preventiva, enfatizando la importancia de la edad en la reserva ovárica.
6. En la práctica diaria deberíamos ser capaces de reconocer una insuficiencia ovárica antes de que sea tarde (acortamiento de los ciclos, disminución del recuento de folículos antrales, elevación de los niveles de FSH basales, edad > 37 años, etc).
7. Los médicos debemos familiarizarnos con las distintas opciones de tratamiento para estas pacientes tan difíciles que constituyen todo un desafío.

Manejo de laboratorio y resultados en pobres respondedoras

Mariano Lavolpe

CEGYR.

Se estima que entre el 9 y el 24% de los pacientes que realizan tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad corresponden a la categoría de “pobres respondedoras”.¹ Si bien no existe un consenso en la literatura en la definición de este grupo de pacientes, generalmente se suele considerar aquellas pacientes con menos de 5 oocitos metafase II (MII), FSH en día 3 del ciclo \leq 10 UI y menores a 39 años.

Existen diferentes protocolos de estimulación ovárica para este grupo de pacientes, pero en general los resultados reproductivos que se obtienen suelen ser inferiores a los esperados. El grupo de Nichi y col reportaron una tasa de embarazo clínico de 29% y de implantación de 16%.² Por otra parte, el grupo de Galey-Fontaine y col reportaron una tasa de embarazo clínico por transferencia de 22% y de 7,5% en pacientes con 36 años o menos y en mayores, respectivamente.³ Además, demostraron que en aquellas pacientes con FSH normal y elevado fue de 20% y 7%, respectivamente. En otras palabras, las pacientes pobres respondedoras jóvenes con FSH normal tienen mejores resultados que aquellas con edad reproductiva avanzada y FSH elevada. Sin embargo, la tasa de embarazo en el primer grupo es inferior a lo deseado (24% aproximadamente).

Dichos resultados podrían ser explicados por un proceso denominado “envejecimiento” o comúnmente denominado “*aging*”, el cual no se encuentra relacionado con la edad de la paciente. Es un proceso por el cual se produce la pérdida del balance metabólico, conduciendo a la disminución de las funciones principales debido a la acumulación de daño en las principales macromoléculas.⁴

Durante el desarrollo folicular varios tipos de agentes pueden ir produciendo paulatinamente diferentes niveles de daño a nivel fisiológico. Esto lleva a alteraciones en el metabolismo, desregulación del crecimiento del folículo, un incorrecto almacenamiento de moléculas y enzimas que componen los mecanismos de defensa antioxidantes. Si el nivel de daño oxidativo es elevado, la maduración del oocito va a estar perturbada.⁵

En el laboratorio, las alteraciones producidas por los efectos del estrés oxidativo pueden manifestarse en cambios a nivel morfológico en los oocitos tales como:⁶

- Cambios en las microvellosidades de la membrana plasmática.
- Zona pelúcida de mayor tamaño y dura.
- Espacio perivitelino aumentado.
- Alteraciones en la migración de los gránulos corticales.
- Extrusión temprana de los gránulos corticales.
- Alteraciones en la placa metafásica.
- Cambios en la distribución de los cromosomas.
- Cuerpo polar desalineado de la placa metafásica o degenerado.
- Citoplasma granulado.

Dichas alteraciones morfológicas podrían deberse fundamentalmente a deficiencias a nivel mitocondrial. Dichas organelas tienen como función producir ATP (fuente de energía) como así también mantener y regular los niveles de óxido-reducción celular. En otras palabras, son las encargadas de regular los niveles de estrés oxidativo. Es por esto que el número de mitocondrias aumenta y el color de las mismas es más oscuro (observadas con microscopía electrónica de transmisión).^{7,8}

En estos casos pueden aplicarse terapéuticas para solucionar y disminuir los niveles de estrés oxidativo, o bien aplicar métodos

paliativos a los problemas mencionados anteriormente. Entre los primeros se encuentran los protocolos de estimulación ovárica personalizada (a los cuales no haré mención) y los cambios de hábitos de la paciente. Como métodos paliativos podemos citar: la realización de ICSI en lugar de FIV, realizar *assisted hatching*, acumulación de oocitos y el uso de antioxidantes en el medio de cultivo.

Según estudios realizados en modelos animales, ciertos hábitos como la disminución del peso corporal, mantener una dieta balanceada y rica en antioxidantes como así también evitar el consumo de alcohol, tabaco o sedentarismo disminuyen los niveles de marcadores de estrés oxidativo.⁹

Debido a la posibilidad de que se produzcan alteraciones en la zona pelúcida, en la placa metafásica y en los gránulos corticales algunos investigadores sostienen la necesidad de realizar ICSI en lugar de FIV.¹⁰ Sin embargo, dichos resultados son cuestionados por otros.¹¹

Otra medida alternativa para evitar las consecuencias del endurecimiento de la zona pelúcida es la realización del *assisted hatching*.¹²

El grupo de Cobos y colaboradores propone como estrategia para este grupo de pacientes realizar al menos 3 ciclos de estimulación ovárica criopreservando los oocitos.¹³ Luego, descongelar la totalidad de los mismos para ser inyectados. Según lo reportado, esta metodología permitiría disminuir la tasa de cancelación de transferencia como así también aumentar la tasa de nacido vivo por paciente. Si bien los resultados son alentadores, las críticas sobre el procedimiento abarcan cuestiones económicas como así también científicas ya que el mismo no solo brindaría una solución al problema sino que maneja cuestiones relacionadas con probabilidades.

Finalmente una alternativa utilizada en modelos animales es el uso de antioxidantes en el medio de cultivo embrionario. Entre ellos está el uso de la coenzima Q10 (aceptor

final de electrones en la cadena respiratoria celular)¹⁴ como así también la vitamina E y glutatión peroxidasa.¹⁵ De todos modos, hasta el momento no se ha reportado su uso en humanos.

En resumen, hasta el momento los resultados obtenidos en pacientes bajas respondedoras no son los deseados. Dichos resultados estarían dados por alteraciones en la capacidad del oocito de regular los niveles de estrés oxidativo proporcionados por el ambiente en el cual se desarrolla. Si bien se encuentran publicadas diferentes estrategias, hasta el momento ninguna pudo demostrar un aumento significativo en la tasa de embarazo clínico.

Referencias

1. Keay SD, Liversedge NH, Mathur RS, Jenkins JM. Assisted conception following poor ovarian response to gonadotrophin stimulation. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:521-527.
2. Nichi M, Figueira RCS, de Almeida Ferreira Braga DP, Souza Setti A, Iaconelli Jr A, Borges Jr E. Decreased fertility in poor responder women is not related to oocyte morphological status. *Arch Med Sci* 2011;7(2):315-320.
3. Galey-Fontaine J, Cédric-Durnerin I, Chaibi R, Massin N, Hugues J. Age and ovarian reserve are distinct predictive factors of cycle outcome in low responders. *Reproductive Biomedicine Online* 2005;10(1):94-99.
4. Tatone C, Amicarelli F. The aging ovary-the poor granulosa cells. *Fertil Steril* 2013;99(1):12-17.
5. Tatone C, Amicarelli F, Carbone MC, Monteleone P, Caserta D, Marci R, Giovanni Artini P, Piomboni P, Focarelli R. Cellular and molecular aspects of ovarian follicle ageing. *Hum Reprod Update* 2008;14(2):131-142.
6. Miao Y, Kikuchi K, Sun Q, Schatten H. Oocyte aging: cellular and molecular changes, developmental potential and reversal possibility. *Hum Reprod Update* 2009;15(5):573-585.
7. Bentov Y, Casper RF. The aging oocyte-can mitochondrial function be improved? *Fertil Steril* 2013;99(1):18-22.
8. Bentov Y, Yavorska T, Esfandiari N, Jurisicova A, Casper RF. The contribution of mitochondrial function to reproductive aging. *J Assist Reprod Genet* 2011;28:773-783.

9. Igosheva N, Abramov AY, Poston L, Eckert JJ, Fleming TP, Duchon MR. Plos One 2010;5:e10074.
10. Maman E, Geva LL, Yerushalmi G, Baum M, Dor J, Hourvitz A. ICSI increases ongoing pregnancy rates in patients with poor response cycle: multivariate analysis of 2819 cycles. Reproductive Biomedicine Online 2012;25:635-641.
11. Luna M, Bigelow C, Duke M, Ruman J, Sandler B, Grunfeld L, Copperman AB. Should ICSI be recommended routinely in patients with four or fewer oocytes retrieved? J Assist Reprod Genet 2011;28:911-915.
12. Marinakis G, Nikolaou D. What is the role of assisted reproduction technology in the management of age-related infertility? Hum Fertil 2011;14(1):8-15.
13. Cobo A, Garrido N, Crespo J, José R, Pellicer A. Accumulation of oocytes: a new strategy for managing low-responder patients. Reproductive Online 2012;24:424-432.
14. Gendelman M, Roth Z. Incorporation of coenzyme Q10 into bovine oocytes improves mitochondrial features and alleviates the effects of summer thermal stress on developmental competence. Biol Reprod 2012;87(5):188.
15. Khalil WA, Marei WF, Khalid M. Protective effects of antioxidants on linoleic acid-treated bovine oocytes during maturation and subsequent embryo development. Theriogenology 2013; 80(2):161-168.



HALITUS
INSTITUTO MÉDICO
"En el inicio de la vida y después..."
Dir. Méd. Dr. R. Sergio Pasqualini

"En el inicio de la vida y después..."

» DEPARTAMENTOS MÈDICOS

GINECOLOGÍA | OBSTETRICIA | ESTERILIDAD Y TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA | LABORATORIO ESPECIALIZADO EN REPRODUCCIÓN ASISTIDA
DIAGNÓSTICO GENÉTICO DE PREIMPLANTACIÓN - DGP- | HEMATOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN | PATOLOGÍA MAMARIA
PATOLOGÍA CERVICAL | GINECOLOGÍA INFANTO JUVENIL Y PROCREACIÓN RESPONSABLE | UROGINECOLOGÍA | ENDOSCOPIA GINECOLÓGICA
DISFUNCIONES SEXUALES FEMENINAS | DISFUNCIONES SEXUALES MASCULINAS | ANDROLOGÍA | UROLOGÍA | GENÉTICA | NUTRICIÓN
EMBOLIZACIÓN Y TERAPÉUTICA ENDOVASCULAR | PSICOLOGÍA | ECOGRAFÍA, ECODOPPLER Y ECOGRAFÍA 4D
CLIMATERIO, MENOPAUSIA Y OSTEOPOROSIS | DERMATOLOGÍA Y ESTÉTICA

| WWW.HALITUS.COM | 5273-2000 CONTACT CENTER | MARCELO T. DE ALVEAR 2084 - CP1122 - Bs As - ARGENTINA |

◆ **ACTIVIDADES CIENTÍFICAS DE SAMeR**

• **CURSOS SAMER 2014**

(AUDITORIA SAMER, TUCUMÁN 1613 - PISO 6^{TO} C Y D. CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES).

Inicio: abril 2014

- Curso on line Bianual de Medicina Reproductiva
- Curso Anual on line de Biología de la Reproducción
- Curso Anual on line de Psicología aplicada a Medicina Reproductiva
- Curso Anual de Cirugía Endoscópica Ginecológica
- Curso de Instrumentadoras y enfermeras

• **POSGRADO EN CIRUGÍA REPRODUCTIVA 2014**

Programa de formación de cirujanos endoscopistas

Inicio: Junio de 2014

Modalidad: Anual, cada profesional interesado deberá presentar los siguientes requisitos a info@samer.org.ar para ingresar al concurso a través del cual podrán optar por el tutor deseado.

- *Curriculum Vitae*.
- Residencia completa en ginecología.
- 3 cartas de recomendación.
- Presentarse y aprobar la entrevista personal.

• **REUNIONES CIENTÍFICAS MENSUALES SAMeR 2014**

- Abril – conjunta con la Sociedad Argentina de Andrología
- Mayo – Preservación de Fertilidad
- Junio - Imágenes en reproducción
- Agosto – conjunta Biología de la Reproducción con Sociedad Argentina de Biología
- Septiembre: Premio estímulo
- Octubre: Premio Cirugía mejor video
- Noviembre: Congreso Argentino conjunto con IFFS

• **JORNADAS REGIONALES SAMER 2014**

- Mayo: Paraná - Entre Ríos
- Agosto: Neuquen
- Septiembre: Cuyo
- Octubre: Tucumán

• **CONGRESOS/SIMPOSIOS 2014**

IFFS SAMER 2014

11 al 15 de noviembre de 2014

Hilton Hotel Buenos Aires



XVI Argentine Congress on Reproductive Medicine International Joint Meeting IFFS-SAMeR

11-14 November 2014. Buenos Aires, Argentina.

VENUE

HILTON HOTEL PUERTO MADERO . Av. Macacha Guemes 351, Buenos Aires.

INVITED SPEAKERS

SAMeR

Jamie Grifo USA
Joseph Conaghan USA
David Albertini USA
Carlos Sueldo USA

IFFS

Joe Leigh Simpson USA
Basil Tarlatzis Greece
Paul Devroey Belgium
Richard Kennedy UK

TOPICS

- Assisted Reproduction ● Genetics and Reproduction
 - Birth Defects and ART ● Oncofertility
- IFFS Educational Course: How to prepare a Research Project and submit a Publication.

SAMeR 2014 Congress President: Dr. Sebastián Gogorza

SAMeR Executive Committee 2013-2014

President: Dr. Sebastián Gogorza
Vicepresident: Dr. A. Gustavo Martínez
Secretary: Dr. Martín Vilela
Pro-Secretary: Dr. Guillermo Terrado
Treasurer: Dr. Gustavo Botti
Pro-Treasurer: Dr. Gustavo Estofan)

International Coordinators: Dr. Carlos Sueldo
Dr. Marcos Horton

Secretaries: Lic. Cristian Alvarez Sedó
Lic. Gabriela Arenas
Dra. Marcela Irigoyen

SAMeR Scientific Committee

President: Dr. Sergio Papier

Members: Dr. Jorge Blaquier
Dr. Claudio Chillik
Dr. Sebastián Gogorza
Dr. Daniel Estofan
Dr. Marcos Horton
Dr. Stella Lancuba
Dr. A. Gustavo Martínez
Dr. Antonio Martínez
Dr. Carlos Morente
Dr. Gastón Rey Valzacchi
Dr. Carlos Sueldo

*Precongress Courses
Coordinators:* Dr. Guillermo Terrado
Dra. Adriana Grabia

Abstracts Coordinator: Dr. Stella Lancuba
Dr. A. Gustavo Martínez

Abstracts Reviewers: Dr. Cristian Álvarez Sedó
Lic. Gabriela Arenas
Dra. Silvia Ciarmatori
Dra. Gabriela Galante
Dr. Sebastián Gogorza
Dr. Marcos Horton
Dra. Marcela Irigoyen
Lic. Alicia Pené
Dr. Gastón Rey Valzacchi
Dr. Guillermo Terrado

IFFS Scientific Committee

Members: Dr. Joe Leigh Simpson
Dr. Paul Devroey
Dr. Basil Tarlatzis
Dr. Richard Kennedy
Dra. Ester Polak de Fried

*Dr. Figueroa Casas
Awards Jury:* Dr. Jorge Blaquier
Dr. Claudio Chillik
Dr. Marcos Horton
Dr. Martín Vilela



*Afiliada a: International Federation
of Fertility Societies (IFFS)*

www.samer.org.ar | info@samer.org.ar |  Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva

Phone: (5411) 4371-2257 / 2358

