

## IV Reunión científica SAMeR 2015 25/06/2015

Reproducción 2015;30:108-114

El jueves 25 de junio de 2015, se realizó la cuarta reunión científica de SAMeR, en la Fundación Cassará, Avenida de Mayo 1190.

Dicho encuentro abordó el simposio SAMER - SAEGRE, "Endocrinología de la reproducción".

### Obesidad y reproducción

Guillermo Terrado

PREGNA Medicina Reproductiva

Hace años que se conoce que la obesidad tiene un efecto negativo en la fecundidad y la fertilidad. Las mujeres obesas tienen 3 veces más riesgo de sufrir infertilidad que las mujeres con índice de masa corporal (IMC) normal.

Esto se observa tanto en ciclos naturales como en ciclos de fertilización asistida (FA). Rich-Edwards publicó, ya en el año 1994, un análisis multivariado en el que mostró el riesgo de infertilidad para cada categoría de IMC. A manera de ejemplo, para las pacientes con IMC entre 30-32, el riesgo de infertilidad es de 2,7.

Otro trabajo del 2004 concluye que un IMC > 25 se correlacionó con mayor tiempo para lograr el embarazo. Incluso, se halló que por cada unidad de aumento del IMC > 29, la probabilidad de embarazo se reduce en un 5% (similar a 1 año de edad).

La obesidad también se asocia a mayores tasas de aborto, ya sea en embarazos espontáneos o aquellos logrados con inducción de ovulación o en FA.

En 2007 un meta-análisis sobre aborto en ART mostró aumento de abortos mayor al 50% en obesas sometidas a FIV/ICSI: OR 1,53 (IC95 1,27-1,84).

Además, tiene un impacto negativo sobre el control del ciclo menstrual, la ovulación y el desarrollo del endometrio a través de mecanismos directos e indirectos. El tejido adiposo produce y metaboliza esteroides, y convierte andrógenos en estrógenos por acción de la enzima aromatasa.

Hay una disminución de proteínas transportadoras, lo cual conduce a un aumento del *pool* de esteroides libres, biológicamente activos.

La obesidad central se asocia a un aumento en los niveles de insulina. Esto produce, a nivel hepático, una disminución de la síntesis hepática de SHBG, y a nivel ovárico, un aumento de la síntesis de testosterona. El hiperandrogenismo resultante es causa de oligoanovulación y otras disfunciones ovulatorias.

La insulina actúa:

- En el ovario a través de receptores propios y los de IGF-1, estimulando la esteroideogénesis y potenciando la acción de la LH.
  - En la hipófisis aumentando la sensibilidad al GnRH.
  - En el hígado inhibiendo la síntesis de SHBG.
- En obesas con síndrome de ovario poliquístico, la pérdida de peso de  $\geq 5\%$  favorece la disminución de la hiperinsulinemia e IGF, el aumento de SHBG y la regularización de los ciclos menstruales.

La leptina es una proteína secretada en forma pulsátil por los adipocitos:

- Su secreción aumenta con la ingesta y disminuye en el ayuno.
- Induce reducción del apetito actuando sobre el hipotálamo.
- Tiene funciones metabólicas y reproductivas.
- A nivel periférico su acción sobre la glucosa es antagonista a la insulina.
- A nivel central desregula la secreción del GnRh por lo que en concentraciones normales tiene efectos inhibitorios sobre el eje HHO, mientras que inhibe la foliculogénesis cuando está elevada (por ejemplo, obesidad).

### Obesidad y ovocito

Varios grupos postulan la influencia del sobrepeso y la obesidad sobre la calidad y/o madurez del ovocito.

Dokras y col publicaron en el año 2006 un trabajo retrospectivo en el que evaluaron pacientes obesas versus controles con normopeso sometidas a FIV. Encontraron que, a igual cantidad de folículos al momento de la punción, la cantidad de óvulos MII recuperados era menor en obesas que en los controles.

Otro trabajo del 2008 de Esinler y Bozdog, en el que se evaluaron pacientes obesas que realizaban ICSI, mostró que se requieren mayores dosis totales de gonadotrofinas para la estimulación y se obtuvieron menor cantidad de ovocitos MII. Se sugiere que la menor concentración de hCG intrafolicular en obesas podría ser la causa de una menor recuperación de ovocitos MII.

La tasa de fertilización suele reflejar la calidad ovocitaria. Un trabajo del 2001 de Salha y col, analizando una cohorte prospectiva de 50 pacientes con sobrepeso (IMC > 26) y 50 controles con normopeso (IMC 18-25), mostró que la tasa de fertilización fue significativamente menor en las primeras (46,2 vs. 61,3%,  $p < 0,05$ ).

Otro trabajo prospectivo del año 2005 (Van Swieten y col) en el que se estudiaron 162 pacientes, observó que las obesas tuvieron una tasa de fertilización 45% menor que los controles. No está claro cuál es la causa de estas observaciones. Incluso, algunos autores sugieren la mala calidad ovular podría ser responsable del aumento en la tasas de aborto observada en obesas.

### Obesidad y endometrio

Existen resultados contradictorios en los estudios que intentan definir la influencia de la obesidad sobre el endometrio. El modelo de ovodonación es el mejor para discriminar los efectos de la obesidad sobre el ovocito/embrión y la receptividad endometrial.

Un trabajo retrospectivo del año 2007, con regresión lineal en 2.656 ciclos de ovodonación para ver el efecto de la obesidad en receptoras, mostró que en pacientes receptoras con IMC mayor de 30, la tasa de embarazo fue menor que aquellas con IMC menor. Sin embargo, la tasa de implantación fue similar en los grupos. Diferentes estudios muestran que los efectos de la obesidad sobre la implantación presentan resultados inconsistentes, ya que algunos reportan una reducción en mujeres obesas (Loveland 2001, Nichols 2003, Bellver 2010), mientras que otros no lo relacionan (Fedorcsak 2004, Dechaud 2006, Dokras 2006).

El endometrio podría jugar un rol, aunque el ovocito parecería ser el factor con mayor influencia.

### Obesidad y el embrión

Los hallazgos que relacionan calidad embrionaria y obesidad son inconsistentes.

Algunos autores reportan menor calidad embrionaria en obesas, pero esto no ha sido confirmado por todos.

En 2007 un trabajo retrospectivo en 426 FIV/ICSI en < 35 años, mostró que las obesas tuvieron menor calidad embrionaria y menos embriones criopreservados. En las >35 años los resultados fueron iguales en todos los grupos, independientemente del IMC.

Un trabajo del 2008 mostró que pacientes obesas que realizaron ICSI obtuvieron igual calidad embrionaria en los diferentes IMC, pero se observó una menor cantidad de embriones excedentes para criopreservar en sobrepeso (15%) y obesas (10,7%) comparadas con IMC normal (22,7%).

Una explicación tentativa es que, como las obesas requieren mayores dosis de gonadotrofinas para ser estimuladas, esto podría alterar la calidad del ovocito/embrión, deteriorando así el desarrollo embrionario y su implantación.

### Obesidad y poliquistosis ovárica (PQO)

La obesidad y el sobrepeso se asocia frecuentemente a la PQO (38-66%). Las pacientes con PQO obesas suelen tener un fenotipo más severo.

Se han identificado una serie de factores que podrían tener un impacto negativo en las pacientes con PQO obesas, como por ejemplo:

- Aumento de niveles de andrógenos.
- Disminución de SHBG.
- Ciclos menstruales alterados.
- Aumento de prevalencia de oligo/anovulación.
- Aumento de insulinoresistencia.

Todo esto se refleja en la mayor tasa de baja respuesta durante la estimulación ovárica, en un aumento de cancelación de ciclos (OR 1,86; 95% CI 1,13-3,06), a una tasa de ovulación reducida (OR 0,44; 95% CI 0,31-0,61), a una reducción de ciclos exitosos post técnicas de fertilización asistida y a un aumento riesgo de aborto (OR 3,05, 95% CI 1,45-6,44).

### Obesidad y de fertilización asistida

La mayoría de los estudios sugieren que la obesidad tiene un efecto deletéreo sobre los resultados de FIV. Además de requerir estimulaciones ováricas más prolongadas y mayores dosis de gonadotrofinas, con frecuencia se observa aumento de la asincronía folicular durante la estimulación y un aumento de cancelación de ciclos, generalmente por baja respuesta ovárica. También se ha descrito una reducción relativa en la recuperación de ovocitos metafase II y una reducción en el nº de embriones de buena calidad disponibles para la criopreservación.

Numerosos trabajos concluyen que la tasa de nacido vivo en mujeres obesas que realizan FIV también es menor, ya que muestran baja tasa de implantación, menor tasa de embarazo, aumento en la tasa de aborto y aumento de complicaciones obstétricas.

Los cambios de peso influyen en los resultados de FIV: el aumento de 1 unidad en IMC reduce la chance de embarazo en 0,84, mientras que la disminución de 1 unidad en IMC aumenta la chance en 1,19.

### Fertilidad después de la pérdida de peso

La pérdida de peso mejora la función reproductiva. Este objetivo se logra a través de cambios en estilo de vida, dieta y ejercicio.

Las guías del *Royal College* recomiendan diferir el tratamiento hasta que el IMC sea < 35; es preferible que sea < 30.

En los casos de cirugía bariátrica, se desaconseja el embarazo durante el período de rápida pérdida de peso, por los profundos desequilibrios a nivel metabólico. El tiempo recomendado de anticoncepción es de 1 a 2 años.

### Conclusiones

La obesidad altera en forma significativa la función reproductiva dificultando la búsqueda de embarazo natural y el éxito de la fertilización asistida.

El mecanismo fisiopatológico exacto por lo que esto ocurre aún es incierto; existiría una alteración a todo nivel en el eje HHO.

La obesidad afecta la ovulación, la maduración ovocitaria y la implantación.

Por todo lo expuesto, se recomienda que antes de iniciar cualquier tratamiento reproductivo, la paciente alcance un IMC adecuado.

La dieta y el ejercicio son la primera recomendación para obtener resultados exitosos.

*Reunión científica del 25 de junio de 2015*

### Endocrinología de la reproducción. Simposio SAMeR – SAEGRE

Laura Mittelberg

Grupo Reproducción Humana. Hospital Durand

### Autoinmunidad tiroidea. Su impacto reproductivo

María Teresa Nofal

La prevalencia de la enfermedad tiroidea autoinmune es del 5-15%. Es la endocrinopatía más común en edad reproductiva.

En el año 2012 la guía de la *Endocrine Society* propuso estudiar el eje tiroideo en pacientes de alto riesgo que buscan embarazo o lo cursan:

- Pacientes en tratamiento con T4.
- Pacientes con antecedentes familiares de enfermedad tiroidea.
- Pacientes con otra enfermedad tiroidea.
- Pacientes mayores de 30 años.
- Pacientes infértiles.
- Pacientes con antecedentes de abortos espontáneos o de partos prematuros.

Los desórdenes tiroideos -hipo e hipertiroidismo- y específicamente, la autoinmunidad tiroidea y su posible participación en los trastornos reproductivos como la infertilidad y el aborto recurrente, han sido objeto de numerosas investigaciones en los últimos años.

En el embarazo temprano, las mujeres con anticuerpos Ac antitiroideos presentan niveles de TSH superiores, comparados con las mujeres Ac negativas, aunque el nivel promedio de TSH se mantiene dentro del rango normal. Estas mujeres con Ac antitiroideos tienen mayor predisposición a desarrollar hipotiroidismo subclínico o clínico durante el embarazo, probablemente debido a una reserva tiroidea funcional disminuida, que no es capaz de compensar la mayor demanda hormonal del embarazo.

La enfermedad tiroidea autoinmune puede presentarse como:

- Hipotiroidismo
  - Tiroiditis de Hashimoto.
  - Hipotiroidismo post-yodo 131.
- Hipertiroidismo
  - Enfermedad de Graves Basedow.
  - Eutiroidismo
  - Enfermedad tiroidea autoinmune asintomática.
- Tiroiditis postparto

Desde hace muchos años, se sabe que tanto el hipo como el hipertiroidismo manifiesto no tratado, durante la gestación se han asociado a infertilidad, pérdida de embarazo y otros resultados reproductivos y obstétricos adversos.

La causa más común de hipertiroidismo en la mujer en edad reproductiva es la enfermedad de Graves, y en segundo lugar, la tiroiditis.

### Hipotiroidismo e infertilidad femenina

El hipotiroidismo primario es causa de infertilidad. El hipotiroidismo subclínico se asocia con disfunción ovárica e infertilidad. El 20% de las infértiles pueden presentar hipotiroidismo subclínico. Tiene una incidencia del 4-10% en población general y del 20% en mayores de 60 años. Ambos deben ser tratados con T4.

El riesgo de desarrollar hipotiroidismo clínico es del 4,3% si tiene ATPO positivos, vs el 2,1% con ATPO negativos.

¿A qué llamamos enfermedad tiroidea autoinmune asintomática (ETAA)?

- Toda paciente con o sin bocio.
- Eutiroides: TSH y T4 normales, ATPO o ATG elevados. En este caso se recomienda control anual. La conducta a seguir en caso de búsqueda de embarazo, es evaluarla en el 1º trimestre a partir del dosaje de BHCG +. Posteriormente, control en cada trimestre, ya que son pacientes con mayor riesgo de aborto espontáneo, de tiroiditis postparto y de hipotiroidismo futuro.

La enfermedad tiroidea autoinmune:

- Es 5 a 10 veces más frecuente en la mujer.
- Puede permanecer en forma asintomática, eutiroides durante varios años.
- Generalmente no es diagnosticada.
- Se asocia con: Toda enfermedad autoinmune. Síndromes poliglandulares I y II. Síndrome de Turner.

Trisomía XXI.  
SOP.  
Endometriosis (EDT).  
Insuficiencia ovárica primaria (IOP).

### Disfunción tiroidea e infertilidad

En el año 2002 Poppe y Glinoyer observaron, en un estudio prospectivo en 438 pacientes con infertilidad (32 años+/-5 años) vs 100 controles, que valores de TSH > 4,2 o < 0,27 mUI/l no eran más prevalentes en el grupo infértil. La prevalencia de ATPO en las mujeres de parejas infértiles comparada con mujeres fértiles de diferentes causas no fue significativa: 14% vs 8%. Sin embargo, la prevalencia de ATPO en la infertilidad femenina fue significativa: 18% vs 8%. Además, encontraron mayor prevalencia de ATPO en pacientes con EDT en un 29%.

En un trabajo de Janssen del 2004 se vio que en pacientes con SOP como causa de infertilidad, ETAA estaba asociada en un 27% vs 8% en pacientes infértiles sin SOP. El trabajo de Gerhard en 1991 mostró que el 44% de las pacientes con ETA tenía endometriosis vs el 9% de pacientes infértiles sin ETA tenía endometriosis.

En el 2007 el Dr Abalovich del hospital Durand mostró una prevalencia de endometriosis en el 25% de las pacientes con ETA vs el 14% del grupo control.

### Autoinmunidad tiroidea y reproducción

La autoinmunidad tiroidea se asocia con:

- Infertilidad sin causa aparente.
- Aborto espontáneo.
- Aborto recurrente.
- Parto pretérmino (< 37 semanas).
- Enfermedad tiroidea post parto.

Poppe en 2007 muestra los resultados de algunos estudios desde 1975-2004, donde evaluaron la autoinmunidad tiroidea e infertilidad. Concluyen que ETA presenta un RR de infertilidad de 2,1 (1,7-2,6), con una  $p < 0,0001$ .

En relación al *aborto espontáneo*, trabajos de diferentes autores de los 3 continentes (Stagnaro y Green, Glinoyer y Lejeune, Iijima), encontraron que su incidencia es mayor en aquellas pacientes con autoinmunidad positiva. El RR fue de 3 (1,9-4,4).

En el año 2012 la guía de la *Endocrine Society* determina que si bien la mayoría de los estudios observan una asociación entre ETA y pérdida del embarazo, *no recomienda a la fecha el screening universal de la autoinmunidad tiroidea*.

Se sabe que las pacientes con ATPO positiva suelen presentar mayores niveles de TSH. Se sugiere que sean controladas con TSH periódicamente (recomendación grado C). No hay evidencias contundentes de que este estudio beneficie la evolución clínica, pero muchos autores estiman que la relación costo-beneficio está muy cerca de justificar su recomendación.

En relación a la reproducción asistida, un estudio caso control de este año mostró que la presencia de ATPO es un factor de riesgo de fracaso de la técnica: aún con valores óptimos de TSH, las pacientes con autoinmunidad tiroidea obtuvieron embriones de menor calidad.

En el año 2011 la guía de la *American Thyroid Association* concluye que existe insuficiente evidencia para recomendar a favor o en contra del tratamiento con T4 a pacientes eutiroideas con ATPO positivos que harán tratamiento de reproducción asistida. Para tener en cuenta, el meta-análisis de Velkeniers y Poppe del 2013 concluye que la sustitución con T4 mejoró significativamente la tasa de parto.

### Resumen

- La ETA es más frecuente cuando la causa de infertilidad en la pareja es de origen femenino. Está asociada a pacientes con EDT, SOP, IOP.
- Aún con función tiroidea normal, se asocia a mayor incidencia de abortos espontáneos, aborto recurrente, parto prematuro y a mayor número de fracasos en tratamientos de reproducción asistida.
- También se observa mayor incidencia en pacientes con infertilidad sin causa aparente.
- En estas pacientes se recomienda evaluar la función tiroidea en caso de embarazo, en cada trimestre.
- Es importante adecuar el tratamiento con T4 en pacientes ya tratadas (incrementando la dosis), en caso de tratamientos de RA y de embarazo.

### Conclusión

- En toda paciente que consulta por infertilidad se debe estudiar la función tiroidea; y si bien no existe consenso aún, se sugiere evaluar la autoinmunidad tiroidea (ATPO).
- Previo a la búsqueda de embarazo y a los tratamientos de estimulación ovárica, lograr un valor de TSH igual o menor a 2,5 mUI/l.
- En las pacientes con ETA se debe continuar su seguimiento en caso de embarazo.

### Fisiopatología del trastorno reproductivo en el síndrome del ovario poliquístico (SOP)

Sandra Demayo

SAEGRE

El SOP es la causa más frecuente de infertilidad de origen endocrino.

Se trata de un desorden endocrinológico complejo con expresión fenotípica heterogénea.

Tiene una prevalencia de 5 – 10% en las mujeres en edad reproductiva. Clínicamente se observa hiperandrogenismo, desórdenes menstruales, infertilidad y alteraciones cardiometabólicas.

En la fisiopatología del síndrome participan defectos neuroendocrinos primarios a nivel del GnRh, en la síntesis de andrógenos ováricos, en la acción y/o secreción de la insulina junto con factores ambientales.

Entre las múltiples alteraciones descritas, se cita la secreción inapropiada de gonadotropinas, evidenciada por aumento de la amplitud y frecuencia de pulsos de LH. El impacto sobre el ovario determina hiperandrogenismo, el cual disminuye a nivel hepático la síntesis de SHBG, generando mayor nivel de esteroides sexuales: andrógenos y estrógenos libres. Esto constituye un mayor estímulo para la liberación de LH y mayor inhibición FSH.

Asimismo, a nivel ovárico, existe aumento de la actividad de la enzima P450c17 $\alpha$ , 17-hidroxilasa c17-20 liasa y aumento en la producción de andrógenos. En las células de la teca se produce una respuesta incrementada al estímulo LH-Insulina-IGF-1, que conduce a un aumento de la síntesis de testosterona; mientras que en las células de la granulosa se observa una respuesta

inadecuada a la FSH y una imposibilidad de aromatizar todos los andrógenos sintetizados en las células de la eca a estrógenos.

Ecográficamente se ven múltiples folículos de 2-10 mm rodeados de células tecaes hiperplásicas luteinizadas. El incremento de la concentración local de andrógenos por encima de un valor crítico inhibe la aparición de un folículo dominante y además es responsable de la atresia folicular. La foliculogénesis está alterada, la anovulación resultante se asocia con producción excesiva de estrógenos llevando a una proliferación endometrial prolongada. Esto conlleva al incremento del riesgo de hiperplasia endometrial.

### Aspectos metabólicos

El 60% al 70% de las mujeres con SOP presentan resistencia a la insulina, hiperinsulinemia y obesidad. La obesidad favorece la aparición del fenotipo androgénico del SOP.

La insulina estimula la producción ovárica de andrógenos, disminuye la síntesis hepática de la globulina ligadora de hormonas sexuales (SHBG) y aumenta los andrógenos biodisponibles contribuyendo de esta forma al trastorno del eje hipotálamo hipofisogonadal.

Pacientes con hiperinsulinemia presentan defectos post-receptor que disminuyen la captación de glucosa y aumentan la actividad P450c17.

En la esfera reproductiva el exceso de peso está asociado a anovulación, aborto, complicaciones tardías del embarazo y fracaso en los tratamientos propuestos.

La pérdida del 5-10% del peso corporal puede reducir la grasa abdominal hasta en un 30%, mejorar la sensibilidad a la insulina y restaurar la ovulación.

Las modificaciones del estilo de vida constituyen el pilar del tratamiento del SOP.

### SOP y fertilidad

La alteración de la calidad ovocitaria en las mujeres con SOP está intrínsecamente ligada a una foliculogénesis anormal.

El hiperandrogenismo, la hiperinsulinemia y la disregulación paracrina de factores de crecimiento incluido el TGF $\beta$  y otras proteínas relacionadas alteran el microambiente folicular y distorsionan la interacción granulosa-ovocito deteriorando el citoplasma y/o la maduración nuclear del ovocito.

Cualquier desequilibrio o disfunción entre los factores extra e intra-ováricos puede resultar en una foliculogénesis anormal. El crecimiento del folículo primordial es independiente del estímulo de las gonadotropinas pero está influenciada principalmente por factores locales. Muchos de estos factores son producidos por el ovocito (TGF, GDF9 y BMP15) y otros por las células de la granulosa (activinas, inhibinas, AMH) para coordinar la comunicación bidireccional entre granulosa /ovocito.

Es probable que la patogenia del SOP se relacione con alteraciones a nivel de estos factores, lo cual afectaría la maduración ovocitaria y el potencial desarrollo embrionario.

### SOP y aborto

Las pacientes con SOP tienen un riesgo 3 veces mayor de sufrir una pérdida gestacional que las mujeres normales. Entre el 30 y 50% de los embarazos de las mujeres con SOP terminan en una pérdida en el primer trimestre del embarazo. Los posibles mecanismos subyacentes al aumento del riesgo de aborto serían: los altos niveles de LH, hiperinsulinemia, hiperandrogenismo e hipofibrinólisis mediadas por el aumento del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI I).

La resistencia insulínica y la hiperinsulinemia serían factores de riesgo para la pérdida gestacional por mecanismos que promueven la muerte del blastocisto, disminuyen la receptividad endometrial y generan un ambiente endometrial inadecuado para la implantación.

El blastocisto requiere un alto consumo de glucosa; por acción de la resistencia insulínica se inhibe la translocación del GLUT 8, lo que resulta en apoptosis y muerte embrionaria.

Asimismo, la implantación se ve afectada por mecanismos que involucran a las glicodelinas, IGF 1BP e integrinas.

### Terapéutica

Se sabe que la reducción de peso y la actividad física regular pueden corregir muchos de los factores de riesgo asociados a los trastornos metabólicos típicos del SOP, con lo cual, teóricamente, debería disminuir el riesgo de aborto. El uso de metformina reduce los niveles de insulina, disminuye la síntesis de andrógenos ováricos y la prolifera-

ción de células de la teca. Se asocia con mejoría de la ciclicidad menstrual, aumento de la ovulación y mejoría en los parámetros de receptividad endometrial. Lamentablemente, los meta-análisis publicados en los últimos años no han mostrado beneficio sobre este punto. Es probable que, dada la gran variedad de fenotipos que abarca el SOP, exista algún subgrupo de pacientes que realmente se beneficie con esta intervención farmacológica.

### **Conclusiones**

El SOP es la endocrinopatía más común en la mujer vinculado a profundas alteraciones endócrinas, reproductivas y metabólicas. El mayor entendimiento de su fisiopatología nos permitirá encontrar estrategias terapéuticas adecuadas para mejorar los resultados en el tratamiento de la infertilidad, además de disminuir su condición de riesgo para la salud a largo plazo.