

V reunión científica SAMeR 2015

20/08/2015

Reproducción 2016;31:28-34

El jueves 20 de agosto 2015 se realizó la quinta reunión científica de SAMeR en la Fundación Cassará ubicada en la Avenida de Mayo 1190.

Dicho encuentro abordó el tema "Ovodonación".

Ovodonación

Stella Lancuba

CIMER, Centro de Investigaciones en Medicina Reproductiva

Historia

En el año 1984 aparece el primer recién nacido producto de un tratamiento con esta técnica. El reporte pertenece a Lutjen en Australia, en una paciente con diagnóstico de falla ovárica precoz (FOP).

En Argentina en el año 1988 el grupo de la Dra Polack logra el primer embarazo con óvulos donados; fue el primer embarazo en Latinoamérica.

El Registro Nacional Argentino, de acuerdo a datos de los últimos 4 años (2009 - 2012), informa que en aproximadamente 2.000 ciclos por año reportados se observa una tasa de nacimiento del 40%, 20-25% de embarazos múltiples, y 1,8 de embarazos triples.

Indicaciones

FOP es la primera indicación para el uso de esta técnica y en el 48% de los casos la causa de la misma fue idiopática. Existen otras causas: tratamientos de alta complejidad sin éxito, cirugía, quimioterapia.

El promedio de edad fue de 36 años. En el 97% de los casos la donación fue en forma anónima, en el 4% fue relacional.

La Dra Lancuba muestra los resultados del centro CIMER.

En el 65% de los casos el tratamiento fue propuesto por fracaso de tratamientos de alta complejidad, el resto fueron por FOP.

El rango etario fue entre los 24 y 50 años, el 95% tenía estudios secundarios completos, 52% era universitaria, 21% tenía hijos previos y el 82% repetían el intento.

Las donantes eran pacientes menores de 35 años, evaluadas desde el punto de vista infectológico (HIV, hepatitis), psicológico, *screening* genético para fibrosis quística; se respetó el fenotipo. Además, se tuvieron en cuenta los antecedentes hereditarios y genéticos, aspectos psicosociales, legales y el deseo de anonimato o la revelación de identidad.

En las receptoras se utilizaron ciclos simultáneos: sincronizados en fresco o bien ciclos con ovocitos criopreservados (vitrificados).

En los protocolos de estimulación se usaron análogos de GnRh y gonadotrofinas, mientras que en las receptoras se utilizó 17 β estradiol 2, 4 y 6 mg/día y progesterona natural micronizada para la maduración endometrial.

Los resultados mostraron que la tasa de embarazo con donante pura fue mayor al 40% y la de nacidos, mayor al 35%. La transferencia se hizo con un embrión de día 3.

Diferentes series en el mundo (Abdala, Navot, Sauer) comprobaron que con esta técnica se consiguen altas tasas de embarazo en pacientes mayores de 40 años independientemente de la edad de la receptora. Con respecto a la ventana de receptividad se sabe que la receptividad embrionaria se da entre el día 16 y 21 del ciclo. Los resultados son mejores si se trabaja con embriones vitrificados, en donde las tasas son superiores al 40%.

Este modelo *in vivo* permitió disociar la competencia ovocitaria de la receptividad endometrial, sincronizando ciclos donante / receptor además de comprobar que la competencia ovocitaria es el factor crítico para la implantación logrando altas tasa de embarazo independientemente de la edad.

En la experiencia de CIMER con respecto a la fecundidad de las donantes se determinó que en mujeres menores de 35 años se necesitan 8 ovocitos MII para lograr un embarazo. Eso corresponde a la tasa de efectividad clínica en el ser humano.

La ovodonación permitió confirmar que el *shif* placentario se produce en el día 38.

A continuación se muestra un trabajo presentado en el Congreso Argentino de Medicina Reproductiva del 2015.

“Evidencia del bajo impacto en ciclos estimulados y nacidos vivos por donante”

Stella Lancuba, Constanza Branzini, Mariana López, Guillermo Wolfenson

CIMER, Centro de Investigaciones en Medicina Reproductiva

Los objetivos fueron evaluar: 1) el número de ciclos estimulados, 2) los niños nacidos a partir de cada donante.

Diseño: análisis retrospectivo de los datos obtenidos a partir de historias clínicas y cuestionarios realizados a las donantes en forma presencial.

En el período 2011-2013 se evaluaron 160 historias clínicas de potenciales donantes voluntarias de ovocitos, edad promedio 28 años (21 a 35), estudios clínicos, infectológicos, ginecológicos y psicosociales.

Se excluyeron 80 pacientes por motivos psicosociales, laborales, falta de compromiso, desaprobación del *staff*, respuesta folicular insuficiente, adicciones, infectología positiva para sífilis o hepatitis B o C.

Se estudiaron: motivaciones, actitud, riesgo, número de ciclos estimulados y niños nacidos/donante.

En 80 pacientes se realizaron 165 aspiraciones ovocitarias.

El 50% de las pacientes evaluadas (80/160) logró la admisión al programa.

Resultados

Con respecto a la revelación de identidad:

En forma anónima: 96%; relacional (de hermanas): 4%.

Motivación: altruística 98%; económica 60%. 37,5% donaría revelando su identidad.

Donantes que lograron embarazo: 40%.

Aproximadamente una de cada tres donantes (40,0%) logró nacidos vivos.

60,0% de las donantes no generó nacimientos.

El 91,25% de las pacientes seleccionadas donó de uno a cuatro ciclos.

El 8,75% restante realizó hasta un máximo de 10 ciclos estimulados.

El 58,75% donó por única vez, discontinuando la donación.

Número de nacidos por donante

Se lograron 85 nacidos vivos.

El promedio de nacidos vivos por donante fue de 1,06.

Se observó un máximo de hasta 4 nacidos vivos por donante en el 87,5% de los casos.

Observaciones:

- El manejo de donantes de ovocitos es una situación compleja que requiere un abordaje interdisciplinario.
- Es importante considerar un registro unificado de donantes.
- La mayoría de las donantes evaluadas manifestaron tendencia a revelación de identidad futura.
- Existe alta frecuencia de discontinuidad de donación en el mismo programa de una misma donante (58,7% donaron una sola vez).
- Existe una gran heterogeneidad en la fecundidad de donantes.
- Nueve de cada 10 donantes donó menos de cuatro ciclos.
- Niños nacidos por donante: resultados preliminares muestran bajo riesgo de consanguinidad en los nacidos dado que el 82% de las donantes han logrado hasta un máximo de 4 nacimientos a partir de sus propios ovocitos (8/10 no superó más de 4 nacimientos).
- Consideramos de bajo riesgo realizar hasta un máximo de 6 estimulaciones en las donantes más fecundas para mejorar efectividad clínica y eficiencia del sistema.

- En las condiciones actuales éste parecería ser un objetivo difícil de lograr que requiere protocolización.

Resultados reproductivos por el uso de oocitos de donante vitrificados/desvitrificados

Alberto Valcárcel, Marisa Tiveron, Mercedes Guidobono, Jacqueline Buzzi, Tomás Caballero

IFER Laboratorio de Reproducción Asistida

La técnica de vitrificación ha significado un gran avance en las técnicas de reproducción asistida. Se trata de un proceso que produce la solidificación en un estado vítreo de células vivas y elimina completamente la formación de cristales de hielo intracelular durante el enfriamiento. Durante el proceso de desvitrificación se elimina completamente la formación de cristales de hielo en el interior de las células, de modo que las células vitrificadas recuperan sus características biológicas originales.

Se utilizan concentraciones altas de crioprotectores en combinación con muy altas tasas de enfriamiento (12.000 °C/min). Como consecuencia, se evita la formación de hielo intracelular.

El efecto tóxico de los crioprotectores a concentraciones altas fue resuelto con el desarrollo de nuevos métodos que utilizan gradientes altísimos de enfriamiento. Se reduce el volumen del medio en el que se encuentran las células (oocitos) a vitrificar, se reduce la concentración de los crioprotectores utilizados y de esta manera se elimina el efecto tóxico de los mismos.

Además, se logró el desarrollo de sistemas contenedores o soportes del tipo abiertos en los que la muestra toma contacto directo con el nitrógeno líquido durante el proceso de vitrificación. Existen en la actualidad un gran número de contenedores disponibles en forma comercial y no comercial. De ellos, los más ampliamente difundidos y aceptados son *Cryotop*, *Cryotec*, *Cryoleaf* y *Cryoloop*.

La aplicación clínica de la criopreservación de oocitos incluye:

- Preservación de la fertilidad en pacientes oncológicas.
- Preservación de la fertilidad por razones sociales.

- Minimización de riesgos en pacientes con síndrome de hiperestimulación.
- Acumulación de oocitos en pacientes pobre-responderas.
- Almacenamiento de oocitos en procedimientos de ART cuando la criopreservación de embriones no es aceptable para los pacientes.
- Desarrollo de un programa de ovodonación con oocitos criopreservados.

Se presentan los resultados reproductivos de la totalidad de oocitos de donantes que fueron vitrificados / desvitrificados (2009-2014) en el IFER.

En el instituto, la ovodonación no es una técnica aplicada extensivamente.

En el período 2009-2014 se realizaron 731 procedimientos de ovorrecepción en fresco y 132 con oocitos vitrificados/desvitrificados, 10,7% (731/6.833) y 1,9% (132/6.833) respectivamente, del total de procedimientos realizados en ese período.

El contenedor utilizado fue el *Cryotec* y como medios de vitrificación y desvitrificación los suministrados por *Cryotech* (Buenos Aires, Argentina).

Resultados

Las variables comparadas fueron:

Número de procedimientos, ovocitos inyectados por paciente, sobrevida, tasa de fecundación, número de embriones transferidos.

Se observó, entre otras diferencias, que los resultados con embriones de calidad muy buena o excelente transferidos eran superiores con los ovocitos vitrificados/desvitrificados ($78,2 \pm 5,2$ vs $28,8 \pm 14,6$).

En cuanto a los resultados reproductivos con ovocitos frescos, se observó una clara diferencia, ya que la tasa de embarazo fue superior (48,2% vs 28,8%) con ovocitos desvitrificados. Esto se logró inyectando 4 a 6 ovocitos frescos.

En el año 2014 el éxito fue mayor, ya que se inyectaron 9 ovocitos, lo que muestra, y éste es un dato muy importante, que con mayor número de gametas, mejores son los resultados. La tasa de embarazo fue 15% mayor.

De las 132 ovorrecepciones registradas con oocitos vitrificados/desvitrificados, 43,2% correspondieron a donantes que vitrificaron oocitos y no tuvieron transferencia en fresco.

56,8% de las ovorrecepciones con oocitos vitrificados/desvitrificados, correspondieron a donantes en las que una parte de sus oocitos fueron procesados en fresco y transferidos, y el resto de los oocitos fueron vitrificados y transferidos luego de su desvitrificación.

Esto nos permite mostrar el comportamiento de los oocitos de una misma cohorte correspondiente a una misma donante.

A continuación se muestra el comportamiento de donantes que simultáneamente fueron donantes en fresco y que vitrificaron el resto de la cohorte. IFER (2009-2014).

- Donantes que no embarazaron con sus oocitos frescos ni con sus oocitos vitrificados/desvitrificados: 81,6%.
- Donantes que no embarazaron con sus oocitos frescos pero que sí lo hicieron con sus oocitos vitrificados/desvitrificados: 18,4%.
- Donantes que embarazaron con sus oocitos frescos y que también lo hicieron con sus oocitos vitrificados/desvitrificados: 43,2%.
- Donantes que sí embarazaron con sus oocitos frescos pero que no lo hicieron con sus oocitos vitrificados/desvitrificados: 56,8%.

En la literatura del 2014 hay solo 8 trabajos (Cobo 2008, Cao 2009, Smith 2010, Rienzi 2010, Cobo 2010, Trokoudes 2011, García 2011, Cobo 2014) que muestran los resultados de tasa de sobrevivencia oocitaria post-desvitrificación, tasa de fecundación, tasa de implantación, tasa de desarrollo embrionario y tasa de embarazo.

También comparan: n° ovos MII captados de la donante, n° de receptoras, n° ovos vitrificados, n° de ovos desvitrificados asignados por receptora, contenedor utilizado, día de transferencia, tasa de sobrevivencia, tasa de embarazo control fresco, tasa de embarazo vitrificados/desvitrificados.

De manera que surgen varios interrogantes:

- ¿El desarrollo embrionario es semejante en oocitos frescos que en vitrificados/desvitrificados?
- ¿Cómo establecer el número de oocitos vitrificados/desvitrificados que deben ser asignados a una receptora?
- ¿Todas las donantes de un programa de ovodonación de oocitos vitrificados/desvitrificados son semejantes?

- ¿Existe algún parámetro predictivo del desempeño de esos ovocitos vitrificados?

Actualmente hay diferentes opiniones en relación al potencial de fecundación, desarrollo embrionario y de embarazo entre oocitos frescos y desvitrificados. Aunque cada vez más evidencias indican que la capacidad de desarrollo de ovo desvitrificado se encuentra disminuida.

Otro aspecto es cómo establecer el número de oocitos vitrificados/desvitrificados que deben ser asignados a una receptora para tener la mejor expectativa de embarazo.

La Dra Cobo del instituto IVI presentó en ES-HRE 2014 un trabajo en donde mostró resultados con 15.792 ciclos de oocitos vitrificados/desvitrificados tanto autólogos (pacientes) como de donantes.

Observó que *en las donantes menores de 30 años* la tasa de nacidos cada 100 ovocitos utilizados fue de 6,5, es decir, que se necesitan 15 ovocitos para lograr un nacimiento.

En pacientes *menores de 35 años con óvulos autólogos* la tasa de nacidos cada 100 ovocitos utilizados fue 6,6 y se necesitan 15 ovocitos para lograr un nacimiento.

En mayores de 40 años la tasa fue 1,8 y 55 ovocitos los requeridos para lograr un nacimiento.

Además, se planteó cómo incide el número de oocitos desvitrificados asignados a una receptora en la expectativa de nacimiento.

Para lograr una tasa de nacidos del 39,4% se necesitan 12 ovocitos desvitrificados asignados, mientras que para lograr una tasa de 88,7% se necesitan 30 ovocitos.

Concluye que el uso de oocitos donados vitrificados para receptoras es una metodología eficiente con donantes jóvenes (< 30 años). Su eficiencia es equiparable a la de mujeres menores de 35 años con oocitos propios desvitrificados.

Una expectativa alta de logro de nacimiento se obtiene con la asignación de al menos 15 oocitos desvitrificados a una receptora.

Con respecto a si todas las donantes de un programa de ovodonación de oocitos vitrificados/desvitrificados se comportan de manera similar, Trokoudes en 2011 comparó la tasa de embarazo lograda con oocitos desvitrificados en los que la misma donante había logrado embarazo en fresco contra la tasa obtenida cuando la donante no logró embarazo en fresco.

Los resultados mostraron que se lograba embarazo con oocitos desvitrificados en el 82,4% de los casos cuando la donante había logrado embarazo en fresco con la misma cohorte de oocitos. Y sólo lograba un 18,8% de embarazo cuando los oocitos desvitrificados provenían de una donante que no había logrado embarazo con oocitos de esa cohorte pero frescos.

De esta manera concluyó que existía una clarísima asociación entre la cohorte de oocitos en fresco y los desvitrificados.

Trokoudes sugiere que existen “buenas” donantes y otras que no lo son (a pesar de tratarse de mujeres jóvenes que comparten todos los requerimientos para ser consideradas aptas para un programa de ovodonación).

Así, sugiere 3 elementos a considerar para un programa de ovodonación con oocitos vitrificados/ desvitrificados:

- El tipo de estimulación ovárica implementado en la donante (pues tiene el efecto más importante en la obtención de oocitos de buena calidad).
- La calidad de los oocitos vitrificados/desvitrificados depende de la naturaleza de los oocitos, y no tanto del proceso de vitrificación *per se* (con lo que adquiere mucha importancia qué donante es la utilizada).
- El número de oocitos desvitrificados asignados tiene una incidencia directa.

Asimismo, plantean que la expectativa de embarazo con oocitos vitrificados/desvitrificados de donantes dobles (en fresco y vitrificados/desvitrificados) puede ser observada con los resultados de la cohorte de oocitos frescos de esa donante.

En este tipo de pacientes, éste debe ser el parámetro más importante a considerar para el logro de embarazo con oocitos desvitrificados.

Conclusiones

- En el IFER la ovodonación no es una técnica aplicada extensivamente.
- La ovodonación con oocitos frescos representa un 10,7% y con vitrificados/desvitrificados un 1,9% del total de procedimientos realizados.
- La tasa de sobrevivida post-desvitrificación es aceptable ($81,2 \pm 16,2$) con un desvío *standard*

alto, (variabilidad alta). Esta variabilidad podría deberse a la calidad de los oocitos a vitrificar, ya que en este caso no hay selección alguna de los mismos. La variabilidad podría disminuirse con la obtención de cohortes ovocitarias más homogéneas.

- Las tasas de embarazo alcanzadas con oocitos vitrificados/desvitrificados (28,8%) son aceptables teniendo en cuenta el número de oocitos desvitrificados asignados por receptora ($5,8 \pm 1,9$). Este número debería incrementarse para esperar un aumento de la tasa de embarazo. Para el caso de donantes dobles (oocitos en fresco y vitrificados/desvitrificados) los resultados mostraron que:

- El 81,6% de las donantes que no embarazaron con sus oocitos en fresco no embarazaron con sus oocitos vitrificados/desvitrificados.
- El 43,2% de las donantes que embarazaron con sus oocitos en fresco también embarazaron con sus oocitos vitrificados/desvitrificados.
- De acuerdo a los resultados, para el caso de un programa de ovodonación, el uso de oocitos frescos sigue siendo la mejor alternativa respecto al uso de oocitos desvitrificados.
- Aunque ante situaciones excepcionales (como ausencia de respuesta de una donante en fresco o la imposibilidad de sincronizar el endometrio de la receptora con estimulación de la donante) el uso de oocitos vitrificados/desvitrificados es una alternativa aceptable.

Screening de portadores en programa de ovodonación

Andrea Quinteiro Retamar, Sergio Papier, Gabriel Fiszbajn, Jorge Hamer, Pamela Nicotra Perassi, Cristian Álvarez Sedó, Santiago Munne

CEGYR, Medicina Genética y Reproductiva. Buenos Aires, Argentina

Introducción

En las últimas décadas diferir maternidad y el deseo de embarazo en edades muy avanzadas trajo como consecuencia el incremento de la ovodonación.

Existe una amplia variedad de estudios que se realiza a las donantes para minimizar el riesgo en los nacidos con este tratamiento.

Dado que no existe consenso internacional para *screening* de portadores de enfermedades autosómicas recesivas, es interesante establecer la prevalencia de dichas mutaciones en nuestra población.

Algunas enfermedades monogénicas de tipo autosómico recesivo aparecen con una frecuencia elevada dependiendo de la población y la etnia. En nuestro país existe una deficiente estadística respecto a esta prevalencia.

Con el advenimiento de las plataformas genómicas y su posibilidad de estudiar múltiples enfermedades, el objetivo de este trabajo fue determinar la prevalencia de enfermedades recesivas que portan las donantes de ovocitos.

Materiales y métodos

Se incluyeron 302 donantes de ovocitos (21 y 33 años). Período: diciembre 2013 – marzo 2015.

Se realizó consulta con el genetista y se determinó ausencia de antecedentes heredofamiliares de relevancia, previo y posterior al estudio. Se firmó consentimiento informado.

Se tomó una muestra de sangre a la cual se le extrajo ADN y se envió a *Reprogenetics* (Nueva Jersey, EE.UU.).

Se realizó plataforma genómica con técnica de *arrays* de SNPs (polimorfismos de nucleótido simple) que permite detectar 1.700 mutaciones pertenecientes a 250 enfermedades autosómicas recesivas.

Resultados

En 250 enfermedades se encontraron en donantes mutaciones para 35 enfermedades (14%).

El 74,3% presentó enfermedades de alto impacto para la calidad de vida, mientras que en el 25% fue de moderado impacto.

Entre las enfermedades de alto impacto con tratamiento, la fibrosis quística fue la más prevalente (1/19), en la sordera no sindrómica 1/50 y en el déficit de biotinidasa 1/50.

Entre las enfermedades de alto impacto sin tratamiento y muy grave, la atrofia muscular espinal fue de 1/23.

Entre las enfermedades de moderado impacto se destaca la hiperplasia suprarrenal congénita no clásica con una prevalencia de 1/9 (1/4 en Argentina). El déficit de pseudocolinesterasa fue de 1.750 y la fiebre mediterránea familiar de 1/100.

Conclusiones

En base a lo observado se sugiere incorporar de manera *sistemática* la plataforma de enfermedades recesivas a pacientes que se incorporen a programas de donación de gametas.

Esto permitiría aumentar la tasa de detección de mutaciones en enfermedades de alto impacto y disminuir el riesgo de enfermedades recesivas en niños nacidos a partir de estos tratamientos.

¿Se deben realizar tratamientos a cualquier edad? Análisis costo-efectivo en el marco de la Ley Nacional de Reproducción Asistida

Ignacio de Zúñiga, Marcelo Garcea, Alejandro Oubiña, Claudio Bisioli, Laura Kopcow, Guillermo Terrado

PREGNA Medicina Reproductiva

Introducción

La edad avanzada de la mujer representa uno de los principales desafíos de la medicina reproductiva. Hoy las parejas buscan embarazos en etapas cada vez más tardías por lo que el número de tratamientos aumenta año tras año.

El hecho que la ley no contemple límite de edad para los tratamientos complejiza aún más el manejo médico de esta frecuente situación.

Objetivo

Realizar un análisis costo-efectivo en términos de embarazo y de recién nacido por ciclo iniciado y transferido en las pacientes mayores de 40 años.

Se lo comparó con un grupo de pacientes de 37 años (promedio de edad de programa de FIV) a fin de contrastarlo con el grupo más frecuente.

Diseño: Análisis costo-efectivo observacional de una cohorte retrospectiva.

Material y método

Se analizó una cohorte retrospectiva de 2.622 ciclos/punciones consecutivas desde septiembre de 2007 a abril de 2014.

De ellas, 29% presentaban 40 o más años de edad.

Se definió embarazo clínico a la presencia de saco gestacional en la ecografía y recién nacido vivo a aquellos nacidos más allá de las 34 semanas sin patología concomitante.

Para el análisis comparativo se tomó el promedio de edad de pacientes que realizaron FIV (37 años) (n: 243) y este subgrupo se utilizó como medida de referencia contra las pacientes afeosas (n: 763).

Para el análisis costo-efectivo se tomó como referencia el promedio en pesos que pagan las obras sociales y medicina prepaga a los prestadores en esta área (\$ 20.000); y el promedio del costo de la medicación al público necesario para este tipo de tratamiento (\$ 15.000).

En diferentes tablas se comparan los resultados en el grupo de pacientes de 37 años, 40-41, 42-43, 44 y mayores, en relación a la tasa de embarazo por ciclo iniciado, tasa de embarazo por transferencia, tasa de nacido por ciclo iniciado y tasa de nacido por transferencia. Este último es uno de los datos más importantes y los resultados encontrados fueron los siguientes:

- Grupo de 37 años: 22,1%.
- Grupo de 40-41 años: 10,3%.
- Grupo de 42-43 años: 1,8%.
- Grupo de 44 o más años: 0%.

Del análisis de otras variables (costo por recién nacido vivo por año, cantidad de nacidos, gasto en salud, gasto por año), se desprende que el desembolso es extremadamente alto para tan pobres resultados.

El Registro Argentino de Fertilización Asistida (RAFA) del 2012 estima que habría 15.000 ciclos totales, de ellos un 25% serían en mayores de 40 años.

En ellos la tasa de éxito es 9,2% nacidos/año/país.

Conclusiones

- Las nuevas tecnologías sanitarias (medicamentos, técnicas de diagnóstico y tratamientos) experimentaron un aumento sustancial.
- Los costos en salud globalmente aumentan, los financiadores (estado, obras sociales, prepagas), cuestionan prácticas y tratan de bajar los costos aunque estén obligados por una ley.
- Los médicos deben analizar los resultados clínicos, como así también su costo, eficacia y beneficio.
- Se deben utilizar esquemas de medicación ajustados a la reserva ovárica real para un uso racional de la misma.
- Los organismos encargados de regularizar la práctica médica también deben reevaluar si se debería restringir o no a partir de ciertas edades para no malgastar dinero público en tratamientos no efectivos.
- En ciertas especialidades médicas como oncología y fertilidad sería deseable basarse solo en los resultados de la efectividad.
- Si bien es muy difícil en salud determinar niveles de corte, el objetivo es evitar malgastar los recursos, ya que éstos no son infinitos.