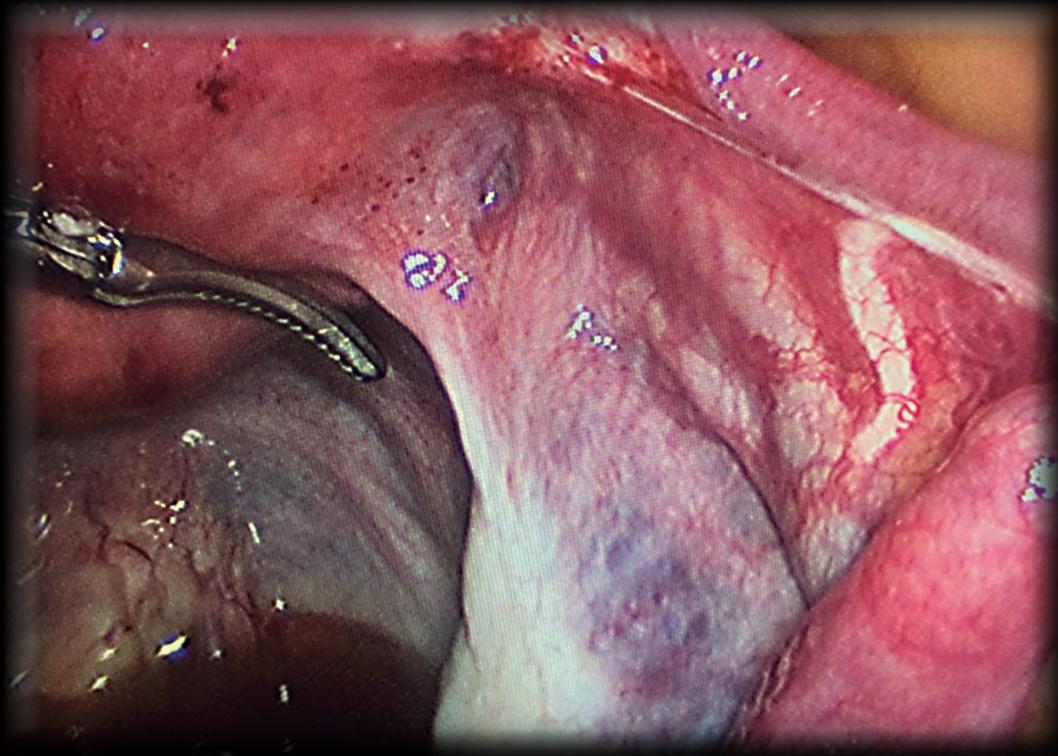


Reproducción

ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE MEDICINA REPRODUCTIVA



70
AÑOS
1947-2017

SAMeR
Sociedad Argentina de
Medicina Reproductiva



MEDICAL: INSUMOS Y EQUIPAMIENTO

Servicio y compromiso para la reproducción asistida.

Junto con ASTEC-BIO, le ofrecemos una amplia gama de equipamiento para Reproducción Asistida. Principalmente incubadoras, con sus variantes de sistema húmedo y seco, tri-gas, de cultivo general hasta el más individualizado disponible en el mercado, inclusive con sistema Time-Lapse. Además, contamos con estaciones de trabajo. ASTEC-BIO, es una compañía Japonesa cuya trayectoria de 40 años, se caracteriza por la calidad y confiabilidad.



Incubadoras de mesada Tri-Gas

Las incubadoras de mesada (benchtop) EC-6S y EC-9, trabajan bajo sistema seco, Tri-Gas con mezclador de gases incorporado. El flujo de gas es independiente para no afectar a las demás cámaras en las aperturas. Las tapas son calefaccionadas lo cual evita la condensación, permitiendo además, una mejor recuperación y estabilidad de la temperatura.

EC-6S Stable, Spacious and Superior

Tamaño 517.5x608x171 mm - 6 Cámaras.
Capacidad por cámara: 6 Placas de 35mm
Cuentan con display individual y un visor, el cual permite observar el interior sin necesidad de afectar el cultivo. El cierre seguro con traba ergonómica garantiza la hermeticidad.



EC-9 Smaller, safer and just right

Tamaño 530x580x170mm - 9 Cámaras
Capacidad por cámara: 2 Placas de 35mm.
El tamaño de sus cámaras permite un cultivo realmente individualizado, además de una óptima recuperación de gases y temperatura.
Ideal para procedimientos de PGS.
Cabe dentro de un flujo laminar.



Garantía de 2 años
Mantenimiento preventivo anual
Servicio Técnico propio

MEDIOS DE CULTIVO - PLACAS - INCUBADORAS - WORKSTATIONS - LÁSER - MICROMANIPULADOR - CATÉTERES





Menopur[®]
menotropina
Altamente Purificada

NO TODAS LAS GONADOTROFINAS SON IGUALES

¿Qué hace **único a Menopur?**

Su formulación altamente purificada de HMG que contiene 75 UI de FSH y 75 UI de **actividad luteinizante dirigida por hCG.**¹

MAYOR tasa de Nacidos Vivos.²

+3% Nacidos vivos, según metanálisis.²

Cada 1000 pacientes, con MENOPUR/HMG ocurrirían 255 embarazos evolutivos/nacidos vivos, versus 233 con rFSH (IC 95% 198-253).²

MAYOR tasa de Embarazo Evolutivo.³

+5% Tasa de embarazo evolutivo.³

27% MENOPUR versus 22% rFSH (IC 95% 0.89-1.75; OR 1.25).³

MEJOR Calidad Embrionaria.³

+2,3% Proporción de embriones de máxima calidad por ovocito recuperado versus rFSH.³

11,3% versus 9,0% (p < 0,05).³

Referencias:

1. MENOPUR Prospecto: <http://fertilidadferring.com.ar/wp-content/uploads/sites/5/2014/07/Menopur-75-1200.pdf>
2. Van Wely M, et al. Cochrane Database Syst Rev 2011;2:CD005354.
3. Andersen AN et al. Hum Reprod. 2006;21(12):3217-3227.

La información completa de prescripción está a disposición de los profesionales médicos en el sitio web www.fertilidadferring.com.ar o en la Dirección Médica de Laboratorios Ferring S.A., Av. del Libertador 350, 6to piso, Vicente Lopez, Buenos Aires.



NovaGen

Innovadores en Genética

CarrierMap

Test Genético Preconcepcional

de  Recombine

EmbryoGen

Diagnóstico Genético Preimplantatorio

BabyGen

Test Prenatal No Invasivo

by  panorama

Reproducción

Volumen 32 - Nº 4 - Diciembre de 2017

Órgano oficial de la Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva (SAMeR)

Comisión Directiva 2017-2018

Presidente

Gustavo Botti

Vice-Presidente

Stella Lancuba

Secretario

Claudio Ruhlmann

Pro-Secretario

Guillermo Terrado

Tesorero

Gustavo Estofán

Pro-Tesorero

Fabián Lorenzo

Comité Científico

Presidente

Gustavo Martínez

Vocales Titulares

Juan Aguilera

Gabriel Fiszbajn

Sergio Mirkin

Gastón Rey Valzacchi

Vocales Suplentes

Marcela Irigoyen

Marco Vitale

Comité de Fiscalización Titulares

Iván Anduaga

Sandra Miasnik

Comité de Fiscalización Suplentes

María Cintia Granados

Romina Pesce

Marcelo Garcea

Cristian Álvarez Sedó

Comité Editorial 2017

Editores en jefe

Alicia Pené

Silvia Ciarmatori

Secretaria

Sandra Miasnik

Mariana Degani

Comité Editorial

Valeria Basconi

Valeria Cerisola

Marisa Geller

Mariana Hernández

Juan I. Perez Fleming

Agostina Sdrigotti

Martin Vilela

Administración

Dirección Ejecutiva

Fernanda Alemán

Colaboradores Internacionales

Marcelo J. Barrionuevo

Claudio Benadiva

Juan A. García Velasco

Isaac Kligman

J. Ricardo Loret de Mola

Sergio Oehninger

Carlos Simón Vallés

Carlos Sueldo

Encargado de Edición y Publicidad

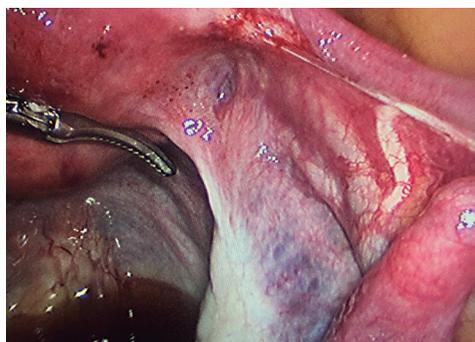
Raúl Groizard

Diseño y armado digital

Marcelo Romanello

Corrector

María Nochteff Avendaño



Repermeabilización Espontanea Tubaria derecha por fistula a los 2 años de ligadura tubaria bilateral por CTL (coagulación bipolar y sección).

Gentileza del Dr. Mariano Baronio. CEGYR

SAMeR es la Sociedad Científica del área que representa a la República Argentina ante ALMER (Asociación Latinoamericana de Medicina Reproductiva), REDLARA (Red Latinoamericana de Medicina Reproductiva), ASRM (American Society of Reproductive Medicine) y otras, tanto en el plano nacional como internacional.

Para comunicar cambios de dirección, reclamar números no recibidos, solicitar reimpresiones de artículos, solicitar números adicionales o colocar avisos; dirigirse por correo o e-mail a las direcciones mencionadas.

Las opiniones y afirmaciones expresadas en artículos, editoriales u otras secciones de *Reproducción* corresponden a los respectivos autores.

Ni el Comité Editorial de la publicación ni la Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva (SAMeR) se hacen cargo de ellas.

ISSN: 0327-9294

Tucumán 1613 - 6 Piso Dto C y D (C1050AAG), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (0054 -11) 4371-2257/2358

E-mail: info@samer.org.ar - www.samer.org.ar

E-mail: reproduccion@reproduccion.org.ar - www.reproduccion.org.ar

Nuevas Instalaciones



¿Querés formar parte de Halitus Instituto Médico?

Como fellow, como médico de nuestro staff en las distintas áreas, como médico asociado o si tenés un proyecto o idea para investigación y desarrollo, también podés sumarte. Te invitamos a crecer juntos.

¡Acercate!

www.halitus.com/profesionales



(011) 5273.2080

Sede Central

Tel. (011) 5273.2080
Marcelo T de Alvear 2084,
C1122AAF, Buenos Aires.

Sede Larrea

Tel. (011) 5273.2020
Larrea 1007 8°,
C1117ABE, Buenos Aires.



Fundación Repro

Tel. (011) 5273.2096
Marcelo T de Alvear 2086 6°D,
C1122AAF, Buenos Aires.

ÍNDICE

EDITORIAL	Consejo de Formación y Evaluación Profesional (COFEP). En busca de la excelencia médica. <i>R. Agustín Pasqualini</i>	4
TRABAJO ORIGINAL	Validación del Índice de Fertilidad en Endometriosis (EFI) para predecir el embarazo en una población infértil <i>Melisa Andrea Gutiérrez, Georgina Percivalle, Sabrina Dolores Marín, Gustavo Botti, Leticia Solari, María Eugenia Mackey</i>	7
	Valor predictivo de la secreción de las glándulas sexuales anexas masculinas (GSAM) en los resultados de fertilización in vitro <i>Conrado Avendaño, Constanza Grand Martín, Irma Paredes, Miriam Rolón, Roger Molinas, Claudio Bisioli</i>	15
CONCLUSIONES DE LAS REUNIONES CIENTÍFICAS DE SAMER	X Jornadas SAB-SAMeR-SAEC 2017 Activación de la reserva ovárica, nuevas perspectivas en el manejo de pacientes bajas respondedoras <i>Organizan y coordinan: Dra. Fernanda Parborell (SAB), Lic. Iván Anduaga Marchetti (SAMeR), Biol. Ignacio Moreno (SAEC).</i>	25
CONSENTIMIENTOS	Consentimiento informado de reproducción humana asistida: descongelamiento y transferencia embrionaria con gametos donados. Persona sola. <i>Comisión Asesora en Técnicas de Reproducción Humana Asistida (CATRHA)</i>	31
ALMER	Enfoque terapéutico de la pareja con aborto recurrente de causa no genética <i>Integrantes de la mesa: Sandra Miasnik, Silvia Ciarmatori, Jorge Hamer, Natalio Kuperman, Matías Uranga Imaz, Agustín Pasqualini, Beatriz Gran, Horacio Aiello</i>	37
CENTROS ACREDITADOS POR SAMeR	Listado de centros acreditados	46
	Sociedad Argentina de Embriología Clínica Guía hacia la transferencia electiva de un embrión. Análisis de datos del Registro Argentino de Fertilización Asistida <i>Anahí D'Agostino, Francisco Parera-Déniz, María Susana Robles, Alicia Pené, María Eugenia Mackey, Carlos Morente, Gustavo Estofán, Mariana Hernández</i>	48

Consejo de Formación y Evaluación Profesional (COFEP). En busca de la excelencia médica.

Dr. R. Agustín Pasqualini

Director Médico de Halitus Instituto Médico



Reproducción 2017;32:4-5

La certificación de la calidad de los profesionales médicos tiene valiosos antecedentes en los países desarrollados y excelentes antecedentes en la Argentina como se ven desde hace muchos años por la Sociedad de Pediatría. La declaración de principios del Consejo de Certificación de Profesionales Médicos patrocinada por la Academia Nacional de Medicina, expresa con claridad que «la certificación de los médicos supone la evaluación de su proceso de formación y de su calidad profesional con independencia de los efectos legales y administrativos que aquélla pueda tener». La certificación profesional en Medicina reproductiva es de vital importancia para asegurar la calidad de las prácticas de fertilidad en el sistema de salud a nivel nacional.

Cumpliendo con este mandato, desde los inicios de la Sociedad de Medicina Reproductiva, uno de los objetivos fue formar y acreditar la formación de los profesionales que se dedican a la reproducción humana.

Con el paso de los años, la carrera de especialista fue creciendo y la cantidad de médicos certificados también. Desde el año 1995, año en que se realizaron las primeras certificaciones profesionales, el programa fue mejorando su calidad y elevando su exigencia.

En el año 2013, con el objetivo de establecer una mejora cualitativa en el proceso de formación y certificación profesional, se creó el Consejo de Formación y Evaluación Profesional (COFEP) cuyos primeros integrantes fueron el Dr. Sergio Papier, el Dr. Gustavo Martínez, la Dra. Stella Lancuba, el Dr. Sebastián Gogorza, la Dra. Rosa Inés Barañao y el Dr. Martín Vilela, quienes firmaron un convenio con la Academia Nacional de Medicina a través del cual se homologa el título de especialista en medicina reproductiva.

El trabajo inicial del COFEP se basó en dos pilares:

- La creación de la maestría, con el fin de poder dar respuesta al médico que recién finaliza su residencia en ginecología y quiere profundizar sus conocimientos en medicina reproductiva.
- La certificación y re-certificación de los médicos ginecólogos con el objetivo de avalar la formación continua de dichos profesionales.

Correspondencia: Dr. R. Agustín Pasqualini
Correo electrónico: agustin.pasqualini@halitus.com

Para cumplir con estas metas, se llevaron a cabo las siguientes tareas: el desarrollo del nuevo reglamento, el manual de competencias, el programa de formación y evaluación, el espacio de formación en Centros Acreditados por SAMeR, la designación de tutores, la designación de un comité evaluador, la evaluación, validación y finalmente, la certificación, homologada por la Academia Nacional de Medicina.

En el año 2014, comenzó la primera camada de médicos que participaron de la maestría cumpliendo con el programa establecido en los centros acreditados y con control trimestral por sus tutores quienes realizaron su evaluación y posterior presentación al COFEP para el seguimiento del “fellow”. Una vez cumplidos los dos años de formación en campo, el “fellow” puede optar por el título de especialista.

La cantidad de “fellows”, sin duda fue incrementando, durante el primer ciclo participaron 4 colegas (2014-2016) durante el segundo ciclo participaron 22 (2015-2017), durante el tercer ciclo, participaron 7 colegas (2016-2018) y durante el cuarto ciclo en curso, se encuentran participando 8 colegas (2017-2019).

También se estableció la certificación de competencias: los médicos con más de 5 años de experiencia en la especialidad, pueden solicitar la certificación con el fin de obtener el título de Especialista en Medicina Reproductiva pudiendo ser revalidado cada 5 años.

Es importante destacar y agradecer el tiempo, dedicación y pasión del Dr. Raul Alberto Valli - Presidente del Consejo de Ejercicio Profesional de la Sociedad de Pediatría - sin cuyos aportes y sugerencias no hubiésemos podido lograr tantos avances en nuestro proceso de certificación.

Hoy SAMeR, cuenta con 255 profesionales certificados en Medicina Reproductiva con el aval de la Academia Nacional de Medicina. En el año 2013 certificaron y recertificaron cuarenta y tres colegas (167); en el año 2014, diez colegas (10); en el año 2015, cuarenta colegas (40); en el año 2016, veintiocho colegas (28) y en el año 2017, diez colegas (10).

El COFEP se encuentra integrado en la actualidad por el Dr. Roberto Tozzini - Director, y la Dra. Valeria Basconi y el Dr. Agustín Pasqualini, como secretarios. Junto a la Comisión Directiva y el Ministerio de Salud de la Nación nos encontramos, comprometidos, trabajando con el fin de lograr el reconocimiento de la especialidad en Medicina Reproductiva.

Asimismo, se encuentra en revisión el proceso de evaluación de la certificación profesional con el fin de estandarizarlo otorgándole, de esta manera, mayor objetividad al mecanismo de evaluación mediante un examen escrito de múltiple respuesta orientado a la resolución de problemas donde se pueda evaluar la experiencia obtenida de la práctica diaria, además de la teoría.

La formación continua como profesional, es un proceso que nos permite asegurar a nuestros pacientes el aprendizaje y el mantenimiento de la competencia para un ejercicio profesional satisfactorio. Los especialistas debemos dar garantía de que mantenemos un alto nivel de competencia y dominio de nuestra disciplina. Los procesos de validación periódica (certificación y recertificación) nos permiten, sin duda, demostrar nuestro compromiso con el aprendizaje y la mejora continua.

En el COFEP, continuamos trabajando intensamente para brindarles mayores y mejores herramientas a nuestros colegas que les permitan satisfacer la alta demanda en la calidad de atención de nuestros pacientes y el desarrollo profesional sostenido.



FERTILIDAD SAN ISIDRO



Director médico:
Dr. Claudio Ruhlmann

Subdirectores:
Dr. Antonio Cattaneo
Dr. Diego Gnocchi

Director de laboratorio:
Dr. Gustavo Martínez

EQUIPO

Dr. Marcelo Baggio
Dra. Gabriela Galante
Dr. Fernando Gorosito
Dra. Marcela Irigoyen
Dr. Sergio Liendo
Dr. Lucas Molina
Dr. Jorge Ojeda
Dra. María Laura Pisanelli
Dra. Felicitas Ruhlmann
Dr. Luciano Ruiz Rivadeneira
Dr. Claudio Terradas
Dr. Lautaro Tessari
Dr. Graciano Tessari

Av. del Libertador 16958 - San Isidro, Buenos Aires
Tel: 4743-3456 / 3838 / 5225 **Fax:** 4743-1991



www.fertilidadsanisidro.com / info@fertilidadsanisidro.com.ar

Validación del Índice de Fertilidad en Endometriosis (EFI) para predecir el embarazo en una población infértil

Melisa Andrea Gutiérrez, Georgina Percivalle, Sabrina Dolores Marín, Gustavo Botti, Leticia Solari y María Eugenia Mackey

Centro de Cirugía Ginecológica Mini-invasiva del Sanatorio Centro y PROAR (Programa de Asistencia Reproductiva de Rosario), Rosario, Argentina.

Reproducción 2017;32:07-13

Resumen

Objetivo. Determinar si el Índice de Fertilidad en Endometriosis (EFI) es útil para estimar el pronóstico reproductivo en pacientes infértiles con diagnóstico y tratamiento quirúrgico de endometriosis. **Diseño.** Estudio de cohorte retrospectivo. **Material y métodos.** Se analizaron las historias clínicas de 65 pacientes que consultaron por infertilidad entre abril de 2011 y septiembre de 2014, a las cuales se les realizó una videolaparoscopia diagnóstica con los mismos operadores quirúrgicos y con hallazgo de endometriosis. Se excluyeron del análisis todas aquellas pacientes que presentaban factor masculino severo, factor uterino y que realizaron tratamientos de alta complejidad. Los datos de los factores quirúrgicos para la categorización de las pacientes según el EFI fueron obtenidos mediante la visualización de videos de las laparoscopías y los factores históricos que se recolectaron de las historias clínicas. Se evaluó la tasa de embarazo luego de 18 meses de seguimiento. Se subdividió a las pacientes en 3 grupos según los va-

lores de EFI obtenidos y se compararon las tasas acumulativas de embarazo entre dichos grupos. **Resultados.** La edad promedio de las pacientes fue de 33,5 años (SD=2,7). El tiempo de infertilidad promedio fue de 2,8 años (SD=1,5), y el tipo de infertilidad primaria representó el 80% de las pacientes. La tasa total de embarazo fue de 47,7%, siendo de 12,5% en el grupo 1, de 35,7% en el grupo 2 y de 69% en el grupo 3. **Conclusiones.** Se observó que en las pacientes con mayor categoría de EFI aumenta la probabilidad de embarazo espontáneo o con tratamiento de baja complejidad dentro de los 18 meses posteriores a la laparoscopia, observándose una tendencia lineal estadísticamente significativa ($p = 0,002$). Esto nos permite validar el EFI como una herramienta útil para estimar el pronóstico reproductivo de las pacientes infértiles con diagnóstico de endometriosis.

Palabras claves. EFI, endometriosis, score, embarazo, videolaparoscopia, fertilidad.

Validation of the Fertility Index in Endometriosis (EFI) to predict pregnancy in an infertile population

Summary

Objective. To determine if the Fertility Index in Endometriosis (EFI) is a predictor of pregnancy in infertile patients with diagnosis and surgi-

cal treatment of endometriosis. Design. Retrospective cohort study. Material and methods. We analyzed the medical records of 65 patients who consulted for infertility between april 2011 and september 2014, who underwent diagnostic videolaparoscopy with the same surgical operators with a finding of endometriosis. All patients with severe male factor, uterine factor and those who went directly to do Fertility treatment of high complexity, were excluded from the analysis. The data of the surgical factors for the categorization of the patients according to the EFI were obtained through the video visualization of the laparoscopies. Historical factors were collected from medical records. The pregnancy rate was evaluated after 18 months of follow-up. The patients were subdivided according to the EFI values obtained and the cumulative pregnancy rates of those groups were compared. Conclusions. We can conclude that in patients with higher EFI category the probability of achieving a pregnancy spontaneous or doing low complexity treatment increases within 18 months, with a statistically significant linear trend ($p = 0.002$). This allows us to validate EFI as a tool to estimate the reproductive prognosis of the infertile patient diagnosed with endometriosis.

Key words. EFI, endometriosis, score, pregnancy, videolaparoscopy, fertility.

Introducción

La endometriosis afecta al 10% de las mujeres en edad reproductiva; algunos estudios demuestran que entre el 25% y el 50% de las mujeres infértiles tienen endometriosis, y que entre el 30% y el 50% de las mujeres con esta patología son infértiles. Dentro de las mujeres con dolor pélvico crónico la prevalencia es del 30% al 80%.¹

Es una enfermedad compleja para la cual se han propuesto diversos sistemas de clasificación, entre ellos la clasificación revisada de la ASRM

(American Society for Reproductive Medicine) en 1996.² Sin embargo, la limitante de estas clasificaciones es que ninguna predice el pronóstico reproductivo de la paciente infértil con endometriosis. Cheng Zeng, en un trabajo publicado en 2014, no observó diferencias en las tasas de embarazo entre los cuatro estadios ASRM, asumiendo una falta de habilidad predictiva para embarazo con este sistema de estadificación.³

En el año 2010, Adamson y Pasta desarrollaron el score EFI (Endometriosis Fertility Index),⁴ la única clasificación vigente de endometriosis para pacientes infértiles que predice la tasa de embarazo espontáneo luego de la videolaparoscopia. Esta clasificación permite determinar qué tipo de tratamiento es el adecuado para ofrecerle a cada paciente y por cuánto tiempo. (Figura 1)

Luego de ser validado en la población norteamericana, estudios retrospectivos en otros países como Francia, Italia, Bélgica y China también han evaluado su utilidad,⁵⁻⁸ aunque hasta ahora no había sido estudiado en nuestro país. Por lo tanto, es nuestro objetivo determinar su capacidad pronóstica para lograr un embarazo espontáneo o con técnicas de reproducción asistida de baja complejidad (estimulación ovárica controlada con o sin inseminación intrauterina) en una población argentina.

Materiales y métodos

Diseño del estudio

Este estudio de cohorte retrospectivo se realizó en el Centro de Cirugía Ginecológica Mini-invasiva del Sanatorio Centro con pacientes del Centro Médico PROAR, en la ciudad de Rosario. La recolección de los datos de las historias clínicas de las pacientes con diagnóstico de infertilidad, cirugía, seguimiento posoperatorio y resultados reproductivos se obtuvieron del periodo entre abril de 2011 y septiembre de 2014. Se incluyó a todas aquellas pacientes que en ese periodo se sometieron a una videolaparoscopia diagnóstica con hallazgo de endometriosis, con los mismos operadores quirúrgicos. En estas cirugías se realizó el tratamiento quirúrgico de las lesiones encontradas. A estas pacientes se les efectuó un seguimiento a lo largo de 18 meses, durante los cuales se indicó

Figura 1: Endometriosis Fertility Index.⁴

Formulario. Índice de Fertilidad endometriósico. Score de menor función (LF) determinado al final de la cirugía

Score	Descripción		Izquierda	Derecha
4=	Normal	Trompa	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3=	Disfunción leve	Fimbria	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2=	Disfunción moderada	Ovario	<input type="text"/>	<input type="text"/>
1=	Disfunción severa			
0=	Ausente o no funciona			

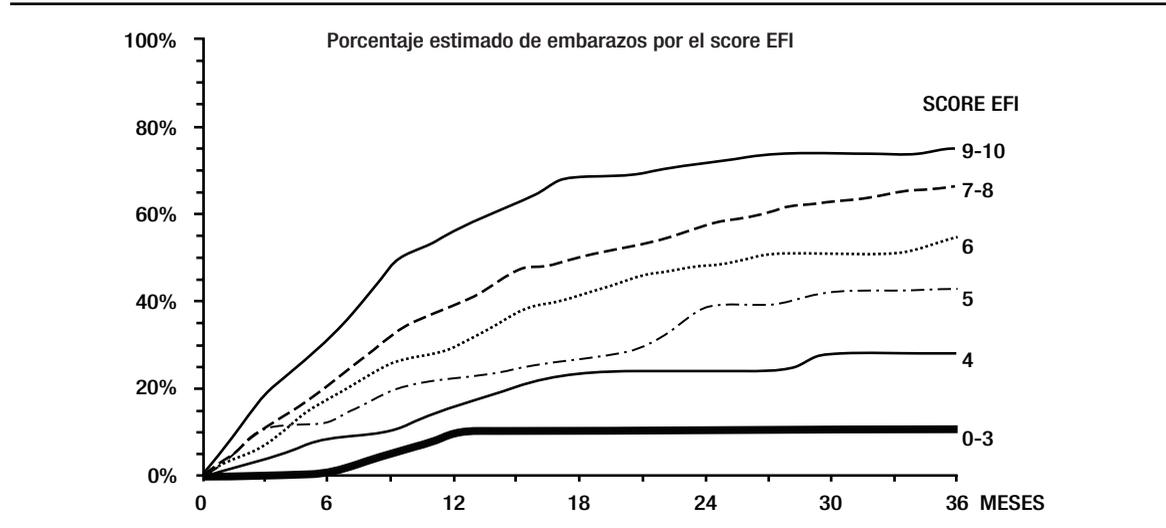
Para calcular LF se adicionan los menores puntajes de lados izquierdo y derecho. Si un ovario está ausente, se duplica el del existente

Menor score

Izquierda Derecha LF

Índice de Fertilidad endometriósico. Endometriosis Fertility Index (EFI)

Factores históricos			Factores quirúrgicos		
Factor	Descripción	Puntos	Factor	Descripción	Puntos
Edad	< de 35	2	Score LF	7 - 8 (alto)	3
	36 - 39	1		4 - 6 (moderado)	2
	> de 40	0		1 - 3 (bajo)	0
Años de infertilidad	< de 3	2	Score de endometriosis AFS:	< 16	1
	> de 3	0		16 ó +	0
Embarazo previo	SI	1	Score total de AFS:	< de 71	1
	NO	0			
Total de factores históricos <input type="text"/>			Total de factores quirúrgicos <input type="text"/>		
EFI = Total históricos + total quirúrgicos			<input type="text"/> históricos + <input type="text"/> quirúrgicos = <input type="text"/> EFI		



conducta expectante, estimulación de la ovulación con coito programado o inseminación intrauterina. Se excluyó a las pacientes que además tenían como causa de infertilidad tenían además factor masculino severo, factor uterino (pólipo endometrial, mioma submucoso) o que tuvieran una histerosalpingografía anormal. Además, se excluyó del análisis a aquellas pacientes a las que, luego de la cirugía, se les indicó tratamiento de reproducción asistida de alta complejidad.

Procedimiento Quirúrgico

Todas las videolaparoscopías fueron realizadas por el mismo equipo quirúrgico GAB y LS. Se electrocoagularon los focos endometriósicos peritoneales encontrados y se resecaron los quistes endometriósicos siempre que fuese posible hacerlo en su totalidad. Se realizó adhesiolisis y fimbriólisis para la liberación de las trompas de Falopio, siguiendo con la comprobación de su permeabilidad con azul de metileno (cromotubación). Estos procedimientos fueron registrados mediante videograbación.

Los datos de los factores quirúrgicos para la categorización de las pacientes según el EFI fueron obtenidos a partir de la revisión retrospectiva a doble ciego y análisis de estos videos.

Los factores quirúrgicos abarcan el cálculo del Score de Funcionalidad (Least Function Score), el Score de Endometriosis de la ASRM y el Score total.

Para el cálculo del Score de Funcionalidad se evalúa la anatomía y funcionalidad de las trompas, fimbrias y ovarios. Se coloca un puntaje del 0 al 4, en el que 0 es igual a anormal, ausente o no funcional, 1 a disfunción severa, 2 a disfunción moderada, 3 a disfunción leve, y 4 se considera como completamente normal la capacidad del órgano o estructura para cumplir su propósito en el proceso reproductivo. Estos valores son evaluados individualmente de cada lado (derecho e izquierdo), tomando como resultado del score la suma del menor valor obtenido de cada lado.

Para el Score de Endometriosis de la ASRM y el Score total de la ASRM se evalúa el tamaño de las lesiones, severidad de las adherencias y la obliteración total o parcial del fondo de saco de Douglas.

Estos tres puntajes se suman a los de los factores históricos, y el resultado se ubica en un gráfico que permite predecir la tasa de embarazo a lo largo del tiempo, según el EFI calculado.

Análisis posoperatorio y cálculos del EFI

Para el cálculo de los factores históricos se analizaron las variables: edad (menor o igual a 35 años, entre 35 y 39 años, y mayor o igual a 40 años), tipo de infertilidad (primaria o secundaria) y tiempo de infertilidad (menor o igual a 3 años o mayor a 3 años).

Se subdividió a las pacientes según los valores de EFI obtenidos luego de la suma de los factores quirúrgicos e históricos, en tres grupos, EFI 0-4: grupo 1, 5-7: grupo 2 y 8-10: grupo 3, siendo este último el de mejor pronóstico.

Luego se registraron los tratamientos realizados y su resultado reproductivo a partir de la revisión de las historias clínicas.

El objetivo primario fue el cálculo de la tasa acumulativa de embarazo clínico de acuerdo al grupo de EFI. El embarazo fue definido como la presencia de latidos cardíacos fetales positivos en una ecografía transvaginal.

Análisis estadístico

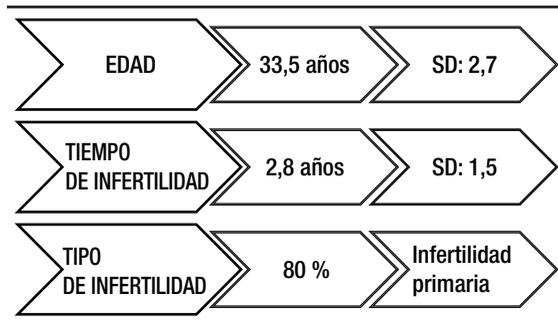
Se describirán las características de las mujeres mediante los promedios y los desvíos standard o medianas y rangos intercuartiles según corresponda para las variables continuas, y mediante los números totales y porcentajes para las variables cualitativas. Se categorizará a las mujeres según sus correspondientes valores de EFI y se compararán las tasas de embarazo entre los grupos mediante test de Chi².

Resultados

Desde abril de 2011 hasta septiembre de 2014 fueron incluidas 93 pacientes, de las cuales 28 se perdieron por falta de seguimiento.

La edad promedio de las pacientes fue de 33,5 años (SD=2,7). El tiempo de infertilidad promedio fue de 2,8 años (SD=1,5), y el tipo de infertilidad primaria representó el 80% de las pacientes. (Figura 2)

Figura 2. Edad, tiempo de infertilidad y tipo de infertilidad de las pacientes estudiadas.



La tasa total de embarazo fue de 47,7%, siendo de 12,5% en el grupo 1, de 35,7% en el grupo 2 y de 69% en el grupo 3. (Tabla 1)

Tabla 1. Embarazos por grupo de EFI.

Grupo por EFI	N°	Embarazos	%	IC 95 %
1	8	1	12,5	0,3-52,7
2	28	10	35,7	18,6-55,9
3	29	20	69	49,2-84,7
Total:	65	31	47,7	35,2-60,5

Al comparar los grupos, se observa que el tercer grupo presenta una tasa de embarazo de casi el doble (Riesgo Relativo, RR= 1,9) con respecto al segundo grupo, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,01$). (Tabla 2)

Tabla 2. Comparación de tasa de embarazo por grupo de EFI.

Grupos	RR	IC 95 %
2 vs 1	2,9	0,4 - 19,1
3 vs 1	5,5	0,9 - 35,1
3 vs 2	1,9	1,1 - 3,4

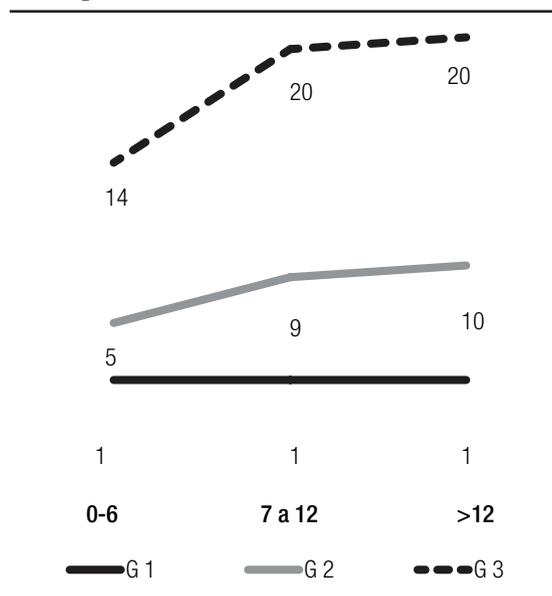
En cuanto al tiempo en el cual se lograron los embarazos, la mayor parte fue durante los primeros 6 meses; así, en un gráfico de curvas se puede

observar que la tasa de embarazo presentó una tendencia lineal estadísticamente significativa al aumentar el grupo de EFI, $p = 0,002$. (Tabla 3-Figura 3)

Tabla 3. Embarazos por grupo de EFI según periodo de tiempo.

Tiempo (meses)	0 - 6	7 - 12	>12	Total embarazos/grupo
Grupo 1	1	0	0	1
Grupo 2	5	4	1	10
Grupo 3	14	6	0	20
Total embarazos/ periodo	20	10	1	

Figura 3. Embarazos por grupo de EFI según periodo de tiempo.



Discusión

Las guías y opiniones basadas en la literatura existente en la base de datos Cochrane concluyen que el tratamiento quirúrgico de la endometriosis puede ser efectivo en mujeres subfértiles que

tienen asociado estadios I y II de endometriosis (mínima y moderada). Se sugiere que la completa remoción de los focos de endometriosis mínima a moderada antes del inicio de un tratamiento de alta complejidad podría incrementar los resultados reproductivos. Otros estudios sugieren además la remoción de los focos profundos de endometriosis para mejorar la fertilidad.⁹

Al considerar las desventajas del sistema de clasificación de la ASRM para predecir el embarazo en pacientes infértiles con endometriosis, Adamson y Pasta desarrollaron el EFI, un nuevo sistema de clasificación que combina factores quirúrgicos con factores históricos para predecir la probabilidad de embarazo en estas pacientes.

Es sabido que el tratamiento médico posoperatorio de la endometriosis es de utilidad para disminuir el dolor asociado a esta patología, prevenir el desarrollo progresivo de la enfermedad y evitar recurrencias, pero no ha mejorado las tasas de embarazo espontáneo; por ello, cuando el objetivo primario es lograr un embarazo, se recomienda intensificar la búsqueda inmediatamente después del tratamiento quirúrgico.

Con el EFI se podría determinar cuál tratamiento reproductivo posoperatorio es el apropiado para cada paciente en particular. Basándose en este score, se podría aconsejar la búsqueda espontánea del embarazo o la necesidad de no perder tiempo en aquellas pacientes con pronóstico desfavorable. Se optimizaría de este modo el tiempo inmediato posoperatorio, aprovechando el efecto positivo de la cirugía, al eliminar los focos endometriósicos y evitando demoras innecesarias.

Al igual que otros trabajos que evaluaron este sistema, pudimos observar que con el aumento gradual del score de EFI se produce un aumento en las tasas acumulativas de embarazo, lo que valida al EFI como una herramienta útil para el especialista en medicina reproductiva, al permitirle un asesoramiento más dirigido. Garavaglia⁶ validó este sistema de estadificación en una población italiana, y concluyó que a las pacientes con score menor a 4 se les debería aconsejar realizar algún tipo de tratamiento de fertilidad asistida de alta complejidad, al no observar embarazos espontáneos en este grupo.

Es un estudio retrospectivo de 233 mujeres en Bélgica⁷ se encontró una fuerte relación entre el EFI y el tiempo para el logro del embarazo 12 meses luego de la cirugía. Una tasa de 16,67% para el score de 0 a 3 y de 62,55% para el score de 9 a 10; siendo estas tasas comparables a nuestros resultados. Por cada aumento en un punto en el score de EFI, el riesgo relativo de embarazo fue de un 31%. El Score de Funcionalidad se observó, en este estudio belga, como el contribuyente más importante para el total del score. En nuestro trabajo analizamos por separado los elementos que componen el EFI, lo que no permitió sacar conclusiones respecto de esto.

En una población china se validó el EFI, donde se dividió los score en 3 grupos, y se observó una diferencia significativa de la tasa acumulativa de embarazo a los 36 meses entre el grupo 3 (EFI 8-10) y el grupo 2 (EFI 4-7) y grupo 1 (EFI 0-3).⁸ No se encontró diferencia entre los grupos 2 y 1. Los autores atribuyeron este resultado a que su tamaño muestral fue menor al del trabajo original de Adamson y Pasta. Lo mismo ocurrió en nuestra población, en la que identificamos como debilidad de nuestro trabajo el escaso número de pacientes en el grupo de menores puntajes (Grupo 1). Esto no nos permitió sacar una conclusión respecto de este subgrupo.

La mayoría de los embarazos en nuestra población se produjo durante los 12 meses posteriores a la cirugía, concordante con otras validaciones.⁴ Esto podría atribuirse al efecto beneficioso de la eliminación de los focos endometriósicos. Se sugeriría que aquellas pacientes que no hayan logrado el embarazo en periodo podrían beneficiarse con tratamientos de fertilidad asistida.

Existen dos autores Weng y Garavaglia^{7,8} que establecen que el score de EFI sería también un buen predictor de embarazo en pacientes sometidos a Reproducción Asistida de Alta Complejidad.

Una desventaja de este sistema quizás pueda ser la subjetividad al realizar el Score de funcionalidad, pudiéndose encontrar diferencias entre los operadores. Sin embargo, nuestro grupo revisó los videos individualmente con dos operadores distintos, para luego comparar resultados, y se encontró una alta reproducibilidad en los puntajes obtenidos.

Conclusión

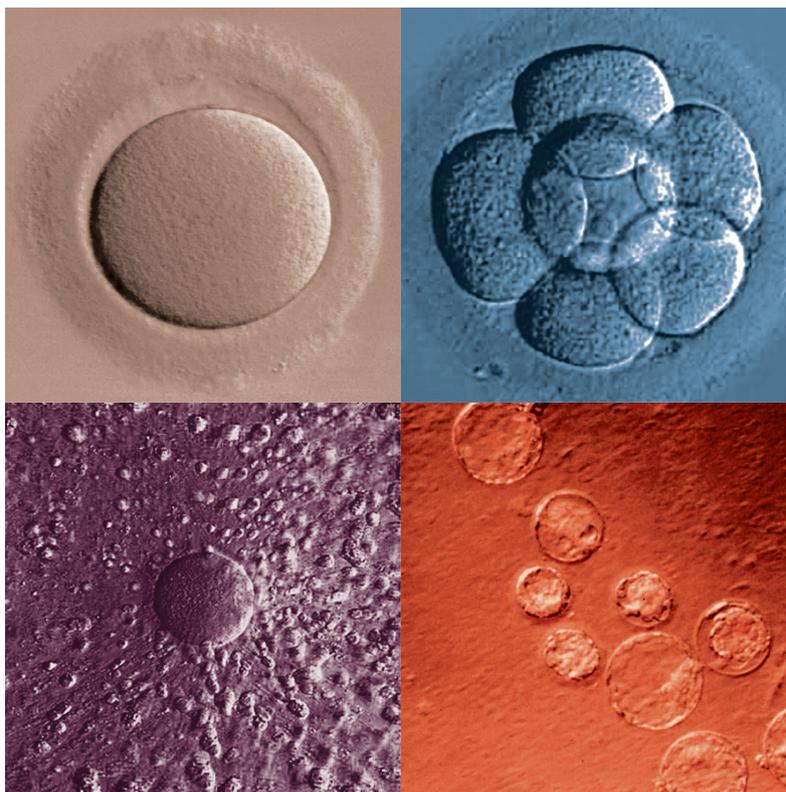
En este estudio pudimos observar que a mayor categoría de EFI aumenta la probabilidad de embarazo dentro de los 18 meses posteriores al tratamiento quirúrgico, observándose una tendencia lineal estadísticamente significativa ($p = 0,002$) en concordancia con las publicaciones previas.

La comparación del grupo 3 con el grupo 2 adquiere significancia estadística aumentando 1,9 veces la probabilidad de embarazo (IC 95% 1,1-3,4). Esto nos permite validar el EFI como una herramienta para estimar el pronóstico reproductivo de la paciente infértil con diagnóstico de endometriosis en nuestra población.

Futuros estudios deberían contar con una mayor cantidad de pacientes, especialmente en el grupo con menor puntaje de EFI.

Referencias

1. Endometriosis and Infertility: a committee opinion. *Fertility and Sterility* Vol. 98 N°3. September 2012. 0015-0282. DOI:10.1016/j.fertnstert.2012.05.031
2. American Society for Reproductive Medicine (ASRM). Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *FertilSteril* 1997; 67: 817-821.
3. Cheng Zeng, Jia-ning XU, Yan Zhou et al. Reproductive Performance after Surgery for Endometriosis: Predictive Value of the Revised American Fertility Society Classification and the Endometriosis Fertility Index. *Gynecol-Obstetric Invest* 2014; 77: 180-185.
4. Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *FertilSteril* 2010; 94: 1609-1615.
5. Boujenah J, Bonneau C, Hugues J-N, Sifer C, Poncelet C. External validation of the Endometriosis Fertility Index in a French population. *FertilSteril* 2015; 104 (1): 119-123.
6. Tomassetti C, Geysenbergh B, Meuleman C, Timmerman D, Fieuws S, D'Hooghe T. External validation of the Endometriosis Fertility Index (EFI) staging system for predicting non-ART pregnancy after endometriosis surgery. *Hum Reprod* 2013; 28: 1280-1288.
7. Garavaglia E, Pagliardini L, Tandoi I, Sigismondi C, Viganò P, Ferrari S et al. External validation of the endometriosis fertility index (EFI) for predicting spontaneous pregnancy after surgery: further considerations on its validity. *GynecolObstet Invest* 2015; 79(2): 113-118.
8. Wang W, Li R, Fang T, Huang L, Ouyang N, Wang L, Zhang Q, Yang D: Endometriosis fertility index score maybe more accurate for predicting the outcomes of in vitro fertilisation than r-AFS classification in women with endometriosis. *ReprodBiolEndocrinol* 2013; 11: 111-112.
9. Duffy JM, Barlow D, Farquhar C, Koninckx PR, Olive D. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20; (1): CD001398. doi: 10.1002/14651858.CD001398.pub2. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Jacobson TZ1*.



pregna

medicina reproductiva

Vanguardia científica, ética y responsabilidad.

DIRECTORES

Ignacio de Zuñiga
Marcos Horton
Laura Kopcow
Alejandro Oubiña
Fabio Sobral

ASOCIADOS

Mariano Bianchi
Marcelo Garcea
Mariana Marcelli
Carlos Montanari
Guillermo Terrado Gil

EQUIPO MÉDICO

Eugenia Álvarez Pleta
Mariana Avaca
Valeria Basconi
Mariana Degani
Ayelén Demarco
Mariano Etchepareborda
Cristina García Martín
Natalia Passi
Juan Ignacio Pérez Fleming
Hernán Pettorossi
Pedro Pierro
Marta Rocha
Germán Van Thillo
Mariana Vidal

LABORATORIO

Mariana Gómez Peña (Jefa)
Claudio Bisioli (Consultor)
Mercedes Papayannis
Evelyn De Martino
Janny Serna
Paula Filardi
Jimena Maidana
Cecilia Figueroa

ANDROLOGÍA

Jonathan Finkelstein
Sebastian Savignano

GENÉTICA

Diego Calvo
Laura Igarzábal

FELLOW

Romina Verdura

Juncal 3490, Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel: (+54911) 4834-1600 www.pregna.com.ar



Valor predictivo de la secreción de las glándulas sexuales anexas masculinas (GSAM) en los resultados de fertilización in vitro

Conrado Avendaño,^{1,2,3,6} Constanza Grand Martín,⁴ Irma Paredes,⁵ Miriam Rolón,⁵ Roger Molinas,⁵ Claudio Bisioli⁴

¹ Nascentis Medicina Reproductiva. Córdoba, Argentina.

² Lac Trelew. Trelew, Chubut, Argentina.

³ Dibac. Trelew, Chubut, Argentina.

⁴ Pregna, Medicina Reproductiva. CABA, Argentina.

⁵ Neolife, Medicina y Cirugía Reproductiva. Asunción, Paraguay.

⁶ Actualmente en Gyenesis Salud y Fertilidad. Córdoba, Argentina.

Reproducción 2017;32:15-22

Resumen

Introducción: Frente a un procedimiento de reproducción asistida, la decisión de realizar una fertilización in vitro (FIV) o una inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) se basa generalmente en estándares seminales subjetivos básicos (concentración, movilidad y morfología). Por otro lado, el análisis de la secreción de las glándulas sexuales anexas masculinas (GSAM) en la evaluación del hombre infértil ha caído en desuso, debido a la ausencia de estudios

clínicos. Sin embargo, en modelos animales se ha demostrado una correlación entre la calidad de la secreción de estas glándulas y la reproducción. **Objetivo:** determinar el grado de relación entre la secreción de las GSAM y la capacidad fecundante de los espermatozoides. **Diseño:** descriptivo, de cohorte, comparativo, transversal, multicéntrico. **Material y Métodos:** se incluyeron 46 muestras de pacientes tratados con FIV. La secreción de vesículas seminales y próstata fue estimada por la concentración en plasma seminal de fructosa y ácido cítrico, respectivamente. Se registró secreción normal o patológica. **Resultados:** existe un efecto negativo principalmente en la hipersecreción prostática sobre la tasa de fertilización. **Conclusiones:** se describe, por primera vez, la utilización de un biomarcador proveniente de las GSAM que permite seleccionar los pacientes para FIV convencional a partir de un método sencillo y no subjetivo.

Correspondencia: Conrado Avendaño
Correo electrónico: andrologiachubut@yahoo.com.ar

Palabras claves. GSAM, capacidad fecundante, hipersecreción prostática, tasa de fertilización, FIV.

Predictive value of male accessory sex glands (MASG) secretions on in vitro fertilization outcomes

Summary

The use of conventional in vitro fertilization (IVF) has been declining worldwide while intracytoplasmic sperm injection (ICSI) has dramatically increased. Clinical arguments are controversial and include increased embryos to transfer or improvement fertilization rate with ICSI. The criteria to choose the assisted reproductive technique are based upon the basic seminal parameters (concentration, motility and morphology). The evaluation of male accessory sex glands (MASG) secretions has fallen into disuse for basic evaluation of male fertility, due to the absence of clinical studies. However, a positive effect on reproduction has been showed in animal models. This controlled, prospective, multicenter study was designed to determine the effect of MASG secretions on the sperm fertility potential. The major finding in this study is that prostatic hypersecretion may have a negative impact in the fertilization rate. We have shown for the first time, the usefulness of evaluating MASG secretions to choose the best treatment for each patient.

Key words. MASG, fertility potential, prostatic hypersecretion, fertilization rate, IVF.

Introducción

La reproducción asistida de alta complejidad ha permitido que, luego del primer bebé en 1978, hayan nacido más de 5 millones de niños en todo el mundo.^{1, 2} La técnica de fertilización in vitro (FIV) ha sido utilizada con éxito a partir de ese año, en pacientes con obstrucción tubaria e infertilidad masculina moderada.³ La aparición de la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) permitió inicialmente que parejas que no podían lograr el embarazo utilizando FIV convencional por diagnóstico de factor masculino severo pudieran hacerlo con esta técnica.⁴

Sin embargo, en la actualidad el ICSI se ha

convertido en el método de elección para la gran mayoría de los tratamientos de reproducción asistida, sin importar la etiología de la infertilidad, mientras que la utilización clínica de la FIV convencional ha disminuido.⁵⁻¹¹ La explicación a este fenómeno, aunque controvertida, se ha justificado en la mayor obtención de embriones al día de la transferencia o un aumento en la tasa de fertilización con la técnica de ICSI, entre otros motivos.

Los espermatozoides necesitan experimentar diferentes procesos fisiológicos para adquirir la capacidad fecundante, que en su conjunto son conocidos como proceso de capacitación.¹² Asimismo, en el momento de la eyaculación, los espermatozoides se enfrentan a los líquidos seminales provenientes de las glándulas sexuales anexas masculinas (vesículas seminales y próstata, principalmente). Se ha demostrado que el plasma seminal tiene una variedad de acciones tanto en las gametas como en el tracto reproductor femenino.¹³ Además, la remoción de algunas o todas las glándulas sexuales accesorias afecta la fertilidad en cobayos,¹⁴ ratas,¹⁵ ratones¹⁶ y hámsters.¹⁷ Una gran cantidad de componentes, principalmente proteínas, aunque también vesículas, fueron aisladas y caracterizadas en plasma seminal y han sido asociadas con efectos sobre la función de los espermatozoides y la fertilidad.¹⁸ Algunas de estas proteínas se unen específicamente a los espermatozoides favoreciendo o modulando la capacitación o la fertilización.¹² Muchas de ellas han sido identificadas en plasma seminal humano, aunque su función no ha sido comprobada.

Los valores seminales para discernir qué técnica de reproducción asistida se usará en cada paciente se basan generalmente en los estándares básicos subjetivos (concentración, movilidad y morfología) propuestos por la Organización Mundial de la Salud.¹⁹ Sin embargo, estos parámetros han sido ampliamente cuestionados.²⁰⁻²² Por otro lado, la evaluación de la secreción de las glándulas sexuales anexas masculinas fueron siendo dejadas de lado en la evaluación rutinaria del hombre infértil, circunscribiéndose exclusivamente a situaciones patológicas específicas como la azoospermia o infecciones del tracto reproductor.

Teniendo presente el efecto de la secreción de las vesículas seminales y la próstata demostrado en modelos animales, el objetivo de este trabajo fue evaluar el posible valor predictor del éxito en FIV convencional mediante la estimación no subjetiva de la secreción de las glándulas anexas.

Materiales y Métodos

Muestras: se estudiaron un total de 46 muestras de pacientes que fueron tratados mediante FIV convencional. Las muestras de semen fueron recolectadas por masturbación y luego de la licuefacción se evaluó la concentración, movilidad y morfología espermática de acuerdo con las especificaciones de la OMS.¹⁹ Una porción de la muestra de semen de cada paciente utilizada para el tratamiento fue centrifugada para obtener el plasma seminal y conservadas a -16 °C hasta el momento de la evaluación.

FIV convencional: luego de la punción de los folículos, los complejos de cúmulus-ovocito (CCOs) fueron cuidadosamente lavados en medio HTF modificado suplementado con 3% de albúmina de suero humano (HTF/alb) y colocados en 0,5 ml de medio G-IVF Plus (Vitrolife Sweden AB, V. Frölunda, Suecia) cubierto con aceite mineral Ovoil (Vitrolife Sweden AB) en placas de Petri de 4 pozos (Nunclon, Nunc, Dinamarca), donde permanecieron hasta el momento de la inseminación. Los espermatozoides se seleccionaron a través de gradientes discontinuos de densidad 90 y 50% (SpermGrad), seguido de un lavado en medio HTF/alb. Los pellets se resuspendieron en un volumen apropiado del mismo medio. La FIV se llevó a cabo 4-6 horas después de la extracción de los ovocitos en las mismas placas de Petri de 4 pozos en las que los CCOs permanecían desde el momento de su captación; cada pocillo contenía de 1 a 4 CCOs. La cantidad de espermatozoides inseminados fue ajustado a aproximadamente 200.000 células móviles. Todas las incubaciones se realizaron a 37°C en una atmósfera seca de 5,8% de CO₂ y 7% de O₂ en aire. Diecisiete horas más tarde, los ovocitos inseminados fueron inspeccionados cuidadosamente para detectar la presencia de

dos pronúcleos (2PN), a través de un microscopio invertido equipado con óptica diferencial de contraste de interferencia Hoffman. La tasa de fertilización fue calculada dividiendo el número de células con 2PN por la cantidad de ovocitos inseminados.

Determinación de la secreción de las vesículas seminales y próstata: la secreción de las vesículas seminales y la próstata fue estimada a partir de la evaluación de la concentración en plasma seminal de fructosa y ácido cítrico, respectivamente. Brevemente, la concentración de fructosa fue evaluada a partir del método colorimétrico utilizando resorcinol en medio ácido, previa precipitación deferencial de proteínas con ZnSO₄ en medio alcalino, desarrollado por Roe.²³ Para determinar la concentración de ácido cítrico se utilizó el método colorimétrico de piridina en medio anhidro, previa precipitación de proteínas con ácido tricloro acético desarrollado por Chambon.²⁴ Los valores de fructosa entre 150 y 450 mg% y de ácido cítrico entre 350 y 670 mg% fueron considerados normo-secretores, mientras que los valores inferiores o superiores a los mencionados fueron considerados patológicos, hipo e hiper secreción respectivamente.²⁵

Diseño: estudio descriptivo, de cohorte, comparativo, transversal multicéntrico. La FIV convencional fue realizada en dos centros de medicina reproductiva. Los plasmas seminales de cada muestra fueron conservados y analizados en otro centro, sin información de los resultados de la técnica de reproducción asistida. Luego de las determinaciones de los marcadores de las glándulas anexas, las muestras fueron separadas y se plantearon dos escenarios posibles según los resultados obtenidos. Escenario 1: Fructosa: grupo normo-secretor ($\geq 150-450 \leq$ mg%) y grupo patológicos ($< 150-450 >$ mg%). Ácido cítrico: grupo normo-secretor ($\geq 350-670 \leq$ mg%) y grupo patológicos ($< 350-670 >$ mg%). Escenario 2: Fructosa: grupo normo-secretor ($\geq 150-450 \leq$ mg%), grupo hipo-secreción (< 150 mg%) y grupo hiper-secreción (> 450 mg%). Ácido Cítrico: grupo normo-secretor ($\geq 350-670 \geq$ mg%), grupo hipo-secreción (< 350 mg%) y grupo hiper-secreción (> 670 mg%). En cada uno de estos grupos

se comparó la edad de los pacientes, los análisis de semen básico, el número de ovocitos metafase II recuperados y la tasa de fertilización. Se excluyeron las pacientes con menos de 4 ovocitos metafase II (MII). Las muestras fueron evaluadas por duplicados y el promedio fue informado.

Análisis estadístico: todos los datos fueron analizados utilizando el programa SPSS14.0. El análisis comparativo entre los grupos fue realizado utilizando el test U de Mann-Whitney. Los resultados fueron expresados en media \pm error estándar. Valores de significancia $< 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

Resultados

La edad media de las mujeres fue $36,5 \pm 0,7$ y de los hombre $36,4 \pm 1,3$. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la edad de los pacientes, los parámetros seminales básicos y los ovocitos recuperados entre los grupos normo-secretores y patológicos. Las medias de cada grupo son mostradas en la Tabla 1.

Escenario 1: el 22 % (n: 10) de los pacientes presentaron una secreción de vesículas seminales fuera de los rangos de normalidad establecidos. No se observaron diferencias significativas entre el grupo normo-secretor en relación con el gru-

po patológico en la secreción de esta glándula en cuanto a la tasa de fertilización ($0,79 \pm 0,03$ vs. $0,76 \pm 0,06$ respectivamente, $p > 0,05$), Figura 1a.

Por otro lado, el 48% (n: 22) de los pacientes presentaron una secreción protática fuera de los rangos de normalidad establecidos. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de fertilización entre el grupo normo-secretor y el grupo patológico ($0,86 \pm 0,03$ vs. $0,71 \pm 0,04$, respectivamente, $p < 0,01$), Figura 1b.

Escenario 2: los pacientes con hipo o híper secreción de las vesículas seminales no mostraron diferencias significativas en las tasas de fertilización respecto del grupo normo-secretor ($0,77 \pm 0,1$ vs. $0,79 \pm 0,03$ y $0,74 \pm 0,08$ vs. $0,79 \pm 0,03$ para hipo-secreción (n: 5) vs. normo-secretor (n: 36) e híper-secreción (n: 5) vs. normo-secretor (n: 36, $p > 0,05$), Figura 2a.

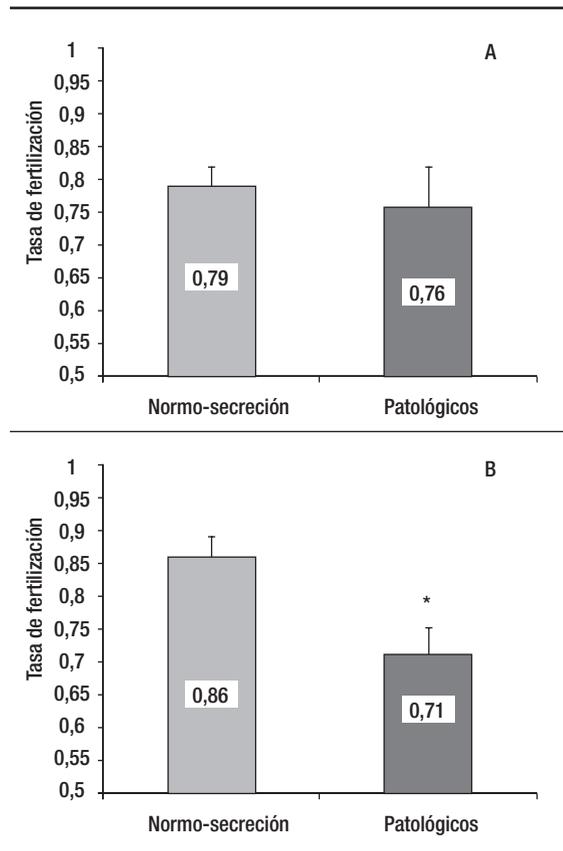
Los pacientes con hipo-secreción prostática (n: 5) no presentaron diferencias significativas en las tasas de fertilización respecto del grupo normo-secretor (n: 24) ($0,78 \pm 0,08$ vs. $0,86 \pm 0,03$, respectivamente, $p > 0,05$), Figura 2b.

Los pacientes con híper-secreción prostática (n: 17) mostraron una diferencia significativa en las tasas de fertilización con respecto del grupo normo-secretor (n: 24) ($0,69 \pm 0,05$ vs. $0,86 \pm 0,03$, respectivamente, $p < 0,01$), Figura 2b.

Tabla 1. Media de los parámetros evaluados en relación con la secreción de fructosa y ácido cítrico.

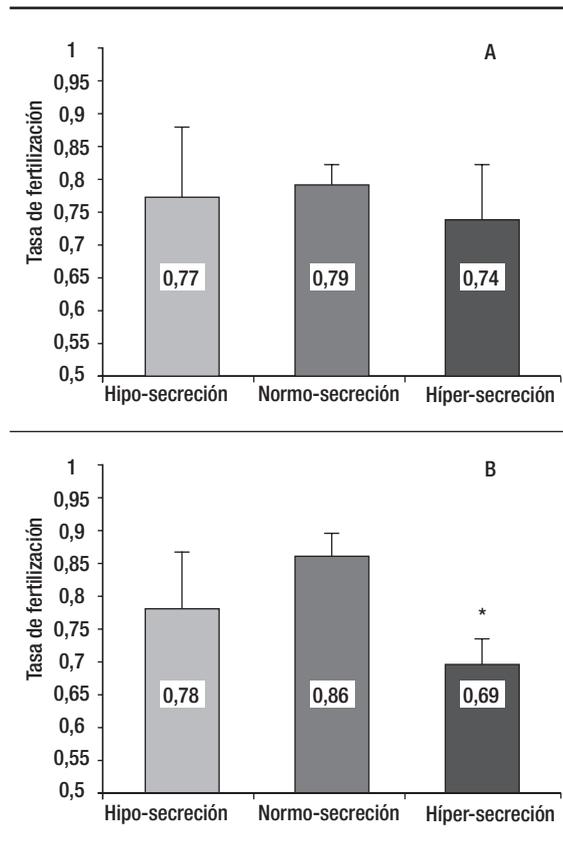
Parámetro	Fructosa normo-secreción media \pm ES (n: 36)	Fructosa secreción patológica media \pm ES (n: 10)	Ácido cítrico normo-secreción media \pm ES(n: 24)	Ácido cítrico secreción patológica media \pm ES (n: 22)
Edad mujer (años)	$36,4 \pm 0,6$	$36,5 \pm 1,1$	$36,7 \pm 0,7$	$36,0 \pm 0,9$
Edad hombre (años)	$37,7 \pm 1,3$	$36,5 \pm 0,9$	$38,3 \pm 0,7$	$36,5 \pm 2,0$
Concentración espermática $\times 10^6/\text{mL}$	$81,3 \pm 8,4$	$82,4 \pm 10,1$	$78,2 \pm 7,8$	$85,2 \pm 11,8$
Movilidad progresiva (%)	$39,9 \pm 2,2$	$45 \pm 7,7$	$44,0 \pm 2,8$	$37,7 \pm 3,9$
Morfología normal espermática (%)	$7,6 \pm 0,6$	$8,4 \pm 1,8$	$8,0 \pm 0,9$	$7,5 \pm 0,9$
Ovocitos MII	$8,6 \pm 0,6$	$8,6 \pm 0,9$	$9,2 \pm 0,7$	$7,9 \pm 0,7$

Figura 1. a) Media de la tasa de fertilización de ovocitos provenientes de pacientes con normo-secreción y secreción patológica de las vesículas seminales. **b)** Media de la tasa de fertilización provenientes de pacientes con normo-secreción y secreción patológica de la próstata.



* < 0,01

Figura 2. a) Media de la tasa de fertilización proveniente de pacientes con normo-secreción, hipo-secreción e hiper-secreción de las vesículas seminales. **b)** Media de la tasa de fertilización proveniente de pacientes con normo-secreción, hipo-secreción e hiper-secreción de la próstata.



* < 0,01

Discusión

Según nuestro conocimiento, este es el primer trabajo en humanos a nivel mundial que propone un efecto negativo de la secreción anormal de la próstata sobre la capacidad fecundante de los espermatozoides. Si bien el número de pacientes evaluados no es elevado, nuestros resultados demuestran que una hiper-secreción prostática puede disminuir la tasa de fertilización luego de una FIV.

La aparición de la ICSI es uno de los mayores avances en la historia de la medicina reproductiva humana, ya que ha permitido que parejas con diferentes tipos de infertilidad puedan lograr el embarazo.⁴ Sin embargo, es una práctica más costosa que la FIV convencional y representa un

riesgo mayor para las gametas, ya que aumenta el tiempo y grado de manipulación.²⁶

Los criterios para tratar a un paciente con FIV convencional o con ICSI se basan principalmente en los análisis básicos de calidad seminal (concentración, movilidad y morfología). Los pacientes con severa teratozoospermia, así como hombres con astenozoospermia, presentan bajas tasas de fertilización por FIV convencional,^{27, 28} el beneficio del uso del ICSI en estos casos ha sido ampliamente demostrado. Sin embargo, en situaciones no tan extremas, la elección de una técnica o la otra es controvertida.²⁹ Algunos autores han evaluado la posibilidad de usar otros tipos de parámetros seminales para discernir que método de inseminación usar. A

partir de la evaluación subjetiva de la movilidad híperactivada y de la reacción acrosómica se ha demostrado que las muestras con mayor híperactivación y que experimentan reacción acrosomal tienen mayores tasas de fertilización.³⁰ Sin embargo estos métodos continúan siendo subjetivos, experimentales, costosos y no estandarizados.³¹

Luego de la eyaculación, los espermatozoides deben experimentar una serie de modificaciones que en su conjunto se denominan capacitación espermática, indispensables para la normal penetración y fusión del espermatozoide con el ovocito.¹² Las glándulas sexuales anexas masculinas aportan la mayor cantidad del plasma seminal donde los espermatozoides son suspendidos. Algunas de las proteínas que son aportadas por estas glándulas se unen a los espermatozoides de forma efectiva en el momento de la eyaculación y pueden modular la capacidad fisiológica de estos.^{12,32} Entre estos efectos se puede mencionar la modificación de la movilidad de los espermatozoides,³³ la capacitación espermática¹² y la reacción acrosómica.³⁴

Además, en modelos animales se ha demostrado que embriones generados a partir de espermatozoides de machos con ausencia total o parcial de las glándulas anexas mostraron un cambio en el ciclo celular y un retraso en la división durante el desarrollo preimplantatorio. Del mismo modo, se ha observado una mayor incidencia de la apoptosis, una mayor proporción de embriones degenerados, una menor tasa de implantación y, por lo tanto, una reducción de la fertilidad.³⁵⁻³⁷ Además, se ha visto que la utilización de espermatozoides que no tuvieron contacto con las secreciones de las glándulas anexas dieron lugar a progenies con rasgos anormales.³⁸

En humanos se ha estudiado sin éxito la correlación entre la secreción de las glándulas anexas y la concepción. Estudios previos, evaluaron las concentraciones de fructosa, ácido láctico, ácido cítrico y carnitina por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en hombres infértiles y los compararon con el éxito de la fertilización in vitro convencional, sin encontrar ningún tipo de correlación.³⁹ El estudio aquí presentado fue di-

señado para determinar si existe algún grado de relación entre la secreción de las dos principales glándulas sexuales anexas masculinas y la capacidad fecundante de los espermatozoides. Para ello, se evaluó la secreción de dos constituyentes del plasma seminal y marcadores específicos de las vesículas seminales y la próstata, como la fructosa y el ácido cítrico. Se obtuvieron un total de 46 muestras de parejas infértiles, que fueron tratadas con fertilización in vitro convencional en búsqueda de concepción.

Los pacientes fueron separados en grupos de acuerdo con la capacidad secretora de las glándulas anexas: normo-secretores y patológicos (hipo e híper-secreción). Encontramos una clara diferencia de la tasa de fertilización cuando se compararon pacientes normo-secretores con pacientes patológicos en la secreción prostática. Asimismo, nuestros resultados mostraron que existe un efecto negativo principalmente en la híper-secreción prostática sobre la tasa de fertilización, mientras que esa tendencia se observó en el grupo con hipo secreción, pero no fue significativa.

Todas las muestras de semen evaluadas en el estudio estaban dentro de los rangos aceptables para la realización de la FIV y no se encontraron diferencias en las características femeninas. Por lo que podemos postular que la tasa de fertilización baja no estaba relacionada con las condiciones de calidad de los ovocitos o de laboratorio.

En este trabajo multicéntrico hemos demostrado que la evaluación de la secreción de las glándulas anexas puede ayudar a seleccionar el tratamiento de reproducción asistida. Pacientes con secreción normal de la próstata muestran una tasa de fertilización estadísticamente mayor que la de los pacientes con hiper-secreción prostática, cuando los valores de calidad seminal básicos son similares. Hemos descrito por primera vez la utilización de un biomarcador proveniente de las glándulas sexuales anexas masculinas a partir de un método sencillo y no subjetivo, que permite seleccionar los pacientes con altas probabilidades de éxito en los tratamientos de reproducción asistida. Es necesario ampliar el número de casos para confirmar los hallazgos.

Referencias

1. Franklin S. Conception through a looking glass: the paradox of IVF. *Reprod Biomed Online* 2013; 27 (6): 747-755. PubMed PMID: 24139598.
2. ESRHE. <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/ART-fact-sheet.aspx>. 2014.
3. Arslan M, Bocca S, Mirkin S et al. Controlled ovarian hyperstimulation protocols for in vitro fertilization: two decades of experience after the birth of Elizabeth Carr. *Fertil Steril* 2005; 84 (3): 555-569. PubMed PMID: 16169382.
4. Palermo GD, Neri QV, Rosenwaks Z. To ICSI or Not to ICSI. *Semin Reprod Med* 2015; 33 (2): 92-102. PubMed PMID: 25734347.
5. REDLARA. Red Latinoamericana de Reproducción Asistida. http://redlara.com/aa_espanhol/registro.asp.
6. SAMeR. Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva. RAFA. http://www.samer.org.ar/rafa_presentacion.asp.
7. CDC. <http://www.cdc.gov/art/reports/index.html>.
8. Kupka MS, D'Hooghe T, Ferraretti AP et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2011: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2016; 31 (2): 233-248. PubMed PMID: 26740578.
9. Sullivan EA, Zegers-Hochschild F, Mansour R et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies (ICMART) world report: assisted reproductive technology 2004. *Hum Reprod*. 2013; 28 (5): 1375-1390. PubMed PMID: 23442757.
10. Zegers-Hochschild F, Mansour R, Ishihara O et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology: world report on assisted reproductive technology, 2005. *Fertil Steril* 2014; 101 (2): 366-378. PubMed PMID: 24188870.
11. Zegers-Hochschild F, Schwarze JE, Crosby JA et al. Latin American Network of Assisted R. Assisted reproductive techniques in Latin America: the Latin American Registry, 2013. *Reprod Biomed Online* 2016. PubMed PMID: 26997476.
12. Fraser LR. The modulation of sperm function by fertilization promoting peptide. *Hum Reprod* 1998; 13 (Suppl 4): 1-10. PubMed PMID: 10091053.
13. Mann T, Lutwak-Mann C. *Male Reproductive Function and Semen*: Springer-Verlag, Berlin; 1981.
14. Lawlah JW. Studies on the physiology of the accessory glands of the male guinea pig. *The Anatomical Record* 1930; 45: 163-175.
15. Queen K, Dhabuwala CB, Pierrepont CG. The effect of the removal of the various accessory sex glands on the fertility of male rats. *J Reprod Fertil* 1981; 62 (2): 423-426. PubMed PMID: 7252923.
16. Pang SF, Chow PH, Wong TM. The role of the seminal vesicles, coagulating glands and prostate glands on the fertility and fecundity of mice. *J Reprod Fertil*. 1979; 56 (1): 129-132. PubMed PMID: 469833.
17. Chow PH, Pang SF, Ng KW et al. Fertility, fecundity, sex ratio and the accessory sex glands in male golden hamsters. *Int J Androl* 1986; 9 (4): 312-320. PubMed PMID: 3804469.
18. Maxwell WM, de Graaf SP, Ghaoui Rel H et al. Seminal plasma effects on sperm handling and female fertility. *Soc Reprod Fertil Suppl* 2007; 64: 13-38. PubMed PMID: 17491139.
19. Organization WH. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. Fifth edition ed2010.
20. Guzick DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P et al. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. *N Engl J Med*. 2001; 345 (19): 1388-1393. PubMed PMID: 11794171.
21. Liu DY, Baker HW. Defective sperm-zona pellucida interaction: a major cause of failure of fertilization in clinical in-vitro fertilization. *Hum Reprod*. 2000; 15 (3): 702-708. PubMed PMID: 10686223.
22. Liu DY, Baker HW. Evaluation and assessment of semen for IVF/ICSI. *Asian J Androl*. 2002; 4 (4): 281-285. PubMed PMID: 12508129.
23. Roe JH. A colorimetric method for the determination of fructose in blood and urine. *J Biol Chem* 1934; 107.
24. Chambon P. Dosage de l'acide citrique dans le sang et les autres milieux biologiques. (Determination of Citric Acid in Blood and Other Biological Media). *Ann Pharm Fr* 1963; 21: 613-617. PubMed PMID: 14048148.
25. Calamera JC. Interpretación clínica de los exámenes del semen: una mirada práctica. Asociación Laboratorios Alta Complejidad - ALAC 2013.
26. Bouwmans CA, Lintsen BM, Eijkemans MJ et al. A detailed cost analysis of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection treatment. *Fertil Steril*. 2008; 89 (2): 331-341. PubMed PMID: 17662286.
27. Kruger TF, Menkveld R, Stander FS et al. Sperm morphologic features as a prognostic factor in in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1986; 46 (6): 1118-1123. PubMed PMID: 2946611.
28. Verheyen G, Tournaye H, Staessen C et al. Controlled comparison of conventional in-vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection in patients with asthenozoospermia. *Hum Reprod* 1999; 14 (9): 2313-2319. PubMed PMID: 10469701.
29. Van der Westerlaken L, Naaktgeboren N, Verburg H et al. Conventional in vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection in patients with borderline semen: a randomized study using sibling oocytes. *Fertil Steril* 2006; 85 (2): 395-400. PubMed PMID: 16595217.
30. Wiser A, Sachar S, Ghetler Y et al. Assessment of sperm hyperactivated motility and acrosome reaction can discriminate the use of spermatozoa for conventional in vitro fertilisation or intracytoplasmic sperm injection: preliminary results. *Andrologia*. 2014; 46 (3): 313-315. PubMed PMID: 23356546.
31. Rubino P, Vigano P, Luddi A et al. The ICSI procedure from past to future: a systematic review of the more controversial aspects. *Hum Reprod Update* 2016; 22 (2): 194-227. PubMed PMID: 26586241.

32. Franchi AN, Avendano C, Molina RI et al. beta-Microseminoprotein in human spermatozoa and its potential role in male fertility. *Reproduction* 2008; 136 (2): 157-166. PubMed PMID: 18469041.
33. Elzanaty S, Richthoff J, Malm J et al. The impact of epididymal and accessory sex gland function on sperm motility. *Hum Reprod* 2002; 17 (11): 2904-2911. PubMed PMID: 12407047.
34. Cross NL. Multiple effects of seminal plasma on the acrosome reaction of human sperm. *Mol Reprod Dev* 1993; 35 (3): 316-323. PubMed PMID: 8352937.
35. Ying Y, Chow PH, O WS. Effects of male accessory sex glands on deoxyribonucleic acid synthesis in the first cell cycle of golden hamster embryos. *Biol Reprod* 1998; 58 (3): 659-663. PubMed PMID: 9510953.
36. Chan OC, Chow PH, O WS. Total ablation of paternal accessory sex glands curtails developmental potential in preimplantation embryos in the golden hamster. *Anat Embryol* 2001; 204 (2): 117-122. PubMed PMID: 11556527.
37. Wong CL, Chan OC, Lee KH et al. Absence of paternal accessory sex glands dysregulates preimplantation embryo cell cycle and causes early oviductal-uterine transit in the golden hamster in vivo. *Fertil Steril* 2008; 89 (4): 1021-1024. PubMed PMID: 18001727.
38. Wong CL, Lee KH, Lo KM et al. Ablation of paternal accessory sex glands imparts physical and behavioural abnormalities to the progeny: an in vivo study in the golden hamster. *Theriogenology* 2007; 68 (4): 654-662. PubMed PMID: 17597198.
39. Lay MF, Richardson ME, Boone WR et al. Seminal plasma and IVF potential. Biochemical constituents of seminal plasma of males from in vitro fertilization couples. *J Assist. Reprod. Genet* 2001; 18 (3): 144-150. PubMed PMID: 11411429. Pubmed Central PMCID: 3455596.

CRYOBANK
BANCO DE SEMEN

CONSULTE POR NUESTROS SERVICIOS ESPECIALES:

- Donante de **Identidad Abierta**.
- Preparado y mejoramiento de muestras de pacientes para **tratamientos de fertilidad**.
- Cryo-envíos de embriones, óvulos y espermatozoides entre institutos con nuestros propios tanques y **personal capacitado**.

Libertad 1173 - Piso 4ºB | Tel. (5411) 4813-0170 • 4811-7111
Buenos Aires - Argentina | consultas@cryobank.com.ar

ABIERTO
LOS 365 DÍAS
DEL AÑO!

www.cryobank.com.ar
f t Cryobank Argentina



LA CONFIANZA Y PROFESIONALISMO
ES EL VÍNCULO MAS IMPORTANTE
QUE LO UNE CON SU PACIENTE

SEA PARTE DEL PROCESO

En SEREMAS ofrecemos a los profesionales médicos la posibilidad de utilizar nuestras instalaciones para realizar procedimientos completos de Reproducción Asistida y el seguimiento integral y multidisciplinario de los pacientes.

También ofrecemos a nuestros colegas la posibilidad de realizar la totalidad de los procedimientos utilizando nuestro servicio de asesoramiento o contactándonos para la derivación de su paciente sin dejar de ser el médico de cabecera. Además, usted podrá capacitarse con nosotros y de esta manera no tendrá la necesidad de derivar a su paciente. SEREMAS cuenta con profesionales altamente calificados en Medicina Reproductiva, Climaterio Masculino, Andrología, Ginecología, Urología y Endocrinología, con el respaldo de tecnología de última generación.

FORMEMOS UN EQUIPO PARA SEGUIR DANDO VIDA

- FIV • ICSI • Ovodonación • Procedimientos con semen de banco • Biopsia embrionaria
- Vitricificación de óvulos / Banco de óvulos • Criopreservación de espermatozoides • Vitricificación de embriones
- Biopsia testicular / Punción de epidídimo • Electroeyaculación • Inseminación intrauterina





Referente en el interior del país

en Medicina Reproductiva



(*) Con tratamientos de alta complejidad:
Tasa de embarazo de más del 50% / Más de 2000 niños nacidos

Bv. Chacabuco 1 089 - 1er Piso
Córdoba - Tel. (0351) 4698964

TÉCNICAS DE ALTA COMPLEJIDAD (*)

- /// Fertilización in Vitro (FIV) - ICSI
- /// Selección espermática: Columnas de Anexina
- /// Preservación de la Fertilidad
- /// Criopreservación de Gametos/ vitrificación
- /// Banco de Gametos
- /// Ovodonación
- /// Estudios genéticos PGS - PGD

TÉCNICAS DE BAJA COMPLEJIDAD

- /// Inseminaciones intrauterinas



CIGOR

Centro Integral de Ginecología,
Obstetricia y Reproducción

Director Médico Dr. Daniel E. Estofán
Acreditado por SAMER y RED LARA

/// **Turnos**
4694433 y líneas rotativas

/// **Turnos on-line**
www.cigor.com.ar



X Jornadas SAB-SAMeR-SAEC 2017

Sociedad Argentina de Biología – Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva – Sociedad Argentina de Embriología Clínica

Organizan y coordinan:

Dra. Fernanda Parborell (SAB), Lic. Iván Anduaga Marchetti (SAMeR),
Biol. Ignacio Moreno (SAEC).

Reproducción 2017;32:25-30

El jueves 17 de agosto de 2017 se realizó la X Jornada SAB-SAMeR-SAEC; Dicha reunión de llevó a cabo en el Americas Towers hotel, Libertad 1070. El tema abordado fue “Activación de la reserva ovárica, nuevas perspectivas en el manejo de pacientes bajas respondedoras”.

Las pacientes bajas respondedoras bajo la mirada clínica: ¿alguna novedad?

E Guillermo Terrado Gil

PREGNA Medicina Reproductiva

Las pacientes bajas respondedoras a la estimulación ovulatoria constituyen una situación que debemos enfrentar todos los días en la práctica clínica. Todos los tratamientos de alta complejidad en fertilidad comienzan con una hiperestimulación ovárica controlada, que nos permita la recuperación de un adecuado número de ovocitos maduros para poder fertilizar.

En la literatura se estima que la incidencia de este problema oscila entre el 9 y el 24% (Surrey, FS 2011), y la principal dificultad para su correcto

abordaje consiste en la **falta de uniformidad en el diagnóstico**. Distintos papers 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 (Kyro, FS 2008). Los cientos de publicaciones referidas al tema tienen diversos criterios de inclusión para definir 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 Vol.26, No.7, pp 1616-1624, 2011).

Para establecer que una paciente es una pobre respondedora, de acuerdo con 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 captados.

3. Un test de reserva ovárica anormal (por ejemplo, un bajo recuento de folículos antrales o un bajo nivel de hormona antimulleriana sérica).

Unificar criterios diagnósticos permite establecer comparaciones entre los distintos estudios que abordan este tema.

Otro aspecto importante a tener en cuenta 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 entre un 70 y 80% 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 comparábamos 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 existen también 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 los que aquellas con una baja respuesta predecible por los estudios previos (HumRep Update, Vol.18, No.1, pp 1-11, 2012).

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) (HumRep Update 2016; 22 (3): 306-319).

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 aromatasas.

2. Cambiar el **esquema de inducción**:

- a. Supresión larga vs. Flare Up.
- b. Microflare.
- c. Antagonistas en Fase Lútea.

3. Utilización de **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 sobre otra estrategia, y casi todos coinciden en la necesidad de realizar más ensayos clínicos aleatorizados para establecer conclusiones válidas.

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 metas de un protocolo antes de pasar a un programa de ovodonación.
5. Debemos destacar la necesidad de hacer medicina preventiva, enfatizando en 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, etcétera).
7. Los médicos debemos familiarizarnos con las distintas opciones de tratamiento para estas pacientes tan difíciles que constituyen todo un desafío.

El desafío frente a las pacientes con pobre respuesta ovárica: qué podemos hacer desde el laboratorio de FIV cuando no contamos con el número ideal de ovocitos

Claudio Bisioli

PREGNA Medicina Reproductiva

La disfunción reproductiva debido a una pobre respuesta a la estimulación ovárica controlada plantea a los embriólogos clínicos un desafío distinto en cada uno de sus posibles escenarios: edad avanzada, mala calidad ovocítica asociada y paciente joven con mala respuesta.

El uso del ICSI cuando hay pocos ovocitos, una indicación no considerada originalmente, ha sido propuesto como una manera de obtener mejores chances de fecundación, con el fin de no disminuir aún más la ya exigua dote de material biológico disponible.

Otra manera de aumentar las escasas herramientas con las que cuenta un laboratorio de reproducción asistida en estos difíciles casos es la estrategia definida como acumulación de ovocitos, es decir, repetir ciclos de estímulo ovárico para criopreservar reiteradamente ovocitos o embriones, con el propósito de aumentar su número y emplearlos luego de una sola vez, en lugar de repetir cada vez ciclos y transferencias con pocos ovocitos y embriones.

Finalmente, en aquellos casos en los que la poca cantidad va unida a una pobre calidad ovocítica, la transferencia de citoplasma donado o el trasplante de pronúcleos a ovocitos donados son alternativas aún experimentales con importantes aristas de bioseguridad que es imprescindible discutir y evaluar.

La presente disertación se propone abordar cada una de estas alternativas, con el objetivo de contar con más y mejores elementos para juzgar adecuadamente su utilidad o su futilidad para los pacientes cuyo cuidado y seguridad dependen también de nosotros.

Disfunción vascular en casos de baja respuesta ovárica: un estudio preclínico

Leopoldina Scotti

Laboratorio de Estudios Fisiopatológicos del Ovario

Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME-CONICET)

La baja respuesta ovárica a las gonadotropinas indica disminución en la respuesta folicular y, por consiguiente, un bajo número de ovocitos recuperados. Se considera que una paciente es baja respondedora (BR) cuando presenta dos de las tres características: i) edad reproductiva avanzada (ERA) o algún otro factor de riesgo que provoca baja respuesta ovárica (tratamientos quimioterapéuticos, exposición a agentes ovotóxicos, etc. ii) un ciclo previo de baja respuesta (< 3 ovocitos recuperados) y iii) test de reserva ovárica anormal.¹

La angiogénesis ovárica juega un papel importante en el crecimiento folicular y la selección del folículo dominante, al permitir la entrega de nutrientes, hormonas y oxígeno desde los vasos sanguíneos del estroma al folículo, para lograr ovocitos de alta calidad.²⁻⁵ Durante la ERA se producen severos daños nucleares y citoplasmáticos en el ovocito, como consecuencia en parte a una inadecuada angiogénesis ovárica.⁶ En pacientes bajas respondedoras de ERA existe una disminución del flujo sanguíneo en el estroma ovárico, lo que sugiere que es necesario un suministro activo de sangre para la inducción de ovocitos de buena calidad.⁷ Asimismo, estudios de la vasculatura perifolicular antes de la aspiración ovocitaria durante los tratamientos de fertilización asistida revelaron que existe una correlación positiva entre un alto grado de vascularización y un mejor resultado de la fecundación *in vitro*.⁸⁻⁹

En casos de pacientes bajas respondedoras jóvenes se sabe que existe un aumento de los niveles de VEGF en fluidos foliculares (FF), y que a su vez están inversamente correlacionados con el número de ovocitos recuperados. Además, se observó alta resistencia sanguínea en las arterias perifoliculares, lo que indica un incremento en la angiogénesis ovárica.¹⁰

Previamente, en nuestro laboratorio, demostramos que la incubación de células endoteliales en presencia de FF de pacientes BR jóvenes aumentó la migración y la capacidad de formar túbulos respecto de células endoteliales incubadas con FF de pacientes normo respondedoras. Sin embargo, la incubación de células endoteliales en presencia de FF de pacientes ERA disminuyó la migración y la expresión de VEGF. Estos resultados indican que la angiogénesis ovárica en estas pacientes se encuentra alterada. Por lo tanto, la regulación de la angiogénesis ovárica podría representar una buena estrategia para mejorar la respuesta ovárica a gonadotropinas en pacientes BR.

En base a estos antecedentes, el objetivo de este trabajo fue analizar el efecto local de un esfingolípido bioactivo, la ceramida 1 fosfato (C1P) sobre la reserva folicular, la esteroidogénesis y la angiogénesis ovárica. Cabe mencionar que en los últimos años se ha observado un aumento en la literatura sobre las implicancias de los esfingolípidos en la salud y en la enfermedad.

Se utilizaron ratones hembra entre 26 y 31 semanas (ratones ERA) que recibieron C1P (10 μ l/ovario; 50 μ M) bajo la bursa de uno de los ovarios y el vehículo en el ovario contralateral. Ratones hembras entre 6 y 9 semanas se utilizaron como control de animales jóvenes. Los animales se sacrificaron 48 h luego de la cirugía y se les extrajeron los ovarios. Se realizaron cortes histológicos y extractos proteicos. Se obtuvo suero para medir los niveles de E2 y P4. En cortes teñidos con H&E, se cuantificó el porcentaje de folículos cprimordiales (FPri), primarios (FP), preantrales (FPr), antrales (FA) y atrésicos (FAtrés). Se evaluó la vasculatura ovárica inmunohistoquímica. Se midieron marcadores de reserva ovárica por western blot.

Este modelo de ratones ERA fue validado midiendo el número de ovocitos ovulados, el porcentaje de fertilización y el desarrollo embrionario. En animales ERA, estos parámetros disminuyeron respecto de animales jóvenes.

El porcentaje de FPri, FP, FPr y FA en animales ERA fue significativamente menor que en animales jóvenes ($p < 0,05$). El tratamiento con C1P aumentó el porcentaje de FPri, FP y FA en ratones ERA ($p < 0,05$). El porcentaje de FAtrés

en animales ERA fue significativamente mayor respecto de animales jóvenes, mientras que el tratamiento con C1P disminuyó el porcentaje de FAtrés. en animales ERA ($p < 0,05$). C1P fue capaz de aumentar la concentración sérica de E2 y P4 en animales ERA respecto de animales sin tratar ($p < 0,05$). Los niveles ováricos de AMH en ratones ERA tratados con C1P fueron significativamente más altos que en animales sin tratar ($p < 0,05$). Otro marcador de reserva ovárica evaluado fue Foxo3a. C1P disminuyó la relación pFoxo3a/Foxo3a (forma fosforilada/total) respecto de animales sin tratar ($p < 0,05$). El área de células endoteliales y periendoteliales aumentó en animales tratados con C1P respecto del grupo sin tratar ($p < 0,05$).

Como conclusión, la administración de C1P en ratones ERA mejoró ampliamente la respuesta ovárica, preservando la reserva ovárica y aumentando la vasculatura. Estos resultados podrían tener importantes implicancias clínicas en los tratamientos de la infertilidad asociada a la edad.

Referencias

1. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Human Reproduction* 2011; 26 (7): 1616-1624.
2. Geva E and Jaffe RB. *FertilSteril* 2000; 74: 429-438.
3. Fraser HM. *Reprod. Biol. Endocrinol* 2006; 4: 18.
4. Robinson RS et al. *Reproduction* 2009; 138: 869-881.
5. Araujo VR, Duarte AB, Bruno JB, Pinho Lopes CA, de Figueiredo JR. *Zygote* 2013; 21: 295-304.
6. Tatone C et al. *Hum. Reprod. Update* 2008; 14: 131-142.
7. Kupesic S, Kurjak A, Bjelos D, Vujisic S. *Fertil. Steril.* 2003; 79: 190-197.
8. Bhal PS et al. *Hum. Reprod.* 1999; 14: 939-945.
9. Bhal PS, Pugh ND, Gregory L, O'Brien S, Shaw RW. *Hum.Reprod.* 2001; 16: 1682-1689.
10. Battaglia C, Genazzani AD, Regnani G, Primavera MR, Petraglia F, Volpe A. Perifollicular Doppler flow and follicular fluid vascular endothelial growth factor concentrations in poor responders. *Fertil Steril.* 2000; 74 (4): 809-812.

Efectos de la exposición perinatal a xenoestrógenos sobre la respuesta superovulatoria

Horacio Rodríguez

Una gran diversidad de sustancias presentes en el medio ambiente son capaces de alterar la homeostasis del sistema endocrino de los organismos, por lo que han sido denominadas perturbadores endocrinos (PEs) (NRC, 1999). Un porcentaje de los PEs son clasificados como estrógenos ambientales o xenoestrógenos: compuestos antropogénicos que se unen a los receptores de estrógenos y desencadenan una respuesta agonista o antagonista de la acción de los estrógenos endógenos (Safe SH, 1999).

Algunos de estos estrógenos ambientales pueden alterar la morfogénesis y diferenciación funcional gonadal, especialmente si la exposición ocurre durante períodos críticos del desarrollo (Colborn y col, 1993). Uno de estos compuestos es el Bisfenol A (BPA), un PE con actividad estrogénica y antiandrogénica (Lee y col, 2003), y uno de los químicos de mayor volumen de producción a nivel mundial, utilizado en la manufactura de policarbonatos plásticos y resinas epoxi, pesticidas, productos antioxidantes, selladores dentales y barnices. El BPA, por exposición al calor (ej: autoclavado, horno de microondas), se libera de los envases plásticos de bebidas y alimentos, de mamaderas y de la pintura que recubre el interior de las latas de conserva (Richter y col., 2007, Vandenberg y col., 2009). Algunos selladores odontológicos también liberan BPA en la saliva durante el proceso de polimerización (Krishnan y col., 1993; Pulgar y col., 2000). Como consecuencia de esta amplia exposición, se ha encontrado BPA en el 95% de la población estadounidense (Calafat y col., 2008), en el suero de fetos humanos de 15 a 18 semanas de gestación en concentraciones de 1-2 ng/ml y en el fluido amniótico en concentraciones 5 veces superiores a las séricas (10 ng/ml) (Ikezuki y col 2002).

El ovario es uno de los órganos reproductivos sensibles a la acción del BPA. Si bien su efecto

depende tanto de la dosis como del período de exposición, la ruta de entrada al organismo y la especie examinada, las poblaciones foliculares son un blanco de acción del BPA. En este sentido, se ha descrito que mujeres con altas concentraciones de BPA en suero y orina muestran una respuesta deficitaria a tratamientos de estimulación exógena en protocolos de fertilización in vitro (Caserta y col., 2011; Caserta y col., 2013; Mok-Lin y col., 2010; Rochester, 2013). En nuestro grupo, en los últimos años, hemos realizado algunos trabajos que muestran una serie de disfunciones ováricas causadas por la exposición a BPA, mostrando impactos negativos sobre los procesos de formación de las reservas de células germinales, que ocurren en etapas tempranas de la vida, sobre la activación de estas reservas en etapas posteriores, y sobre su respuesta al tratamiento con gonadotropinas (Rodríguez y col., 2010; Rivera y col., 2011; Rivera y col., 2015; Santamaría y col., 2016; Santamaría y col., 2017).

La presente disertación se propone presentar los resultados obtenidos en algunos de estos trabajos, referidos tanto a BPA como también a otros xenoestrógenos a los que estamos expuestos cotidianamente.

Referencias

1. Calafat AM, Ye X, Wong LY, Reidy JA, Needham LL. Exposure of the U.S. Population to bisphenol A and 4-tertiaryOctylphenol: 2003–2004. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 39-44.
2. Caserta D, Bordi G, Ciardo F, Marci R, La Rocca C, Tait S, Bergamasco B, Stecca L, Mantovani A, Guerranti C, Fanello EL, Perra G, Borghini F, Focardi SE, Moscarini M. The influence of endocrine disruptors in a selected population of infertile women, *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2013; 29: 444-447.
3. Caserta D, Mantovani A, Marci R, Fazi A, Ciardo F, La Rocca C, Maranghi F, Moscarini M. Environment and women's reproductive health. *Human reproduction update* 2011; 17: 418-433.
4. Colborn T, vom Saal FS, Soto AM. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans, *Environmental health perspectives* 1993; 101: 378-384.

5. Ikezuki, Y, Tsutsumi O, Takai Y, Kamei Y and Take-tani Y. Determination of bisphenol-A concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure. *Hum. Reprod.* 2002; 17 (11): 2839-2841.
6. Krishnan AV, Stathis P, Permuth SF, Tokes L and Feldman D. Bisphenol-A: an estrogenic substance is released from polycarbonate flasks during autoclaving. *Endocrinology* 1993; 132 (6): 2279-2286.
7. Lee HJ, Chattopadhyay S, Gong EY, Ahn RS, Lee K. Antiandrogenic effects of bisphenol-A and nonylphenol on the function of androgen receptor. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 2003; 75: 40-46.
8. Mok-Lin E, Ehrlich S, Williams PL, Petrozza J, Wright DL, Calafat AM, Ye X, Hauser R. Urinary bisphenol-A concentrations and ovarian response among women undergoing IVF. *International journal of andrology* 2010; 33: 385-393.
9. National Research Council, USA. *Hormonally Active agents in the Environment*. National Academy Press, New York, 1999.
10. Pulgar R, Olea-Serrano MF, Novillo-Fertrell A, Rivas A, Pazos P, Pedraza V, Navajas JM and Olea N. Determination of bisphenol-A and related aromatic compounds released from bis-GMA-based composites and sealants by high performance liquid chromatography. *Environ Health Perspect* 2000; 108 (1): 21-27.
11. Richter CA, Birnbaum LS, Farabollini F, Newbold RR, Rubin BS, Talsness CE, Vandenberg JG, Walser-Kuntz DR, vom Saal FS. In vivo effects of bisphenol-A in laboratory rodent studies. *Reproductive Toxicology* 2007; 24: 199-224.
12. Rivera OE, Varayoud J, Rodríguez HA, Muñoz de Toro M, Luque EH. Neonatal exposure to bisphenol-A or diethylstilbestrol alters the ovarian follicular dynamics in the lamb. *Reproductive Toxicology* 2011; 32: 304-312.
13. Rivera O, Varayoud J, Rodríguez HA, Santamaría CG, Bosquiaz VL, Belmonte NM, Muñoz de Toro M, Luque EH. Neonatal exposure to xenoestrogens impairs the ovarian response to gonadotropin treatment in lambs. *Reproduction* 2015; 149: 645-655.
14. Rochester JR. Bisphenol-A and human health: a review of the literature. *Reproductive Toxicology* 2013; 42: 132-155.
15. Rodríguez HA, Santambrosio N, Santamaría CG, Muñoz de Toro M, Luque EH. Neonatal exposure to bisphenol-A reduces the pool of primordial follicles in the rat ovary. *Reproductive Toxicology* 2010; 30 (4): 550-557.
16. Safe SH. Environmental Estrogens. En: *Encyclopedia of Reproduction*, (Eds.), Academic Press 1999: 1100.
17. Santamaría CG, Durando M, Muñoz de Toro M, Luque EHL, Rodríguez HA. Ovarian dysfunctions in adult female offspring born to mothers perinatally exposed to low doses of bisphenol-A. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016; 158: 220-230.
18. Santamaría CG, Rodríguez HA, Abud JE, Rivera OE, Muñoz de Toro M, Luque EH. Perinatal exposure to bisphenol-A (BPA) impairs the ovarian response to gonadotropin treatment in immature rats. *Reproductive Toxicology* 2017. In press (<https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2017.06.050>).
19. Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM. Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocr Rev* 2009; 30 (1): 75-95.

Consentimiento informado de reproducción humana asistida: descongelamiento y transferencia embrionaria con gametos donados. Persona sola.

Reproducción 2017;32:31-35

Nombre del establecimiento sanitario

Consentimiento N°:¹

Localidad, de de 20.....

Consentimiento informado de reproducción humana asistida: descongelamiento y transferencia embrionaria con gametos donados. Persona sola.

Este consentimiento informado correspondiente a² (Historia clínica N°.....)

1) Información médica sobre la técnica de transferencia embrionaria con gametos donados

Definiciones

- *Descongelamiento embrionario*: procedimiento mediante el cual un embrión criopreservado y almacenado en nitrógeno líquido es descongelado e hidratado nuevamente para recuperar sus funciones celulares, y/o cualquier otra técnica aprobada por el Ministerio de Salud de la Nación, la cual quedará automáticamente subsumida en esta definición.
- *Transferencia embrionaria*: procedimiento médico mediante el cual los embriones cultivados *in vitro* son transferidos al útero para su implantación en el endometrio (capa interna del útero).
- *Fecundación in vitro FIV-ET y transferencia intrauterina de embriones*: es un tratamiento de reproducción humana asistida de alta complejidad.
- *ICSI*: la inyección intracitoplasmática de un espermatozoide (ICSI) es una técnica de microinseminación; la introducción de un espermatozoide dentro del citoplasma ovular.
- *Gametos*: entiéndase por gameto/s a la/s célula/s masculinas o femeninas, denominadas en adelante espermatozoide y óvulo/ovocitos respectivamente, responsables de la reproducción.
- *Establecimiento sanitario*: centro de salud o consultorio médico destinados a realizar procedimientos y técnicas de reproducción médicamente asistida de conformidad con lo previsto en la Resolución 1305/2015, sustitutivas y/o modificatorias del Ministerio de Salud de la Nación, inscriptos debidamente en el Registro Federal de Establecimientos de Salud (ReFes) conforme lo establece la legislación vigente.

¹ * El Número de consentimiento aquí completo corresponde al asignado en el Establecimiento Sanitario, sin perjuicio del protocolo que resulte asignado por el/la Escribano/a Público/a o por la Autoridad Competente a efectos de su protocolización correspondiente.

² Consignar nombre y apellido completo - DNI de quien suscribe el consentimiento informado.

Objetivo

Aumentar la probabilidad de lograr un embarazo en personas cuya causa de infertilidad fuere daño a las trompas, endometriosis, insuficiencia en la calidad o cantidad de los gametos, riesgo genético en la descendencia, falla de otros tratamientos previos; y/o por infertilidad estructural.

Este procedimiento de reproducción humana asistida de alta complejidad se realiza con:

- Ovocitos donados
- Esperma donado

Particularidades de la técnica

El cultivo extracorpóreo para su transferencia intrauterina, requiere estrictos controles de calidad para el logro de la efectividad clínica, necesidad de equipo multidisciplinario, cumplimiento de estándares de calidad y laboratorio de embriología de alta complejidad.

Etapas del procedimiento

a) Procedimiento de descongelamiento: es el procedimiento mediante el cual uno o más embriones criopreservados y almacenados en nitrógeno líquido son sucesivamente hidratados y llevados a temperaturas fisiológicas para luego ser transferidos. Se realiza por métodos lento o ultrarápido (desvitrificación).

b) Preparación endometrial: con fármacos orales y monitoreo ecográfico y/u hormonas en plasma.

c) Procedimiento de transferencia: consiste en la reposición de los embriones en el útero de la persona mediante una cánula de transferencia, luego de su cultivo en laboratorio. Se trata de un procedimiento ambulatorio a realizarse entre el segundo y sexto día de desarrollo embrionario.

Riesgos generales

A) Consideraciones generales:

A.1. Descongelamiento: existe riesgo de no supervivencia de los embriones al descongelamiento, siendo este riesgo menor al 20%. En el supuesto caso de no supervivencia de ningún embrión, la transferencia será cancelada.

A.2. Transferencia: existe riesgo de infección, hemorragia o la imposibilidad de transferencia por variables anatómicas; siendo este riesgo menor al 5%.

Podría ocurrir que no se logren embriones viables para transferir por falta de desarrollo de los mismos con la consecuente suspensión de la transferencia embrionaria.

A.3. Vinculados al embarazo: embarazo múltiple (20%), embarazo ectópico 4% (implantación fuera del útero), anomalías congénitas, genéticas (menor a 2%). El riesgo de anomalías congénitas, enfermedades genéticas y complicaciones durante el embarazo y el parto son similares a población general. Puede existir un mayor riesgo de anomalías genéticas si los embriones fueron obtenidos mediante ICSI por probables factores predisponentes en el varón.

A.4. Riesgos para el caso de recepción de semen y/u óvulos donados: si bien la posibilidad de patología genética o infecciosa disminuye con el uso de gametos donados, existe un riesgo residual. El riesgo de malformaciones en el recién nacido es similar al de población general.

B) Riesgos personales/personalizados

Debido a las características médicas, psicológicas y sociales de este caso particular, se podría asociar algún riesgo específico agregado, como puede ser:

Resultados / Estadísticas de efectividad

Si bien el resultado para cada caso en particular depende de los factores individuales de los/las pacientes, la probabilidad de obtener un embarazo clínico -con óvulo propio- es de un 25% por ciclo, pudiendo ser de 50% en pacientes menores de 35

años, y de 15% en pacientes entre 40 y 42 años, y siendo menor al 2% a partir de los 43 años. De estas cifras se deduce que el tratamiento no asegura la obtención del embarazo.

En caso de embriones provenientes de óvulos donados la tasa de embarazo es independiente de la edad de la receptora y oscila entre 30% y 50% por ciclo de transferencia.

Información obtenida

- He tenido oportunidad de consultar al equipo profesional interviniente y aclarar las dudas con relación al tratamiento, sus riesgos, beneficios y eventuales complicaciones en relación al procedimiento al que accedo.
- He leído y he comprendido la información brindada precedentemente en relación al procedimiento al que me someto en el marco de un proyecto monoparental.
- He comprendido las explicaciones que se me ha facilitado en lenguaje adecuado, claro y sencillo.
- He sido informada/o que todos los datos médicos relativos a este procedimiento son confidenciales, incluyendo los vertidos en la historia clínica, como así los estudios complementarios y/o imágenes, conforme lo establecido en el artículo 2 inc. d) de la Ley N° 26.529 sobre Derechos del Paciente en su Relación con los Profesionales e Instituciones de la Salud modificada por la Ley N° 26.742, Dto. Reglamentario N° 1089/2012 y en los artículos 8 y 10 de la Ley N° 25.326 sobre Protección de Datos Personales, concordantes y modificatorias.
- He sido informada/o que puedo obtener, en cualquier momento, copia de mi historia clínica, de conformidad con lo previsto en la Ley N° 26.529 de Derechos del Paciente en su Relación con los Profesionales e Instituciones de la Salud (arts. 12 y conc.) modificada por la Ley N° 26.742, Dto. Reglamentario N° 1089/2012 y la Ley N° 25.326 de Protección de Datos Personales, concordantes y modificatorias.
- He sido informada/o y consiento que los datos no identificatorios sobre los resultados del presente tratamiento sean reportados a diferentes registros nacionales e internacionales con fines estadísticos y/o científicos, de conformidad con las leyes que así lo dispongan.

2) Aspectos legales

- Se me ha informado debidamente y he comprendido que los embriones criopreservados del ciclo de FIV/ICSI realizado previamente formados con gametos donados serán descongelados a los fines de llevar adelante la técnica de reproducción humana asistida de transferencia embrionaria.
- Se me ha informado debidamente y he comprendido que los embriones se me transfieren a los fines de lograr un embarazo.
- Determinación de la filiación: Se me ha informado debidamente y he comprendido los alcances de la regulación vigente. Que el vínculo jurídico filial con la persona nacida de esta técnica queda determinado por la voluntad procreacional instrumentada en el presente consentimiento informado, conforme lo dispuesto en el artículo 562 del Código Civil y Comercial de la Nación.
- Se me ha informado debidamente y he comprendido que no es admisible la impugnación de la filiación de los hijos nacidos a partir de la realización del tratamiento que aquí se consiente en virtud de los artículos 577 y 588 (tercer párrafo) del Código Civil y Comercial de la Nación.
- Se me ha informado debidamente y he comprendido que la persona nacida de esta técnica no posee ningún vínculo jurídico respecto del/la donante, excepto a los fines de los impedimentos matrimoniales conforme lo dispuesto en el artículo 575 del Código Civil y Comercial de la Nación.
- Se me ha informado debidamente y he comprendido que a los fines de proceder a la inscripción de la/s persona/s nacida/s mediante el empleo de esta técnica de reproducción humana asistida, ante el Registro de Estado Civil y Capacidad de las Personas correspondiente, se deberá acompañar el presente consentimiento informado, el cual deberá ser previamente protocolizado ante Escribano Público Nacional o bien certificado ante la autoridad sanitaria correspondiente a la jurisdicción, conforme lo dispuesto por el artículo 561 del Código Civil y Comercial de la Nación. Quedando a mí cargo el diligenciamiento y las erogaciones de su protocolización o certificación ante la autoridad sanitaria como efecto derivado de la determinación de la filiación de los niños nacidos por el uso de este tipo de procedimiento médico.

- *Embriones:* Se me ha informado debidamente y he comprendido que la cantidad de embriones a ser transferidos (1, 2 ó 3 en casos excepcionales) es una decisión y responsabilidad del equipo profesional/centro interviniente según sea adecuado para el logro del embarazo, a fin de evitar los riesgos ocasionados por los embarazos múltiples y resguardar la salud de quien gesta.
- *Renovación del consentimiento:* Se me ha informado debidamente y he comprendido que el presente consentimiento es válido sólo para este tratamiento de transferencia, debiendo renovarse en caso de futuros procedimientos, conforme lo dispuesto en el artículo 560 del Código Civil y Comercial de la Nación, siendo este nuevo consentimiento el correspondiente para la inscripción del nacimiento ante el Registro del Estado Civil y Capacidad de las Personas, previa protocolización o certificación de conformidad con lo dispuesto en el art 561 del Código Civil y Comercial.
- *Revocación del consentimiento:* Se me ha informado debidamente y he comprendido que puedo revocar el presente consentimiento hasta antes de efectuada la transferencia embrionaria en virtud de lo establecido en el artículo 7 de la Ley N° 26.862 de Acceso Integral a los Procedimientos y Técnicas Médico-Asistenciales de Reproducción Médicamente Asistida y su Dto. Reglamentario N° 956/2013 (art. 7), concordantes y modificatorias y lo dispuesto en el artículo 561 del Código Civil y Comercial de la Nación.
- Se me ha informado debidamente y he comprendido que para la revocación del consentimiento se debe notificar de manera fehaciente y por escrito al centro médico interviniente manifestando de manera expresa la voluntad de revocar el presente consentimiento informado y no continuar con el procedimiento de transferencia embrionaria.
- *Carácter de la donación:* Se me ha informado debidamente y he comprendido que los embriones conformados con gametos donados provienen de una donación (marque lo que corresponda):
 - Anónima
 - No anónima
 - De persona determinada:.....

Para el caso de que sea anónima, desconozco la identidad del/la donante, como así también que el/la donante carece de información sobre los/las receptores/ras. No obstante, comprendo que en circunstancias de estar en riesgo la salud de la persona nacida por medio de esta técnica con utilización de gametos donados podrían darse a conocer los datos médicos del/la donante, no así sus datos identificatorios, excepto autorización judicial de conformidad con lo dispuesto por el artículo 564 del Código Civil y Comercial de la Nación.

- Se me ha informado debidamente y he comprendido que no es admisible el reconocimiento por parte del/la donante ni el ejercicio de acción de filiación o de reclamo jurídico alguno respecto del niño nacido, en virtud del artículo 577 del Código Civil y Comercial de la Nación.
- *Deber de informar:* Se me ha informado debidamente y he comprendido la importancia de hacerle saber a mi hijo/a que ha nacido de técnica de reproducción humana asistida con gametos donados, por encontrarse comprometido su derecho a la identidad, en virtud de lo dispuesto en los artículos 563 y 564 del citado Código Civil y Comercial de la Nación.

En este marco, habiéndoseme brindado la información del tratamiento, los riesgos, beneficios, y eventuales complicaciones, y comprendiendo los términos del presente, solicito, autorizo y consiento que..... (Nombre del Establecimiento Sanitario) y a través de sus profesionales designados procedan a descongelar los embriones -formados con gametos donados- y me efectúen la transferencia embrionaria.

3) Datos del paciente y del médico

Paciente:

- Apellido:
- Nombre:
- D.N.I:
- Fecha de nacimiento:
- Domicilio:
- Teléfono de contacto:
- Correo electrónico:

*Es responsabilidad del/la paciente notificar al centro médico sobre cualquier modificación del domicilio denunciado. Caso contrario resultará válido éste a los efectos de lo que aquí se consiente.

Para el supuesto de suscitarse conflictos judiciales en la interpretación del presente documento, acordamos someternos a la jurisdicción de los tribunales de

OBSERVACIONES: ³

Médico:

Apellido:

Nombre:

D.N.I.:

Matrícula:

En este acto se firman 3 (tres) ejemplares del presente consentimiento, 2 (dos) de los cuales son entregados al/la paciente firmante.⁴

Firma paciente

Firma médico y/o responsable del Establecimiento Sanitario

³ Consignar en el caso de parejas conformadas por dos mujeres, si la paciente aporta óvulos o si éstos provienen de su pareja. **Ejemplo: María Pérez es quien gesta y Ana González quien aporta el óvulo. María Pérez es quien gesta y aporta el óvulo. María Pérez es quien gesta con óvulo y semen donados.**

⁴ Se hace constar que dos de las copias del presente consentimiento serán entregadas al paciente (una para sí y la otra para proceder a la inscripción en el Registro del Estado Civil y Capacidad de las Personas del niño que naciere mediante esta técnica de reproducción humana asistida, previa protocolización o certificación de autoridad sanitaria competente) y la restante quedará archivada en el Establecimiento Sanitario.

CENTRO DE LA MUJER

HOSPITAL ITALIANO

Medicina Reproductiva

- Atención integral de la pareja infértil
- Programa de Ovodonación
- Aborto Recurrente
- Preservación de Fertilidad
- Endoscopia en Reproducción Asistida
- Cirugía Robótica
- Ginecología Endocrinológica
- Asesoramiento Genético
- Diagnóstico Preimplantacional

Jefe de Servicio
Dr. Sebastián Gogorza

Staff Médico
Dra. María Valeria Cerisola
Dra. Silvia Ciarmatori
Dra. Carolina Chacón
Dr. Santiago Fernández
Dr. Santiago Gil
Dr. Matías Grichener
Dra. Natalia Jacod
Dr. Pablo Knoblovits
Dr. Omar Layus
Dr. Juan Nagy
Dra. Natalia Nicolaevsky
Dra. Romina Pesce

Dra. Laura Pioli
Dr. Gastón Rey Valzacchi
Dr. Patricio Rosas
Dr. Mariano Uzal
Dr. Victorio Viglierchio
Lic. Psi Sandra Breiffeld

Directora de Laboratorio
Lic. Alejandra Piazza

Staff de Laboratorio
Lic. Antonella Donato
Lic. Paula Nannavechia
Lic. Cecilia Riveiro
Lic. Lorena Rodríguez
Lic. Romina Rolando

Enfoque terapéutico de la pareja con aborto recurrente de causa no genética

Reproducción 2017;32:37-42

Integrantes de la mesa

Sandra Miasnik

Silvia Ciarmatori

Jorge Hamer

Natalio Kuperman

Matías Uranga Imaz

Agustín Pasqualini

Beatriz Grand

Horacio Aiello

Introducción

La mesa de discusión reconoce la dificultad de establecer una guía única consensuada en el manejo del aborto recurrente, debido a la diferencia entre la evidencia de buena calidad sobre diagnóstico y tratamiento de esta entidad, y la práctica clínica habitual.

Definición

Consideramos aborto recurrente a la pérdida de 3 o más embarazos clínicos menores a 20 semanas de gestación (embarazo documentado por ecografía o examen histológico).^{1, 2, 7} Se excluyen de esta definición al embarazo ectópico y la enfermedad trofoblástica.¹⁻²

Dado el impacto emocional que resulta para las parejas esta situación y los valores y preferencias de la comunidad médica y de los pacientes, *recomendamos iniciar la evaluación a partir de la 2° pérdida.*

Pronóstico

Los principales factores pronósticos del aborto recurrente son la edad materna y la cantidad de abortos previos.^{1, 7} De esta manera, después de un episodio, el porcentaje de riesgo de recurrencia según la edad de la mujer es el siguiente:¹

Edad de la mujer	% de recurrencia
12-19 años	13%
20-24 años	11%
25-29 años	12%
30-34 años	15%
35-39 años	25%
40-41 años	51%
> 45 años	93%

Nybo Anderson AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000; 320: 1708-1712.

Aborto recurrente de causa hematológica^{1, 8-10, 12}

Se entiende por trombofilia a la tendencia hereditaria o adquirida a la trombosis.

La relación con el aborto recurrente o la muerte fetal es uno de los criterios clínicos diagnósticos del síndrome antifosfolipídico. La asociación del aborto recurrente con trombofilia hereditaria es dudosa y el potencial beneficio del uso de heparina en estas situaciones está siendo evaluado en estudios prospectivos randomizados.¹⁵

La evaluación del factor hematológico va dirigida a diagnosticar trombofilias adquiridas y hereditarias.*

Las pruebas de laboratorio para el estudio de trombofilia, en caso de estar indicado (ver luego), pueden verse en la siguiente tabla:

Adquiridas	Hereditarias
	Proteína C
Inhibidor lúpico	Proteína S
Anticuerpos anticardiolipinas (isotipos IgG e IgM)	Antitrombina III
Anticuerpos anti β 2 glicoproteína 1 (isotipos IgG e IgM)	Resistencia a la proteína C activada (de ser positiva, estudiar Factor V Leiden)
	Mutación gen protrombina 20210A

Tampoco se sugiere solicitar la prueba de lisis de euglobulinas, ya que es una prueba no estandarizada mundialmente, no existen evidencias validadas de su impacto en esta patología, ni aportan información acerca del pronóstico y/o tratamiento de la misma.

¿Cuándo se indica la evaluación?

Se evaluarán trombofilias adquiridas ante la presencia de 2 ó más abortos tempranos o 1 pérdida gestacional mayor de 10 semanas.

Se evaluarán trombofilias hereditarias ante la presencia de antecedentes de 1 ó más pérdidas gestacionales mayores de 10 semanas.¹

Recordamos que el diagnóstico de las trombofilias adquiridas requiere la presencia de al menos uno de los criterios clínicos y al menos uno de los criterios de laboratorio, a saber:

Criterios clínicos

- Antecedentes de trombosis vascular o venosa.

* Entre las trombofilias hereditarias se sugiere no estudiar los polimorfismos del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI) (frecuencia en la población: 50% 4G/5G y 25% 4G/4G) ni del polimorfismo de la metilentetrahidrofolato reductasa variante termolábil (MTHFR) (frecuencia en la población: 40% heterocigota y 10% homocigota). Los mismos no se recomiendan dentro del estudio de trombofilia hereditaria y no incrementan el riesgo trombótico. apelli

- 3 ó más abortos < 10 semanas de gestación.
- Morbilidad obstétrica:
 - Una o más muertes no explicadas de fetos morfológicamente normales después de la semana 10 de gestación.
 - Nacimiento prematuro < 34 semanas de gestación por preeclampsia u otra causa de insuficiencia placentaria.

Criterios de laboratorio *

Inhibidor lúpico.

- Anticuerpos anticardiolipina Ig G e Ig M (> 40 U o > 99° percentilo).
- Anticuerpos anti-β2 Glicoproteína I Ig G e Ig M (> 99° percentilo).

De las causas tratables del aborto recurrente, la más frecuente es el síndrome antifosfolípido. Dado que se sugiere que la evaluación del aborto recurrente se inicie a partir de la 2° pérdida gestacional, es posible que se indique tratamiento a pacientes con laboratorio positivo y 2 abortos solamente como criterio clínico; sin que ello implique diagnóstico de SAF.

¿Cuándo se debe indicar tratamiento?

Se recomienda profilaxis en:^{8, 10, 15}

- *Pacientes con diagnóstico de SAF o abortadora recurrente embarazada con anticuerpos positivos:* Indicar AAS a bajas dosis + heparina a dosis profiláctica (bajo peso molecular 40 mg/día SC) desde la subunidad beta HCG +.
- *Trombofilias hereditarias (embarazos mayores a 10 semanas)* sólo heparina a dosis profiláctica (bajo peso molecular 40 mg/día SC) desde la subunidad beta HCG +.

Aborto recurrente de causas genéticas¹

Si bien el análisis del aborto recurrente de causa genética escapa al contenido de este consenso, es importante hacer algunas mínimas consideraciones. Las alteraciones cromosómicas son la causa más frecuente de pérdida gestacional tanto

* Los criterios de laboratorio deben estar presentes como mínimo en 2 ocasiones, con diferencia no menor a 12 semanas, y deben evaluarse pasadas las 4 semanas del evento clínico relacionado.

en abortos esporádicos como en recurrentes. Las alteraciones cromosómicas pueden ser *de novo* o parentales. Las alteraciones estructurales parentales explican solo el 4% de los casos de aborto recurrente. Ante el diagnóstico de una alteración cromosómica estructural parental se debe derivar al genetista.

En toda pareja con aborto recurrente está indicado el estudio del cariotipo de la pareja.

Al presentarse una nueva pérdida, se solicitará cariotipo del material de aborto si éste estuviera disponible en el medio.

Factor anatómico

La prevalencia reportada del factor anatómico como causa de aborto recurrente es muy variable y, según los trabajos publicados, ronda entre el 1,8 al 37,6%.^{1, 11}

Se sugiere una evaluación inicial con ecografía transvaginal durante la fase folicular media (día 10 a 12 del ciclo). Frente a la sospecha de patología anatómica por diagnóstico ecográfico, se deberá complementar con otros estudios tales como histerosalpingografía, ecografía 3D, RMN o histerosonografía, según el hallazgo y disponibilidad de métodos.

Si hubiera antecedentes de pérdida gestacional indolora durante el 2º trimestre, se considerará el diagnóstico de incompetencia ístmico-cervical y se recomendará cerclaje.

Existe evidencia del beneficio de la conducta quirúrgica en casos de útero septado, miomas submucosos y pólipos.²

Factor infeccioso

La presencia de infecciones generalizadas puede explicar abortos esporádicos pero actualmente no se asocia a aborto recurrente.^{1, 9, 11} También se ha propuesto como causa la endometritis crónica; sin embargo, no existe consenso sobre cuáles deben ser los criterios anatomopatológicos para su diagnóstico ni tampoco está identificado cuál es el tratamiento adecuado.¹

No se recomienda cultivo endocervical, biopsia endometrial, ni serología, ni tampoco el uso de antibióticos de rutina.¹¹

Factor endocrino

Aunque no se conoce exactamente la prevalencia del factor endocrino en el aborto recurrente, se estima que entre el 8 y 12% de los casos pueden deberse a alguna alteración endocrina. Los desórdenes tiroideos, la diabetes, el síndrome de ovario poliquístico, los defectos de fase lútea, la hiperprolactinemia y la disminución de la reserva ovárica son algunas de las patologías que, se ha sugerido, podrían ser causales de aborto recurrente.⁴

- **Desórdenes tiroideos y autoinmunidad tiroidea**

Múltiples estudios han confirmado la asociación entre los desórdenes tiroideos -hipo e hipertiroidismo- y específicamente, la autoinmunidad tiroidea (AT) con los trastornos reproductivos como la infertilidad y el aborto recurrente; sin embargo, no todos los estudios muestran las mismas conclusiones y los mecanismos fisiopatológicos aún no pueden ser explicados.

Existe evidencia acerca de que el hipotiroidismo clínico y el hipertiroidismo clínico, adecuadamente tratados, no se asocian a mayor riesgo de aborto.¹ Por otro lado, está demostrada la asociación entre hipotiroidismo subclínico y aborto esporádico; es muy probable que exista la misma relación con aborto recurrente.

La AT, por su parte, es el desorden autoinmune más frecuente en edad reproductiva: su prevalencia oscila entre el 5 y 15% y puede cursar sin disfunción tiroidea. Los Ac antitiroideos más observados son los Ac antiperoxidasa (TPO) y antitiroglobulina (TG). Las mujeres con AT tienen mayor probabilidad de sufrir hipotiroidismo durante la gestación. A pesar de que los resultados de los numerosos estudios que se han ocupado del tema no son concluyentes, la evidencia tiende a señalar una mayor prevalencia de AT entre las mujeres infértiles y las pacientes abortadoras, especialmente entre las mujeres con abortos esporádicos y en menor medida, en las mujeres con abortos recurrentes.

Recomendamos

En toda mujer con antecedente de aborto re-

currente debe evaluarse la función tiroidea mediante la determinación de TSH (seguida de una determinación de T4 libre si los valores de TSH son anormales) y la AT mediante la detección de Ac TPO y TG, previamente al embarazo o ni bien se diagnostica la gestación.

La recomendación es alcanzar concentraciones de TSH inferiores a 2,5 mU/ml, antes del embarazo. Una vez logrado el mismo, es necesario incrementar la dosis de T4 entre un 30 y 50% alrededor de las 4 y 6 semanas de gestación, para intentar mantener valores de TSH inferiores a 2,5 mU/l durante el primer trimestre, y menores a 3 mU/l durante el segundo y el tercer trimestre. Es importante reevaluar TSH después de 30 días de iniciar el tratamiento o de haber realizado una modificación en la dosis.⁴

En los casos de *mujeres eutiroides, con AT y antecedente de aborto recurrente* aún no existe una clara evidencia sobre cuál debe ser la conducta. De todos modos, la recomendación de la mayoría de los grupos de trabajo, incluido el nuestro, es administrar tratamiento con T4 a las mujeres con antecedente de aborto recurrente y AT que presenten valores de TSH entre 2,5 and 5 mUI/L, y regular la dosis según los valores de TSH, para que éstos se mantengan en valores por debajo de 2,5 mUI/L. Una vez logrado el embarazo, debe monitorizarse la función tiroidea ni bien éste se inicia, independientemente del estado del tratamiento, dado que la disfunción tiroidea puede manifestarse ya entre las 4 y las 8 semanas de gestación.⁴

- **Síndrome de ovario poliquístico**

Se estima que hasta el 40% de los embarazos en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP) terminan en aborto, porcentaje que supera ampliamente la tasa de aborto de la población obstétrica general, de un 15%, aproximadamente. No se conoce exactamente cuál es el mecanismo fisiopatológico que subyace a esta asociación, pero se propone que podría relacionarse con el aumento de LH, con el aumento de andrógenos circulantes, con la insulinoresistencia (y/o la hiperinsulinemia compensatoria), con la obesidad o con la mayor producción y/o actividad del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI 1). Es cierto que mu-

chos de los desórdenes metabólicos y hormonales característicos de este síndrome constituyen factores de riesgo independientes para aborto.^{1,4}

A continuación se resumen las argumentaciones que intentan explicar estos mecanismos fisiopatológicos del aborto recurrente en el SOP:

- **Insulinorresistencia**

Más del 60% de las mujeres con SOP son insulinorresistentes e hiperinsulinémicas. La insulinorresistencia y la hiperinsulinemia constituyen factores de riesgo independientes para aborto recurrente. Por ello, hace ya algunos años se propuso el uso de metformina en mujeres con aborto recurrente y prueba de tolerancia oral a la glucosa alterada previamente a la gestación. Sin embargo, los ensayos clínicos aleatorizados y los metaanálisis publicados en los últimos años, no han podido demostrar que la metformina reduzca la tasa de aborto espontáneo en pacientes insulinorresistentes. Por lo tanto, no se sugiere el uso de insulinosensibilizadores para el tratamiento de la infertilidad relacionada con el SOP ni para la disminución de la tasa de aborto; el tratamiento de primera línea para mejorar los resultados reproductivos de estas pacientes debe ser el cambio de estilo de vida: dieta y la actividad física regular, con el objetivo de reducir el peso y corregir así los disturbios metabólicos.^{5,6}

- **Obesidad**

Numerosos estudios señalan que las mujeres con índice de masa corporal (IMC) > 30 tienen 1,2 veces más riesgo de aborto del primer trimestre y 3,5 de aborto recurrente, comparado con las mujeres con IMC adecuada. Existen estudios que demuestran específicamente que las mujeres con SOP y obesidad tienen más riesgo de aborto recurrente, posiblemente ligado a los disturbios metabólicos a los que se asocia: hiperandrogenismo, insulinorresistencia e hiperinsulinemia. Está demostrado que la reducción de peso en las mujeres con IMC aumentado puede disminuir la tasa de aborto. La dieta y la actividad física regular, preferentemente aeróbica y no menor a 3 o 4 veces por semana, sigue siendo el tratamiento de primera línea para estas pacientes.⁴

- **Defectos de fase lútea (fase lútea inadecuada)**

El diagnóstico de fase lútea inadecuada es controvertido y los métodos utilizados para su diagnóstico son cuestionados. Por ello, muchos autores sugieren obviar el procedimiento diagnóstico e iniciar directamente la administración empírica de progesterona en las mujeres con antecedente de aborto recurrente. Además de su beneficio ante una eventual insuficiente producción de progesterona, se conoce la inocuidad de su uso durante la gestación, su efecto miorrelajante sobre el miometrio, el efecto inmunomodulador a nivel de endometrio y el efecto placebo que, se sabe, resulta útil en las mujeres con antecedente de aborto recurrente. Por estos motivos, si bien no existe evidencia científica de su beneficio,^{1,2} este consenso acepta el uso empírico de progesterona en estas pacientes.

Aunque no está determinado cuál es la mejor vía de administración ni la dosis, nuestro grupo recomienda la suplementación con 200mg/d de progesterona vía vaginal, iniciando 2 a 3 días después de la ovulación y continuar hasta la semana 12, en caso de embarazo.

Otras etiologías propuestas

- **Diabetes mellitus**

Se sabe que la diabetes mellitus con pobre control glucémico puede ser causa de pérdida gestacional temprana y tardía.

La diabetes mellitus con adecuado control glucémico no presenta mayor riesgo de aborto que la población sana. No está indicada la pesquisa de diabetes en las pacientes asintomáticas.¹

- **Hiperprolactinemia**

Se ha postulado que el aumento de prolactina podría asociarse con aborto recurrente. Aunque hasta el momento no está claro cuál es el rol de la prolactina en la etiología del aborto recurrente, está indicado evaluar su concentración y mantener niveles adecuados de esta hormona en las pacientes con esta patología.

- **Disminución de la reserva ovárica**

Los estudios de reserva ovárica (determinación

de FSH en día 3, estradiol en día 3 y hormona antimulleriana, inhibina B, entre otros) son marcadores de función ovárica y se relacionan más con el número de ovocitos que con su calidad. De todos modos, entre las mujeres de 35 años o mayores, se ha demostrado que los test que muestran una reserva ovárica disminuida se asocian a pobre calidad ovocitaria. En algunos estudios se ha demostrado que el hallazgo de niveles de FSH y/o estradiol elevados en fase folicular temprana se asocia a mayor riesgo de aborto recurrente. Aunque la disminución de la reserva ovárica se relaciona más con la dificultad para embarazar que con el aborto recurrente, habitualmente se incluye la determinación de FSH y estradiol en día 2 a 4 del ciclo en la evaluación de la pareja con antecedente de pérdida gestacional.

Factor masculino

Si bien existe evidencia de que el aumento de la fragmentación de ADN espermático se asocia a pérdidas gestacionales tempranas,^{2, 9, 13, 14} todavía no está propuesto su estudio en los *guidelines* internacionales de manejo de aborto recurrente.

De todas maneras, en base a los resultados de estudios publicados recientemente, nuestro grupo propone considerar este factor y evaluarlo mediante *test* de TUNEL.

Aborto recurrente de causa desconocida

Luego de haber completado la evaluación de rutina, queda un 50% de parejas con abortos recurrentes en quienes no se encuentra una causa específica. Es importante informar a estas parejas que su pronóstico de viabilidad para un siguiente embarazo es de aproximadamente 70%. Algunos estudios no randomizados han sugerido que la atención dedicada temprana (*tender loving care*) y el apoyo psicológico podrían ser beneficiosos por algún mecanismo no aclarado. Esto incluye:

- Controles médicos frecuentes.
- Evitar los viajes prolongados.
- Máximo apoyo psicológico.
- Facilitar el acceso a la consulta clínica.
- Ecografías frecuentes y tranquilizadoras en el primer trimestre.

- Estilo de vida sana: evitar ciertos hábitos (alcohol, drogas, etc); llevar una dieta sana (suplementos de ácido fólico y vitaminas).

La probabilidad de llevar un embarazo a término con estas medidas supera el 75%. Es fundamental dar esta información a la paciente.

Asesoramiento de la pareja con aborto recurrente

La mejor manera de asesorar a una pareja con aborto recurrente es con la evidencia científica disponible. El asesoramiento debe ser ofrecido a todas las parejas; éste debe incluir la explicación de todas las posibles causas que subyacen al aborto recurrente, cuál es su manejo y su pronóstico. Además, debe informarse a las pacientes que ciertas condiciones asociadas tanto al diagnóstico como al tratamiento del aborto recurrente son actualmente motivo de controversia. Es importante para la pareja conocer el hecho de que incluso cuando la evaluación clínica y de laboratorio sea negativa, la probabilidad de lograr un embarazo exitoso, sin tratamiento, es de hasta un 75%, simplemente con medidas de cuidado y atención frecuente.

Consideraciones finales

- En más del 50% de los casos no se puede establecer una causa.
- Pocos diagnósticos y estrategias terapéuticas que se ofrecen actualmente están basados en la evidencia.
- Muchas de las causas propuestas actualmente están basadas en hipótesis sin sustento científico.
- Muchos de los estudios sobre evaluación y terapéutica muestran resultados poco confiables.
- Los tratamientos empíricos solo deben proponerse dentro del contexto de un protocolo de investigación.

Referencias

1. The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First trimester and Second-trimester Miscarriage. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Green-top Guideline No. 17. April 2011.
2. Favres G, Fernandez H. Aborto recurrente. Aproximación Diagnóstica para un complejo síndrome reproductivo. *Rev Med Clin Condes* 2014; 25(6): 898-907.
3. Chirstiansen OB. Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006.
4. Ciarmatori S. Aborto recurrente de causa endocrina. *Reproducción* 2012; 27: 138-159.
5. Tang T, et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 20(1): CD003053.
6. Palomba S, Falbo A, Orio F Jr, Zullo F. Effect of pre-conceptional metformin on abortion risk in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2009; 62:1646.
7. Practice Committee of American Society of Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013; 99: 63.
8. Cochrane Database of Systematic 2011. Prevención del aborto espontáneo recurrente en mujeres con anticuerpos antifosfolípidos o anticoagulante lúpico.
9. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012; 98: 1103-1111.
10. Bozzini, et al. Trombofilias y Reproducción. *Reproducción* 2011; 26: 127-136.
11. ACOG practice bulletin. Management of recurrent pregnancy loss. Number 24, February 2001. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 78: 179-190.
12. Schleussner. Low-Molecular-Weight Heparin for Women With Unexplained Recurrent Pregnancy Loss: A Multicenter Trial With a Minimization Randomization Scheme *Ann Intern Med.* 2015; 162: 601-609.
13. Brahem, et al. Semen parameters and sperm DNA fragmentation as causes of recurrent pregnancy loss. *Urology* 2011 Oct; 78: 792-796.
14. Robinson, et al. The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2012; 1-10.
15. ALIFE2 study: low-molecular-weight heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia – study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015; 16: 208.



-  CONSULTORIOS
-  REPRODUCCION
-  ECOGRAFIA
-  BIOQUIMICA
-  SENOGRAFIA
-  VIDEO-ENDOSCOPIA

Director Médico Dr. Carlos Morente

PROAR
CENTRO MEDICO

Güemes 2349 | Rosario | Santa Fe
0341-422-6292 / 423-4232 | fax: 438-5524
proar@proar.com.ar | www.proar.com.ar

 **Proar Centro Medico**



Estudio de la pareja infértil y estéril / Asesoramiento y Estudios Genéticos / Fertilización in vitro: FIV - ICSI - TESE / Inseminación intrauterina Homóloga y Heteróloga / Ovodonación Vitricación de Ovocitos y Embriones / Preservación de la Fertilidad.

  Crecer - info@crecerreproduccion.com.ar - www.crecerreproduccion.com.ar

San Luis 2176 3er Piso - Mar del Plata - Argentina - Tel - Fax: (0223) 491-7117 // 493-8128

Nuestra misión, brindar soluciones a los profesionales involucrados en Reproducción Asistida.

Para ello representamos a las empresas que desarrollan y ponen a su servicio una vasta gama de productos reconocidos en el mercado mundial.

origio HUMAGEN
PIPETS

origio MIDATLANTIC
DEVICES

wallace
Catéteres y agujas

KITAZATO


LABORATOIRE C.C.D.
Catéteres

 **FALCON**

SYSTEMS
K
KIVEX BIOTEC LTD

 **NARISHIGE**
JAPAN
Craftsman for your solutions

 *Innovations to Rely On*
HAMILTON THORNE

 **Sefi-Medical Instruments**



IrvineScientific

 **Cryo Bio System**
Groupe I.M.V. Technologies

halosperm

Genetix
Take the lead


Nidacon
International AB





SAMeR
Sociedad Argentina de
Medicina Reproductiva



Auspician:

INTERNATIONAL FEDERATION OF FERTILITY SOCIETIES
International Federation of Fertility Societies
Federación internacional de las sociedades de fertilidad



*Red Latinoamericana de
Reproducción Asistida*



11, 12, 13 y 14 SEPTIEMBRE 2018

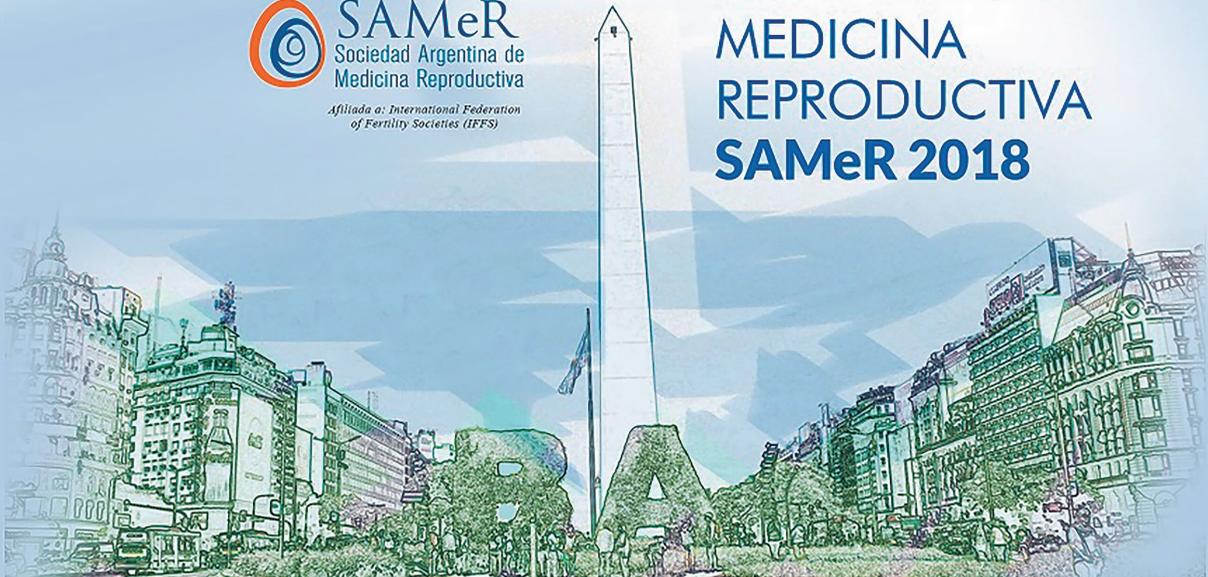
HOTEL PANAMERICANO BUENOS AIRES



SAMeR
Sociedad Argentina de
Medicina Reproductiva

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

XVIII CONGRESO ARGENTINO DE MEDICINA REPRODUCTIVA **SAMeR 2018**



Presidente del Congreso Dr. Gustavo Botti

Comité Organizador:

Dr. Gustavo Botti
Dr. A. Gustavo Martínez
Dra. Stella Lancuba
Dr. Claudio Ruhlmann
Dr. Guillermo Terrado
Dr. Gustavo Estofan
Dr. Fabián Lorenzo

Comité Científico:

Presidente:
Dr. A. Gustavo Martínez
Dr. Gustavo Botti
Dra. Stella Lancuba
Dr. Claudio Ruhlmann
Dr. Gustavo Estofan
Dr. Marcos Horton
Dr. Sergio Papier
Dr. Carlos Sueldo
Dr. Gabriel Fiszbajn

WWW.SAMER.ORG.AR

CIUDAD AUTÓNOMA DE Bs. As.



CEGYR
 Director: Dr. Sergio Papier
 Viamonte 1438
 Tel.: 4372-8289
 cegyrr@cegyr.com



CENTRO DE REPRODUCCIÓN DEL HOSPITAL ITALIANO
 Director: Dr. Sebastián Gogorza
 Gascón 450
 Tel.: 4958-4546
 gineco@hitalba.edu.ar



CER INSTITUTO MÉDICO
 Directora: Dra. Ester Polak de Fried
 Humboldt 2263
 Tel.: 4778-1587
 consultas@cermed.com



CIMER, CENTRO DE INVESTIGACIONES EN MEDICINA REPRODUCTIVA
 Directora: Dra. Stella Lancuba
 Av. Forest 1166
 Tel.: 4551-4318
 cimer@cimer.com



PREGNA
 Director: Dr. Ignacio De Zuñiga
 Juncal 3490
 Tel.: 4831-5900
 info@pregna.com.ar



PROCREARTE
 Director: Dr. Gastón Rey Valzacchi
 Bulnes 1104 (esq. Tucumán)
 Tel.: (54 11) 5530 5700
 info@procrearte.com



SEREMAS
 Director: Dr. Santiago Brugo Olmedo
 Arenales 1954 – Piso 1
 Tel.: 5032-3358/59/60
 consultas@seremas.com



FERTILAB
 Riobamba 1205, Piso 1º y 2º
 Arenales 1942 Piso 2º
 Tel.: 4811-7575. Lineas rotativas
 info@fertilab.com.ar

GRAN BUENOS AIRES



• San Isidro
FERTILIDAD SAN ISIDRO
 Director: Dr. Claudio Ruhlmann
 Avda. Libertador 16958. San Isidro
 Tel.: 4743-3456
 unifer@fibertel.com.ar



• San Martín
INSTITUTO PREFER
 Director: Dr. Mario Gómez Badía
 Calle Guemes 2348. San Martín
 Tel.: 4752-9311 / 4713-1762
 iprefer@fibertel.com.ar

PROVINCIA DE BUENOS AIRES



• La Plata
CENTRO DE REPRODUCCIÓN
 Director: Dr. Alvaro Alosilla Fontis
 Calle 41 N° 485. La Plata
 Tel.: 0221-4259296 / 4257404
 info@centroreproduccion.com



PERINAT
 Director: Dr. José Romero
 Calle 59 N° 1028. La Plata
 Tel.: 0221-5099300
 clinicaperinat@gmail.com

BAHÍA BLANCA



INSTITUTO DIAGNÓSTICO
 Director: Dr. Eduardo Vincent
 Alsina 575 - Bahía Blanca
 Tel.: 0291-4562220
 eduardo.vincent@hotmail.com

CÓRDOBA



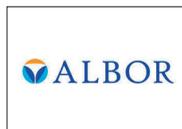
CIGOR
 Director: Dr. Daniel Estofán
 Chacabuco 1089
 Tel.: 0351-4694433
 estofan@arnet.com.ar



NASCENTIS MEDICINA REPRODUCTIVA
 Director: Dr. César Sánchez Sarmiento
 Montevideo 359 - Barrio Gúemes
 Tel.: 0351-424-7351 / 7687
 info@nascentis.com

Centros de reproducción acreditados por SAMeR

NEUQUÉN



ALBOR

Director: Dr. Ricardo Luis Cáceres
Santa Fe 475
Tel.: 0299-4489966 / 4435525
caceresnqn@hotmail.com



SERVICIO DE MEDICINA REPRODUCTIVA DEL SANATORIO LOS ARROYOS

Directora: Dra. Viviana Ventura
Italia 1440
Tel.: 0341-4209185
vventura@ciudad.com.ar

SALTA



SARESA

Director: Dr. Juan José Aguilera
Mariano Boedo 23
Tel.: 0387-4222272
info@saresa.com.ar



ITFER

Director: Dr. Sergio Mirkin
Balcarce 549 - PB
San Miguel de Tucumán
Tel.: 0381-421 1406
consultas@itfer.com.ar



VITAE

Director: Dr. Adrian Gerardo Char
Indalecio Gómez 102
Tel.: 0387-4317974
info@vitae.com.ar

SANTA FE

• Rosario



GESTANZA

Directora: Dra. Georgina Meneghini
Blvd. Oroño 373 - Rosario 2000
Tel.: 0341-424 9925 / 8634
contacto@gestanza.com.ar



REPROBANK

Directora: Dra. Vanesa Rawe
Humboldt 2433 PB 10. CABA
Tel.: 4773-4889
vanesa.rawe@gmail.com



FERTYA MEDICINA REPRODUCTIVA

Director: Dr. Carlos Carizza
Rioja 2282 - 4º piso
Tel.: 0341-446 4646 / 446 4641
Medicina Reproductiva: 152 707422
contacto@fertya.com.ar



REPROTEC

Directora: Dra. Vanesa Rawe
Humboldt 2433 PB 10. CABA
Tel.: 4773-4889
vanesa.rawe@gmail.com



INSTITUTO COLABIANCHI

Director: Dr. Julio Colabianchi
Blvd. Oroño 1520 - Rosario
Tel.: 0341-4240005
info@institutocolabianchi.com



LAR - Laboratorio de Andrología y Reproducción

Directora: Dra. Rosa Molina
Blvd. Chacabuco 1123 Córdoba
Tel.: 0351 468 2562
rmolina@lablar.com



PROAR

Director: Dr. Carlos Morente
Guemes 2349
Tel.: 0341-422-6292/423-4232
Fax: 438-5524
proar@proar.com.ar
www.proar.com.ar



Trabajo Original

Guía hacia la transferencia electiva de un embrión. Análisis de datos del Registro Argentino de Fertilización Asistida

Anahí D'Agostino,¹ Francisco Parera-Déniz,² María Susana Robles,³ Alicia Pené,^{4,6}
María Eugenia Mackey,^{5,7} Carlos Morente,^{5,7} Gustavo Estofán,^{1,7}
Mariana Hernández^{1,6}

¹ Centro Integral de Ginecología, Obstetricia y Reproducción (CIGOR). Nueva Córdoba, Córdoba, Argentina.

² Consultor independiente en Embriología Clínica.

³ Instituto de Fertilidad Asistida Dr. Julio Colabianchi. Rosario, Santa Fe, Argentina.

⁴ Crecer. Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina.

⁵ PROAR. Rosario, Santa Fe, Argentina.

⁶ Comité Editorial revista Reproducción, SAMeR. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

⁷ Registro Argentino de Fertilización Asistida, SAMeR. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Reproducción 2017;32:48-53

Resumen

Este trabajo ha sido realizado en colaboración entre la Sociedad Argentina de Embriología Clínica (SAEC) y la Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva (SAMeR), en base a datos provistos por el Registro Argentino de Fertilización Asistida (RAFA, SAMeR). Nos propusimos identificar, entre las pacientes que realizaron tratamientos de

reproducción asistida durante el 2015, un grupo que tiene riesgo aumentado de lograr un embarazo múltiple. Para ello, seleccionamos tres parámetros con los que analizamos a la población: edad de la paciente, número de embriones obtenidos y número de embriones transferidos. Los resultados mostraron que las pacientes menores de 35 años con 3 o más embriones disponibles para transferir son candidatas a la transferencia electiva de un único embrión, pero, sobre todo, son pacientes a las que no se les debe transferir más de dos embriones.

Correspondencia: Anahí D'Agostino
Correo electrónico: anahidagos@hotmail.com

Palabras claves. Número de embriones transferidos, embarazo múltiple, edad materna, Argentina.

Guide toward the elective single embryo transfer. Data analysis of the Argentine Assisted Fertilization Registry

Summary

This work has been carried out in collaboration between the Argentine Society of Clinical Embryology (SAEC) and the Argentine Society of Reproductive Medicine (SAMeR), on data provided by the Argentine Registry of Assisted Fertilization (RAFA, SAMeR). We set out to identify, among patients who performed assisted reproduction treatments during the 2015, to a group that has increased risk of achieving a multiple pregnancy. For this we chose three parameters (patient age, number of embryos obtained and number of embryos transferred) with which we analyzed the population. The results showed that patients younger than 35 years with 3 or more embryos available for transfer are candidates for elective single embryo transfer, but above all, they should not be transferred more than two embryos.

Key words. *Number of embryo transferred, multiple pregnancy, maternal age, elective single embryo transfer, Argentine.*

Introducción

Las gestaciones múltiples comprometen los resultados obstétricos y neonatales. Para la madre, aumenta el riesgo de diabetes gestacional, hipertensión arterial, ruptura prematura de membranas, desprendimiento de placenta, parto prematuro; para los fetos, aumenta el riesgo de restricción de crecimiento, bajo peso al nacer, nacimiento prematuro, mortalidad perinatal, malformaciones congénitas y parálisis cerebral, entre otros.^{1, 2, 3, 4}

El objetivo actual de las técnicas de reproducción asistida debería ser lograr el embarazo único, pero son muy pocos los casos en los que se transfiere solo un embrión, ya que la posibilidad de embarazo aumenta según el número

de embriones transferidos. De igual manera, el porcentaje de embarazos múltiples es mayor a medida que se transfieren más embriones en un mismo ciclo.^{3, 5}

En los últimos años, diversas sociedades científicas han propuesto guías y normativas para limitar el número de embriones transferidos, intentando disminuir las gestaciones múltiples.^{6, 7, 8}

La Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva (SAMeR) exige a los centros acreditados tasas de embarazo gemelar y triple de 25% y 2%, y recomienda que en el 75% de los casos se transfiera hasta dos embriones o un único blastocisto. En su normativa de 2015, propone transferir en fresco dos embriones hasta los 40 años, y hasta tres embriones a partir de los 41.⁸

Los datos del Registro Argentino de Fertilización Asistida (RAFA) para el período 2004-2014 muestran una disminución de las transferencias de tres o más embriones, de 54% a 11%, y de la tasa de embarazo triple, de 3,7% a 0,7%. En el mismo período, las transferencias de dos embriones pasaron de 34% a 67% y la tasa de embarazo gemelar se mantuvo en valores cercanos al 20%. En el 2014, de cada diez transferencias, ocho fueron de más de un embrión; de cada cinco embarazos logrados, uno fue múltiple.⁵

El riesgo perinatal que tiene un embarazo múltiple debería prevenirnos de transferir más de un embrión. Sin embargo, al momento de decidir cuántos embriones transferir, se suman embriones por factores tales como la edad de la mujer, la etiología de la infertilidad, la cantidad de ciclos previos fallidos, la decisión de no criopreservar, la decisión de no hacer otros ciclos de tratamiento, el deseo de la paciente, los resultados habituales que obtiene el centro, los parámetros ecográficos endometriales al momento de la transferencia y la cantidad disponible de embriones de buena calidad.

Es necesario delimitar con mayor exactitud cuál es la población con riesgo aumentado de embarazo múltiple, y sobre ella aplicar los criterios para transferir un único embrión de buena calidad.

El objetivo de este trabajo es identificar,

dentro de una población de pacientes de reproducción asistida, el grupo de pacientes que tienen riesgo aumentado de lograr un embarazo múltiple.

Materiales y métodos

Estudio retrospectivo de cohorte.

Población. El estudio incluyó tratamientos realizados en el año 2015 reportados por 40 centros de reproducción asistida al RAFA. La información fue procesada por profesionales del RAFA, manteniendo la confidencialidad de los datos individuales de los centros que participan del registro.

La población comprendió 9045 ciclos de tratamiento de alta complejidad (FIV, ICSI) realizados con ovocitos propios, que realizaron transferencia de embriones en fresco. Se lograron 2123 embarazos clínicos: 1712 simples, 395 gemelares y 16 triples o de mayor orden.

Análisis de datos y estadística. Para identificar pacientes con riesgo aumentado de embarazo múltiple elegimos tres parámetros como criterios de selección.

- **Edad de la paciente.** Se eligió por su relación directa con las tasas de aneuploidía embrionaria y de embarazo.^{3, 5, 9, 10} Se tomó como valor de corte "menor de 35 años", ya que a partir de los 35 años la declinación de la fertilidad por edad se acelera.^{5, 10}

- **Número de embriones obtenidos,** disponibles para transferir en día 3 o 5. Se tomó

un valor de corte de "3 o más embriones", ya que permite optar por la transferencia electiva de 1 embrión (eSET), la transferencia electiva de 2 embriones (eDET) o la transferencia de más embriones.

- **Número de embriones transferidos.** Estos criterios se aplicaron de manera sucesiva y acumulada en la población de pacientes. Se compararon las tasas de embarazo clínico por transferencia y las tasas de gestación simple, doble y triple por embarazo clínico. Se utilizó test Chi-cuadrado.

Resultados

En la Tabla 1, fila A, se muestran los resultados obtenidos en las 9045 pacientes de la población original.

Al analizar esta población según su edad, las menores de 35 años tuvieron tasas significativamente mayores de embarazo clínico y múltiple (Tabla 1, B).

De las pacientes menores de 35 años, las que lograron 3 o más embriones tuvieron una tasa de embarazo clínico significativamente mayor que las que lograron 1 o 2 embriones, con una distribución de embarazo múltiple semejante (Tabla 1, C).

A estas pacientes, menores de 35 años que lograron 3 o más embriones, se las dividió de acuerdo al número de embriones transferidos. Las pacientes con transferencia electiva de uno y dos embriones tuvieron la misma tasa de embarazo clínico, con tasas de multigestación significativamente diferentes (Tabla 1, D1 vs. D2). Las pacientes con 3 o más embriones transfe-

Tabla 1. Algoritmo para identificar una población con riesgo aumentado de lograr embarazo múltiple.

	Ciclos	Embarazo clínico		Tipo de gestación		
		N	%	simple	gemelar	triple o mayor
A - Ciclos de FIV e ICSI (ovocitos propios con transferencia en fresco, RAFA, 2015)	9045	2123	(23%)	1712 (81%)	395 (19%)	16 (1%)
B - Selección de acuerdo a la edad:						
B1. 35 años o más	6567	1330	(20%) ^a	{ 1111 (84%)	214 (16%)	7 (1%) } ^c
B2. menores de 35 años	2478	793	(32%) ^b	{ 601 (76%)	181 (23%)	9 (1%) } ^d
C - Menores de 35 años. Selección de acuerdo al número de embriones obtenidos:						
C1. Hasta 2 embriones obtenidos (SET+DET)	1525	421	(28%) ^e	327 (78%)	91 (22%)	2 (0,5%)
C2. 3 o más embriones obtenidos	953	372	(39%) ^f	274 (74%)	90 (24%)	7 (2%)
D - Menores de 35 años, 3 o más embriones obtenidos. Selección de acuerdo al número de embriones transferidos:						
D1. 1 embrión transferido (eSET)	118	51	(43%) ^g	{ 48 (94%)	3 (6%)	(0%) } ⁱ
D2. 2 embriones transferidos (eDET)	678	292	(43%) ^h	{ 210 (72%)	81 (28%)	(0%) } ^k
D3. 3 o más embriones transferidos	157	29	(18%) ^j	{ 16 (55%)	6 (21%)	7(24%) } ^l

Embarazo clínico: (a-b) p < 0,0001; (e-f) p = 0,0013; (g-i) y (h-i) p < 0,0001

Distribución de tipo de gestación: (c-d) p = 0,0001; (j-k) p = 0,0015, (j-l) p = 0,0001, (k-l) p < 0,0001

ridos tuvieron una tasa de embarazo significativamente menor que las de 1 o 2 embriones elegidos transferidos, y una tasa de multigestación significativamente mayor (Tabla 1, D3 vs. D1 y D2).

Discusión

La intención de este trabajo fue poner en evidencia, dentro de un grupo de datos que cumple con valores esperados de embarazos múltiples, que un análisis sencillo permite identificar un grupo de pacientes que ha obtenido embarazos múltiples muy por encima de estos valores.

Al elegir factores que pudieran influir en los resultados, tuvimos en cuenta que los mismos fueran parámetros objetivos, es decir, que su

valor no dependa de un criterio particular, que todos los centros los consideren en todas las pacientes y que se encuentren reportados en el RAFA.

Los parámetros elegidos fueron edad de la paciente, número de embriones obtenidos y número de embriones transferidos.

Los resultados obtenidos reflejan lo esperado: al agregarse cada criterio de selección, la población se fue acotando a un grupo con mejores resultados de embarazo clínico, pero también con una mayor tasa de embarazo múltiple.

Nuestras pacientes jóvenes lograron mayores tasas de embarazo clínico y múltiple. Esto no significa que las pacientes de más edad no tengan riesgo de multigestación: de los 411 embarazos múltiples totales, 221 corresponden a pacientes

de 35 años o más, que por su edad tienen un mayor riesgo obstétrico y perinatal. Un programa de transferencia de un único embrión debe tenerlas en cuenta. Su exclusión en este trabajo tiene por objetivo centrar el análisis en una población de buen pronóstico de embarazo clínico, para alentar la decisión inicial de transferir un embrión.

Aquellas pacientes jóvenes que lograron 3 o más embriones tuvieron una tasa de embarazo clínico mayor que las que tuvieron uno y dos embriones totales. Ya se ha reportado que las pacientes en las que se puede elegir los embriones a transferir tienen mejor pronóstico.^{11, 12} En estas pacientes, se ha utilizado algún criterio de selección cuando se transfirieron uno o dos embriones, aunque no sepamos cuál. Este grupo está al límite de tasas de embarazo gemelar y triple aceptables, con 24% y 2%. Vale la pena analizar cuántos embriones se han transferido y con qué resultado.

Las pacientes con transferencia electiva de un solo embrión lograron el máximo de embarazo clínico con solo 6% de embarazo gemelar.

Las transferencia electiva de dos embriones no aumentó la tasa de embarazo clínico, pero en cambio cuadruplicó la tasa de embarazo gemelar.

¿Se espera que al transferir un embrión elegido, en vez de dos, la tasa de embarazo clínico sea la misma? Algunos autores han reportado que esta baja ligeramente, aunque luego se compensa con embarazos logrados en ciclos de descongelación.¹³ La edad de las pacientes analizadas podría explicar nuestros resultados, ya que la probabilidad de elegir un embrión y que sea euploide es mayor en pacientes jóvenes.⁹

Las pacientes con tres o más embriones transferidos tuvieron una tasa de embarazo menor que a las que se les transfirieron uno y dos embriones elegidos. Pudo ocurrir que los embriones fueran de mala calidad y por eso se decidió transferir más, o que hubiera buena ca-

lidad embrionaria acompañada de situaciones desfavorables (fallas de implantaciones previas u otro factor clínico considerado). Pocas pacientes lograron embarazarse (18%), pero las que lo hicieron tuvieron un 45% de multigestación, con 21% de gestaciones gemelares y 24% de triples.

Los resultados muestran que las pacientes menores de 35 años con 3 o más embriones obtenidos son candidatas a la transferencia electiva de un único embrión, pero, sobre todo, son pacientes a las que no se les debe transferir más de dos embriones.

Algunos autores coinciden en que la edad y el número de embriones disponibles son parámetros suficientes para delimitar una población con riesgo de multigestación.^{13, 14} Otros agregan más parámetros para asegurar las chances de embarazo clínico: más de 10 óvulos recuperados, embriones remanentes de excelente calidad, transferencia de blastocistos, primeros ciclos de tratamiento, embarazo previo.^{14, 15} ¿Todos estos factores pesan por igual? Deberíamos analizar qué factores comunes tuvieron las pacientes con dos embriones transferidos que lograron una multigestación.

La sola transferencia en día cinco (sin aclarar con qué criterio se elige) ha mostrado mejores resultados respecto de las transferencias en estadio de clivaje.^{5, 16} Si vamos a elegir un solo blastocisto para transferir, es necesario contar con criterios validados de evaluación morfológica, que nos permitan aproximarnos a identificar aquellos con más chances de implantar.

Mantener buenas tasas de embarazo clínico mientras disminuimos el número de embriones transferidos requiere mejores protocolos clínicos de estimulación ovárica y transferencia, y una mejor calidad de laboratorio. Tenemos mucho trabajo por delante.

La disminución del número de embriones a transferir es una decisión que debemos tomar.

La población que hemos delimitado es una población ideal para iniciar un programa de transferencia electiva de un único embrión.

Agradecimientos. *Este trabajo se gestó desde la Sociedad Argentina de Embriología Clínica (SAEC), para el espacio que la Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva (SAMeR) nos ha brindado en su revista Reproducción. Agradecemos a la comisión directiva de la SAMeR en general y al Registro Argentino de Fertilización Asistida (RAFA) por aportar la información analizada en este trabajo. Destacamos además la participación de los centros de reproducción asistida, que con sus reportes anuales hacen posible arribar a estas conclusiones.*

Referencias

1. Forman EJ, Hong KH, Frasiak JM et al. Obstetrical and neonatal outcomes from the best trial: single embryo transfer with aneuploidy screening improves outcomes after in vitro fertilization without compromising delivery rates. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210: 157.
2. Jiabi Qin, Hua Wang, Xiaoqi Sheng et al. Pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in multiple pregnancies resulting from assisted reproductive technology: a meta-analysis of cohort studies. *Fertil Steril* 2015; 103: 015-282.
3. Registro Latinoamericano de Reproducción Asistida (RLA). RedLaRA 1990-2014.
4. Tobias T, Sharara FI, Frasiak JM et al. Promoting the use of elective single embryo transfer in clinical practice. *Fertility Research and Practice* (2016) 2:1 DOI 10.1186/s40738-016-0024-7
5. Mackey ME. Registro Argentino de Fertilización Asistida (RAFA) 2004-2014, XVII Congreso Argentino de Medicina Reproductiva SAMeR, 2016, Tucumán. <http://www.samer.org.ar/pdf/ultima-resentacion-definitiva.pdf>
6. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, and the Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology. Guidance on the limits to the number of embryos to transfer: a committee opinion. *Fertil Steril* 2017; 107: 015-282.
7. Red Latinoamericana de Reproducción Asistida. Normas para la acreditación de centros de reproducción asistida y sus laboratorios de embriología y andrología 2011.
8. Comité de acreditaciones, Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva. Normas para la acreditación de centros de Reproducción Asistida 2015.
9. Munné S, Chen S, Colls P et al. Maternal age, morphology, development and chromosome abnormalities in over 6000 cleavage-stage embryos. *Reprod Biomed Online* 2007; 14: 628-634.
10. Alviggi C, Humaidan P, Howles CM et al. Biological versus chronological ovarian age: implications for assisted reproductive technology. *Reprod Biol Endocrinol* 2009; 7: 101.
11. Zegers-Hochschild F, Schwarze JE, Crosby JA et al. Assisted reproductive techniques in Latin America: The Latin American Registry, 2013. *JBRA Assist Reprod* 2016; 20: 49-58.
12. Donaldson M, Quintans C, Urquiza F et al. El parámetro "criopreservación de embriones excedentes de buena calidad" podría ser considerado un predictor de embarazo. *Reproducción* 2007; 22 (1).
13. Pandian Z, Templeton A, Serour G and Bhattacharya S. Number of embryos for transfer after IVF and ICSI: a Cochrane review. *Hum Reprod* 2005; 20: 2681-2687.
14. American Society for Reproductive Medicine. Elective single-embryo transfer. *Fertil Steril* 2012; 97: 835-842.
15. Martin C, Chang J, Boulet S et al. Factors predicting double embryo implantation following double embryo transfer in assisted reproductive technology: implications for elective single embryo transfer. *J Assist Reprod Genet* 2016; 33: 1343-1353.
16. Zegers-Hochschild F, Schwarze JE, Crosby JA et al. Assisted reproductive techniques in Latin America: The Latin American Registry, 2014. *JBRA Assist Reprod* 2017; 21: 164-175.

Transferencia de derechos de autoría

- 1) La política de la Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva a cargo de la propiedad intelectual de Reproducción es adquirir el derecho de autor para todos los artículos, con el objeto de:
 - a) Proteger los artículos a publicar contra la infracción difamatoria o plagio.
 - b) Permitir más eficientemente el proceso de permisos y licencias para que el artículo alcance el grado más completo de disponibilidad directamente y a través de intermediarios en la impresión y/o en forma electrónica.
 - c) Permitir a Reproducción mantener la integridad del artículo una vez arbitrado y aceptado para la publicación y así facilitar la gerencia centralizada de todas las formas de comunicación incluyendo links, validación, referencia y distribución.
- 2) El autor conserva sus derechos sobre el artículo incluyendo el derecho a ser identificado como el autor siempre y dondequiera que el artículo se publique, siendo el deber de SAMeR velar por que tanto el nombre de su autor como de los coautores estén siempre claramente asociados al artículo y reservándose el derecho de hacer los cambios necesarios de redacción. Los cambios sustanciales se harán previa consulta al/ a los autor/es. Una vez aprobado el artículo, es deber de SAMeR, publicarlo. Si fuera rechazado, este acuerdo queda cancelado automáticamente y todos los derechos vuelven al autor.
- 3) Además de los derechos indicados, el autor conservará los siguientes derechos y obligaciones:
 - a) Después de la publicación en Reproducción, órgano oficial de la SAMeR, el derecho para utilizar el todo o una parte del artículo y del resumen, sin la revisión o la modificación en compilaciones personales u otras publicaciones del trabajo del propio autor y de hacer copias del todo o una parte de tales materiales para el uso en conferencias o sala de clases (excluyendo la preparación de material para un curso, para la venta hacia delante por librerías e instituciones) a condición de que la primera página de tal uso o copia exhiba prominente los datos bibliográficos y el aviso de derecho de autor siguiente: (Año____ Número____) Reproducción - Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva.
 - b) Antes de la publicación el autor tiene el derecho de compartir con colegas impresiones o pre-impresiones electrónicas del artículo inédito, en forma y contenido según lo aceptado por el Comité Editorial de SAMeR para la publicación en la revista.

Tales pre-impresiones se pueden fijar como archivos electrónicos en el sitio web del autor para uso personal o profesional, o en la red interna de su universidad, colegio o corporación, o de un web site externo seguro de la institución del autor, pero no para la venta comercial o para cualquier distribución externa sistemática por terceros (por ejemplo, una base de datos conectada a un servidor con acceso público). Antes de la publicación el autor debe incluir el siguiente aviso en la pre-impresión: “Esto es una pre-impresión de un artículo aceptado para la publicación en Reproducción (Año____ Número____) Sociedad Argentina de Medicina reproductiva. Cualquier copia o reproducción para uso comercial, civil, etc. es ilegal y queda prohibida según ley 11.723”.
 - c) Después de la publicación del artículo por Reproducción el aviso de la pre-impresión deberá ser enmendado para leerse como sigue: “Esta es una versión electrónica de un artículo publicado en Reproducción y deberá incluir la información completa de la cita de la versión final del artículo según lo publicado en la edición de Reproducción.” Es deber del autor no poner al día la pre impresión o sustituirlo por la versión publicada del artículo sin primero pedir el permiso de SAMeR. La fijación del artículo publicado en un servidor público electrónico se puede hacer solamente con el permiso expreso y por escrito de SAMeR.
- 4) Es derecho del autor continuar utilizando su artículo solamente como lo indica el ítem TERCERO y con el deber de que Reproducción, SAMeR sea mencionada como fuente original.
- 5) La asignación del derecho de autor en el artículo no infringe sus otros derechos de propiedad, tales como derechos de patente y de marca comercial.
- 6) Además de la reproducción en forma impresa convencional del artículo y del extracto de acompañamiento, SAMeR tiene el derecho de almacenar electrónicamente y después entregar electrónicamente o en forma impresa para satisfacer peticiones individuales que aumentan así la exposición del artículo en la comunidad internacional. Esta transferencia incluye el derecho de adaptar la presentación del artículo para el uso conjuntamente con sistemas informáticos y programas, incluyendo la reproducción o la publicación en forma legible y la incorporación en sistemas de recuperación.
- 7) El presente acuerdo se enmarca dentro de la ley de Propiedad Intelectual 11.723. Las partes se someten a la competencia de los tribunales de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Si el copyright del artículo es poseído en forma no exclusiva, concedo por este medio a Reproducción, SAMeR los derechos no exclusivos de reproducirse y/o de distribuirse este artículo (por completo o en partes) y para publicar a través del mundo en cualquier formato y en todos los idiomas inclusive sin la limitación en forma electrónica, impresión, o en disco óptico, transmisión en Internet y en cualquier otra forma electrónica y autorizar a otros según términos de la ley 11.723.

Título del titular del derecho de autor:

Esto será impreso en la línea del copyright en cada página del artículo. Es responsabilidad del autor para proporcionar la información correcta del titular del copyright.

Autor Principal:

Fecha: _____

Título/Posición/Dirección:

Amar es proteger



BCU | bioprocreate | Banco de Células Madre

www.bioprocreate.com

Estimado Doctor:

BCU-Bioprocreate es pionero en la criopreservación de células mesenquimales de tejido de cordón. En sinergia con las células madre de sangre de cordón, ofrecen una alternativa de tratamiento para múltiples enfermedades presentes y futuras.

Comuníquese con nosotros al **5530.5720** y derive sus pacientes interesadas con confianza y tranquilidad. Trabajemos en equipo!

ABCCORDÓN



Con el Resplado de
Grupo Procreate

Gonadotrofinas Altamente Purificadas



Lifecell[®]
HMG altamente purificada
75UI y150UI

Fostimon[®]
FSH altamente purificada
75UI

Dinaron[®]
hCG altamente purificada
5000UI

FER - 09/2017

BUXTON
ESPECIALISTA EN ESPECIALISTAS