

Reunión científica mensual de SAMeR

19/09/2013

Laura Mitelberg. Grupo Reproducción Humana. Hospital Carlos Durand
Silvia Ciarmatori. Centro de la Mujer. Hospital Italiano de Buenos Aires

Reproducción 2013;28:137-142

El jueves 19 de septiembre de 2013 se realizó la quinta reunión científica de SAMeR, en la Fundación Cassará, Avenida de Mayo 1190. Dicho encuentro fue organizado por el Capítulo de Fertilización Asistida de SAMeR. El tema abordado fue: "Endocrinopatías en reproducción".

Aborto recurrente de causa endócrina

Silvia Ciarmatori

Servicio de Ginecología del Hospital Italiano de Buenos Aires- Sección Reproducción.

El aborto recurrente es una situación sumamente frustrante y angustiante tanto para la pareja que lo sufre como para el médico tratante. En más del 50% de los casos no puede establecerse una causa. Existen pocos diagnósticos y estrategias terapéuticas basadas en la evidencia. ASRM define desde el 2008 al aborto recurrente como una enfermedad diferente de la infertilidad que implica la pérdida consecutiva de 2 o más embarazos clínicos, y explícitamente define al embarazo clínico como el embarazo documentado por ecografía o examen histológico. Existen pocos diagnósticos y estrategias terapéuticas basadas en la evidencia.

La pérdida recurrente de embarazo puede ser causada por factores genéticos, anatómicos, infecciosos, hemáticos y endocrinos. 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 patologías endócrinas que han sido relacionadas con el aborto recurrente. A estas alteraciones se les adjudica aproximadamente el 10% de los casos de aborto a repetición.

Correspondencia: Silvia Ciarmatori
E-mail: silvia.ciarmatori@hospitalitaliano.org.ar

Los *desórdenes tiroideos*, hipo e hipertiroidismo- y específicamente, la autoinmunidad tiroidea (AT) han sido asociados desde hace tiempo a trastornos reproductivos como la infertilidad y el aborto recurrente. Durante el embarazo normal la función tiroidea sufre profundos cambios: debe aumentar la síntesis y secreción de sus hormonas para mantener la homeostasis tiroidea global. En una mujer con función deficitaria -aunque sea solo levemente- puede verse limitada la capacidad de la glándula para responder adecuadamente a la mayor demanda hormonal que le impone el embarazo. El hipo e hipertiroidismo clínico, adecuadamente tratados, no están relacionados con mayor chance de aborto. Pero la disfunción tiroidea subclínica no tratada puede tener efectos negativos sobre el desarrollo fetal; por eso, en las pacientes con pérdida recurrente de la gestación, debe investigarse la función tiroidea. La relación entre disfunción tiroidea subclínica y pérdida gestacional es compleja. Todavía no está aclarado si la mayor incidencia de aborto que se observa se relaciona con la deficiencia hormonal, con la autoinmunidad tiroidea (AT) o con ambas.

Numerosos estudios han evaluado el efecto de la AT sobre la infertilidad y el aborto, aunque los resultados no son concluyentes, y es difícil su interpretación por diferentes razones: gran heterogeneidad de las poblaciones de mujeres estudiadas, diseño retrospectivo y no controlado de la mayoría de los estudios; tamaños muestrales de las poblaciones estudiadas (en general series pequeñas), y por las diferencias en los ensayos utilizados para la detección de la AT. Aún así, la evidencia tiende a señalar una mayor prevalencia de AT entre las mujeres infértiles y las pacientes abortadoras. En mujeres con AT positiva, con valores de TSH entre 2,5 y 5 mUI/L -valores clásicamente considerados normales-, se ha encontrado una mayor tasa de aborto. Aunque no se conoce cuál podría ser el mecanismo fisiopatológico que explique esta si-

tuación, se postula que en estas mujeres la reserva tiroidea podría estar comprometida, impidiendo dar una adecuada respuesta a la mayor demanda que le impone el embarazo. Justificando este concepto, se ha observado que la suplementación con levotiroxina disminuye el riesgo de aborto. Por lo tanto, en las mujeres en quien se diagnostica hipotiroidismo subclínico antes de la gestación, y en las mujeres con AT +, eutiroides, antes de la gestación, se sugiere administrar una dosis de levotiroxina que permita alcanzar concentraciones de TSH inferiores a 2,5 mU/ml antes del embarazo.

Otra de las patologías que debe investigarse en la paciente con antecedente de aborto recurrente es el *síndrome de ovario poliquístico* (SOP). Está demostrado que las pacientes con esta patología tienen un riesgo significativamente mayor de pérdida de embarazo. Si para el diagnóstico del SOP se consideran los criterios de Rotterdam, la prevalencia de esta patología en el aborto recurrente es aproximadamente de un 10%. Los desórdenes metabólicos y endocrinos asociados a la poliquistosis de ovario (insulino resistencia, hiperandrogenismo, obesidad, aumento de LH y aumento del PAI 1) son todos factores que *per se* se asocian a un mayor riesgo de aborto. La insulino resistencia (IR) y la hiperinsulinemia constituyen factores de riesgo independientes para aborto recurrente; la prevalencia de la IR es mayor entre las mujeres con antecedente de aborto recurrente que entre los controles. El tratamiento en estos casos con metformina, previamente al embarazo, ha alcanzado gran popularidad y algunos estudios pequeños muestran el beneficio de indicarla. Sin embargo, los metanálisis sobre el tema concluyen que no existe evidencia que el uso de este insulinosensibilizador disminuya el riesgo de aborto en la población de mujeres con aborto recurrente. La dieta y la actividad física regular con el objetivo de reducir el peso y corregir así los disturbios metabólicos sigue siendo el tratamiento de primera línea.

El nivel elevado de andrógenos tiene un efecto deletéreo sobre el endometrio y puede afectar la calidad ovocitaria y la viabilidad del embrión; sin embargo, hasta el momento no puede establecerse una relación causal del hiperandrogenismo con respecto al aborto a repetición.

El aumento de LH en forma tónica durante

la fase folicular llevaría a un envejecimiento prematuro del ovocito, a un desarrollo embrionario anormal y es en parte responsable del hiperandrogenismo. A pesar de ello, el uso de agonistas de la GnRH, con el objetivo de disminuir el nivel de la gonadotropina, no mejoró la tasa de nacimientos.

La obesidad tiene *per se* efectos adversos sobre el embarazo que son independientes de los otros factores asociados al SOP. Si bien no constituye un criterio diagnóstico de SOP, más de la mitad de las pacientes con SOP son obesas; y algunas de ellas, extremadamente obesas. 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 adecuado. Es posible que este riesgo esté ligado a los disturbios metabólicos a los que se asocia: hiperandrogenismo, insulinoresistencia e hiperinsulinemia. Está demostrado que la reducción de peso en las mujeres con IMC aumentado puede disminuir la tasa de aborto.

El PAI 1 es el inhibidor más potente de la fibrinólisis; se sabe que la disminución de la actividad fibrinolítica (hipofibrinólisis) puede ser causa de aborto espontáneo. Las mujeres con SOP presentan una probabilidad mayor de tener una mutación en el promotor del gen que codifica para el PAI 1 (polimorfismo 4G/5G). Esta mutación, tanto homo como heterocigota, produce un aumento de la actividad del PAI, lo cual lleva a una disminución de la fibrinólisis, y en consecuencia, mayor riesgo de aborto espontáneo. En las mujeres con SOP, tanto la causa genética de aumento del PAI como la elevación del mismo secundaria a la hiperinsulinemia, pueden ser un mecanismo patogénico de aborto clínico. Aunque el uso de metformina disminuye los niveles de PAI 1, los metanálisis que evaluaron esta terapéutica concluyen que el uso de metformina no ha demostrado disminuir el riesgo de aborto.

En definitiva, en relación al tratamiento del SOP, la dieta y la actividad física regular, preferentemente aeróbica y no menos de 3 a 4 veces por semana, sigue siendo el tratamiento de primera línea para estas pacientes. Dada la gran variedad de fenotipos que abarca el SOP, cabe esperar que en futuras investigaciones pueda identificarse algún subgrupo de pacientes que realmente se beneficie con el uso de metformina.

La *fase lútea inadecuada* es otro diagnóstico que clásicamente se asoció al aborto recurrente. Sin embargo, hoy se cuestiona si realmente existe dicha alteración y si esta entidad puede considerarse una etiología del aborto recurrente. Por otra parte, si bien se han propuesto varios métodos de diagnóstico, ninguno ha demostrado ser suficientemente confiable y reproducible para el diagnóstico de los defectos de fase lútea. Por ello, y desde un enfoque práctico, suele obviarse el diagnóstico e indicarse directamente la suplementación con progesterona durante la fase lútea, dado que de todos los tratamientos sugeridos, es el único que ha demostrado cierto beneficio en cuanto a la reducción del riesgo de aborto.

El rol de otras patologías endocrinas en la etiología del aborto recurrente es controvertido. La *diabetes mellitus* con adecuado control glucémico no se asocia a complicaciones obstétricas. La *hiperprolactinemia* o la disminución de la reserva ovárica son entidades que están más asociadas a la esterilidad que al aborto; si bien algunos estudios han encontrado una mayor frecuencia de estas alteraciones en las pacientes abortadoras, esto no significa necesariamente que exista una asociación causal. En algunos estudios las mujeres con aborto recurrente de causa desconocida tuvieron niveles de FSH y estradiol más altos que las mujeres con aborto recurrente de causa diagnosticada; aún no se ha podido aclarar si este hallazgo como expresión de una *reserva ovárica disminuida* está relacionado con una peor calidad ovocitaria. De todos modos, la determinación de FSH y estradiol en día 3 habitualmente se incluye en la evaluación de la pareja con antecedente de pérdida gestacional.

Como se observa, en materia de aborto recurrente de causa endocrina son tal vez más las incertidumbres que las certezas. Aunque la realización de estudios randomizados y controlados en pacientes con aborto recurrente metodológicamente bien diseñados es muy difícil, es importante propiciar este tipo de investigación. Solo así podrá determinarse cuál es el verdadero papel etiológico de las diferentes patologías en el aborto a repetición, cuál es la utilidad diagnóstica de los estudios indicados y cuál es la eficacia terapéutica de las intervenciones propuestas.

Características ovocitarias y embrionarias en pacientes con síndrome de ovario poliquístico

Cristian Alvarez Sedó

CEGYR.

Hablar de calidad ovocitaria implica referirse a las características intracitoplasmáticas (granularidad, inclusiones, vacuolas) y extracitoplasmáticas (zona pelúcida y espacio perivitelino) del ovocito. El citoplasma (ooplasma) desempeña una función muy importante en la fecundación, ya que contiene el ADN y muchas sustancias necesarias para el crecimiento y desarrollo.

Un ovocito de buena calidad es aquel que tiene una zona pelúcida perfectamente redonda, sin distorsión, uniforme en su grosor y tamaño. El de mala calidad es el que tiene una zona demasiado gruesa que puede dificultar la eclosión y su posterior implantación; o a la inversa, una zona demasiado grande para el ooplasma; en ese caso, el ooplasma flota y puede ser potencialmente dañado.

El ovocito de buena calidad tiene un color uniforme, ooplasma con consistencia ligeramente granular, libre de vacuolas y de inclusiones, el ADN está libre, desprotegido e intacto. El citoplasma necesita moléculas para lograr la maduración citoplasmática y nuclear, fundamentales para los tres primeros días de clivaje temprano.

La edad junto con factores ambientales, genéticos, endócrinos influyen en la calidad ovocitaria.

El logro de un ovocito competente depende en gran parte de la foliculogénesis, un proceso complejo en el que deben darse múltiples interacciones entre factores endócrinos y parácrinos intraováricos, los cuales crean un microambiente intrafollicular apropiado para un adecuado desarrollo ovocitario. Dentro de este ambiente, una serie de señales bidireccionales entre el ovocito y las células del cúmulus dirigen el proceso gradual por el que el ovocito alcanza su competencia, es decir, la capacidad de completar la meiosis y alcanzar la fertilización, la embriogénesis y su desarrollo al término. Estos mecanismos regulatorios del cre-

Correspondencia: Cristian Álvarez Sedó
E-mail: calvarez@cegyr.com

cimiento del folículo, controlados en parte por el mismo ovocito, pueden verse afectados en las mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP).

En las mujeres con SOP, la foliculogénesis es deficiente por diferentes motivos: obesidad, resistencia a la insulina, hipersecreción de LH, hiperandrogenismo. En estas pacientes se observa mayor cantidad de células primordiales con mayor índice mitótico, disminución de la atresia, menor porcentaje de muerte folicular y una expresión de AMH alterada.

En una revisión de Jie Qiao del año 2011 se resumen los factores asociados al daño del ovocito: extra ováricos (aumento de LH, FSH, hiperinsulinemia) e intraováricos (factores de crecimiento IGF, EGF, VEGF y otros).

Las pacientes con SOP que realizan FIV habitualmente tienen niveles elevados de estradiol, un número elevado de ovocitos aspirados, pero menor número de ovocitos de buena calidad, baja tasa de fertilización, aumento de la fragmentación embrionaria, menor tasa de evolución a blastocito y menor tasa de implantación. Los altos niveles de E2 en pacientes con SOP pueden ser perjudiciales para la maduración del ovocito y el desarrollo embrionario. Así mismo los altos niveles de LH han sido asociados a una disminución significativa de la maduración ovocitaria y de la tasa de fertilización, y a una calidad embrionaria deteriorada; mostrando, en consecuencia, menores tasas de embarazo y mayores tasas de aborto espontáneo.

La hipersecreción de LH durante la foliculogénesis, característica de las pacientes con SOP, puede suprimir la función de la FSH, generando una alteración en el funcionamiento de las células de la granulosa al promover la luteinización prematura de éstas y la atresia de los folículos antrales pequeños. A su vez, a través de la inhibición de una serie de factores parácrinos que inhiben la maduración ovocitaria, produce una maduración prematura del ovocito, lo cual afecta tanto la calidad del ovocito como del embrión. El aumento de la LH puede activar también en forma prematura la meiosis, dañando el núcleo del ovocito y llevando a la apoptosis. La disrupción del control endócrino de la meiosis podría afectar el control cromosómico y contribuir al aumento de las aneuploidías embrionarias en las mujeres con SOP, explicando posiblemente la mayor tasa de abortos en estas mujeres.

La hiperandrogenemia es un desorden común en pacientes con SOP, que si bien es de origen multifactorial, normalmente se atribuye al ovario la mayor producción de andrógenos y en menor medida, a la glándula suprarrenal y el tejido adiposo.

Los altos niveles de andrógenos durante la fase folicular también son consecuencia de los niveles elevados de LH, lo cual bloquea el desarrollo folicular causando detención y degeneración de los mismos. Así mismo, el aumento de testosterona lleva a defectos en la maduración citoplasmática. Algunos estudios *in vitro* demuestran que las células del cúmulus pueden proteger del efecto deletéreo de la testosterona a través de la actividad de la aromatasas, tanto en ovocitos humanos como en los de ratón; en las mujeres con SOP este rol de las células del cúmulus cobra gran importancia debido a la biosíntesis de andrógenos intrínsecamente elevada de las células de la teca. Los errores en la embriogénesis que se observan en mujeres con foliculogénesis anormales o luteinización prematura de los ovocitos, por exposición temprana a altos niveles de LH y andrógenos, podrían explicar la mayor tasa de aborto asociada al SOP.

La insulinoresistencia (IR) es otro de los factores que puede afectar la calidad ovocitaria. Aunque no se conoce la incidencia exacta de IR en las pacientes con SOP, se sabe que entre la mitad y las tres cuartas partes de estas mujeres son insulinoresistentes e hipeinsulinémicas, y esto es independiente de la obesidad. Existen diferentes mecanismos que pueden generar IR. En las pacientes con SOP, la sensibilidad a la insulina está alterada a causa de un defecto postreceptor - debido a un trastorno en la fosforilación de los residuos de transmembrana del receptor - que genera una transducción anormal de la señal, lo cual reduce la captación de glucosa mediada por insulina, pero no la esteroideogénesis. La hiperinsulinemia compensatoria induce la producción local de andrógenos contribuyendo al hiperandrogenismo característico del SOP. También promueve la luteinización prematura de las células de la granulosa de los folículos antrales pequeños, -que se evidencia por la sobreexpresión del receptor de LH y de progesterona-, causando la detención de la proliferación celular y del crecimiento del folículo. Además se ha encontrado que la insulina, junto con la FSH, regula positivamente la expresión del

receptor de LH en el complejo cumulus-ovocito de ratón, aumentando la sensibilidad a la LH. Esto hace pensar que el hiperinsulinismo, durante la etapa de crecimiento folicular FSH-dependiente, podría perturbar el desarrollo de señalización entre el ovocito y las células del cúmulus, y directamente, el desarrollo ovocitario. A nivel molecular, la insulina se une a su receptor localizado en las células de granulosa, en las células de la teca y en los ovocitos para estimular el reclutamiento de folículos, afectando la expresión de múltiples genes implicados en la dinámica del huso meiótico/mitótico y en la función del centrosoma. Esto indica que la insulina puede ser un importante mediador del desarrollo de la competencia ovocitaria, a través de un sistema de regulación receptor-ligando.

El crecimiento del folículo primordial es gonadotrofina-independiente y está influenciado primariamente por factores parácrinos y endócrinos, que incluyen diversos miembros de la superfamilia de proteínas TGF (transforming growth factor): por ejemplo, TGF β , hormona anti-mulleriana, inhibinas, activinas, BMP15 (bone morphogenetic protein-15) y GDF9 (growth differentiation factor 9), entre otros. En diferentes condiciones fisiológicas, los miembros de esta superfamilia de proteínas pueden promover o bloquear el crecimiento del folículo y /o la diferenciación del complejo células de granulosa-ovocito. Estas interacciones pueden verse también modificadas en situaciones patológicas, como en el caso del SOP.

El GDF9 y la BMP15 son producidas por el ovocito y coordinan, junto con otros factores parácrinos, la comunicación bidireccional entre las células de la granulosa y el ovocito. Durante la foliculogénesis normal, la expresión de GDF9, comienza en el folículo primordial y el folículo primario y aumenta durante el desarrollo del folículo preantral. Desempeñan papeles fundamentales en la regulación de las funciones de las células del cúmulus, como los procesos de mitosis, proliferación celular, apoptosis, luteinización y metabolismo, entre otros.

Un estudio reciente demostró que la expresión de GDF-9 y BMP-15 era mayor en pacientes con PCO en comparación con un control grupo. Sin embargo, la expresión de GDF-9 específicamente en las células del cúmulus es menor en pacientes

con SOP, lo cual puede conducir a la luteinización prematura y afectar el desarrollo de la competencia ovocitaria y de la formación del cuerpo lúteo. Por lo tanto, el conocimiento sobre la expresión de la BMP-15 y del GDF-9 tanto en ovocitos como en las células del cúmulus puede aportar valiosa información sobre los mecanismos que regulan el microambiente folicular durante el proceso de maduración de los ovocitos. Así mismo, el estudio adicional del papel de la BMP-15 o del GDF-9 durante el crecimiento y la meiosis del ovocito tendrá importantes implicancias en la comprensión de la patogénesis de síndrome de ovario poliquístico.

El pico de LH a mitad del ciclo produce un cambio en la esteroideogénesis del folículo preovulatorio, que de producir andrógenos y estrógenos pasa a la producción de progesterona, durante el reinicio de la meiosis y la última fase de la maduración del ovocito. El reinicio de la meiosis y la diferenciación de las células del cúmulus se coordinan a través de interacciones complejas entre varios factores, como las gonadotrofinas, los andrógenos, el IGF1, el EGF y otros péptidos derivados de ovocitos. Las señales bidireccionales entre las células del cúmulus y el ovocitos a través de las uniones gap inducen los cambios ovocitarios, que del estadio de vesícula germinal se convierte en un ovocito haploide metafase II (maduración nuclear del ovocito), capaz de lograr la fertilización y el desarrollo embrionario inicial. La maduración nuclear del ovocito en metafase II debe darse junto con la maduración citoplasmática, que implica el reclutamiento y modificaciones de ARNm así como de proteínas esenciales para la fertilización y la embriogénesis.

En las pacientes con SOP sometidas a estimulación ovárica para la fecundación in vitro, los folículos ya completamente diferenciados son hiperandrogénicos, y los ovocitos metafase II expresan perfiles de genes claramente anormales. Muchos de estos genes expresados en forma distintiva en el SOP tienen que ver con señales de transducción, transcripción, procesamiento del ADN y ARN y la regulación del ciclo celular. Sumado a la expresión de estos genes en el ovocito maduro, las células del cúmulus y las células de la granulosa expresan receptores de andrógenos y de insulina, lo cual fundamenta de qué manera cómo los andrógenos y la insulina, -así como sus excesos- pueden afectar las señales cúmulus-ovocito.

Stress celular

El stress oxidativo es un estado que se caracteriza por un desequilibrio entre moléculas prooxidantes que incluyen las especies oxígeno reactivas (ROS) y las especies nitrógeno reactivas, y las defensas antioxidantes. El exceso de ROS puede producir en último término muerte celular y necrosis a través de diferentes mecanismos: apertura de los canales de Ca, peroxidación lipídica, alteración de las proteínas y oxidación del ADN. El ADN mitocondrial es particularmente sensible al ataque de ROS debido a la presencia de O₂ en la cadena transportadora de electrones, a la falta de protección de las histonas y a la ausencia mecanismos reparadores. El stress oxidativo se refleja en alteraciones severas en la metafase y en la organización de los microtúbulos; como consecuencia de ello, los ovocitos pueden ser aneuploides, y el ADN se encuentra fragmentado, llevando incluso a la muerte celular.

Se ha identificado que el stress oxidativo desempeña un papel clave en la patogénesis de la subfertilidad, determinando daño ovocitario, alteraciones embrionarias y falla de implantación. Karaputhula y col compararon el impacto del stress oxidativo -medido por alteraciones en las células de la granulosa- en mujeres infértiles con endometriosis, mujeres con SOP y mujeres con esterilidad de origen tubario, que se sometieron a fertilización in vitro (FIV) y transferencia de embriones. Se evaluaron las características de las células de granulosa (conteo celular, viabilidad y morfología), el número y la calidad de los ovocitos recuperados; así mismo, se estudiaron los parámetros de stress oxidativo tales como el nivel de ROS, los potenciales de la membrana mitocondrial (PMM), y la fragmentación del ADN. Todos estos parámetros se analizaron en función de los resultados de FIV. Los resultados demostraron que en las mujeres con SOP los niveles de stress oxidativo fueron mucho mayor que en los otros dos grupos: se observaron niveles significativamente más altos de ROS, mayor porcentaje de apoptosis (evaluada por la despolarización de los PMM) y niveles significativamente más altos de daño del ADN. Consecuentemente, los resultados de FIV, incluyendo tasa de fertilización, tasa de formación de embriones de buena calidad, y tasa de embarazo se vieron afectados de manera adversa en las mujeres con SOP.

Los ovocitos tienen más de 10.000 mitocondrias. A través de imágenes ultraestructurales se muestra que las mitocondrias en ovocitos inmaduros se disponen en forma diferente que en ovocitos maduros. En los ovocitos de las mujeres con SOP, las mitocondrias se agrupan formando gránulos y expresan anexina V, un marcador de daño y muerte celular.

La obesidad y las alteraciones metabólicas son rasgos frecuentemente asociados al SOP. El stress oxidativo parece ser mayor en mujeres obesas que en las delgadas. En estas últimas, los ovocitos tienen mayor capacidad antioxidante, tienen mayores niveles de glutatión en el citoplasma -una familia de enzimas con fuerte capacidad antioxidante- que puede combatir el stress oxidativo. El exceso de lípidos y su oxidación genera también a stress oxidativo. Un estudio de Maheshwari y col hecho en ratones, mostró que al mejorar la dieta se obtenían mejores tasas de recuperación de ovocitos maduros. En las pacientes con IMC mayor a 30 se observan menores tasas de embarazo que en las que tienen IMC entre 20 y 30. En mujeres con IMC muy aumentado existe acumulación de glucosa y lactato en fluido folicular; la vía de la glicolisis se puede truncar y se generan vías alternativas (vía de las pentosas) para conseguir energía. Esto puede afectar la expresión de genes receptores GLUT, dando como resultado un metabolismo alterado y probablemente muerte celular.

La edad impacta negativamente a nivel de los rearrreglos meióticos, llevando a una mayor incidencia de aneuploidías. En mujeres añosas las alteraciones se ven a nivel de la placa metafásica como consecuencia de lo que ocurre en el citoplasma. También se sabe que los ovocitos de mala calidad suelen presentar daño en el ADN mitocondrial; estos cambios mitocondriales pueden ser producto del incremento de ROS, una disfunción también asociada a la edad. Se ven embriones multinucleados o con múltiples husos que no podrán evolucionar en forma normal.

En la actualidad existen en desarrollo líneas de investigación para medir el stress oxidativo, teniendo en cuenta el papel adverso que juega sobre los resultados de FIV.