SIMPOSIO AVANCES EN INFERTILIDAD

Editorial

Adolfo F. Rechkemmer[1,2]

[1] Presidente de la Sociedad Peruana de Fertilidad
[2] Ex Presidente Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología

adolfo.rechkemmer@upch.pe

En 1978, Robert Edwards y Patrick Steptoe lograron el primer embarazo con fertilización in vitro en una mujer con obstrucción tubárica bilateral; este hecho marcó un hito en el tratamiento de la infertilidad y desde entonces las técnicas de reproducción asistida no han dejado de perfeccionarse. En 1987, se logró obtener óvulos por punción ovárica guiada por ecografía transvaginal. En 1992, Palermo logró el primer embarazo con la técnica de inyección de espermatozoide intracitoplasmática (ICSI). A mediados de la década de los 90 se introdujo la biología molecular a la medicina reproductiva, lográndose el desarrollo de nuevos tratamientos de gran trascendencia para las parejas con problemas de infertilidad.

La obligación del especialista en medicina reproductiva es, como en toda acción médica, tratar a las parejas infértiles sin causar daño, considerando los factores involucrados así como la relación costo/beneficio. La técnica elegida deberá ser proporcional al problema que presentan, con un claro conocimiento de los beneficios versus los riesgos de la misma, así como de las expectativas reales de éxito de dicho tratamiento. El Dr. Alejandro Manzur en su artículo "Inseminación intrauterina o FIV en factor masculino" publicado en esta Revista aborda de manera directa el tema de cómo seleccionar la técnica adecuada para parejas con factor masculino. En casos de inseminación intrauterina (IIU) por factor masculino es muy interesante la propuesta del autor de recolectar la muestra seminal en un recipiente que contenga 3 a 5 mL de medio de cultivo (Ham F-10), previo a realizar la separación espermática con gradiente de densidad, ya que de esa manera logra una mejor recuperación de espermatozoides móviles y mayor tasa de embarazos. Es requisito indispensable lograr una recuperación espermática móvil superior de 1 a 5 millones, con al menos 4% de formas normales, antes de considerar que una pareja califica para IIU homóloga[1]. En el artículo se concluye que la IIU y la fertilización in vitro/ICSI no deben ser vistas como competidoras, sino como técnicas definidas para distintos segmentos de parejas infértiles y que pueden complementarse. La presencia de factor masculino severo será el indicador de mayor peso para inclinarse por ICSI en lugar de IIU, sin desconocer que la edad materna es la mayor condicionante en los resultados y que lamentablemente en nuestro medio, el factor económico es el que termina muchas veces limitando el acceso a casos plenamente justificados de FIV/ICSI.

El factor masculino es causa de la infertilidad en 40 a 50% de los casos. Aunque existen muchos factores causales de una baja calidad espermática, en un porcentaje considerable de pacientes no se descubre la etiología de la infertilidad masculina[2]. El espermatograma es usado como la principal herramienta para conocer el perfil repro-

ductivo en el hombre, pero la falta de correlación con el potencial fértil hace necesaria la búsqueda de nuevos marcadores, como la fragmentación del ADN en el espermatozoide[3]. Existen factores que podrían afectar el material genético del espermatozoide, produciendo rupturas en el ADN. Estos factores pueden ser físicos (altas temperaturas, radiación, ondas electromagnéticas) o metabólicos (peroxidación lipídica y apoptosis). Diversos estudios han demostrado que la integridad del ADN en el espermatozoide afectaría los resultados clínicos en los tratamientos de reproducción asistida. Un valor de 30% o más de fragmentación del ADN de espermatozoides ha sido asociado a un mal pronóstico para procedimientos de fertilización asistida de baja o alta complejidad[4-6]. En el trabajo: "Modelo predictivo de fragmentación de ADN espermático usando parámetros evaluados en un espermatograma" los autores buscan determinar cuáles son las variables analizadas en el espermatograma que independientemente correlacionarían con los índices de fragmentación espermática (IFE). La edad fue una variable importante, encontrando una disminución en el volumen seminal y la viabilidad espermática en el grupo de edad entre 46 y 68 años en comparación al grupo de 22 a 35 años de edad. Los autores encuentran que la edad, motilidad y viabilidad espermática correlacionan independientemente con el IFE y, por tanto, estas variables podrían ser usadas como predictores del porcentaje de fragmentación del ADN. Este trabajo fue galardonado con el Primer Premio en el Concurso de Trabajos de Investigación organizado por la Sociedad Peruana de Fertilidad en el marco del XVI Congreso Peruano de Medicina Reproductiva y I Congreso Latinoamericano de ISMAAR 2013.

Una de las estrategias propuestas hace algunos años para reducir la incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO) es el empleo de protocolos de estimulación ovárica con antagonistas e inducir la maduración ovocitaria con un agonista de GnRH en lugar de utilizar hCG; ello permite aprovechar el efecto estimulador breve en los niveles de FSH y LH (efecto *flare up*) del agonista. Aunque muchos estudios avalan el uso de una dosis única de agonista de GnRH para maduración ovocitaria de manera de prevenir SHEO en pacientes de riesgo[7,8], otros trabajos encuentran una disminución significativa en las tasas de embarazo evolutivo y de implantación, y un incremento en las tasas de aborto[9, 10], posiblemente debido a una luteólisis acelerada. La FIV con donación de ovocitos (FIV-OD) es un modelo apropiado para evaluar el efecto de un tratamiento sobre la calidad de los ovocitos y embriones, debido a la exclusión de la influencia que los protocolos de estimulación ovárica ejercen sobre la receptividad endometrial en las receptoras. Por tanto, el efecto negativo sobre la fase lútea de la descarga ovulatoria con el agonista de GnRH no representa un inconveniente que afecte los resultados del tratamiento. Por ello, la importancia del artículo: "Descarga de la maduración final ovocitaria con gonadotropina coriónica humana o un agonista de la GnRH en donantes de ovocitos: análisis retrospectivo de cohortes". Los autores encontraron que la calidad ovocitaria y embrionaria es similar entre el grupo de agonista GnRH y el grupo hCG, corroborado por la proporción de embriones que alcanzan la etapa de blastocisto o por la proporción de embriones cromosómicamente normales. Los resultados reproductivos fueron idénticos entre los grupos aGnRH y hCG. Coinciden con lo encontrado por otros investigadores: la descarga ovulatoria con el agonista GnRH es un método seguro y eficaz para ser aplicado en pacientes con alto riesgo de SHEO, como las donantes de ovocitos, eliminando por completo las formas moderadas y severas del SHEO.

Con el objetivo de mejorar las tasas de implantación y embarazo en la FIV-ICSI, reducir la tasa de abortos y aumentar la tasa de nacidos vivos sanos, se han utilizado diferentes criterios basados en la morfología del embrión para seleccionar los embriones más adecuados para ser transferidos. Sin embargo, las anormalidades cromosómicas son muy frecuentes en embriones provenientes de técnicas de FIV: 60 a 80% de embriones anormales, dependiendo de la edad de la paciente[11]. El diagnóstico genético preimplantacional (PGD) proporciona una forma de identificar embriones euploides potencialmente viables. Inicialmente el PGD se basó en la técnica de hibridación in situ fluorescente (FISH) que puede analizar un máximo de 13 cromosomas[12]. Algunas limitaciones del FISH son: la calidad de la fijación, la superposición o señales defectuosas, la pérdida de micronúcleos o de fragmentos de núcleo, y que solo un número limitado de cromosomas puede ser analizado. Con el fin de superar estas limitaciones se introdujo la hibridación genómica comparada (CGH) en el PGD. El análisis mediante PGD para 24 cromosomas por medio de *microarrays* SNPs (*single nucleotide polymorphism*) con la tecnología

informática *Parental Support*, permite evaluar los 24 cromosomas del embrión. Por medio de técnicas de biología molecular y algoritmos computarizados es posible no solo detectar la presencia o ausencia de los 24 cromosomas en el embrión analizado, sino que también puede detectar modificaciones cromosómicas que podrían generar embarazos con fenotipos anormales, así como conocer el origen de las aneuploidías, es decir, si la trisomía o monosomía resultante fue heredada del ovocito o el espermatozoide. En este número de la Revista se presenta el trabajo "Origen de las aneuploidías en blastocistos humanos, analizados por la técnica de SNPs con *Parental Support*", técnica nueva en nuestro medio. Se analizó 429 embriones (biopsia de trofoectodermo el día 5) provenientes de 105 ciclos de FIV-ICSI. El 48% de embriones fue euploide (normal), pero este porcentaje disminuía apreciablemente a mayor edad de la paciente. Los resultados mostraron que las aneuploidías embrionarias provienen en su mayoría del ovocito y que estas aumentan de acuerdo a la edad, sugiriendo errores de disyunción durante la meiosis del ovocito.

Los esfuerzos para mejorar la eficiencia de las técnicas de reproducción asistida están dirigidos a identificar y seleccionar los mejores gametos, y seleccionar los embriones euploides con mejores posibilidades de implantarse. Los trabajos presentados en el presente número nos permite conocer algunas de las técnicas empleadas con este fin, y saber que en nuestro medio se realizan técnicas novedosas del más alto nivel en laboratorios de fertilización asistida. Quisiera expresar mi agradecimiento al Dr. José Pacheco Romero, Director de la Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia por permitirme coordinar este simposio de tanta trascendencia para este campo de la especialidad.

Dr. Adolfo F. Rechkemmer

Referencias Bibliográficas

1. Wainer R, Albert M, Dorion A, Bailly M, Bergere M, Lombroso R, Gombault M, Selva J. Influence of the number of motile spermatozoa inseminated and of their morphology on the success of intrauterine insemination. Hum Reprod. 2004;19 (9):2060-5.

2. O'Flynn O'Brien KL, Varghese AC, Agarwal A. The genetic causes of male factor infertility: a review. Fertil Steril. 2010;93(1):1-12.

3. Guzick DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Brazil CK, Nakajima ST, Coutifaris C, et al. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. N Engl J Med. 2001;345(19):1388-93.

4. Bungum M, Humaidan P, Axmon A, Spano M, Bungum L, Erenpreiss J, et al. Sperm DNA integrity assessment in prediction of assisted reproduction technology outcome. Hum Reprod. 2007;22(1):174-9.

5. Robinson L, Gallos ID, Conner SJ, Rajkhowa M, Miller D, Lewis S, et al. The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod. 2012;27(10):2908-17.

6. Boe-Hansen GB, Fedder J, Ersboll AK, Christensen P. The sperm chromatin structure assay as a diagnostic tool in the human fertility clinic. Hum Reprod 2006;21(6):1576-82.

7. Babayof R, Margaliot EJ, Huleihel M, Amash A, Zylber-Haran E, Gal M, Brooks B, Mimoni T, Eldar-Geva T. Serum inhibin A, VEGF and TNF alpha levels after triggering oocyte maturation with GnRH agonist compared with HCG in women with polycystic ovaries undergoing IVF treatment: a prospective randomized trial. Hum Reprod. 2006;21:1260-5.

8. Engmann L, DiLuigi A, Schmidt D, Nulsen J, Maier D, Benadiva C. The use of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce oocyte maturation after cotreatment with GnRH antagonist in high risk patients undergoing in vitro fertilization prevents the risk of ovarian hyperstimulation síndrome: a prospective randomized controlled study. Fertil Steril. 2008;89:84-91.

9. Humaidan P, Ejdrup Bredkjaer H, Bungum L, Bungum M, Grondahl ML, Westergaard L, Yding Andersen C. GnRH agonist (buserelin) or hCG for ovulation induction in GnRH antagonist IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study. Hum Reprod. 2005;20:1213-20.

10. Kolibianakis EM, Schultze-Mosgau A, Schroer A, van Steirteghem A, Devroey P, Diedrich K, Griesinger G. A lower ongoing pregnancy rate can be expected when GnRH agonist is used for triggering final oocyte maturation instead of HCG in patients undergoing IVF with GnRH antagonists. Hum Reprod. 2005;10:2887-92.

11. Munné S, Chen S, Colls P, Garrisi J, Zheng X, Cekleniak N, et al. Maternal age, morphology, development and chromosome abnormalities in over 6000 cleavage-stage embryos. Reprod Biomed Online. 2007;14:628-34.

12. Abdelhadi I, Colls P, Sandalinas M, Escudero T, Munné S. Preimplantation genetic diagnosis of numerical abnormalities for 13 chromosomes. Reprod Biomed Online. 2003;6:226-31.