

SEGUNDA JORNADA DEL GRUPO EIRE SOBRE ACTUALIZACIÓN EN TRANSFERENCIA EMBRIONARIA

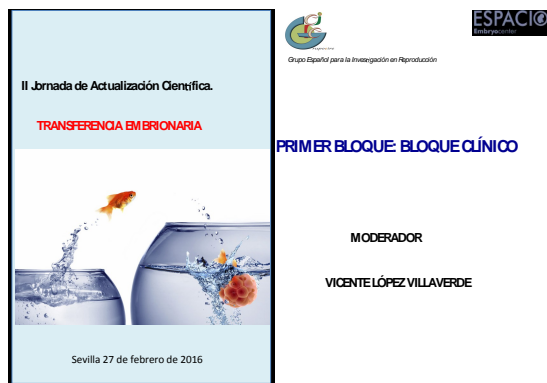
El 27 de febrero el Grupo Eire celebró en Sevilla su segunda jornada de Actualización Científica sobre transferencia embrionaria.

La clínica EmbryoCenter, representada por el Dr. López Villaverde, fue la encargada en esta ocasión de organizar la reunión y lo hizo en un nuevo espacio formativo – Espacio EmbryoCenter- que fue inaugurado para este evento.

Los ponentes y moderadores residentes fuera de Sevilla llegaron la noche del 26 de febrero procedentes de Granada – Dra. Carmen Sanabria -, Logroño- Dra. Juana Hernández - y Madrid –Dres. Victoria Verdú, Vicente Badajoz, y Alberto García Enguñados. La cena con los demás asistentes – Dres Ana Monzó, Patricia Polo, Alberto Romeu, Verónica Lucas, Cristina Duque y José Antonio Duque tuvo lugar en el Restaurante Alcuza, una excusa perfecta para descansar del cansancio del viaje y compartir afectos y conocimientos.

Lamentamos la ausencia de algunos amigos, como los Dres Javier Marqueta y Javier Nadal, que, a pesar de haber expresado su deseo de participar, por diferentes razones ajenas a los mismos no pudieron asistir.

Siguiendo con el modelo precedente de Valencia, en la jornada se constituyeron dos grupos de contenido. El primero moderado por el Dr. López Villaverde trató de la parte clínica; el segundo, moderado por el Dr. Badajoz del grupo FIV Madrid, lo hizo de la parte básica.



La estructura docente debería permitir emitir conclusiones.

En la moderación inicial, el Dr. López Villaverde, habló de la importancia de la capacidad de adaptación para seleccionar especies, conductas y funciones útiles para la supervivencia, y de que el endometrio es un buen ejemplo de esta adaptación para llevar

a cabo su finalidad, que es la implantación.

Las condiciones para la implantación en un ciclo estimulado para la FIV, derivadas del estímulo provocado por el crecimiento folicular múltiple, en ocasiones pueden superar la capacidad adaptativa y por ello diferir la transferencia y hacerla en otro ambiente endometrial menos agredido podría resultar de utilidad.

La Dra. Carmen Sanabria de la Clínica Sanabria inició el turno de ponencias con el tema: "Transferencia en fresco versus diferida".



TRANSFERENCIA EN FRESCO VS DIFERIDA: VENTAJAS, INCONVENIENTES Y CAUSAS PARA DIFERIR TRANSFERENCIA

CARMEN SANABRIA RODRÍGUEZ

Estructuró un esquema general que condujo a la evaluación de los elementos claves del éxito en la transferencia:

a) calidad, número y estadio de los embriones, : en los pacientes con buen pronóstico la transferencia en blastocisto aporta ventajas, pero en pacientes no seleccionadas o de mal pronóstico, no existen diferencias entre transferir en día 3 o en día 5, b) endometrio y c) condiciones de la técnica, es decir transferencia en fresco vs.

diferida.

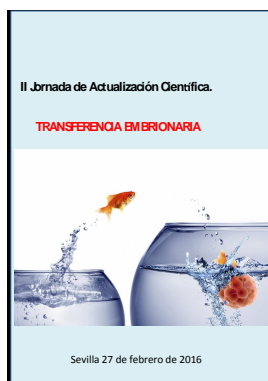
Las condiciones para no diferir la transferencia se fundaban en aspectos relacionados con la espera, transferencia selectiva de un embrión, oportunidades para los embriones no aptos para congelar, disminución del estrés al embrión, además de las económicas y de satisfacción de los pacientes. Entre los inconvenientes de la transferencia en fresco estaban : riesgo SHO, fase lútea subóptima (si bolus GnRH), incremento de contractilidad uterina y disfunción ciliar, incremento de la morbilidad perinatal, riesgos epigenéticos y alteración de la ventana implantatoria.

Expuso que existe en actualidad polémica en cuanto a cambiar de política de transferencia basándose en los niveles de progesterona ya que no existe unanimidad en el punto de corte de la progesterona sérica y existen otras variables a considerar ,como la edad de la mujer, calidad embrionaria y la respuesta a la estimulación ovárica.

Finalizó su exposición con un análisis DAFO de la transferencia diferida , concretando fortalezas (prevención de SHO, mejoría del ambiente uterino, placentación, tasas de gestación y disminución de gestaciones ectópicas), oportunidades (facilita el trabajo al iniciar y terminar la estimulación en cualquier momento), debilidades (son necesarios estudios prospectivos y randomizados para confirmar su mayor eficacia, no se suprime siempre el riesgo de SOH a pesar del bolo con agonista GnRH) y amenazas (no aceptación de los pacientes, resistencia al cambio por parte de los médicos e incremento de fetos grandes). Aún está por demostrar que exista beneficio en la transferencia diferida de manera rutinaria y resulta decepcionante no tener nada que transferir por una mala decisión.

Concluyó la doctora con la cita de que la realidad es aún más multidimensional que el mejor ensayo posible y con que el futuro está en la transferencia personalizada

En la I jornada celebrada en Valencia se expuso la distinta idoneidad de los diferentes



PROTOCOS DE PREPARACIÓN ENDOMETRIAL PARA LA PACIENTE RECEPTORA

JUANA HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ

protocolos de preparación endometrial para la sincronización en fresco y se concluyó que el ciclo sustituido era el más conveniente porque permitía adelantarnos y esperar a la donante. Pero este reto podría ser diferente para una recepción con el propio embrión o con el embrión de una donante.

La Dra. Juana Hernández, de la Clínica Ginecológica Juana Hernández de Logroño, abordó esta cuestión en su ponencia: “Protocolos de preparación endometrial para

la paciente receptora”.

Durante su exposición trató de los motivos por los que una mujer recurre a la ovodonación.

a) En mujeres con función ovárica (alteraciones genéticas o cromosómicas, fallos repetidos de FIV/ICSI- por baja respuesta ovárica, mala calidad ovocitaria , fracasos

reiterados de fecundación, fallos de implantación-, mujeres > 40 años con reglas regulares y ovarios inaccesibles para punción.

b) En mujeres sin función ovárica (fallo ovárico primario, fallo ovárico prematuro y menopausia).

Concretó la evaluación de la receptora : estudio clínico, exploración exhaustiva del útero y cavidad endometrial e intervenir sobre miomas mayores de 4 cm, o que distorsionen la cavidad, pólipos o sinequias.

Entre las distintas modalidades de preparación del ciclo, cuando la mujer posee una correcta función ovárica, según la doctora, el ciclo natural no está indicado en los casos de ovodonación en fresco por su complejidad (hay un 7-12% de ciclos cancelados por ovulación inadvertida), pero si se podría utilizar en ciclos de criotransfer, aunque en estos casos es preferible el ciclo natural modificado induciendo la ovulación con HCG (folículo \geq 18 mm., endometrio trilaminar > 8 mm y estradiol > 200 pg/mL).

La preparación endometrial en ciclo sustituido puede hacerse tanto en mujeres con función ovárica como en mujeres sin función ovárica

En las mujeres con función ovárica , la sincronización con la donante es posible mediante :

a) el uso de anticonceptivos en el ciclo previo tanto en la donante como en la receptora y al cese de los mismos 2-4 días antes en el caso de la receptora.

b) Uso de agonistas de la GnRH desde la mitad de la fase lútea del ciclo previo, o desde el primer día del ciclo en el que se va a iniciar el estímulo. c)Uso de antagonistas durante 5-7 días desde el primer día del ciclo, antes de iniciar el estímulo estrogénico.

El estímulo estrogénico se inicia el 1^o-2^o día del ciclo , o tras la 5^a dosis de antagonista, a dosis creciente o fija de 6 mg diarios.

Aunque existen resultados contradictorios en la literatura, el tratamiento sustituido parece mejorar las tasas de embarazo en relación con el ciclo natural y mixto. La duración mínima de la fase estrogénica está en 8-10 días y no es necesario monitorizar el estradiol sérico durante el tratamiento. En los ciclos naturales , la progesterona si debería medirse ya que niveles superiores a 5 nmol/L más de 2 días antes del pico de LH tiene efecto adverso sobre el embarazo.

Respecto del grosor endometrial, la media de diferencia entre las mujeres que quedaron embarazadas y las no embarazadas fue < 1mm, lo que le quita valor estadísticamente significativo. Aunque puede haber una relación entre el grosor endometrial y la gestación, el potencial de implantación es probablemente más complejo que una simple medida por ultrasonidos. El patrón endometrial parece ser más importante.

La administración de progesterona en embriones en D+3 puede hacerse el mismo día de la recuperación ovocitaria o el día posterior, y es preferible significativamente respecto del



día anterior. Pero esta diferencia no se observa en transferencias en blastocisto. La nueva presentación por vía subcutánea (Prolutex) ha demostrado que no es inferior a la presentación vaginal en el soporte de la fase lútea. La presentación subcutánea se ofrece como una alternativa para mujeres que no les gusta la vía vaginal y es mejor tolerada que la vía intramuscular.

La doctora finalizó su exposición con un recuerdo a la difunta doctora Olga Ramón

La Dra. Victoria Verdú de la clínica GineFiv de Madrid, presentó a continuación su ponencia sobre “ Situaciones especiales en la preparación endometrial “.

El endometrio atrófico, los desordenes hormonales, las alteraciones hematológicas, problemas infecciosos o factores ambientales y el estilo de vida, suponen algunas de las



SITUACIONES ESPECIALES EN LA PREPARACIÓN ENDOMETRIAL

VICTORIA VERDÚ MERINO

situaciones a considerar. La prevalencia de las anomalías intrauterinas insospechadas es del 50% , los endometrios refractarios ocurren en el 0.6-0.8% de las pacientes infértiles y la endometritis crónica en el 14-16% de los fallos de implantación o abortos de repetición. Un endometrio por debajo de 7 mm ofrece peores posibilidades de éxito de embarazo con apenas un 8.5% de gestación clínica por debajo de 6 mm.

Según la Dra. Verdú, en los endometrios refractarios debemos descartar endometritis

crónica y considerar diversas opciones terapéuticas: vasodilatadores, antioxidantes, G.CSF, HCG intrauterino, análogos GnRH, concentrados de plaquetas.

El endometrio uterino es diana del estrés oxidativo generado por diferentes causas, entre otras infecciones genitales y traumatismos. Por lo tanto, la inflamación crónica y leve uterina induce a las células inflamatorias y altera la expresión y sutil equilibrio de diversas moléculas, sin síntomas clínicos manifiestos, contribuyendo al fracaso de la implantación. El antecedente de Diu o hidrosalpinx conducen al deterioro endometrial. La incidencia de endometritis crónica varía entre 14-66%, siendo elevada en mujeres con fallos de implantación (66%). Micropólipos de < 1mm, endometrio polipoide, hiperemia focal o difusa son sugestivos. El tratamiento antibiótico recomendado depende del germen, cuando los cultivos son negativos se recomienda doxiciclina más metronidazol. La tasa de embarazos mejora cuando se consigue la curación (60.8% vs 13,35) y se recomienda asociación de corticoides orales (prednisolona 10 mg/día) al antibiótico. Cuando los corticoides están indicados, las tasas de embarazo se elevan significativamente, pero no hay evidencia de que los corticoides sin indicación mejores los resultados.

La histeroscopia ofrece una sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de la endometritis del 40 y 80%, respectivamente.

Nuestra actuación ante un endometrio refractario sin endometritis crónica consiste en descartar:

- déficit de Vitamina D ya que esta situación altera la respuesta inmunitaria y las condiciones del endometrio para la implantación. Se trata, no obstante, de un problema que aún requiere de un mejor nivel de evidencia .
- alteraciones a nivel endocrino que afecten el sistema TRH-TSH-TH. La TH y la TSH regulan al endometrio en una fase receptiva y pueden desempeñar un papel en la implantación del embrión. El hipotiroidismo subclínico puede ser poco beneficioso para la implantación ya que las hormonas tiroideas modulan la respuesta inmne endometrial via LIF, citoquinas, NK CD56 y leptinas y reducen la respuesta estrogénica en el endometrio conduciendo a un menor grosor endometrial.

Respecto a los tratamientos posibles para mejorar el grosor endometrial, no existe en la actualidad evidencia de la eficacia de los vasodilatadores en la tasa de nacidos vivos, pero es de destacar que el 59% de los pacientes cuyo endometrio no mejoró después del tratamiento con sildenafil tenían historia de endometritis crónica.

La pentoxifilina actúa como agente antioxidante, antiinflamatorio e inmunomodulador y la vitamina E es adyuvante de enzimas antioxidantes presentes en la ventana implanatoria . Se aconseja esta asociación (400 mg/12 pentoxifinina más 500 mg/12 h de Vitamina E) en pacientes fumadoras, con endometriosis, antecedente de fallos de implantación y en endometrios de menos de 6 mm. El tiempo necesario de tratamiento no debe ser inferior a 6 meses y debe mantenerse durante la ventana de implantación.

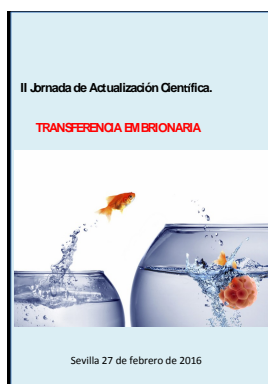
El scratching endometrial ha sido propuesto como modulador de la receptividad endometrial ya que recluta macrófagos y monocitos de larga vida , un efecto que parece durar hasta el ciclo siguiente . Ha sido publicado que incrementa hasta en un 70% las posibilidades de gestación, pero la calidad de los ensayos es solo moderada, por el

contrario también ha sido publicado que en mujeres no seleccionadas esta ventaja no es cierta.

Como propuestas alternativas para mejorar el endometrio en ciclos FIV han sido estudiadas el uso de agonistas en fase lútea, el tratamiento con plasma autólogo rico en plaquetas, G-CSF en infusión intrauterina, en ciclos sustituidos la administración de HCG subcutánea (150 UI durante 7 días desde el día 8-9 de estrogénoterapia), o mediante infusión intrauterina.

La doctora concluyó que la individualización es absolutamente necesaria. La valoración histeroscópica es necesaria para descartar endometritis crónica, y es preciso hacer un plan estratégico con la paciente para optimizar su salud, niveles de TSH, vitamina D . Esto implica incrementar su trofismo con Vitamina E y antioxidantes durante 6-12 meses y valorar la realización de scratching endometrial.

Después de esta primera parte, degustamos un merecido y sabroso coffe break , e intercambiamos comentarios a la espera de la segunda parte.



ESPACIO
Reproducción

SEGUNDO BLOQUE: LABORATORIO

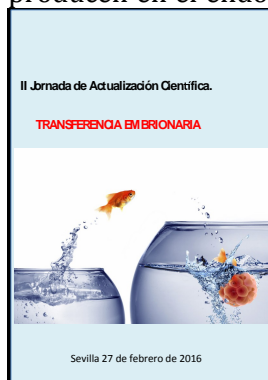
MODERADOR

VICENTE BADAJOZ LUÉBANA

El segundo bloque de laboratorio tuvo como moderador al Dr. Vicente Badajoz de la Clínica Ginefiv de Madrid; su sólida experiencia en los temas a debatir fue un aspecto muy importante en el resultado de los debates de esta segunda mitad.

La primera ponencia titulada “ Utilidad de los biomarcadores de receptividad endometrial”, fue expuesta por el Dr. Alberto García Enguñados de la Clínica Tambre de Madrid. Es de justicia reconocer el enorme esfuerzo

que tuvo que hacer este ponente ya que asumió el reto con un solo mes de plazo puesto que el ponente inicialmente previsto tuvo que declinar por motivos de última hora. Comenzó por definir la receptividad endometrial como la expresión de los cambios que se producen en el endometrio a nivel histológico, celular y molecular en un tiempo concreto



ESPACIO
Reproducción

UTILIDAD DE LOS BIOMARCADORES DE RECEPTIVIDAD ENDOMETRIAL

ALBERTO GARCÍA ENGUÑADOS

del ciclo menstrual, conocido como ventana de implantación, que permiten la implantación. Existen parámetros morfológicos, moleculares y “ómicos”, que permiten definir a un endometrio como receptivo. Los clásicos marcadores morfológicos de Noyes han fallado en su correlación con la fertilidad por lo que no se recomienda su uso rutinario. Los marcadores ecográficos tienen la ventaja de no ser invasivos pero son poco consistentes con el

el resultado gestacional obtenido. Los marcadores moleculares clínicos , basados en test para la detección de una o varias moléculas endometriales (integrinas, MUC1, calcitonina, COX-2, HOXA10 , LIF) que intervienen en la implantación, no han aportado mejores resultados que la simple histología.

Los marcadores “ ómicos” permiten estudiar un conjunto de moléculas en un solo experimento mediante un análisis masivo de datos que precisan de recursos bioinformáticos.

La *Transcriptómica* utiliza bioarrays para identificar biomarcadores asociados con procesos biológicos o enfermedades. El más conocido es el test ERA que permite identificar el momento preciso en que tiene lugar la ventana de implantación . Se trata de un microarray que identifica el fenotipo receptivo de biopsias endometriales tomadas 7 días

después del pico de LH en ciclo natural o 5 días después de la introducción de progesterona en THS. Con él podemos obtener información de la expresión de 238 genes; tiene una sensibilidad de 0,8857 y una especificidad de 0,99758 y es reproducible hasta 40 meses después.

La Secretómica identifica factores que son liberados por las células o tejidos en un momento determinado. La mayor ventaja de estos test sería que se puede obtener la muestra del endometrio sin hacer biopsia, por lo que se puede hacer en el ciclo de tratamiento. La desventaja sería que a veces podría ser difícil conseguir suficiente material.

La Proteómica permite el estudio de los posibles defectos en la expresión de diversas proteínas pueden conducir a un fallo de implantación, enfatizando que posiblemente es más importante estudiar las sustancias que produce el endometrio que el tejido endometrial per se.

El problema es que casi todas estas proteínas son también séricas, por lo que la confusión en su determinación quita fiabilidad a los resultados.

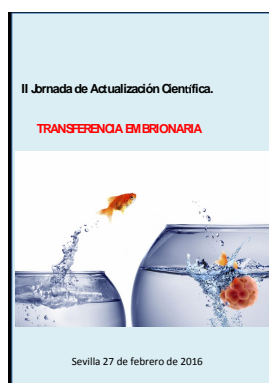
Destacan los estudios realizados con: Factor inhibidor de leucemia (LIF) y IL-1.

La Lipidómica, contempla el estudio de diversas prostaglandinas que juegan un papel importante en la implantación embrionaria. Su estudio en el líquido endometrial podría ser un biomarcador interesante de implantación endometrial.

El ponente concluyó diciendo que el fallo de implantación sigue siendo un problema actualmente y que el factor endometrial debe ser tenido cada vez más en cuenta como posible causa de estos fallos de implantación. Es fundamental testar clínicamente los test existentes en el mercado y los que puedan ir apareciendo .

La Dra. Maria Teresa Cañete Reina de la Clínica EmbryoCenter de Sevilla, cerró el turno de ponencias con el tema “ Protocolos actuales de congelación. ¿ Qué y cómo congelar?”

Comenzó definiendo la crioconservación como el proceso en el cual células o tejidos son congelados a muy bajas temperaturas, generalmente entre -80°C y -196°C , para las que cualquier actividad biológica, incluidas las reacciones bioquímicas que producirían la muerte de una célula, quedan efectivamente detenidas. Tras una FIV la crioconservación de todos los embriones obtenidos estaría indicada si se dieran condiciones maternas



PROTOSCOLOS ACTUALES DE
CONGELACIÓN:
¿QUÉ Y CÓMO CONGELAR?

MARÍA TERESA CAÑETEREINA

adversas (riesgo de SHO, aparición de pólipos, hidrosálpinx o hidrometras,), ausencia de espermatozoides, o se tratase de pacientes con baja respuesta para acumular ovocitos si el objetivo es realizar una DGP. La congelación de los no trasferidos permitiría usarlos en un tiempo posterior.

La crioconservación también indicada en mujeres que desean posponer su maternidad, pacientes que van a recibir tratamientos gonadotóxicos o que han recibido cirugía repetitiva sobre el ovario,

como puede ser el caso de la endometriosis, Banco de óvulos.

Hasta hace relativamente pocos años, la técnica más empleada fue la CONGELACION LENTA de embriones, que tenía el inconveniente de la formación de cristales relativamente grandes y de daños en la membrana de la célula y orgánulos celulares por una alta concentración de electrolitos generados durante el enfriamiento lento.

La ponente describió los procesos de precongelación, congelación, almacenamiento y descongelación, que debía hacerse a tasas por debajo de 40°C por minuto. Los ovocitos y blastocistos por su gran contenido en agua no superaban el proceso de congelación/descongelación, pero este problema no ocurría en los embriones desarrollados hasta día 2-3.

En los años 90 se incorporó la vitrificación y el primer embarazo tras vitrificación ocurrió en 2005.

La clínica EmbryoCenter comenzó a usar en 2008 la técnica de la VITRIFICACIÓN, tanto de ovocitos como de embriones. En ambos casos, los resultados hasta ese momento desalentadores, alcanzaron unos resultados sorprendentes, de hasta el 42 % de embarazo con blastocistos desvitrificados.

En la vitrificación, la alta concentración de crioprotectores y ultrarrápida velocidad de enfriamiento, cuando se congela el sistema embrión-medio, provoca que las moléculas se dispongan de manera similar a las del vidrio solidificando sin formación de cristales de hielo. El principal problema para la aplicación a gran escala ha sido el control estricto del tiempo de exposición de los embriones al crioprotector. Para conseguir que la deshidratación sea muy rápida se utilizan crioprotectores en concentraciones elevadas. Antes de la congelación, el material biológico debe equilibrarse con esta solución crioprotectora (en menor concentración) para que pueda soportar el choque osmótico. Los embriones suelen sobrevivir intactos (100% de las blastómeras), siendo útil tanto para embriones como para ovocitos, aunque empiezan a haber publicaciones de vitrificación de espermatozoides.

La congelación lenta es usada en EmbryoCenter cuando los embriones están en estadio de desarrollo de día 1. La Vitrificación, desde ovocitos hasta embriones en cualquier estadio de desarrollo (desde día 2 hasta blastocisto).

La ponente expuso su experiencia a lo largo de 26 años y el método actual de vitrificación-remito a los lectores al trabajo adjunto sobre esta ponencia-

Como conclusión, la vitrificación consigue una mejor conservación de la ultraestructura y menor lesión de la fisiología ovocitaria y embrionaria. La proporción de embarazos es similar a la comunicada para ciclos en fresco y los nacidos tras la vitrificación de ovocitos parece tener una incidencia de anomalías congénitas (2.5%) no mayor a la comunicada para los nacidos de embarazos espontáneos en mujeres fecundas o de ciclos frescos de fecundación in vitro. La vitrificación de ovocitos humanos proporciona elevada supervivencia ovocitaria, fecundación, desarrollo embrionario y embarazo. Es una técnica sencilla y altamente reproducible que puede beneficiar a parejas con necesidad de postergar la posibilidad de embarazo, incluidos las pacientes oncológicas.

La reunión concluyó con el propósito de continuar con la tercera reunión en Murcia organizada por la clínica IMAR



La valoración de los asistentes quedó recogida en una encuesta de satisfacción cuya evaluación concluyó como sigue:



TRANFERENCIA EMBRIONARIA



ENCUESTA DE VALORACIÓN GLOBAL DE LA JORNADA

(Valorar de 1 a 10, o NP, si procede)

El contenido del curso ha sido apropiado a los objetivos:

9,7
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Las sesiones se ajustaron al programa

9,8
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

La metodología ha sido adecuada

9,7
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

La documentación entregada ha sido útil y suficiente

9,8
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Recomendaría la asistencia a este curso

9,8
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

9,9

9,9
Valore la intervenciones de ponentes/ moderadores y su contenido

INTERVINIENTES	CONTENIDO	EXPOSICIÓN
VICENTE LÓPEZ VILLAVERDE		
CARMEN SANABRIA RODRÍGUEZ		
JUANA HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ		
VICTORIA VERDÚ MERINO		
VICENTE BADAJOZ LIÉBANA		
ALBERTO GARCÍA ENGUÍDANOS		
MAITE CAÑETE REINA		

9,9

9,9

9,9

9,9