

¿INFLUYE LA ESTIMULACIÓN OVÁRICA EN LA INCIDENCIA DE ANEUPLOIDÍAS?

Aunque el primer embarazo humano logrado con fecundación *in Vitro* (FIV) fue el resultado de un ovocito recuperado en un ciclo natural, rápidamente se concluyó que este método presentaba varios inconvenientes, como la necesidad de llevar a cabo múltiples controles a cambio de una baja tasa de éxito y alta tasa de cancelación.

Fue entonces cuando se comenzó a hacer uso de la estimulación ovárica con gonadotropinas para inducir un crecimiento folicular múltiple y obtener un mayor número de ovocitos y embriones candidatos a ser transferidos, factores que condujeron a un incremento de las tasas de éxito en las técnicas de reproducción asistida (TRA).

Las altas expectativas gracias a las bondades que las gonadotropinas parecían ofrecer se vieron parcialmente truncadas por la preocupación sobre el posible efecto deletéreo de las mismas sobre la calidad ovocitaria y embrionaria, no sólo desde el punto de vista morfológico y estructural sino también cromosómico.

Y es que, en lo que respecta a este último punto, la evidencia científica ha demostrado que la presencia de anomalías cromosómicas en embriones humanos procedentes de ciclos de fecundación *in vitro* (FIV) no es en absoluto desdeñable, con incidencias variables en función del grupo de población estudiada, justificando el porqué las tasas de éxito no son superiores en las TRA a pesar de los grandes avances tecnológicos disponibles hoy en día en los laboratorios de reproducción asistida. Queda por dilucidar si esta tasa de aneuploidías es la real en los embriones generados *in vivo*, lo que explicaría la baja fertilidad en humanos cuando buscan una gestación espontánea.

El único modo de determinar con certeza la incidencia de aneuploidías en los embriones humanos sería estudiar aquellos fecundados *in vivo*, procedentes de mujeres fértiles y esto, claramente, no es posible, ya que para analizar un embrión se precisa la realización de un tratamiento rutinario de FIV. Esto hace imposible determinar el grado de implicación que podrían tener la estimulación hormonal y las condiciones ambientales de la FIV sobre las anomalías cromosómicas.

En este sentido, las gonadotropinas podrían intervenir en la génesis de aneuploidías al afectar al proceso de segregación cromosómica durante la meiosis. Este hecho parece tener una correlación positiva con la dosis de gonadotropinas (1), así como con la respuesta elevada a la estimulación ovárica (2).

¿Esto se debe al efecto directo de las gonadotropinas o es una consecuencia indirecta a través de una elevada respuesta a la estimulación? Es difícil discernir entre ambas cosas ya que normalmente van asociadas. Hace 3 años un estudio llevado a cabo en pacientes jóvenes infértiles (1) observó que la incidencia de aneuploidías era significativamente más alta en el grupo que recibió dosis convencionales de go-

nadotropinas en comparación con aquel que recibió dosis moderadas, por lo que parece evidente que el efecto negativo de las gonadotropinas sobre las aneuploidías es dosis-dependiente.

Por otro lado, diversos estudios han demostrado cómo la tasa de anomalías cromosómicas aumenta conforme se incrementa el número de ovocitos obtenidos, independientemente de las dosis de gonadotropinas administradas. Es decir, la respuesta elevada a la estimulación ovárica compromete la calidad ovocitaria y por tanto, está asociada con una alta tasa de embriones aneuploides. Se ha sugerido que esto es debido a una inmadurez citoplasmática (3), ya que en pacientes altas respondedoras la inducción de la ovulación se lleva a cabo cuando muchos folículos no son maduros todavía y ello conlleva a errores en la segregación cromosómica.

Un claro ejemplo es lo que ocurre en las donantes de ovocitos, en las que, a pesar de ser mujeres jóvenes y fértiles, la mitad de los embriones generados son cromosómicamente anormales (4, 5). ¿Cómo se justifican entonces las altas tasas de éxito en tratamientos de ovodonación? Porque en números absolutos, disponen de más embriones euploides candidatos a ser transferidos.

Lo cierto es que, independientemente del número de ovocitos obtenidos y de la dosis de gonadotropinas administradas, el número de embriones cromosómicamente normales es relativamente constante en mujeres jóvenes, oscilando entre 2 y 6 embriones normales por ciclo de estimulación (5). Por tanto, no por estimular más agresivamente vamos a obtener un mayor número de embriones euploides, sino que, lo que obtengamos por encima de cierto nivel, no será de buena calidad.

Desde que los clínicos dedicados a la reproducción humana hemos sido conscientes del potencial deletéreo que pueden llegar a tener las gonadotropinas administradas a altas dosis, la tendencia ha sido llevar a cabo estimulaciones poco agresivas, más “friendly” o amigables para las pacientes, que requieran menores dosis de gonadotropinas y menores días de inyecciones.

Esto no sólo repercute de forma positiva en la tasa de aneuploidías sino que también ofrece ciertas ventajas colaterales, como reducir significativamente la tasa de hiperestimulación ovárica, una de las complicaciones más temidas en nuestra especialidad.

Además, la disminución en las dosis de gonadotropinas no ha conllevado a una reducción en las tasas de éxito, ya que obtenemos “menos ovocitos pero de mejor calidad”.

Por todo ello, debemos concienciarnos de que, si bien las gonadotropinas son necesarias para incrementar las posibilidades de éxito, no debemos hacer un mal uso de las mismas, evitando estimulaciones agresivas, que, inevitablemente, conllevan a una peor calidad embrionaria, a un aumento en el número de embriones aneuploides y, finalmente, a un mayor riesgo de hiperestimulación ovárica, complicación que debería reducirse prácticamente a cero.

Elena Labarta

Ginecóloga de la Unidad de Reproducción Humana
IVI Valencia

1. Baart EB, Martini E, Eijkemans MJ, Van Opstal D, Beckers NG, Verhoeff A, Macklon NS, Fauser BC.: Milder ovarian stimulation for

- in-vitro fertilization reduces aneuploidy in the human preimplantation embryo: a randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2007 Apr; 22(4): 980-8.
2. Rubio C, Mercader A, Alamá P, Lizán C, Rodrigo L, Labarta E, Melo MA, Pellicer A, Remohí.: Prospective cohort study in high responder oocyte donors using two hormonal stimulation protocols: impact on embryo aneuploidy and development. *Hum Reprod.* 2010, en prensa.
 3. Tarín JJ, Pellicer A.: Consequences of high ovarian response to gonadotropins: a cytogenetic analysis of unfertilized human oocytes. *Fertil Steril.* 1990 Oct; 54(4): 665-70.
 4. Reis Soares S, Rubio C, Rodrigo L, Simón C, Remohí J, Pellicer A.: High frequency of chromosomal abnormalities in embryos obtained from oocyte donation cycles. *Fertil Steril.* 2003 Sep; 80(3): 656-7.
 5. Munné S, Ary J, Zouves C, Escudero T, Barnes F, Cinioglu C, Ary B, Cohen J.: Wide range of chromosome abnormalities in the embryos of young egg donors. *Reprod Biomed Online.* 2006 Mar; 12(3): 340-6.