

**SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN**



# **CONFERENCIA INAUGURAL**

**Diagnóstico y tratamiento de la infertilidad  
¿Qué debe saber el endocrinólogo?**

Dr. Juan Giles

Unidad de Reproducción IVI RMA Valencia

[juan.giles@ivirma.com](mailto:juan.giles@ivirma.com)

**IVIRMA**)  
Global

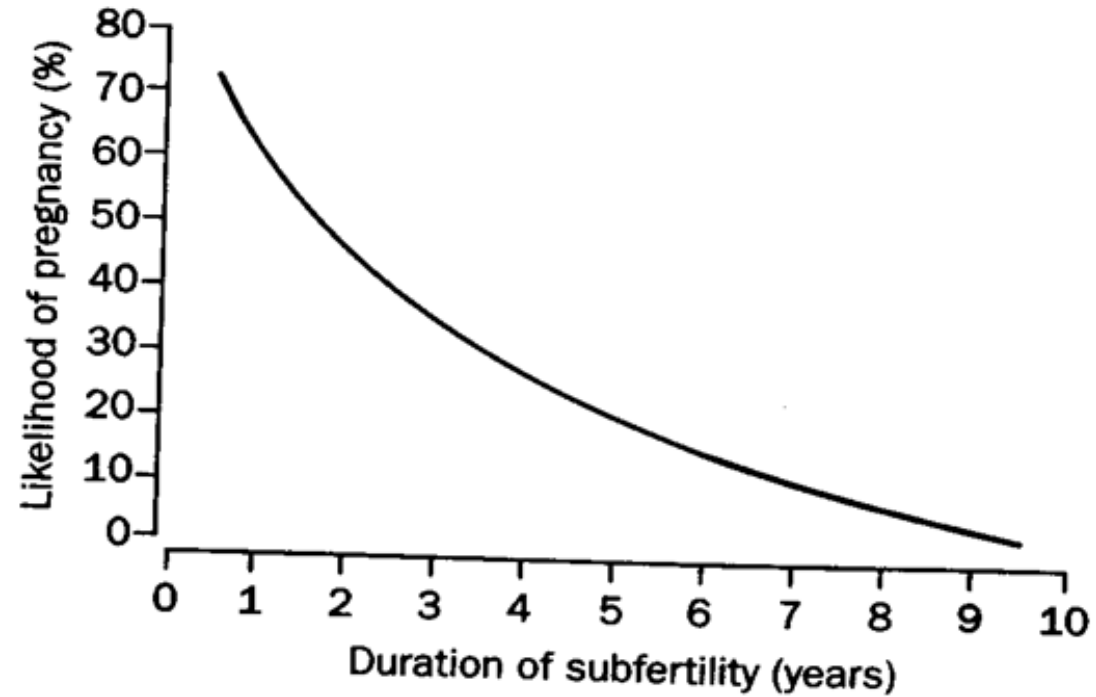
- ❖ **Definiciones y epidemiología**
- ❖ **¿Cuándo iniciar el estudio de infertilidad?**
- ❖ **Etiología**
- ❖ **Diagnóstico**
- ❖ **Tratamiento:**
  - **Inducción de la ovulación / coito programado**
  - **Inseminación artificial**
  - **FIV e ICSI**
  - **Donación ovocitaria**
  - **Preservación de la fertilidad.**
- ❖ **Endocrinopatías de mayor interés: SOP y obesidad**

# INTRODUCCION

- ♦ **Esterilidad**: Incapacidad para concebir tras 1 año de coito regular no protegido  
(ASRM, ESHRE, SEF)
  - **Primaria**: desde inicio relaciones
  - **Secundaria**: desde una gestación previa
  
- ♦ **Infertilidad**: Lo mismo por influencia anglosajona. Algunos lo utilizan para definir el “aborto de repetición”
  
- ♦ **Fecundidad**: capacidad de una pareja para gestar en un mes. 20- 25%
  
- ♦ **Subfertilidad**: grado de severidad del problema

# INTRODUCCION

## SUBFERTILIDAD



5 FERTIL.....1 INFERTIL

- **15-20% de la población en edad reproductiva**
- **OMS: 2-10% estériles, 10- 25% esterilidad 2ª**
- **España: 600 – 700.000 parejas**
  - 1‰ parejas nuevas/año demanda servicios de salud reproductiva**
- **Ha aumentado por:**
  - **Incorporación laboral plena de la mujer**
  - **Hábitos y polución: tabaco y alcohol**
  - **Planificación de nuestras vidas**

# ¿CUANDO INICIAR ESTUDIO ESTERILIDAD?



# ¿CUANDO INICIAR ESTUDIO ESTERILIDAD?

- ◆ Si no gestan en 1 año.
- ◆ Inicio en plazo más breve o directamente si:

MUJER	HOMBRE
Edad > 35 años <b>Iniciar en 6 meses</b>	Patología genital previa
Amenorrea/oligomenorrea > 6 meses	Cirugía urogenital previa
Enfermedad de transmisión sexual	Enfermedad de transmisión sexual
Enfermedad inflamatoria pélvica	Exploración genital anormal
Cirugía abdominal/pélvica	Varicocele sintomático
Patología uterina, tubárica u ovárica	
Endometriosis	
Enfermedad sistémica	

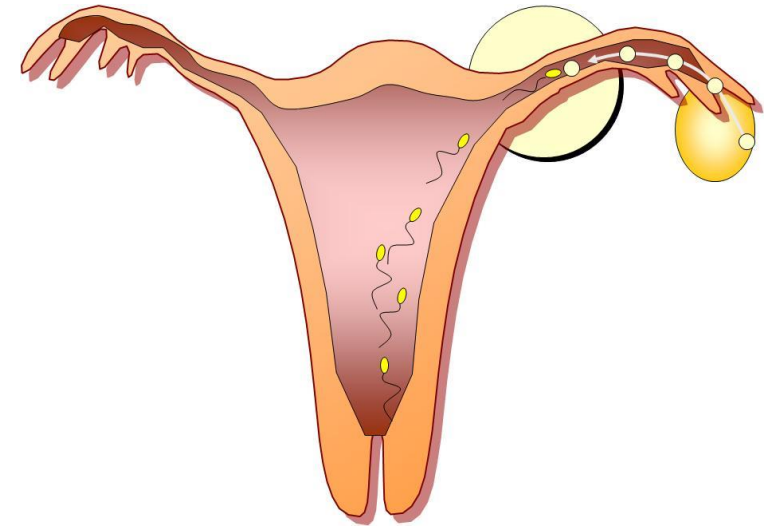




<b>1) Varón (30%)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Idiopática</li><li>▪ Defectos hormonales</li><li>▪ Anomalías genéticas</li><li>▪ Anomalías en la vía seminal</li><li>▪ Medicación recibida</li><li>▪ Enfermedades sistémicas</li><li>▪ Tóxicos ambientales</li><li>▪ Varicoceles con sintomatología clínica</li><li>▪ Disfunciones en el mecanismo de la eyaculación</li><li>▪ Drogas</li></ul>
<b>2) Mujer (30%)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Tubárica (obstrucciones congénitas o adquiridas)</li><li>▪ Ovulatoria (ano/disovulación)</li><li>▪ Malformaciones uterinas y miomas</li><li>▪ Endometriosis</li></ul>
<b>3) Mixta (30%)</b>	
<b>4) Esterilidad de origen desconocido (10%)</b>	

De forma inicial deberemos evaluar:

- 1) La calidad del semen del varón.
- 2) Integridad anatómica : cavidad uterina y permeabilidad tubárica.
- 3) Correcta función ovárica



## ➤ **Anamnesis completa**

- Antecedentes personales y familiares
- Historia menstrual, contraceptiva y fertilidad
- Consumo de fármacos o tóxicos
- Exposición factores ambientales

## ➤ **Historial de esterilidad**

- Pruebas diagnósticas y tratamientos previos

## ➤ **Exploración física**

## CALIDAD DEL SEMEN

INDICADORES	VALORES PREVIOS	VALORES ACTUALES
Volumen eyaculado	1,5 - 6,0 mL	≥ 1,5 mL
pH del semen	7,2 - 8,0	7,2 - 8,0
Concentración espermatozoides/mL	> 20 mill/ml	≥ 15 mill/ml
Recuento total de espermatozoides	> 40 mill	≥ 39 mill
Movilidad lineal progresiva (a+b)	> 50 %	≥ 32 %
Movilidad lineal total (a+b+c)	> 25 %	≥ 40 %
Morfología normal	> 14 %	≥ 4 %



## VALORACION ENDOCRINA

**Determinación:** FSH, LH, PRL, testosterona total y libre

**Indicación:**

- Oligozoospermia grave, criptozoospermia, azoospermia
- Disfunciones sexuales o falta de libido
- Signos de endocrinopatía: distribución anómala del vello , grasa corporal o ginecomastia

FSH	LH	T	PRL	DIAGNOSTICO
N	N	N	N	Espermatogénesis normal
↓	↓	↓	N	Hipogonadismo hipogonadotropo
↑	↑	↓- N	N	Fallo completo testicular/hipogonadismo hipergonadotropo
↓- N	↓- N	↓	↑	Prolactinoma

## INTEGRIDAD ANATOMICA: UTERO

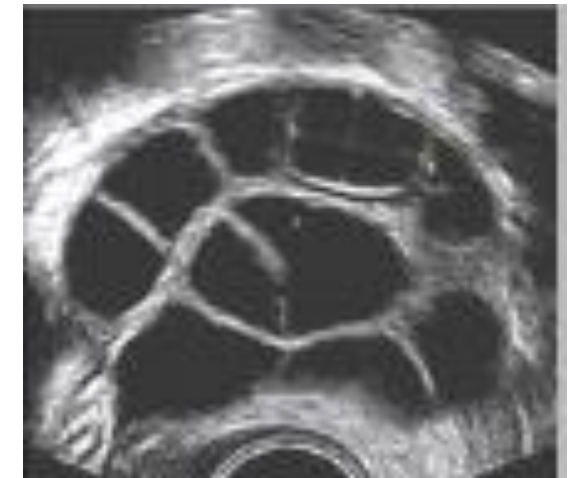
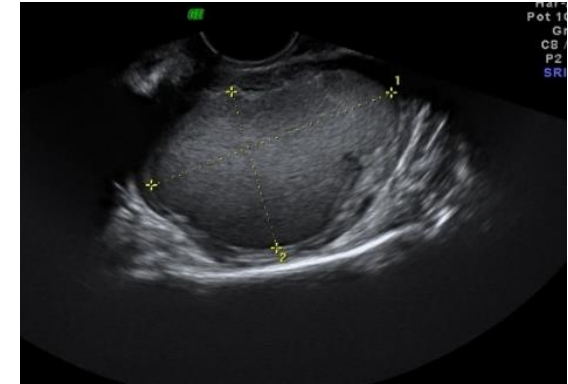


- Las anomalías de la anatomía uterina son **infrecuentes** (10%)
- **Ecografía 2D / 3D:** miomas, pólipos. (HSSG). [Soares et al., Fertil Steril 2000](#)
- **Histeroscopia:** valoración de la cavidad. [Hamilton et al., Human Reproduction 1998](#)
- **Laparoscopia:** morfología externa

## INTEGRIDAD ANATOMICA: OVARIOS



### ECOGRAFÍA

- Tamaño y volumen ovárico
- nº folículos antrales
- Aspecto y presencia de quistes
- Concordancia momento del ciclo
- Localización ovarios



## INTEGRIDAD ANATOMICA: PERMEABILIDAD TUBARICA

La oclusión tubárica es una **importante causa** de esterilidad.

- 
- **HSG:** método tradicional de evaluación tubárica. [Coppus et al., Hum Reprod 2007](#)
  - **Ecografía:** valor muy limitado. Puede revelar hidrosalpinx, pero no obstrucciones. Parece que sí con la HSSG.
  - **Laparoscopia:** faloscopia, salpingoscopia [Valle, Obstet Gynecol Clin North America 1995](#)
  - **Serologías / cultivos:** clamidias [den Hartog et al., Hum Reprod Update 2006](#)
- 



## FUNCION OVARICA: OVULACION

**Disfunciones ovulatorias afectan al 40% de ♀ infértiles.** Mosher et al., Fertil Steril 1991

- ✓ Historia menstrual. 28 +/- 7 días.
- ✓ Temperatura basal corporal.
- ✓ Determinación sérica de Progesterona en fase lútea.

P4 > 10 ng/ml en día 20-22 del ciclo.

- ✓ Determinación de LH en orina.
- ✓ Biopsia endometrial premenstrual.
- ✓ Seguimiento ecográfico.

## FUNCION OVARICA: RESERVA OVARICA

- Ecografía: RFA (> 5-7)

- Analítica hormonal:

FSH < 10 mU/mL

AMH > 1.1 ng/ml o 14 pmol/L

E2 < 60 pg/ml

- Test dinámicos:

~~CC~~

~~GAST gonadotropin agonist stimulation test~~

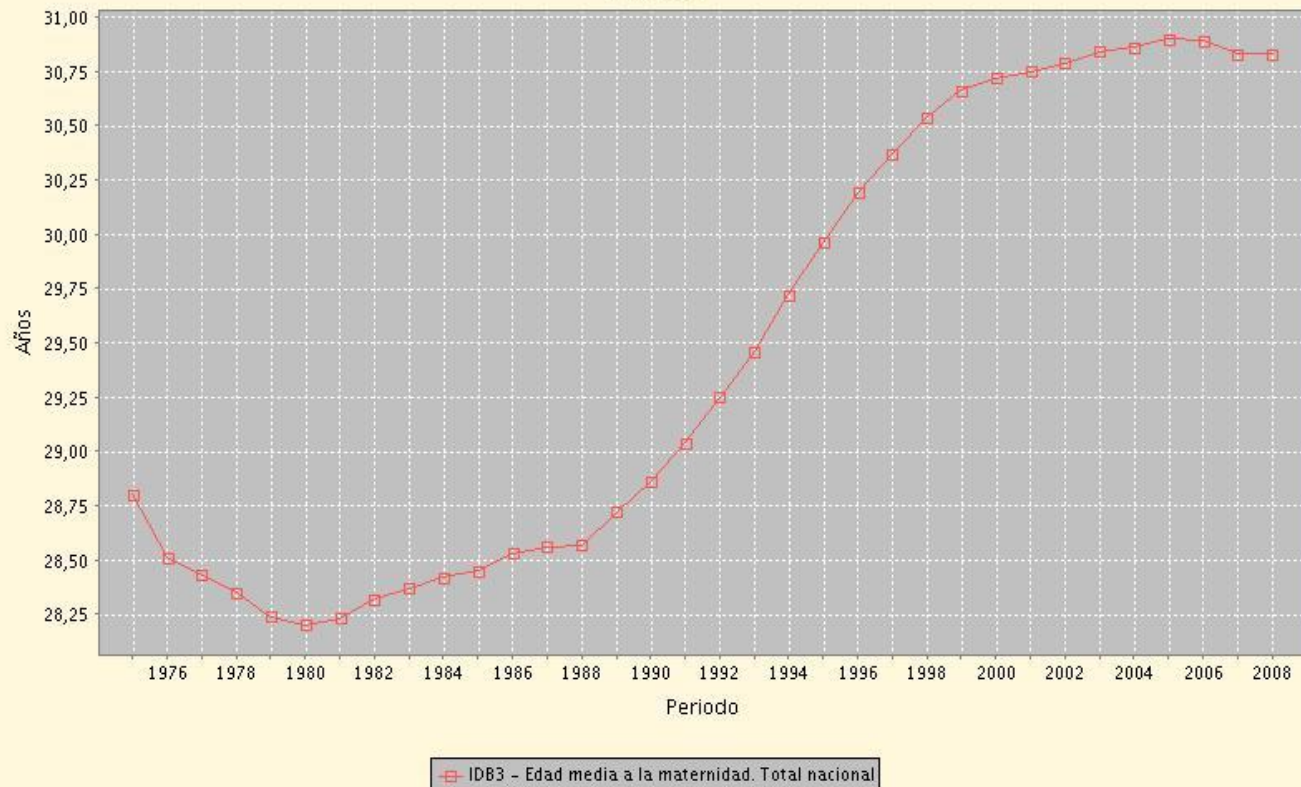
~~EFFORT exogenous FSH ovarian reserve test~~



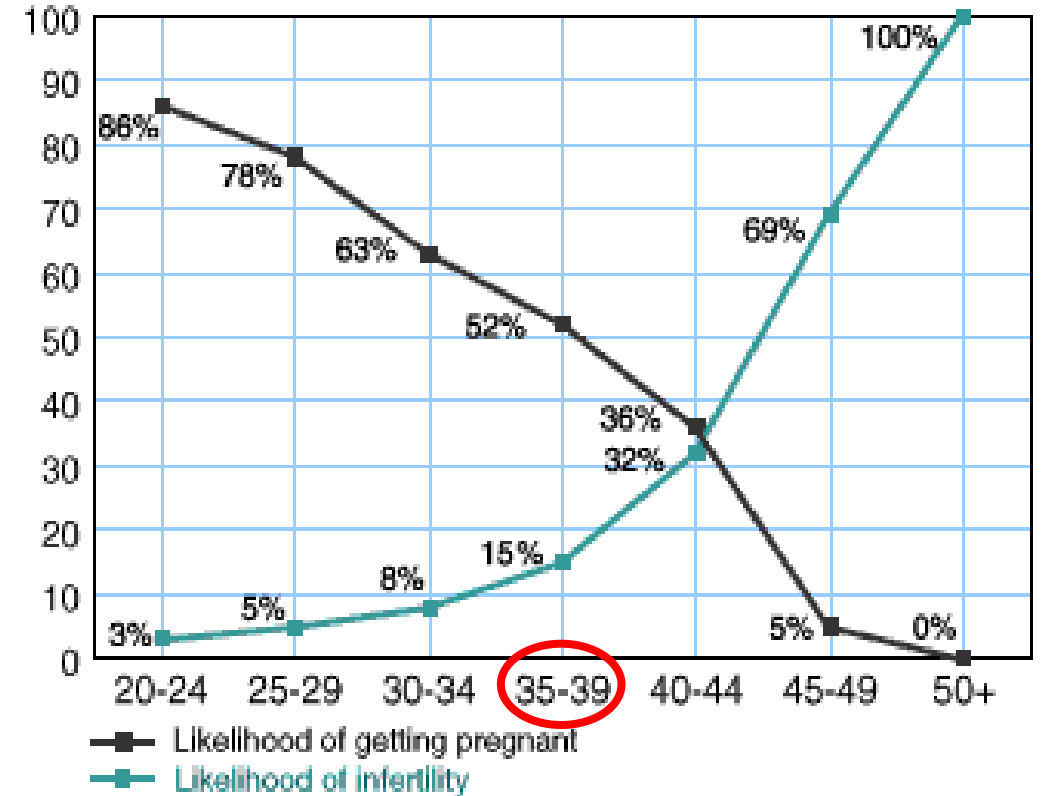
EN DESUSO

## EFFECTO DE LA EDAD MATERNA

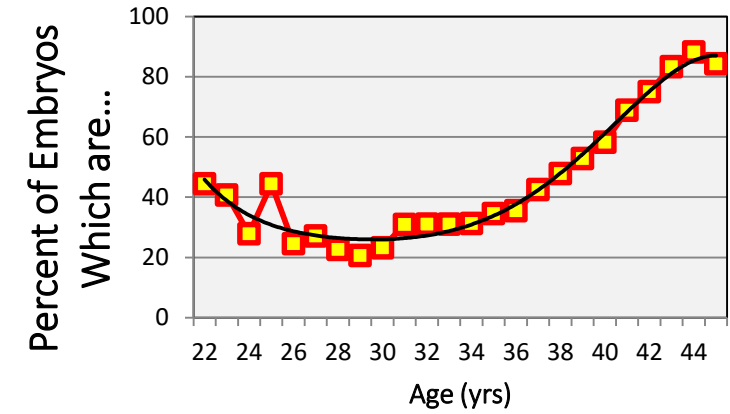
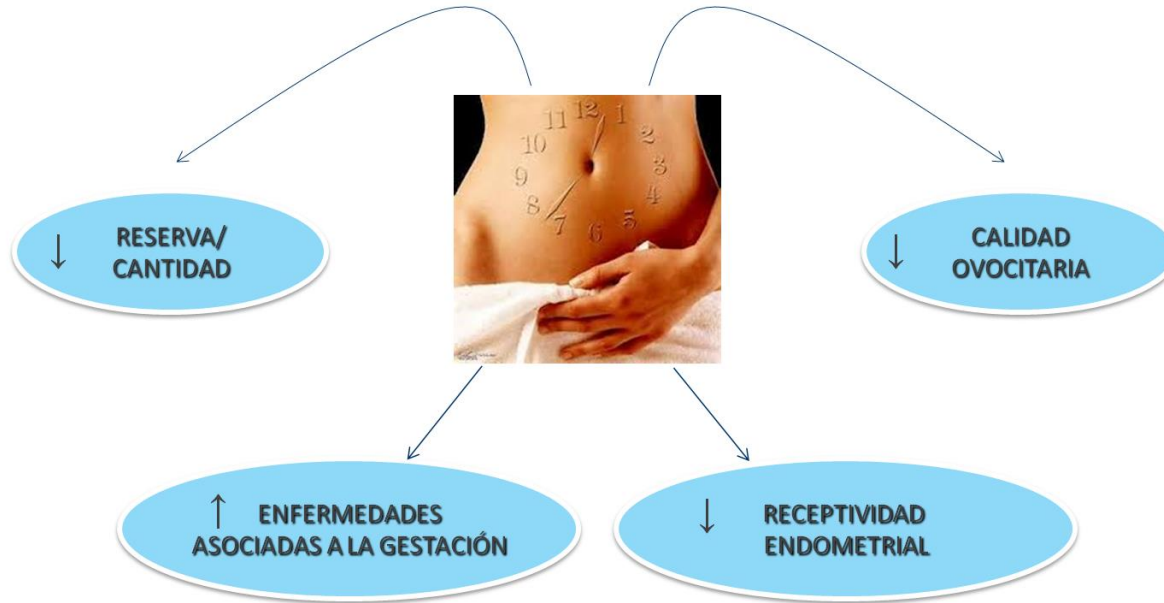
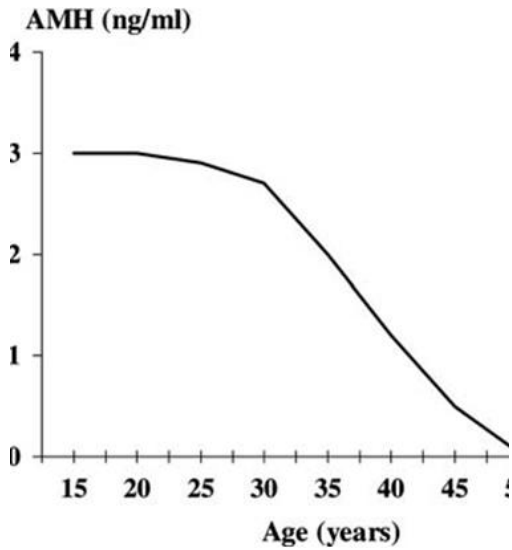
Gráfica



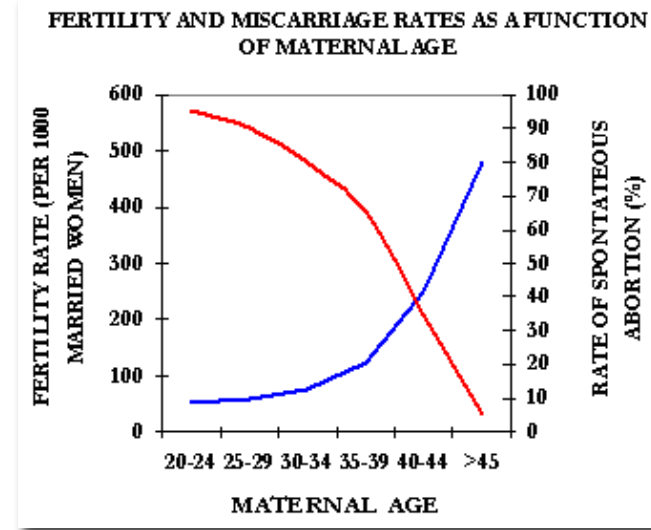
Incremento de la Infertilidad



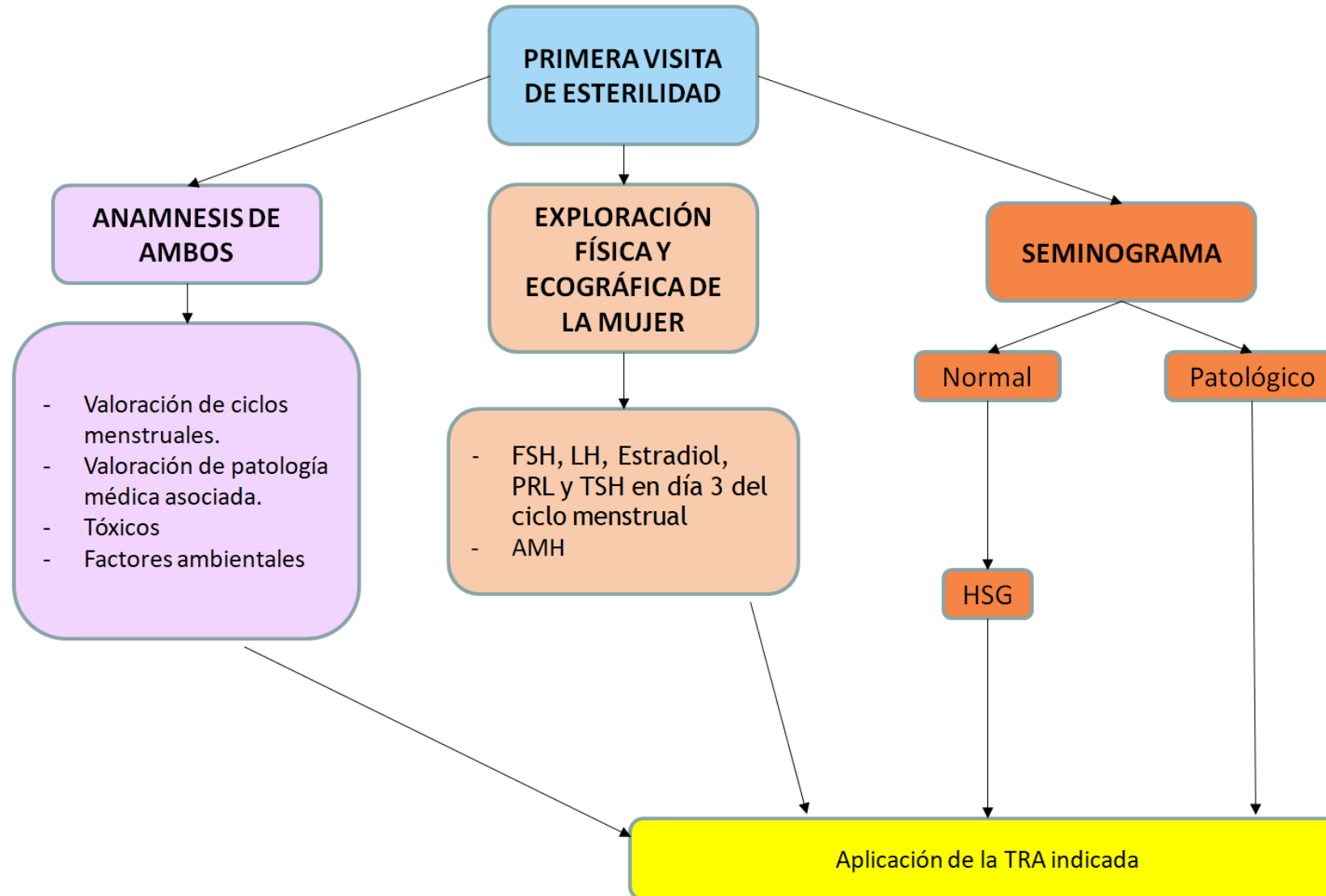
## EFFECTO DE LA EDAD MATERNA



Franasiak et al, Fertil Steril 2015



# ¿Qué pruebas deberíamos realizar en la primera visita de esterilidad?



# ENDOCRINOPATIAS CON IMPACTO REPRODUCTIVO

## TIROIDEAS

5.1 % mujeres infértiles presentan pruebas anómalas de función tiroidea. [Stradford et al., 2000](#)

	HIPOTIROIDISMO	HIPERTIROIDISMO
<b>Subclínico</b>	<p>Incidencia 2-4%</p> <p>No evidencia clara asociación infertilidad</p> <p>TSH &gt; 4 mIU/L asocia:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>aborto</li><li>↑ complicaciones obstétricas</li><li>alteraciones desarrollo neurológico</li></ul>	<p>Asintomático</p> <p>No afecta fertilidad</p> <p>No incremento complicaciones obstétricas</p>
<b>Clínico</b>	<p>Incidencia 05-0.7%</p> <p>Amenorrea</p> <p>Anovulación</p> <p>1º Trimestre. Alt. Neuropsicológicas</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Aborto</li><li>Muerte fetal</li><li>Parto prematuro</li><li>Malformaciones congénitas</li></ul>	<p>Incidencia 5.8% infértiles</p> <p>Oligoamenorrea/amenorrea/polimenorrea</p> <p>Incremento riesgo: aborto</p> <ul style="list-style-type: none"><li>preeclampsia</li><li>RCIU</li><li>abruptio</li></ul>

## TIROIDEAS

2017 Guidelines of the American Thyroid Association  
for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease  
During Pregnancy and the Postpartum

- Determinar TSH en estudio esterilidad
- Hipo e hipertiroidismo clínico deben tratarse en pacientes infértiles
- Controversia eutiroidea con Ac antiTPO + o hipotiroidismo subclínico con Ac anti TPO negativos buscando gestar espontaneamente
- Tratar hipotiroidismo subclínico (TSH > 2.5) previo a TRA (FIV/ICSI)
- Tratamiento previo a TRA eutiroidea con Ac antiTPO + (pese a escasa evidencia)
- Función tiroidea puede alterarse por efecto estimulación ovárica para TRA.
- Determinaciones hormonales no valorables hasta 1-2 semanas tras TRA
- Tras TRA elevaciones TSH:
  - tratar si gestación
  - si moderadas se normalizan en 2-4 semanas

# ENDOCRINOPATIAS CON IMPACTO REPRODUCTIVO

## HIPER PRL

- 5 % mujeres asintomáticas con infertilidad presentan hiperPRL

- Produce:

Fase lútea deficiente  
Ovulaciones irregulares  
Anovulación

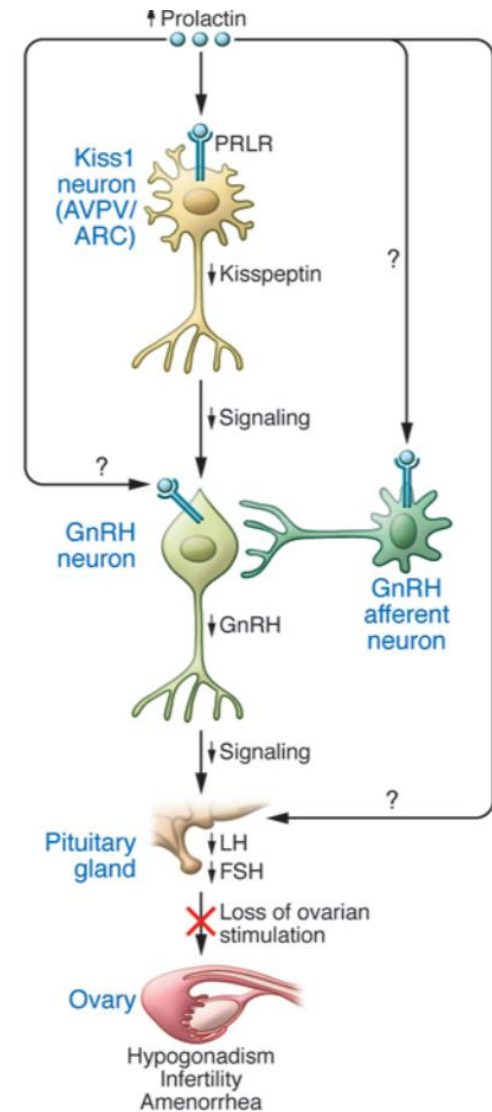
[Crogsinani 2012](#); [Kaiser 2012](#); [Sonigo et al 2012](#)

- 2/3 mujeres con fase lútea deficiente presentan hiperPRL

- Deficiencia fase lútea → desarrollo endometrial inadecuado → fallo implantación

[Shibli-Rahhal A et al 2011](#)

- Casos resistentes a tto médico la anovulación se corrige con gonadotropinas exógenas: FSH+ LH





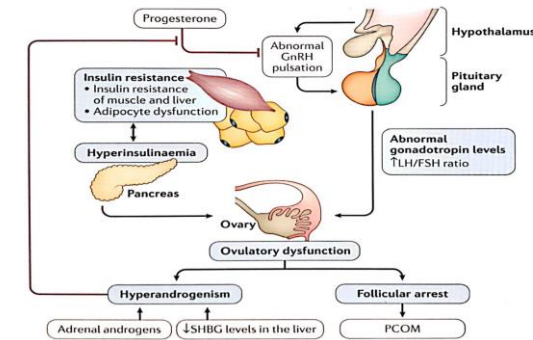
# ENDOCRINOPATIAS CON IMPACTO REPRODUCTIVO

## SOP

- Endocrinopatía más común en mujeres en edad reproductiva
- Prevalencia 2-26% a 9-18%
- Causa más común de disfunción en ovulación y anovulación
- Asociado a esterilidad

Primaria 40-50%

Secundaria 25%



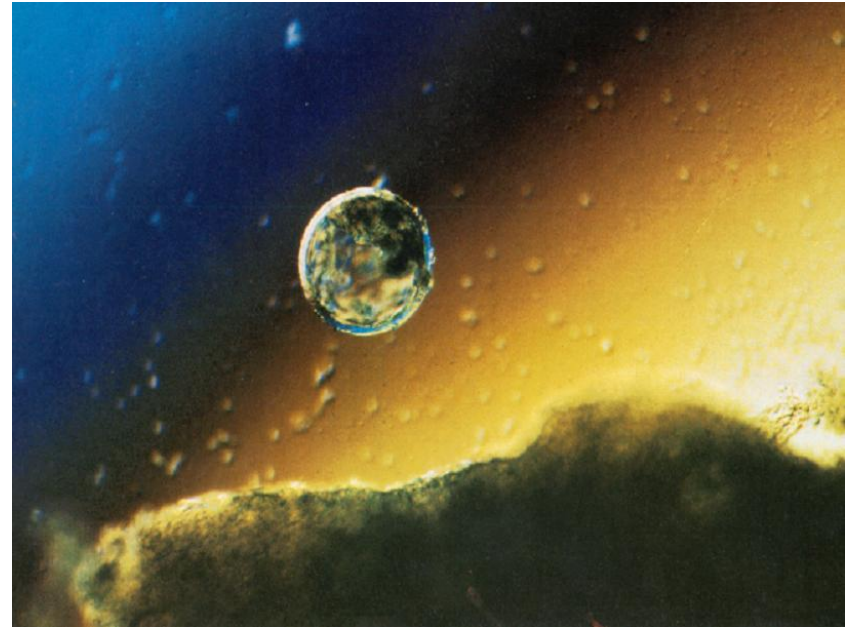
## FALLO OVARICO

### OCULTO

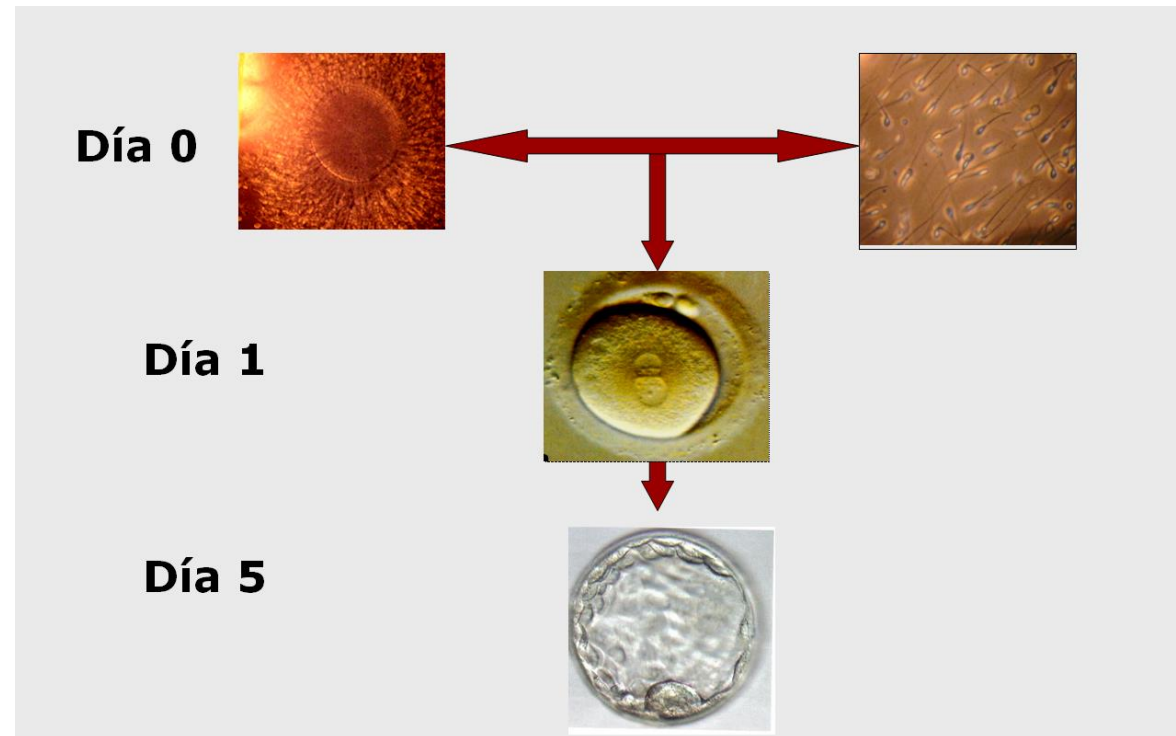
- Etapa precoz FOP
- Infertilidad + menstruación irregular + ↑ niveles FSH y ↓ AMH y RFA

### PRECOZ (FOP)

- Amenorrea + ↑ gonadotropinas antes de los 40 años (FSH >40 UI/l en 2 ocasiones)
- Hipoestrogenismo, **infertilidad** y aumento mortalidad x edad 2 veces
- 30% autoinmune: incluidas endocrinopatías
- Considerado irreversible, tasas gestación espontánea 8% [van Kasteren 1999](#)
- No hay evidencias que el uso de tratamientos aumente la tasa de gestación

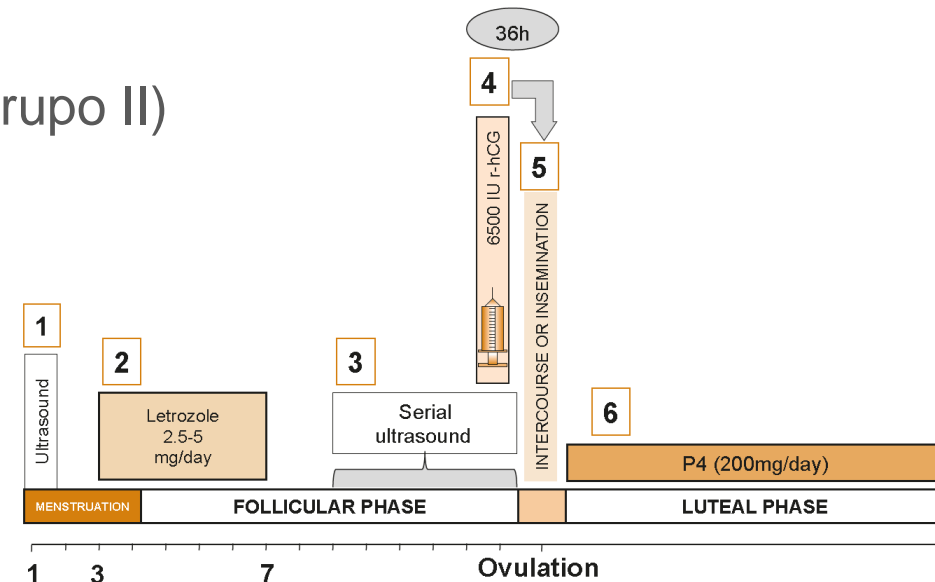


## ¿QUE SON LAS TECNICAS DE REPRODUCCION ASISTIDA (TRA)?



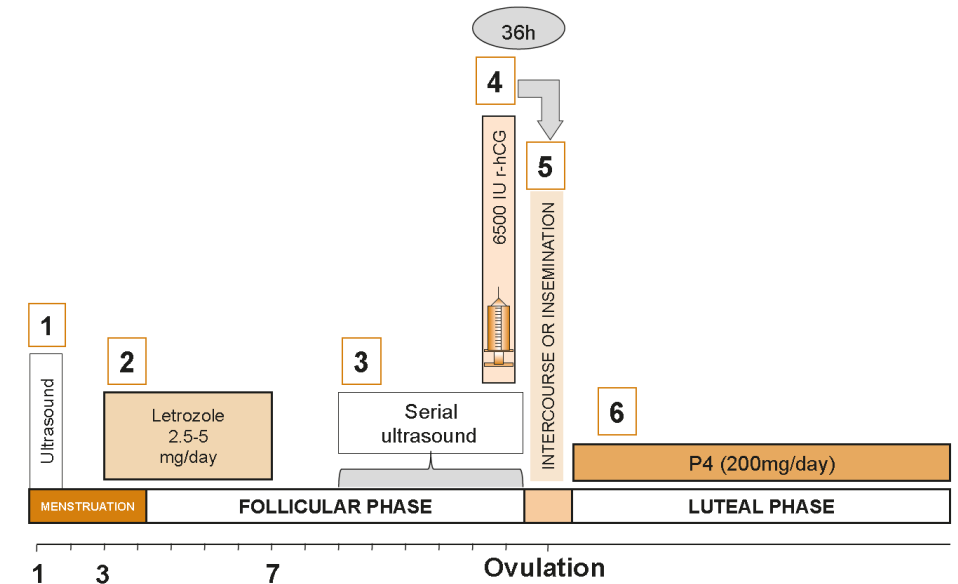
# INDUCCION DE LA OVULACION

- **Objetivo:** desarrollo de 1 folículo.
- **Indicaciones:** grupos I y II clasificación OMS (sobre todo II).
- **Fármacos:**
  - Inductores de la ovulación
    - Citrato de clomifeno (no eficaz grupo I y III)
    - Inhibidores de la aromatasa: letrozol\* (1ª elección grupo II)
    - Gonadotropinas
  - Desencadenar ovulación: HCG



# COITO PROGRAMADO

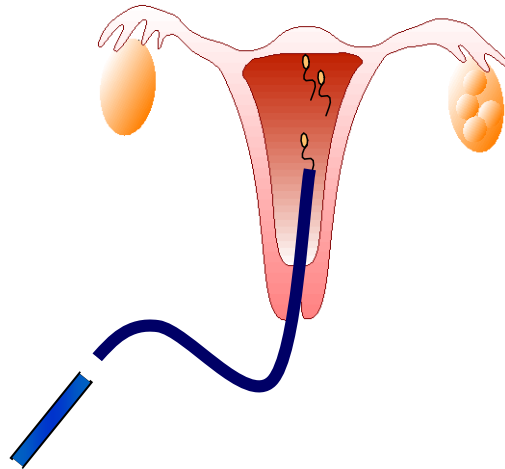
- **Objetivo:** concentrar relaciones en días más fértiles. Baja tasa gestación < 15%
- **Indicaciones:** mujeres < 30 años, duración < 2 años, EOD.
- **Tipos:**
  - ciclo natural
  - ciclo natural con desencadenamiento ovulación
  - ciclos con estimulación ovárica
- **Fármacos**
  - Inductores de la ovulación
    - Citrato de clomifeno (no eficaz grupo I y III)
    - Inhibidores de la aromatasa: letrozol \* (1ª elección grupo II)
    - Gonadotropinas
  - Desencadenar ovulación: HCG



# INSEMINACION ARTIFICIAL

La inseminación artificial es una Técnica de Reproducción que consiste en depositar espermatozoides de una forma **NO NATURAL** en el aparato reproductor de la mujer en su período ovulatorio con el objetivo de lograr una gestación

1. **IAH o IAC:** Inseminación artificial Homóloga o Conyugal.
2. **IAD:** Inseminación artificial de Donante.



## INDICACIONES

### IAH:

- ▶ **Disfunción sexual:**
  - **Incapacidad de depositar semen en la vagina:** eyaculación precoz, impotencia, vaginismo...
- ▶ **Esterilidad masculina**
  - **Oligoastenoteratozoospermia leve**
- ▶ **Esterilidad femenina**
  - **Cervical:** No existen beneficios de la IA (*Revisión Cochrane 2006*)
  - **Endometriosis (grado I-II de AFS):** ++ estimulación ovárica
  - **Disfunciones ovulatorias:** SOP, anovulación, insuficiencia del cuerpo lúteo, alteraciones en la fase folicular.
- ▶ **Esterilidad de origen desconocido (EOC)**
- ▶ **Enfermedades de transmisión sexual : Lavado de semen**
  - **VIH, VHC, VHB**



## INDICACIONES

### IAD:

- ▶ Infertilidad masculina grave
  - Azoospermia secretora.
  - Semen muy patológico con fallo previo ICSI.
- ▶ Enfermedades genéticas no susceptibles de DPI.
- ▶ Incompatibilidad Rh con isoimmunización previa
- ▶ Mujeres sin pareja masculina. **Indicación más frecuente**

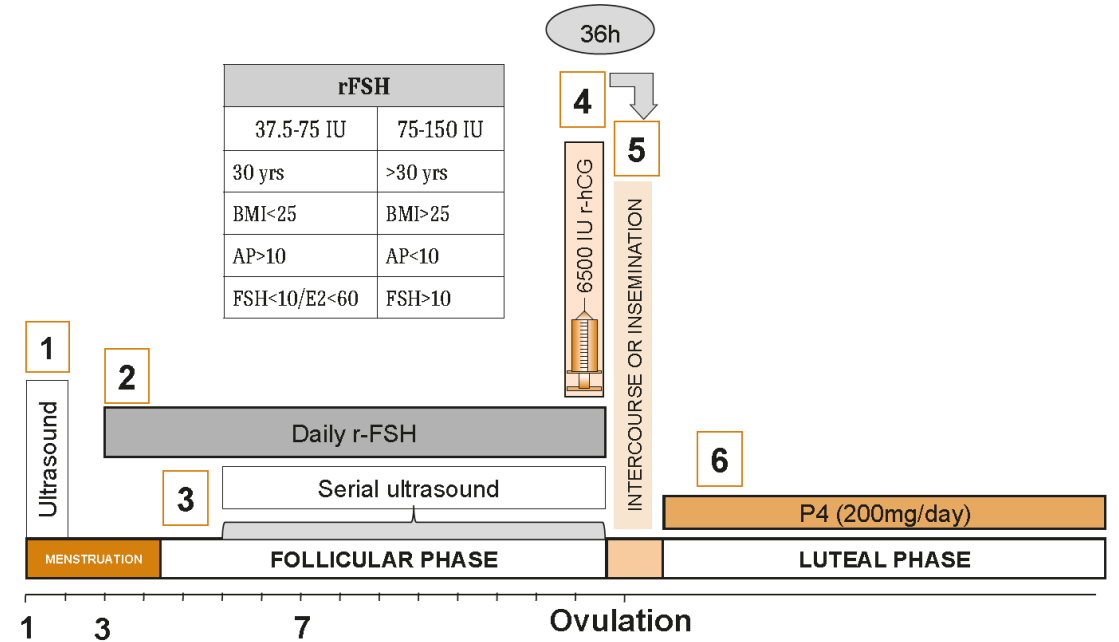
# INSEMINACION ARTIFICIAL

## PROCEDIMIENTO

Las IA's homólogas y de donante están fundamentadas en los siguientes aspectos:

1. Estimulación ovárica controlada (EOC).
2. Inducción de la ovulación y programación de la inseminación.
3. Capacitación del semen.

4. Inseminación intrauterina.
5. Soporte de fase lútea.
6. Número máximo de ciclos a realizar. **3**



A tener en cuenta:

- Etiología de la esterilidad
- Edad  $\leq$  38 años
- REM > 5 millones
- Número de folículos el día de la HCG

# INSEMINACION ARTIFICIAL

## RESULTADOS

Tratamiento	Inseminación Artificial (con semen de donante)	Inseminación Artificial
Nº Ciclos	1.909	2.062
Embarazos	459	363
% embarazo/Ciclo	24,0	17,6
% embarazo gemelar	10,1	12,2

Grupo IVI 2016

Gestaciones por ciclo en relación a la edad (IAC)			
Edad mujer	Gestaciones	Ciclos	% de gestaciones sobre el total de ciclos
Mujeres <40 años	3.556	27.230	13,1%
Mujeres >=40 años	116	974	11,9%
Total	3.672	28.204	13,0%

Gestaciones por ciclo en relación a la edad (IAD)			
Edad mujer	Gestaciones	Ciclos	% de gestaciones sobre el total de ciclos
Mujeres <40 años	2.228	10.320	21,6%
Mujeres >=40 años	200	1.653	12,1%
Total	2.428	11.973	20,3%

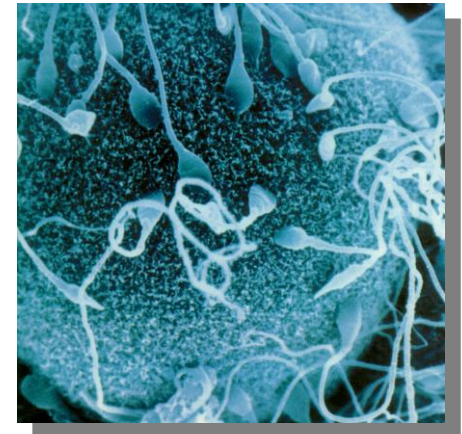
Sociedad Española de Fertilidad (2014)

# FECUNDACIÓN IN VITRO (FIV)

Técnica de reproducción asistida (TRA) que consiste en la fecundación del ovocito fuera del cuerpo humano, en condiciones de cultivo en el laboratorio (in vitro).

Una vez fecundados y comprobado su correcto desarrollo embrionario, los embriones son transferidos:

- a la cavidad uterina
- en raras ocasiones a las trompas.



## INDICACIONES

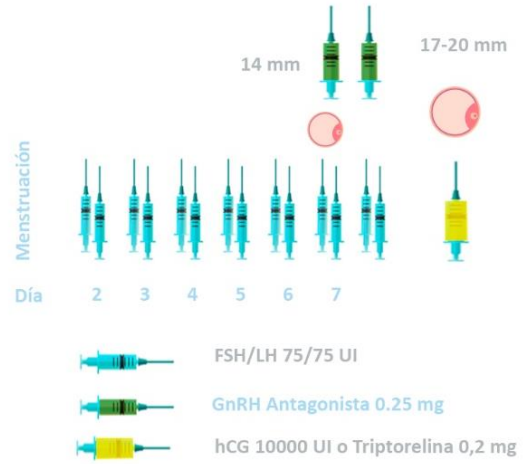
Solventar la esterilidad femenina de *origen TUBÁRICO*.

- Endometriosis.
- Fallo de inseminación artificial (IA).
- Esterilidad por factor masculino (insuficiente para IA, REM <5 millones).
- Esterilidad de origen desconocido (EOD).
- Fallo ovárico y disminución de la reserva ovárica.
- Alta respuesta en ciclo IA.
- Criopreservación de ovocitos en pacientes oncológicas o con patología médica.
- Preservación de la fertilidad.

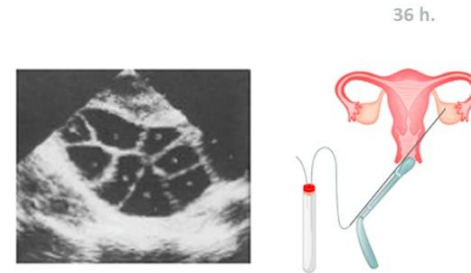
# FECUNDACIÓN IN VITRO (FIV) e ICSI

## FASES

### 1. Estimulación ovárica.



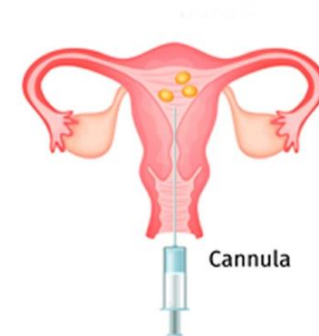
### 2. Punción ovárica



### 3. Laboratorio de fiv.



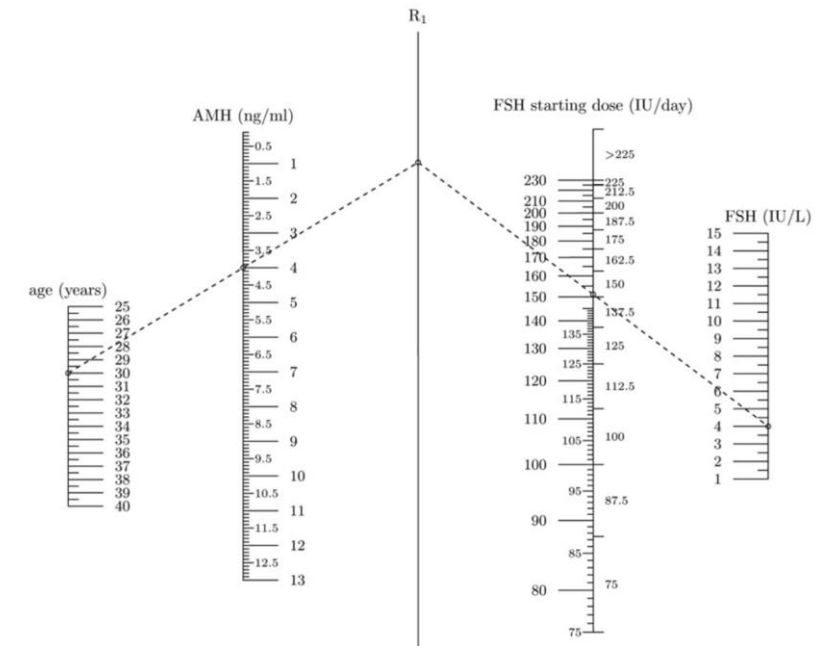
### 4. Transferencia de embriones



# FECUNDACIÓN IN VITRO (FIV) e ICSI

## ESTIMULACION OVARICA

- Tasas de éxito superiores a las obtenidas en ciclos naturales (ovocito obtenido en un ciclo menstrual natural sin estimulación).
- Diversas **pautas de estimulación** en función de:
  - la edad de la mujer
  - la reserva ovárica
  - respuesta a estimulaciones previas
  - IMC.

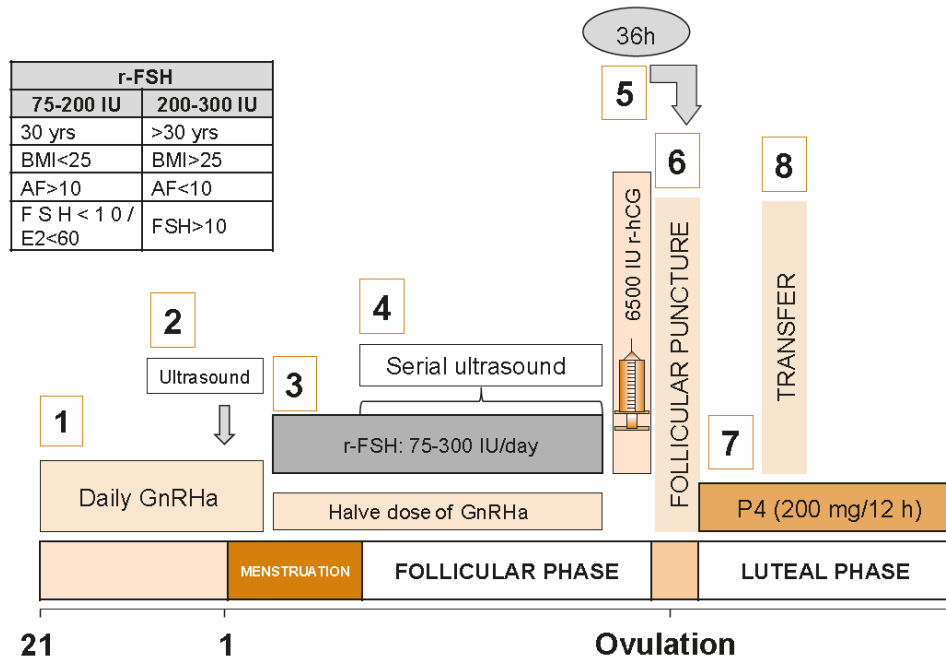


La Marca et al., Hum Reprod Update 2014

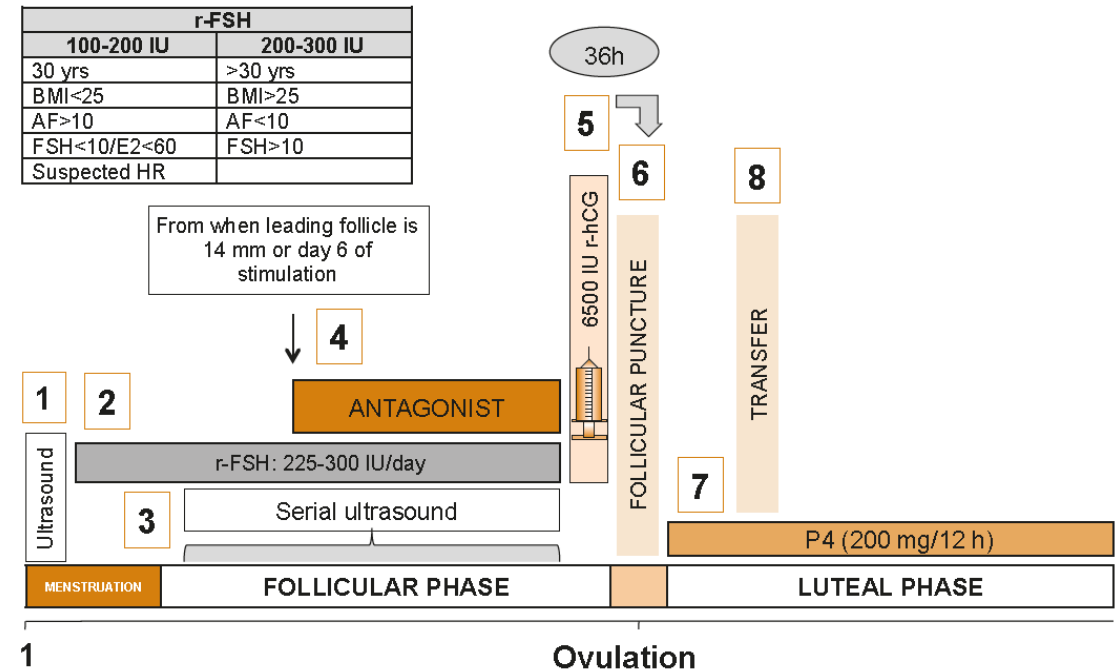
# FECUNDACIÓN IN VITRO (FIV) e ICSI

## ESTIMULACION OVARICA

### PROTOCOLO LARGO: AGONISTAS GnRH



### PROTOCOLO CON ANTAGONISTAS GnRH

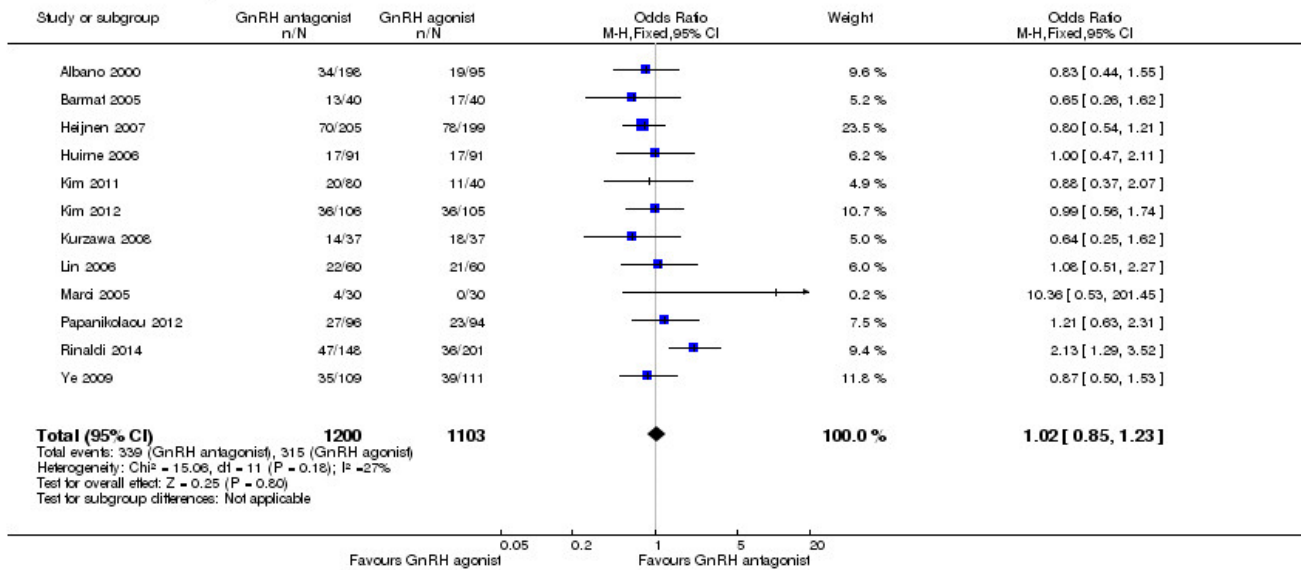




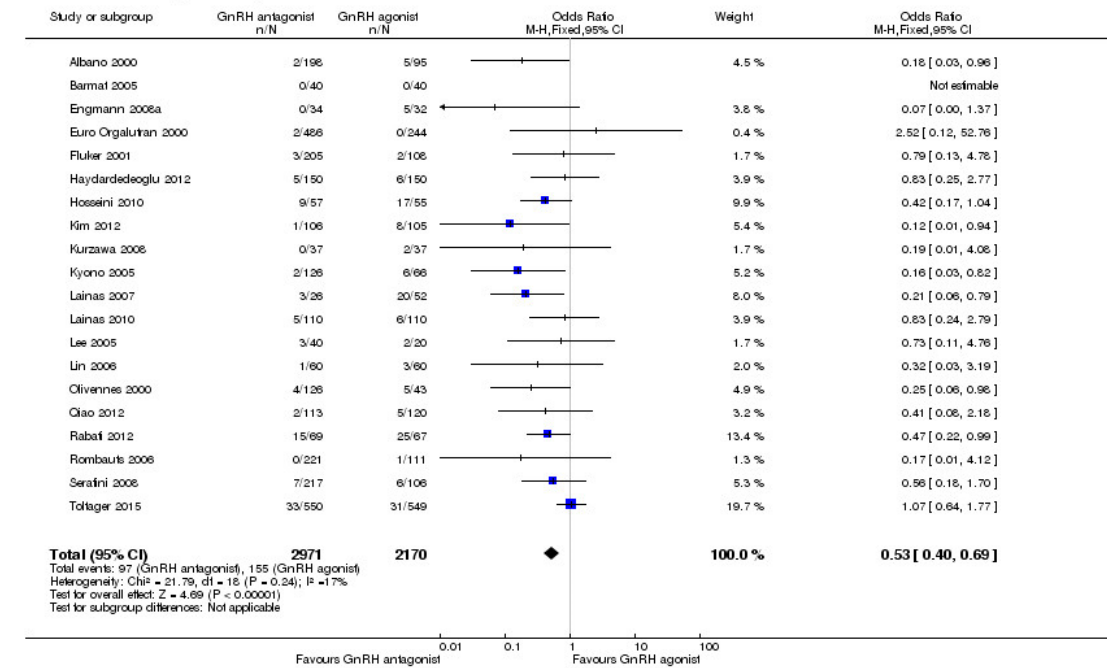
## ESTIMULACION OVARICA

### PREVENCION LUTEINIZACION PRECOZ

Review: Gonadotropin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology  
 Comparison: 1 GnRH antagonist versus long-course GnRH agonist  
 Outcome: 1 Live birth rate per woman randomised



Review: Gonadotropin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology  
 Comparison: 1 GnRH antagonist versus long-course GnRH agonist  
 Outcome: 5 Ovarian hyperstimulation per woman randomised - moderate or severe

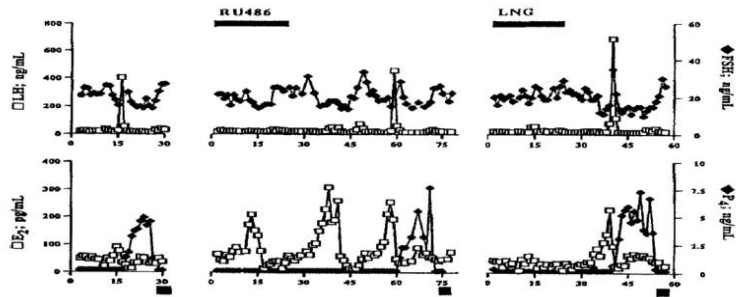


Antagonistas GnRH de elección en: PCO y baja respuesta

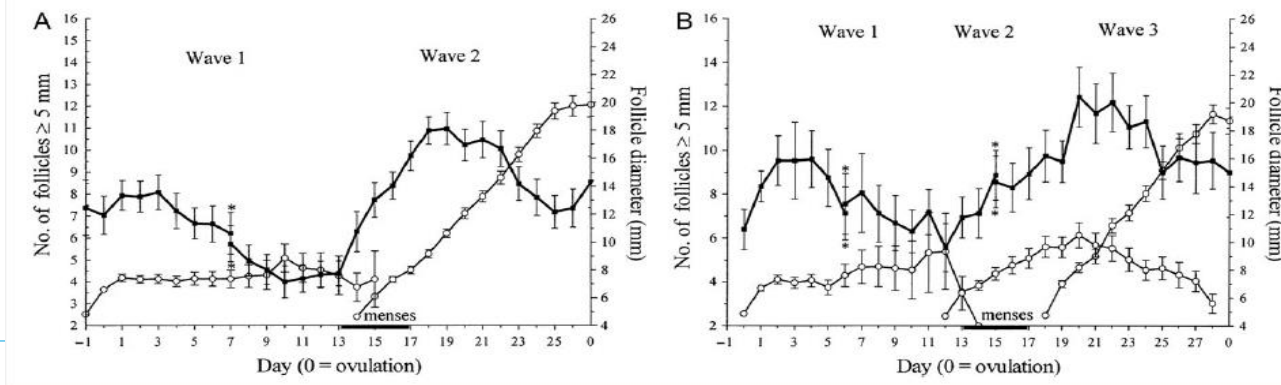
## ESTIMULACION OVARICA

### PREVENCION LUTEINIZACION

✓ P4 bloquea pico de LH



✓ Oleadas foliculogénesis



Human Reproduction Update, pp. 1–10, 2017  
doi:10.1093/humupd/dmw047

human  
reproduction  
update

### New stimulation regimens: endogenous and exogenous progesterone use to block the LH surge during ovarian stimulation for IVF

Nathalie Massin\*

Centre d'Assistance Médicale à la Procréation, Centre Hospitalier Intercommunal, Université Paris 12, 40 Avenue de Verdun, 94000 Créteil, France

\*Correspondence address. Centre d'Assistance Médicale à la Procréation, Centre Hospitalier Intercommunal, Créteil, France. E-mail: nathalie.massin@chicreteil.fr

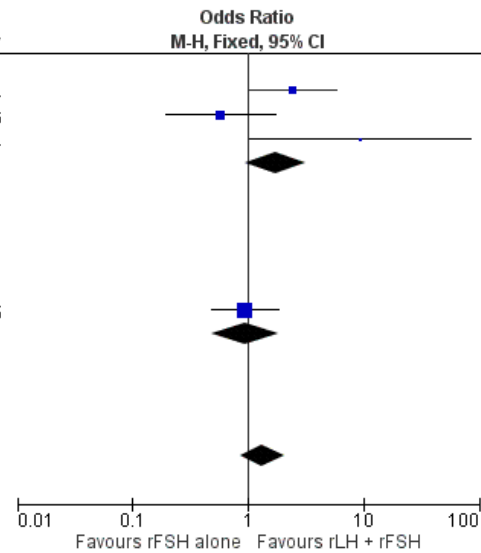
✓ Requiere vitrificación embrionaria

# FECUNDACIÓN IN VITRO (FIV) e ICSI

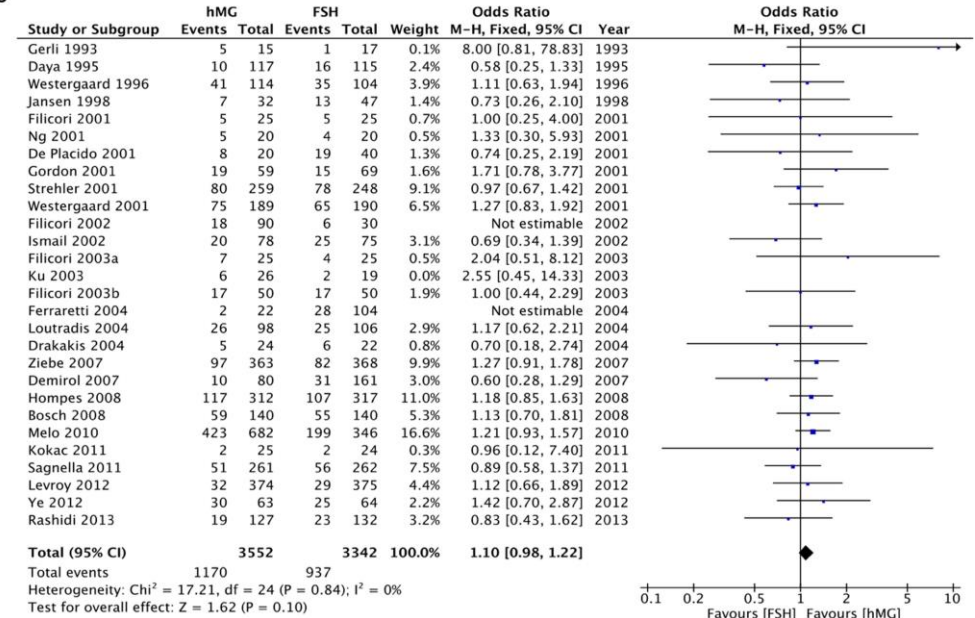
## ESTIMULACION OVARICA

### GONADOTROPINAS

Study or Subgroup	rLH plus rFSH		rFSH alone		Weight	Odds Ratio		Year
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI		
<b>1.1.1 GnRH agonist</b>								
Ferraretti 2004	22	54	11	50	20.1%	2.44 [1.03, 5.77]		2004
Tarlatzis 2006	6	55	10	57	26.0%	0.58 [0.19, 1.71]		2006
Ferraretti 2014	7	22	1	21	2.1%	9.33 [1.03, 84.20]		2014
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>131</b>		<b>128</b>	<b>48.1%</b>	<b>1.73 [0.95, 3.16]</b>		
Total events	35		22					
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 6.79, df = 2 (P = 0.03); I <sup>2</sup> = 71%								
Test for overall effect: Z = 1.78 (P = 0.07)								
<b>1.1.2 GnRH antagonist</b>								
Vuong 2015	20	120	21	120	51.9%	0.94 [0.48, 1.85]		2015
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>120</b>		<b>120</b>	<b>51.9%</b>	<b>0.94 [0.48, 1.85]</b>		
Total events	20		21					
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 0.17 (P = 0.86)								
<b>Total (95% CI)</b>		<b>251</b>		<b>248</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.32 [0.85, 2.06]</b>		
Total events	55		43					
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 8.18, df = 3 (P = 0.04); I <sup>2</sup> = 63%								
Test for overall effect: Z = 1.23 (P = 0.22)								
Test for subgroup differences: Chi <sup>2</sup> = 1.73, df = 1 (P = 0.19), I <sup>2</sup> = 42.3%								



C



Santi et al, Front Endocrinol (Lausanne). 2017 Jun.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 5.

Posible efecto beneficioso actividad LH en baja respuesta y dudoso en edad materna avanzada

# ICSI. Inyección intracitoplasmática de espermatozoides

Es la microinyección de un espermatozoide en el citoplasma de un ovocito previamente decumulado, con gametos masculinos obtenidos por procesamiento del semen eyaculado o por técnicas de punción del testículo o el epidídimo.



## INDICACIONES

- Factor masculino severo:

Azoospermias: espermatozoides de epidídimo y testiculares.

Oligoastenozoospermia severa,

- Fallo de fecundación con fecundación in Vitro,
- Pocos ovocitos.
- Esterilidad de origen desconocido.
- Fallos de inseminaciones previas.
- Parejas sometidas a diagnóstico genético preimplantacional.
- Sémenes valiosos: muestras congeladas previas a quimioterapia o radioterapia.

# FECUNDACIÓN IN VITRO (FIV) e ICSI

## RESULTADOS

	FIV - ICSI
Ciclos realizados (Transferencias)	12.876 (5.173)
Nº embarazos	2.847
% embarazo por transferencia	55,0
% implantación por embrión transferido	38,3
% embarazo gemelar	22,4

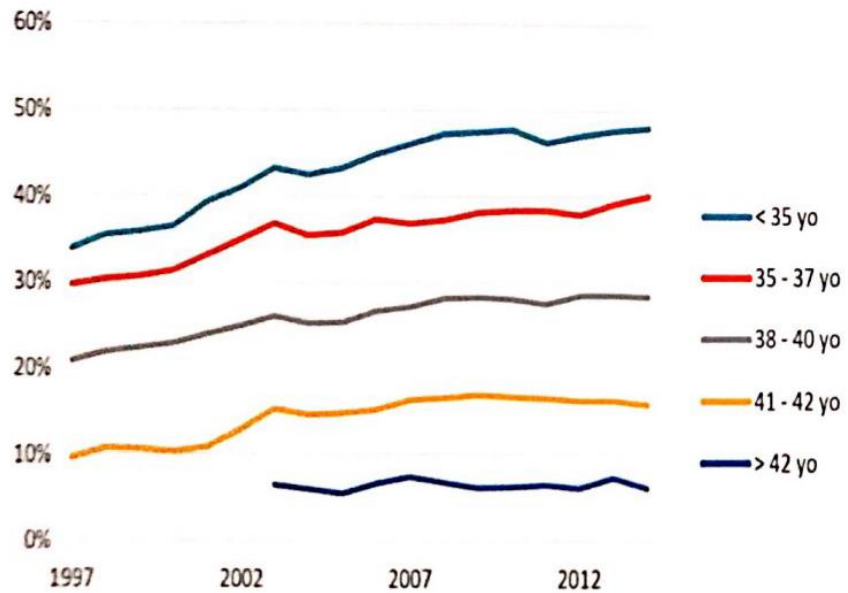
Grupo IVI 2016

Oocitos propios: Ciclos, punciones, transferencias, gestaciones y partos de FIV clásica + ICSI o mixta en función de la edad					
	<35 años	35-39 años	≥40 años	Edad no anotada	Total
Ciclos	15.882	24.241	9.902	1.566	51.591
Cancelaciones	601	1.729	1.425	1.484	5.239
Punciones	15.281	22.512	8.477	82	46.352
Transferencias	11.535	17.090	5.649	68	34.342
Ciclos con congelación de embriones	7.473	8.921	2.753	133	19.280
Gestaciones	5.052	6.213	1.290	21	12.576
Abortos (% por gestación)	765 (15,1%)	1.382 (22,2%)	494 (38,3%)	6	2.647 (21,0%)
Partos	3.739	4.267	656	14	8.676
<b>% de cancelaciones por ciclos</b>					
	3,8%	7,1%	14,4%	-	10,2%
<b>% de gestaciones por ciclos</b>					
	31,8%	25,6%	13,0%	-	24,4%
<b>% de partos por ciclos</b>					
	23,5%	17,6%	6,6%	-	16,8%
<b>% de gestaciones por punciones</b>					
	33,1%	27,6%	15,2%	-	27,1%
<b>% de gestaciones por transferencias</b>					
	43,8%	36,4%	22,8%	-	36,6%
<b>% de punciones con congelación de embriones</b>					
	48,9%	39,6%	32,5%	-	41,6%

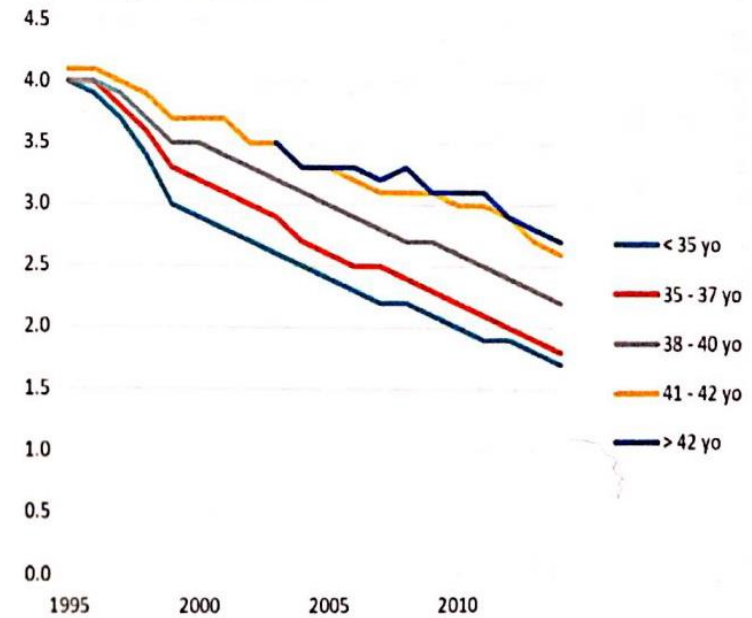
Sociedad Española de Fertilidad (2014)

## RESULTADOS SART 2016

**A** Live born delivery / cycle by Age



**B** # Embryos transferred



## RESULTADOS

	TOTAL
Descongelaciones (Transferencias de embriones criopreservados)	12.068(11.340)
Tasa de transferencia embrionaria %	94,0
Nº de embarazos	6.059
% Embarazo por transferencia	53,4
% Implantación del embrión	39,6

Grupo IVI 2016

Human Reproduction, Vol.31, No.3 pp. 491–497, 2016

human  
reproduction

OPINION

## A fresh look at the freeze-all protocol: a SWOT analysis

Christophe Blockeel\*, Panagiotis Drakopoulos, Samuel Santos-Ribeiro, Nikolaos P. Polyzos, and Herman Tournaye

Embriones criopreservados de oocitos propios: Tasas de embarazos	
% gestaciones por ciclos de descongelación de embriones	32,0%
% gestaciones por transferencias	34,4%

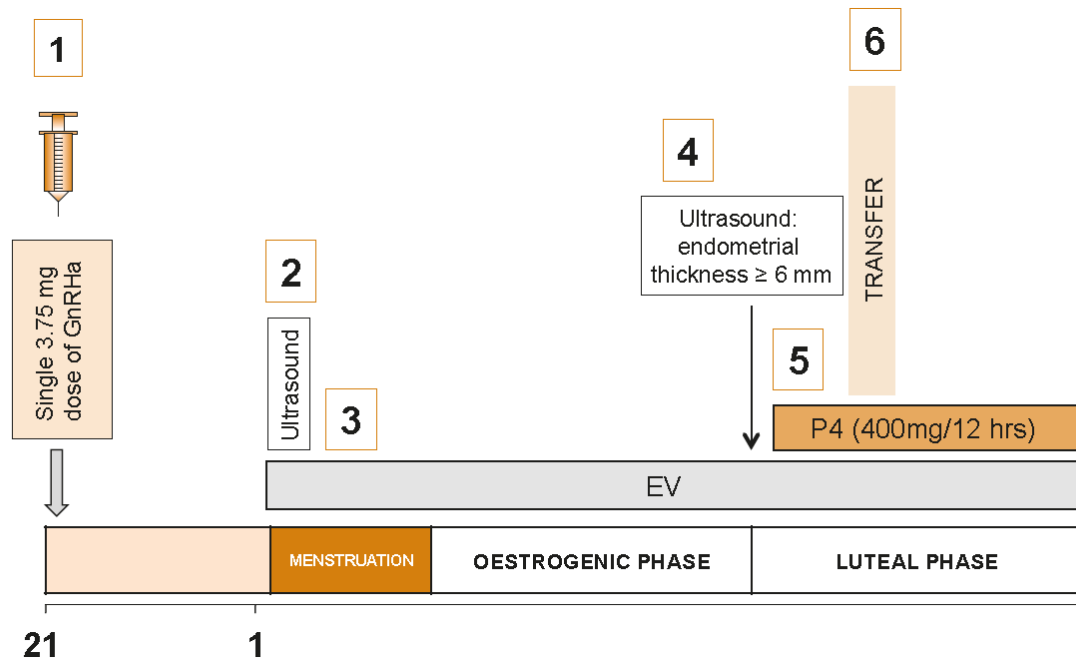
Sociedad Española de Fertilidad (2014)



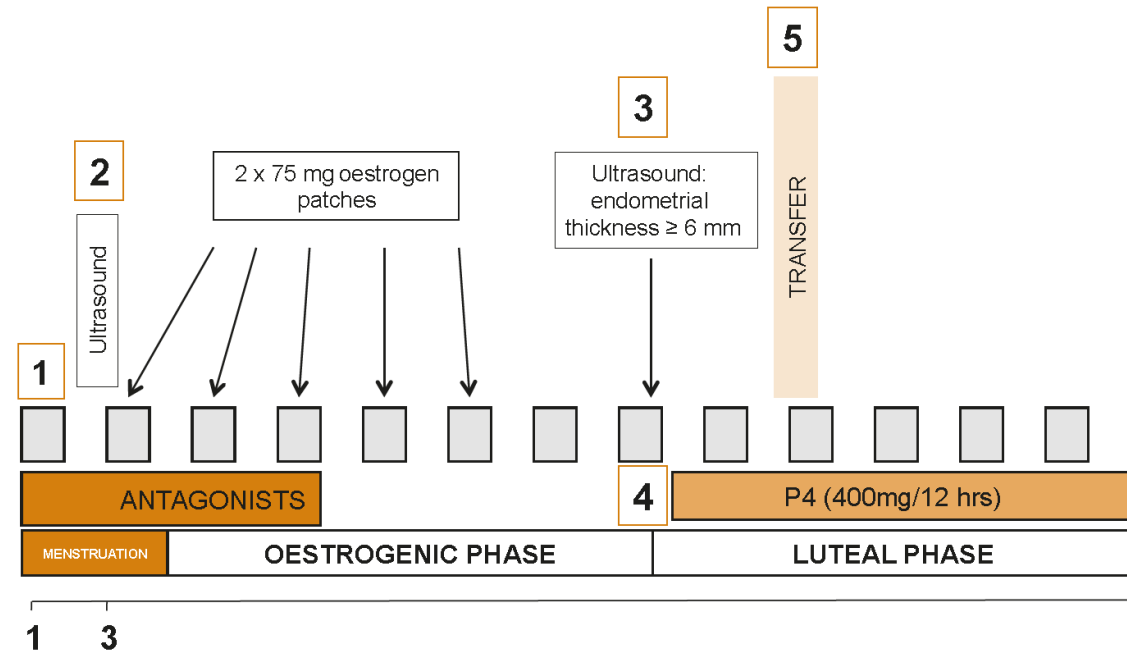
# DONACION DE OVOCITOS

## PREPARACION ENDOMETRIAL

### AGONISTA DE DEPOSITO



### ANTAGONISTA GNRH



## INDICACIONES

### Mujeres Sin funovárica. Indicaciones de la donación de ovocitos

Fallo ovárico primario: síndrome de Turner, síndrome de Swyer...

Fallo ovárico precoz: autoinmune, yatrogénico, metabólico, infeccioso.

Menopausia.

### Mujeres con función ovárica.

Alteraciones genéticas o cromosómicas.

Fallo repetido en FIV/ICSI: baja respuesta, mala calidad ovocitaria, fallo de implantación.

Mujeres >40 años.

Pérdida gestacional recurrente de causa ovocitaria

Ovarios inaccesibles para punción folicular: síndrome adherencial, pelvis sellada

# DONACION DE OVOCITOS

## RESULTADOS

	OVODON
Ciclos realizados (Transferencias)	6.989(5.692)
Nº embarazos	3.888
% embarazo por transferencia	68,3
% implantación por embrión transferido	52,6
% embarazo gemelar	21,6

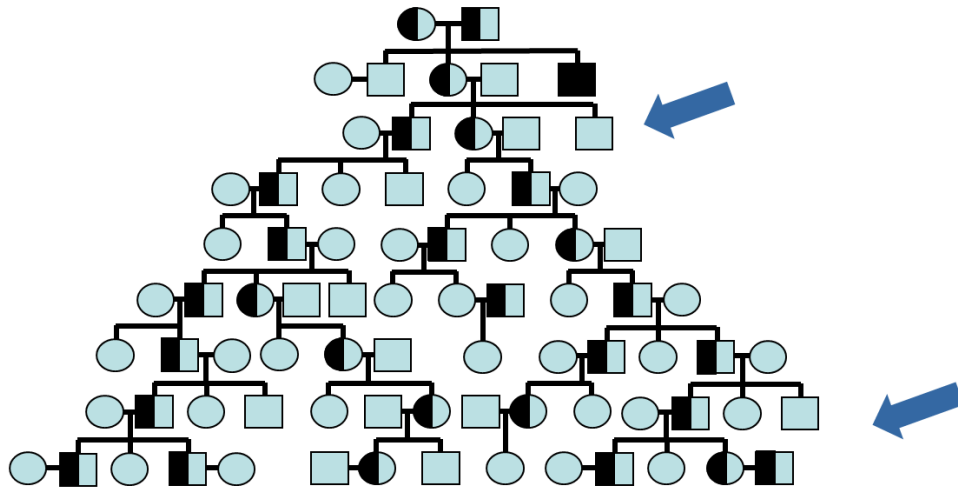
Grupo IVI 2016

Oocitos de donante: Tasas de embarazos	
% gestaciones por ciclos de recepción de oocitos	43,7%
% gestaciones por transferencias	55,6%

Sociedad Española de Fertilidad (2014)

## CRIBADO ENF. MONOGENICAS

547 enfermedades

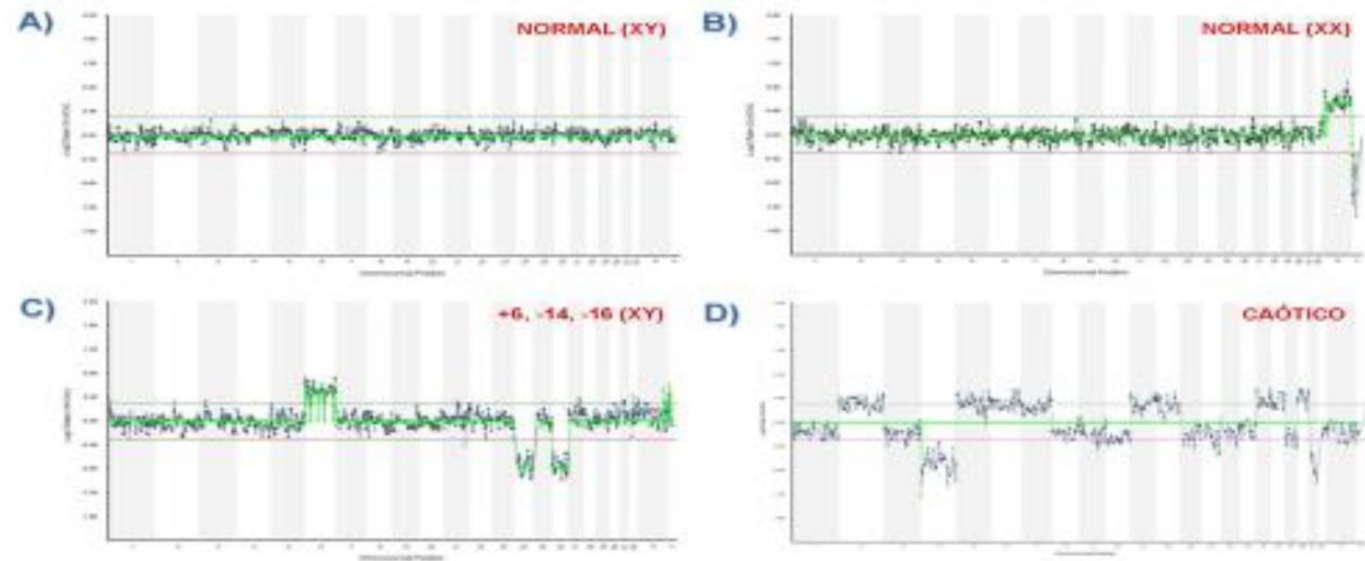
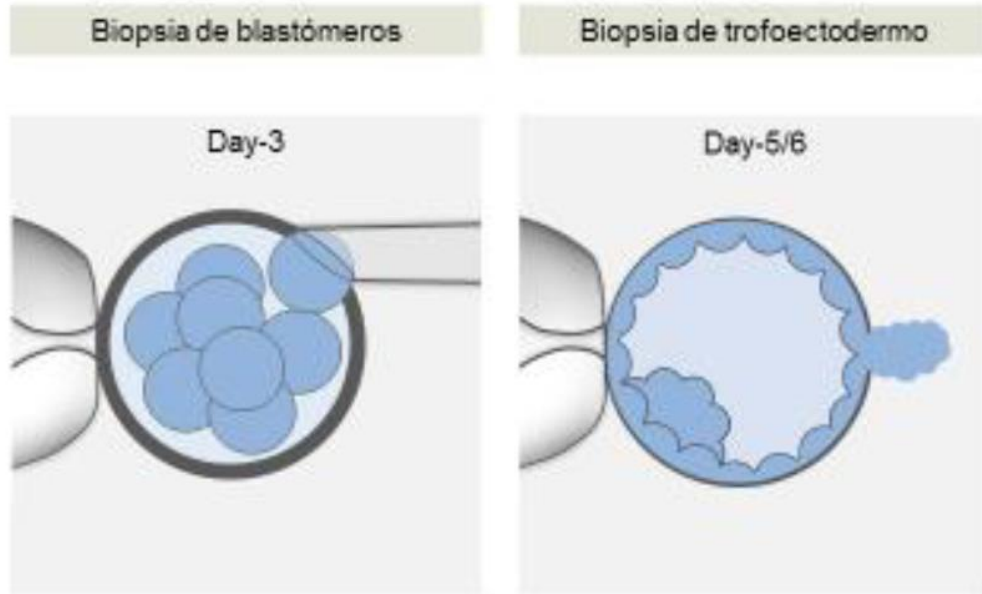


### ENFERMEDADES ENDOCRINAS INCLUIDAS

- Déficit 21 hidroxilasa forma clásica pierde sal (CYP21A2)
- Síndrome de insensibilidad a los andrógenos (AR)
- Síndrome de Smith Lemli Optiz (DHCR7)
- Déficit LCHAD (LCHAD)
- Algunos tipos de Bardet-Biedl
- Galactosemia

- Las MUTACIONES RECESIVAS pueden pasar desapercibidas durante generaciones
- Los portadores no tienen por qué padecer síntomas ni tener antecedentes familiares. NO DESCARTABLES MEDIANTE LA ANAMNESIS.
- Por lo tanto, lo más apropiado para detectar portadores es testarlos.

# PGS Diagnóstico Genético Preimplantacional para cribado de aneuploidías ( PGT)



## INDICACIONES

### Parejas con cariotipo alterado

- **Alteraciones de los cromosomas sexuales:** Sd. Turner (45x0)
- **Anomalías cromosómicas estructurales (PGT-SR):**  
translocaciones robertsonianas y recíprocas

### Parejas con cariotipo normal y riesgo de aneuploidías embrionarias (PGT-A)

- **Aborto de repetición:** > 2 abortos de causa no conocida
- **Fallo repetido de implantación:**  $\geq 3$  fallos previos FIV
- **Mujeres de edad avanzada** ( $\geq 38$  años)
- **Factor masculino** (criptozoospermia, FISH anormal)

# PGS Diagnóstico Genético Preimplantacional para cribado de aneuploidías (DGP / PGT)

## RESULTADOS

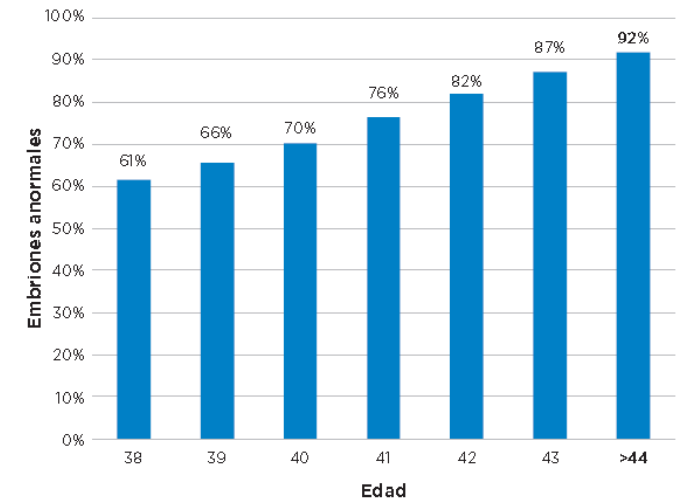
	TOTAL
Ciclos realizados (Transferencias)	3.210 (1901)
% Embriones anormales	67,6
Nº de embarazos	1232
% Embarazo por transferencia	64,8
% Implantación	53,1

### Grupo IVI 2016

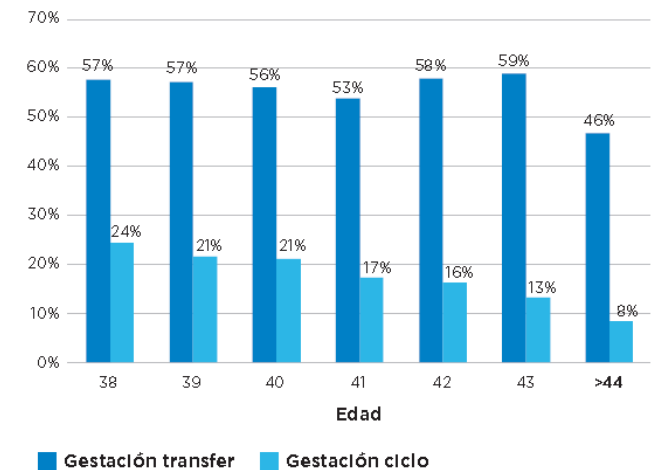
DGP: Tasas de embarazos			
	Embriones en fresco	Embriones congelados	TOTAL
% gestaciones por ciclos iniciados	17,9%	-	-
% gestaciones por punciones	21,5%	-	-
% gestaciones por descongelaciones	-	36,0%	-
% gestaciones por transferencias	45,9%	50,1%	47,1%

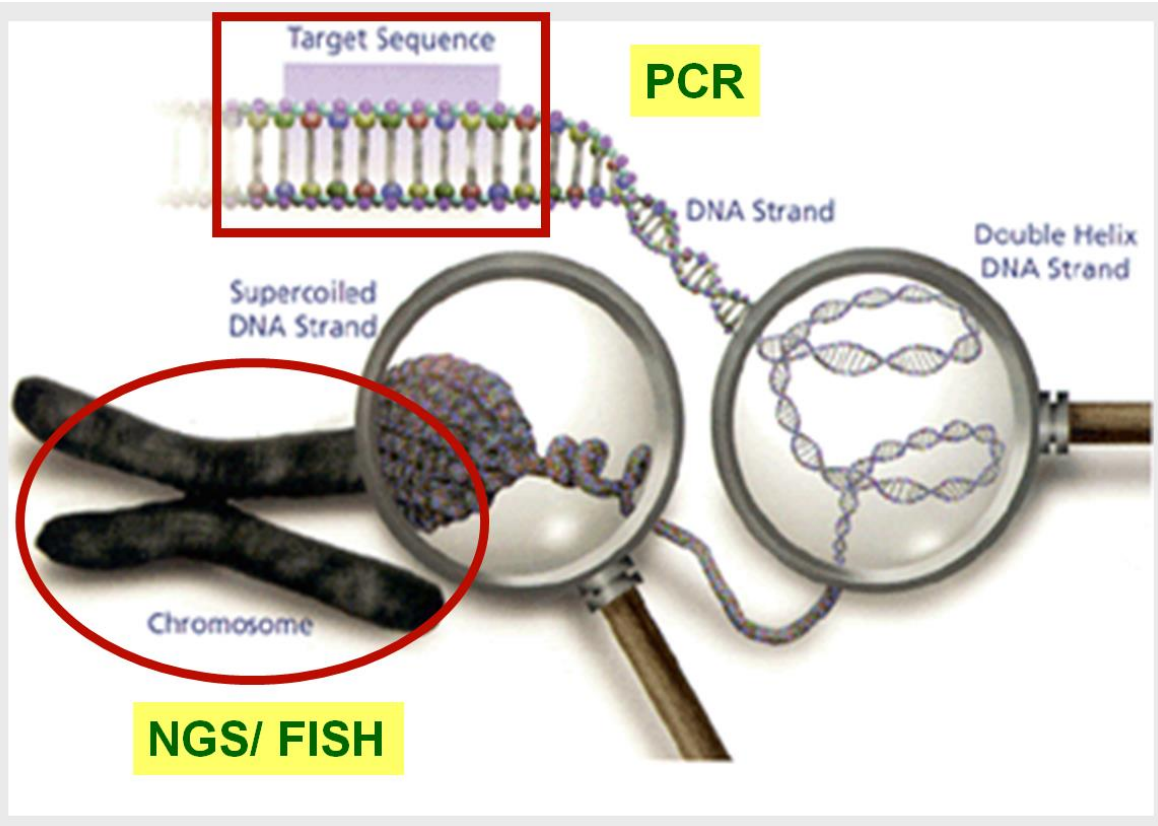
### Sociedad Española de Fertilidad (2014)

### Tasa Embriones Anormales Propios



### Resultados clínicos





## Casos de endocrinopatías realizados

- Acondroplasia (FGFR3)
- Déficit 21 hidroxilasa forma clásica pierde sal (CYP21A2)
- Síndrome de insensibilidad a los andrógenos (AR)
- Atrofia muscular espinal bulbar (Sd. De Kennedy) (AR)
- Adrenoleucodistrofia ligada a X (ABCD1)
- Von Hippel Lindau (VHL)
- Síndrome de Smith Lemli Optiz (DHCR7)
- Déficit LCHAD (LCHAD)



## INDICACION

- ✓ Un miembro de la pareja es portador de una mutación que predispone al desarrollo de
  - algún tipo de cáncer
  - produce una enfermedad de inicio en la vida adulta
- ✓ Opción alternativa al diagnóstico prenatal
- ✓ Necesita aprobación CNRHA
- ✓ Cánceres con componente endocrino analizados:
  - **Neoplasia múltiple endocrina tipo 1 y 2 (MEN1 y MEN2)**
  - **Síndrome de paraganglioma-feocromocitoma (SDHD, SDHB)**



## Oocyte cryopreservation: where are we now?

Catrin E. Argyle<sup>1</sup>, Joyce C. Harper<sup>2,\*</sup>, and Melanie C. Davies<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Institute for Women's Health, University College London, London, UK <sup>2</sup>Embryology, IVF and Reproductive Genetics Group, Institute for Women's Health, University College London, London, UK <sup>3</sup>University College London Hospitals NHS Foundation Trust, London, UK

\*Correspondence address. E mail: joyce.harper@ucl.ac.uk

Submitted on November 26, 2015; resubmitted on February 10, 2016; accepted on February 15, 2016

## INDICACIONES

- Oncológica
- Patología médica no oncológica
- Requerimiento de fármacos gonadotóxicos
- Riesgo de menopausia precoz
- Ausencia de espermatozoides
- Problemas éticos y legales congelación embriones
- Ovodonación

## PRESERVACION SOCIAL

- Facilitaría decidir cuándo y con quién ser madre
- Indicación aceptada ESHRE 2012
- Motivo
  - 65% seguro contra futura infertilidad
  - 49% tiempo para encontrar pareja
- Tasa de gestación depende edad vitrificación
- N° mínimo recomendado 8-10 MII
- 6% han utilizado ovocitos vitrificados



## Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation

Ana Cobo, Ph.D.,<sup>a</sup> Juan A. García-Velasco, M.D.,<sup>b</sup> Aila Coello, Ph.D.,<sup>a</sup> Javier Domingo, M.D.,<sup>c</sup> Antonio Pellicer, M.D.,<sup>d</sup> and José Remohí, M.D.<sup>a</sup>

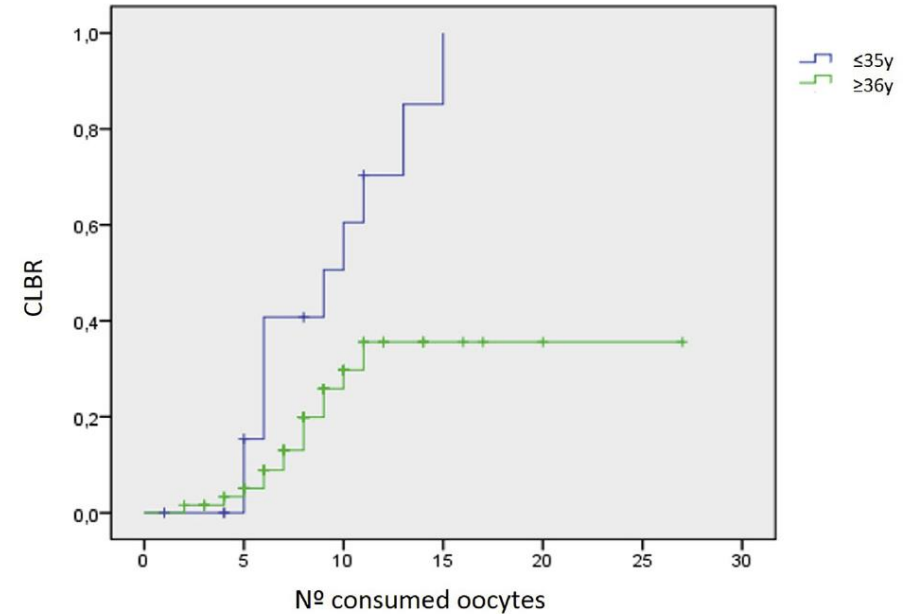
<sup>a</sup> IVI-Valencia, Institut Universitari IVI, Valencia; <sup>b</sup> IVI-Madrid, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid; <sup>c</sup> IVI-Las Palmas, Las Palmas; and <sup>d</sup> IVI Foundation, Hospital Universitari i Politécnic La Fe, Valencia, Spain

Fertility and Sterility® Vol. 105, No. 3, March 2016 0015-0282

- ✓ 1468 pacientes
- ✓ 9.3 % han utilizado ovocitos vitrificados
- ✓ Tasa supervivencia

≤ 35 y	36-38	>38 y
95.2%	91.5%	83.5%

CLBR according to age (≤35 vs ≥36) and N° oocytes consumed



≤35 years old		≥36 years old	
N°oocytes	CLBR (IC95%)	N°oocytes	CLBR (95% CI)
5	15,4 (-4.2-35.0)	5	5,1 (-0.6-10.7)
8	40,8 (13.2-68.4)	8	19,9 (8.7-31.1)
9	50,6 (31.6-79.6)	9	25,8 (12.7-38.9)
10	60,5 (34.5-89.5)	10	29,7 (15.2-34.2)
15	85,2 (60.5-100)	11	35,6 (18.4-52.8)

## MUJER

- Agentes citotóxicos y radioterapia afectan a la fertilidad [Knopman et al., 2010; Fleischer et al., 2011](#)
- Incremento supervivencia tras tratamiento oncológico: incremento demanda PF
- Preferible **vitrificación óvulos** a embriones (riesgo separación pareja o mujeres jóvenes)
- Técnica establecida y RNV [Martinez et al., 2004; Kim et al., 2011; Garcia-Velasco et al., 2013](#)
- Escasa demora hasta inicio tratamiento quimioterápico
- Alternativa: **congelación corteza ovárica**
  - Requiere cirugía
  - Riesgo reintroducción cáncer [Hoekman et al., 2015](#)
  - Menor experiencia [Donnez and Dolmans, 2015](#)

## VARON

Congelación de semen y prepuberal congelación tejido testicular (experimental aún) [De Vento et., 2018](#)

## MUJER

2005- 2015:  
 1024 pacientes vitrificación ovocitaria  
 800 pacientes congelación corteza ovárica

GRATUITA

**Oocyte vitrification versus ovarian cortex transplantation in fertility preservation for adult women undergoing gonadotoxic treatments: a prospective cohort study**

Fertility results after use of vitrified oocytes or cryopreserved ovarian tissue.

	Breast			Hodgkin lymphoma			Non-Hodgkin lymphoma			Other conditions			All		
	OV (n = 38)	OCT (n = 31)	P	OV (n = 2)	OCT (n = 9)	P	OV (n = 3)	OCT (n = 0)	P	OV (n = 6)	OCT (n = 4)	P	OV (n = 49)	OCT (n = 44)	P
Status of patient at reimplantation			NS			NS			-			NS			.04
Amenorrhea >1 year	5 (13.2)	11 (35.5)		1 (50.0)	7 (77.8)		1 (33.3)			2 (33.3)	2 (50.0)		9 (18.4)	20 (45.4)	
POI without amenorrhea	30 (78.9)	19 (61.3)		0 (0)	2 (22.2)		2 (66.7)			2 (33.3)	0 (0)		34 (69.4)	21 (47.8)	
Regular menstruations	3 (7.9)	1 (3.2)		1 (50.0)	0 (0)		0 (0)			2 (33.3)	2 (50.0)		6 (12.3)	3 (6.8)	
Age at retrieval, y	35.5 (3.1)	35.8 (3.3)	NS	32.5 (4.9)	27.1 (3.7)	NS	34.5 (2.1)		-	34.2 (3.7)	29.5 (0.2)	NS	35.2 (3.1)	34.3 (7.2)	NS
Age at reimplantation, y	40.0 (3.3)	41.0 (2.4)	NS	33.5 (3.5)	33.8 (3.1)	NS	39.0 (1.0)		-	37.0 (4.2)	32.9 (1.7)	NS	39.0 (3.8)	38.9 (4.1)	NS
AMH before reimplantation, pM	0 [0-1.33]	0 [0-0]	NS	2.1 [0-4.2]	0 [0-1.00]	NS	0 [0-0]		-	0 [0-1.26]	0.37 [0-1.47]	NS	0 [0-1.29]	0 [0-0.30]	NS
No. of pregnant patients	13 (34.2)	5 (16.1)	NS	1 (50.0)	5 (55.5)	NS	2 (66.7)	0	NS	4 (66.7)	2 (50.0)	NS	20 (40.8)	12 (27.3)	NS
No. of patients with live births	11 (28.9)	2 (6.4)	NS	1 (50.0)	4 (44.4)	NS	2 (66.7)	0	NS	2 (33.3)	2 (50.0)	NS	16 (32.6)	8 (18.2)	NS

Note: Values of quantitative variables are shown as mean (standard deviation) or median [interquartile range]; values of categorical variables are shown as n (%). AMH = antimüllerian hormone; BMI = body mass index; FP = fertility preservation; NS = not significant; OCT = ovarian cortex cryopreservation and transplantation; OV = oocyte vitrification; POI = premature ovarian insufficiency.  
 \*Includes the following cancers: two endometrium, one rectum, one myeloma, one sarcoma, one acute myeloid leukemia.  
 †Includes the following cancers: two rectum, one medulloblastoma, one persistent trophoblastic disease.

Díaz-García. Fertility after oocyte vitrification and ovarian transplantation. *Fertil Steril* 2017.

# RECEPTIVIDAD ENDOMETRIAL: ERA

## GENETICS

### A genomic diagnostic tool for human endometrial receptivity based on the transcriptomic signature

Patricia Díaz-Gimeno, Ph.D.,<sup>1,2,3</sup> José A. Horcajadas, Ph.D.,<sup>2</sup> José A. Martínez-Conejero, Ph.D.,<sup>2</sup> Francisco J. Esteban, Ph.D.,<sup>3</sup> Pilar Alamá, M.D.,<sup>3,4</sup> Antonio Pellicer, M.D.,<sup>3,5</sup> and Carlos Simón, M.D.,<sup>3,6,7</sup>

<sup>1</sup> Fundación IVI-Instituto Universitario IVI, University of Valencia, Valencia; <sup>2</sup> Instituto de Investigación, Sanitaria del Hospital Clínico de Valencia, Valencia University, Valencia; <sup>3</sup> iGenomix, Valencia; <sup>4</sup> Department of Experimental Biology, University of Jaén, Jaén; and <sup>5</sup> Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia, Spain

**Objective:** To create a genomic tool composed of a customized microarray and a bioinformatic predictor for endometrial dating and to detect pathologies of endometrial origin. To define the transcriptomic signature of human endometrial receptivity.

**Design:** Two cohorts of endometrial samples along the menstrual cycle were used: one to select the genes to be included in the customized microarray (endometrial receptivity array [ERA]), and the other to be analyzed by ERA to train the predictor for endometrial dating and to define the transcriptomic signature. A third cohort including pathological endometrial samples was used to train the predictor for pathological classification.

**Setting:** Healthy ovocyte donors and patients.

**Patient(s):** Healthy fertile women (88) and women with implantation failure (5) or hydatidiform mole (2).

**Intervention(s):** Human endometrial biopsies.

**Main Outcome Measure(s):** The gene expression of endometrial biopsies.

**Result(s):** The ERA included 238 selected genes. The transcriptomic signature was defined by 134 genes. The predictor showed a specificity of 0.8857 and sensitivity of 0.99758 for endometrial dating, and a specificity of 0.1571 and a sensitivity of 0.995 for the pathological classification.

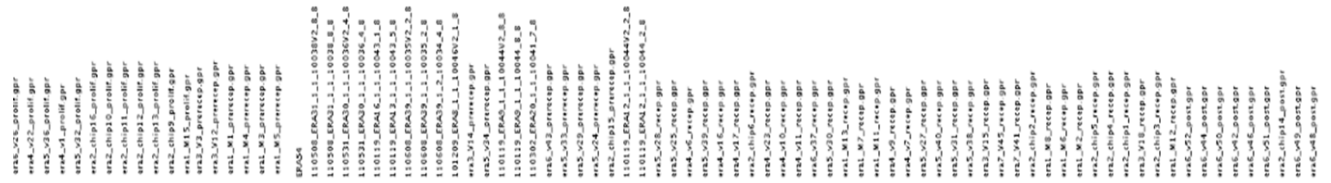
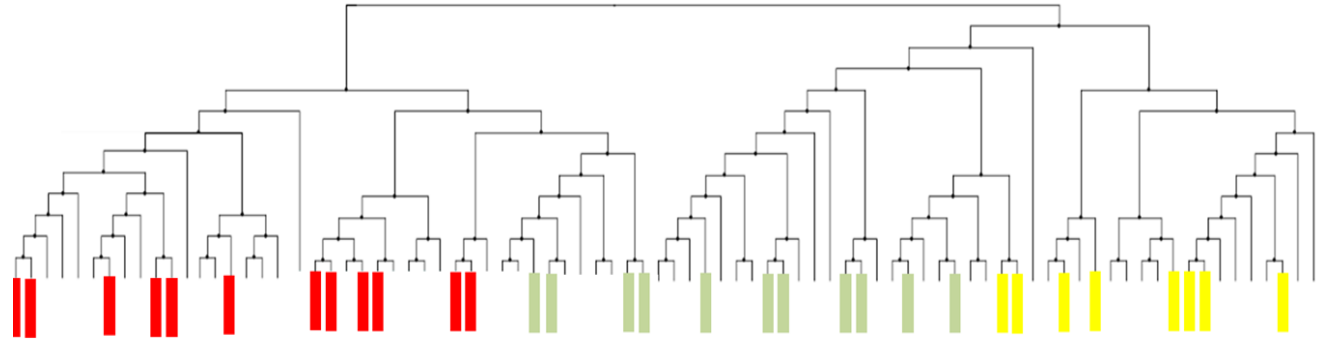
**Conclusion(s):** This diagnostic tool can be used clinically in reproductive medicine and gynecology. The transcriptomic signature is a potential endometrial receptivity biomarkers cluster. (Fert Steril® 2011;95:50–60. ©2011 by American Society for Reproductive Medicine.)

**Key Words:** Endometrial receptivity, endometrial dating, microarray, transcriptomic signature, predictor, diagnostic tool

Fertility and Sterility® Vol. 95, No. 1, January 2011  
Copyright ©2011 American Society for Reproductive Medicine, Published by Elsevier Inc.

0015-0282/\$36.00  
doi:10.1016/j.fertnstert.2010.04.063

## El predictor clasifica el status de receptividad molecular del endometrio



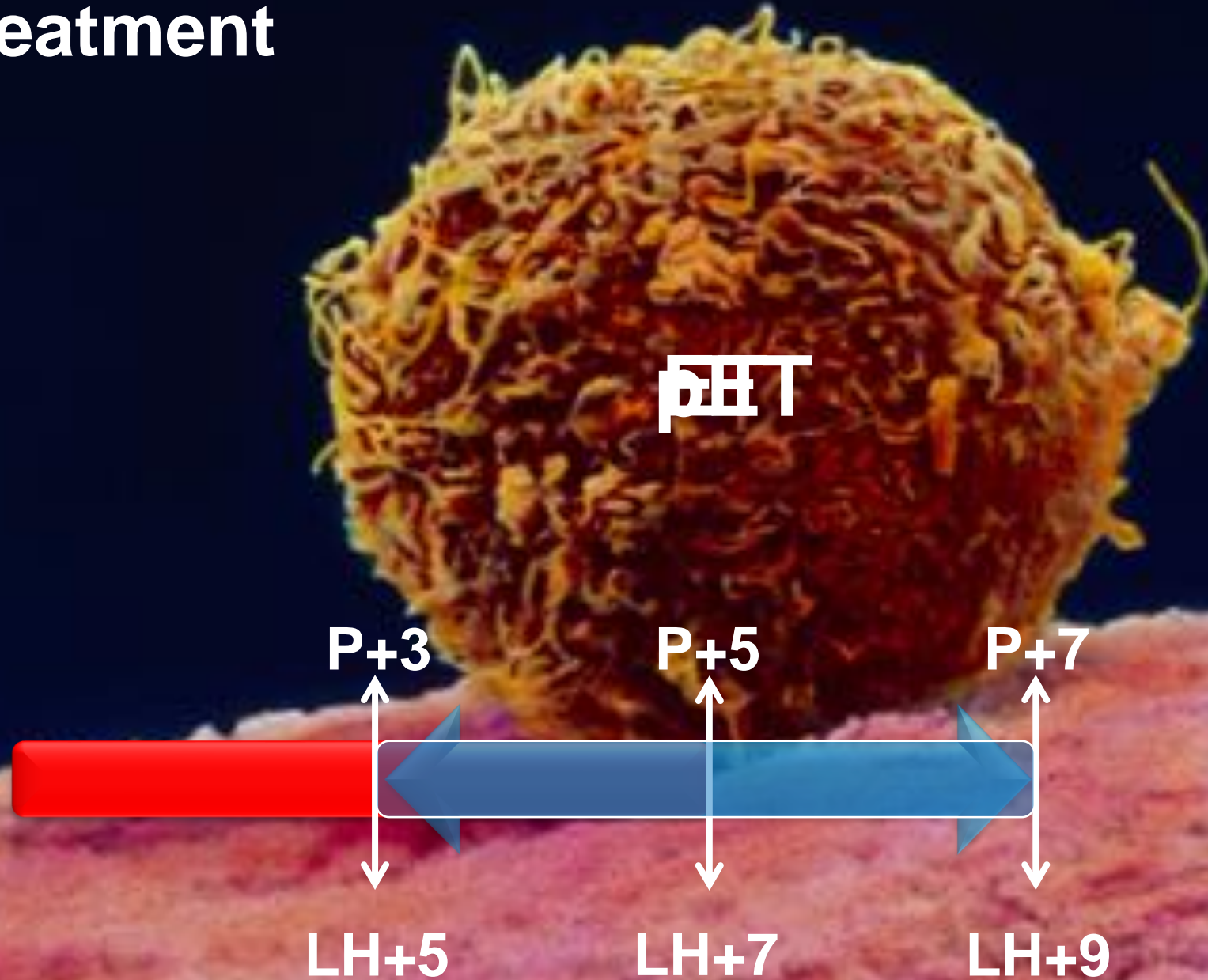
Pre-Receptive

Receptive

Post-Receptive

<p><b>GENETICS</b></p> <p><b>A genomic diagnostic tool to receptivity based on the transcriptomic signature</b></p> <p>Patricia Díaz-Gimeno, Ph.D.,<sup>1,2,3</sup> José A. Horcajadas, Ph.D.,<sup>2</sup> Francisco J. Esteban, Ph.D.,<sup>3</sup> Pilar Alamá, M.D.,<sup>3,4</sup> Antonio Pellicer, M.D.,<sup>3,5</sup> and Carlos Simón, M.D.,<sup>3,6,7</sup></p> <p><b>Objective:</b> To create a genomic tool composed of a customized microarray and a bioinformatic predictor for endometrial dating and to detect pathologies of endometrial origin.</p>	<p><b>Fertil Steril. 2013</b></p> <p><b>The accuracy and reproducibility of the endometrial receptivity array (ERA) compared with histology as a method for endometrial receptivity</b></p> <p>Patricia Díaz-Gimeno, Ph.D.,<sup>1,2,3</sup> José A. Horcajadas, Ph.D.,<sup>2</sup> Francisco J. Esteban, Ph.D.,<sup>3</sup> Pilar Alamá, M.D.,<sup>3,4</sup> Antonio Pellicer, M.D.,<sup>3,5</sup> and Carlos Simón, M.D.,<sup>3,6,7</sup></p> <p><b>Objective:</b> To create a genomic tool composed of a customized microarray and a bioinformatic predictor for endometrial dating and to detect pathologies of endometrial origin.</p>	<p><b>Fertil Steril. 2014</b></p> <p><b>The endometrial receptivity array (ERA) compared with histology as a method for endometrial receptivity</b></p> <p>Patricia Díaz-Gimeno, Ph.D.,<sup>1,2,3</sup> José A. Horcajadas, Ph.D.,<sup>2</sup> Francisco J. Esteban, Ph.D.,<sup>3</sup> Pilar Alamá, M.D.,<sup>3,4</sup> Antonio Pellicer, M.D.,<sup>3,5</sup> and Carlos Simón, M.D.,<sup>3,6,7</sup></p> <p><b>Objective:</b> To create a genomic tool composed of a customized microarray and a bioinformatic predictor for endometrial dating and to detect pathologies of endometrial origin.</p>
<p><b>Fertil Steril. 2014</b></p> <p><b>Impact of final oocyte maturation using gonadotropin-releasing hormone agonist triggering and different luteal support protocols endometrial gene expression</b></p> <p>Alfonso Bermejo, M.D.,<sup>1</sup> María García-Velasco, M.D.,<sup>1</sup> David Blesa, Ph.D.,<sup>1</sup> Carlos Simón, M.D.,<sup>1</sup> Antonio Pellicer, M.D.,<sup>1</sup> and Juan García-Velasco, M.D.,<sup>1,2</sup></p> <p><b>Objective:</b> To use microarray technology to analyze endometrial gene expression after gonadotropin-releasing hormone agonist triggering with different protocols of luteal support to compare with results obtained after a standard luteal support protocol.</p>	<p><b>Hum Reprod. 2014</b></p> <p><b>Deciphering the proteomic signature of human endometrial receptivity</b></p> <p>Tamara Garrido-Gómez,<sup>1,2</sup> Alicia Quintero,<sup>1</sup> Oreto Antúnez,<sup>1</sup> Patricia Díaz-Gimeno,<sup>1</sup> Juan Belver,<sup>1</sup> Carlos Simón,<sup>1,2,3</sup> and Francisco Dominguez,<sup>1,2,3</sup></p> <p><b>Objective:</b> To define the proteomic signature of human endometrial receptivity.</p>	<p><b>Hum Reprod. 2014</b></p> <p><b>The impact of using the combined oral contraceptive pill for cycle scheduling on gene expression related to endometrial receptivity</b></p> <p>Alfonso Bermejo,<sup>1</sup> Carlos Iglesias,<sup>1</sup> María Ruiz-Alonso,<sup>1</sup> David Blesa,<sup>1</sup> Carlos Simón,<sup>1</sup> Antonio Pellicer,<sup>1</sup> and Juan García-Velasco,<sup>1,2</sup></p> <p><b>Objective:</b> To evaluate the impact of using the combined oral contraceptive pill for cycle scheduling on gene expression related to endometrial receptivity.</p>

# Personalized embryo transfer (pET) as a treatment





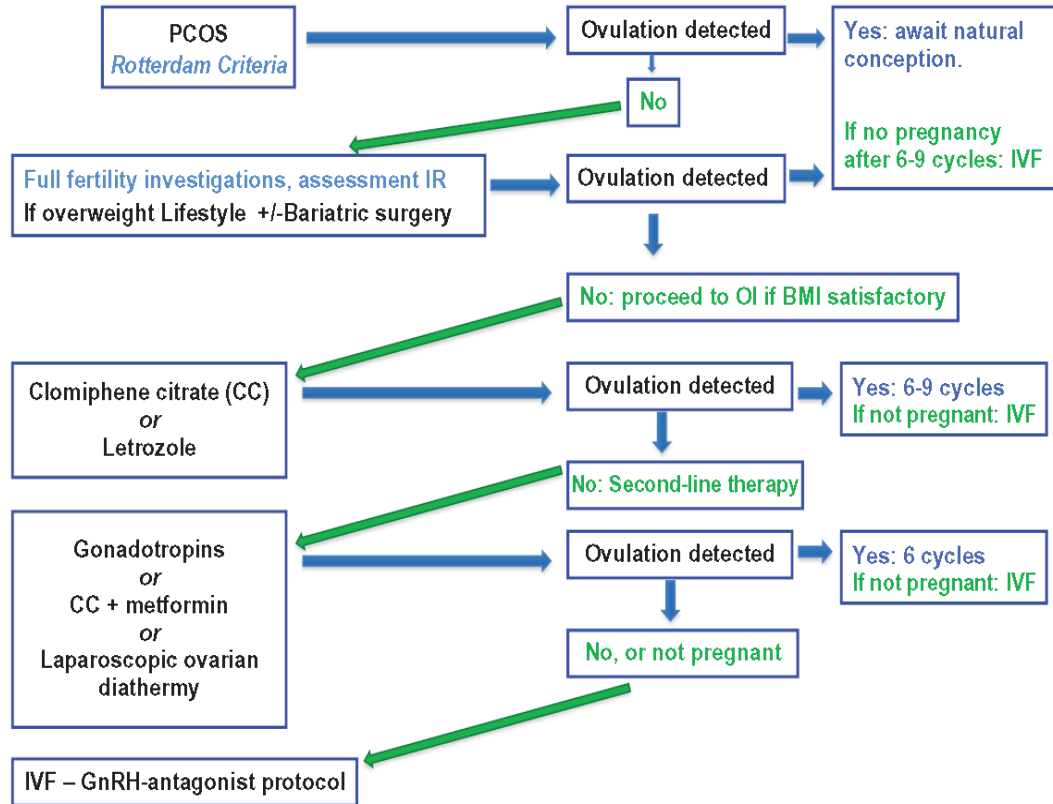
**1) Síndrome ovario poliquístico (SOP).**

**2) Obesidad**



# TRATAMIENTO INFERTILIDAD SOP

## Consensus Algorithm for OI in PCOS



*Global WHO Guidance for OI in women with PCOS*

## MODIFICACION ESTILO DE VIDA: TTO de elección

- 3-6 meses
- Perdida peso 5-7% : - regula ciclo  
- mejora fertilidad  
- ↓ insulina y testosterona

## • Puede asociarse:

- Metformina
- Inositol

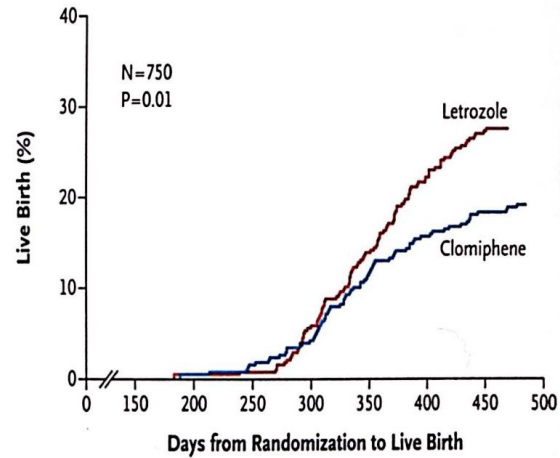
[Cochrane Database Syst Rev. 2017](#)

## INFERTILIDAD ANOVULATORIA:

- 1ª LINEA Inducción ovulación (IO): Letrozol o CC
- 2ª LINEA (fallo IO o resistencia a CC):
  - Gonadotropinas
  - FIV
  - Laparoscopia (drilling ovárico)

# TRATAMIENTO INFERTILIDAD SOP

A All Patients



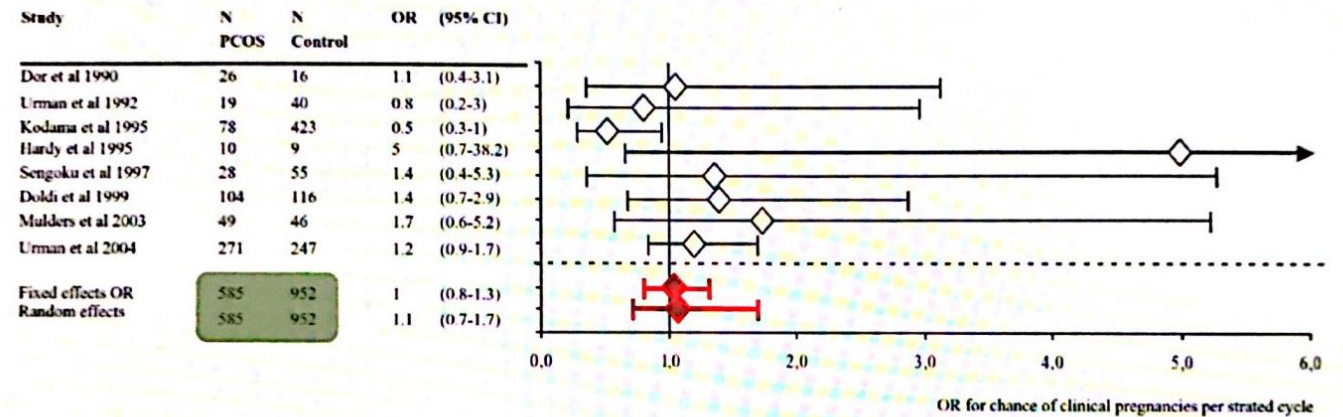
Amer et al., Hum Reprod 2017

Table II Results (per-protocol) comparing treatment with clomifene and low-dose FSH.

	CC	FSH	P-value
Number of patients randomized	143	159	
Number of patients per protocol	123	132	
Cycles	310	288	
Clinical pregnancies (per patient)	54 (44%)	76 (58%)	0.03
Ongoing pregnancies (per patient)	48 (39%)	68 (52%)	0.04
Clinical pregnancies (per cycle)	54 (17.4%)	76 (26.4%)	0.008
Ectopic pregnancies	1	1	
Miscarriage rate per pregnancy*	5 (9.2%)	7 (9.2%)	
Multiple pregnancies (twins only)	0	2 (3.4%)	
Cumulative pregnancy rate			
Cycle 1	12.9%	25.6%	
Cycle 2	29.3%	44.8%	
Cycle 3	41.2%	52.1%	0.02

Homburg et al., Hum Reprod 2012

## Meta analysis on IVF outcome in women with PCOS (Heijnen et al., Human Reprod Update 2006)



## Global WHO Guidance for OI in women with PCOS

FIV indicado en caso:

- fallo inducción ovulación
- factores asociados (masculino, tubárico, etc.)

# TRATAMIENTO INFERTILIDAD SOP

## FARMACOS ADYUVANTES

### METFORMINA

#### INDUCCION DE LA OVULACION

- Metformina vs placebo: no evidencia mejoría tasa gestación o nacido vivo.
- Metformina vs CC: Metformina menos eficaz en inducción ovulación, tasa gestación y nacido vivo. **(ASRM 2017)**
  - Obesas: menos eficaz en inducción ovulación, pero más eficaz tasa gestación y nacido vivo.
  - Delgadas: menos eficaz en inducción ovulación, tasa gestación y nacido vivo. **(Cochrane 2017)**
- Metformina + CC vs CC en resistencia a CC: superior en tasa ovulación y gestación, pero no nacido vivo
- Metformina 3 meses previos a empleo fármacos para IO mejora tasa nacido vivo
- No hay evidencia para mantener Metformina durante toda la gestación a fin de reducir el riesgo de aborto.

#### GONADOTROPINAS EN IO o IA

Metformina + Gonadotropinas vs gonadotropinas: mejora tasa de nacido vivo.

#### FIV

- El empleo de metformina previo o durante el ciclo de FIV se asocia a un incremento en la tasa de gestación, pero no de RNV, y a un descenso de SHO.

## FARMACOS ADYUVANTES

### INOSITOL

#### INDUCCION DE LA OVULACION

- No existen datos que avalen su uso como tratamiento de las pacientes PCO con anovulación

#### FIV

- Inositol no existe evidencia suficiente sobre el efecto beneficioso sobre la implantación, gestación o tasa de nacido vivo

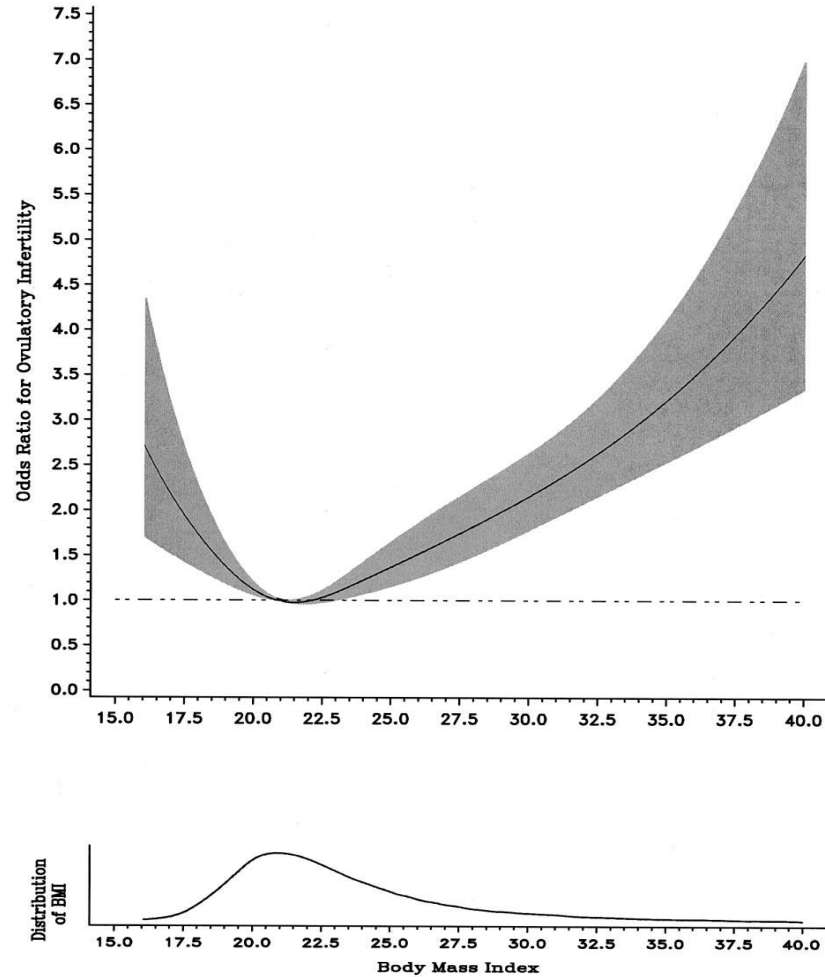
Morley et al., [Cochrane Database Syst Rev. 2017](#) ; M Mendoza et al., [RBM Online 2017](#); Balen et al., [Hum Reprod Up 2016](#); Garg et al, [Int J Endocrinol 2016](#)

### VITAMINA D

- Alta prevalencia de déficit de vitamina D en las pacientes PCO
- No hay evidencia que suplementación con Vit D mejore alteraciones metabólicas y hormonales del SOP
- Podría mejorar la foliculogenesis vía normalización de la AMH.

# OBESIDAD FEMENINA Y REPRODUCCION

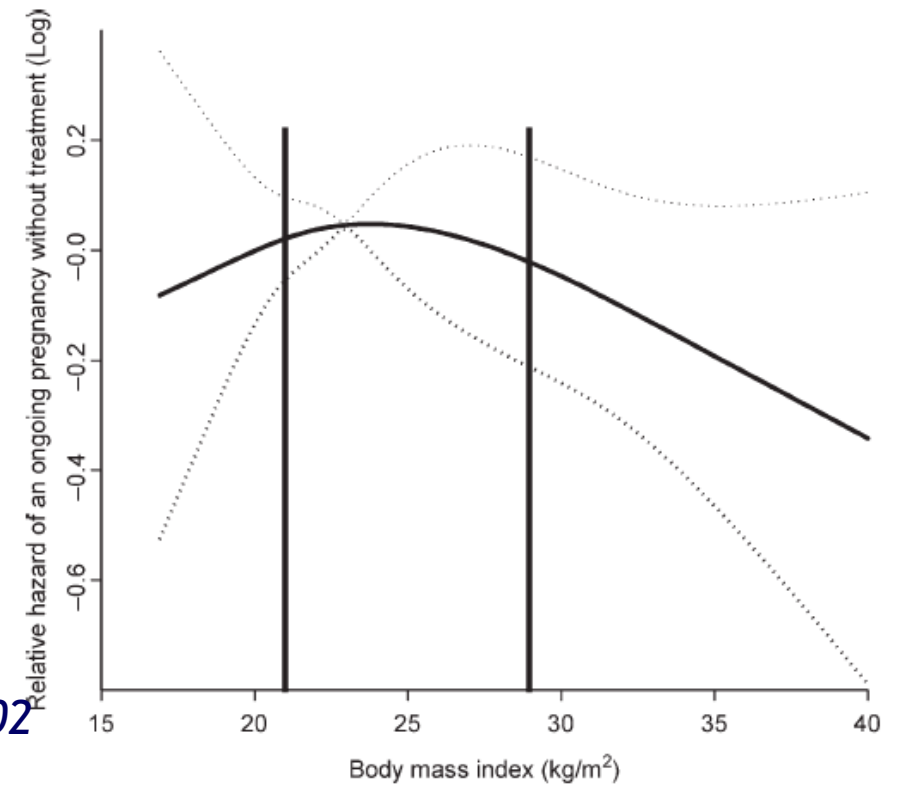
## Infertilidad en obesidad asociada disfunción ovulatoria



*Rich-Edwards et al, 2002*

## Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women

Human Reproduction Vol.23, No.2 pp. 324–328, 2008



# OBESIDAD MASCULINA Y SUBFERTILIDAD

OR infertilidad: 1.20 / 1.36 (♂ sobrepeso/obesidad)

26.303 gestaciones planificadas

Nguyen et al, 2007

**Table 1.** Odds ratios (ORs) for subfecundity (time to pregnancy of > 12 months) according to categories of men's and women's BMI

Women's BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Men's BMI (kg/m <sup>2</sup> )				Women <sup>a</sup> OR (95% CI)
	<18.50 OR (95% CI)	18.50–24.99 OR (95% CI)	25.00–29.99 OR (95% CI)	≥30 OR (95% CI)	
<18.50	N/A	1.00 (0.82–1.22)	1.20 (0.94–1.53)	1.95 (1.06–3.58)	1.02 (0.88 to 1.18)
18.50–24.99	0.69 (0.34–1.38)	1.00 (Reference group)	1.18 (1.10–1.27)	1.53 (1.32–1.77)	1.00
25.00–29.99	1.63 (0.67–4.01)	1.36 (1.23–1.50)	1.41 (1.28–1.56)	1.79 (1.49–2.14)	1.27 (1.18–1.36)
≥30	3.79 (1.48–9.74)	1.74 (1.51–2.02)	2.07 (1.82–2.36)	2.74 (2.27–3.30)	1.78 (1.63–1.95)
Men <sup>b</sup>	0.97 (0.61–1.54)	1.00	1.15 (1.09–1.22)	1.49 (1.34–1.64)	—

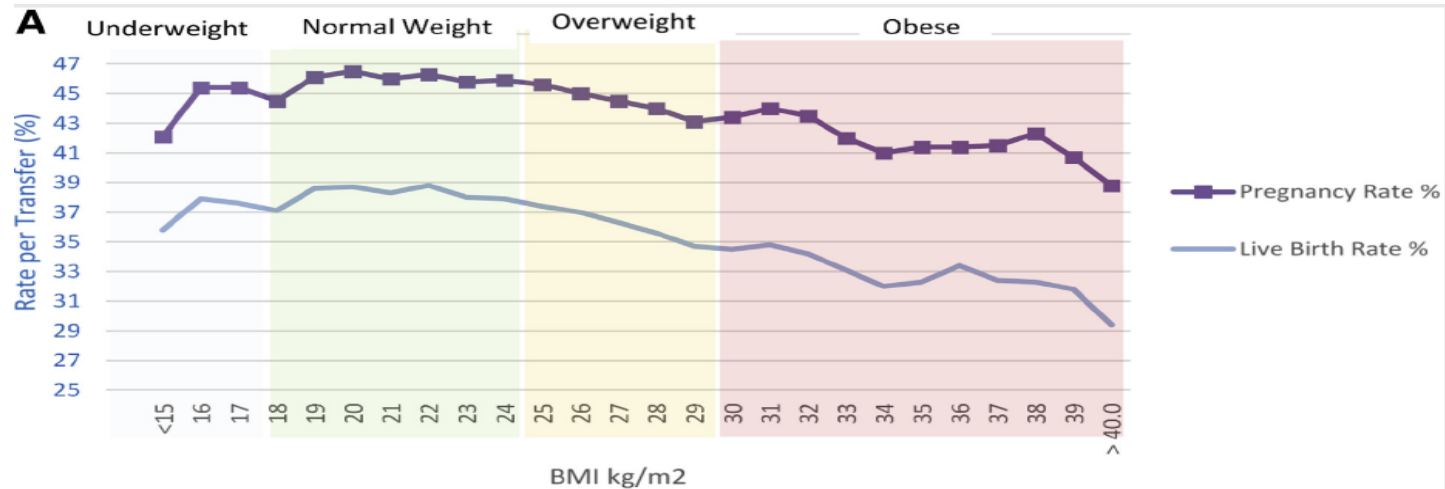
**Table III** Couples' anthropometric measurements and FOR, LIFE Study.

Male BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Female BMI (kg/m <sup>2</sup> )		
	<25	25 to <35	≥35
Unadjusted	FOR (95% CI)	FOR (95% CI)	FOR (95% CI)
<25	Referent	0.39 (0.20, 0.76)	0.81 (0.26, 2.48)
25 to <35	0.89 (0.61, 1.31)	0.72 (0.49, 1.07)	0.77 (0.45, 1.32)
≥35	0.77 (0.38, 1.54)	0.99 (0.58, 1.71)	0.45 (0.23, 0.89)
Adjusted*	FOR (95% CI)	FOR (95% CI)	FOR (95% CI)
<25	Referent*	0.46 (0.23, 0.95)	1.29 (0.41, 4.11)
25 to <35	0.90 (0.61, 1.34)	0.83 (0.55, 1.26)	0.93 (0.53, 1.63)
≥35	0.83 (0.39, 1.76)	1.17 (0.66, 2.05)	0.46 (0.21, 1.00)
Adjusted†	FOR (95% CI)	FOR (95% CI)	FOR (95% CI)
<25	Referent†	0.50 (0.24, 1.05)	0.91 (0.25, 3.37)
25 to <35	0.80 (0.52, 1.22)	0.80 (0.51, 1.25)	1.01 (0.55, 1.85)
≥35	0.67 (0.29, 1.51)	1.37 (0.74, 2.54)	0.41 (0.17, 0.98)

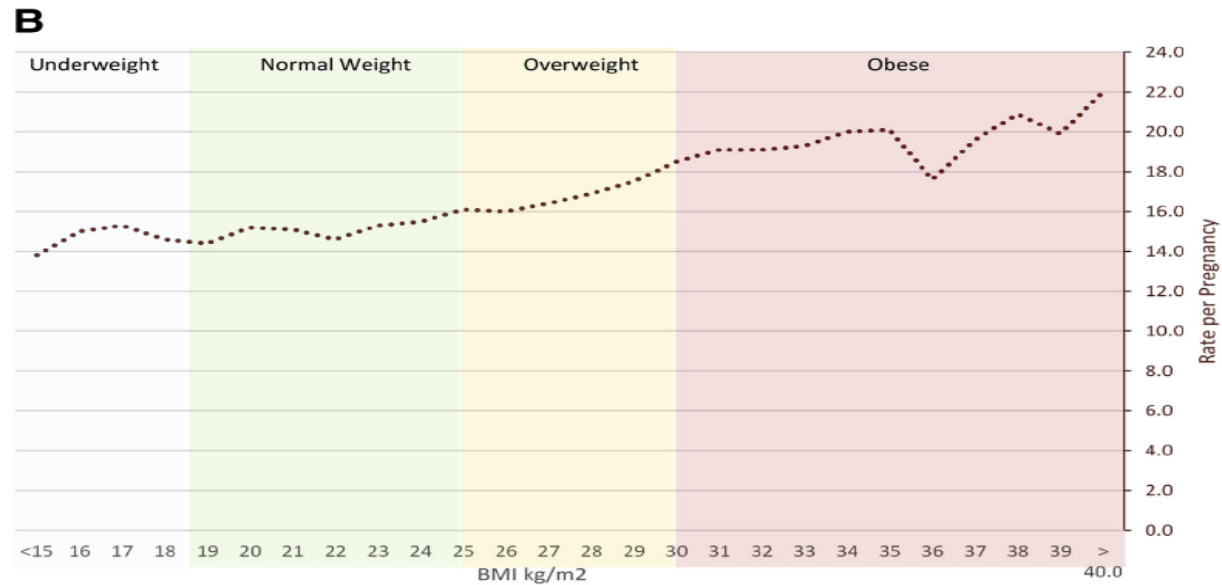
Ramlau-Hansen et al, HR 2007; 64.167 gestaciones, retrospectivo

Sunduram et al, HR 2017; 501 parejas intentando gestar, prospectivo

# OBESIDAD FEMENINA Y FIV/ICSI



$p < 0.0001$  for both pregnancy and live birth trends



$p < 0.0001$  for miscarriage trend

494.097 ciclos de FIV  
 Óvulos propios en fresco  
 2008-2013 USA  
 Registro NASS

*Kawwass et al, F & S, 2016*

## Pregnancy outcomes decline with increasing recipient body mass index: an analysis of 22,317 fresh donor/recipient cycles from the 2008–2010 Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcome Reporting System registry

**TABLE 2**

Results for donor/recipient cycles by recipient BMI category.

Characteristic	< 18.5	18.5–24.9	25–29.9	30–34.9	35–39.9	40–44.9	45–49.9	> 50	Combined BMI > 40
No. of patients	637	13,058	5,394	2,016	823	280	77	32	389
Implantation rate, %	49.3	49.3	47.9	42.6	45.6	40.9	39.3	39.7	40.7
Embryos transferred	1.9	2.0	2.0	2.1	2.0	2.1	2.2	2.0	2.1
Mean fetal heartbeats	0.92	0.93	0.92	0.84	0.89	0.80	0.84	0.79	0.81
Adj OR <sup>a</sup>	0.99 (0.96, 1.03)	REF	0.99 (0.98, 1.01)	0.95 (0.92, 0.97)	0.98 (0.95, 1.02)	0.94 (0.89, 1.00)	0.95 (0.86, 1.05)	0.86 (0.74, 1.02)	0.94 (.89, 0.99)
P value <sup>b</sup>	.71		.33	<.001	.28	.06	.30	.08	.010
Clinical pregnancy rate, %	59.7	59.6	57.7	53.6	56.9	52.9	48	53.1	52.1
Adj OR	1.00 (0.82, 1.22)	REF	0.93 (0.86, 1.01)	0.78 (0.69, 0.87)	0.88 (0.74, 1.04)	0.83 (0.63, 1.09)	0.65 (0.40, 1.06)	0.46 (0.21, 0.99)	0.74 (0.59, 0.94)
P value	.99		.08	<.001	.14	.19	.08	.047	.013
Pregnancy loss rate, %	8.5	8.6	10.2	11.2	12.3	15.9	8.3	7.1	13.5
Adj OR	0.92 (0.59, 1.40)	REF	1.18 (1.00, 1.39)	1.25 (0.99, 1.58)	1.30 (0.92, 1.83)	1.95 (1.17, 3.25)	0.95 (0.29, 3.11)	1.19 (0.15, 9.50)	1.67 (1.05, 2.63)
P value	.68		.04	.06	.14	.01	.93	.87	.03
Live birth rate, %	51.2	51.4	48.6	43.9	46.7	40.0	42.9	40.6	40.7
Adj OR	1.03 (0.86, 1.24)	REF	0.90 (0.83, 0.97)	0.75 (0.67, 0.84)	0.87 (0.73, 1.03)	0.65 (0.49, 0.85)	0.74 (0.46, 1.21)	0.41 (0.18, 0.93)	0.64 (0.51, 0.81)
P value	.75		.005	<.001	.10	.002	.23	.03	<.001



## Paternal obesity negatively affects male fertility and assisted reproduction outcomes: a systematic review and meta-analysis

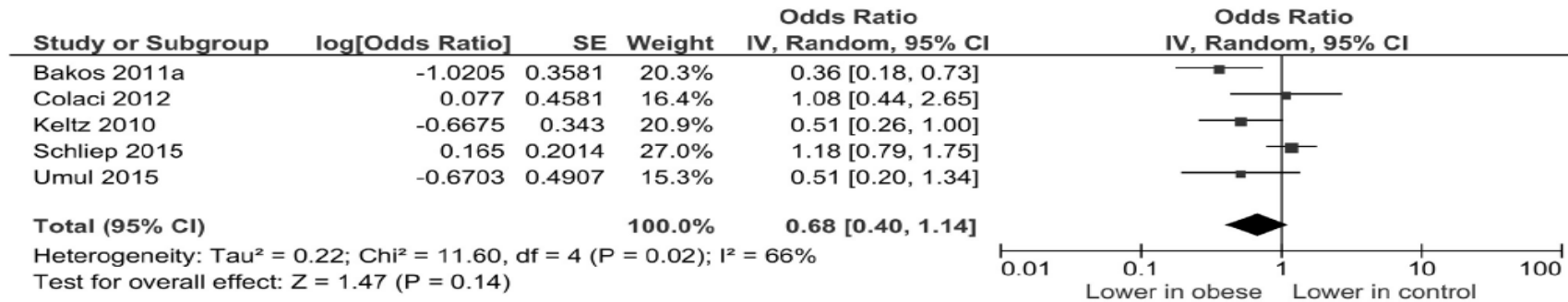


Figure 2 Meta-analysis of the effect of obesity on the likelihood of clinical pregnancy from ART.

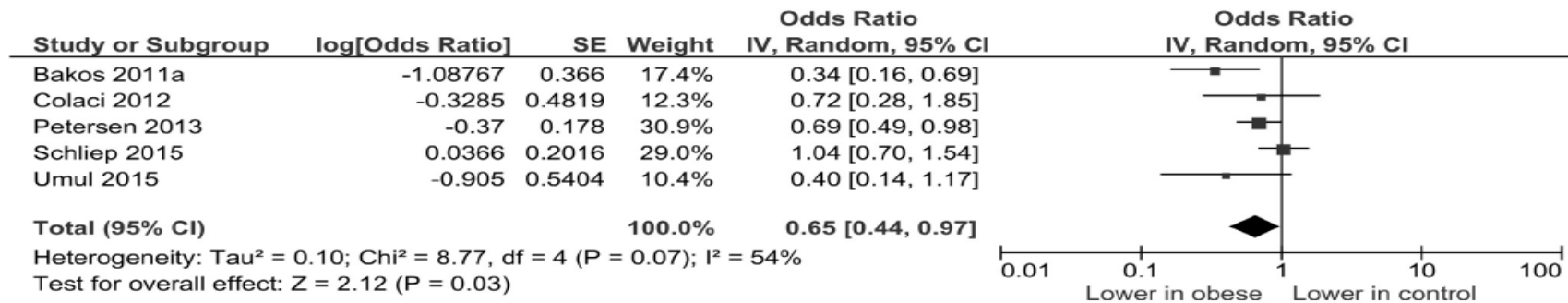


Figure 3 Meta-analysis of the effect of obesity on the likelihood of live birth from ART.

# OBESIDAD CAUSA ESTERILIDAD

## FEMENINA



- No alteración calidad embrionaria

*Colaci et al F&S 2012*

- No alteración tasa fecundación  
fragmentación  
nº blastomeras

*Bellver et al F&S 2010*

- No alteración morfocinética embrionaria

*Bellver et al HR 2015*

- *Alteración en metabolomica embrionaria*

*Bellver et al F&S 2015*

- *Alteración en receptividad endometrial*

*Comstock et al F&S 2017*

## MASCULINA

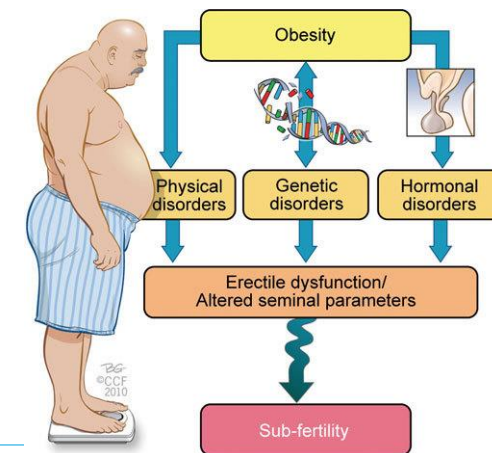


- No alteración integridad ADN espermático

*Bandel et al, 2015 McPherson & Lane, 2015*

- No alteración parámetros seminales

*MacDonald et al, HR 2013 Sermondade et al, HR Update 2013*



## Does Obesity Increase the Risk of Miscarriage in Spontaneous Conception: A Systematic Review

Semin Reprod Med 2011;29:507–513.

Christina Boots, M.D.,<sup>1</sup> and Mary D. Stephenson, M.D., M.Sc.<sup>2</sup>

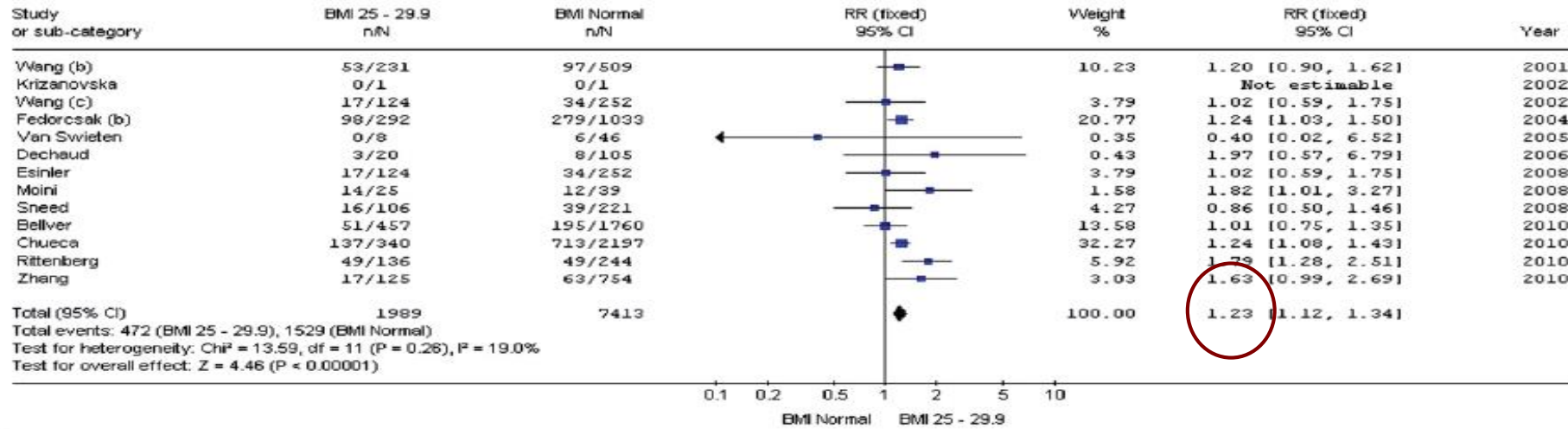
**Table 3 Pooled Analysis: 24,738 Women from Four Studies**<sup>27,29,30,32</sup>

<b>BMI Classification</b>	<b>Percentage of women with <math>\geq 1</math> miscarriage</b>	<b>OR (95% CI)</b>
Normal	10.7% (1834/17146)	—
Overweight	11.8% (446/3792)	1.11 (1.00–1.24)
Obese	13.6% (516/3800)	1.31 (1.18–1.46)
Extreme obesity	Not stated	—

BMI, body mass index; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

# ABORTO EN CONCEPCIÓN ASISTIDA

**B**



**C**

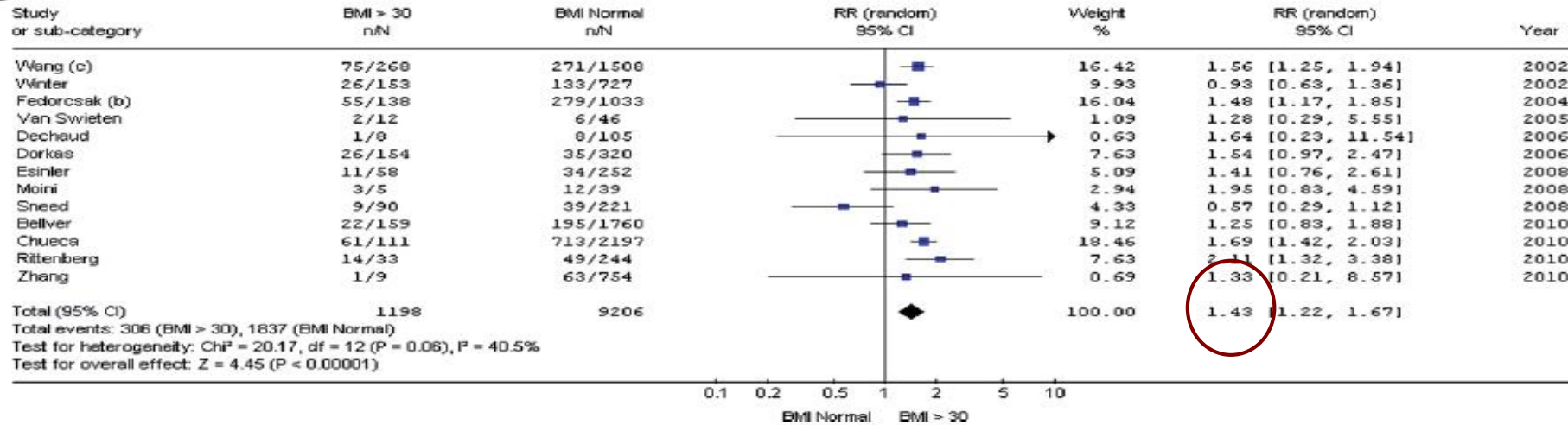


Figure 4 Meta-analysis of miscarriage rate data for different body mass index (BMI) categories: (A) BMI < 25 kg/m<sup>2</sup> versus BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>; (B) normal BMI versus BMI 25–29.9 kg/m<sup>2</sup>; and (C) normal BMI versus BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>.

# CONSECUENCIAS OBESIDAD MATERNA

Concepción natural y asistida empeorada

Table 1. Short- and long-term complications associated with maternal obesity.

Maternal	Fetal/neonatal	Postnatal
<ul style="list-style-type: none"><li>● Miscarriage</li><li>● Gestational nonproteinuric hypertension</li><li>● Preeclampsia</li><li>● GDM</li><li>● Urinary infections</li><li>● Preterm birth</li><li>● Assisted vaginal delivery</li><li>● Cesarean section</li><li>● Wound infection/breakdown</li><li>● Postpartum bleeding</li><li>● Postpartum thromboembolism</li><li>● Anesthetic complications</li><li>● Longer hospitalization</li><li>● Intrauterine fetal demise (stillbirth)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Congenital anomalies:<ul style="list-style-type: none"><li>– NTDs</li><li>– Omphalocele</li><li>– Congenital heart disease</li></ul></li><li>● Fetal distress</li><li>● Macrosomy (&gt;4500 g)</li><li>● Hydramnios</li><li>● Shoulder dystocia</li><li>● Hypogluccemia</li><li>● Jaundice</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Obesity</li><li>● Type 2 diabetes</li><li>● Cardiovascular diseases</li><li>● Osteoporosis</li><li>● Cancer</li><li>● Neurodevelopmental delay</li><li>● Asthma</li></ul>

# CONCLUSIONES



# CONCLUSIONES

- ❖ Iniciar estudio tras 1 año esterilidad o 6 meses si mujer  $\geq$  35 años.
- ❖ Debido a la limitación de los test, además de un diagnóstico etiológico buscamos un diagnóstico de orientación terapéutica.
- ❖ Individualizar el diagnóstico/tratamiento (edad, tiempo, esterilidad...).
- ❖ Evitar protocolos rígidos.
- ❖ Las TRA:
  - Tratamiento problemas infertilidad (algunos etiología endocrina)
  - Previenen transmisión enfermedades genéticas y cáncer a la descendencia
  - Permiten preservar la fertilidad por causa médica o social

# CONCLUSIONES

- ❖ En SOP anovulatorias con obesidad la modificación estilo de vida es la 1ª línea de tratamiento.
- ❖ Metormina 3 meses previos a empleo fármacos para IO mejora tasa nacido vivo.
- ❖ En IA e IO: Metoformina + Gonadotropinas mejora tasa de nacido vivo.
- ❖ En FIV la metformina reduce el riesgo de SHO.
- ❖ No evidencia del efecto beneficios de Inositol o vitamina D en TRA.
- ❖ La obesidad masculina y femenina se asocia a:
  - esterilidad
  - infertilidad
  - disminución resultados TRA



Gracias

IVIRMA)  
Global

