

Análisis crítico por expertos de trabajos seleccionados

Equilibrio oxidante/antioxidante en pacientes que realizan fertilización in vitro

Serum oxidizability and antioxidant status in patients undergoing in vitro fertilization

Aurrekoetxea I¹, Ruiz-Sanz JI¹, Ruiz del Agua A¹, Navarro R¹, Hernández ML¹, Matorras R², Prieto B², and Ruiz-Larrea MB¹

¹ Department of Physiology, Medicine and Dentistry School; ² Department of Obstetrics and Gynecology, Cruces Hospital, University of the Basque Country, Leioa, Spain
Fertil Steril 2010 Sep; 94(4):1279-86.

OBJETIVO: evaluar el estatus de oxidación/antioxidación sérica en mujeres que realizan ciclos de fertilización in vitro (FIV) y evaluar la relación de los índices de capacidad oxidativa con los de la tasa de embarazo.

Diseño: estudio prospectivo longitudinal.

Institución: universidad pública y hospital público universitario.

Pacientes: se seleccionó sistemáticamente una cohorte de 125 mujeres que realizaron FIV o inseminación citoplasmática de un espermatozoide (ICSI).

Intervención: se tomaron muestras séricas previo al inicio de uso de gonadotrofinas (basal) y el día de aplicación de gonadotrofina coriónica humana (hCG) (final) durante el ciclo de FIV.

Principal medición de resultado: la oxidación sérica inducida por Cu⁺² en términos de tasa de oxidación en las fases de intervalo (V_{lag}) y propagación (V_{max}), el momento de máxima tasa de oxidación (t_{max}), las me-

didias séricas totales de actividad antioxidante (TAA), tocoferol, antioxidantes hidrofílicos, malondialdeído y óxido nítrico.

Resultados: luego de la FIV se observaron disminuciones estadísticamente significativas en los niveles séricos de albúmina, uratos, bilirrubina, α -tocoferol y γ -tocoferol, TAA y t_{max} . Los ciclos que lograron embarazo se asociaron a un estatus sérico más oxidativo que los ciclos en los que no se logró embarazo. Mediante el uso de análisis multivariado de regresión logística, se observó que el índice de masa corporal (IMC) y la diferencia (final-basal) del índice V_{lag} se comportaron como predictores independientes de embarazo (OR: 0,785 y OR 1,394 respectivamente).

Conclusiones: el tratamiento de FIV induce la producción de especies de oxígeno reactivas (ROS), lo que se ve reflejado en un suero menos protegido contra la oxidación. Los resultados también sugieren un rol de las ROS en la ocurrencia de embarazo en la FIV.

Revisión del artículo

Laura Kopcow, Pregna Medicina Reproductiva

Aurrekoetxea y colaboradores constituyen un grupo que estudia e investiga el estrés oxidativo y los radicales libres en la fisiopatología humana. Publicaron al menos 15 trabajos sobre el tema y en este caso, describen por primera vez el comportamiento del equilibrio oxidativo-antioxidante sérico en mujeres que realizan tratamientos de FIV. Para ello, en una cohorte de 125 mujeres que realizaron FIV evaluaron las concentraciones séricas de distintos parámetros del equilibrio oxidativo (tocoferol, actividad antioxidante total, antioxidantes hidrofílicos-albúmina, urato y bilirrubina, óxido nítrico y malondialdehído) en dos momentos: 1 o 2 meses previos al tratamiento, y el día de aplicación de gonadotropina coriónica humana (hCG). Además, buscaron si existía una correlación entre los parámetros oxidativos y el logro del embarazo. Todas las pacientes eran menores de 40 años, no habían recibido suplementos vitamínicos ni terapia hormonal en los doce meses previos, no presentaban antecedentes cardiovasculares, de hipertensión, ni de enfermedades metabólicas. Los resultados mostraron que el tratamiento de hiperestimulación ovárica controlada con gonadotropinas aumenta el estrés oxidativo. Se observó una disminución de la protección contra la oxidación (se redujo la actividad antioxidante total, los antioxidantes hidrofílicos y uno de los mayores antioxidantes de la sangre, la vitamina E). Estos resultados sugieren fuertemente un incremento de especies reactivas del oxígeno y la presencia de estrés oxidativo. Cabe mencionar que estas variaciones no se observan en un ciclo natural.

Los autores también evaluaron la asociación entre el estatus oxidativo y el logro del embarazo con el tratamiento de FIV. Los casos que lograron embarazo mostraron parámetros de menor oxidación y un mayor número de ovocitos captados en comparación con los que no lo lograron. Estos factores fueron evaluados mediante análisis de regresión múltiple multivariada, que

mostró un efecto independiente. Es por ello que los autores sugieren estudiar más profundamente el equilibrio oxidativo sérico como un factor predictivo de embarazo. Se han propuesto distintos mecanismos por los cuales el perfil oxidativo puede afectar la fertilidad y el logro del embarazo. Por ejemplo, los niveles excesivos de especies reactivas del oxígeno pueden afectar el ADN y otras moléculas dentro del ovocito. El estatus oxidativo sérico puede estar reflejando cambios a nivel de los órganos y tejidos involucrados en la reproducción.

Debido a que el estrés oxidativo está asociado a dislipidemias, los autores evaluaron el perfil lipídico para poder establecer asociaciones apropiadas independientes de factores de confusión. La evaluación mostró una disminución en los niveles de colesterol total y de apolipoproteína-B y un incremento de los triglicéridos al momento de la administración de hCG en comparación con las determinaciones basales. También se evaluó el índice de masa corporal, que tuvo una correlación positiva con los triglicéridos y negativa con las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Sin embargo, el índice de masa corporal no presentó una correlación con el estrés oxidativo.

Como conclusión, los autores consideran que la hiperestimulación ovárica afecta el balance oxidativo, y que los parámetros de oxidación podrían constituir factores predictivos para el logro de embarazo.

La búsqueda de factores predictivos conlleva el riesgo de llegar a conclusiones apresuradas, basadas en datos sujetos a numerosos factores de confusión o correlaciones inciertas. De considerar los parámetros oxidativos, se debe tener en cuenta que serían un factor predictivo tardío, ya que son evaluables una vez que las pacientes realizaron la estimulación. Esto hace que, además de necesitar validación, en la práctica su valor sea pobre. Se puede considerar que esta publicación tendría valor desde el punto de vista fisiopatológico.

Revisión del artículo

Dra. Alicia Motta, Pregna Medicina Reproductiva

El *objetivo* de este trabajo fue evaluar si el balance oxidante-antioxidante sérico está alterado en mujeres que se encuentran bajo tratamiento de FIV e ICSI. Un segundo objetivo fue relacionar el estrés oxidativo sérico con el establecimiento de la preñez en dichas pacientes.

Participaron 125 pacientes de la Unidad de Reproducción Humana del Hospital Cruces, Vizcaya, España. Se incluyeron mujeres menores de 40 años de edad, que no estaban recibiendo ningún tratamiento con vitaminas ni hormonales durante los 12 meses previos de iniciado este estudio, que no presentaban historia clínica de afecciones cardiovasculares, ni de hipertensión, ni desórdenes metabólicos.

El tratamiento hormonal para la fertilización asistida consistió en: 1) la desensibilización ovárica, mediante la administración de un análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas, acetato de triptorelina (Decapeptyl; Ipsen Pharma, Barcelona, España) en forma subcutánea desde el día 20 del ciclo. La supresión ovárica se define como niveles séricos de estradiol (E2) <40 pg/ml y un diámetro folicular <10 mm; 2) el estímulo folicular se realizó con el tratamiento con hormona foliculoestimulante recombinante (FSH, Gonal F, Merk Serono, Madrid, España) y gonadotropinas humanas (Menopur, Ferring, Madrid, España). Se administró en forma subcutánea hCG recombinante (250 µg de Ovitrelle, Merck Serono, Madrid, España) cuando al menos 3 folículos alcanzaron 18,5 mm de diámetro. Los ciclos con niveles de E2 > 4000 pg/ml fueron cancelados.

Se tomaron de cada paciente dos muestras de sangre: 1) basal (1 ó 2 meses antes de comenzado el tratamiento); y 2) el día de administración de hCG (E2 máxima). Se aislaron los sueros mediante centrifugación a 1300 g durante 15 min. a 15 °C.

Se evaluó: colesterol total, triglicéridos, apolipoproteínas A1 y B1, bilirrubina, albúmina y urato, E2 y se determinó el balance oxidante-antioxidante. En todas las pacientes se determinó el índice de masa corporal (IMC) y se definió como preñez clínica la detección del saco gestacional por ultrasonido vaginal a las 4 semanas de la transferencia embrionaria.

Resultados: los niveles séricos de colesterol y apoB disminuyeron con el tratamiento. Los de triglicéridos aumentaron y los de HDL no se alteraron.

Dado que el IMC se correlaciona con el perfil lipídico alterado, se realizó dicha correlación y se encontró que era positiva entre IMC y triglicéridos ($r= 0,226$; $P<0,01$) y negativa con colesterol HDL ($r=-0,326$, $P<0,01$).

Para cuantificar la regulación del balance oxidante/antioxidante durante el tratamiento se determinaron las defensas antioxidantes: vitamina E (α -tocoferol y γ -tocoferol) y antioxidantes hidrofílicos (albúmina, urato y bilirrubina) y como medida de la oxidación se determinó el t_{\max} (tiempo de máxima acumulación de productos oxidados luego de la oxidación del suero con Cu^{2+}), la oxidación de lípidos (por la producción de malondialdehído) y la producción de óxido nítrico.

El t_{\max} disminuyó hacia el final del tratamiento, lo que refleja una más pronunciada oxidación sérica. La vitamina E fue menor al finalizar los ciclos de estímulos, al igual que la albúmina, el urato y la bilirrubina. El IMC per se no se asoció a la inducción del estrés oxidativo en los ciclos.

En una segunda fase del estudio se asociaron los *parámetros de estrés* con el *índice de preñez*. No hubo diferencias significativas entre IMC, niveles máximos de E2 o área bajo la curva de E2 entre el grupo concepcional *versus* el no concepcional. Sin embargo, en el grupo concepcional se obtuvo mayor número de ovocitos. Además en los ciclos conceptuales se redujo el t_{\max} y se observó que los niveles de vitamina E eran más altos que en los no conceptuales.

Los autores concluyen que la terapia de estimulación ovárica para FIV genera un desbalance oxidante-antioxidante que produciría una disminución de la protección sérica contra las especies reactivas del oxígeno. La cinética de la oxidación sérica podría utilizarse como factor predictivo en el establecimiento de la preñez de pacientes tratadas en fertilización asistida.