

# Fertilidad

Vol. 1 N° 5, Agosto 2018

## Enfoques Terapéuticos en Reproducción

Estimulación Ovárica Controlada Individualizada  
en la Escasa Respuesta Ovárica

Consenso sobre Marcadores de Reserva Ovárica

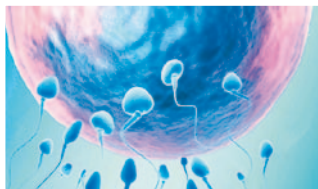
Tasa de Nacimientos Vivos con la Estrategia  
de *Freeze All*

Suplementos con Hormona Luteinizante

Comparación de tres Formulaciones para  
Desencadenar la Maduración Ovocitaria Final

Impacto de la Estimulación Ovárica sobre  
la Calidad de los Ovocitos y del Embrión

Nuevo Protocolo de Estimulación Ovárica  
para Mujeres Jóvenes con Escasa Respuesta



# Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

## Consejo Superior

### Programa SIIC de Educación Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Elías N. Abdala, Miguel Allevato, Sebastián A. Alvano, Pablo Bazerque, Daniela Bordalejo, Oscar Bruno, Carlos Camilo Castrillón, Juan C. Chachques, Luis A. Colombato (h), Sixto R. Costamagna, Carlos Crespo, Carlos Damin, Jorge Daruich, Eduardo de la Puente, Raúl A. De Los Santos, Blanca

Diez, Ricardo Drut, Roberto Elizalde, Miguel Falasco (h), Germán Falke, Fernando R. Filippini Prieto, Pedro Forcada, Juan Gagliardi, María E. Gómez del Río, Alcides Greca, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Roberto Iérmoli, Miguel A. Largaúa, Oscar Levalle, Daniel Levi, Antonio Lorusso, Javier

Lettersberger, Olindo Martinot, Jorge Máspero, Marcelo Melero, José M. Méndez Ribas, José Milei, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Angel Nadales, Carlos Nery Costa, Beatriz Oliveri, Domingo Palmero, Rodolfo S. Pasqualini, Ricardo Alfredo Pérez de la Hoz,

Daniel L. Piskorz, Eduardo Pro, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo Rubio, Graciela B. Salis, Oscar D. Salomón, Ariel Sánchez, Graciela Scagliotti, Elsa Segura, Norberto A. Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, José Vázquez, Juan C. Vergottini, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

## Comité de Expertos en Obstetricia y Ginecología (OyG)

Lorenzo Abad Martínez, Carlos Abel, José Acosta, Vardeli Alves de Moraes, Francisco Arcia Romero, Vicente Renato Bagnoli, Carlos Barbosa Montenegro, Pedro Barri Ragué, José de Barros Leal, Susana Bassol Mayagoitia, Paulo Belfort, Edgardo Bernardello, Rodolfo Bértola, Roberto Bocanera, Ronald Bossemeyer, Manuel Calbis Pascual, Luiz Camano, Aroldo Fernando Camarco, José Camavena, Thelma Canto de Cetina, Angel Carranza, José Carrera Maciá, Florencio Casavilla, Francisco Chagas Oliveira, Sonia María Coelho, Rafael Comino, Enrique Coppolillo, Elsimar Coutinho, Pedro Daguerre, Ana María Di Costanzo,

Gian Carlo Di Renzo, Jorge Dionisi, Néstor O. Dron, Enzo Dueñas, Roberto Julio Elizalde, Manuel Escudero Fernández, Marco Fábio Prata Lima, Ernesto Fabré González, Aníbal Faúndes, Mirta Fernández, Luiz Ferraz de Sampaio Júnior, Cícero Ferreira Fernandes, David Fusaro, Francisco E. Gago, Jaime de la Garza, Francisco González Gómez, Antonio González González, Jesús González Merlo, Jorge Gori, Hans Wolfgang Halbe, Mónica Graciela Heredia, José Hernández García, José Hernández Martínez, Gerardo Hernández Muñoz, Ada Beatriz Husulak, Javier Iglesias Guiu, Javier Inglesi, Carlos Jakob, Graciela Keklikian,

Eduardo Lane, Enrique H. R. Lastreto, Carlos Lavarello, Baltazar Lema, Marcelo Lemgruber, Leo Lencioni, Antonio Lorusso, Guillermo Lovazzano, Laurival de Luca, João Bosco Machado da Silveira, José María de Magalhaes Neto, Clelia H. Magaril, Daniel Mailand, Joao Carlos Mantese, Maribel Martínez Díaz, José María Méndez Ribas, Javier Moleón Alegre, Rosana E. Molina, Marta Murga, Teresita Emilia Mussin, José Antonio Nascimento Filho, J. Navarro Clemente, Bussamára Neme, Alejandro Novo Domínguez, Sílvia Oizerovich, Carlos Ortega Soler, María Celeste Osorio Wender, Sérgio Pereira da Cunha, Rosires Pereira de

Andrade, Bautista Pérez Ballester, Patricia Perfumo, Suzana Pessini, Rafael Pineda Araken Irere Pinto, Joao Pinto e Silva, Ernesto Plata Rueda, Miguel Prats Esteve, Edgardo Daniel Rolla, Alberto Roseto, Antonio Rubino de Azevedo, Maurício M. Sabino de Freitas, Antonio Salomao, Carlos Salvatore, Juan San Román Terán, Carlos Sánchez Basurto, José Savino Trezza, Graciela Scagliotti, Jorge Souen, Gustavo de Souza, Giuseppe Sperotto, Gerardo Strada Sáenz, Estela Pozzo Usandivaras de Cima, José Usandizaga, Segundo Valdano, J. Vanrell Díaz, Luiz Carlos Viana, Roberto Votta, Silvina Witis, Marcelo Zugaib.

## Fuentes científicas (OyG)

Acta Ginecológica  
Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica  
Actualización Gineco Obstétrica  
Agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC)  
American Family Physician  
American Journal of Clinical Nutrition  
American Journal of Clinical Pathology  
American Journal of Medicine  
American Journal of Obstetrics and Gynecology  
Annals of Internal Medicine  
Annals of Pharmacotherapy  
ANZJOG  
Archives of Family Medicine  
Archives of Internal Medicine  
Archives of Medical Research  
Archives of Pediatric & Adolescent Medicine  
Arquivos da Maternidade Dr. Alfredo Costa Artemis  
Arthritis and Rheumatism  
Arzneimittel Forschung (Drug Research)  
Atherosclerosis  
Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology  
BMJ  
Brazilian Journal of Infectious Diseases  
British Medical Journal of Obstetrics and Gynaecology (ex-BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology)  
Bulletin du Cancer  
Bulletin of the World Health Organization  
Calcified Tissue International  
Canadian Medical Association Journal  
Cancer  
Cancer Causes and Control  
Chinese Medical Journal  
Climateric  
Clinical Endocrinology  
Clinical Infectious Diseases  
Clinical Nutrition  
Clinical Oncology  
Clinical Therapeutics  
Contemporary Obstetrics and Gynecology

Contraception  
Critical Care Medicine  
Current Obstetrics & Gynaecology Current Therapeutic Research  
Current Women's Health Reports  
Diabetes Care  
Drug Safety  
Drugs  
Endocrine Reviews  
European Journal of Clinical Nutrition  
European Journal of Contraception and Reproductive Health Care  
European Journal of Endocrinology  
European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology  
European Urology  
Fertility and Sterility  
Geriatrics  
Gynaecology Forum  
Gynecologic and Obstetric Investigation  
Gynecologic Oncology  
Gynecological Endocrinology  
Hormone Research  
Hospital Practice  
Human Reproduction  
Hypertension  
Hypertension in Pregnancy  
Infectious Diseases in Clinical Practice  
International Journal of Cancer  
International Journal of Epidemiology  
International Journal of Fertility  
International Journal of Gynecological Cancer  
International Journal of Gynecological Pathology  
International Journal of Obstetric Anesthesia  
International Journal of Urogynecology and Pelvic Floor Dysfunction  
International Urogynecology Journal  
JAMA  
Journal of Bone and Mineral Research  
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism  
Journal of Clinical Oncology

Journal of Endocrinology  
Journal of Family Planning and Reproductive Health Care  
Journal of Formosan Medical Association  
Journal of Human Hypertension  
Journal of Infectious Diseases  
Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine  
Journal of Medical Ultrasound  
Journal of Nutrition  
Journal of Obstetrics and Gynaecology  
Journal of Obstetrics, Gynecology and Neonatal Nursing  
Journal of Pediatric Nursing  
Journal of Perinatal Medicine  
Journal of Perinatology  
Journal of Reproductive Medicine  
Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists  
Journal of the American Board of Family Practice  
Journal of the Society for Gynecologic Investigation  
Journal of Ultrasound in Medicine  
Journal of Urology  
Journal of Women's Health  
Journal of Women's Health & Gender-Based Medicine  
Kaohsiung Journal of Medical Sciences  
Lancet  
Maturitas  
Mayo Clinic Proceedings  
Médecine et Hygiène  
Medicina Clínica  
Medicina-Buenos Aires  
Menopausal Medicine  
Menopause  
New England Journal of Medicine  
New Zealand Medical Journal  
Nutrition  
Obstetrical and Gynecological Survey  
Obstetricia y Ginecología Latino-Americana  
Obstetrics & Gynecology  
Obstetrics and Gynecology Clinics of North

America  
Osteoporosis International  
Pediatrics  
Perspectives on Sexual and Reproductive Health  
Pharmacotherapy  
Placenta  
Plastic and Reconstructive Surgery  
Postgraduate Medicine  
Prenatal Diagnosis  
Public Health  
QJM  
Radiotherapy and Oncology  
Reproduction  
Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders  
Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia  
Revista Colombiana de Menopausia  
Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecologia  
Revista Cubana de Higiene y Epidemiología  
Revista de Colposcopia  
Revista de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires  
Revista del Instituto Nacional de Cancerología  
Revista Ginecología y Obstetricia de México  
Revista Panamericana de Salud Pública  
Salud()Ciencia  
São Paulo Medical Journal  
Scandinavian Journal of Infectious Diseases  
Sexually Transmitted Diseases  
Southern Medical Journal  
Time of Implantation of the Conceptus and Loss of Pregnancy  
Trabajos Distinguidos Cardiología  
Trabajos Distinguidos Cirugía  
Trabajos Distinguidos Clínica Médica  
Trabajos Distinguidos Factores de Riesgo  
Trabajos Distinguidos Pediatría  
Toxicological Sciences  
Ultrasound in Obstetrics and Gynecology  
West Indian Medical Journal

# Estimulación Ovárica Controlada Individualizada en la Escasa Respuesta Ovárica



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Individualized Controlled Ovarian Stimulation in Expected Poor-Responders: An Update**

de Haahr T, Esteves S, Humaidan P

integrantes de Aarhus University, Aarhus, Dinamarca

El artículo original, compuesto por 9 páginas, fue editado por **Reproductive Biology and Endocrinology** 16:1-9, Mar 2018

## Introducción

Las pruebas actuales avalan un enfoque individualizado para la estimulación ovárica con las diferentes modalidades de técnicas de reproducción asistida (TRA) con el fin de mejorar la eficacia y la seguridad y, en última instancia, acortar el tiempo para lograr un nacimiento vivo. Para el tratamiento individualizado la mayoría de los médicos utilizan los marcadores de reserva ovárica, como el recuento folicular antral (RFA) y los niveles de hormona antimülleriana (HAM), para realizar la estimulación ovárica controlada (EOC) individualizada óptima. La identificación de las pacientes en las que se presume una escasa respuesta a la EOC es crucial, ya que este grupo constituye un desafío debido a lo dificultoso del tratamiento y a su peor pronóstico. Recién en 2011 se publicó un consenso de la *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) para estandarizar la definición de escasa respuesta ovárica (ERO), los denominados criterios de Bolonia (Tabla 1). En esta reseña los autores analizaron los avances recientes en la

3

**Tabla 1.** Criterios de Bolonia, consenso de la ESHRE para escasa respuesta ovárica (ERO).

▶ Edad materna avanzada (40 años o más) o cualquier otro factor de riesgo de ERO <sup>a</sup>
▶ Una ERO previa (3 ovocitos o menos con un protocolo de estimulación convencional) <sup>b</sup>
▶ Una prueba de reserva ovárica anormal (recuento folicular antral < 5 a 7 folículos o niveles de HAM < 0.7-1.3 ng/ml) <sup>a,c</sup>
▶ Para definir ERO se requiere la presencia de 2 de 3 criterios

<sup>a</sup> Se espera una escasa respuesta si la edad es de 40 años o más o la prueba de reserva ovárica es anormal.

<sup>b</sup> Escasa respuesta si se produjeron 2 episodios de ERO después de una estimulación máxima.

<sup>c</sup> Valores de HAM actualizados a 2014, originalmente fueron de 0.5 a 1.1 ng/ml.

HAM, hormona antimülleriana.

EOC individualizada en mujeres con ERO luego de la introducción de los criterios de Bolonia de la ESHRE y de los propuestos por ellos en 2016, la clasificación *Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number* (POSEIDON) para las pacientes con peor pronóstico. Los criterios POSEIDON se establecieron con el objetivo principal de brindar una estratificación más detallada de las mujeres en las que se espera una baja respuesta ovárica, con el fin de disminuir significativamente la heterogeneidad observada cuando se usan los criterios de Bolonia.

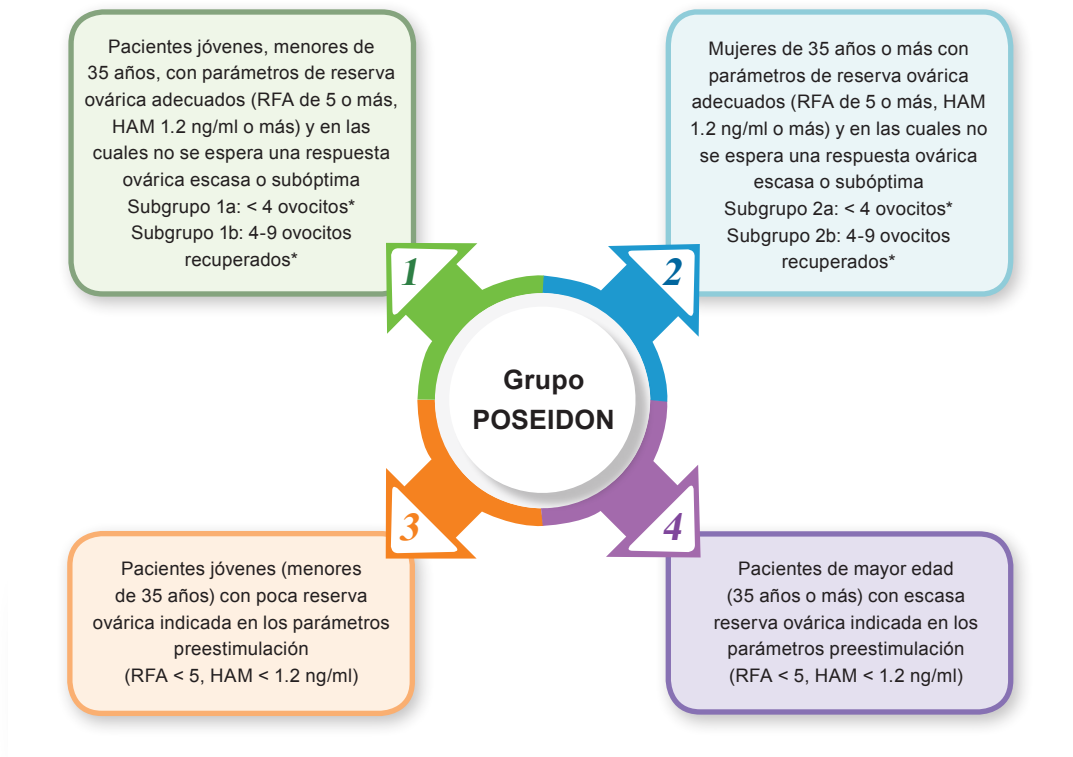
## Criterios de Bolonia

Si bien los criterios de Bolonia fueron importantes para definir la ERO, aún hay una heterogeneidad sustancial en la población debido principalmente a que no tuvieron en cuenta el impacto

de la edad sobre la calidad ovocitaria y las tasas de éxito. Con estos criterios tampoco se establecieron recomendaciones para las decisiones terapéuticas.

### Criterios de POSEIDON

Estos criterios se propusieron para brindar una clasificación más detallada y disminuir la heterogeneidad de los criterios de Bolonia. Las pacientes se dividieron en 4 subgrupos sobre la base de parámetros cuantitativos y cualitativos (edad, RFA o niveles de HAM, y respuesta ovárica en caso de ciclos previos de EOC) (Figura 1).



**Figura 1.** Clasificación POSEIDON.

\*Después de la estimulación ovárica estándar  
RFA, recuento folicular antral; HAM, hormona antimülleriana.

En las mujeres de mayor edad no solo es importante la cantidad de ovocitos, sino la calidad en cuanto a la aneuploidía y su impacto en la tasa de nacidos vivos (TNV). En las mujeres de 35 años o menos, la tasa de euploidía en los blastocistos es de aproximadamente el 60%, pero disminuye al 30% entre los 40 y los 42 años y al 15% en las mayores de 42 años. Los efectos de la edad sobre las tasas de aneuploidía parecen relacionarse con la alteración en la función mitocondrial, el aumento de la apoptosis en las células granulosas y el incremento de los niveles de estrés oxidativo en las células germinales.

### Calculadora de TRA. Estimación del número de ovocitos necesarios para lograr por lo menos un blastocisto euploide

Se espera que los grupos 3 y 4 de la clasificación de POSEIDON, en especial el grupo 4 con mujeres de mayor edad, tengan menor cantidad y calidad ovocitaria y menos embriones euploides para la transferencia, con menor TNV que las pacientes más jóvenes con reserva ovárica de normal a alta. La disponibilidad de por lo menos un embrión euploide para la transferencia cambia el pronóstico en las pacientes con ERO, ya que aproximadamente el 60% de los embriones euploides logran implantarse, con independencia de la edad. A mayor número de

ovocitos recuperados, mayor probabilidad de obtener una cohorte de embriones que incluyan por lo menos un blastocisto euploide. No obstante, justamente en este grupo con poca reserva ovárica puede ser difícil la obtención de un gran número de ovocitos. Se elaboró una calculadora de TRA que incluye la edad y otros factores predictivos para estimar el número de ovocitos requeridos para obtener por lo menos un blastocisto euploide para la transferencia después de un ciclo de fertilización *in vitro*/inyección intracitoplasmática de espermatozoides. Esta calculadora concuerda con los marcadores de éxito clínico de la clasificación POSEIDON.

### EOC individualizada en pacientes con ERO (grupos 3 y 4 de la clasificación POSEIDON)

La clasificación POSEIDON categoriza la ERO esperada en 2 grupos, según la edad (valor de corte de 35 años), un RFA < 5 y niveles de HAM inferiores a 1.2 ng/ml.

Los estudios indican que los protocolos largos con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) incrementaron el número de ovocitos maduros en comparación con los protocolos con antagonistas de la GnRH, aunque la diferencia no fue significativa, mientras que sí hubo diferencias significativas en las tasas de cancelación, que fueron inferiores con el protocolo largo. La razón principal de estos efectos es la sincronización folicular que se obtiene con la regulación por disminución (*down-regulation*) obtenida con los protocolos largos con agonistas de la GnRH, crucial en las mujeres con ERO, que suelen tener un incremento en los niveles de hormona foliculoestimulante (FSH) durante la fase lútea tardía de sus ciclos naturales, lo cual promueve el reclutamiento temprano del folículo dominante. Dado que la recuperación de un ovocito más aumenta la TNV un 5%, los protocolos largos con agonistas de la GnRH constituyen la primera línea de tratamiento en las mujeres con ERO, a menos que se planifique la estimulación doble para la acumulación de ovocitos/embriones, con el congelamiento y la transferencia posterior.

Los datos actuales indican que debe utilizarse una dosis diaria máxima de 300 UI de FSH recombinante en las pacientes con una ERO esperada, ya que las dosis más altas no aumentan las tasas de embarazos clínicos o las TNV.

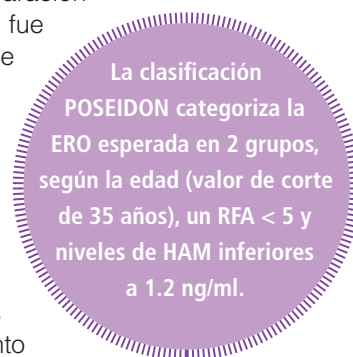
Con respecto al uso de terapia adyuvante con hormona del crecimiento (GH), si bien los datos fisiológicos avalan su utilización en la ERO, se cuenta con pocos ensayos aleatorizados y controlados y es necesaria la realización de más investigaciones. Los estudios en animales demostraron que la GH incrementa los niveles del factor de crecimiento similar a la insulina de tipo 1 (IGF-1), que tiene efectos sinérgicos con la FSH sobre el desarrollo folicular.

Otra terapia adyuvante en las mujeres con ERO es el pretratamiento con andrógenos. Los datos biológicos en modelos con primates indicaron que los andrógenos inducen los receptores de FSH en las células de la granulosa, que a su vez aumentan el reclutamiento y el crecimiento de folículos antrales y del sistema de IGF-1. En 2012, 2 metanálisis independientes hallaron un efecto positivo significativo de la testosterona transdérmica sobre la TNV en las pacientes con ERO, aunque el número de mujeres incluidas fue escaso.

La última terapia adyuvante evaluada es el aporte complementario con hormona luteinizante (LH), sobre la base de que estimula la conversión de colesterol en andrógenos en las células de la teca para incrementar la producción endógena de andrógenos intraováricos y el crecimiento folicular. En un análisis *post hoc* de un estudio reciente se encontró que las mujeres con ERO moderada a grave se benefician significativamente con el aporte complementario de LH recombinante en cuanto a la TNV y menor pérdida de embarazos.

### Conclusión

El tratamiento de las mujeres con ERO demanda un enfoque individualizado en todos los pasos que involucran las TRA, como la elección del análogo de GnRH, la dosis y el tipo de gonadotropinas, el desencadenamiento de la ovulación y el posible uso de terapias adyuvantes.



# Consenso sobre Marcadores de Reserva Ovárica



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **The Use of Ovarian Reserve Markers in IVF Clinical Practice: A National Consensus**

de **La Marca A, Ferraretti A, Palermo R, Ubaldi F**

integrantes de **University of Modena and Reggio Emilia, Módena; Società Italiana Studi di Medicina della Riproduzione, Bolonia, Italia; y otros ventros participantes**

El artículo original, compuesto por 5 páginas, fue editado por **Gynecological Endocrinology 32(1):1-5, Nov 2016**

6

## Introducción

La reserva ovárica, definida por el número y la calidad de los ovocitos remanentes, varía de manera extrema en el mismo grupo etario. En la mayoría de los centros de fertilidad, por muchos años los protocolos de estimulación ovárica se basaron en la edad de la mujer y, en algunos casos, en el índice de masa corporal. Recientemente, diversos autores indicaron que la elección del protocolo basada en los marcadores de reserva ovárica se asoció con menor incidencia de cancelaciones del ciclo debido a respuestas ováricas anormales. El recuento folicular antral (RFA) y los niveles de la hormona antimülleriana (HAM) son algunos de los marcadores disponibles para predecir la respuesta ovárica durante los ciclos de fertilización *in vitro* (FIV) que mejor rendimiento demostraron. La elección del marcador depende de la organización de la clínica, la preferencia de los médicos y las características de los pacientes.

En este consenso, los autores se propusieron generar recomendaciones lo suficientemente específicas para asistir a los médicos en la práctica clínica.

## Materiales y métodos

Se utilizó el método Delphi para la encuesta y la recolección de las opiniones de los participantes. Un equipo de expertos preparó los temas principales y un panel de especialistas en reproducción asistida completó los cuestionarios en forma anónima e independiente. Un panel de 199 especialistas a cargo de hospitales y clínicas de reproducción asistida reconocidas por el registro nacional italiano respondió al primer cuestionario de 28 ítems. Luego del procesamiento de este primer cuestionario, se presentó al mismo panel de expertos un segundo cuestionario para clarificar y ampliar algunos temas. En la tercera ronda se presentaron los resultados y se evaluó el nivel de concordancia. Para todos los análisis se utilizaron estadísticas descriptivas.

## Resultados

El cuestionario se envió a 199 especialistas en el diagnóstico y el tratamiento de la infertilidad, que fueron parte de una muestra representativa de diferentes regiones italianas. En promedio tenían 23 años de experiencia médica.

La mayoría de los especialistas concordó en que la reserva ovárica es muy importante en la FIV. Las razones principales para esta valoración fueron la prevención del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO; 87%), la individualización de la terapia (70.8%) y la disminución del abandono del tratamiento (55%). Los criterios considerados más importantes para definir la respuesta ovárica en la FIV fueron el número de ovocitos recuperados, el nivel máximo de estradiol, el número de folículos grandes presentes el día de la aplicación de la gonadotropina coriónica humana, la dosis total de gonadotropinas y la duración de la estimulación ovárica.

Los especialistas refirieron que la reserva ovárica se determinó en el 89.4%

Los criterios considerados más importantes para definir la respuesta ovárica en la FIV fueron el número de ovocitos recuperados, el nivel máximo de estradiol, el número de folículos grandes presentes el día de la aplicación de la gonadotropina coriónica humana, la dosis total de gonadotropinas y la duración de la estimulación ovárica.

de las pacientes en la práctica clínica, antes del ciclo de FIV, y que los métodos utilizados para medirla fueron la ecografía (97.5%), las determinaciones hormonales (95%) y la edad de la mujer (87.5%). En la práctica clínica, la mayoría utilizó una combinación de marcadores.

El 85% de los profesionales refirió que mide el RFA con ecografía bidimensional, mientras que el resto utiliza ecografía tridimensional. El 89% de los participantes prefirió realizar el RFA en la fase folicular temprana.

En cuanto a los predictores de escasa respuesta, el 87% de los profesionales consideró la edad de la mujer mayor de 40 años; el 91.2%, el RFA inferior a 7; el 88.3%, los niveles de HAM < 1 ng/ml y el 86.2%, la concentración de hormona foliculoestimulante (FSH) de 10 o más UI/ml (Tabla 1). El 69.5% de los profesionales señaló que los predictores de una respuesta alta son la

**Tabla 1.** Puntaje de relevancia (0 = inferior a 9 = superior) asignado por los médicos a diferentes marcadores de respuesta ovárica cuando se predice escasa respuesta, derivado de las primeras 2 rondas del proceso Delphi.

Parámetro	Baja (0-5)	Mediana (4-5)	Alta (6-9)
Edad de 40 años o más	4.3%	8.7%	87.0%
FSH > 10 UI/ml	0.9%	12.9%	86.2%
RFA < 7	1.8%	7.0%	91.2%
HAM < 1 ng/ml	2.1%	9.6%	88.3%

FSH, hormona foliculoestimulante; RFA, recuento folicular antral; HAM, hormona antimülleriana.

**Tabla 2.** Consenso sobre el uso de marcadores de reserva ovárica en la práctica clínica de FIV.

Declaración	Concordancia (% de personas que respondieron)
La respuesta ovárica debe ser definida por múltiples variables tales como el número de folículos el día de aplicación de HCG, los niveles séricos de estradiol, la duración de la estimulación, la dosis de la droga utilizada y el número de ovocitos recuperados	95%
La predicción de la respuesta ovárica es importante para aumentar la eficiencia y seguridad del procedimiento	100%
La predicción de la respuesta ovárica se basó en los marcadores de reserva ovárica	96%
Todas las mujeres sometidas a estimulación ovárica deberían tener medido por lo menos un marcador de respuesta ovárica	100%
El orden según rendimiento diagnóstico de los marcadores de reserva ovárica es el siguiente: HAM y RFA, FSH más estradiol, edad	95%
La confiabilidad de los marcadores depende de la tecnología subyacente a su medición	97%
Las mediciones de FSH en el día 3 deberían asociarse siempre con los niveles de estradiol sérico	94%
Los niveles séricos de HAM pueden medirse en una muestra al azar durante el ciclo menstrual	85%
La medición del RFA con la tecnología bidimensional puede considerarse adecuada y eficiente en la práctica clínica	94%
El RFA debe medirse en la fase folicular temprana	95%
El RFA consiste en la medición del número total de folículos entre 2 y 9 mm en ambos ovarios	97%
La escasa respuesta ovárica puede predecirse sobre la base de los siguientes marcadores, en orden de relevancia: HAM < 1 ng/ml o RFA < 7, FSH de 10 UI/l o más, edad de 40 años o más	93%
La hiperrespuesta puede predecirse sobre la base de los siguientes marcadores: HAM > 3 o RFA > 14	95%
El consenso elaborado se basó en la concordancia de por lo menos dos tercios de los médicos entrevistados sobre los ítems derivados de las primeras 2 rondas del proceso Delphi.	

FIV, fertilización *in vitro*; HCG: gonadotropina coriónica humana; HAM, hormona antimülleriana; FSH, hormona foliculoestimulante; RFA, recuento folicular antral.

edad de menos de 30 años; el 98.3%, un valor de RFA superior a 14; el 87.9%, los niveles de HAM superiores a 3 ng/ml y el 43.1%, la concentración de FSH inferior a 6 UI/ml.

Para la elaboración del consenso, la concordancia se logró para la gran mayoría de los ítems propuestos y, generalmente, varió entre el 85% y el 100% (Tabla 2).

## Discusión y conclusión

Según los autores, el presente estudio demostró que existe un consenso entre la mayoría de los médicos italianos sobre la importancia de la predicción de la respuesta ovárica para individualizar los tratamientos y reducir el riesgo de cancelación de los ciclos, el SHEO y mejorar la eficacia de la FIV. Los marcadores de reserva ovárica se evaluaron en Italia en más del 80% de las mujeres que ingresaron a un programa de FIV. La mayoría de los especialistas concordó en que los niveles de HAM y el RFA son los predictores más confiables para predecir la respuesta ovárica. En la bibliografía todavía no existe un acuerdo sobre los valores de corte para predecir la escasa respuesta o la respuesta alta. En el consenso presentado, la mayoría de los médicos concordó en valores de RFA de 7 y niveles de HAM de 1 ng/ml para la escasa respuesta ovárica y cifras respectivas de 14 y 3 ng/ml para la respuesta alta. Este consenso representa el punto de vista de un gran grupo de expertos y sus criterios pueden ayudar a los médicos en la práctica diaria.



# Tasa de Nacimientos Vivos con la Estrategia de *Freeze All*



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIIC sobre la base del artículo **Live Birth Rates in the First Complete IVF Cycle among 20 687 Women Using a Freeze-All Strategy**

de **Zhu Q, Chen Q, Kuang Y** y colaboradores

integrantes de **JiaoTong University School of Medicine, Shanghai, China**

El artículo original, compuesto por 6 páginas, fue editado por **Human Reproduction** 33(5):924-929, May 2018

## Introducción

En los procedimientos de fertilización *in vitro* (FIV), recientemente se ha propugnado la estrategia de congelación total (*freeze all*) por la cual todos los embriones se criopreservan para transferirlos en ciclos subsiguientes en un ambiente más fisiológico. Con esta estrategia se pretenden evitar los potenciales efectos perjudiciales de la estimulación ovárica controlada (EOC) sobre el endometrio, con el fin de mejorar la tasa acumulada de embarazos por ciclo de estimulación ovárica y evitar el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO). Al respecto, en las investigaciones previas se demostró un incremento significativo en las tasas de embarazo y de nacimientos vivos (TNV), así como una disminución en el riesgo de SHEO y de la morbilidad perinatal y materna con este tipo de estrategia. Comentan los autores que, previamente, no se informó la relación entre el número de ovocitos recuperados y la TNV con la estrategia de *freeze all* porque la mayoría de las investigaciones se centraron en las tasas de embarazos clínicos o en curso o la TNV luego de ciclos en fresco, con resultados contradictorios. Se considera que el número de ovocitos recuperados es importante en los tratamientos de FIV, ya que permite mejorar las probabilidades de embarazo y de nacimientos vivos y que la edad materna es un factor influyente importante en el número de ovocitos recuperados. Los autores se propusieron evaluar la TNV en una población general de pacientes infértiles con la estrategia de *freeze all* en una cohorte de 20 687 mujeres sometidas a FIV y la asociación con el número de ovocitos recuperados en diferentes grupos etarios para determinar la influencia de la edad.

## Materiales y métodos

La información se obtuvo de una base de datos de FIV que comprendió todos los registros desde 2007 de los tratamientos de FIV y sus desenlaces realizados en el *Shanghai Ninth People's Hospital* afiliado a la *JiaoTong University School of Medicine* (un gran centro de reproducción en un hospital de atención terciaria en Shanghai, China). Se incluyeron las mujeres sometidas a sus primeros ciclos de FIV en las que se utilizó la estrategia de congelar todos los embriones durante el período comprendido entre el 1 de enero de 2007 y el 31 de marzo de 2016. Se excluyeron las pacientes con ciclos cancelados o sin recuperación de ovocitos y aquellas que no lograron el embarazo, pero que contaban con embriones remanentes. Las mujeres que tuvieron un nacimiento vivo se excluyeron de los análisis futuros.

Se definió como ciclo completo la transferencia de todos los embriones congelados resultantes de un ciclo de estimulación ovárica. Se consideró nacimiento vivo al producido después de las 24 semanas de gestación y que sobrevivió 28 días; los nacimientos producto de embarazos múltiples se consideraron un nacimiento vivo.

En cuanto a los datos, se tuvieron en cuenta la división por grupos etarios, el tipo y la causa de la infertilidad, el número de ovocitos recuperados y el número de embriones y de nacimientos vivos. Se utilizó el análisis de regresión logística multivariado para identificar los correlatos independientes entre cada potencial factor de confusión, especialmente el número de ovocitos recuperados y la TNV. Se calcularon los *odds ratios* (OR), con los intervalos de confianza (IC) del 95%.

## Resultados

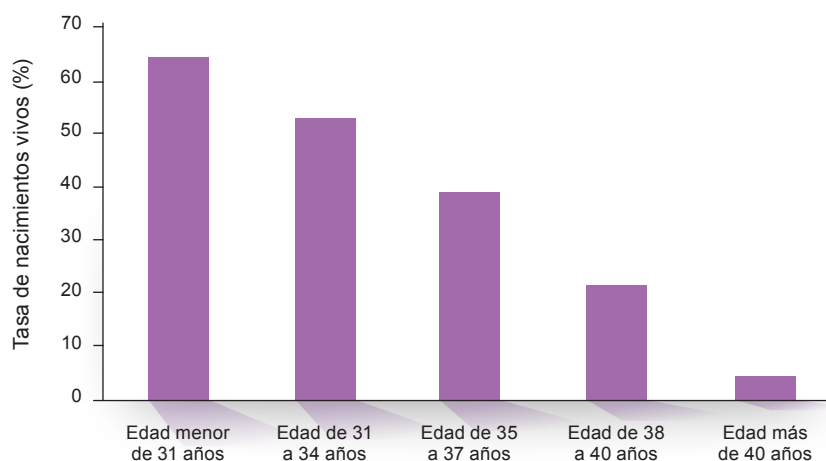
La cohorte analizada incluyó a 20 687 mujeres, de las cuales el 50.74% (n = 10 497) tuvo un nacido vivo después del primer ciclo con la estrategia de *freeze all*. Las características de las participantes se presentan en la Tabla 1. El 43.31% de las participantes tenía menos de 30 años;

**Tabla 1.** Características de 20 687 mujeres en el primer ciclo completo.

Características	n (%)
Número de mujeres	20 687
Edad de la mujer (años), media (DE)	31.83 (0.03)
< 31	8960 (43.31)
31–34	6352 (30.71)
35–37	2638 (12.75)
38–40	1463 (7.07)
> 40	1274 (6.16)
Tipo de infertilidad	
Infertilidad primaria	10 601 (51.24)
Infertilidad secundaria	10 086 (48.76)
Causas de infertilidad*	
Tubaria	14 324 (67.97)
Ovulatoria	2554 (12.12)
Endometriosis	2060 (9.78)
Causa masculina	6701 (31.80)
Tipo de ciclo	
FIV	13 732 (66.38)
ICSI	5665 (27.38)
FIV + ICSI	1290 (6.24)
Número de ovocitos recuperados, mediana (primer cuartil, tercer cuartil)	7 (3, 13)
Número de embriones formados, mediana (primer cuartil, tercer cuartil)	5 (2, 9)
Número de embriones congelados y descongelados en ciclos de transferencia	22 622

\*Las causas de infertilidad no son mutuamente excluyentes.

DE, desviación estándar; FIV, fertilización *in vitro*; ICSI, inyección intracitoplasmática de espermatozoides.



**Figura 1.** Tasas de nacimientos vivos (TNV) después del primer ciclo completo en 20 687 mujeres.

en más de la mitad de los casos la infertilidad era primaria y la principal causa (67.97%) fue el factor tubario. La mediana de ovocitos recuperados por ciclo fue de 7 y la mediana de embriones, de 5. La TNV se redujo significativamente con la edad, ya que fue del 63.81% en las menores de 31 años y disminuyó al 4.71% en las mayores de 40 años (Figura 1). Según el número de ovocitos recuperados, la TNV fue del 20.60% en las mujeres con 1 a 5 ovocitos, cifra que aumentó al 90.09% para aquellas con más de 25 ovocitos recuperados ( $p < 0.001$ ) (Figura 2).

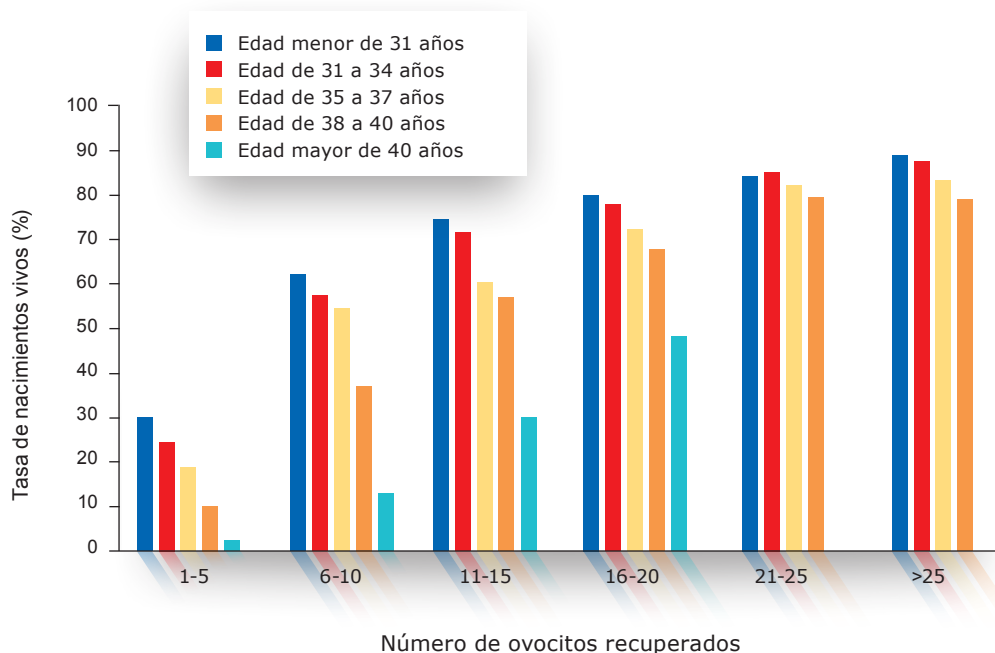


Figura 2. TNV después del primer ciclo completo, estratificado por edad y número de ovocitos recuperados.

En el análisis de regresión logística, se encontró una relación negativa entre la TNV y la edad materna. Después del ajuste por otros factores, el OR de la TNV disminuyó de 0.80 (IC 95%: 0.75 a 0.87) en las mujeres de entre 31 y 34 años (menores de 31 años como grupo de referencia) a 0.08 (IC 95%: 0.06 a 0.10) en aquellas de más de 40 años. Por otro lado, la TNV se relacionó positivamente con el número de ovocitos recuperados. En comparación con las mujeres con recolección de 1 a 5 ovocitos, la probabilidad de tener un nacido vivo fue 4 veces superior en aquellas con 6 a 10 ovocitos recuperados y de más de 24 veces superior en el grupo con más de 25 ovocitos recolectados.

En comparación con las mujeres con recolección de 1 a 5 ovocitos, la probabilidad de tener un nacido vivo fue 4 veces superior en aquellas con 6 a 10 ovocitos recuperados y de más de 24 veces superior en el grupo con más de 25 ovocitos recolectados.

## Discusión y conclusión

Según los autores, este es el primer estudio que evaluó la TNV con la estrategia de *freeze all* en una gran cohorte de mujeres infértiles. Los mejores resultados de esta estrategia se atribuyen, en parte, a la evitación de la exposición a niveles hormonales supra fisiológicos durante la EOC, que tienen efectos perjudiciales sobre los embriones y la placentación y, en parte, a la sincronía entre el endometrio y los embriones con la transferencia diferida. La adopción de esta estrategia permitió una TNV después de un primer ciclo del 50.74%. La TNV se correlacionó positivamente con el número de ovocitos recuperados. Los resultados obtenidos son importantes tanto para los médicos como para las pacientes antes de encarar un tratamiento de FIV.

# Suplementos con Hormona Luteinizante



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Recombinant Luteinizing Hormone Supplementation in Assisted Reproductive Technology: A Systematic Review**

de **Alviggi C, Conforti A, Humaidan P** y colaboradores

integrantes de **University of Naples Federico II, Nápoles, Italia; Aarhus University, Aarhus, Dinamarca**

El artículo original, compuesto por 21 páginas, fue editado por **Fertility and Sterility** 109(4):644-664, Abr 2018

## Introducción

Tanto la hormona foliculoestimulante (FSH) como la hormona luteinizante (LH) son esenciales durante la foliculogénesis. La FSH es el regulador principal del crecimiento de los folículos antrales, influye sobre la proliferación de las células de la granulosa (CG) y promueve la síntesis de estrógenos, en tanto que la LH promueve la esteroideogénesis, con producción de andrógenos por parte de las células de la teca, y el desarrollo del folículo dominante. Recientemente, se encontraron receptores de LH en las CG, especialmente después de la selección folicular; su expresión es 10 veces superior en los folículos preovulatorios que en los folículos antrales de entre 3 mm y 10 mm. La LH coopera con la FSH en la inducción local de la producción de andrógenos, la inhibina B y los factores de crecimiento, como los 1 y 2 similares a la insulina; estos últimos se expresan tanto en las CG como en las de la teca durante la foliculogénesis y promueven la maduración folicular. Los datos sobre el uso de suplementos con LH exógena en la estimulación ovárica controlada (EOC) en las técnicas de reproducción asistida (TRA) se acumulan desde hace 20 años, pero hay menos información respecto de la LH recombinante humana (LHh-r), sumado a que los metanálisis previos incluyeron diferentes tipos de pacientes en los mismos grupos.

En el presente estudio, los autores se propusieron identificar qué mujeres podrían obtener beneficios con los suplementos con LHh-r y, para tal fin, realizaron una reseña sistemática que evaluó su eficacia en subgrupos sometidos a TRA.

## Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Medline/Pubmed y Scopus hasta mayo de 2017. Once investigadores con experiencia en reproducción asistida analizaron los ensayos controlados y aleatorizados que compararon los protocolos con FSH recombinante humana (FSHh-r) sola o en combinación con LHh-r en diversos subgrupos de mujeres. Los subgrupos evaluados fueron los siguientes: mujeres con hiporrespuesta a la monoterapia con FSHh-r; mujeres de 35 años o más; las que recibieron cotratamiento con antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), con supresión de los niveles de LH después de la administración de agonistas de la GnRH; mujeres con respuesta normal, que presentaron síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO) y aquellas con respuesta escasa, como las que cumplieron los criterios de Bolonia de la *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE). Tres autores en forma independiente realizaron la extracción de datos. Los criterios de valoración fueron la tasa de nacidos vivos, la tasa de embarazos en curso, la tasa de embarazo, la tasa de implantación, la tasa de fertilización, el número de ovocitos recuperados y el número de ovocitos en metafase II. Dos de los autores evaluaron el riesgo de sesgo.

## Resultados

Mediante la búsqueda en las bases de datos se identificaron, en total, 5907 artículos (Figura 1); finalmente, en esta reseña se incluyeron 30 estudios. En la Tabla 1 se resumen los hallazgos generales.

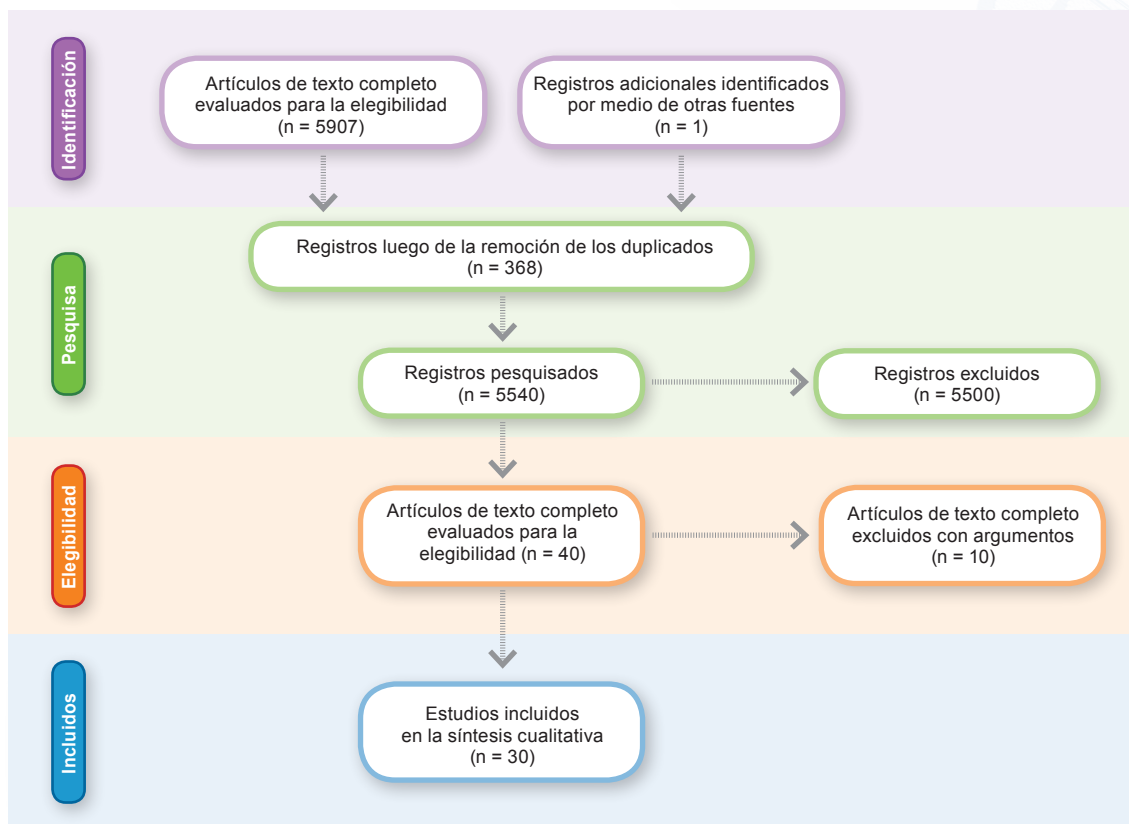


Figura 1. Diagrama de flujo.

Los datos disponibles, provenientes de 4 investigaciones aleatorizadas y controladas, indicaron que el suplemento con LHh-r parece beneficioso en las mujeres con hiporrespuesta a la monoterapia con FSH y regulación por disminución con los antagonistas de la GnRH. En estos casos, se recomienda la administración de 75 UI a 150 UI de LHh-r en la fase folicular media (día 8) en un intento de rescate del ciclo en curso o desde el primer día de estimulación del ciclo siguiente.

Seis ensayos aleatorizados y controlados evaluaron el efecto de la LHh-r en las mujeres en edad reproductiva avanzada y en cuatro más se utilizó un protocolo de antagonistas de GnRH. Las pruebas existentes indicaron que la LHh-r ejerce un efecto beneficioso en la tasa de implantación en mujeres de entre 36 y 39 años, independientemente del protocolo de supresión hipofisaria, pero no ejerció efectos en la tasa de embarazos. No se detectaron efectos en las mujeres de 40 años o más tratadas con regímenes agonistas o antagonistas.

Diez ensayos aleatorizados y controlados evaluaron el efecto de la LHh-r en ciclos con antagonistas de la GnRH. Los datos obtenidos sobre el uso clínico de la LHh-r en ciclos con antagonistas de la GnRH se limitaron a las mujeres de entre 35 y 39 años que comenzaron con una dosis de 75 UI de LHh-r en el primer día de la EOC, con mejoría en la tasa de implantación. No se observaron efectos en las mujeres de 40 años o más. La LHh-r mejoró la calidad de los embriones en los ciclos de donación de óvulos y la tasa de implantación en las receptoras de esos óvulos.

Cinco ensayos aleatorizados y controlados evaluaron el papel de los suplementos con LHh-r en mujeres con supresión hipofisaria grave de los niveles de LH debido al tratamiento con agonistas de la GnRH. Los datos obtenidos no avalaron el uso de suplementos con LHh-r en las mujeres con depresión profunda de la LH endógena después de la supresión hipofisaria con agonistas de la GnRH, aunque según los autores se requieren estudios de mayor tamaño para investigar resultados como la tasa de nacidos vivos.

La LHh-r ejerce un efecto beneficioso en la tasa de implantación en mujeres de entre 36 y 39 años, independientemente del protocolo de supresión hipofisaria, pero no ejerció efectos en la tasa de embarazos.

Solo una investigación controlada y aleatorizada evaluó el efecto de los suplementos con LHH-r en la aparición de SHEO en 999 mujeres infértiles menores de 40 años. El suplemento con LHH-r en dosis de 75 UI comenzó a partir del séptimo día de la EOC. El número de ovocitos recuperados fue inferior en el grupo que recibió suplementos con LHH-r respecto del de monoterapia con FSHh-r, pero la tasa de embarazos clínicos fue superior. En el grupo de monoterapia con FSHh-r se verificó un porcentaje significativamente mayor de ciclos cancelados debido al riesgo de SHEO y de pacientes que presentaron SHEO clínico.

En 7 estudios aleatorizados y controlados se evaluó el efecto de los suplementos con LHH-r en mujeres con escasa respuesta; 3 de ellos utilizaron los criterios de Bolonia de la ESHRE. En conjunto, las pruebas no fueron concluyentes, debido a la gran heterogeneidad entre los ensayos. Solo una investigación, de tamaño pequeño, demostró que los suplementos con LHH-r, antes de la estimulación, mejoraron la tasa de nacidos vivos. Por lo tanto, los datos disponibles no avalaron su uso en este grupo.

## Conclusión

A pesar de las diferencias en el diseño de los estudios, la dosis de LHH-r y el día de comienzo de su administración, los datos resultantes indicaron que las mujeres que pueden obtener beneficios con el suplemento con LHH-r en la EOC son las que tienen parámetros adecuados de reserva ovárica antes de la estimulación y presentan hiporrespuesta inesperada a la monoterapia con FSHh-r; también, aquellas que tienen 36 a 39 años. Según los investigadores, resta establecer el efecto de la administración de suplementos con LHH-r en la prevención del SHEO. También, aún debe demostrarse si los suplementos con LHH-r son beneficiosos en las mujeres menores de 35 años, con respuesta normal, cotratadas con antagonistas de la GnRH. Por último, todavía se debate el uso de suplementos con LHH-r en las mujeres con supresión de los niveles endógenos de LH debido al uso de agonistas de GnRH y en aquellas con escasa respuesta.

# Comparación de tres Formulaciones para Desencadenar la Maduración Ovocitaria Final



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Clinical Outcomes of Assisted Reproductive Technology Treatment by Using a Self-Injection of Recombinant Human Chorionic Gonadotropin as the Final Maturation Trigger**

de Nakagawa K, Oba M, Sugiyama R y colaboradores

integrantes de Sugiyama Clinic, Tokio, Japón

El artículo original, compuesto por 6 páginas, fue editado por **Reproductive Medicine and Biology** 17:203-208, Mar 2018

## Introducción

En Japón se utilizan dos métodos para desencadenar la maduración final antes de la recuperación de ovocitos, un proceso esencial en las técnicas de reproducción asistida (TRA). Para desencadenar la maduración final se pueden administrar, generalmente por la noche, dos días antes de la recuperación de ovocitos, una inyección intramuscular o subcutánea de gonadotropina coriónica humana (HCG) o un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRHa) por vía intranasal. La HCG tiene un efecto confiable y de bajo costo, pero solo puede administrarse en la forma de inyectables que pueden provocar dolor, mientras que las formulaciones convencionales en ampolla pueden provocar lesiones al manipularlas o fracasos en la técnica de inyección; estas inyecciones suelen aplicarse en el ámbito hospitalario, lo que implica la internación de la paciente la noche antes del procedimiento de recuperación. Además, estas formulaciones elaboradas con HCG urinaria humana pueden estar contaminadas con diversas proteínas desconocidas y las variaciones entre los lotes pueden afectar la potencia. Los GnRHa pueden administrarse en forma de un aerosol nasal que no produce dolor; pero su costo es elevado y pueden ser menos eficaces en las personas con síntomas de rinitis y congestión por rinitis alérgica estacional. En 2017, se lanzó al mercado una formulación de HCG recombinante (HCGr) en la forma de una jeringa prellenada. Los autores compararon la eficacia y seguridad de las inyecciones autoadministradas de HCGr en formulaciones de jeringas prellenadas, de las formulaciones inyectables convencionales de HCG y la administración intranasal de GnRHa.

## Métodos

Participaron 396 pacientes sometidas a TRA entre enero y abril de 2017 incluidas en forma consecutiva en una clínica de Tokio, Japón. Los protocolos de estimulación ovárica consistieron en la administración de citrato de clomifeno solo o en combinación con la hormona foliculoestimulante recombinante. Se procedió a administrar uno de los tres fármacos para desencadenar la maduración para la recuperación de ovocitos, 35 horas después.

- ▶ El grupo 1 (n = 127): consistió en la autoadministración de HCG urinaria convencional intramuscular (5000 UI).
- ▶ El grupo 2 (n = 159): comprendió a las pacientes que recibieron GnRHa intranasal (300 µg/dosis por 2, suministradas a las 35 y 35.5 horas antes de la recuperación ovocitaria).
- ▶ El grupo 3 (n = 110): incluyó a las mujeres que se autoadministraron una inyección en formulación prellenada de HCGr.

Se evaluó la tasa de recuperación de ovocitos, el número de ovocitos maduros y de ovocitos con degeneración, los embriones de buena calidad y la incidencia de síndrome de hiperestimula-

ción ovárica (SHEO) en cada grupo. Para la metodología estadística, se utilizaron las pruebas de la *t* para muestras independientes y de *chi* al cuadrado; la significación estadística se estableció en un valor de *p* inferior a 0.05.

## Resultados

La edad promedio de las participantes varió entre 38.1 y 39.9 años, sin diferencias significativas entre los grupos. La infertilidad de causa desconocida fue la razón principal para las TRA.

En el grupo de GnRHa, la estimulación ovárica se realizó con clomifeno solamente o en ciclo natural (40.3%), en comparación con un 15% del grupo de HCG convencional y un 10% del de HCGr.

El número promedio de ovocitos recolectados fue de  $4.9 \pm 3.5$  en el grupo 1;  $3.4 \pm 3.8$  en el grupo 2, y  $4.5 \pm 3.3$  en el grupo 3, significativamente inferior en el grupo de GnRHa. La tasa de ovocitos maduros recuperados también fue inferior en el grupo de GnRHa, pero la diferencia no fue significativa (77.5% contra 81.1% del grupo de HCG convencional y 89.9% del grupo de HCGr en jeringa prellenada). Las tasas de fertilización y de división fueron similares entre los grupos, al igual que el número de ciclos con transferencia de embriones en fresco y de embriones transferidos. El porcentaje de pacientes con una prueba de embarazo positivo fue significativamente inferior en el grupo de GnRHa, en comparación con el grupo de HCGr. Las tasas de embarazos clínicos no mostraron una diferencia significativa entre los grupos de GnRHa (15.8%) y HCG convencional (25.3%), sin embargo

fueron significativamente menores en el grupo GnRHa que en las pacientes que recibieron HCGr (38.2%) ( $p < 0.05$ ). Las tasas de abortos y de embarazos múltiples, así como del SHEO, fueron similares entre los tres grupos (Tablas 1 y 2).

Las tasas de embarazos clínicos no mostraron una diferencia significativa entre los grupos de GnRHa (15.8%) y HCG convencional (25.3%), sin embargo fueron significativamente menores en el grupo GnRHa que en las pacientes que recibieron HCGr (38.2%) ( $p < 0.05$ ). Las tasas de abortos y de embarazos múltiples, así como del SHEO, fueron similares entre los tres grupos

**Tabla 1.** Parámetros clínicos de la estimulación ovárica en cada grupo.

Variable	HCGu	HCGr	GnRHa
Número de ovocitos recuperados (media $\pm$ desviación estándar)	624 (4.9 $\pm$ 3.5)	497 (4.5 $\pm$ 3.3)	543 (3.4 $\pm$ 3.8) <sup>a</sup>
Número de ovocitos maduros (media $\pm$ desviación estándar)	506 (4.0 $\pm$ 2.8)	447 (4.1 $\pm$ 2.9)	421 (2.6 $\pm$ 2.4)
Números de ovocitos inmaduros (media $\pm$ desviación estándar)	75 (0.6 $\pm$ 0.7)	16 (0.1 $\pm$ 0.3)	68 (0.4 $\pm$ 0.7)
Número de ovocitos con degeneración (media $\pm$ desviación estándar)	43 (0.3 $\pm$ 0.5)	34 (0.3 $\pm$ 0.6)	54 (0.3 $\pm$ 0.6)
Tasa de ovocitos maduros recuperados (%)	81.1	89.9	77.5
Método de inseminación (inseminación convencional/ICSI) (N)	59/61	55/44	69/72
Inseminaciones suspendidas debido a ovocitos inmaduros o con deformación	7	11	18
Número de ovocitos fertilizados (media $\pm$ desviación estándar) (N)	454 (3.6 $\pm$ 2.9)	397 (3.6 $\pm$ 2.0)	375 (2.4 $\pm$ 2.1)
Tasa de fertilización (%)	89.7	88.8	89.0
Número de embriones divididos (media $\pm$ desviación estándar)	383 (3.0 $\pm$ 2.2)	341 (3.1 $\pm$ 1.9)	324 (2.0 $\pm$ 1.9)
Tasa de división (%)	84.4	85.9	86.4

HCGu, gonadotropina coriónica humana urinaria; HCGr, gonadotropina coriónica humana recombinante; GnRHa agonista de la hormona liberadora de gonadotropinas; ICSI, inyección intracitoplasmática de espermatozoides.

<sup>a</sup>Comparación con los grupos de HCGu y HCGr.



**Tabla 2.** Desenlaces clínicos de la transferencia de embriones en fresco en los 3 grupos.

Variable	HCGu	HCGr	GnRHa
Número de ciclos con transferencia de embriones en fresco	79.0	34.0	76.0
Número de embriones transferidos (media por ciclo <sup>a</sup> )	106.0 (1.3 ± 0.5)	68.0 (2.0 ± 0.5)	93.0 (1.2 ± 0.4)
HCG positiva (N)	22.0	14.0	17.0
Tasa de HCG positiva (%)	27.8	41.1	22.3*
Embarazo clínico (N)	20.0	13.0	12.0
Tasa de embarazo clínico (%)	25.3	<b>38.2</b>	15.8
Número de embarazos múltiples	1.0	1.0	0.0
Incidencia de embarazos múltiples (%)	5.0	7.6	0.0
Abortos (N)	5.0	1.0	3.0
Tasa de abortos (%)	25.0	7.7	25.0
Incidencia de SHEO	10.1	8.8	5.2

HCGu, gonadotropina coriónica humana urinaria; HCGr, gonadotropina coriónica humana recombinante; GnRHa agonista de la hormona liberadora de gonadotropina; SHEO, síndrome de hiperestimulación ovárica.

<sup>a</sup>Media ± desviación estándar.

\*p < 0.05 (comparado con HCGr).

## Conclusión

No se registraron diferencias entre los grupos en las tasas de recuperación de ovocitos maduros, de fertilización y de división, así como en la incidencia de SHEO. Las tasas de embarazos clínicos fueron significativamente inferiores en el grupo de GnRHa, en comparación con el grupo de HCGr en jeringa prellenada (38.2%), hecho que pudo deberse al mayor número de pacientes en el grupo de GnRHa que utilizaron clomifeno solo o un ciclo natural y, en consecuencia, al menor número de ovocitos recuperados y a la biopotencia más prolongada de la HCG, que pudo tener algún efecto como apoyo de la fase lútea. El uso de la jeringa prellenada se asociaría con menos efectos adversos locales en el sitio de la inyección, menos cantidad de visitas al hospital y una administración más simple que la de la HCG convencional.

# Impacto de la Estimulación Ovárica sobre la Calidad de los Ovocitos y del Embrión



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIIC sobre la base del artículo **Regimen of Ovarian Stimulation Affects Oocyte and Therefore Embryo Quality**

de Bosch E, Labarta E, Meldrum D y colaboradores

integrantes de Instituto Valenciano de Infertilidad, Valencia, España; Reproductive Partners La Jolla, San Diego, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 11 páginas, fue editado por **Fertility and Sterility** 105(3):560-570, Mar 2016

## Introducción

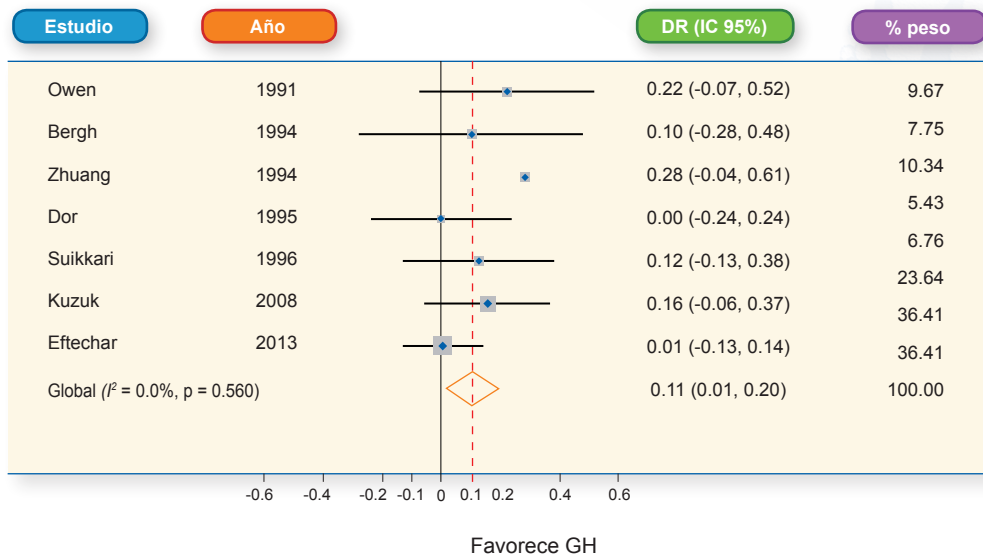
La estimulación ovárica controlada (EOC) en los ciclos de fertilización *in vitro* (FIV) provoca variaciones en las funciones de las células de la granulosa y la teca que pueden afectar la calidad del ovocito y, por ende, la del embrión. Sin embargo, aún no se conoce el impacto de la estimulación ovárica sobre la calidad de ambos. La mayoría de los estudios llevados a cabo en animales demostraron un efecto deletéreo de la estimulación ovárica sobre la calidad ovocitaria y el desarrollo del embrión en sus diferentes etapas, pero en los seres humanos no puede evaluarse ese efecto por razones éticas. No obstante, las tasas de embarazo, inferiores a lo esperado, y la gran pérdida de embriones se dirigen en ese sentido. Se estima que los tratamientos de estimulación ovárica y la alta respuesta ovárica después del uso de gonadotrofinas pueden ser la causa. En este estudio se analizaron estos factores.

## El papel de los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina y las gonadotrofinas en los protocolos de EOC y la calidad del embrión

El impacto de los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y las gonadotrofinas sobre un ovocito es difícil de evaluar debido a que el parámetro más utilizado es la tasa de embarazo, que depende de otros factores. Si bien la estimulación ovárica altera la funcionalidad de las células foliculares y en algunos ensayos, especialmente en animales, se demostró un efecto deletéreo de las dosis de gonadotrofinas sobre los ovocitos y la calidad del embrión, esta modificación no fue clara cuando se compararon los ciclos naturales con los de EOC. Los efectos sobre el endometrio, que pueden afectar la implantación, son otros aspectos a considerar. Las investigaciones recientes indicaron que el uso de dosis altas de gonadotrofinas es un factor independiente que se correlaciona de manera negativa con la probabilidad de un nacido vivo, mientras que la respuesta ovárica elevada a la estimulación ovárica convencional se asoció con mejores tasas acumulativas de embarazo debido a la disponibilidad de más embriones euploides de buena calidad. Desde un punto de vista cuantitativo, el uso de dosis altas de gonadotrofinas puede llevar a la maduración de los ovocitos de poca calidad y a la producción de más embriones con aneuploidía. Desde el punto de vista cualitativo, el agregado de hormona luteinizante a la hormona foliculoestimulante (FSH) puede ser beneficioso en las pacientes de mayor edad (más de 35 años), porque aumenta la síntesis de andrógenos, que disminuyen con el paso de los años.

## El papel de la hormona de crecimiento para las mujeres de mayor edad y con escasa respuesta

Previamente, se evaluaron diversas alternativas para la escasa respuesta ovárica, sin beneficios claros. Algunas de estas alternativas se dirigieron a aumentar en forma directa o indirecta los niveles de la FSH y, otras, a incrementar la sensibilidad de los folículos en crecimiento a la FSH. En la actualidad ha aumentado el interés respecto del uso de la hormona de crecimiento (GH) como adyuvante. Por medio del estímulo de la producción del factor de crecimiento 1 similar a la insulina, la GH estimula directamente la proliferación y la diferenciación de las células de



**Figura 1.** Diferencia de riesgo (DR) para el embarazo clínico (11% superior) entre las pacientes tratadas con FSH y GH y aquellas tratadas con FSH solamente.

GH, hormona de crecimiento; FSH, hormona foliculoestimulante; IC 95%, intervalo de confianza del 95%.

la granulosa y aumenta la esteroideogénesis ovárica, el desarrollo folicular y la respuesta ovárica a la FSH. Los niveles de GH se asociaron con la capacidad del ovocito para producir un embrión sano, con mayor potencialidad para implantarse, dado que la GH aumenta la capacidad de los ovocitos para reparar el ADN. Los datos de 7 ensayos aleatorizados y controlados indicaron el aumento de la probabilidad de embarazo clínico con el agregado de GH a la FSH (Figura 1). En 4 investigaciones se encontró que el agregado de GH aumentó el porcentaje de mujeres que llegó a la transferencia embrionaria. El agregado de GH a la FSH no parece ofrecer beneficios en las mujeres con respuesta ovárica normal, posiblemente debido a que este grupo tiene concentraciones regulares de GH. Los niveles de GH disminuyen progresivamente con la edad y, por ello, los efectos beneficiosos de esta hormona sobre los ovocitos parecen útiles en las mujeres de mayor edad, que son las que tienen mayor probabilidad de mostrar una escasa respuesta.

### Desencadenantes de la maduración final de los ovocitos y la inducción de la ovulación

La FSH puede actuar de manera sinérgica con la LH; además, en modelos *in vitro* se demostró su importancia durante las etapas finales de la maduración de los ovocitos. El uso de análogos de la GnRH, la estrategia dual con la gonadotropina coriónica humana (HCG) y los agonistas de la GnRH y la administración de un bolo de FSH y HCG incrementaron las concentraciones de FSH durante los estadios finales de la maduración ovocitaria y se obtuvieron mejores resultados en los tratamientos de FIV.

El uso de análogos de la GnRH, la estrategia dual con la gonadotropina coriónica humana (HCG) y los agonistas de la GnRH y la administración de un bolo de FSH y HCG incrementaron las concentraciones de FSH durante los estadios finales de la maduración ovocitaria y se obtuvieron mejores resultados en los tratamientos de FIV.

### Conclusiones

Se están encontrando distintas alternativas para mejorar los resultados de la FIV. Actualmente se obtienen mayores beneficios con una disminución significativa del SHEO. También pueden buscarse nuevas formas de promover un ambiente óptimo para la maduración final del ovocito y su competencia. Se requieren más estudios en este sentido.

# Nuevo Protocolo de Estimulación Ovárica para Mujeres Jóvenes con Escasa Respuesta



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **LH Pretreatment as a Novel Strategy for Poor Responders**

de **Ferraretti A, Gianaroli L, Magli M** y colaboradores

integrantes de **Società Italiana Studi di Medicina della Riproduzione, Bologna, Italia**

El artículo original, compuesto por 6 páginas, fue editado por **Biomed Research International** 2014:1-6, Ago 2014

## Introducción

La estimulación ovárica controlada es difícil de encarar en las mujeres con escasa respuesta ovárica (ERO). Se propusieron múltiples regímenes distintos, pero escasos resultados positivos. Sin embargo, si bien en las mujeres de mayor edad es esperable la disminución de la calidad ovocitaria debido al envejecimiento ovárico, en las mujeres jóvenes con ERO existe la posibilidad de recolectar ovocitos competentes capaces de producir embriones de buena calidad, aunque el número de ovocitos sea escaso. Según los autores, no se cuenta con un protocolo de estimulación óptimo, pero este debería centrarse en mejorar la calidad ovocitaria más que en la cantidad. En la presente investigación se evaluó un nuevo protocolo en mujeres jóvenes con ERO confirmada después de 2 ciclos previos con estimulación máxima. El protocolo consistió en el pretratamiento con hormona luteinizante (LH) con el objeto de incrementar la acumulación de andrógenos a nivel preantral y en los folículos antrales pequeños. La investigación inicial fue aleatorizada y controlada, pero después del análisis de las primeras 43 pacientes se decidió quitar la aleatorización por razones éticas y utilizar el nuevo protocolo en todas las mujeres con ERO. En este artículo se presentan tanto los resultados observados en el ensayo aleatorizado y controlado como los resultados globales en todas las mujeres con ERO sometidas al nuevo protocolo terapéutico.

## Materiales y métodos

El estudio aleatorizado y controlado, en el que participaron 43 mujeres de 38 años o menos con antecedentes de ERO, se realizó en un centro de fertilidad privado italiano entre 2008 y 2010. Las participantes se dividieron en 2 grupos:

► **Grupo A (control):** 21 mujeres a las que se les administró estimulación máxima con 400 UI de hormona foliculoestimulante (FSH) recombinante (FSHr) en protocolos de regulación por disminución (*down-regulation*) con agonistas o antagonistas.

► **Grupo B:** 22 pacientes. Se realizó el pretratamiento con LH recombinante (LHr) a razón de 150 UI/día antes de la administración de 400 UI/día de FSHr en un protocolo de regulación por disminución con agonistas.

Los ciclos se cancelaron si había menos de 2 folículos. La transferencia embrionaria se realizó en el día 3.

Los criterios principales de valoración fueron la incidencia de cancelación de ciclos y la tasa de nacidos vivos por ciclo iniciado. Los criterios secundarios de valoración fueron el número de ovocitos recolectados, la tasa de división y la tasa de implantación. Los datos se analizaron

mediante las pruebas de la *t* de Student y de *chi* al cuadrado y los resultados se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar.

En cuanto a los datos globales, el nuevo protocolo se utilizó en un total de 79 ciclos en 65 mujeres con ERO (incluidas las 22 del ensayo aleatorizado y controlado) entre 2008 y 2012, con una edad de 38 años o menor y por lo menos con 2 ERO previas. Los resultados se compararon con los 154 ciclos previos realizados con diferentes protocolos de estimulación sin el logro de embarazos a término.

## Resultados

En el estudio aleatorizado y controlado hubo más ciclos cancelados en el grupo A en comparación con el B (43% contra 23%), pero la diferencia no fue significativa. El número de ovocitos recolectados fue significativamente superior en el grupo B con respecto al A ( $3.5 \pm 1.5$  contra  $2.4 \pm 1$ ;  $p < 0.05$ ). La tasa de fertilización fue similar, pero en el grupo B se recuperó un mayor porcentaje de ovocitos con 2 pronúcleos, con división subsiguiente.

La tasa de nacimientos vivos por paciente fue significativamente superior en el grupo B en comparación con el A (32% contra 5%;  $p < 0.05$ )

**Tabla 1.** Resultados del ensayo controlado y aleatorizado: resultados *in vitro* y finales.

	Grupo A	Grupo B	valor de p
Número de ovocitos recuperados	12	17	
Tasa de fertilización	86 (24/28)	90 (47/52)	n.s
Tasa de división	71 (17/24)	91 (43/47)	< 0.05
Porcentaje de embriones grado 1	70 (12/17)	81 (35/43)	n.s
Número de ciclos con transferencia (% de ciclos iniciados)	10 (48%)	17 (77%)	< 0.05
Número de embriones transferidos (media embriones/transferencia)	16 (1.6)	35 (2.0)	
Número de embarazos clínicos	1	8	
Tasa de implantación	6 (1/16)	29 (10/35)	0.06
Número de abortos en estadios iniciales	0	1	
Tasa de nacidos vivos/paciente (%)	5 (1/21)	32 (7/22)	0.025

**Tabla 2.** Resultados globales de las 65 mujeres con escasa respuesta ovárica.

	Pretratamiento con LH	Ciclos previos
Ciclos	79	154
Tasa de cancelación	22% (17)	51% (79)
Número de ovocitos recuperados	$3.5 \pm 1.9$	$2.5 \pm 1.2$
Tasa de fertilización	80% (141/176)	83% (135/163)
Tasa de división	92% (130/141)	62% (84/135)
Ciclos con transferencia (media embriones/transferencia embrionaria)	54 ( $1.7 \pm 0.5$ )	58 ( $1.5 \pm 0.5$ )
Tasa de embarazos clínicos/transferencia embrionaria	22.3% (23/103)	4% (4/89)
Abortos en estadios iniciales	37% (20/54)	7% (4/58)
Tasa de nacimientos vivos/ciclo iniciado	1	4
Tasa de nacimientos vivos/paciente	24%	0%
Tasa de nacidos vivos/paciente	29%	0%

te y mayor número de ciclos transferidos (77% en el grupo B contra 48% en el grupo A;  $p < 0.05$ ). La tasa de nacimientos vivos por paciente fue significativamente superior en el grupo B en comparación con el A (32% contra 5%;  $p < 0.05$ ) (Tabla 1).

Cuando se analizaron los datos globales y se compararon con el control histórico, el nuevo régimen disminuyó significativamente la tasa de cancelación ( $p < 0.001$ ) y aumentó significativamente el número de ovocitos recuperados ( $p < 0.05$ ) y la tasa de implantación ( $p < 0.001$ ) (Tabla 2).

## Discusión y conclusión

Los resultados de esta investigación indican que el pretratamiento con LH permitió reducir la tasa de cancelación y aumentar el número de ovocitos recuperados en comparación con un grupo de control, aunque la mayoría de las pacientes permanecieron en el rango de escasa respuesta (3 ovocitos o menos). Si bien el nuevo protocolo no mostró un efecto positivo en cuanto a la cantidad ovocitaria, sí lo tuvo en la mejora de la calidad demostrada por un incremento en el desarrollo embrionario y en la tasa de implantación. La administración de LH se realizó antes de la de FSH con el objetivo de potenciar el sistema intraovárico de LH y andrógenos en los folículos preantrales y antrales pequeños. La administración de LH antes del reclutamiento folicular por FSH permitiría mejorar la maduración citoplasmática del ovocito y la embriogénesis futura.

Los autores concluyen señalando que el pretratamiento con LH en las mujeres jóvenes con ERO mejoró la calidad ovocitaria y que este grupo podría beneficiarse con ese protocolo, aunque se requieren más investigaciones.



Sociedad Iberoamericana de  
Información Científica (SIIC)

Rosa María Hermitte  
Directora PEMC-SIIC

**SIIC, Consejo de Dirección:**

Arias 2624  
(C1429DXT)  
Buenos Aires, Argentina  
Tel.: +54 11 702-1011  
comunicaciones@siicsalud.com  
www.siic.info

Los textos de Artículos Destacados (AD) fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases*.

Los artículos de AD fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de AD es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, agosto de 2018. Colección Artículos Destacados (AD), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.