

ARTÍCULOS DESTACADOS

Fertilidad

Enfoques Terapéuticos
en Reproducción

Vol. 2 N° 9,
octubre 2019

Diferentes Formulaciones de Gonadotrofinas a lo Largo del Tiempo en las Terapias de Reproducción Asistida

Beneficios Potenciales del Uso Temprano de Hormona Luteinizante en las Técnicas de Reproducción Asistida

Asociación entre la Respuesta Antral a la Administración de Hormona Foliculoestimulante y el Resultado de la Fertilización *in Vitro*

La Importancia de la Edad Biológica de los Ovarios en la Reproducción Asistida

Un Nuevo Modelo para Predecir el Éxito de la Reproducción Asistida en Mujeres con Respuesta Ovárica Escasa

Eficacia de la Progesterona en Gel Vaginal o por Vía Intramuscular en la Fertilización *In Vitro*

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, Bussamãra 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(i)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

Diferentes de Gonadotrofinas en Terapias de Reproducción Asistida



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **The Development and Evolution of Gonadotropins in Assisted Reproduction Technology**

de Lunenfeld B, Ezcurra D, D'Hooghe T

integrantes de Bar-Ilan University, Ramat-Gan, Israel; Yale University, New Haven, EE.UU., y otros centros participantes

En artículo original, compuesto por 9 páginas, fue editado por **Fertility and Sterility** 110(2):255-263, 2018

Gonadotrofina coriónica humana

La gonadotrofina coriónica humana (hCG) fue descubierta en 1927, al demostrarse su presencia en la sangre y la orina de las embarazadas. Esta sustancia, con acción estimulante gonadal de origen supuestamente hipofisario, fue empleada, con posterioridad, para comprobar el embarazo. No obstante, luego se descubrió que era secretada por la placenta, y recibió la denominación utilizada en la actualidad. A partir de 1940 se contó con preparados de hCG urinaria purificada, extraída de la orina de embarazadas. Esta hormona es usada en tratamientos de fertilización asistida, durante la última etapa de maduración folicular y ovulación, así como durante la fase lútea. También se utiliza en hombres con hipogonadismo, debido a que estimula la síntesis de testosterona en las células de Leydig.

Extractos de gonadotrofina de origen animal

En pacientes con infertilidad, con insuficiencia de gonadotrofinas, es de utilidad el empleo de extractos de dichas hormonas de origen animal. Estos compuestos resultaron útiles para elevar los niveles de estrógenos, pero esto llevaba a la aparición de ovarios agrandados y con múltiples quistes. A partir de 1941 se contó con el protocolo de dos pasos, que incluyó el uso de gonadotrofinas de origen animal para lograr la estimulación ovárica. La inducción de la ovulación mediante el tratamiento con hCG permitió lograr el crecimiento y el desarrollo folicular. No obstante, la respuesta observada tuvo una duración breve, con declinación paulatina hasta desaparecer, posiblemente debido a la producción de anticuerpos contra los compuestos de origen animal, los cuales fueron identificados posteriormente.

Gonadotrofina hipofisaria humana

El uso de gonadotrofinas extraídas a partir de hipófisis cadavéricas humanas tuvo un resultado positivo en términos de estimulación folicular e inducción de la ovulación. Luego, se demostró la estimulación ovárica y la inducción de la ovulación con gonadotrofina hipofisaria humana (HPA, por sus siglas en inglés) en pacientes que habían requerido la extracción de la hipófisis. Esto suscitó el uso de preparados de HPA para lograr la inducción de la ovulación. No obstante, el origen cadavérico de esta hormona limitó su disponibilidad ante la demanda de la práctica clínica. Además, la aparición de casos de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob vinculada con la administración de dichos preparados hormonales culminó en el retiro de la hormona del mercado.

Gonadotrofina menopáusica humana

A partir de 1954 comenzó a investigarse el uso de LH y FSH urinarias provenientes de mujeres posmenopáusicas, quienes poseen niveles elevados de estas hormonas. El almacenamiento de dichas hormonas requiere, en primer lugar, de un proceso de liofilización, destinado a evitar la oxidación. Según lo hallado en animales de experimentación hipofisectomizados, la

inyección de gonadotrofinas menopáusicas humanas (hMG, por su sigla en inglés) genera un incremento del tamaño uterino y ovárico. El uso terapéutico de hMG surgió a partir de 1957 y progresó a partir del perfeccionamiento de la purificación de las hormonas. Así, se logró estandarizar la proporción de LH y FSH, aunque los productos disponibles en una primera instancia contenían proteínas urinarias no deseadas. Además, su fabricación se veía restringida por la necesidad de contar con una cantidad considerable de material para obtener el producto final. Otras limitaciones observadas al inicio del proceso de fabricación de las hMG incluyeron la ausencia de unidades internacionales definidas.

Los productos de referencia permitieron estudiar la variación diaria de la secreción y del nivel de las hormonas para definir su comportamiento durante el ciclo menstrual e imitar dicho patrón en la práctica clínica.

En 1959 se contó con un preparado de referencia internacional, compuesto por 40 UI de FSH y 40 UI de LH, que se transformó en un estándar para la cuantificación del nivel de hMG. De este modo, fue posible determinar el contenido hormonal de las formulaciones y definir el esquema de dosificación de un modo más fiable y preciso. Esto derivó en el inicio de diferentes estudios clínicos y en la aceptación de los preparados de hMG por parte de la comunidad científica y las agencias de regulación. No obstante, la pureza de las formulaciones aún no era óptima.

En 1960, pudo demostrarse que el uso de hMG en mujeres con anovulación, hipopituitarismo, hipogonadismo o amenorrea primaria resulta en un efecto terapéutico satisfactorio sobre el epitelio vaginal y el endometrio. Además, el tratamiento se asoció con la inducción de la secreción de esteroides. Luego, se informaron resultados exitosos ante la estimulación de la ovulación y la obtención de embarazo mediante la administración de hMG en un esquema variable y planificado de concentraciones durante las fases folicular y lútea y el embarazo. Esto suscitó el registro y la generalización del uso de formulaciones similares en diferentes países.

Hacia 1973, la Organización Mundial de la Salud (OMS) elaboró recomendaciones sobre el diagnóstico y tratamiento de las parejas infértiles. Estas recomendaciones incluían el uso de

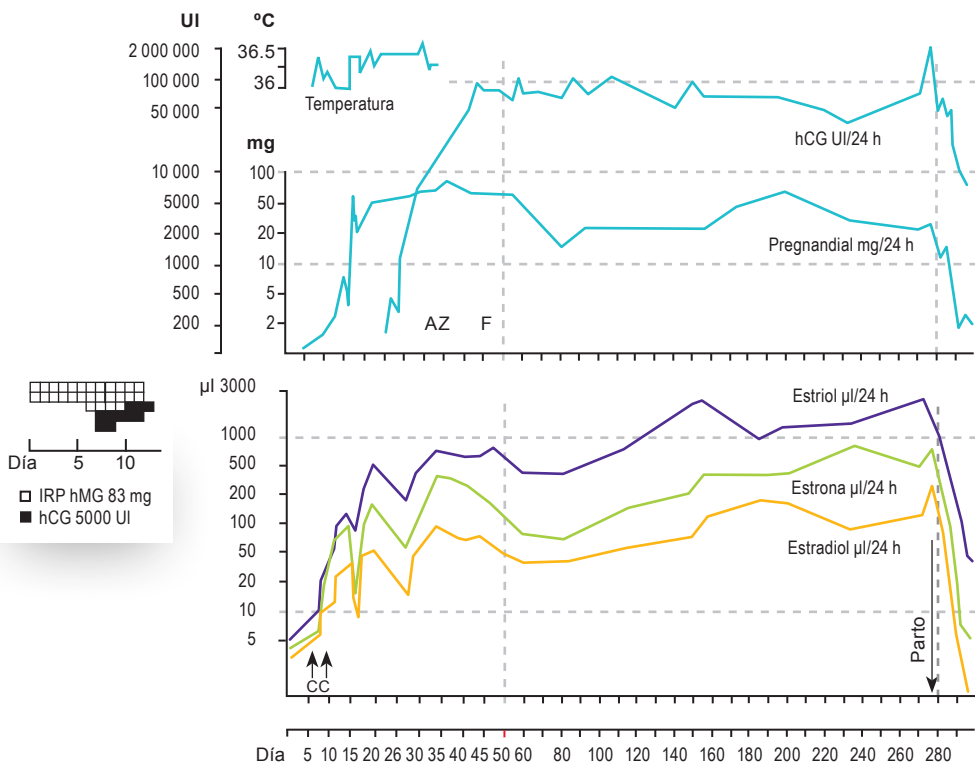


Figura 1. Patrón hormonal durante la fase folicular, la ovulación, la fase lútea y el embarazo luego de la estimulación con gonadotrofina menopáusicas humana (HMG) en una paciente con amenorrea primaria, hipopituitarismo e hipogonadismo que logró un primer embarazo mediante la estimulación ovárica con HMG.

HCG, gonadotrofina coriónica humana; HMG, gonadotrofina menopáusicas humana

150 a 225 o de 75 a 150 UI de hMG en caso de hipogonadotropismo y anovulación, respectivamente. Con posterioridad, se definieron protocolos de tratamiento con hMG y hCG para la estimulación ovárica y la reproducción asistida. Luego, la revisión de los protocolos suscitó su modificación.

La estimulación monofolicular fue reemplazada por una estimulación multifolicular. No obstante, estos protocolos no resultaron exitosos y fueron reemplazados por el uso de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) que reducían la actividad hipofisaria durante la estimulación ovárica con hMG. En 2004 se aprobó el uso de hMG altamente purificada, extraída de la orina de mujeres menopaúsicas. Sin embargo, el aumento de la pureza se tradujo en una disminución de la actividad de la LH, con la consiguiente necesidad de agregar hCG para recuperar la relación entre la LH y la FSH. No obstante, la LH y la hCG difieren en términos moleculares, funcionales y clínicos. Por ejemplo, el efecto de la hCG sobre las células de la granulosa es diferente frente al efecto de la LH.

Purificación de la FSH

La necesidad de individualizar la dosis de LH y FSH según las necesidades de cada paciente generó la purificación de la FSH a partir de la hMG mediante métodos diversos. No obstante, dichos métodos no pudieron emplearse a gran escala. Solo la creación de técnicas inmunológicas que permitieron crear anticuerpos específicos permitió purificar las hormonas en una escala superior.

En un principio, se generaron anticuerpos policlonales anti-hCG, que luego fueron reemplazados por los anticuerpos monoclonales. En este caso, la hMG era pasada por una columna de anticuerpos monoclonales que se unían en forma selectiva a la FSH. Luego, la FSH era extraída de la columna, con la obtención de un producto purificado, con baja concentración de proteínas no deseadas, y 9000 UI de FSH por mg de proteína. Este avance permitió la obtención de formulaciones de FSH para ser aplicadas por vía subcutánea, a diferencia de las formulaciones preexistentes de aplicación intramuscular. Posteriormente, se observó un aumento de la preocupación debido a la transmisión potencial de enfermedades priónicas a través de la orina desde la cual se purificaban las hormonas. Esto suscitó el reemplazo de las gonadotropinas urinarias por gonadotropinas recombinantes, debido a su pureza y seguridad.

Gonadotropinas recombinantes

Como ya se mencionó, la obtención de la FSH recombinante humana (hFSH-R) respondió a la necesidad de contar con un compuesto más puro e independiente de la recolección de orina. Dada la importancia de la glucosilación para la función correcta de la FSH, las metodologías empleadas para la obtención de la hormona deben incluir el uso de líneas celulares provenientes de mamíferos y capaces de introducir dicha modificación. Por este motivo, se utilizaron líneas celulares provenientes de ovario de hámster chino. Para producir la hFSH-R, se seleccionaron clones celulares de acuerdo con el patrón de actividad, producción y glucosilación. Las líneas celulares estables, que expresan el producto en forma abundante, fueron escogidas con el fin de lograr un resultado de alta eficacia. Dado que el perfil de glucosilación de la FSH es variable de acuerdo con la etapa del ciclo menstrual, se escogió un patrón de glucosilación intermedio asociado con un nivel elevado de bioactividad.

La hFSH-R tiene un nivel elevado de pureza y un patrón homogéneo de glucosilación, en comparación con los preparados obtenidos a partir de muestras de orina o de tejido hipofisario. El proceso de fabricación resulta en la obtención de un producto homogéneo y sistematizado, tanto en términos de glucosilación como de isoforma. La pureza de la hFSH-R permite, además, definir la bioactividad de la hormona mediante análisis fisicoquímicos. Otra ventaja asociada con la pureza de la formulación es la disminución de la posibilidad de oxidación y la producción de formulaciones líquidas para introducir en dispositivos de aplicación de tipo "lapicera".

La medición de la bioactividad del producto requiere la aplicación de un factor de conversión entre las unidades internacionales de actividad biológica y los microgramos del fármaco. En este sentido, resulta útil la aplicación del método de Steelman-Pohley, mediante el cual se define la bioactividad de la FSH al comparar el peso ovárico de ratas inmaduras frente al peso ovárico

La pureza de la hFSH recombinante permite definir la bioactividad de la hormona mediante análisis fisicoquímicos. Además, se reduce la posibilidad de oxidación y permite la producción de formulaciones líquidas para introducir en dispositivos de aplicación de tipo "lapicera".

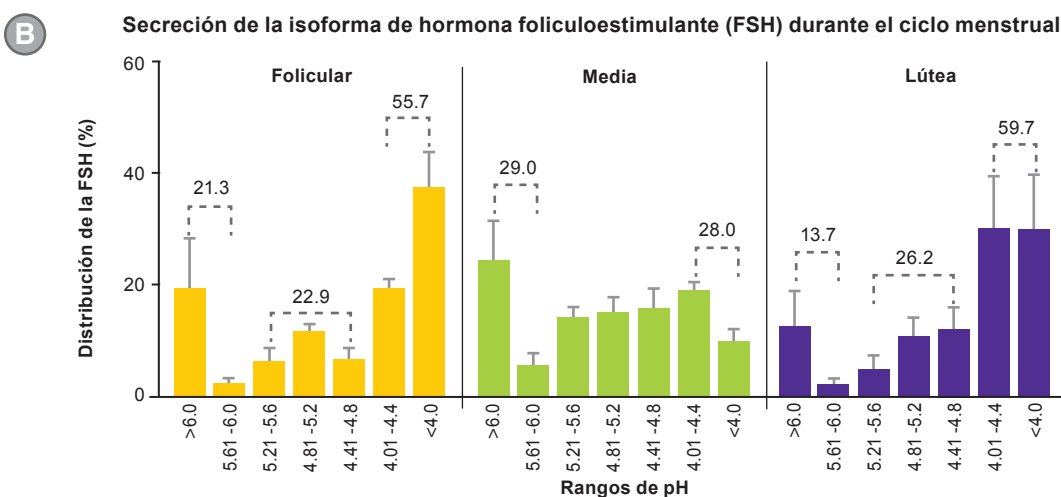
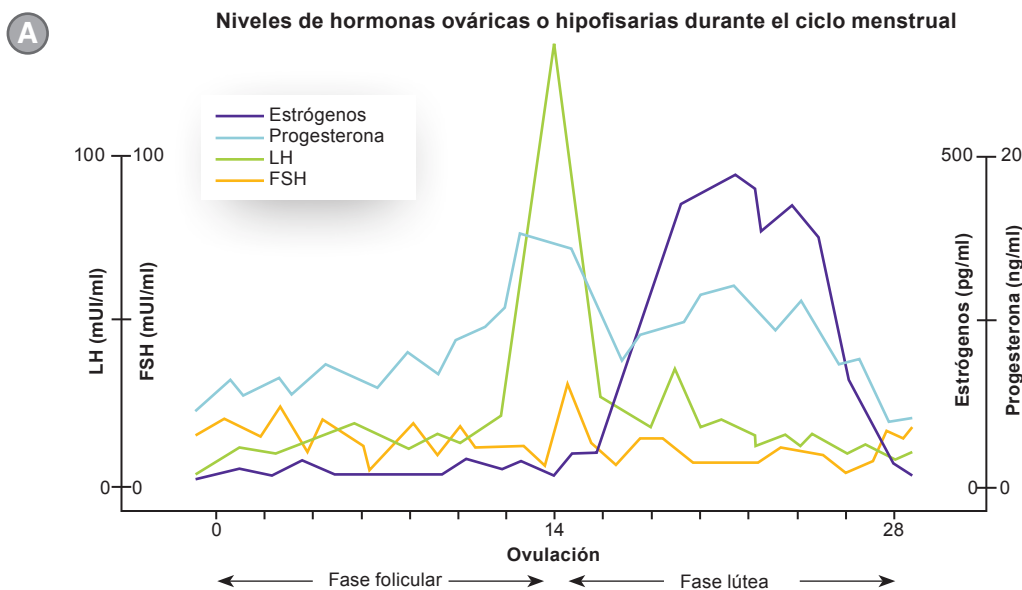


Figura 2. Esquemas que muestran: A) los niveles de hormonas ováricas o hipofisarias durante el ciclo menstrual; B) la secreción de la isoforma de hormona foliculoestimulante (FSH) durante el ciclo menstrual.

de ratas tratadas con la formulación durante tres días. Los resultados obtenidos permiten la construcción de curvas de tipo dosis-respuesta y la estimación de la potencia biológica de la formulación. La aplicación de la metodología mencionada permitió definir que la hFSH-R posee una bioactividad de 13.745 UI/mg de proteína. Esta bioactividad se corresponde con un factor de conversión de 75 UI cada 5.5 µg de FSG.

La folitropina alfa fue la primera hFSH-R disponible para su empleo en la práctica clínica. El fármaco fue producido en 1988, en tanto que la comercialización en la Unión Europea tuvo lugar a partir de 1995. La folitropina beta, una formulación producida por otro laboratorio, fue comercializada a partir de 1996. Si bien las folitropina alfa y beta son similares, existen diferencias bioquímicas vinculadas con su producción. En cuanto a la folitropina alfa, su producción tiene lugar mediante el uso de dos plásmidos diferentes que permiten obtener la línea celular productora de FSH. Uno de los plásmidos tiene la función de producir la subunidad alfa, en tanto que el plásmido restante produce la subunidad beta. El proceso de purificación también difiere entre ambas folitropinas. La producción de folitropina beta, en cambio, tiene lugar mediante el uso de un solo plásmido que codifica para ambas subunidades, alfa y beta.

El proceso de purificación difiere entre las folitropinas alfa y beta. Esta última es purificada mediante un proceso de cromatografía con intercambio iónico, cromatografía hidrófoba y cromatografía de exclusión por tamaño. En cambio, la purificación de la folitropina alfa se lleva a cabo mediante dichos procesos y, además, incluye un proceso de inmunoafinidad. Las formulaciones recombinantes resultaron eficaces para la realización de tratamientos de reproducción asistida, con resultados similares o superiores frente a lo observado ante el empleo de formulaciones obtenidas a partir de muestras de orina.

La obtención exitosa de hFSH-R suscitó la producción de LH humana recombinante (hLH-R) y hCG recombinante (hCG-R). Esto permitió lograr embarazos exitosos en mujeres con hipopituitarismo e hipogonadotropismo tratadas con hFSH-R y hLH-R para estimular el crecimiento folicular, y con hCG-R para inducir la ovulación. De acuerdo con estimaciones iniciadas en 2016, el uso de unidades de gonadotropinas es creciente y continuará con esa misma tendencia.

En la actualidad se dispone de formulaciones de hFSH-R bioequivalentes, que recibieron autorización para ser comercializadas en países del continente europeo. Estas formulaciones no constituyen copias exactas de los productos originales. Tampoco son consideradas versiones genéricas. Estas diferencias se deben a que el proceso de fabricación de los fármacos varía entre los laboratorios, con lo cual también es variable el producto final obtenido. Debe considerarse que las características bioquímicas de cada compuesto, en términos de potencia, pureza, perfil de glucosilación, composición e isoforma, pueden provocar diferencias en el perfil de actividad biológica. Según los resultados obtenidos en estudios de fase III, las formulaciones más nuevas se asociaron con índices de embarazo inferiores por ciclo, en comparación con la formulación original. Estos hallazgos indican la importancia de contar con estudios adicionales al respecto.

A partir de 2016, existe autorización para la comercialización en el mercado una nueva formulación de FSH recombinante denominada folitropina delta. Esta fue producida a partir de líneas celulares derivadas de la retina humana. Si bien se observan características similares entre esta folitropina y los productos disponibles con anterioridad en el mercado, la estructura es diferente. Concretamente, la folitropina delta presenta un nivel de glucosilación superior, en comparación con la folitropina alfa. A su vez, las diferencias del nivel de glucosilación provocan diferencias del perfil farmacológico, apreciadas en términos cinéticos y dinámicos. El resultado es la obtención de un producto asociado con un nivel superior de exposición para la paciente, lo cual coincide con un nivel inferior de depuración del organismo.

La comparación del nivel de bioactividad de la folitropina delta frente al nivel de bioactividad de la folitropina de referencia, mediante los métodos estandarizados empleados con anterioridad, no brinda una predicción fiable de la actividad farmacodinámica proporcional del compuesto más nuevo en la práctica clínica. En consecuencia, la dosis de folitropina delta debe definirse en términos de masa y no de bioactividad. Además, la estimación de la dosis inicial debería tener lugar de acuerdo con el nivel de hormona antimülleriana y el peso corporal que presenta la paciente. Es importante destacar que, a diferencia de otras formulaciones, la administración de folitropina delta no admite modificaciones de la dosis una vez iniciado el tratamiento.

Conclusión

Las hormonas producidas con el fin de ser empleadas en tratamientos de fertilización asistida deben contar con niveles aceptables de pureza, seguridad y eficacia. El uso de gonadotropinas para la inducción de la ovulación y los tratamientos de fertilización asistida permitió, según las estimaciones disponibles, el nacimiento de más de 15 millones de niños. En la actualidad, se cuenta con productos administrados por vía inyectable subcutánea, mediante dispositivos de tipo lapicera. Esto, a diferencia de los productos empleados por vía intramuscular, elimina la necesidad de reconstituir la formulación para su aplicación y aumenta la facilidad de uso para las pacientes. Gracias a los avances mencionados, en la actualidad los tratamientos de fertilización asistida pueden individualizarse de acuerdo con las características y las necesidades de cada paciente. Los compuestos administrados son las gonadotropinas puras hFSH, hLH y hCG-R, cuya utilización permite maximizar la seguridad y la eficacia del esquema terapéutico, tanto al inicio de la estimulación ovárica como durante esta.

Se lograron embarazos exitosos en mujeres con hipopituitarismo e hipogonadotropismo tratadas con hFSH y hLH recombinante para estimular el crecimiento folicular, y con hFSH-R para inducir la ovulación.

Beneficios Potenciales del Uso Temprano de Hormona Luteinizante



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Randomized Trial Comparing Luteinizing Hormone Supplementation Timing Strategies in Older Women Undergoing Ovarian Stimulation**

de Behre H, Howles C, Longobardi S

integrantes de University Halle, Halle, Alemania; ARIES Consulting, Ginebra, Suiza; Merck Serono S.p.A., Roma, Italia

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por **Reproductive BioMedicine Online** 31(3):339-346, Sep 2015

Introducción

En la actualidad, se observa una cantidad considerable de mujeres mayores de 35 años que requieren tratamientos mediante técnicas de reproducción asistida. Los resultados de dichos tratamientos pueden verse afectados por la edad materna, ya que los índices de éxito disminuyen a medida que aumenta aquella.

A partir de 2007, se cuenta con una formulación compuesta por hormona foliculoestimulante (FSH) recombinante humana (hFSH-R) y hormona luteinizante (LH) recombinante humana (hLH-R) en una proporción 2:1. Este fármaco es utilizado para la estimulación de la maduración folicular en mujeres con un déficit grave de FSH y LH, es decir, hipogonadismo hipogonadotrófico. Existen controversias acerca del papel de la LH en protocolos de reproducción asistida. No obstante, se sugiere que el agregado de Lhrh a la FSHrh puede resultar beneficioso en mujeres de 35 años o mayores que requieren estimulación ovárica para la aplicación de técnicas de reproducción asistida. Clásicamente, la LH se administra al sexto día de tratamiento con FSH, debido a que el papel de la LH tiene lugar durante las últimas etapas de la maduración folicular. En un metanálisis reciente se hallaron índices significativamente superiores de implantación y embarazo clínico en mujeres tratadas con hFSH-R y hLH-R, en comparación con las que recibieron hFSH-R en forma exclusiva.

El estudio *Pergoveris in Stratified Treatment for ART (PERSIST)* fue realizado con el objetivo de obtener información sobre el perfil de estimulación ovárica obtenido ante la administración de una formulación compuesta por hFSH-R y hLH-R, en una proporción 2:1. El tratamiento fue iniciado el día 1 o 6 de estimulación ovárica en pacientes de 36 a 40 años que requerían técnicas de reproducción asistida (TRA).

Pacientes y métodos

El estudio PERSIST fue prospectivo, de fase IIIb, aleatorizado, abierto y multinacional. Participaron mujeres de 36 a 40 años que requerían estimulación ovárica para la aplicación de TRA y recibieron hFSH-R y hLH-R. Las pacientes fueron atendidas en diferentes centros ubicados en Europa. Solo se incluyeron pacientes con un índice de masa corporal menor de 30 kg/m², un nivel sérico inicial de FSH \leq 12 UI/l en la fase folicular temprana, una cavidad uterina normal, presencia de ambos ovarios, ciclos menstruales regulares y espontáneos, y al menos 30 días de reposo farmacológico en caso de haber recibido algún tratamiento previo con clomifeno o gonadotrofinas.

En primer lugar, las pacientes recibieron un protocolo largo con un agonista de la hormona liberadora de gonadotrofinas durante los días 21 a 22 del ciclo. Luego de confirmar el efecto inhibitorio del tratamiento mediante ecografía, medición de los niveles de estradiol, o ambos, las pacientes fueron distribuidas para recibir hFSH-R y hLH-R desde el día 1 de estimulación, o hFSH-R durante los días 1 a 5, seguida por la combinación de hFSH-R y hLH-R a partir del día 6 de estimulación. Las dosis diarias iniciales totales de gonadotrofinas fueron de 300 UI. Solo se permitió la modificación de las dosis a partir del día 6 de tratamiento. La maduración folicular fue evaluada mediante ecografía, medición de niveles de estradiol, o ambos. Una vez

Tabla 1. Características de la estimulación ovárica en pacientes tratadas con FSH recombinante humana (hFSH-R) más LH recombinante humana (hLH-R) (2:1) desde el día 1 de la estimulación (grupo A) o hFSH-R desde los días 1 a 5 y hFSH-R más hLH-R (2:1) desde el día 6 (grupo B) (criterios de valoración secundarios; población de seguridad).

Evaluación final, media (\pm DE)	Grupo A (n = 103)	Grupo B (n = 99)
Dosis total de hFSH-R (UI)	3321.1 (\pm 850.2)	3292.4 (\pm 851.5)
Dosis diaria de hFSH-R (UI)	310.5 (\pm 40.8)	307.4 (\pm 43.5)
Duración de la estimulación ovárica (días)	10.6 (\pm 1.7)	10.6 (\pm 1.6)

observado al menos un folículo de 18 mm o más y dos folículos de 16 mm o más, se inició el tratamiento con gonadotropina coriónica humana recombinante (hCG-R). Este último tuvo lugar mediante la aplicación de una dosis única de hCG-R de 250 μ g, destinada a inducir la maduración final del ovocito. La recuperación de óvulos tuvo lugar luego de 34 a 38 horas de inyectar la hCG-R. La fertilización in vitro y la transferencia de embriones se efectuaron luego de 2 a 5 días de recuperación de los ovocitos. El criterio de valoración principal fue la cantidad de ovocitos recuperados por paciente luego de la estimulación ovárica. En forma secundaria, se evaluaron las dosis medias totales y diarias de hFSH-R, la duración de la estimulación ovárica, los niveles de progesterona antes de administrar la hCG-R, el índice de implantación y la obtención de un embarazo en términos bioquímicos y clínicos. La seguridad del tratamiento fue evaluada de acuerdo con la aparición del síndrome de hiperestimulación ovárica y la aparición de eventos adversos, en general, y de eventos adversos graves, en particular.

Resultados

El estudio se llevó a cabo en 27 centros de atención ubicados en 11 países, en un total de 202 mujeres, 103 y 99 de las cuales integraron los grupos A y B, respectivamente. El grupo A recibió tratamiento con hFSH-R y hLH-R desde el día 1, en tanto que el grupo B recibió hFSH-R los días 1 a 5, para luego recibir la combinación de hFSH-R y hLH-R a partir del día 6. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos al evaluar las características demográficas y clínicas. La recuperación de ovocitos tuvo lugar en 101 y 98 pacientes de los grupos A y B, en ese orden, en tanto que la transferencia de embriones tuvo lugar en 93 y 90 mujeres, respectivamente. La transferencia de blastocistos tuvo una frecuencia similar en ambos grupos. La mayoría de las pacientes recibieron progesterona por vía vaginal durante la fase lútea. La cantidad de ovocitos recuperados por paciente fue de 9.7 ± 6.9 en el grupo A y de 10.9 ± 6.5 en el grupo B. La diferencia entre ambos grupos fue de -1.28 ovocitos (intervalo de confianza [IC] del 95%: -3.15 a 0.59), con lo cual no se demostró la equivalencia. La duración media de la estimulación ovárica fue de 10.6 días para ambos grupos. Los niveles medios de progesterona fueron de 3.2 nmol/l en el grupo A y de 4 nmol/l en el grupo B. Los índices de implantación y embarazo clínico por ciclo iniciado y por embrión transferido observados en el grupo A fueron 24.7%, 31.6% y 34.4%, respectivamente; para el grupo B, los valores hallados fueron 13.3%, 17.2% y 18.9%, en el mismo orden ($p < 0.05$). La frecuencia de embarazos clínicos por ciclo iniciado fue de 39.8% para el grupo A y de 23.2% para el grupo B ($p = 0.012$). Los abortos espontáneos preclínicos tuvieron lugar en 9 integrantes del grupo A y 6 integrantes del grupo B. El 31.1% y 32.3% de las integrantes de los grupos A y B presentaron eventos adversos, respectivamente. No se registraron eventos adversos graves en el grupo A, en tanto que dos pacientes del grupo B tuvieron hiperestimulación ovárica grave, controlada mediante tratamiento farmacológico. La hiperestimulación ovárica leve o moderada también se observó en 4 pacientes incluidas en el grupo A y en 5 mujeres incluidas en el grupo B. Dichos casos fueron resueltos en forma satisfactoria mediante tratamiento farmacológico.

Discusión

Los resultados obtenidos en el presente estudio indicaron una diferencia entre los tratamientos, a favor de la combinación de hFSH-R y hLH-R desde el primer día de estimulación, en términos de índice de embarazos por ciclo iniciado y embrión transferido, en comparación con el inicio diferido del tratamiento combinado. Los autores sugieren que la administración de hLH-R desde

Tabla 2. Resultados del tratamiento para las pacientes tratadas con hormona foliculoestimulante recombinante humana (hFSH-R) más hormona luteinizante recombinante humana (hLH-R) (2:1) desde el día 1 de estimulación (grupo A) o con hFSH-R los días 1 a 5 y luego hFSH-R más hLH-R (2:1) desde el día 6 (grupo B) (criterios de valoración secundarios; población con intención de tratar modificada a menos que se especifique lo contrario).

Evaluación final	Grupo A (n = 101)	Grupo B (n = 98)
Ciclos de estimulación ovárica cancelados, %(n) ^a		
Respuesta inadecuada	1.0 (1)	1.0 (1)
Respuesta excesiva	1.0 (1)	0
Número de ovocitos recuperados por paciente, media (± DE)	9.7 (± 6.9)	10.6 (± 6.5)
Número de embriones por paciente, media (± DE)		
Transferidos	1.9 (± 0.6)	1.9 (± 0.6)
Criopreservados	4.4 (± 4.2)	4.8 (± 3.0)
Índice de implantación, media % (± DE) ^b	24.7 (± 36.1)	13.3 (± 29.1)
Embarazo clínico por ciclo iniciado, % (n) ^b	31.26 (32)	17.2 (17)
Embarazo clínico por transferencia de embriones, % (n) ^{b,c}	34.4 (32)	18.9 (17)

^a Antes de la administración de HCG, calculado como proporción de la población de seguridad (grupo A, n = 103; grupo B, n = 99).

^b p < 0.05 para comparaciones entre los grupos.

^c Calculado como proporción del número total de pacientes sometidas a transferencia de embriones (grupo A, n = 93; grupo B, n = 90).

el día 1 aumenta la calidad de los ovocitos, la receptividad uterina, o ambos. De todos modos, es necesario contar con estudios adicionales que permitan corroborar los resultados mencionados. De acuerdo con la información publicada en otros estudios, los niveles elevados de LH pueden generar atresia folicular y abortos espontáneos. Esto resultó en la creación del concepto de "ventana terapéutica" para la LH con el fin de favorecer la producción de estradiol y la obtención de resultados positivos ante la aplicación de técnicas de reproducción asistida. Los hallazgos obtenidos en el presente estudio permiten sugerir que la administración temprana de LH tiene ventajas. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en términos de seguridad del tratamiento. La proporción de pacientes que presentaron eventos adversos no difirió en forma significativa. Además, la incidencia del síndrome de hiperestimulación ovárica fue baja y los eventos adversos graves se observaron en tres pacientes.

En un metanálisis de la información obtenida en 45 estudios, se comparó el tratamiento con hFSH-R sola o combinada con hLH-R en mujeres que requerían hiperestimulación ovárica en el contexto de técnicas de reproducción asistida. Los resultados indicaron un índice significativamente superior de embarazos clínicos ante la administración de LH, tanto en la población general de pacientes como en el subgrupo con respuesta inadecuada al tratamiento. En este último caso, el aporte suplementario de LH se asoció con aumento significativo de la cantidad de ovocitos recuperados.

La información disponible permite indicar que el aporte suplementario de LH tiene beneficios potenciales en mujeres de 35 años en adelante que requieren estimulación ovárica, en el contexto de técnicas de reproducción asistida. No obstante, este tratamiento aún es discutido, y no existe consenso acerca del momento más propicio para iniciar el tratamiento con LH durante la estimulación ovárica. Los tratamientos difirieron al evaluar la cantidad de ovocitos recuperados por ciclo, en tanto que no fue posible obtener conclusiones definitivas acerca del índice de implantación y embarazo, ya que el estudio no había sido diseñado para tal fin. Es necesario contar con estudios adicionales que permitan evaluar las consecuencias de la administración temprana o tardía de hLH-R durante la estimulación ovárica, en términos de calidad de los ovocitos y receptividad uterina.

Asociación entre la Respuesta Antral a la Administración de Hormona Foliculoestimulante y el Resultado de la Fertilización *in Vitro*



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Antral Follicle Responsiveness to Follicle-Stimulating Hormone Administration Assessed by the Follicular Output RaTe (FORT) May Predict *in Vitro* Fertilization-Embryo Transfer Outcome**

de Gallot V, Berwanger da Silva A, Franchin R y colaboradores

integrantes de Hôpital Antoine Béclière, Clamart, Francia

El artículo original, compuesto por 7 páginas, fue editado por **Human Reproduction** 27(2):1066-1072, Feb 2012

Introducción

Las mujeres que tienen numerosos folículos antrales que responden a la hormona foliculoestimulante (FSH, por su sigla en inglés) tendrían mayores posibilidades de quedar embarazadas mediante reproducción asistida. El *Follicular Output RaTe* (FORT) permitiría evaluar objetivamente la respuesta del folículo antral a la FSH exógena.

El objetivo de la presente investigación fue analizar la relación entre el FORT y la capacidad reproductiva de los folículos antrales, reflejada por el resultado de ovocitos y embriones obtenidos en los ciclos de fertilización *in vitro*-transferencia de embriones (FIV-TE).

Métodos

El presente estudio analizó 322 pacientes, de entre 25 y 43 años, que habían sido sometidas a hiperestimulación ovárica controlada (HOC) para FIV-TE. Los criterios de inclusión fueron: ambos ovarios presentes, sin anomalías morfológicas, visualizados adecuadamente en las ecografías transvaginales; ciclos menstruales regulares, de 25 a 35 días de duración; número total de folículos antrales de entre 3 y 8 mm de diámetro después de la desensibilización hipofisaria < 25; e índice de masa corporal (IMC) de entre 17 y 29 kg/m². Las indicaciones de FIV-TE comprendieron factores masculinos (40%), factores tubáricos (16%), endometriosis sin lesiones ováricas (11%) e idiopática (25%), así como por más de una causa (8%).

Se utilizó un agonista de la hormona liberada de gonadotropina (GnRH, por su sigla en inglés) durante tres semanas para desensibilizar la glándula hipófisis. Posteriormente, se inició la terapia con FSH recombinante (FSH-R) hasta el día en que fue administrada la gonadotropina coriónica humana (hCG). Después del sexto día de terapia con FSH-R, las dosis diarias de FSH fueron ajustadas de acuerdo con los niveles de estradiol (E₂) o el número de folículos en crecimiento. Mediante ecografías y análisis hormonales se determinó el momento apropiado para administrar la hCG. Los ovocitos fueron recuperados 35 horas después de la administración de hCG y las TE fueron realizadas dos días después de la recuperación de ovocitos. Se administró progesterona (P₄) para respaldar la fase lútea. La presencia del saco gestacional alrededor de las 7 semanas de amenorrea fue usada para definir el embarazo clínico, mientras que el presente más allá de las 12 semanas de amenorrea fue considerado embarazo en curso. La tasa de implantación embrionaria fue definida sobre la base del número total de sacos gestacionales x 100/número total de embriones transferidos. El recuento de folículos antrales de entre 3 y 8 mm de diámetro (RFA) al inicio y el recuento de folículos preovulatorios (RFP) de entre 16 y 22 mm de diámetro el día que fue administrada la hCG fueron utilizados para calcular el FORT con la siguiente fórmula: RFP x 100/RFA. Las participantes fueron clasificadas según los valores del FORT, la edad, el RFA y el RFP.

Tabla 1. Características de las mujeres y datos de la HOC en embarazadas y no embarazadas.

	Embarazo clínico (n = 151)	Ausencia de embarazo (n = 171)	Valor de p
Edades (años)	34.1 ± 0.3	35.3 ± 0.3	< 0.004
IMC (kg/m ²)	22.1 ± 0.2	21.8 ± 0.2	0.330
Niveles séricos de FSH (mUI/ml) ^a	6.8 ± 0.1	6.6 ± 0.2	0.526
Niveles séricos de E ₂ (pg/ml) ^a	33.6 ± 1.8	36.7 ± 1.9	0.230
RFA ^b	14.8 ± 0.3	15.6 ± 0.3	0.102
Dosis total de FSH-R (UI)	3.225 ± 38	3.187 ± 39	0.487
Duración de la terapia con FSH-R (días)	12.1 ± 0.1	12.0 ± 0.1	0.490
RFP ^c	7.8 ± 0.2	7.3 ± 0.2	0.123
FORT (%)	54.4 ± 1.3	47.2 ± 1.2	< 0.001
Niveles séricos de E ₂ (pg/ml) ^c	2.382 ± 78	2.386 ± 80	0.967
N° de ovocitos recuperados	10.8 ± 0.3	9.7 ± 0.3	< 0.05
N° de ovocitos en metafase II	9.6 ± 0.4	7.8 ± 0.3	< 0.001
Tasa de fertilización (%)	71.3 ± 1.7	73.3 ± 1.7	0.428
N° de embriones obtenidos	6.8 ± 0.3	5.9 ± 0.2	< 0.03
Embriones con morfología superior (%)	37.3 ± 2.3	25.5 ± 2.1	< 0.001
N° de embriones transferidos	1.93 ± 0.03	1.91 ± 0.04	0.549

^a Determinados al tercer día del ciclo menstrual.

^b RFA (3-8 mm) inicial (inmediatamente antes de comenzar el tratamiento con FSH).

^c RFP en el día de aplicación de gonadotropina coriónica humana.

HOC, hiperestimulación ovárica controlada; IMC, índice de masa corporal; FSH, hormona foliculoestimulante; FSH-R, FSH recombinante; E₂, estradiol; RFA, recuento de folículos antrales; RFP, recuento de folículos preovulatorios; FORT, *Follicular Output Rate*.

Resultados

El promedio de edad de las mujeres fue 34.8 años y el promedio del IMC de estas fue 22 kg/m². En el día 3 del ciclo, los niveles séricos de E₂ y FSH fueron 35.3 ± 1.3 pg/ml y 6.7 ± 0.1 mUI/ml, respectivamente. Al inicio, el RFA fue 15.2 ± 0.2 folículos y los niveles séricos de P₄, E₂ y hormona luteinizante (LH) fueron 0.21 ± 0.01 ng/ml, 30.1 ± 0.1 pg/ml y 1.7 ± 0.1 mUI/ml, respectivamente. El día de la administración de la hCG, el RFP fue 7.5 ± 0.2 folículos y los niveles séricos de P₄ y E₂ fueron 0.95 ± 0.03 ng/ml y 2384 ± 56 pg/ml, respectivamente. La HOC duró 12 ± 0.1 días y requirió 3205 ± 28 UI de FSH-R. El promedio del FORT fue del 50.6%. En promedio, se recuperaron 10.2 ± 0.3 ovocitos, se obtuvieron 6.3 ± 0.3 embriones y se transfirieron 1.92 ± 0.02 embriones. En total, 301 pacientes fueron sometidas a TE. Las tasas de embarazo clínico y embarazo en curso por las tasas de recuperación, y las de implantación embrionaria fueron 46.9%, 37.3% y 32%, respectivamente. Después de la administración de FSH recombinante, se observó que en el grupo de RFA bajo, el 19%, 40% y 41% de las mujeres pertenecieron a los grupos de FORT bajo, promedio y alto, respectivamente; en el grupo de RFA promedio, el 35%, 36% y 29% de las mujeres eran de los grupos de FORT bajo, promedio y alto, en orden respectivo, y en el grupo de RFA alto, el 41%, 39% y 20% de las mujeres pertenecieron a los grupos de FORT bajo, promedio y alto, en el mismo orden. En los 3 grupos de FORT se observaron similitudes en lo referido a la edad, el IMC, las indicaciones para FIV-TE, los niveles séricos de FSH y E₂ en el día 3 del ciclo, la dosis total de FSH-R usada para la HOC, la duración de la terapia con FSH recombinante y los niveles séricos de P₄ en el día que fue administrada la

hCG. Por el contrario, los valores del RFA disminuyeron desde el grupo de FORT bajo hasta el grupo de FORT alto ($p < 0.001$), acompañados por un incremento en los niveles séricos de E_2 y los valores de RFP el día que fue administrada la hCG ($p < 0.001$). El FORT estuvo relacionada con el RFA ($r: -0.27; p < 0.001$); con los niveles séricos de E_2 ($r: 0.27; p < 0.001$) y con el RFP ($r: 0.67; p < 0.001$). En los grupos de RFA y de RFP se observaron similitudes en lo referido a la edad, el IMC y las indicaciones para la FIV-TE; por el contrario, el RFA y el RFP estuvieron correlacionados negativamente con los niveles séricos de FSH y E_2 en el día 3, pero de forma positiva con los niveles séricos de E_2 y P_4 en el día que fue administrada la hCG. El número de ovocitos y embriones obtenidos aumentó progresivamente desde el grupo de FORT bajo hasta el grupo de FORT alto ($p < 0.001$); no obstante, las tasas de fertilización se mantuvieron firmes. En comparación con los otros grupos, la cantidad de mujeres sometidas a TE fue más baja en el grupo de FORT bajo. Aun así, las razones por las que no se logró la TE fueron similares entre los 3 grupos de FORT. En el grupo de FORT bajo se observó menos cantidad de embriones de morfología superior que en el grupo de FORT alto. Los niveles del FORT se asociaron significativamente con el porcentaje de embriones de morfología superior ($r: 0.14; p < 0.02$). El número de embriones transferidos fue similar, se observó una reducción significativa en las tasas de embarazo clínico y en curso por ovocitos recuperados, así como en las tasas de implantación embrionaria en el grupo de FORT bajo, en comparación con los otros grupos de FORT. El RFA y el RFP se vincularon de manera positiva con el número de ovocitos y embriones obtenidos, pero no con las tasas de fertilización o los embriones de morfología superior. En lo referido a las tasas de embarazo o la implantación embrionaria, no se registraron diferencias entre los grupos de RFA y RFP. La edad también se asoció con el resultado de la FIV-TE. El FORT fue significativamente más alto en las mujeres que lograron un embarazo clínico, en comparación con aquellas que no lo consiguieron (54.4 contra 47.2, respectivamente, $p < 0.001$), aunque ambos grupos tuvieron similitudes en los valores del RFA (14.8 contra 15.6 folículos antrales) y el RFP (7.8 contra 7.3 folículos preovulatorios). Excepto por la edad de la mujer, ningún otro parámetro clínico pre-FIV fue diferente entre las mujeres que lograron quedar embarazadas clínicamente y aquellas que no lo hicieron. La relación entre el FORT y el resultado del embarazo fue independiente de la edad de la mujer, el RFA y el RFP.

Discusión

Existiría una relación entre el FORT y el resultado de la FIV-TE. Independientemente de la edad, el RFA y el RFP, las mujeres con mayor cantidad de folículos antrales que responden a la FSH tendrían mayores probabilidades de quedar embarazadas después de la FIV-TE. La respuesta de los folículos antrales a la FSH estaría vinculada con la grado de disfunción del folículo/ovocito y el FORT sería un marcador cualitativo del folículo antral. En el presente estudio, los promedios de los valores del FORT en la población infértil fueron similares a los obtenidos en otras investigaciones. Sería necesario reconsiderar los criterios para la cancelación de la HOC, dado que estos deberían basarse en la respuesta del folículo a la FSH y no en el recuento absoluto de folículos. El FORT no estaría influenciado por los parámetros usuales de envejecimiento ovárico. Los folículos antrales no perderían con el envejecimiento la capacidad de respuesta a la FSH, lo que indicaría un mecanismo compensatorio. La hormona anti-mülleriana (AMH), que inhibiría la sensibilidad del folículo antral a la FSH, no estaría correlacionada con el FORT. En mujeres mayores, la mala respuesta ovárica a la HOC podría deberse a una depleción folicular preexistente y no a una pérdida de sensibilidad del folículo a la FSH. Hay que destacar que el FORT tiene algunas limitaciones, ya que requiere un determinado límite de tamaño de los folículos para su cálculo, lo cual podría excluir folículos más pequeños que poseen algún grado de respuesta a la FSH. Son necesarios estudios adicionales que aporten alternativas para calcular este nuevo índice y ampliar su aplicación clínica.

Conclusiones

La respuesta de los folículos antrales a la FSH, cuantificable con el FORT, estaría relacionada positivamente con el resultado de la FIV-TE en mujeres con ciclo normal, sin ovarios poliquísticos. El FORT parecería ser un marcador cualitativo de la función ovárica, ya que permitiría evaluar la respuesta de los folículos a la FSH exógena.

La Importancia de la Edad Biológica de los Ovarios en la Reproducción Asistida



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Biological Versus Chronological Ovarian Age: Implications for Assisted Reproductive Technology**

de **Alvigi C, Humaindan P, Hillier S y colaboradores**

integrantes de **Università degli Studi di Napoli "Federico II", Nápoles, Italia; Skive Regional Hospital, Skive, Dinamarca; University of Edinburgh, Edimburgo, Reino Unido**

El artículo original, compuesto por 13 páginas, fue editado por **Reproductive Biology and Endocrinology** 7(101):1-13, Sep 2009

Introducción

Entre los 30 y los 35 años se observa la reducción lenta, pero sostenida, en la fertilidad, mientras que, después de los 35 años, este proceso se acelera. La edad cronológica permite predecir la respuesta de los ovarios a la hormona foliculoestimulante (FSH), pero la edad biológica y la cronológica no siempre coinciden. Esta diferencia puede deberse a factores genéticos y a factores ambientales.

El objetivo de la presente revisión fue comparar el efecto de la edad biológica de los ovarios frente a la edad cronológica sobre los resultados de las técnicas de reproducción asistida, así como considerar estrategias terapéuticas adecuadas para los casos de edad biológica reproductiva avanzada.

Resultados y conclusión

Cerca de 1 a 2 millones de ovocitos que contienen los ovarios al nacer quedan reducidos a una cantidad pequeña al inicio de la pubertad, principalmente por apoptosis. A medida que disminuye el número de ovocitos presentes en los ovarios, el número absoluto de folículos en desarrollo se reduce progresivamente con la edad. El comienzo del crecimiento folicular parece independiente de las gonadotropinas, pero todos los folículos primarios que se desarrollaron antes de la pubertad se volverán atrésicos debido a la ausencia de gonadotropina. En cada ciclo menstrual se genera un folículo preovulatorio que secreta biomarcadores que promueven la secreción de hormona luteinizante (LH). Cerca de los 35 años se acelera la pérdida folicular, que parece asociarse con el incremento de los niveles circulantes de FSH. Esta hormona determinaría la terminación de la foliculogénesis en los ovarios. Los niveles elevados de FSH causan la maduración inapropiada de los folículos. Se estima que el período perimenopáusico dura 6 años, independientemente de la edad a la que comienza la menopausia. El inicio de la subfertilidad de cada mujer empezaría en un intervalo relativamente fijo previo a la menopausia. Cerca del 10% de las mujeres de la población general es menopáusica a los 45 años, es decir que estas mujeres habrían comenzado a perder calidad y cantidad de folículos ováricos a los 32 años.

Los niveles de FSH aumentan antes de que el ciclo menstrual se vuelva irregular y, en la mayoría de los casos, están acompañados por el incremento de la concentración de LH. Los niveles de ambas hormonas aumentan durante la última etapa de la perimenopausia. La tasa de envejecimiento de los ovarios parece variable entre pacientes y afectaría de manera negativa el resultado de las técnicas de reproducción asistida.

La edad biológica de los ovarios parece más útil que su edad cronológica para pronosticar el resultado del tratamiento de fertilidad. Mediante biomarcadores y marcadores genéticos parece posible calcular la edad biológica de los ovarios, lo que permitiría brindar el asesoramiento apropiado. La edad biológica de los ovarios, calculada mediante la respuesta de los ovarios a la FSH, serviría para pronosticar la menopausia y las tasa de embarazos relacionados con la reproducción asistida.

Para continuar su desarrollo, los folículos antrales requieren de la estimulación cíclica de gonadotropina.

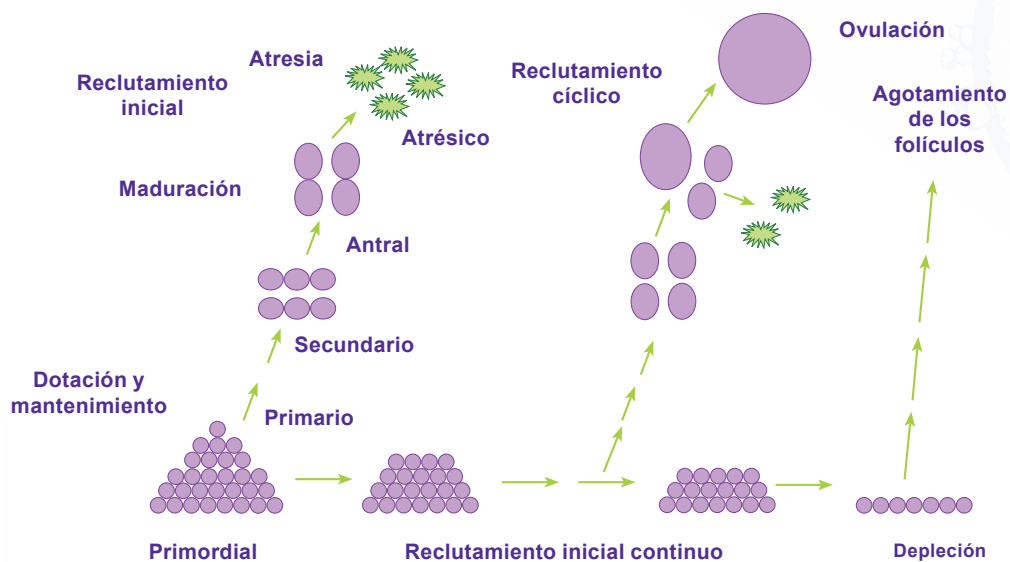


Figura 1. Historia de vida de la dotación y el mantenimiento de los folículos ováricos, reclutamiento inicial, maduración, atresia o ciclo de reclutamiento, ovulación y agotamiento.

La administración de LH u hormona de crecimiento (HC) parece mejorar los resultados de la reproducción asistida en mujeres mayores de 35 años, en tanto que diversos biomarcadores permitirían identificar a las mujeres con envejecimiento biológico acelerado de los ovarios. Para calcular la edad biológica de los ovarios se usan los niveles basales de las hormonas o el recuento de folículos antrales (RFA) previos a la estimulación. El RFA podría utilizarse para elegir pacientes mayores con buen pronóstico para la fertilización *in vitro* (FIV) mediante transferencia embrionaria (TE), ya que este método parece superar la edad cronológica y los niveles basales de FSH para evaluar la edad biológica de los ovarios. Las pacientes mayores con RFA elevados tienen mejor pronóstico en el resultado de la FIV. Sin embargo, el RFA no debe usarse solo para pronosticar el resultado del tratamiento. La inhibina (INH) y la hormona anti-mülleriana (HAM) también permiten estimar el envejecimiento de los ovarios, ya que ambas son producidas por los folículos ováricos inmaduros. Además, los niveles basales de HAM permiten individualizar la estimulación de los ovarios. La LH junto con la FSH parecen regular la maduración folicular y, por lo tanto, el aporte suplementario con LH sería beneficioso en mujeres mayores que intentan lograr un embarazo mediante técnicas de reproducción asistida. De acuerdo con resultados previos, el aporte suplementario con LH mejoraría significativamente las tasas de implantación en mujeres de 36 a 39 años. Además, la administración de LH parece aumentar significativamente el número de ovocitos maduros en mujeres mayores de 37 años con riesgo de menor respuesta de los ovarios. Las mujeres con respuesta reducida a la gonadotropina serían el grupo que más parece beneficiarse con la terapia con LH, ya que mejoraría los resultados del tratamiento después de la reproducción asistida sin afectar el número de ovocitos. El aporte suplementario con HC también parece ejercer un efecto positivo en la reproducción asistida, ya que participaría en la maduración de los ovocitos y la embriogénesis. Las investigaciones sugieren que la HC parece mejorar el desarrollo del ovocito y contrarrestar la disminución de la calidad del ovocito relacionada con la edad.

En conclusión, es necesario evaluar la edad biológica de los ovarios de cada paciente para brindar un tratamiento apropiado y optimizado. En caso de supresión de los niveles de LH por los análogos de la GnRH, el aporte suplementario con LH permite optimizar los resultados del tratamiento en mujeres con ovarios de mayor edad biológica.

Un Nuevo Modelo para Predecir el Éxito de la Reproducción Asistida



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Predicting Live Birth for Poor Ovarian Responders: the PROsPeR Concept**

de Leherth P, Chin W, Humaidan P y colaboradores

integrantes de University of Melbourne, Melbourne, Australia; EMD Serono Research and Development Institute, Billerica, EE.UU.; Aarhus University, Aarhus, Dinamarca

El artículo original, compuesto por 10 páginas, fue editado por **Reproductive BioMedicine Online** 37(1):43-52, Jul 2018

Introducción

Se han creado diversos modelos para predecir la evolución de las TRA en parejas infértiles, como los de Templeton, Nelson y McLernon, que se diseñaron a partir de los datos proporcionados por la UK *Human Fertilisation and Embryology Authority*. El modelo de Templeton se creó con los datos de 39 961 ciclos (1991 a 1994) y se considera el mejor en términos de predicción, a pesar del escaso poder de discriminación. Además, este es el único modelo con validación externa, con datos de otros países. El modelo de Nelson es más reciente y se creó con los datos de 144 018 ciclos entre 2003 y 2007. McLernon y col. crearon dos modelos complementarios con los datos de 184 269 ciclos, entre 1999 y 2008 que todavía no han sido sometidos a validación externa. En todos los modelos se tienen en cuenta una serie de factores de predicción, entre ellos la edad de la mujer, la duración de la infertilidad, el número de ciclos de fertilización *in vitro* (FIV) previos con éxito o fracaso, los antecedentes obstétricos y la infertilidad de causa tubárica. Ninguno de estos modelos es aplicable en la práctica diaria, como consecuencia en parte de su difícil implementación.

Para el modelo que se propone en el presente estudio se adoptó una decisión pragmática en relación con la elección de subgrupos de mujeres, en función de la disponibilidad de datos, con la finalidad de identificar cuáles son los subgrupos que podrían beneficiarse más con el modelo de predicción.

Los índices de respuesta ovárica escasa (ROE) en la población infértil son del 5.6% al 35.1% y es uno de los principales determinantes de los resultados adversos de las TRA. Los modelos disponibles se crearon con datos para la totalidad de la población con infertilidad, motivo por el cual su aplicabilidad en mujeres con ROE es incierta. Según la *European Society of Human Reproduction and Embryology Bologna Criteria* (EBC) de 2011, no se dispone de una base adecuada de datos para la construcción de modelos de predicción para pacientes con ROE.

El estudio *Efficacy and Safety of Pergoveris® in Assisted Reproductive Technology* (ESPART) fue la investigación más amplia, controlada y aleatorizada realizada hasta ahora en mujeres con ROE. En el estudio se analizaron los efectos de la hormona luteinizante recombinante humana (hLH-R) y la hormona foliculoestimulante recombinante humana (hFSH-R) para la estimulación ovárica en pacientes con ROE, sobre la base de los criterios EBC, pero más estrictos.

Por ejemplo, se excluyeron mujeres de 41 años o más con el propósito de reducir la heterogeneidad de las muestras y excluir pacientes con el pronóstico más adverso en el contexto de las TRA. Los datos del ESPART ofrecen una excelente oportunidad para crear un modelo predictivo para mujeres con ROE, aplicable a la práctica diaria. Debido a que el tratamiento de elección para la estimulación ovárica, utilizado durante más de 20 años, consiste en la administración de hFSH-R sola, el modelo creado en el presente estudio se basó únicamente en los datos de las pacientes del ESPART tratadas con hFSH-R.

Se considera prioritario el diseño de un modelo de predicción que tenga en cuenta, en particular, la ROE.

Materiales y métodos

Las mujeres reclutadas en el ESPART debían reunir al menos dos de los siguientes criterios de ROE: edad avanzada (≥ 40 a < 41 años), un ciclo previo de TRA con recuperación de tres ovocitos o menos en el contexto de un protocolo de estimulación convencional, o reserva ovárica anormal, definida en presencia de niveles de hormona anti-mülleriana (HAM) de 0.12 a 1.3 ng/ml. La estimulación ovárica se efectuó con hFSH recombinante en dosis de 300 UI o hFSH/hLH-R a dosis fijas de 300 UI/150 UI; la dosis se mantuvo durante los primeros días de la estimulación. Se permitieron aumentos o disminuciones de la dosis en 75 UI; la dosis máxima fue de 450 UI de hFSH-R (o 225 UI hFSH-R en las pacientes tratadas, también, con hLH-R). Cuando los folículos alcanzaron un diámetro de 17 a 18 mm, se administró una única dosis de hCG-R, para estimular la maduración folicular final. Entre 34 y 38 horas más tarde se recuperaron los ovocitos y 2 a 3 días después se procedió a la transferencia de un máximo de tres embriones.

Para la creación del modelo solo se consideraron las mujeres tratadas con hFSH recombinante; el criterio principal de valoración fue el índice de nacidos vivos. Para el modelo se consideraron los datos de las pacientes con nacidos vivos o no. La validación se realizó con los datos del grupo del ESPART que recibió tratamiento con hFSH-R/hLH-R y con la totalidad de la población del estudio.

Inicialmente se crearon dos modelos por separado: uno para las mujeres con datos de un ciclo previo de TRA y otro para pacientes sin antecedente de TRA. El paso final consistió en la creación del concepto simplificado *Poor Responder Outcome Prediction* (PROsPeR). Las variables incluidas en el modelo fueron la edad (como variable lineal o cuadrática [edad²]), el número de ovocitos recuperados en el ciclo previo de TRA, los niveles séricos de HAM, el tipo de infertilidad (primaria o secundaria), la causa de la infertilidad (tubárica, endometriosis, problemas de la ovulación o sin causas conocidas), la duración de la infertilidad, el número previo de embarazos, el número de ciclos de TRA, el país y el centro del estudio. El modelo de predicción se creó con métodos mixtos no lineales, con la inclusión de un factor de contracción (regresión de Lasso), con la finalidad de obtener estimaciones no sesgadas. Con el objetivo de simplificar el modelo se aplicó la “estrategia hacia atrás”, con maximización de los *Akaike Information Criterion* (AIC); en cada prueba de eliminación se utilizaron pruebas jerárquicas F para las covariables fijas, y cocientes de probabilidad para los factores mixtos. Los umbrales para las variables dicotómicas se determinaron a partir de los datos del estudio ESPART, con el índice de Youden para la maximización de la sensibilidad y la especificidad. La validez del modelo general (con todas las variables), el modelo inicial (con la inclusión de las variables continuas significativas) y el modelo simplificado (con las variables dicotómicas) se comparó con el estadístico C y con pruebas de discriminación (área bajo la curva [ABC]_{ROC}), en modelos sin ajuste y ajustados, según el rendimiento del centro. La calibración del modelo (bondad del ajuste) se analizó con el método de Hosmer y Lemeshow.

Resultados

Para un total de 427 de las 477 pacientes que recibieron hFSH-R se dispuso de datos de tratamientos previos de TRA; 56 mujeres dieron a luz niños vivos (11.7%). Entre 462 pacientes tratadas con el doble esquema hormonal, se dispuso de información sobre ciclos previos de TRA de 402 mujeres, 49 de ellas (10.6%) con nacimientos de hijos vivos.

El factor de mayor influencia fue el número de ovocitos recuperados (NOR) en el ciclo previo de tratamiento de TRA. Después del análisis hacia atrás se identificaron dos factores predictivos: la edad (como variable no lineal; *odds ratio* [OR]: 0.993/edad²; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.989 a 0.998; $p = 0.002$) y el logaritmo de NOR (OR = 3.596; IC 95%: 1.261 a 9.256; $p = 0.017$). Debido a que los niveles de HAM y el recuento de folículos antrales (marcadores de la reserva ovárica) se correlacionan entre sí, se analizaron de manera separada como variables continuas; aunque se observaron efectos similares sobre el índice de nacidos vivos, el efecto de la HAM fue ligeramente superior (HAM, $p = 0.03$; recuento folículos antrales, $p = 0.07$).

La dicotomización de las variables continuas se realizó cuidadosamente, sobre la base del índice de Youden para nacimientos vivos. Los umbrales óptimos para la edad, los niveles de HAM y el NOR permanecieron estables en las distintas subpoblaciones analizadas.

La primera variable binaria, es decir la edad de 40 años o más, se encontró en los dos modelos; en cambio, la segunda variable $-NOR < 2$ para las mujeres con antecedente de TRA o niveles

de HAM < 0.5 ng/ml para las pacientes sin antecedente de TRA– reflejó la reserva ovárica medida por dos marcadores. El PROsPeR produjo un puntaje a partir de estas dos variables binarias especificadas: el puntaje de 0 indica ausencia de ambas condiciones (< 40 años y NOR \geq 2), mientras que la edad \geq 40 años o el NOR < 2 reflejan el puntaje de 1, y la edad \geq 40 años y el NOR < 2 reflejan un puntaje de 2. En las pacientes sin antecedente de TRA, el NOR es reemplazado por los niveles de HAM ($>/\leq$ 0.5 ng/ml).

En los modelos de regresión logística de los índices de nacidos vivos, con el puntaje PROsPeR como único factor predictivo categórico, se observaron efectos significativos para el puntaje de 1 (OR = 0.29; IC 95%: 0.16 a 0.53) y el puntaje de 2 (OR = 0.17; IC 95%: 0.05 a 0.56), respecto de 0 puntos. La aproximación lineal del modelo mostró resultados aceptables (OR = 0.33 por puntaje; IC 95%: 0.20 a 0.55).

Validación y comparación del modelo

La validez del modelo general, del modelo inicial y del modelo simplificado y el poder de predicción del PROsPeR se analizaron por centro y con modelos sin ajuste o ajustados para las pacientes que solo recibieron hFHS-R (Tabla 1).

Se observó un valor aceptable de discriminación para todos los modelos en el grupo de pacientes tratadas con hFHS-R; el valor más bajo de ABC_{ROC} fue para el PROsPeR (0.709; IC 95%: 0.639 a 0.779). El poder de discriminación del PROsPeR aumentó a 0.835 (IC 95%: 0.786 a 0.883) cuando se incluyó el ajuste por centro. Cuando el PROsPeR se aplicó a las pacientes tratadas con hFHS-R y hLH-R, el poder de discriminación se redujo (ABC_{ROC} : 0.564; IC 95%: 0.463 a 0.662 y ABC_{ROC} : 0.655, IC 95%: 0.609 a 0.711, para los resultados sin ajuste y con ajuste por el centro, respectivamente). Incluso así, la calibración se mantuvo aceptable (prueba de Hosmer-Lemeshow $p > 0.05$). Cuando el PROsPeR se aplicó a la población total del ESPART se obtuvieron valores intermedios entre los correspondientes a las mujeres tratadas solo con hFSH recombinante y los de las pacientes que recibieron hFSH recombinante más hLH recombinante (valores de ABC_{ROC} : 0.627; IC 95%: 0.588 a 0.677, y ABC_{ROC} : 0.676; IC 95%: 0.613 a 0.723 en los modelos sin ajuste y con ajuste por el centro, respectivamente). La calibración de mantuvo aceptable (prueba de Hosmer-Lemeshow, $p > 0.05$).

Tabla 1. Comparación de la discriminación y la determinación (coeficiente de determinación de Nagelkerke) entre el modelo general (con la inclusión de todas las variables identificadas en otros modelos), el modelo inicial (sobre la base de las variables continuas significativas) y el modelo simplificado (constituido por las variables dicotómicas) y el PROsPeR, sin ajuste o con ajuste por el efecto relacionado con el centro.

Modelo	Selección	Ajuste por centro	R ^{2a}	ABC ^b	IC 95%	Calibración ^c
General	hFHS-R (n = 477)	Sin ajuste	0.078	0.726	0.662 a 0.789	0.911
		Con ajuste	0.203	0.834	0.791 a 0.873	0.992
Inicial	hFHS-R (n = 477)	Sin ajuste	0.051	0.711	0.631 a 0.762	0.791
		Con ajuste	0.195	0.715	0.649 a 0.781	0.681
Simplificado	hFHS-R (n = 477)	Sin ajuste	0.087	0.713	0.646 a 0.780	0.531
		Con ajuste	0.161	0.840	0.793 a 0.887	0.782
PROsPeR ^d	hFHS-R (n = 477)	Sin ajuste	0.067	0.709	0.639 a 0.779	0.482
		Con ajuste	0.173	0.835	0.786 a 0.883	0.693
	hFHS-R/hLH-R (n = 462)	Sin ajuste	0.037	0.564	0.463 a 0.662	0.244
		Con ajuste	0.148	0.655	0.609 a 0.711	0.525
	Totalidad de la población del ESPART (n = 939)	Sin ajuste	0.046	0.627	0.588 a 0.677	0.362
		Con ajuste	0.162	0.676	0.613 a 0.723	0.463

^a Denota el coeficiente de determinación de Nagelkerke, adaptado para criterios binarios de valoración.

^b ABC para la curva ROC del estadístico C.

^c Referido por el valor de p en la prueba de Hosmer-Lemeshow.

^d El cálculo de validación se realizó con pacientes que recibieron hFHS-R, pacientes que recibieron hFSH recombinante más hLH recombinante y en la totalidad de la población del ESPART.

ABC, área bajo la curva; PROsPeR, *Poor Responder Outcome Prediction*; hFHS-R, FSH humana recombinante; hLH-R, LH humana recombinante.

Discusión y conclusión

En el presente artículo se describe el primer modelo predictivo, específico para las pacientes con ROE, ya que los modelos disponibles hasta ahora son aplicables a la totalidad de la población con infertilidad. Los resultados indican que un número pequeño de variables (la edad, el NOR y los marcadores de la reserva ovárica [niveles de HAM y recuento de folículos antrales]) son suficientes para predecir con precisión el éxito del procedimiento. Se comprobó que el índice esperado de nacidos vivos se redujo en un tercio por cada incremento del puntaje PROsPeR. Cuando el modelo se aplicó en un único centro, tuvo un valor alto de discriminación ($ABC_{ROC} = 83.5\%$) y una calibración aceptable. Es posible que el modelo sea útil también en mujeres sometidas a otras formas de tratamiento y podría representar una herramienta útil para comparar la eficacia de los distintos protocolos. En cambio, el modelo podría no ser apropiado para la evaluación de pacientes que no reúnen los criterios de inclusión que se aplicaron en el estudio ESPART.

En conclusión, el modelo permite predecir el éxito del protocolo de la TRA, en función de unas pocas variables: la edad ($< y \geq 40$ años), los niveles de hormona anti-mülleriana (> 0.5 ng/ml y ≤ 0.5 ng/ml) o el NOR (< 2 y ≥ 2). El modelo puede adaptarse fácilmente al centro, sin perder la precisión. Por su sencillez, es apto para la predicción de éxito en parejas sometidas a TRA en la práctica diaria.

Eficacia de la Progesterona en Gel Vaginal o por Vía Intramuscular en la Fertilización *In Vitro*



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Comparison of Vaginal Gel and Intramuscular Progesterone for in Vitro Fertilization and Embryo Transfer with Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist Protocol**

de Chi HB, Liu NN, Qiao J y colaboradores

integrantes de University Third Hospital; Peking University Third Hospital, Beijing, China

El artículo original, compuesto por 5 páginas, fue editado por **Chinese Medical Journal** 131(13):1557-1561, Jul 2018

Introducción

La capacidad de recepción del endometrio es fundamental para el implante del embrión y depende básicamente de la sincronización de los niveles locales y en sangre de hormonas sexuales. La insuficiencia lútea es un fenómeno común en el contexto de la fertilización *in vitro* (FIV) y se asocia con reducción de la receptividad endometrial. El soporte de la fase lútea es necesario en las mujeres sometidas a protocolos de FIV con transferencia embrionaria (TE) con administración de antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas. Con el uso de progesterona se evita el riesgo del síndrome de hiperestimulación ovárica grave, asociado con el tratamiento con hCG. En este escenario, la administración de progesterona por vía vaginal (PV) o intramuscular (PIM) se está transformando en el esquema preferido para el soporte de la fase lútea, en mujeres sometidas a FIV-TE. Sin embargo, todavía no se conoce con exactitud la eficacia de estas dos formas de terapia con progesterona, en términos del índice de gestación clínica y el índice de nacidos vivos. Algunos estudios previos sugirieron que ambos esquemas se asociarían con la misma eficacia, en tanto que en un trabajo reciente, el tratamiento con PV se vinculó con índices significativamente más altos de gestación, respecto de la administración de PIM, en mujeres de menos de 35 años. Se sabe que la edad de 35 años representa un punto a partir del cual la fertilidad disminuye gradualmente, mientras que el índice de abortos aumenta progresivamente. Por este motivo, en el presente estudio solo se incluyeron mujeres \leq 35 años. Cabe mencionar que en las investigaciones anteriores se utilizaron protocolos a base de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH); poco se sabe de la eficacia de los protocolos de FIV-TE con el uso de antagonistas de GnRH. Por ende, el objetivo del presente estudio fue evaluar la eficacia del gel de PV, respecto de la administración de PIM, como esquema de soporte de la fase lútea en mujeres \leq 35 años sometidas a protocolo de FIV-TE con antagonistas de GnRH.

La progesterona es más eficaz que el placebo en términos del soporte de la fase lútea, y comparable en eficacia al tratamiento con gonadotropina coriónica humana.

Participantes y métodos

Fueron reclutadas mujeres en protocolo de FIV-TE o inyección intracitoplasmática de espermatozoides y TE (IICE-TE) entre 2014 y 2015. Fue requisito que las participantes tuvieran entre 18 y \leq 35 años, que estuvieran en un nuevo ciclo de inducción de la ovulación, que tuvieran antecedente de 2 ciclos o menos de promoción de la ovulación y que presentaran patrón uterino normal en la ecografía o la histerosalpingografía. Se evaluaron 1760 mujeres sometidas a FIV-TE o IICE-TE: 1341 en el grupo de PV y 419 en el grupo de PIM; el tipo de tratamiento con progesterona fue elección de la participante. El ciclo comenzó en el segundo día de una menstruación natural o un mes después del pretratamiento con anticonceptivos orales. La dosis

inicial de hormona foliculoestimulante (FSH) fue de 150 a 450 UI, según el recuento de folículos antrales, el nivel de hormona en sangre y la edad, entre otros factores. Algunas mujeres recibieron, también, gonadotrofina menopáusica humana (hGM), en función del desarrollo folicular en la ecografía. Luego de la inyección continua de FSH se administraron 0.25 mg del antagonista de GnRH (Cetrotide™), entre los días 7 y 8 del ciclo menstrual o cuando el diámetro folicular era de más de 14 mm. En presencia de más de 2 folículos de 18 mm o más de diámetro, las participantes recibieron 250 µg de hCG recombinante; simultáneamente se determinó el espesor endometrial. Los ovocitos se recuperaron después de 34 a 36 horas; el mismo día se obtuvo esperma de la pareja. Como máximo se transfirieron dos embriones al tercer día de la recuperación de ovocitos.

A partir de la extracción de ovocitos se inició el sostén de la fase lútea con 90 mg diarios de progesterona en el grupo de PV y 60 mg diarios en el grupo de PIM. Los niveles séricos de hCG se midieron hasta el día 14 después de la TE; la gestación se diagnosticó en presencia de niveles de hCH iguales o superiores a 30 UI/ml. Cuando se comprobó que el saco fetal estaba en el útero y con presencia de latidos cardíacos fetales, el soporte lúteo se mantuvo hasta la semana 10 de gestación intrauterina. Cuando no se detectaron latidos fetales en dos ecografías separadas por una semana se diagnosticó aborto espontáneo y se interrumpió el apoyo lúteo. También se interrumpió el sostén de la fase lútea en casos de embarazo ectópico.

El criterio principal de valoración fue el índice de nacidos vivos; el índice de gestaciones en curso, abortos espontáneos, embarazo ectópico e implantación fueron criterios secundarios de valoración. Las comparaciones estadísticas se realizaron con pruebas de la *t*, de la *U* de Mann-Whitney, de *chi* al cuadrado o de Fisher, según el caso. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

No se observaron diferencias importantes en la edad de las mujeres de los grupos de PV o PIM; solo se registraron diferencias insignificantes entre los grupos en otros parámetros vinculados a la fertilidad. Tampoco se comprobaron diferencias en los días de aplicación de gonadotrofina, la cantidad total de gonadotrofina, el número de ovocitos recuperados, la cantidad de embriones de buena calidad y el número de embriones transferidos. El espesor endometrial, en el día de la estimulación con hCG, fue comparable en los dos grupos (Tabla 1).

Tabla 1. Comparación de las variables de promoción de la ovulación y los resultados embrionarios en los grupos de PIM y PV.

Variables	PIM (n = 419)	PV (n = 1341)	t/Z	p
Momento de administración de Gn (días), media ± DE	10.49 ± 1.98	10.59 ± 1.90	0.927	0.344
Cantidad de Gn (UI), media ± DE	2230.28 ± 915.01	2227.30 ± 960.55	0.062	0.955
Espesor endometrial (mm), media ± DE	10.78 ± 1.56	10.83 ± 960.55	0.592	0.557
Niveles séricos de E ₂ (pmol/l) al momento de la administración de hCG, mediana (p25, p75)	7281.5 (5066, 12 724)	7136.0 (4853, 11 927)	1.569	0.133
Número de ovocitos recuperados (n), media ± DE	12.28 ± 5.83	12.19 ± 5.83	0.276	0.763
Embriones transferibles (n), mediana (p25, p75)	3 (2, 9)	3 (2, 9)	0.805	0.443
Embriones de buena calidad (n) mediana (p25, p75)	5 (2, 7)	4 (2, 8)	0.182	0.909
Número de embriones transferidos (n) media ± DE	1.96 ± 0.32	1.94 ± 0.28	1.236	0.206

PIM, progesterona intramuscular; PV, progesterona vaginal; DE, desviación estándar; hCG, gonadotrofina coriónica humana; Gn, gonadotrofina.

En el grupo de PV, los índices de implantación embrionaria, gestación clínica y nacidos vivos fueron de 30.99%, 47.35% y 38.55%, respectivamente; en el grupo de PIM, todos ellos fue-

ron significativamente más bajos: 25.26%, 41.29% y 30.79%, en el mismo orden ($p < 0.001$; $p = 0.030$ y $p = 0.004$, respectivamente; Tabla 2).

Tabla 2. Comparación de las variables clínicas entre los grupos de PIM y PV.

Variables	PIM (n = 419)	PV (n = 1341)	χ^2	p
Implantación embrionaria (n, [%])	219 (25.26)	841 (30.99)	14.546	< 0.001
Embarazo clínico (n, [%])	173 (41.29)	635 (47.35)	4.727	0.030
Aborto espontáneo (n, [%])	16 (3.82)	60 (4.47)	0.332	0.564
Embarazo ectópico (n, [%])	14 (3.34)	26 (1.94)	2.827	0.093
Nacidos vivos (n, [%])	129 (30.79)	517 (38.55)	8.287	0.004

PIM, progesterona intramuscular; PV, progesterona vaginal.

Discusión y conclusión

En el presente estudio se compararon los índices de éxito de los protocolos de FIV-TE o IICE-TE con antagonistas de la GnRH en 1760 mujeres jóvenes. Se comprobaron índices más altos de implantación embrionaria, embarazo clínico y nacidos vivos en el grupo asignado al tratamiento con PV, respecto de las enfermas que recibieron PIM. El trabajo es el primero en analizar la eficiencia clínica de este tipo de protocolo en más de 1500 pacientes. No obstante, los resultados no fueron totalmente coincidentes con los registrados en estudios anteriores, posiblemente como consecuencia del momento de inicio de sostén de la fase lútea y su duración.

La progesterona induce cambios endometriales que favorecen el implante del embrión, entre ellos la proliferación y diferenciación de las células glandulares y de las células del estroma. El grado de sincronización entre el endometrio y el embrión es un aspecto decisivo para asegurar su implantación exitosa. Según los resultados de un estudio previo, la PV se absorbería mejor y se asociaría con cambios histológicos en el endometrio y mejor sincronización para la implantación. La PV no solo actuaría sobre el endometrio; las concentraciones elevadas en útero permitirían niveles altos en ovarios y favorecerían el circuito de retroalimentación positiva, con lo cual se evita la atrofia y autólisis del cuerpo lúteo, y se prolonga su funcionalidad. Numerosos trabajos sugirieron que la PV sería más eficaz que la PIM en términos de la maduración endometrial.

En conclusión, los resultados del presente estudio indican que en mujeres de 35 años o menos sometidas a protocolo de FIV-TE o IICE-TE con antagonistas de la GnRH, el uso de PV se asocia con índices más altos de nacidos vivos, embarazo uterino clínico e implante embrionario, en comparación con el uso de PIM. En consecuencia, los autores consideran que la PV representa la mejor elección para el sostén de la fase lútea en estas mujeres.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2019
www.siicsalud.com



**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, octubre de 2019. Colección Artículos Destacados (AD), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.