

## Enfoques Terapéuticos para la Fertilización

### **Enfoque Diagnóstico y Terapéutico de las Mujeres con Insuficiencia Ovárica Prematura**

European Society of Human Reproduction and Embryology. Pág. 3

### **Evaluación de la Asociación entre el Número de Embriones Transferidos y las Tasas de Nacidos Vivos en Mujeres Sometidas a Técnicas de Reproducción Asistida**

Vrije Universiteit Brussel, Bruselas, Bélgica y otros centros participantes. Pág. 5

### **Eficacia y Seguridad de la Estimulación Ovárica con Gonadotrofinas Recombinantes frente a Extractos Urinarios Altamente Purificados**

Centro di Riproduzione e Andrologia, Taranto, Italia. Pág. 8

### **Consenso sobre la Definición de Respuesta Ovárica Baja**

S.I.S.Me .R. Società Italiana Studi di Medicina della Riproduzione, Bologna, Italia y otros centros participantes. Pág. 10

### **La Calidad de las Formulaciones de FSH Varía según su Origen**

Industria Farmaceutica Serono SpA, Roma y otros centros participantes. Pág. 12

### **Comparación de la Eficacia en el Soporte Lúteo del Gel y las Cápsulas Vaginales de Progesterona**

University Clinical Center Zagreb, Zagreb, Croacia y otros centros participantes. Pág. 14

### **Ventajas de la FSH Recombinante Humana para la Reproducción Asistida**

Universitätsfrauenklinik Heidelberg, Heidelberg, Alemania y otros centros participantes. Pág. 17

# Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

## Consejo Superior

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

Elías N. Abdala, Miguel Allevato, Sebastián Alejandro Alvano, Pablo Bazerque, Daniela Bordalejo, Oscar Bruno, Juan C. Chachques, Luis A. Colombato (h), Dalmo Correia Filho, Carlos Crespo, Carlos Damin, Jorge Daruich, Eduardo de la Puente, Raúl A. De Los Santos, Blanca Diez, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Roberto Elizalde,

Miguel Falasco<sup>†</sup>, Germán Falke, Fernando Filippini, Pedro Forcada, Juan Gagliardi, Estela Raquel Giménez, María Esther Gómez del Río, Alcides Greca, Liliana Grinfeld<sup>†</sup>, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Roberto Iérmoli, León Jaimovich, Miguel A. Larguía, Oscar Levalle, Daniel Lewi, Antonio Lorusso, Javier Lottersberger,

Carlos Nery Costa, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Jorge Máspero, Carlos Mautalén, Marcelo Melero, José María Méndez Ribas, José Milei, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Angel Nadales, Roberto Nicholson, Beatriz Oliveri, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri<sup>†</sup>, Rodolfo Sergio Pasqualini,

Ricardo A. Pérez de la Hoz, Eduardo Pro, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo Rubio, Graciela B. Salis, Oscar Daniel Salomón, Ariel Sánchez, Graciela Scagliotti, Elsa Segura, Norberto A. Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, José Vázquez, Juan Carlos 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 Daguere, 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 Fabrè González, Anibal 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, Silvia 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 Obstetrica 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  
Climacteric  
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 Ginecología  
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

# Enfoque Diagnóstico y Terapéutico de las Mujeres con Insuficiencia Ovárica Prematura

Resumen objetivo elaborado  
por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo  
**Management of Women with Premature Ovarian Insufficiency**

de

**Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, Cifkova R,  
de Muinck Keizer-Schrama S, Hogervorst E, Janse F, Liao L, Vlaisavljevic V, Zillikens C, Vermeulen N**

integrantes de

European Society of Human Reproduction and Embryology

El artículo original fue editado por

**Human Reproduction**

31(5): 926-937, May 2016



**Se presenta una norma de práctica clínica sobre el enfoque diagnóstico y terapéutico de la insuficiencia ovárica prematura elaborada por la European Society of Human Reproduction and Embryology publicada en diciembre de 2015.**

## Introducción

En diciembre de 2015, la *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) publicó una norma de práctica clínica sobre el enfoque diagnóstico y terapéutico de la insuficiencia ovárica prematura (IOP), con el fin de brindar recomendaciones clínicas que mejoren la calidad de la atención en el campo de la reproducción y la embriología humanas en territorio europeo. Las normas se elaboraron luego de un análisis minucioso de las pruebas científicas disponibles y, en ausencia de éstas, las recomendaciones se hicieron según el consenso de un grupo de trabajo de la ESHRE. El objetivo de estas normas es ayudar a los profesionales de la salud en la toma de decisiones clínicas diarias sobre el diagnóstico y el tratamiento de esta enfermedad clínica, pero no reemplazan el criterio clínico. Las normas están dirigidas principalmente a los ginecólogos, pero también pueden aplicarse a otras disciplinas como la atención primaria, la endocrinología, la oncología, la genética, la pediatría y la medicina interna.

## Definición

La IOP es un síndrome clínico definido por la pérdida de la actividad ovárica antes de los 40 años, que se caracteriza por trastornos menstruales (amenorrea, oligomenorrea), con incremento en los niveles de gonadotropinas y disminución de los de estradiol. Su prevalencia es de aproximadamente el 1% y características como la raza pueden influirla (superior en mujeres afroamericanas e hispanas e inferior en chinas y japonesas). Hay factores modificables para disminuir la incidencia de IOP, como la evitación de cirugías ginecológicas innecesarias que incluyan la ooforectomía bilateral junto con la histerectomía para enfermedades ginecológicas benignas, los cambios en el estilo de vida (dejar de fumar) y los regímenes terapéuticos modificados para las enfermedades crónicas y malignas.

## Diagnóstico de IOP

Es necesario que los médicos indaguen acerca de los síntomas de deficiencia de estrógenos, como síntomas vasomotores (sopacos, sudores nocturnos), en las mujeres con oligomenorrea o amenorrea y debe descartarse el diagnóstico de IOP ante estos trastornos menstruales o la aparición de síntomas de deficiencia de estrógenos antes de los 40 años. Los síntomas de deficiencia estrogénica pueden ser transitorios o intermitentes, de intensidad variable, reflejo de las fluctuaciones en la actividad ovárica que se producen durante la IOP espontánea. En cambio, las mujeres con menopausia quirúrgica presentan síntomas persistentes y más graves.

El diagnóstico de IOP se basa en la presencia de alteraciones menstruales con confirmación bioquímica. El grupo de trabajo que elaboró la norma establece los siguientes criterios diagnósticos: oligomenorrea o amenorrea por lo menos durante 4 meses y aumento en el nivel de hormona foliculoestimulante (FSH) superiores a 25 UI/l en 2 ocasiones separadas por un intervalo de 4 semanas.

La etiología de la IOP es variada. Algunas causas son los defectos cromosómicos y genéticos (defectos cromosómicos, síndrome del X frágil, defectos genéticos autosómicos); trastornos autoinmunes o infecciones; iatrogenia (cirugía, radioterapia o quimioterapia); factores ambientales que son determinantes de la edad de aparición de la menopausia, pero no tienen causalidad probada con la IOP; idiopática. Dada la prevalencia significativa de las alteraciones cromosómicas en las mujeres con IOP (del orden del 10% al 12%) y sus consecuencias, se recomienda un análisis cromosómico en todas aquellas con IOP no iatrogénica. La mayoría de las alteraciones cromosómicas se debe a anomalías vinculadas con el cromosoma X (alteraciones estructurales o aneuploidía del X). La incidencia de un cariotipo alterado es mayor en los casos de amenorrea primaria

(21%) que en aquellos con amenorrea secundaria (11%). En las mujeres con detección de un cromosoma Y se recomienda la gonadectomía debido al riesgo de tumores gonadales. El método de referencia para el análisis cromosómico en el síndrome de Turner es el cariotipo. En todas las mujeres con IOP está indicada la pesquisa de premutaciones del X frágil. No están indicadas las pruebas genéticas autosómicas en las pacientes con IOP, a menos que existan indicios de una mutación específica como el síndrome de blefarofimosis, ptosis, epicanto tipo I.

En los casos con IOP de causa desconocida o trastornos autoinmunes, debe realizarse la pesquisa de anticuerpos anti-21 hidroxilasa o anticuerpos adrenocorticales, marcadores de IOP autoinmune, especialmente el primero. En las mujeres con anticuerpos positivos debe evaluarse la función suprarrenal para descartar la presencia de enfermedad de Addison. Dado que la IOP se asocia frecuentemente con autoinmunidad tiroidea, en las mujeres con IOP de causa desconocida o presunción de un trastorno autoinmune debe realizarse la determinación de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea, y en los casos con detección positiva, debe realizarse la medición de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) anualmente. En todos los casos con anticuerpos negativos, no deben repetirse los exámenes, a menos que aparezcan signos y síntomas de enfermedad endocrina. No hay pruebas suficientes para recomendar la pesquisa de rutina de IOP en las mujeres con diabetes. Tampoco está indicada la pesquisa de infecciones en ellas. Debe discutirse con las pacientes la posibilidad de que la IOP sea consecuencia de intervenciones crónicas (radioterapia, quimioterapia) o quirúrgicas (cirugía ovárica por endometrioma o endometriosis). Si bien no hay una relación causal probada en cuanto al hábito de fumar y la IOP, sí la hay con la menopausia temprana y, por ello, se debe aconsejar a las mujeres con predisposición a la IOP que dejen de fumar. En un número significativo de pacientes con IOP no es posible identificar la causa, por lo que estos casos se consideran como idiopáticos o inexplicados.

En cuanto a las parientes de mujeres con IOP, debe ofrecerse asesoramiento genético en aquellas con premutación del X frágil. Debe informarse a las familiares de mujeres con IOP no iatrogénica que no hay una prueba predictiva para identificar si presentarán IOP, a menos que se detecte una mutación. Tampoco hay medidas preventivas establecidas, aunque la preservación de la fertilidad puede ser una opción promisoriosa. Debe discutirse el riesgo potencial de menopausia temprana.

### Secuelas de la IOP

La IOP no tratada se asoció con una menor expectativa de vida, debida principalmente a enfermedad cardiovascular. Por ende, debe asesorarse a las pacientes en la disminución de los factores de riesgo cardiovascular (dejar de fumar, realizar ejercicio regularmente y mantener un peso saludable).

En cuanto a la fertilidad, las mujeres con IOP deben saber que tienen poca posibilidad de concebir espontáneamente, pero si quieren evitar un embarazo deben utilizar anticonceptivos. No hay intervenciones eficaces que permitan aumentar la actividad ovárica y las tasas de concepción espontáneas. Una opción terapéutica es la donación de ovocitos, aunque los embarazos obtenidos de esta forma están asociados con algunos riesgos obstétricos relacionados con los factores maternos cau-

sales de la IOP. Los embarazos en las mujeres con síndrome de Turner se consideran de muy alto riesgo de complicaciones obstétricas y no obstétricas. Los embarazos en las pacientes sometidas a radioterapia uterina también tienen un alto riesgo de complicaciones obstétricas, mientras que las mujeres sometidas a radioterapia cardíaca o que recibieron antraciclinas deben ser seguidas juntamente con un cardiólogo.

La IOP tiene consecuencias sobre la salud ósea, con disminución en la densidad mineral; la salud cardiovascular; el bienestar psicológico por el impacto negativo del diagnóstico y sobre la calidad de vida; la función sexual y genitourinaria; la salud neurológica, por los posibles efectos deletéreos sobre la cognición en los casos de histerectomía u ooforectomía por causas benignas en menores de 50 años, que son superiores a menor edad al momento de la cirugía.

### Terapia de reemplazo hormonal

La terapia de reemplazo hormonal (TRH) está indicada para el tratamiento de los síntomas de deficiencia estrogénica en las mujeres con IOP. Este tipo de terapia cumple un papel en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular y en la protección ósea. La TRH no aumenta el riesgo de cáncer de mama antes de la edad de la menopausia natural. En las mujeres con útero intacto deben administrarse progestágenos en combinación con la terapia estrogénica para proteger al endometrio. Para la terapia de reemplazo estrogénico, la opción preferida es el 17 beta-estradiol por sobre el etinilestradiol y los estrógenos equinos conjugados. En cuanto a la protección endometrial, se cuenta con mayor información acerca de los tratamientos cíclicos combinados por vía oral sobre la progesterona natural micronizada. No obstante, debe tenerse en cuenta la preferencia de las pacientes sobre la vía y el método de administración de cada componente de la TRH. Las mujeres que reciben TRH deben someterse a exámenes clínicos anuales y no se requieren pruebas de rutina.

Hay pocos datos sobre los beneficios del tratamiento con andrógenos y los efectos sobre la salud a largo plazo no están aclarados. Si se inicia tratamiento con andrógenos, deben realizarse evaluaciones cada 3 a 6 meses y limitarse a 24 meses.

Hay pocas pruebas acerca de la eficacia de las terapias alternativas y complementarias y se carece de datos sobre su seguridad.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017  
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.  
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/153477

# Evaluación de la Asociación entre el Número de Embriones Transferidos y las Tasas de Nacidos Vivos en Mujeres Sometidas a Técnicas de Reproducción Asistida

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

**Conventional Ovarian Stimulation and Single Embryo Transfer for IVF/ICSI.  
How Many Oocytes do We Need to Maximize Cumulative Live Birth Rates after Utilization of All Fresh and Frozen Embryos?**

de

**Drakopoulos P, Blockeel C, Polyzos NP y colaboradores**

integrante de

Vrije Universiteit Brussel, Bruselas, Bélgica y otros centros participantes

El artículo original, compuesto por 6 páginas, fue editado por

**Human Reproduction**

31(2): 370-376, Feb 2016



**Actualmente, las técnicas de reproducción asistida brindan la posibilidad de concebir a muchas parejas. En este contexto, es necesario maximizar los beneficios de estos procedimientos y disminuir las potenciales falencias. El presente estudio evaluó la relación entre el número de ovocitos transferidos y su impacto en la tasa de nacidos vivos.**

## Introducción

En las técnicas de reproducción asistida, la estimulación ovárica controlada (EOC) es un componente clave, ya que permite modificar los ciclos naturales monofoliculares a ciclos multifoliculares. El aumento en el número de embriones disponibles, como consecuencia del incremento en el número de folículos, y en la cantidad de ovocitos recuperados, se asocia con mayores tasas de embarazo en mujeres tratadas mediante fertilización *in vitro* (FIV)/inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI, *Intracytoplasmic Sperm Injection*). Así, también permite seleccionar embriones de mejor calidad para los cultivos.

La respuesta ovárica se relaciona independientemente con la tasa de nacidos vivos (TNV) luego de una FIV/ICSI, según demostraron diversos estudios que evaluaron el número óptimo de ovocitos recuperados luego de una EOC. Si bien existen ensayos que sugieren un número óptimo de entre 8 y 18 ovocitos, las poblaciones evaluadas fueron heterogéneas, se utilizaron distintas dosis de gonadotrofinas y se aplicaron diferentes protocolos de estimulación ovárica. A pesar de lo mencionado, puede establecerse una clara relación entre el número de ovocitos recuperados y la TNV; también la respuesta ovárica se asocia con el protocolo de estimulación utilizado, el tipo y la dosis de gonadotrofinas, el tipo de regulación negativa y las características de la paciente.

Evaluar la TNV acumulada luego de la utilización de todos los embriones frescos y congelados en mujeres sometidas a un primer ciclo de estimulación ovárica con transferencia de embriones únicos (TEU) en el ciclo fresco fue el objetivo principal del presente estudio.

## Métodos

La presente investigación se llevó a cabo entre enero de 2009 y diciembre de 2013 en el *Centre for Reproductive Medicine of the University Hospital of Brussels*, Bélgica. El estudio fue aprobado por el comité de revisión institucional del hospital.

Mujeres de entre 18 y 40 años, que planeaban tratarse mediante un primer ciclo de FIV mediante la TEU en un ciclo fresco fueron elegibles para el presente trabajo. Sólo pudieron participar tratadas con una dosis convencional inicial de 150 225 UI de hormona foliculoestimulante recombinante (rFSH) en un protocolo fijo con antagonistas de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH). Las pacientes que planeaban realizar estimulación ovárica para llevar a cabo diagnósticos genéticos de preimplantación, donación de ovocitos o congelados de ovocitos con motivo clínico o social fueron excluidas del estudio. Además, se excluyeron las mujeres que planeaban realizar ciclos naturales de FIV/ICSI y quienes tuvieron hijos o usaron todos los embriones luego del primer ciclo de estimulación.

## Protocolo del tratamiento

### FIV y transferencia de embriones frescos

En el día 2 o 3 del ciclo menstrual se administró a las pacientes incluidas inyecciones diarias de 150 a 225 UI de rFSH. Seis días después se inició un protocolo fijo basado en la aplicación de 0.25 mg de antagonistas de GnRH. La dosis inicial de estimulación varió entre 150 y 225 UI de rFSH por día, y los ciclos fueron monitorizados mediante la evaluación de los niveles de estradiol ( $E_2$ ) sérico, progesterona y hormona luteinizante. También se realizaron evaluaciones mediante ecografías

transvaginales. Al detectarse 3 folículos de 17 mm de diámetro, con el objetivo de desencadenar la ovulación, se administraron 10 000 UI de gonadotropina coriónica humana (hCG) y 36 horas después se recuperaron los ovocitos. Mediante FIV convencional o ICSI se inseminaron los ovocitos recolectados, los embriones fueron cultivados hasta el día 3 o 5 y la TEU se realizó guiada por ecografía.

Fueron clasificados como embriones de buena calidad y criopreservados aquellos que al día 3 alcanzaron un estadio celular 6 con menos del 20% de fragmentación. Ya sea utilizando ciclos naturales, desencadenados por hCG o no, o mediante ciclos artificiales utilizando E<sub>2</sub>, se realizaron los ciclos de congelamiento/descongelamiento de los embriones. Además, basado en el trofoectodermo y en la calidad de la masa interna celular, la calidad de los blastocistos fue categorizada como excelente (AA), buena (AB, BA, BB), justa (BS o CB) o escasa (CC). Los pacientes fueron categorizadas en cuatro grupos de acuerdo

con el número de ovocitos recuperados: 1 a 3 (grupo A), 4 a 9 (grupo B), 10 a 15 (grupo C) o más de 15 ovocitos (grupo D).

### Criterios de valoración

El nacimiento de neonatos vivos de más de 24 semanas de gestación, ya sea en los ciclos frescos o en los ciclos de congelado/descongelado, en relación con la categoría de respuesta ovárica, definió la TNV y fue E criterio principal de evaluación. El criterio secundario de valoración secundario fueron los nacidos vivos asociados con el ciclo FIV/ICSI exclusivamente, en relación con la categoría de respuesta ovárica.

### Resultados

En el presente estudio fueron tratadas con un protocolo fijo de antagonistas de GnRH y TEU un total de 1099 pacientes, de las cuales 502 (45.9%) lograron un nacimiento vivo y 595 (54.1%), no.

**Tabla 1.** Resultados de la fertilización *in vitro* en grupos de mujeres con diferente respuesta ovárica.

	Grupo A 1-3 ovocitos (n = 83)	Grupo B 4-9 ovocitos (n = 471)	Grupo C 10-15 ovocitos (n = 327)	Grupo D Más de 15 ovocitos (n = 218)	Valor de p
Edad (años)	32.8 (3.9)	31.6 (4.1)	30.5 (3.8)	30.3 (3.5)	<0.001 <sup>a</sup>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24.7 (4.9)	23.9 (4.8)	23.2 (4.3)	22.9 (3.7)	0.11 <sup>a</sup>
Indicación de FIV					
Hombre	42 (7.4%)	222 (39.3%)	175 (30.1%)	126 (22.3%)	0.2 <sup>b</sup>
Endometriosis	6 (18.8%)	16 (50%)	5 (15.6%)	5 (15.6%)	
Tubaria	7 (8.3%)	39 (46.4%)	25 (29.8)	13 (15.5%)	
Ovulatoria	6 (7.6%)	35 (44.3%)	23 (29.1%)	15 (19%)	
Inexplicada	22 (6.5%)	159 (46.9%)	99 (29.2%)	59 (17.4%)	
Duración de la estimulación	9.2 (2.2)	9.3 (1.8)	8.9 (1.6)	8.9 (1.3)	0.018 <sup>a</sup>
Método de inseminación					
FIV	12 (9.7%)	55 (44.3%)	38 (30.7%)	19 (15.3%)	0.6 <sup>b</sup>
ICSI	59 (7.8%)	322 (42.5%)	219 (28.9%)	158 (20.8%)	
FIV + ICSI	12 (5.5%)	94 (43.3%)	70 (32.3%)	41 (18.9%)	
Tasa de fertilización	60.64% (34.6)	63.4% (24.7)	60.5% (20.3)	56.9% (20.5)	0.003 <sup>a</sup>
Ovocitos recuperados	2.3 (0.7)	6.6 (1.6)	12.1 (1.7)	22 (7.6)	<0.001 <sup>a</sup>
Días de transferencia de embriones en el ciclo fresco					
Día 3	43 (10.9%)	189 (48%)	113 (28.7%)	49 (12.4)	<0.001 <sup>b</sup>
Día 5	22 (3.6%)	241 (38.9%)	205 (33.1%)	152 (24.5%)	
Número de embriones transferidos en el ciclo fresco	19 (22.9%)	45 (9.6%)	11 (3.4%)	24 (11%)	<0.001 <sup>b</sup>
SHEO moderado-grave	0	0	2 (0.6%)	9 (4.1%)	<0.001 <sup>c</sup>
Nacidos vivos en el ciclo fresco*	14 (16.9%)	140 (29.7%)	111 (33.4%)	70 (32.1%)	0.02 <sup>b</sup>
Nacidos vivos acumulados*	18 (21.7%)	187 (39.7%)	165 (50.5%)	134 (61.5%)	<0.001 <sup>b</sup>

IMC, Índice de masa corporal; FIV, fertilización *in vitro*; ICSI, inyección intracitoplasmática de espermatozoides; SHEO, síndrome de hiperestimulación ovárica.

<sup>a</sup> Prueba de Kruskal-Wallis. Los valores representan la media (desviación estándar).

<sup>b</sup> Prueba de chi al cuadrado de Pearsons. Valores en números (porcentaje).

<sup>c</sup> Prueba exacta de Fisher. Valores en números (porcentaje).

\* Comparaciones pareadas con corrección de Bonferroni.

Nacidos vivos en el ciclo fresco:

> 15 ovocitos frente a 10-15 ovocitos; p = 0.65

10-15 ovocitos frente a 4-9 ovocitos; p = 0.20

4-9 ovocitos frente a 1-3 ovocitos; p = 0.016

Nacidos vivos acumulados:

> 15 ovocitos frente a 10-15 ovocitos; p = 0.014

10-15 ovocitos frente a 4-9 ovocitos; p = 0.02

4-9 ovocitos frente a 1-3 ovocitos; p = 0.002

En lo que respecta al índice de masa corporal, las indicaciones de tratamiento con FIV, el método de inseminación y el día de la transferencia de embriones frescos no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos. No obstante, la edad, la dirección de la estimulación, la tasa de fertilización, el número de ovocitos recuperados y el día que el embrión fresco fue transferido difirió significativamente entre las distintas categorías de respuesta ovárica.

Como consecuencia de la baja respuesta y la falta de buenos embriones para transferir (64 pacientes), o debido a la elevada respuesta y el congelamiento de todos los embriones por el alto riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO), 99 pacientes no recibieron una transferencia de embriones frescos.

Al comparar la utilización de más de 15 ovocitos frente a los 10 a 15 ovocitos utilizados de referencia, no se observó una diferencia significativa en la TNV. La categoría de respuesta continuó siendo un factor predictivo independiente para la TNV acumulados luego de ajustes por tasa de fertilización, edad, día de la transferencia de los embriones y método de inseminación. El *odds ratio* para la TNV aumentó de 2.4 en la categoría de 4 a 9 ovocitos, a 3.5, y a 5.99 en la categoría de 10 a 15 ovocitos y más de 15 ovocitos.

**Discusión**

Debido al número de ovocitos recuperados y la TNV en mujeres sometidas a un primer ciclo de FIV/ICSI que usó un protocolo de antagonistas de GnRH y la planificación de la TEU, el presente estudio planteó una clara relación positiva en la respuesta ovárica. Las pacientes con una baja respuesta ovárica demostraron una menor TNV en el primer ciclo de FIV y una menor TNV acumulada luego de la utilización de todos los embriones, en todas las categorías evaluadas. Sin embargo, a pesar de que la TNV con FIV/ICSI fresca fue similar en todas las categorías de respuesta ovárica, la TNV acumulada aumentó significativamente con el número de ovocitos recuperados. En este contexto, las mujeres que respondieron demostraron mejores resultados al compararlas con otras categorías de respuesta ovárica.

El número ideal de ovocitos necesarios luego de la estimulación ovárica para la realización de FIV/ICSI fue discutido ampliamente. Algunos grupos sugirieron que la respuesta ovárica no sólo altera las tasas de implantación sino que también aumenta las alteraciones cromosómicas en los embriones. No obstante, otros plantean que los resultados del embarazo en pacientes que responden mejor están alterados.


En el presente trabajo se realizaron intensos esfuerzos para evitar sesgos; sin embargo, es necesario reconocer determinadas limitaciones. En primer lugar, el diseño retrospectivo. Si bien la po-

blación del estudio se definió claramente como un grupo homogéneo de mujeres, es posible que existan factores de confusión que afecten las conclusiones del trabajo. Además, a pesar de que la información sostiene que en las mujeres con estimulación ovárica controlada y TEU, una mayor respuesta ovárica puede llevar a una mayor TNV acumulada, no puede proporcionar una guía para pacientes sometidas a múltiples transferencias de embriones o tratadas con mayores dosis de gonadotrofinas. Por último, la preparación de los ciclos de transferencia de embriones frescos no fue constante en toda la población.

**Conclusión**

Los autores concluyen que los hallazgos del presente trabajo demostraron elementos clínicamente relevantes sobre la infertilidad. Por un lado, plantearon que las mujeres sometidas a estimulación ovárica para un primer ciclo de FIV/ICSI que planean una TEU, deben ser informadas de que a pesar que el número de ovocitos recuperados no afecta la TNV en el ciclo fresco, cuanto mayor sea el rendimiento de los ovocitos, mayor es la posibilidad de alcanzar un nacimiento vivo luego de la utilización de embriones criopreservados. Por otro lado, mencionan que se puede haber subestimado el valor de un mayor número de ovocitos, teniendo en cuenta que algunas parejas tuvieron un segundo hijo luego del ciclo de FIV, pero el criterio de valoración del presente estudio sólo fue el primer nacido vivo. Sin embargo, es necesario mencionar que el riesgo de SHEO aumenta en los casos de respuesta ovárica elevada en ciclos frescos. Además, los autores refieren que el uso de protocolos de estimulación con antagonistas combinados, utilizando como desencadenantes agonistas de GnRH, seguidos de una política de congelamiento completo, reduce significativamente el riesgo de SHEO en pacientes que tuvieron una transferencia en fresco.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017  
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud	
	<p><b>Código Respuesta Rápida</b> (Quick Response Code, QR)</p>
	<p>Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. <a href="http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/153466">www.siicsalud.com/dato/resiic.php/153466</a></p>

# Eficacia y Seguridad de la Estimulación Ovárica con Gonadotrofinas Recombinantes frente a Extractos Urinarios Altamente Purificados

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

**Efficacy of Different Gonadotropin Combinations to Support Ovulation Induction in WHO Type I Anovulation Infertility: Clinical Evidences of Human Recombinant FSH/Human Recombinant LH in a 2:1 Ratio and Highly Purified Human Menopausal Gonadotropin Stimulation Protocols**

de

**Carone D, Caropreso C, Vitti A, Chiappetta R**

integrantes de

Centro di Riproduzione e Andrologia, Taranto, Italia

El artículo original, compuesto por 7 páginas, fue editado por

**Journal of Endocrinological Investigation**

35(11):996-1002, Dic 2012



***En pacientes con hipogonadismo hipogonadotrófico, el uso de gonadotrofinas exógenas, ya sean recombinantes o extractos altamente purificados, son eficaces para inducir la ovulación y aumentar la tasa de embarazos. En el presente estudio se compararon dichas formulaciones de gonadotrofinas, con énfasis en las ventajas de unas sobre las otras.***

## Introducción

La alteración del sistema reproductivo caracterizada por la disminución o falta de función de las gónadas, como consecuencia de la disminución en la actividad hipotalámica o hipofisaria, es la anovulación hipogonadotrófica tipo I según la Organización Mundial de la Salud, también denominada hipogonadismo hipogonadotrófico (HH). Este cuadro se caracteriza por una actividad estrogénica casi nula, debido a menores concentraciones séricas de la hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH). El diagnóstico de HH se confirma clínicamente por la presencia de niveles séricos anormalmente bajos de gonadotrofinas y estrógenos, en evaluaciones endocrinológicas.

La función ovárica ausente, provocada por la falta de efecto de LH y FSH, se asocia con anovulación e infertilidad durante la edad reproductiva. La administración de pulsos de hormona liberadora de gonadotrofinas, capaz de restaurar la liberación periódica de FSH y LH, es una de las estrategias terapéuticas utilizadas en estas pacientes. Otra opción es la inyección diaria de gonadotrofinas exógenas, las cuales también demostraron ser eficaces.

La FSH es responsable de reclutar y estimular el crecimiento de los folículos, mientras que la LH promueve la producción de andrógenos en las células de la teca y aumenta la sensibilidad ovárica a FSH en células de la granulosa. La acción sinérgica de las ambas gonadotrofinas tiene como consecuencia la producción de ovocitos de calidad, el crecimiento normal del endometrio y la presencia de concentraciones normales de progesterona ( $P_4$ ) en la fase lútea.

Las pacientes con alteraciones en el eje hipotálamo-hipofisario no producen LH en cantidades suficientes, por lo que una

terapia combinada con FSH y LH es una forma eficaz de restablecer la fertilidad.

Las gonadotrofinas menopáusicas humanas (*human menopausal gonadotropin*, hMG) fueron el primer extracto urinario de gonadotrofinas, compuesto por 75 UI de FSH y 75 UI de actividad tipo LH, generada por la gonadotrofina coriónica humana (hCG) urinaria. La FSH humana recombinante (r-hFHS), denominada folitropina alfa, se utilizó satisfactoriamente para la estimulación ovárica por más de 20 años, y posteriormente, surgió la lutropina alfa. Con el objetivo de crear una terapia combinada que asegure una dosis adecuada de ambas gonadotrofinas, se creó un nuevo producto que combina una dosis fija de 150 UI de folitropina alfa con 75 UI de lutropina alfa.

El objetivo principal del presente trabajo fue comparar la eficacia de la asociación de r-hFHS con una LH recombinante humana (r-hLH), en una relación 2:1, frente a los extractos urinarios altamente purificados de hMG (hMG-HP) en mujeres con déficit grave de LH y FSH.

## Métodos

Entre julio de 2008 y noviembre de 2011, en el *Center of Reproduction and Andrology* en Taranto, Italia, 35 mujeres de entre 25 y 36 años con HH fueron incluidas en el presente estudio de dos ramas, abierto y aleatorizado. Todas las pacientes firmaron el consentimiento informado, y el estudio se llevó a cabo cumpliendo con la Declaración de Helsinki.

Las mujeres incluidas en la cohorte tenían un diagnóstico de HH con prueba de  $P_4$  negativa, niveles séricos de LH menores de 1.2 UI/l y concentraciones de FSH menores de 5 UI/l. También fue requisito que las mujeres presentaran una



ecografía transvaginal que demostrara un útero en la línea media, sin tumores ováricos ni quistes, 13 folículos pequeños o menos en la sección mayor de cada ovario, un índice de densidad mineral ósea entre 18.4 y 31.4 y ausencia de enfermedades sistémicas.

La mayoría de las pacientes presentó amenorrea primaria (85.7%), mientras que 5 mujeres (14.3%) tuvieron amenorrea secundaria. Por otro lado, 31 pacientes (85.7%) presentaron infertilidad primaria y 4 mujeres, infertilidad secundaria. La duración de la infertilidad fue de 2 a 5 años y de 1 a 3 años, respectivamente.

La inducción de la ovulación, definida por los tres parámetros siguientes: al menos un folículo con un diámetro promedio mayor o igual a 17 mm, presencia de niveles séricos preovulatorios de estradiol ( $E_2$ ) mayores o iguales a 400 pmol/l y niveles de  $P_4$  mayores o iguales a 25 nmol en la fase lútea media, fue el criterio de valoración principal de eficacia. Los niveles de  $E_2$  por folículo, el número de folículos y el espesor endometrial a mitad del ciclo, así como la tasa de embarazo TE, fueron los criterios de valoración secundarios de eficacia.

El registro de los efectos adversos y la incidencia de reacciones locales luego de la inyección del fármaco se utilizaron para evaluar la seguridad.

Del total de 35 mujeres incluidas, 18 fueron aleatorizadas para recibir 150 UI/día de hMG-HP, mientras que 17 fueron tratadas con 150 UI de r-hFSH más 75 UI de r-hLH por día. Las características basales de las pacientes incluidas en ambos esquemas de tratamiento fueron similares. Inicialmente, se realizó un ciclo de tratamiento (serie A), las mujeres que no quedaron embarazadas durante este período, si consentían, realizaron uno o dos ciclos más de tratamiento (series B y C).

### Resultados

El 76% de las pacientes tratadas con r-hFSH/r-hLH y el 72% de las mujeres que recibieron hMG-HP alcanzaron el criterio principal de valoración de eficacia durante la serie A. En la serie B, 14 pacientes recibieron hMG-HP y 7, r-hFSH/r-hLH; de ellas, el 100% y el 71% alcanzaron el criterio principal de valoración, respectivamente. Por último, en la serie C, las 11 mujeres tratadas con hMG-HP alcanzaron el criterio principal de valoración, mientras que sólo lo logró una de las 3 que recibieron r-hFSH/r-hLH.

En lo que respecta a los criterios de secundarios valoración, se observó que durante la serie A se produjeron 4 embarazos en las pacientes tratadas con hMG-HP y 10 embarazos en aquellas que recibieron r-hFSH/r-hLH. Sin embargo, la TE no difirió significativamente entre ambos tratamientos. En la serie B tampoco se observó una diferencia significativa en la TE entre ambos esquemas terapéuticos. Por último, en la serie C la tasa de embarazos fue del 18.2% y del 33.3% en las pacientes de los grupos hMG-HP y r-hFSH/r-hLH, respectivamente. En general, la TE fue del 55.6% en las pacientes tratadas con r-hFSH/r-hLH y del 23.3% en las

mujeres que recibieron hMG-HP. Los niveles de  $E_2$  por folículo y la TE fueron similares en ambos grupos de tratamiento; sin embargo, la administración con hMG-HP se asoció con una mayor producción de folículos, pero con menos embarazos.

Por otro lado, ninguna paciente presentó efectos adversos, ni síndrome de hiperestimulación ovárica grave o moderado.

### Discusión y conclusiones

En pacientes con HH, el presente estudio demostró que la LH es más eficaz que la hCG en mantener el desarrollo folicular inducido por FSH. Si bien la hCG es la fuente de actividad de la LH en la hMG-HP, al compararla con la administración de r-hFSH/r-hLH, se puso de manifiesto una diferencia estadísticamente significativa en términos de la TE.


La LH genera un remodelado folicular ordenado y también inicia la proteólisis de la pared folicular, lo cual permite que el folículo se rompa y se libere el ovocito. Por otro lado, la hCG es producida por el trofoblasto de las células de la placenta durante el embarazo y promueve la producción de  $P_4$  por el cuerpo lúteo.

Tanto la LH como la hCG actúan en el receptor de LH (rLH); sin embargo, diversos estudios demostraron que activan diferentes mecanismos. Más aún, debido a la larga vida media de la hCG, es capaz de desensibilizar y regular negativamente los rLH, aunque la rLH no produce este fenómeno.

Los resultados del presente estudio sugieren que los ovocitos de mejor calidad son producidos por las pacientes tratadas con r-hFSH/r-hLH; no obstante, el número es menor. Además, al analizar el perfil endocrinológico de las mujeres que lograron un embarazo frente a quienes no lo consiguieron, pareciera que el criterio principal de valoración no se correlaciona con la TE.

Los autores concluyen que sería interesante explorar los mecanismos activados en el rLH por la LH y la hCG, así como su influencia en la interacción del complejo ovocitos-granulosa, necesaria para el reclutamiento y la selección de los folículos.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017  
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud	
	<b>Código Respuesta Rápida</b> (Quick Response Code, QR)
	Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. <a href="http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/153365">www.siicsalud.com/dato/resiic.php/153365</a>

# Consenso sobre la Definición de Respuesta Ovárica Baja

Resumen objetivo elaborado  
por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo  
**ESHRE Consensus on the Definition of "Poor Response" to Ovarian Stimulation  
for in Vitro Fertilization: The Bologna Criteria**

de  
**Ferraretti AP, La Marca A, Gianaroli L y colaboradores**

integrantes de  
S.I.S.Me.R. Società Italiana Studi di Medicina della Riproduzione, Bologna, Italia  
y otros centros participantes

El artículo original, compuesto por 9 páginas, fue editado por

**Human Reproduction**  
26(7):1616-1624, Jul 2011



**En este artículo se presentan los criterios propuestos para la definición de respuesta ovárica baja y la base racional para la adopción universal de esta definición.**

## Introducción

La primera descripción de una paciente con respuesta ovárica baja (ROB) en los ciclos de fertilización *in vitro* (FIV) se realizó hace 28 años, pero todavía hay heterogeneidad en la definición, por lo que surge la necesidad de contar con una definición aceptada internacionalmente, que pueda usarse universalmente en los distintos estudios para comparar los resultados y las intervenciones pertinentes en FIV. En marzo de 2010 se realizó en Bolonia una reunión de un grupo de trabajo de la *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE), con el fin de establecer una definición de ROB. En este artículo se presentan los criterios propuestos para la definición de ROB y la base racional para la adopción universal de esta definición.

## Necesidad de un consenso para la definición de ROB

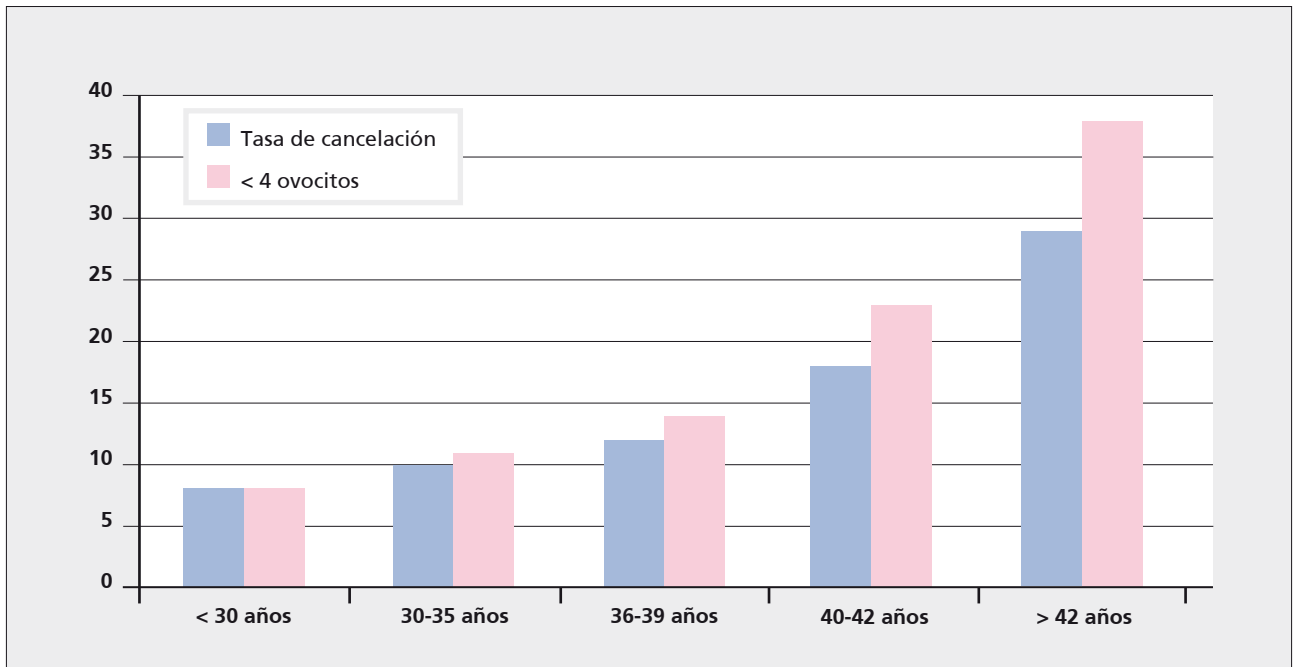
El objetivo de la estimulación ovárica en la FIV es el reclutamiento de múltiples folículos y la baja respuesta a la estimulación ovárica usualmente indica una disminución en la respuesta folicular, que resulta en un menor número de ovocitos recuperados.

La falta de una definición uniforme de ROB hace imposible comparar estudios y muy difícil elaborar o evaluar cualquier protocolo diseñado para mejorar los resultados.

## Metodología para llegar a un consenso

Se arribó a un acuerdo en los siguientes temas. En primer lugar, los factores de riesgo para ROB están representados por la edad de 40 años o más y por las condiciones genéticas (aberraciones cromosómicas numéricas y estructurales, mutaciones o variabilidad en genes específicos; por ejemplo, el síndrome de Turner) o adquiridas conocidas (infección pelviana, endometriomas ováricos, cirugía de quistes ováricos, quimioterapia, especialmente con agentes alquilantes, acortamiento del período menstrual) posiblemente relacionadas con una menor

cantidad de folículos remanentes. En la Figura 1 se muestra la relación entre la edad y la ROB (ciclos cancelados debido a respuesta ovárica ausente o baja o la recolección de 3 ovocitos o menos) en 3825 mujeres. Como es esperable, la prevalencia de ROB aumenta con la edad y en las mujeres de más de 40 años es superior al 50%. En segundo lugar, la ROB está representada por un ciclo cancelado (con desarrollo de menos de 3 folículos) o la recolección de menos de 4 ovocitos en respuesta a un protocolo de estimulación ovárica con por lo menos 150 UI de hormona foliculoestimulante (FSH) por día. Los parámetros de madurez ovocitaria no se incluyeron en esta definición. Si bien las pruebas científicas son limitadas, el valor de corte de 4 ovocitos es el más utilizado en la bibliografía. La misma definición se adoptó por el *Evian Annual Reproduction Group* en 2008. Sin embargo, a los fines del presente documento, es importante distinguir entre los protocolos de estimulación convencionales y leves. Si el protocolo de FIV es leve, la recolección de menos de 4 ovocitos no debe considerarse poca respuesta. En tercer lugar, hay marcadores que pueden ayudar a predecir la ROB. Entre ellos, el recuento folicular antral (RFA) y la hormona anti-Mulleriana (AMH) tienen la mejor sensibilidad y especificidad, aunque incluso con el mejor marcador se asoció con un 10% a 20% de falsos positivos. La elección de un marcador puede depender de la organización, el ámbito, la disponibilidad del equipamiento o las condiciones relacionadas con la paciente. En algunos casos, las mujeres son sometidas a más de un marcador. A los fines de este documento, se considera una única prueba como suficiente y el RFA es el más utilizado en la práctica clínica diaria, probablemente por la amplia disponibilidad de acceso a la realización de ecografías. Por último, cada criterio (factor de riesgo, ciclo previo o prueba de reserva ovárica) utilizado por sí solo es insuficiente para identificar a las mujeres con la mayor probabilidad de tener una ROB real y en cada persona debe estar presentes más de un criterio.



**Figura 1.** La relación entre la edad y la ROB (respuesta ovárica baja, ciclos cancelados debido a respuesta ovárica ausente o baja o recolección de 3 ovocitos o menos) en 3825 mujeres que ingresaron para el primer ciclo en la unidad *Bologna S.I.S.Me.R* y en la unidad *Modena IVF University* entre enero de 2004 y diciembre de 2009. Todas las pacientes se sometieron a protocolos de estimulación ovárica controlada convencionales, con diferentes dosis iniciales de FSH/HMG según la edad. Como es esperable, la prevalencia de ROE aumentó con la edad de la mujer.

**Resultados**

**Definición de ROB**

Se arribó a un consenso sobre los criterios mínimos necesarios para definir ROB. Deben estar presentes por lo menos dos de tres de los siguientes: edad materna avanzada (40 años o más) o cualquier otro factor de riesgo de ROB; ROB previa (3 ovocitos o menos en un protocolo de estimulación convencional) y una prueba alterada de reserva ovárica (RFA < 5 a 7 folículos o AMH < 0.5 a 1.1 ng/ml). Dos episodios de ROB después de una estimulación máxima son suficientes para definir una respuesta baja en ausencia de edad materna avanzada alterada o pruebas alteradas de reserva ovárica.

Por definición, el término ROB se refiere a la respuesta ovárica y, por ende, se considera esencial para el diagnóstico la realización de un ciclo de estimulación. No obstante, las mujeres de más de 40 años, con pruebas alteradas de reserva ovárica pueden clasificarse con baja respuesta, dado que ambos factores pueden indicar una menor reserva ovárica y actúan como marcador indirecto de un ciclo de estimulación ovárica. El concepto más adecuado en estos casos sería el de ROB esperada.

**Conclusiones**

Según los autores, la definición propuesta en el presente artículo representa el primer intento realista de la comunidad científica (ESHRE) de estandarizar la definición de ROB de un modo simple y reproducible. Si esta definición de ROB se adopta uniformemente como el criterio de mínima para seleccionar a las participantes de futuros estudios clínicos, podrán evaluarse poblaciones más homogéneas con nuevos protocolos. Además, al

reducir el sesgo causado por una definición espuria, será posible comparar los resultados entre las diferentes investigaciones y obtener conclusiones válidas. La utilización de una definición estándar permitirá estimar la incidencia de ROB. Los autores aclaran que el objetivo de este documento fue identificar la ROB sólo con fines de investigación para incluir poblaciones homogéneas en ensayos futuros y evaluar nuevas estrategias, y no para excluir a las pacientes con mal pronóstico de los programas de FIV. Cada definición adoptada no tiene un valor absoluto en predecir el pronóstico, ya que está ampliamente demostrado que las mujeres con baja respuesta pueden embarazarse y tener nacimientos sanos. Especialmente, las mujeres con ROB más jóvenes tienen un pronóstico diferente que las de mayor edad y su pesquisa es controvertida.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017  
www.siic.salud.com

Acceda a este artículo en siic.salud	
	<p><b>Código Respuesta Rápida</b> (Quick Response Code, QR)</p>
	<p>Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. <a href="http://www.siic.salud.com/dato/resiic.php/153472">www.siic.salud.com/dato/resiic.php/153472</a></p>

# La Calidad de las Formulaciones de FSH Varía según su Origen

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

## Comparative Assessment of the Consistency and Quality of a Highly Purified FSH Extracted from Human Urine (Urofollitropin) and a Recombinant Human FSH (Follitropin Alpha)

de

Lispi M, Bassett R, Mendola D y colaboradores

integrantes de

Industria Farmacéutica Serono SpA, Roma, Italia y otros centros participantes

El artículo original, compuesto por 5 páginas, fue editado por

Reproductive BioMedicine Online

13(2):179-183, Ago 2006



**La formulación de hormona foliculoestimulante humana recombinante tiene un perfil más favorable en términos de contenido proteico, pureza, perfil isomórfico y dosis aportada, en comparación con las formulaciones extraídas de la orina.**

### Introducción y objetivos

El uso de hormona foliculoestimulante (FSH) humana tiene lugar en mujeres infértiles. Su efecto produce la estimulación ovárica, tanto durante la inducción de la ovulación como durante la realización de técnicas de reproducción asistida. En la actualidad se cuenta con dos tipos de formulaciones de FSH: las obtenidas de la orina de mujeres posmenopáusicas y las producidas mediante técnicas de ADN recombinante. Las formulaciones obtenidas a partir de la orina humana permiten generar FSH altamente purificada (u-hFSH-HP; *highly purified urinary human FSH*), con un 95% de FSH. Asimismo, la gonadotropina menopáusica humana altamente purificada derivada de la orina (u-HMG; *urine-derived highly purified human menopausal gonadotrophin*) brinda una pureza del 70% y una actividad de hormona luteinizante (LH) generada por la gonadotropina coriónica humana (hCG).

De acuerdo con los datos disponibles, las formulaciones de u-HMG y u-hFSH obtenidas de la orina contienen diferentes proteínas urinarias no relacionadas con las gonadotropinas. Además, se discute la seguridad de las gonadotropinas derivadas de la orina. En este sentido, se sugirió que la orina puede ser un medio de transmisión de infecciones producidas por priones. Dado que el control de la fuente de orina utilizada para obtener gonadotropinas es complicado, es recomendable que sólo se utilice orina proveniente de donantes sin riesgo de encefalopatías espongiiformes.

La producción de FSH mediante técnicas de ADN recombinante brindó ventajas frente a las formulaciones derivadas de la orina en términos de nivel de producción, pureza, contaminación y coherencia entre los lotes producidos. Esto permitió evaluar el producto y formularlo sobre la base del contenido de la proteína FSH.

En el presente estudio se comparó la caracterización analítica de un preparado de u-hFSH (urofollitropina) frente a la FSH recombinante humana (rhFSH; follitropina alfa).

### Métodos

Los productos analizados incluyeron 7 lotes de FSH altamente purificada 75 UI y 1 lote de 150 UI, presentados como polvo liofilizado en ampollas de 3 ml, 3 lotes de Follitropina alfa liofilizada 75 UI (*filled-by-mass*, FbM), 3 lotes de Follitropina alfa 75 UI (*filled-by-bioassay*, FbU), 6 lotes de Follitropina alfa 300 UI en solución inyectable, 3 lotes de Follitropina alfa 450 UI en solución inyectable y 6 lotes de Follitropina alfa 900 UI en solución inyectable. Todos los lotes de Follitropina alfa en solución inyectable contenían una concentración de 600 UI/ml aproximadamente.

Los análisis se llevaron a cabo mediante diferentes métodos que incluyeron la electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecilsulfato sódico (SDS-PAGE) y tinción argéntica, la evaluación densitométrica y la SDS-PAGE y *Western blot* con anticuerpos policlonales contra FSH. También se aplicó *Western blot* con enfoque isoeléctrico (IEF) para la detección del patrón isomorfo de distribución de FSH y el método de Bradford para medir el contenido proteico total en los preparados no purificados de las drogas.

El inmunoensayo permitió la evaluación del contenido de gonadotropinas, factor de crecimiento epidérmico (EGF) y neurotoxina derivada de eosinófilos (EDN) en las muestras. Finalmente, se aplicó cromatografía líquida de alta eficacia con exclusión por tamaño (SE-HPLC) con el fin de analizar el contenido de rhFSH.

### Resultados

La comparación del nivel de pureza entre los lotes tuvo lugar mediante SDS-PAGE. Los resultados indicaron que las soluciones inyectables de FSH altamente purificada y Follitropina alfa FbM presentaron una banda proteica de 22 kDa correspondiente a las subunidades alfa y beta reducidas de la FSH. Todos los productos presentaron una banda de 43 kDa correspondiente al heterodímero FSH no disociado. Los lotes de FSH altamente purificada presentaron múltiples bandas proteicas adicionales de

30 a 70 kDa, en tanto que algunos de los lotes también presentaron una mancha notoria de más de 70 kDa que abarcó hasta el sitio de aplicación.

El análisis de los lotes de FSH altamente purificada y Folitropina alfa FbM con SDS-PAGE, tinción argéntica y *Western blot* con anticuerpos policlonales permitió visualizar el perfil proteico de FSH. El anticuerpo permitió detectar la molécula de FSH en la banda de 43 kDa y las subunidades en la banda de 22 kDa. La tinción también pudo visibilizarse en algunas de las placas de FSH altamente purificada. La densitometría permitió evaluar la pureza de los preparados en términos de contenido de FSH. La pureza de la FSH altamente purificada fue del 76.5% y la de la Folitropina alfa fue mayor que el 99.9%. La evaluación del perfil isomórfico de los preparados de rhFSH y u-hFSH arrojó resultados coherentes. En cuanto a los lotes de FSH altamente purificada, los resultados fueron variables. Puede indicarse una diferencia del perfil isomórfico entre los productos con FSH urinaria y recombinante.

El método de Bradford permitió analizar el contenido proteico total de los preparados. La variabilidad fue del 26.7% para FSH altamente purificada 75 UI y 1.9% para la solución inyectable de Folitropina alfa. La variabilidad de inmunoreactividad FSH correspondiente al FSH altamente purificada de 75 UI fue del 12.7%, en tanto que para la solución inyectable de Folitropina alfa FbM fue del 2.5% y para la formulación Folitropina alfa 75 UI fue del 1.9%. La presencia de contaminantes fue analizada mediante inmunanálisis en las formulaciones comerciales disponibles. Los resultados obtenidos indicaron la detección de cantidades variables y generalmente cuantificables de EDN y EGF, así como la detección de trazas de LH y HCG en las formulaciones de u-hFSH. En cambio, no se detectaron concentraciones apreciables de los compuestos mencionados en las formulaciones de rhFSH. La presencia de albúmina humana fue evaluada en los lotes de u-hFSH and rhFSH mediante SDS-PAGE y *Western blot*. Los lotes de rhFSH no presentaron albúmina, en tanto que en la mayoría de los lotes de u-hFSH se detectó dicha proteína.

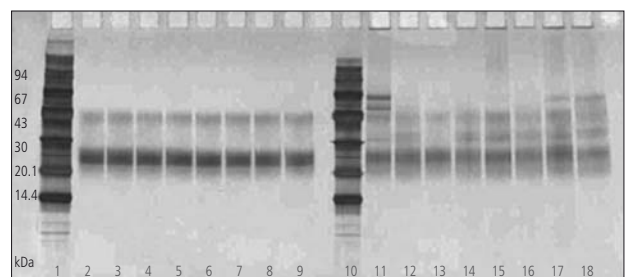
## Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, el FSH altamente purificada es una formulación de u-hFSH parcialmente purificada que contiene un 77% de gonadotropina, en tanto que el 23% de la formulación corresponde a contaminantes derivados de la orina no gonadotrofinicos. Los contaminantes identificados incluyeron EDN, EGF, albúmina humana, HCG y LH. En consecuencia, puede indicarse que el proceso de elaboración del fármaco no resulta adecuado para eliminar las proteínas contaminantes. Si bien es posible disminuir la cantidad de contaminantes mediante procesos de purificación adicionales, esto genera un aumento del costo del producto. No se cuenta con información sobre la importancia clínica o biológica de la contaminación hallada, aunque se sabe que algunos de los compuestos tienen actividad biológica.

Las formulaciones de origen urinario presentaron isoformas más ácidas en comparación con el perfil observado al analizar los lotes de rhFSH, lo cual coincide con lo informado en estudios anteriores. Las isoformas más básicas de FSH tienen un nivel mayor de actividad biológica, una vida media menor y son secretadas durante las fases media y folicular del ciclo menstrual. En cambio, las formas más ácidas son secretadas durante la fase folicular temprana. Hasta el momento no puede definirse el efecto clínico de cada isoforma. No obstante,

la rhFSH brinda un perfil isomórfico constante. La variabilidad del contenido proteico total fue menor en las formulaciones de rhFSH que en las formulaciones obtenidas de la orina, lo cual coincide con un nivel mayor de pureza y una disminución de los compuestos contaminantes.

Los autores consideran que la formulación de u-hFSH puede definirse como altamente purificada en presencia de un 95% de FSH. En consecuencia, la formulación de FSH altamente purificada no es siempre un compuesto altamente purificado. La mejoría del proceso de producción de la droga puede mejorar la calidad del producto final, aunque el perfil isomórfico, los contaminantes y otros factores aportan una carga adicional de variabilidad. En cambio, la formulación Folitropina alfa FbM tiene un nivel elevado de pureza, no contiene contaminantes y posee un perfil isomórfico y un contenido de FSH constantes. Dichos hallazgos deben trasladarse a la práctica clínica con el fin de conocer su importancia.



**Figura 1.** Electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecilsulfato sódico y tinción argéntica correspondiente a 6 UI de Fostimon-HP® y Gonal-F®. Banda 1: peso molecular (PM) marcadores (94–14.4 kDa); banda 2: Gonal-F 300 UI, lote G1405; banda 3: Gonal-F 300 UI, lote G1406; banda 4: Gonal-F 450 UI, lote G4406; banda 5: Gonal-F 450 UI, lote G4407; banda 6: Gonal-F 450 UI, lote G4408; banda 7: Gonal-F 900 UI, lote G9407; banda 8: Gonal-F 900 UI, lote G9408; banda 9: Gonal-F 900 UI, lote G9409; banda 10: marcadores de PM (94–14.4 kDa); banda 11: Fostimon 75 UI, lote 030201; banda 12: Fostimon 75 UI, lote 040323; banda 13: Fostimon 75 UI, lote 030723; banda 14: Fostimon 75 UI, lote 031226; banda 15: Fostimon 75 UI, lote 040104; banda 16: Fostimon 75 UI, lote 040229A; banda 17: Fostimon 75 UI, lote 040302; banda 18: Fostimon 150 UI, lote 040206.

## Conclusión

El FSH altamente purificada 75 UI brinda una dosis de FSH inferior y más variable frente a la esperada. Además, la formulación contiene proteínas diferentes de la FSH, como EGF, EDN, LH, HCG y albúmina, entre otros contaminantes. En cambio, la formulación de hFSH recombinante tiene un perfil más favorable en términos de contenido proteico, pureza, perfil isomórfico y dosis de FSH.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017  
www.siic.salud.com

Acceda a este artículo en siic.salud



Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.  
[www.siic.salud.com/dato/resic.php/153363](http://www.siic.salud.com/dato/resic.php/153363)

# Comparación de la Eficacia en el Soporte Lúteo del Gel y las Cápsulas Vaginales de Progesterona

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

## Comparative Study of the Efficacy and Tolerability of Two Vaginal Progesterone Formulations, Crinone 8% Gel and Utrogestan Capsules, Used for Luteal Support

de

Simunic V, Tomic V, Tomic J, Nizic D

integrantes de

University Clinical Center Zagreb, Zagreb, Croacia y otros centros participantes

El artículo original, compuesto por 5 páginas, fue editado por

**Fertility and Sterility**

87(1):83-87, Ene 2007



**En pacientes tratadas con técnicas de fertilización in vitro, la administración de análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas asociada con la remoción de células de la granulosa puede generar déficit de progesterona. En el presente estudio se evaluaron dos formulaciones de progesterona de administración vaginal, con el objetivo de brindar soporte lúteo.**

## Introducción

El uso de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) asociado con la remoción de células de la granulosa durante la aspiración de los ovocitos en los ciclos inducidos de fertilización *in vitro* (FIV) puede generar déficit de progesterona y la consecuente preparación inapropiada del endometrio para la implantación del embrión, poniendo en riesgo la evolución del embarazo. En este contexto, el uso de estrategias terapéuticas que aporten soporte lúteo podría ser una aproximación beneficiosa.

En los ciclos de FIV, el soporte lúteo puede lograrse mediante la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG), progesterona o ambas. Actualmente, la estrategia de elección es la administración de progesterona, ya que el uso de hCG se asocia con mayor riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO). La progesterona puede administrarse de diversas formas, las cuales incluyen la administración por vía oral, las inyecciones intramusculares (IM) o la aplicación vaginal. Al administrar progesterona por vía oral, como consecuencia de un elevado primer paso hepático, la biodisponibilidad es baja, lo que lleva a la aplicación de dosis mayores y a un incremento en el número de efectos adversos. Entre estos últimos, se mencionan la somnolencia y la sedación, que repercuten negativamente en la tasa de embarazos. La administración vaginal e IM de progesterona demostró ser igualmente eficaz en la tasa de embarazos, tanto clínicos como bioquímicos. Sin embargo, la aplicación IM puede ser dolorosa y asociarse con complicaciones como dolor local, abscesos y reacciones inflamatorias.

Comparar la eficacia y la tolerabilidad de dos formulaciones de progesterona de aplicación vaginal, el gel al 8% y las cápsulas, en el contexto de soporte de la fase lútea durante la FIV, fue el objetivo principal del presente estudio.

## Métodos

En este estudio se evaluaron pacientes tratadas durante 18 meses, entre enero de 2004 y julio de 2005, con ciclos de FIV o inyecciones intracitoplasmáticas de esperma (CSI). Un total de 285 mujeres confirmó su participación en el estudio luego de una recuperación satisfactoria de los ovocitos, y fueron aleatorizadas en dos grupos de tratamiento; uno de ellos recibió soporte de progesterona mediante gel al 8% (n = 140), el otro, cápsulas vaginales (n = 145). El protocolo del estudio y el consentimiento informado de las pacientes fueron aprobados por el comité de revisión institucional.

Inicialmente, se realizó un protocolo de estimulación ovárica negativa con agonistas de GnRH, luego del día 21 del ciclo preliminar se aplicó un aerosol de 2 mg de buserelina por vía nasal cuatro veces por día. Posteriormente, se administró hormona foliculoestimulante (FSH) recombinante en dosis de 225 o 300 UI por un total de 3 o 4 días, y antes de la aplicación de hCG se disminuyó la dosis a 150 UI.

Mediante la medición de los estrógenos se evaluó la respuesta ovárica y se utilizó ecografía para monitorizar la maduración folicular. La hCG se administró cuando se encontraron al menos 2 folículos con un diámetro de 16 a 17 mm, y 36 a 40 horas después se realizó la aspiración de los ovocitos. Éstos se cultivaron, y luego de 3 a 4 horas se unieron con el esperma. En los casos en los cuales se produjo fertilización, se seleccionaron los embriones, que fueron introducidos en la cavidad uterina 3 a 5 días después.

El soporte con progesterona por vía vaginal se administró desde el día de aspiración del ovocito hasta el día en el cual se realizó la prueba de embarazo. En el grupo que utilizó el gel se aplicaron 90 mg diarios; en el grupo que recibió las cápsulas vaginales, se administraron 3 cápsulas de 100 mg dos veces dia-

**Tabla 1.** Características demográficas y tratamiento específico de las pacientes.

Parámetro	Gel de progesterona (n = 130)	Cápsulas de progesterona (n = 136)
Edad de la paciente (años)	32.4 ± 2.1	31.9 ± 2.3
Índice de masa corporal	22.5 ± 2.1	22.3 ± 2.2
Ampollas de gonadotrofinas	25.0 ± 11.1	27.0 ± 11.2
Niveles séricos de estrógenos en el día de la aplicación de hCG (pg/ml)	2120 ± 1006	2240 ± 1100
Ovocitos aspirados	8.0 ± 3.2	8.4 ± 3.8
Ovocitos fertilizados	6.3 ± 2.8	6.0 ± 2.8
Embriones transferidos	2.1 ± 0.6	2.0 ± 0.7
Embarazos clínicos	33.1% (43/130)	30.9% (42/136)
Intentos de fertilización <i>in vitro</i> previos	1.1 ± 0.5	1.2 ± 0

Los valores se expresan en porcentajes o promedios ± desviación estándar. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos mediante la prueba exacta de Fisher.

rias. Para detectar los embarazos se midieron los niveles séricos de hCG-beta y se realizaron ecografías. Cuando éstas fueron positivas, se continuó con el tratamiento de soporte hasta la semana 12.

Las pacientes incorporadas completaron un cuestionario que incluyó preguntas sobre la aparición de náuseas o vómitos, constipación, dolor abdominal, mareos, cefalea, tensión mamaria, irritación perineal, y prurito, ardor o flujo vaginal, con el objetivo de evaluar la aceptabilidad y la seguridad de las preparaciones. En las mujeres que habían sido tratadas con estos agentes previamente, se solicitó que evaluaran la simpleza, la conveniencia en el uso diario y la preferencia personal de ambos productos. Se compararon los resultados de los ciclos de FIV en ambos grupos.

## Resultados

El estudio incluyó a una población total de 285 pacientes, las cuales fueron divididas en dos grupos: uno recibió gel de progesterona al 8% (n = 140) y el otro, cápsulas vaginales (n = 145). Durante el transcurso del estudio, 19 participantes abandonaron el tratamiento (por fracaso en la fertilización, intolerancia local al tratamiento o SHEO), conformándose una cohorte de 266 pacientes, de las cuales 130 fueron tratadas con gel y 136, con cápsulas.

Las características de las mujeres incluidas en ambos grupos fueron similares en lo que respecta al número de ampollas de gonadotrofinas administradas, los niveles séricos de estrógenos alcanzados al día de aplicación de la hCG, el número de ovocitos aspirados, el número de ovocitos fertilizados, el número de embriones transferidos, la edad, el índice de masa corporal y los antecedentes de FIV (Tabla 1).

Al evaluar los resultados del cuestionario completado por las pacientes, se observó una diferencia estadísticamente significativa en el número de efectos adversos, los cuales fueron más frecuentes en las mujeres tratadas con cápsulas vaginales de progesterona. La tensión mamaria y las náuseas, con o sin vómitos, fueron referidas con más frecuencia en las pacientes tratadas con gel, pero el ardor, el goteo y el prurito vaginal, así como la irritación perineal se observó con mayor frecuencia en el grupo tratado con cápsulas. También, las mujeres tratadas previamente refirieron, en todas las variables, una predilección estadísticamente significativa a favor del gel al 8%.

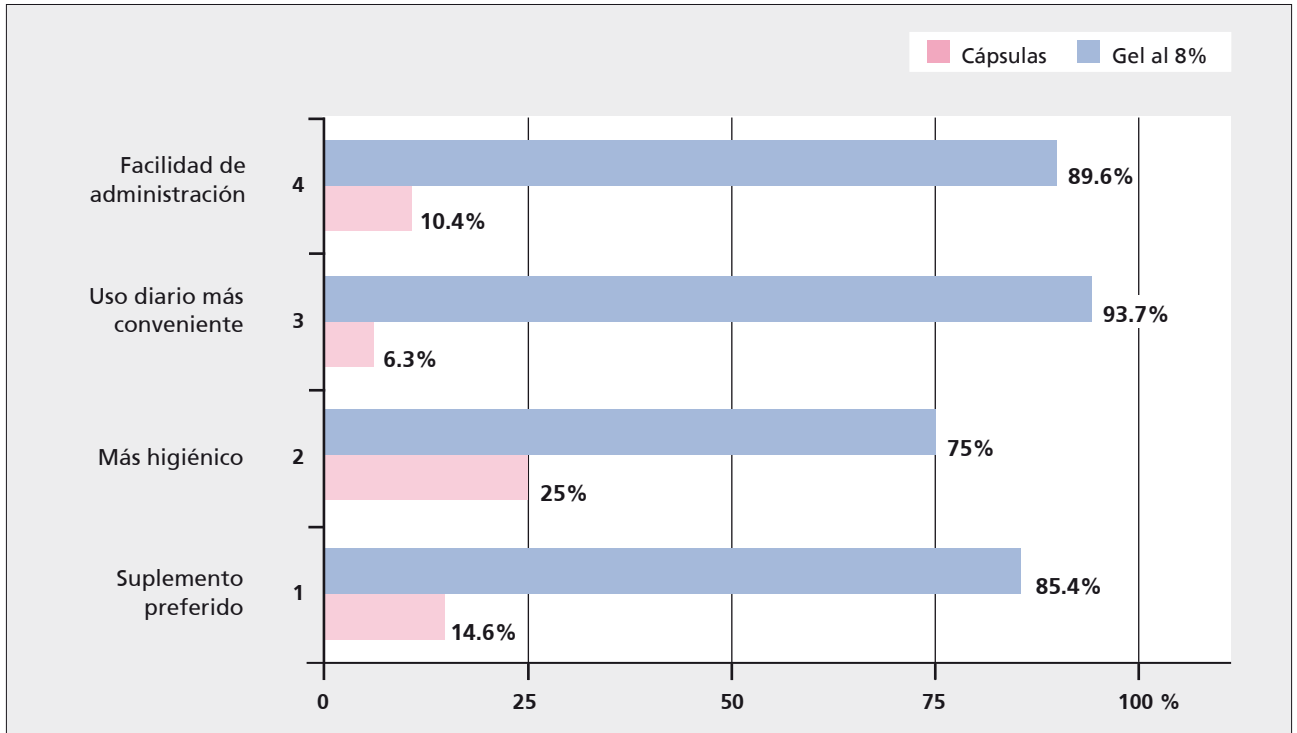
## Discusión

Para evitar la secreción deficiente de progesterona, el soporte lúteo con progesterona se convirtió en un procedimiento estándar en los ciclos inducidos de FIV e CSI. El uso de agonistas de GnRH provoca la inhibición de la función hipofisaria y, consecuentemente, suprime la secreción de hormona luteinizante. En este contexto, la remoción de células de la granulosa durante la aspiración de los ovocitos puede generar una función lútea insuficiente y la disminución en la secreción de progesterona. Por lo mencionado, en los ciclos de estimulación con agonistas de GnRH realizados en mujeres con niveles de progesterona menores o iguales a 30 ng/ml, medidos luego de la ovulación, y en pacientes menores con niveles aumentados de estrógenos durante la inducción ovulatoria, el soporte lúteo es necesario, con el objetivo de evitar los efectos negativos en el endometrio que ponen en riesgo la implantación eficaces de los embriones.

Actualmente, es posible encontrar diversas presentaciones de progesterona, entre las que se incluyen las de administración oral, IM o vaginal. Las primeras, debido al elevado primer paso hepático y a la necesidad de administrar dosis elevadas, se asocian con diversos efectos adversos, como sequedad, enrojecimiento y náuseas. También puede producir efectos sedativos e hipnóticos, debido a la unión de sus metabolitos a los receptores específicos GABA. La progesterona administrada por vía vaginal demostró generar mayores concentraciones en el tejido endometrial que las observadas al administrarla por vía oral o IM; asimismo, generó una transformación secretora homóloga en el endometrio.

La administración por vía vaginal de progesterona es tan eficaz como la aplicación IM, en lo que respecta al soporte lúteo en ciclos inducidos, según demuestra la información. Sin embargo, la aplicación por vía IM se asocia con dolor y con complicaciones, como la formación de abscesos y reacciones inflamatorias. En este contexto, la administración vaginal parece ser una opción óptima para el soporte de la fase lútea en los ciclos de FIV.

La comparación de la eficacia en el soporte lúteo de dos formulaciones de progesterona, el gel al 8% y las cápsulas, fue el principal objetivo del presente trabajo. Los resultados observados demuestran que la eficiencia de ambas formulaciones es similar, ya que las tasas de embarazo fueron casi idénticas. Estos resultados concuerdan con lo descrito en otros trabajos.



**Figura 1.** Aceptabilidad de la preparación según 28 pacientes familiarizadas con el uso de suplementos con cápsulas o gel de progesterona en ciclos previos de fertilización in vitro.

$p < 0.05$  por la prueba de *chi al cuadrado*, a favor del gel.

Por otro lado, el objetivo secundario fue comparar la tolerabilidad y aceptabilidad de ambas preparaciones desde el punto de vista de las pacientes. En lo que respecta a los efectos adversos, el gel de progesterona al 8% demostró ser más tolerable que las cápsulas vaginales. Esta ventaja radica en la presencia de policarbofilo, una base polimérica conocida por generar adhesividad vaginal a la superficie epitelial, la cual provoca una menor incidencia de goteo vaginal e irritación perineal. También se registró que el prurito y el ardor vaginal fueron más frecuentes en mujeres tratadas con cápsulas, en comparación con quienes recibieron gel.

### Conclusión

Los autores concluyen que el presente estudio demostró que la eficacia de ambas preparaciones de progesterona vaginal (gel al 8% y cápsulas vaginales) es similar en lo que respecta al soporte lúteo. También mencionan que la aparición de los síntomas, como la tensión mamaria, el prurito y el ardor vaginal, varió entre las diferentes presentaciones, pero fue más frecuente en pacientes tratadas con cápsulas. Por último, los

investigadores plantean que 90 mg de gel de progesterona al 8% por día parece ser más seguro desde el punto de vista de las pacientes, y es una forma más aceptable de proporcionar soporte lúteo que las cápsulas vaginales.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017  
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.  
[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/153357](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/153357)



# Ventajas de la FSH Recombinante Humana para la Reproducción Asistida

Resumen objetivo elaborado  
por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

**Efficacy of Recombinant Human FSH in Comparison to Urinary hMG Following a Long Down-Regulation Protocol – An Analysis of 24,764 ART Cycles in Germany**

de

**Ludwig M, Rabe T, Felberbaum R y colaboradores**

integrantes de

Universitätsfrauenklinik Heidelberg, Heidelberg, Alemania y otros centros participantes

El artículo original fue editado por

**Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie,**  
Abr 2004



**La estimulación ovárica es el componente principal de la fertilización in vitro y se lleva a cabo mediante el uso de gonadotrofinas. La hormona foliculoestimulante recombinante humana brinda ventajas en comparación con las gonadotrofinas de origen urinario.**

## Introducción y objetivos

En el pasado, la única fuente de gonadotrofinas era la orina de mujeres posmenopáusicas. No obstante, desde 1996 se cuenta con hormona foliculoestimulante recombinante humana (rhFSH) obtenida a partir de una línea celular controlada, estable y única que permite monitorizar todos los componentes utilizados durante la obtención de cada lote. Esto no es posible a la hora de obtener gonadotrofinas urinarias, ya que no existen procesos reguladores de certificación. Otra cuestión a considerar es que la gonadotrofina menopáusica humana urinaria (u-HMG) es una combinación fija que incluye tanto FSH como hormona luteinizante, además de otras proteínas urinarias.

De acuerdo con los datos disponibles, la rhFSH es más activa que la FSH urinaria, lo cual se asocia con la necesidad de administrar una dosis total de gonadotrofinas inferior y con una duración menor del tratamiento. También se informó la ausencia de diferencias entre la u-HMG y la rhFSH en cuanto a los índices de embarazo y nacimiento. De todos modos, los estudios disponibles tienen limitaciones metodológicas, como la inclusión de pocos pacientes. Dada la falta de información concluyente sobre la equivalencia de actividades entre la rhFSH y la u-HMG, se concluyó que la elección de la droga debe tener lugar según el riesgo y el beneficio esperado.

En el presente estudio se analizaron 24 764 ciclos de tratamiento que incluyeron la inducción de superovulación controlada mediante el tratamiento con rhFSH o u-HMG.

## Pacientes y métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional. La información analizada fue recabada mediante un programa específico y estandarizado en diferentes centros de atención durante 12 meses, seleccionado con el fin de obtener datos concluyentes sobre el índice de nacimientos. Para evitar la inclusión de errores siste-

máticos en el análisis, los autores tuvieron en cuenta únicamente los ciclos informados por los centros en los cuales se llevaron a cabo todos los tratamientos, sin seleccionar ninguno en especial.

La información fue clasificada de acuerdo con las variables pronósticas estandarizadas pertinentes para la medicina reproductiva: la edad, la indicación, el índice de masa corporal (IMC) y el tipo de tratamiento administrado, entre otras. Los parámetros principales de evaluación incluyeron el índice de nacidos vivos y las drogas utilizadas por cada ciclo, embarazo y nacimiento. El tratamiento fue analizado según la cantidad de ampollas de 75 UI utilizadas por ciclo, embarazo y nacimiento. Se prestó especial atención al uso de rhFSH o u-HMG para la estimulación ovárica luego de un protocolo largo de regulación descendente. Las diferencias entre el tratamiento con rhFSH y u-HMG en cuanto a la cantidad de nacimientos se calcularon mediante la prueba de chi al cuadrado. La cantidad de ampollas utilizadas por cada ciclo fue analizada mediante la prueba *t* de Student.

## Resultados

El análisis incluyó la información correspondiente a 54 487 ciclos de tratamiento efectuados en 37 991 mujeres atendidas en 74 centros. Cada mujer recibió una media de 1.4 ciclos. La monoterapia con rhFSH o u-HMG tuvo lugar en el 74.6% de los ciclos, el 60.9% de los cuales se asoció con un protocolo largo de regulación descendente con agonistas de la hormona liberadora de gonadotrofinas. Dicho tratamiento consistió en la administración de rhFSH en el 76.8% de los casos y de u-HMG en el 23.2% de los casos. Las pacientes tratadas con rhFSH y u-HMG tenían una media de 32.6 y 33.4 años, respectivamente.

El índice de nacidos vivos en el grupo tratado con rhFSH fue del 16.9%, en tanto que en el grupo tratado con u-HMG dicho

índice fue del 14.5%. Esto generó una diferencia relativa del 16.6% a favor del tratamiento con rhFSH, tanto en la población total de pacientes como al analizar los grupos según la edad. La superioridad del tratamiento con rhFSH también fue confirmada al controlar el índice de nacimientos por ciclo según la cantidad de ciclos, la indicación principal, la estrategia terapéutica empleada y el IMC. La superioridad del tratamiento con rhFSH fue estadísticamente significativa ante una cantidad de 2 y 3 ciclos, en presencia de infertilidad masculina y femenina, frente a la aplicación de FIV y de inyección intracitoplasmática de espermatozoides y en pacientes con un IMC menor de 25 kg/m<sup>2</sup> y de 25 a 29 kg/m<sup>2</sup>. En cambio, la diferencia no fue significativa al analizar los resultados correspondientes a las pacientes que recibieron 1 y 4 ciclos.

La administración de rhFSH y u-HMG produjo el nacimiento de un niño en el 76.6% y 75% de los casos, de 2 niños en el 22.4% y 23.2% de los casos y de más de 2 niños en el 1% y 1.8%, respectivamente. El uso de rhFSH se asoció con la necesidad de una cantidad considerablemente inferior de ampollas de gonadotropinas. A mayor edad de las pacientes se asoció con un aumento de la cantidad promedio de ampollas utilizadas, con resultados a favor del tratamiento con rhFSH. La clasificación de las mujeres de acuerdo con la indicación terapéutica, la estrategia de fertilización aplicada, el IMC y la cantidad de ciclos también indicó una diferencia de cantidad de ampollas utilizadas a favor de la rhFSH. El 0.7% y el 0.5% de las pacientes que recibieron rhFSH y u-HMG, respectivamente, requirieron internación debido a la aparición de síndrome de hiperestimulación ovárica.

## Discusión y conclusiones

La eficacia de la FIV depende de muchos factores y se relaciona parcialmente con el tratamiento administrado. En consecuencia, la comparación fidedigna de los tratamientos sólo puede tener lugar mediante el análisis de numerosos casos. En general, los estudios de comparación incluyen una cantidad limitada de participantes seleccionadas mediante la aplicación de criterios de inclusión y exclusión que disminuyen la aplicabilidad de los hallazgos en la práctica clínica.

El uso de un sistema estandarizado y continuo de recolección de datos permitió la obtención de conclusiones fidedignas sobre el índice de nacimientos, asociado con la administración de determinados tratamientos. Además, dicho sistema permitió contar con información correspondiente a una cantidad considerable de casos y comparar diferentes estrategias terapéuticas. En

el presente análisis se incluyeron 24 000 ciclos de tratamiento, lo cual constituye la investigación sistemática de mayor magnitud realizada hasta el momento para comparar dos tratamientos.

Los resultados obtenidos indicaron una diferencia estadísticamente significativa a favor del tratamiento con rhFSH. Dicha diferencia tuvo lugar al considerar variables como la edad de las pacientes, la cantidad de ciclos, la indicación terapéutica, la estrategia de fertilización aplicada y el IMC. Si bien sería ideal contar con un estudio prospectivo y aleatorizado al respecto, resulta complicado reunir una cantidad considerable de pacientes para obtener resultados fidedignos. Los autores señalaron que es imposible excluir la posibilidad de sesgos debido a la naturaleza retrospectiva del análisis llevado a cabo.

Puede indicarse que la rhFSH es superior frente a la u-HMG desde el punto de vista farmacéutico. La rhFSH es una droga que contiene un solo componente, con un nivel elevado de coherencia entre los lotes disponibles, fabricada bajo condiciones estandarizadas y controladas. A la hora de prescribir un tratamiento debe considerarse la calidad farmacéutica y la eficacia terapéutica. El uso de rhFSH se asocia con el requerimiento de una cantidad significativamente inferior de gonadotropinas. De hecho, la administración de u-HMG implicó el uso de un 39.5% más de gonadotropinas por nacimiento, en comparación con el uso de rhFSH.

La rhFSH brinda ventajas en comparación con la u-HMG al disminuir el requerimiento de gonadotropinas para aumentar el índice de nacimientos en forma significativa. Esto se traduce, además, en una ventaja económica.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017  
www.siic.salud.com

Acceda a este artículo en siic.salud



Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.  
[www.siic.salud.com/dato/resiic.php/153369](http://www.siic.salud.com/dato/resiic.php/153369)



Sociedad Iberoamericana de  
Información Científica (SIIC)

Rosa María Hermitte  
Directora PEMC-SIIC

SIIC, Consejo de Dirección:  
Edificio Calmer, Avda. Belgrano  
430 (C1092AAR),  
Buenos Aires, Argentina  
Tel.: +54 11 4342 4901  
[comunicaciones@siic.salud.com](mailto:comunicaciones@siic.salud.com)  
[www.siic.info](http://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, febrero de 2017. Colección Artículos Destacados (AD), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.