

Enfoques Terapéuticos para la Fertilización

Criterios de Bolonia para la Mala Respuesta Ovárica

Poriya Medical Center, Tiberias; Bar-Ilan University, Galilea; Israel. Pág. 3

Beneficios de las Lapiceras Inyectoras en la Administración de Gonadotrofinas en Pacientes Infértiles

Centre for Gynaecological Endocrinology and Reproductive Medicine, Stuttgart, Alemania. Pág. 5

Ciclos Repetidos de Tratamientos de Fertilización *In Vitro* y Tasa de Nacidos Vivos

University of Bristol, Bristol, Reino Unido. Pág. 8

Análisis y Evaluación de las Gonadotrofinas Recombinantes

Hospital Clínic, Barcelona, España. Pág. 10

Evaluación sobre los Efectos del Hipotiroidismo Subclínico en el Embarazo

American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, EE.UU. Pág. 13

Estrategias de Selección de Embriones en Técnicas de Reproducción Asistida

University of New South Wales, Sídney; IVF Australia, Bondi Junction; Melbourne IVF, East Melbourne; Randwick Hospitals Campus, Sídney, Australia. Pág. 16

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[†], Germán Falke, Fernando Filippini, Pedro Forcada, Juan Gagliardi, Estela Raquel Giménez, María Esther Gómez del Río, Alcides Greca, Liliana Grinfeld[†], Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Roberto Iérmoli, León Jaimovich, Miguel A. Largaía, 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[†], 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 Coppolino, 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 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
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

Criterios de Bolonia para la Mala Respuesta Ovárica

Resumen objetivo elaborado

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

The Bologna Criteria for Poor Ovarian Response: A Contemporary Critical Appraisal

de

Younis JS, Ben-Ami M y Ben-Shlomo I

integrantes de

Poriya Medical Center, Tiberias; Bar-Ilan University, Galilea; Israel

El artículo original, compuesto por 11 páginas, fue editado por

Journal of Ovarian Research

8(76):1-10, 2015



La mala respuesta ovárica a la estimulación tradicional incluye subpoblaciones con baja respuesta ovárica y diferentes características basales. Los Criterios de Bolonia diferencian a estas pacientes, pero aún hay dudas sobre la edad, el número de ovocitos obtenidos, el valor umbral de la hormona antimülleriana y la cantidad de folículos antrales utilizados.

Introducción

A nivel mundial, la edad materna al momento del primer embarazo y la infertilidad relacionada con el envejecimiento son cada vez mayores, especialmente por la postergación de la maternidad en los países desarrollados, por lo que aumentó la demanda de las técnicas de reproducción asistida (TRA). Dado que muchas mujeres consultan en centros de fertilidad a edades mayores que las ideales para la concepción, la respuesta a los protocolos habituales de estimulación ovárica parece menor.

En 2011 se establecieron los Criterios de Bolonia para estandarizar la definición de mala respuesta ovárica (MRO) en forma simple y reproducible, con el fin de diseñar protocolos adecuados y eficientes basados en pruebas para mejorar el tratamiento de fertilización en estas pacientes. Se considera que existe MRO en mujeres con al menos dos de los tres criterios siguientes: edad materna > 40 años o factores de riesgo para MRO, antecedente de MRO (≤ 3 ovocitos obtenidos luego de protocolos estándares de estimulación) y resultados alterados las en pruebas de respuesta ovárica (como número de folículos antrales [NFA] < 5 a 7 o niveles de hormona antimülleriana < 0.5 a 1.1 ng/ml). Desde 2011 se debate acerca de la necesidad de revisar estos criterios, por lo que el objetivo del presente estudio fue resumir los puntos de conflicto y de discusión sobre este tema.

Subpoblaciones de MRO y umbrales de biomarcadores

La MRO se define en mujeres con baja reserva ovárica y envejecimiento ovárico precoz, principalmente por la depleción de los folículos disponibles, incluidos los primordiales, los intermedios y los primarios. Algunos mecanismos que explican la menor cantidad y calidad de los ovocitos son las diferencias en la formación de las células germinales durante la vida fetal, los cambios en la calidad de las células de la granulosa, presentes alrededor de los ovocitos, y el daño acumulado al que están expuestas estas células durante la niñez y la vida reproductiva. Cada tratamiento parece ejercer efectos diferentes sobre la calidad de los ovocitos, según el mecanismo subyacente. Un estu-

dio sugirió que las mujeres con MRO representan un grupo heterogéneo y que podría haber sesgos cuando no se consideran adecuadamente los distintos subgrupos, pero al momento del presente estudio existían limitaciones a la estratificación de cada subpoblación. El síndrome de ovarios poliquísticos es un cuadro relativamente frecuente, de origen multifactorial, que aún no se conoce con precisión; existen varios fenotipos y distintas subpoblaciones de mujeres afectadas, pero se implementaron criterios bien definidos y reproducibles mediante los cuales se realizaron ensayos clínicos adecuadamente diseñados para analizar el tratamiento. En 3 estudios no relacionados en los que se usaron los Criterios de Bolonia para evaluar las modalidades de TRA se observó que la tasa de nacidos vivos luego de la estimulación tradicional en mujeres con MRO fue similar (6% al 7% por ciclo), por lo que los autores consideraron que son criterios válidos para definir este trastorno.

En la actualidad, la determinación del NFA y los niveles plasmáticos de la hormona antimülleriana se consideran los biomarcadores de reserva ovárica más precisos y se correlacionan fuertemente con el número de folículos primordiales y aquellos que no crecen. Ambos marcadores predicen la edad de la menopausia natural, la MRO y la cancelación del ciclo, además de la respuesta excesiva y el síndrome de hiperestimulación ovárica, con niveles similares de certeza y utilidad clínica. Los valores umbrales de estos marcadores en los Criterios de Bolonia son flexibles, debido a la falta de congruencia en los distintos estudios por cuestiones metodológicas relacionadas con las determinaciones.

Calidad y cantidad de ovocitos y sobrediagnóstico

Los Criterios de Bolonia originales no consideraban la cantidad y la calidad de los ovocitos como dos puntos independientes, en tanto que la edad cronológica fue el criterio principal para predecir las probabilidades de embarazo y, posiblemente, la calidad de los ovocitos. También se halló una asociación significativa entre la concentración de la hormona antimülleriana y la tasa de nacidos vivos por TRA, en forma independiente de la edad, y

se sugirió una relación leve a moderada entre esta determinación y la calidad de los ovocitos. Dado que se produjeron embarazos en mujeres con concentración muy baja de esta hormona, no se sugiere usarla como único marcador para contraindicar las TRA. En mujeres de edad avanzada, la tasa de abortos espontáneos es mayor, posiblemente por el deterioro de la calidad de los ovocitos, mientras que la menor cantidad de estas células podría explicar la respuesta adversa a la hiperestimulación ovárica. Asimismo, el envejecimiento ovárico conlleva una menor calidad y cantidad de ovocitos. En mujeres menores de 36 años, las tasas de aborto espontáneo no difieren entre pacientes con respuesta adversa o normal, mientras que, a partir de esa edad, la tasa es mayor en las pacientes con mala respuesta. Esto parece indicar que la calidad de los ovocitos de las mujeres con MRO a edad temprana sería mejor, en comparación con aquellas de mayor edad, con MRO.

En mujeres mayores o con factores de riesgo para MRO, muchos estudios sugirieron la realización precoz de TRA, sin intentar previamente otras modalidades de tratamiento, para maximizar las tasas subóptimas de embarazo. En los últimos años aumentó considerablemente la baja reserva ovárica como indicación de TRA, incluso en mayor medida de lo esperado por la edad mayor de las mujeres al momento de la concepción, posiblemente por el sobrediagnóstico de este trastorno más que por una mejor detección. Se ha informado gran discrepancia en las tasas de nacidos vivos entre las mujeres tratadas con TRA por una supuesta MRO (o reserva ovárica baja) y aquellas con MRO constatada: esta tasa es del 17% a 24% por ciclo en las primeras, en comparación con el 6% a 7% en las últimas.

Factores de riesgo de MRO

En los Criterios de Bolonia no se definieron adecuadamente los factores de riesgo para MRO, pero en una revisión de la bibliografía se identificaron varios que parecen importantes. El acortamiento del ciclo menstrual suele preceder a la menopausia y se asocia con resultados adversos en la fertilización *in vitro*, con menor respuesta de las gonadotropinas, menor calidad embrionaria y menores tasas de embarazo y nacidos vivos, independientemente de la edad. Esto parece deberse a la menor concentración de inhibina B y a los mayores niveles de hormona foliculoestimulante (FSH), lo que acelera el reclutamiento, la dominancia folicular y la ovulación.

La presencia de un ovario único (por ooforectomía unilateral o quistectomías) se asoció con menor reserva ovárica, y hasta 1.2 año menos al momento de la menopausia, en comparación con controles con 2 ovarios. El ovario único también se relacionó con la menopausia antes de los 45 años (*odds ratio* [OR]: 3.94) y con la MRO (OR: 3.32).

La remoción de quistes por endometriosis se relacionó con mayor riesgo de menopausia temprana y MRO, especialmente cuando se realiza en forma bilateral, y hasta 1.13 ng/ml menor concentración de hormona antimülleriana luego del procedimiento.

El tabaquismo crónico es el factor principal de riesgo de menor edad al momento de la menopausia, con relación clara entre la dosis y la respuesta y en forma independiente de otras variables. Este hábito se relaciona con menores niveles de hormona antimülleriana esperados para la edad, menor NFA y mayor concentración de FSH, en comparación con las mujeres no fumadoras, y sería un factor de riesgo para obtener resultados adversos en la fertilización *in vitro*: menor respuesta ovárica, menor proporción de embriones de buena calidad y división celular más tardía, menor tasa de embarazos y menos nacidos vivos.

En las mujeres con infertilidad de causa desconocida, la FSH en el estadio folicular temprano es mayor, por lo que parece haber menor reserva ovárica en comparación con los controles.

El antecedente de quimioterapia o radioterapia es un factor de riesgo conocido para MRO y envejecimiento ovárico precoz, por lo que, en general, se aconseja a las mujeres sometidas a

estos tratamientos que realicen previamente la preservación de gametas. En estudios que compararon mujeres tratadas por cáncer con controles se halló que en las primeras hubo resultados significativamente peores en las pruebas de reserva ovárica, en tanto que las dosis de compuestos alquilantes se asociaron en forma significativa con niveles mayores de FSH y menores de hormona antimülleriana. La exposición a radiación sobre la pelvis se relacionó con alteraciones en estos parámetros y, además, con el volumen ovárico y el NFA.

La edad de la menopausia en las madres de las pacientes se correlacionó con los valores de la hormona antimülleriana y NFA en sus hijas, por lo que se sugirió que habría un componente genético en la menopausia temprana y la baja reserva ovárica.

La presencia de anomalías del cromosoma X es un factor de riesgo conocido para MRO, menor reserva ovárica, insuficiencia ovárica prematura y menopausia temprana. En mujeres con síndrome de Turner, con un único cromosoma X, especialmente en forma de mosaico cromosómico con líneas euploides, puede haber menarca y menstruaciones espontáneas. Asimismo, la presencia de trisomías, inversiones o translocaciones del cromosoma X también puede ejercer efectos negativos sobre la reserva ovárica, debido a la mayor atresia ovárica por apoptosis o alteraciones en la maduración de los folículos. Los mosaicismos de aneuploidías del cromosoma X se asociaron con significativamente mayor incidencia de MRO, hasta el 44.4% de los casos, en comparación con el 9.6% en los controles con anomalías estructurales balanceadas en autosomas o mujeres sin alteraciones cromosómicas. Ciertas deleciones y duplicaciones parciales submicroscópicas del cromosoma X también podrían explicar las alteraciones en la fertilidad en las mujeres con cariotipo femenino normal. Las premutaciones en el gen responsable del síndrome de fragilidad del X tipo 1 (*FMR1*), con valores de 55 a 199 en un triplete CGG ubicado dentro del gen, se asociaron con insuficiencia ovárica prematura en el 13% de las mujeres portadoras, además de riesgo de expansión y discapacidad intelectual en generaciones futuras. Se estima que, en mujeres con esta premutación, la menopausia puede adelantarse hasta 5 años y los niveles de FSH son mayores desde los 30 años, especialmente cuando hay entre 80 y 100 repeticiones del triplete. En mujeres premutadas, tratadas con gonadotropinas para la estimulación ovárica, las dosis necesarias serían mayores y el número de ovocitos obtenidos, menor. Se desconoce si los resultados en la zona gris de expansión (hasta 54 tripletes) se asocian con menor reserva ovárica y envejecimiento ovárico temprano.

Conclusión

Los autores concluyen que la MRO a la estimulación tradicional incluye varias subpoblaciones de mujeres con baja respuesta ovárica y diferentes características basales, pero por esta causa no se debería evitar usar definiciones uniformes de este trastorno. Los Criterios de Bolonia son importantes para diferenciar a estas pacientes, pero aún hay dudas sobre la edad, el número de ovocitos obtenidos y los valores umbrales de hormona antimülleriana y NFA utilizados.

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/154222

Beneficios de las Lapiceras Inyectoras en la Administración de Gonadotrofinas en Pacientes Infértiles

Resumen objetivo elaborado

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

Managing Infertility with the Follitropin Alfa Prefilled Pen Injector - Patient Considerations

de

Bühler K

integrante de

Centre for Gynaecological Endocrinology and Reproductive Medicine, Stuttgart, Alemania

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

Therapeutics and Clinical Risk Management

29(11):995-1001, Jun 2015



Actualmente, la administración de gonadotrofinas es una estrategia útil en pacientes infértiles. En el presente estudio, y dado el éxito de las lapiceras inyectoras de insulina en pacientes diabéticos, se plantean los potenciales beneficios de esta vía de administración de las gonadotrofinas.

Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la infertilidad se define como: "el número de mujeres en edad reproductiva (15 a 49 años) en riesgo de quedar embarazadas que informan tratar insatisfactoriamente un embarazo por dos años o más", ya que las parejas fértiles, generalmente, consiguen concebir dentro del transcurso de 12 meses sin utilizar métodos anticonceptivos. Las tasas de prevalencia de infertilidad son difíciles de identificar, ya que involucra tanto a hombres como a mujeres, y, además, durante la última década, la búsqueda de hijos disminuyó, mientras que aumentó la edad de las parejas que buscan un embarazo por primera vez. Aproximadamente 48.5 millones de parejas a nivel mundial son incapaces de tener un hijo luego de 5 años de intentos, según lo comunicó la OMS. En el sur y centro de Asia, en África subsahariana y en el norte de ese continente, así como en Europa central, se observan las tasas más elevadas de infertilidad y se estima que en los países en desarrollo, una de cada 4 parejas sufre problemas de esta índole. Por otro lado, existe una gran diferencia en las tasas de infertilidad primaria y secundaria, las cuales son del 1.9% y del 10.5%, respectivamente.

Actualmente, es sencillo determinar cuál de los miembros de la pareja es responsable de la infertilidad, gracias al desarrollo de nuevas técnicas de laboratorio. En este contexto, en 2009 el departamento de salud del Reino Unido informó que la infertilidad se asocia con las mujeres en un 30%, con los hombres en un 30%, con ambos en un 10%, es inexplicada en el 25%, y se debe a otras causas en un 5% de los casos. Por otro lado, en pacientes tratadas con fertilización *in vitro*, la indicación, en un 60% de los casos, radica en las mujeres, mientras que en pacientes sometidos a inyección intracitoplasmática de espermatozoides, la indicación radica principalmente en los hombres.

Historia de las gonadotrofinas

Desde la década de 1930 y hasta principios de la década de 1960, la inyección de gonadotrofinas derivadas de animales fue la estrategia utilizada para la estimulación ovárica. En los años cuarenta, se introdujo por primera vez el protocolo de dos pasos en el tratamiento con gonadotrofinas, que constaba, en primera instancia, de la estimulación del crecimiento folicular, y luego, la inducción de la maduración final de los ovocitos y la ovulación. A partir del año 1958, comenzaron a extraerse gonadotrofinas de la glándula hipófisis de cadáveres humanos, pero debido a la aparición de casos de enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, su uso se abandonó. En el año 1950 se registró por primera vez el uso de gonadotrofina menopáusica humana, producida por su aislamiento y purificación a partir de orina de mujeres posmenopáusicas, y en 1963 salió al mercado la primera formulación con estas características. Esta se encontraba compuesta por 75 UI de hormona foliculoestimulante (FSH) y 75 UI de hormona luteinizante (LH), con más del 95% de impurezas. Actualmente es posible encontrar preparaciones altamente purificadas, con tasas de impurezas de aproximadamente el 30%. Sin embargo, el proceso de purificación elimina la LH, por lo que más del 95% de la actividad biológica luteinizante de estos preparados es por acción de la gonadotrofina coriónica humana (hCG). Hoy se encuentran disponibles formulaciones autoinyectables, con una relación 2:1 de FSH recombinante humana (r-hFSH) asociada con LH recombinante humana.

Lapicera inyectora

En el tratamiento de la diabetes con insulina, el uso de lapiceras autoinyectables demostró resultados positivos. En este contexto, el desarrollo de lapiceras para la administración de gonadotrofinas fue un paso lógico. A pesar de lo mencionado, es necesario tener en cuenta las diferencias entre el trata-

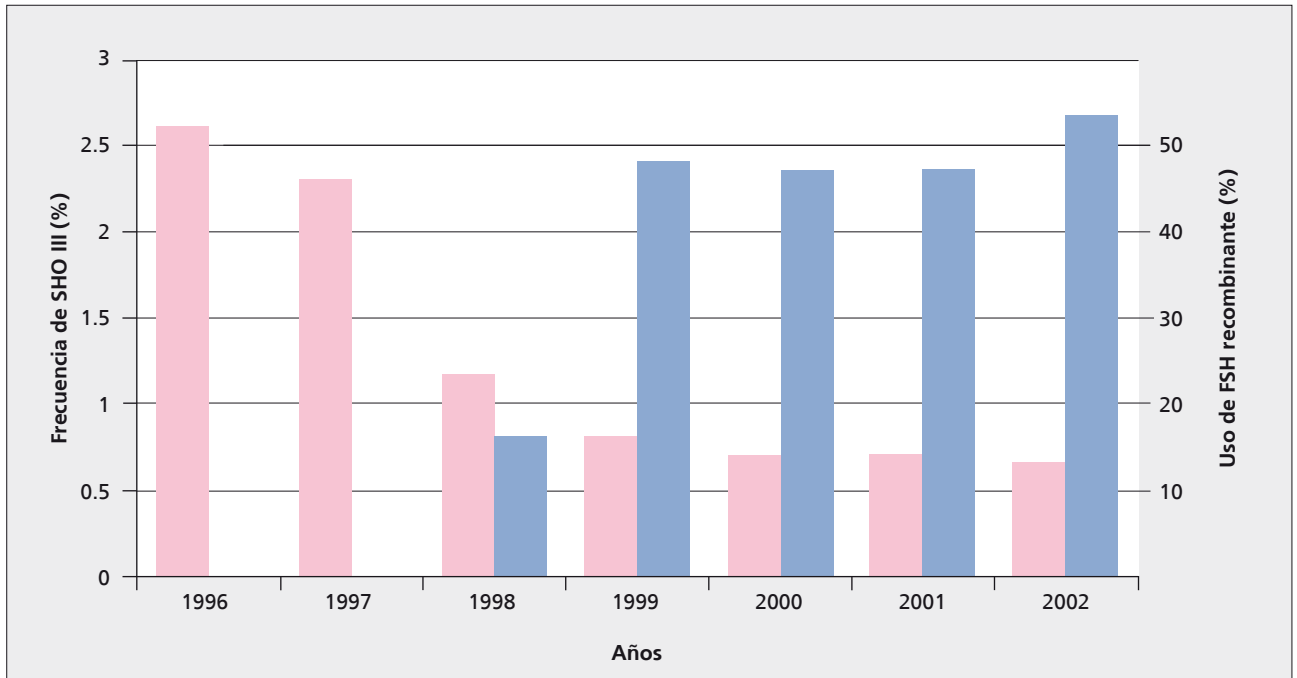


Figura 1. Relación entre la frecuencia de síndrome de hiperestimulación ovárica y el uso de r-hFSH.

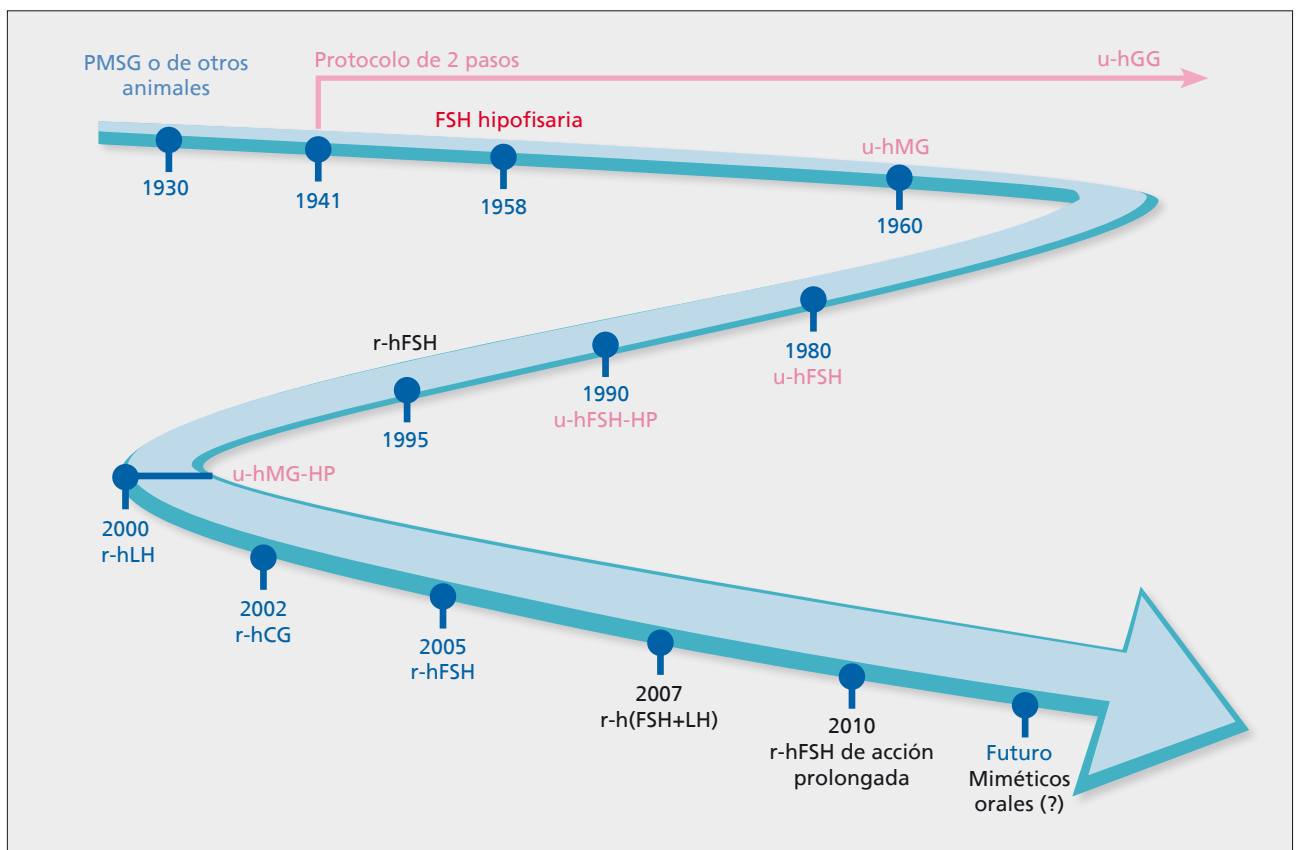


Figura 2. Hitos significativos en el desarrollo de las gonadotropinas.

Mientras más purificadas se encuentran las gonadotropinas, mayor es la especificidad en su acción y consistencia, proporcionando más seguridad para los pacientes. En verde: productos urinarios que se encuentran en el mercado; en azul: gonadotropinas recombinantes; en negro: nuevas preparaciones recombinantes y el futuro.

FSH, hormona foliculoestimulante; SHO, síndrome de hiperestimulación ovárica; r-hFSH, hormona foliculoestimulante recombinante humana; PMSG, *pregnant mare serumgonadotropin* (gonadotropina de suero de yegua preñada); u-hMG, gonadotropina menopáusica humana urinaria; u-hFSH, hormona foliculoestimulante humana urinaria; u-hFSH-HP, hormona foliculoestimulante humana urinaria de alto rendimiento; r-hLH, hormona luteinizante recombinante humana; u-hMG-HP, gonadotropina menopáusica humana urinaria de alto rendimiento; r-hCG, gonadotropina coriónica humana recombinante; FbM, *filled by mass* (llenado por peso).

miento de pacientes infértiles y el tratamiento de enfermedades crónicas con estos dispositivos. En las primeras, la medicación se administra habitualmente durante un ciclo de tratamiento, generalmente de 12 a 25 días, y la precisión de la dosis es fundamental. La mayoría de las pacientes infértiles, durante el período de tratamiento, buscan administrarse la droga de manera correcta; sin embargo, se estima que el 15.2% de las pacientes cometen errores al reconstituir y administrar la hCG liofilizada con jeringas convencionales, lo que influye en la tasa de éxito. Por lo mencionado, conseguir una administración adecuada de la droga es fundamental, no sólo con fines médicos sino desde la perspectiva de las pacientes. Actualmente, existen dispositivos fiables y fáciles de utilizar para la aplicación de las inyecciones, capaces de disminuir el dolor, la dificultad y el estrés que se genera en las pacientes.

Al comparar las jeringas convencionales frente a las lapiceras inyectoras, se observó que estas últimas tienen mayor aceptación en pacientes diabéticos. En lo que respecta al tratamiento de la fertilidad, las lapiceras inyectoras son una estrategia sencilla, discreta y adecuada. Existen 2 estudios piloto que evaluaron la facilidad de uso, la seguridad y la eficacia de las lapiceras inyectoras en 171 pacientes. Uno de estos trabajos, en el que se evaluaron 31 mujeres, demostró que el 53.3% prefirió las lapiceras prellenadas no retornables, frente al 26.6% que prefirió las lapiceras con cartuchos reutilizables, ya que consideraron que las primeras eran más fáciles de utilizar y se encontraban más seguras con la dosis administrada. En el segundo estudio se evaluaron 140 pacientes, y se demostró que ambas lapiceras eran bien toleradas. Sin embargo, las participantes informaron menos confusiones al utilizar lapiceras prellenadas.

Además de los estudios mencionados, un total de 5328 pacientes contestaron una encuesta basada en un cuestionario. De ellas, el 76% refirió no requerir más que 9 minutos para ser entrenadas por una enfermera en cómo utilizar una lapicera prellenada con folitropina alfa. Entre las pacientes que utilizaron distintos tipos de administración, se comprobó que una gran mayoría señaló que tanto el uso como la inyección diaria eran más sencillos con las lapiceras prellenadas, en comparación con otras formas de administración; además, al solicitar una evaluación de la lapicera prellenada, el 30.2% de las encuestadas le otorgaron un puntaje de 10 en una escala de 1 a 10. También se registró que aproximadamente el 84% de las pacientes prefirió la lapicera prellenada con folitropina alfa, el 9% la reutilizable, el 6% los viales y las jeringas, y sólo el 1% las ampollas y las jeringas para la inyección de r-hFSH.

Una nueva versión de la lapicera inyectora muestra una pantalla con la dosis a través de un vidrio con magnificador. Al evaluar este dispositivo, un total de 73 mujeres y 28 enfermeras tuvieron que simular inyecciones con el objetivo de aprender a utilizarlo. Inmediatamente después, completaron cuestionarios para evaluar la experiencia. El 88% de las mujeres atestiguó que el uso fue sencillo de aprender, el 66% de las pacientes confirmaron las mejoras del nuevo dispositivo, y el 70% expresaron su deseo de utilizar esa lapicera para la administración de fármacos inyectables. También se registró que la mayoría de las

enfermeras (96%) declararon que, en comparación con otros dispositivos, su uso era más sencillo.

Por último, la facilidad de uso de la lapicera inyectora de folitropina alfa se evaluó mediante dos cuestionarios en un estudio observacional australiano. En ese trabajo participaron un total de 86 pacientes, de las cuales 72 completaron los cuestionarios. También se incluyeron 26 enfermeras. Al evaluar las respuestas se encontró que aproximadamente el 92% de las mujeres incluidas refirieron que la lapicera era fácil de utilizar, el 81.4% de las pacientes se encontraron seguras de utilizar la lapicera correctamente, y el 84.6% de las enfermeras encontraron que con esta versión ocurrían menos errores de dosis.

Resumen y conclusión


Los autores concluyen que la lapicera prellenada de folitropina alfa, debido a la facilidad de su uso, se asocia con una mayor confianza de las pacientes al compararla con otras formas de administración. También mencionan que las lapiceras prellenadas son un método fácil, simple y prácticamente indoloro para administrar las gonadotropinas, y, además, permite precisar e individualizar la dosis.

Los autores también plantean que las pacientes refirieron la facilidad del uso de estos dispositivos y la capacidad de reducir los errores. Además de lo mencionado, las alternativas disponibles, como los viales monodosis o multidosis en los cuales el polvo liofilizado se mezcla con un diluyente, se asocian con un mayor riesgo de errores en la preparación y de contaminación.

Los especialistas refieren que las lapiceras prellenadas de folitropina alfa son un claro movimiento hacia un tratamiento de mejor calidad, asociado con mejoras en la calidad de vida de las mujeres durante este período. La utilización de estos dispositivos otorga seguridad de administrar la dosis correcta y, además, las lapiceras de tercera generación presentan un reservorio que permite a las pacientes controlar cuántas unidades fueron inyectadas y la cantidad residual.

Por último, plantean que las pacientes prefieren los tratamientos modernos y que todos los estudios demostraron un elevado nivel de satisfacción con las lapiceras prellenadas de folitropina alfa para la administración diaria de r-hFSH.

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

Acceda a este artículo en siicalud	
	<p>Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)</p>
	<p>Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. www.siicalud.com/dato/resiic.php/153370</p>

Ciclos Repetidos de Tratamientos de Fertilización *In Vitro* y Tasa de Nacidos Vivos

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo
Live-Birth Rate Associated with Repeat *in Vitro* Fertilization Treatment Cycles

de
Smith A, Tilling K, Nelson S, Lawlor D

integrantes de
University of Bristol, Bristol, Reino Unido

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

JAMA

314(24):2654-2662, Dic 2015



En las mujeres del Reino Unido, la tasa acumulada de nacidos vivos ajustada por el pronóstico después de 6 ciclos de fertilización *in vitro*, fue del 65.3%, con variaciones por edad y tipo de tratamiento.

Introducción

Habitualmente, los intentos repetidos de fertilización *in vitro* (FIV) se limitan a 3 o 4 transferencias embrionarias (3 transferencias embrionarias sin éxito se conocen como fracaso repetido en la implantación), sobre la base de datos de hace 20 años, sin utilización de inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI, por su sigla en inglés), que indicaron un descenso en la tasa de nacidos vivos después del cuarto ciclo. Con el advenimiento de la transferencia de un único embrión y la eficacia de la transferencia de embriones congelados en los últimos 10 a 15 años, surgió el concepto de que la tasa de nacimientos vivos debería calcularse por cada ciclo de estimulación ovárica iniciado que incluye a las transferencias subsecuentes de embriones frescos y congelados. El objetivo de este estudio fue determinar si los ciclos repetidos de FIV continúan aumentando la probabilidad de tener un nacimiento vivo. El ciclo de FIV se definió como el inicio del tratamiento con la estimulación ovárica y todas las transferencias embrionarias resultantes, tanto con embriones frescos como con embriones congelados. Específicamente, se determinaron las tasas de nacidos vivos dentro de cada ciclo y las tasas acumuladas a lo largo de todos los ciclos, la variación de estas tasas según la edad y el tipo de tratamiento y la asociación entre los ovocitos recuperados en un ciclo y la tasa de nacidos vivos en ciclos subsecuentes.

Métodos

Los datos sobre todos los tratamientos de reproducción asistida (TRA) en el Reino Unido entre el 1 de enero de 2003 y el 30 de junio de 2013 se obtuvieron de la *UK Human Fertilisation and Embryology Authority* (HFEA). Se relacionaron los datos de los ciclos de FIV de cada mujer con los datos de los nacimientos. El nacimiento de un recién nacido vivo se definió como los nacidos después de las 24 semanas de gestación, con supervivencia superior al mes. Se consideró un ciclo de FIV como el inicio de la

estimulación ovárica y todas las transferencias resultantes, sean de embriones frescos o congelados. La tasa de nacimientos vivos dentro de un ciclo se definió como la probabilidad de un nacimiento vivo a partir de la estimulación ovárica que incluyó todas las transferencias resultantes, tanto de embriones frescos como congelados. La tasa acumulada de nacidos vivos se definió como la probabilidad de nacimientos a partir de todos los ciclos.

A partir de los datos de la HFEA se obtuvo información sobre la edad, el tipo de tratamiento (donación de ovocitos, donación de esperma, ICSI), los ovocitos recuperados y otras características de la pareja.

Se calcularon las tasas de nacimientos vivos dentro del primer ciclo y los subsiguientes hasta 9 ciclos que resultaron en un nacimiento vivo, con una aproximación normal para construir los intervalos de confianza del 95% (IC). Las estimaciones de las tasas acumuladas de nacimientos vivos hasta el ciclo 9 se determinaron con el método de Kaplan-Meier, con la aproximación de Greenwood para calcular los IC. Las tasas de nacidos vivos por ciclo de FIV y las tasas acumuladas de nacidos vivos a lo largo de todos los ciclos se consideraron para toda la cohorte de mujeres, por edad y tipo de tratamiento. Se estimaron las tasas acumuladas de nacidos vivos óptimas, ajustadas por el pronóstico y conservadoras.

Resultados

La cohorte analizada consistió en 257 398 ciclos en 156 947 mujeres, con una edad promedio al comienzo del tratamiento de 35 años (rango intercuartílico 32-38 años, rango 18-55 años) y una mediana de la duración de la infertilidad de 4 años (rango intercuartílico 2-6 años, rango < 1-29 años).

En todas las mujeres, la tasa de nacidos vivos para el primer ciclo fue del 29.5% (IC: 29.3% a 29.7%). Esta tasa permaneció por encima del 20% por cada ciclo hasta el cuarto ciclo. Después del primer ciclo, hubo 110 614 mujeres (70.5% de toda la cohorte) que no consiguieron un nacido vivo. De ellas, 37 704

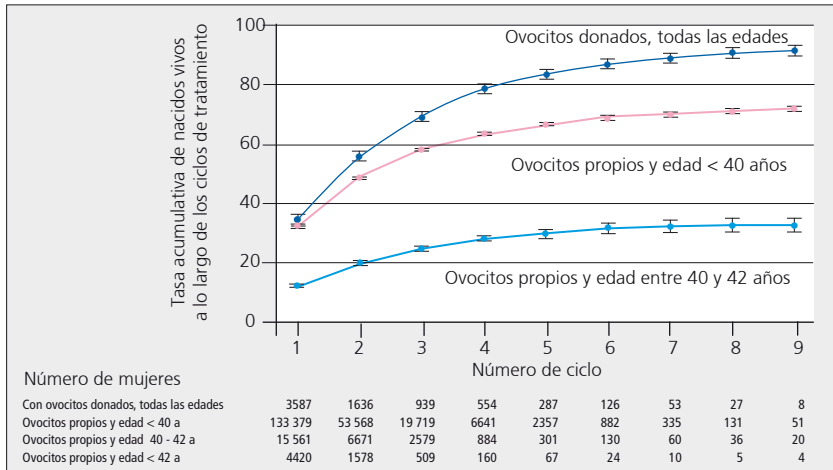


Figura 1. Tasa acumulada de nacidos vivos en todos los ciclos de FIV iniciados según la edad y el origen de los ovocitos.

La gráfica muestra el pronóstico ajustado estimado de la tasa acumulada de nacidos vivos con IC de 95% para mujeres menores de 40 años y mayores de 40 años con ovocitos propios o donados. El pronóstico ajustado supone que el 30% de las que interrumpieron la FIV lo hicieron debido al mal pronóstico y a que la tasa de nacidos vivos hubiera sido de 0 si hubieran continuado. El análisis se completó en 156 947 mujeres sometidas a 257 398 ciclos. Las pruebas log-rank indicaron una diferencia entre las tasas acumuladas de nacidos vivos para todos los grupos ($P < 0,001$ para todas las comparaciones).

(34.1%) interrumpieron el tratamiento y 72 910 (65.9%) tuvieron por lo menos un ciclo más. La tasa acumulada de nacidos vivos continuó en aumento hasta el noveno ciclo, con una tasa acumulada de nacimientos vivos ajustados por el pronóstico del 65.3% (IC: 64.8% a 65.8%) en el ciclo 6. Las tasas acumuladas de nacidos vivos óptimas (78%) y ajustadas por la edad (76.7%) fueron similares, mientras que las conservadoras fueron inferiores (46.8%).

En mujeres de menos de 40 años que utilizaron sus propios ovocitos (133 379 mujeres, 85% de la cohorte), la tasa de nacidos vivos para el primer ciclo fue del 32.3% (IC: 32% a 32.5%) y permaneció por encima del 20% hasta el cuarto ciclo. Luego de 6 ciclos, las tasas acumuladas de nacidos vivos ajustadas por el pronóstico fueron del 68.4% (IC: 67.8% a 68.9%), las óptimas del 80.3% (IC: 79.5% a 81%) y las conservadoras del 50.7% (IC: 50.5% a 51%). Para las mujeres de entre 40 y 42 años, la tasa de nacidos vivos para el primer ciclo fue del 12.3% (IC: 11.8% a 12.8%), mientras que con 6 ciclos las tasas acumuladas ajustadas por el pronóstico fueron del 31.5% (IC: 29.7% a 33.3%), las óptimas del 41.5% (IC: 38% a 44.9%) y las conservadoras del 19.2% (IC: 18.5% a 19.8%). Para las mujeres mayores de 42 años, todas las tasas en cada ciclo fueron inferiores al 4% (hubo muy pocos nacidos vivos como para calcular los IC).

La utilización de donación de óvulos eliminó el efecto de la edad. En efecto, independientemente de la edad, las mujeres que utilizaron ovocitos donados lograron tasas de nacidos vivos dentro de cada ciclo del 29.6% o más para todos los ciclos hasta el noveno y, después de 6 ciclos, tasas acumuladas de nacimientos vivos ajustadas por el pronóstico del 86.7% (IC: 85.2% a 88.3%), óptimas del 91.7% (IC: 90.3% a 93.1%) y conservadoras del 75.5% (IC: 74.0% a 77.1%).

Las mujeres cuya infertilidad se relacionó con el factor masculino y que no se trataron con ICSI o donación de esperma tuvieron tasas inferiores de nacidos vivos que las que no tuvieron infertilidad de causa masculina. El tratamiento con ICSI o donación de esperma anuló esta diferencia. En las mujeres menores de 40 años con pocos ovocitos recuperados en el primer ciclo,

se encontró un beneficio con la realización de ciclos subsiguientes, con tasas de nacimientos vivos en el segundo y tercer ciclos superiores al 20%.

Las mujeres menores de 40 años consiguieron tasas acumuladas de nacidos vivos después de 5 o 6 ciclos similares a las registradas en las que concibieron naturalmente dentro de 12 ciclos menstruales; aunque en las sometidas a FIV, 5 ciclos tomaron una mediana de 2 años.

Discusión y conclusión


Según los autores, el suyo es el primer estudio que utilizó los datos de las transferencias de embriones frescos y congelados para obtener las estimaciones de las tasas de estimulación ovárica para FIV y las tasas acumuladas de nacidos vivos para los ciclos repetidos de estimulación. La tasa acumulada a lo largo de los ciclos aumentó hasta el noveno ciclo para toda la cohorte, las mujeres menores de 40 años que utilizaron ovocitos propios y las que

utilizaron ovocitos donados, independientemente de la edad. También se incrementaron hasta el octavo o noveno ciclo en las mujeres de entre 40 y 42 años que utilizaron sus propios ovocitos, mientras que en aquellas mayores de 42 años la probabilidad de éxito fue baja y la tasa de nacidos vivos no parece aumentar más allá del cuarto o quinto ciclo. En las mujeres que utilizaron ovocitos donados, la edad de la receptora no se relacionó con el éxito. En los casos en los cuales la infertilidad fue de origen masculino, el tratamiento con ICSI o donación de esperma mejoró la probabilidad de éxito, con tasas acumuladas que aumentaron hasta el octavo o noveno ciclo, mientras que sin estos tratamientos, las tasas fueron inferiores a las de las mujeres con otras causas de infertilidad. En las mujeres menores de 40 años con pocos ovocitos recuperados en el ciclo previo, se encontró un beneficio con la realización de ciclos subsiguientes. Las mujeres menores de 40 años consiguieron tasas acumuladas de nacidos vivos después de 5 o 6 ciclos similares a las informadas en las que concibieron naturalmente dentro de 12 ciclos menstruales, aunque en las sometidas a FIV, 5 ciclos tomaron una mediana de 2 años.

En conclusión, en las mujeres del Reino Unido sometidas a FIV la tasa acumulada de nacidos vivos ajustada por el pronóstico después de 6 ciclos fue del 65.3%, con variaciones por edad y tipo de tratamiento. Estos hallazgos avalan la eficacia de repetir el número de ciclos de FIV más allá de los 3 o 4.

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

Acceda a este artículo en siicalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siicalud.com/dato/resiic.php/153364

Análisis y Evaluación de las Gonadotropinas Recombinantes

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo
Inducción de la Ovulación: Hormonas Recombinantes

de
Balasz J

integrante de
Hospital Clínic, Barcelona, España

El artículo original fue editado por
Progresos de Obstetricia y Ginecología
42(90):1-16, May 1999



Durante las últimas décadas, los avances tecnológicos se asociaron con mejoras en los preparados de las gonadotropinas disponibles. En el presente estudio se realizó una evaluación sobre las gonadotropinas recombinantes, enfatizando en sus ventajas frente a las otras formulaciones y en sus potenciales aplicaciones terapéuticas.

Introducción

En el tratamiento de la pareja estéril, la estimulación del folículo ovárico y la inducción de la ovulación son las estrategias terapéuticas más ampliamente difundidas. Las gonadotropinas recombinantes son fármacos recientemente desarrollados para el tratamiento de estos pacientes, las cuales se obtienen mediante técnicas de ingeniería genética que permiten producir

agentes con un elevado grado de pureza y una actividad sumamente específica.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar las aplicaciones clínicas de la hormona foliculoestimulante recombinante (rFSH), de la hormona luteinizante recombinante (rLH) y de la gonadotropina coriónica humana recombinante (rHCG), en el tratamiento de la anovulación en mujeres con hipogonadismo

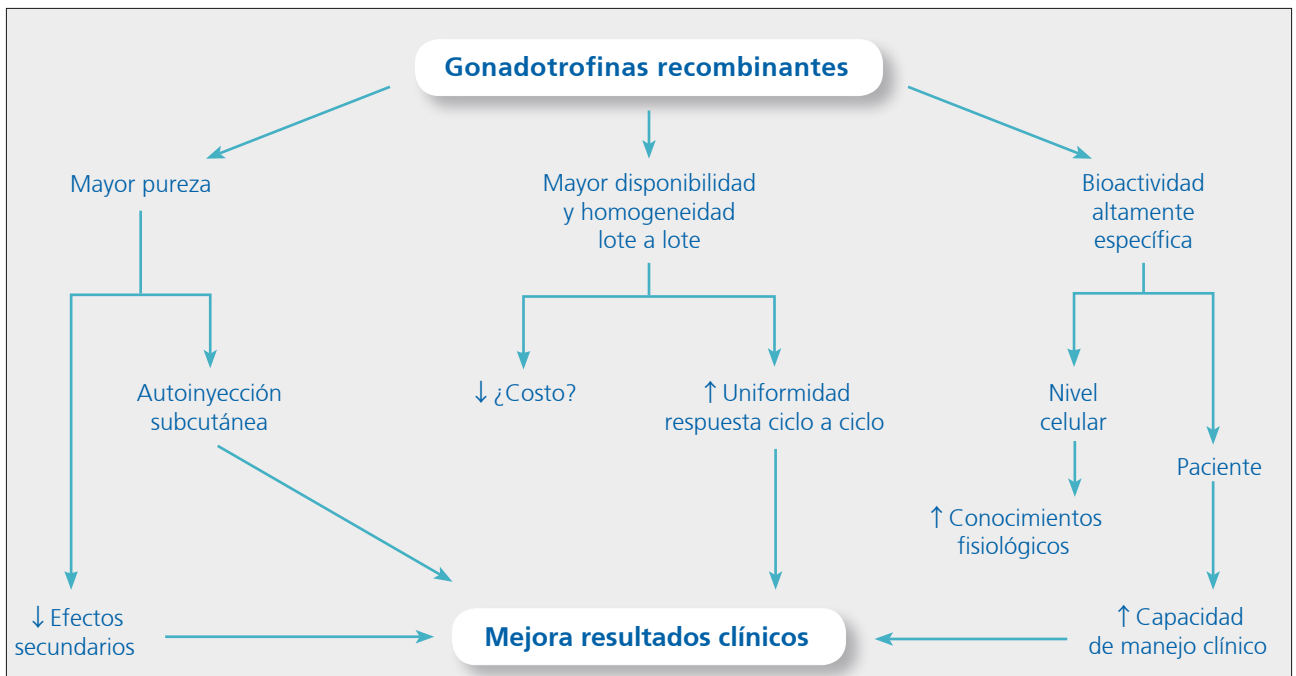


Figura 1. Potenciales ventajas de la aplicación de las gonadotropinas recombinantes.

hipogonadotrófico, en la inducción de la ovulación en las pacientes del grupo II de la OMS y en la inducción del desarrollo folicular múltiple para reproducción asistida.

Características básicas de las hormonas glucoproteicas

Las 4 hormonas glucoproteicas principales son: la hormona foliculoestimulante (FSH), la hormona luteinizante (LH), la gonadotropina coriónica humana (HCG) y la hormona estimulante de la tiroides (TSH). Estas hormonas se encuentran constituidas por dos subunidades, unidas por enlaces no covalentes, y denominadas cadena alfa y cadena beta. La cadena alfa se encuentra compuesta por la misma secuencia de aminoácidos en todos los miembros de la familia y es específica de la especie. Por otro lado, la cadena beta presenta una estructura única en cada hormona y es la encargada de aportar la especificidad biológica. A pesar de lo mencionado, es posible encontrar una elevada homología en la cadena beta de las distintas hormonas glucoproteicas, lo que explica la capacidad de la LH y de la HCG de unirse al mismo receptor; sin embargo, las diferencias en el grado de glucosilación se asocian con carga electroforética, peso molecular, bioactividad y vida media distintos que presenta cada una de estas hormonas.

Actualmente, se conoce que las isoformas de las gonadotropinas con mayor carga de ácido siálico presentan una vida media más prolongada; no obstante, su afinidad por los receptores es menor. En las mujeres jóvenes, por ejemplo, es posible encontrar glucoformas de FSH y LH más básicas, situación que varía con la edad, el estado menopáusico y la etapa del ciclo menstrual, lo que sugiere que el perfil de isoformas se encuentra bajo control endocrino.

rFSH

La folitropina alfa y la folitropina beta son dos preparados de rFSH disponibles. Estructuralmente son idénticas a la FSH nativa, por lo tanto, se conforman por una cadena alfa, una cadena beta y un núcleo proteico. Dependiendo de las condiciones de cultivo empleadas y de las enzimas glucosilantes presentes durante la síntesis de la hormona, la composición de carbohidratos de la molécula resultante podría variar. Así, el patrón de isoformas de FSH en la folitropina beta es discretamente más ácido que el de la folitropina alfa. Si el contenido de ácido siálico determinara la vida media *in vivo* y si la actividad biológica dependiera de ello, se podría plantear que los preparados con una mayor proporción de isoformas ácidas presentarían mayor potencia. No obstante, la situación no es tan sencilla por diversos motivos.

Por un lado, si bien la vida media puede contribuir a determinar la biopotencia global de la hormona, éste no es el único factor relevante. Las formas menos ácidas, a pesar de tener una vida media más corta, tienen una mayor actividad y afinidad a nivel del receptor, por lo que pueden ser más potentes que las formas de más larga duración. Por otro lado, las mujeres jóvenes en edad reproductiva presentan un predominio de formas básicas; aún así, desarrollan más folículos maduros en un menor período de tiempo y con una menor dosis estimuladora de gonadotropinas, en comparación con mujeres de mayor edad. Por su parte, las isoformas más ácidas se presentan en mujeres de edad reproductiva avanzada, la fase lútea del ciclo, la menopausia prematura y la posmenopausia y el síndrome de Turner. Las isoformas ácidas tienen una vida media más prolongada debido a su mayor carga negativa lo que contribuye al aumento de los niveles de gonadotropinas circulantes que se encuentran en el climaterio. Por último, si la mayor carga ácida se asociara directamente con mayor potencia, la FSH urinaria altamente pu-

rificada, la cual presenta un menor pH, debería ser entonces la más potente, y diversos estudios al respecto indican lo contrario.

De acuerdo con lo mencionado, es claro que no es posible establecer una relación sencilla entre la acidez relativa, la vida media y la actividad biológica de la molécula de gonadotropina *in vivo*.

Aplicaciones clínicas de la rFSH

Si bien la FSH es el único factor necesario para inducir el crecimiento folicular, según demostraron diversos estudios, para lograr una madurez folicular completa es necesaria la presencia de LH. También esta última colabora con la producción de estradiol y la obtención de un endometrio adecuado para la implantación.

La administración de rFSH o de FSH de origen urinario para inducir la ovulación en pacientes del grupo II de la OMS, genera tasas de embarazos similares, que oscila entre 20% y 33% de gestaciones por ciclo tratado. Sin embargo, la rFSH es más eficaz que la FSH urinaria para la inducción de la ovulación en este tipo de pacientes, ya que se asocia con menor duración de tratamiento, menor dosis total de FSH empleada y menor dosis umbral media de FSH, según demostraron dos estudios recientes. Es posible plantear diversas hipótesis en lo que respecta a la mayor bioactividad de la rFSH; sin embargo, no existe una explicación definitiva.

En pacientes sometidas a fertilización *in vitro* (FIV) sin desensibilización hipofisaria, existen niveles normales de LH endógena. En este contexto, la rFSH fue eficaz en la estimulación polifolicular. Actualmente, se encuentra ampliamente difundida la supresión hipofisaria mediante análogos de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) en los ciclos de FIV, generando hipogonadismo hipogonadotrófico endógeno. En estas mujeres, la rFSH también demostró ser más eficaz que la FSH urinaria, ya que con una menor dosis total de gonadotropina y menos días de tratamiento, la respuesta ovárica en términos de desarrollo folicular, niveles de estradiol y número de ovocitos obtenidos fue significativamente superior. Un estudio reciente demostró que las pacientes en las que se alcanza una profunda depresión de los niveles plasmáticos de LH a mitad de la fase de estimulación folicular con FSH pura y buserelina, tienen un desarrollo polifolicular normal, pero las cifras de estradiol absolutas y por cada folículo desarrollado, el número de ovocitos obtenidos, la tasa de fertilización y el número de embriones conseguidos son inferiores a los logrados en las mujeres con niveles mayores de LH.

rLH

Los primeros estudios con LH se realizaron en primates no humanos con el objetivo de valorar y comparar la LH hipofisaria, la urinaria y la recombinante. Esta última se encuentra disponible para la práctica de ensayos clínicos desde el año 1993.

La adición de rLH a la rFSH normaliza la capacidad de secreción esteroidea ovárica y, además, acorta significativamente los días de tratamiento necesarios para lograr el desarrollo y la maduración folicular. Un estudio reciente evaluó a 38 pacientes con hipogonadismo hipogonadotrófico tratadas con una dosis fija de 150 UI de rFSH y aleatorizadas para recibir 0 UI, 25 UI, 75 UI o 225 UI de rLH. En este trabajo se demostró, en primer lugar, que la rLH promueve la secreción ovárica de androstendiona y de estradiol por los folículos en crecimiento; en segunda instancia, que la rLH aumenta la sensibilidad ovárica a la FSH; en tercer lugar, que la rLH aumentó la capacidad de luteinización de los folículos tras la administración de HCG; cuarto, que la administración diaria de 75 UI de rLH fue eficaz para promover un desarrollo folicular óptimo; quinto, que aunque la dosis diaria de 75 UI de rLH fue suficiente para promover

el desarrollo folicular en la mayoría de las pacientes del grupo I de la OMS, aunque los niveles séricos de LH permanecieron por debajo de los límites de cuantificación del ensayo; sexto, que los resultados clínicos de este estudio son similares a los obtenidos con HMG o con infusión pulsátil de GnRH, en términos de tasas de ovulación y de embarazo por ciclo de tratamiento en este tipo de pacientes

En las mujeres sometidas a FIV bajo supresión hipofisaria con análogos de la GnRH, la rLH podría apoyar el crecimiento y desarrollo folicular asociado con la rFSH, principalmente en las pacientes en las que el grado de desensibilización hipofisaria es tan intenso que los niveles de LH endógena bioactiva residuales son insuficientes para lograr un desarrollo folicular múltiple y una esteroidogénesis adecuada.

Las pacientes con síndrome de hiperestimulación ovárica grave presentan hipotensión arterial, aumento del gasto cardíaco y disminución de las resistencias vasculares periféricas. Esta situación hemodinámica es un fenómeno habitual en mujeres sometidas a hiperestimulación ovárica controlada para FIV. En este contexto, la inyección de la dosis ovulatoria de HCG parece cumplir un papel clave, por un lado, porque todas las pacientes se encontraron asintomáticas a lo largo del ciclo de FIV, pero presentaron la disfunción circulatoria siete días después de la administración de la HCG; en segundo lugar, porque la disfunción circulatoria tras la inyección de HCG apareció precisamente en el momento en que suelen surgir las manifestaciones clínicas del síndrome de hiperestimulación ovárica grave.

Actualmente, se conoce que la HCG tiene una vida media más larga que la LH, posee un efecto más prolongado sobre los folículos en diferentes estadios madurativos, sus acciones biológicas pueden no ser idénticas a las de la LH y se asocia con un estímulo suprafisiológico cuando se compara con la rLH para la inducción de la ovulación en animales de experimentación. Dado el contexto descrito, es posible que la disfunción circulatoria observada en las pacientes sometidas a FIV pueda evitarse si en vez de HCG se administra rLH para inducir la maduración de los ovocitos.

HCG recombinante

La HCG recombinante (rHCG) se administró a varones y mujeres voluntarios para evaluar sus características farmacocinéticas. Se demostró que éstas son similares a las de la HCG urinaria, sin que se manifestaran diferencias entre la administración intravenosa, intramuscular o subcutánea.

Actualmente, la administración de rHCG se está evaluando tanto en pacientes sometidas a técnicas de FIV como en la inducción de la ovulación en mujeres anovulatoria del grupo II de la OMS.

Una potencial aplicación clínica específica de la rHCG sería en las pacientes que presentan el denominado "síndrome del folículo vacío", una entidad en la que, si bien su etiopatogenia no está clara, se acepta que en la mayoría de las ocasiones se debe a una anomalía de la actividad biológica *in vivo* de algunos lotes comerciales de HCG de origen urinario. El elevado grado de pureza, la bioactividad altamente específica y la homogeneidad lote a lote que implica el proceso de obtención de las hormonas recombinantes mediante las técnicas de ingeniería genética, podrían evitar ese síndrome si se empleara rHCG en vez de la urinaria.

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/153358

Evaluación sobre los Efectos del Hipotiroidismo Subclínico en el Embarazo

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo
Subclinical Hypothyroidism in the Infertile Female Population: A Guideline

de
Comité de Práctica de la Sociedad Norteamericana de Medicina Reproductiva

integrante de
American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, EE.UU.

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

Fertility and Sterility
104(3): 545-553, Sep 2015



El hipotiroidismo subclínico es un cuadro con una elevada prevalencia en la población en edad reproductiva. El presente trabajo evaluó los efectos de esta alteración en el embarazo, enfatizando en las posibles complicaciones tanto maternas como fetales.

Introducción

Un cuadro con un importante impacto en la reproducción es el hipotiroidismo clínico, que puede asociarse con un aumento en la incidencia de infertilidad, abortos espontáneos y eventos adversos obstétricos y fetales. Por otro lado, el hipotiroidismo subclínico (HTSC) también puede vincularse con complicaciones. A pesar de lo mencionado, la decisión de tratar o no el HTSC aún es controvertida, particularmente en mujeres con deseo de embarazo. Clásicamente, el HTSC se define por concentraciones de tirotrófina (TSH) mayores que el límite superior normal (4.5 a 5.0 mUI/l) asociado con concentraciones normales de tiroxina (FT_4). Aproximadamente un 4% a 8% de la población en edad reproductiva cumple con los criterios de HTSC. Dada su elevada incidencia, la *Endocrine Society*, la *American Thyroid Association* y la *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) establecieron normativas sobre cuándo y cómo tratar la disfunción tiroidea.

Definición de HTSC

Actualmente, se considera que la mediana del nivel de TSH es de 1.50 mUI/l, con los correspondientes percentiles 2.5 a 97.5 ubicados en 0.41 y 6.10, según planteó la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III). A pesar de lo mencionado, la *National Academy of Clinical Biochemistry* (NACB), observó que los niveles de TSH son superiores a 2.5 mUI/l en el 95% de los individuos sin evidencia de enfermedad tiroidea. Por lo descrito, la NACB sugiere que el límite superior en pacientes normales debería ser 2.5 mUI/l. Dada esta situación, aproximadamente 22 a 28 millones de individuos serían diagnosticados con hipotiroidismo en los Estados Unidos, y la incidencia ascendería al 11.8% a 14.2%.

En pacientes que presentan hipotiroidismo manifiesto asiduamente, los anticuerpos antitiroideos se encuentran elevados. Sin

embargo, éstos no se evalúan con frecuencia en pacientes con HTSC. En aproximadamente el 10% al 12% de la población los anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (ATPO) y antitiroglobulina fueron positivos, según planteó la NHANES III; sin embargo, sólo los primeros se asociaron con enfermedades tiroideas.

Asociaciones

HTSC no tratado y abortos espontáneos

Actualmente, se conoce que el hipotiroidismo clínico se asocia con un aumento en la tasa de abortos espontáneos. Sin embargo, la relación entre el HTSC y dicho fenómeno es conflictiva. Existen trabajos que plantean que es posible comprobar un aumento en el riesgo, mientras que otros postulan lo contrario. En embarazadas sin diagnóstico de hipotiroidismo y con niveles elevados de TSH se demostró un riesgo incrementado de abortos espontáneos, según los resultados de diversos estudios. En esas investigaciones, la función tiroidea fue evaluada en el primer trimestre del embarazo y no antes de la concepción. Por ejemplo, un trabajo realizado en una cohorte de 202 mujeres que sufrieron abortos espontáneos demostró valores elevados de TSH en las mediciones efectuadas en las semanas 11 a 13 de gestación. Por el contrario, existen otros estudios que no comprobaron aumentos en el riesgo de abortos espontáneos en mujeres con anomalías tiroideas sutiles. Existen pocos ensayos que evaluaron si las concentraciones de TSH mayores de 2.5 mUI/l en el momento de la concepción se asocian con un aumento en las tasas de aborto espontáneo. Los pocos trabajos que evaluaron esta relación fueron retrospectivos y fueron llevados a cabo en pacientes infértiles.

Según los autores, la evidencia de que valores de TSH superiores a 4 mUI/l se asocia con abortos es aceptable, pero es insuficiente en relación con niveles comprendidos entre 2.5 mUI/l y 4 mUI/l.

HTSC e infertilidad

La gran variedad de valores de corte de TSH que definen el HTSC, dificultan obtener información sobre el efecto de este cuadro en la fertilidad. Globalmente, la incidencia de HTSC es similar en mujeres infértiles y en la población general; sin embargo, el nivel promedio de TSH puede ser ligeramente superior en las primeras. En este contexto, algunos investigadores sugirieron que el HTSC sería más prevalente en las mujeres infértiles (0.7% a 10.2%) y que la prevalencia parece ser mayor en mujeres con trastornos ovulatorios. La evidencia que respalda una asociación entre el HTSC y la infertilidad es insuficiente.

HTSC y resultados obstétricos adversos

Se ha sugerido una relación entre el HTSC y los niveles de TSH por fuera del rango normal durante el embarazo; asimismo, podría haber un riesgo aumentado de resultados obstétricos adversos (desprendimiento de la placenta, nacimiento pretérmino, muerte fetal y ruptura prematura de las membranas [RPM]) debido a las complicaciones que pudieran presentarse debido a eso. Sin embargo, los estudios disponibles sobre la asociación entre el HTSC y los efectos adversos durante el embarazo son pocos, y la mayoría de los trabajos son respectivos y los resultados clínicos poco frecuentes.

Un total de 25 756 mujeres fueron incluidas en un estudio de observación que demostró que en la semana 25 de gestación, el 2.3% de las pacientes presentaba niveles elevados de TSH. Por otro lado, al comparar mujeres con valores elevados de TSH frente a aquellas que presentaban concentraciones normales, se observó que el 1% y el 0.3% de las pacientes experimentaron desprendimiento de la placenta, respectivamente, y que el 4% y el 2.5% de los nacimientos se produjo antes de la semana 34, respectivamente. Otro trabajo evaluó la asociación entre los niveles de TSH y la tasa de muerte fetal, y demostró valores del 2.2% en las 9403 mujeres con niveles de TSH mayores o iguales a 6 mUI/l.

Por otro lado, en el estudio FASTER se observó un riesgo significativamente mayor de RPM cuando los anticuerpos anti-PT y antitiroglobulina eran positivos, ya sea en el primero como en el segundo trimestre del embarazo.

Existe evidencia aceptable de que niveles elevados de TSH, por fuera del intervalo normal se asocian con resultados obstétricos desfavorables. No hay evidencia en relación con niveles de TSH entre 2.5 mUI/l y 4 mUI/l.

HTSC y desarrollo de los niños

Antes de las semanas 10 a 13 de gestación, la glándula tiroidea fetal no es capaz de producir hormonas tiroideas, por lo que depende de la producción materna. El hipotiroidismo no tratado durante el embarazo puede retrasar la maduración neurológica y el desarrollo, producir alteraciones en el rendimiento escolar y un coeficiente intelectual (CI) bajo, según sugirieron diversos estudios. A pesar de lo mencionado, el impacto del HTSC en el desarrollo no fue correctamente documentado.

En una investigación fueron almacenadas 25 216 muestras de suero de embarazadas en el segundo trimestre y se midieron los niveles de TSH, con el objetivo de determinar si el hipotiroidismo materno no tratado durante el embarazo afectaba el desarrollo neuropsiquiátrico de sus hijos. Un total de 47 mujeres presentaron concentraciones de TSH por encima del percentil 99.7 y un total de 15 mujeres, valores entre 98 y 99.6. Al evaluar a los niños entre los 7 y 9 años de edad, se observó que al comparar a los hijos de mujeres eutiroideas con los nacidos de madres con niveles de TSH por encima del percentil 98, los primeros obtuvieron 4 puntos o menos en la *Wechsler Intelligence Scale for*

Children, 3rd Edition. Más aún, el 19% de los niños de madres con HTSC presentó un CI de menos de 85, en comparación con el 5% observado en los hijos de mujeres eutiroideas.

En otro trabajo se recolectó el suero de 1268 mujeres en el segundo trimestre de embarazo, con el objetivo de determinar la asociación entre los niveles de TSH y la cognición. El estudio demostró que los niveles elevados de TSH maternos, las disminuciones de los valores de T_4 y los títulos de anticuerpos ATPO se asociaban de manera significativa con una disminución en el desarrollo motor e intelectual de los niños a los 25 a 30 meses.

Tratamiento

¿El tratamiento del HTSC mejora las tasas de abortos espontáneos, niños nacidos vivos o embarazos clínicos?

Existen dos trabajos aleatorizados que buscaron evaluar el impacto del tratamiento del HTSC con el desenlace del embarazo. Un ensayo aleatorizado, realizado en el año 2011 en una población de 64 pacientes infértiles con HTSC sometidas a ciclos de fertilización *in vitro* o inyección intracitoplasmática de esperma, demostró que el tratamiento con levotiroxina no alteró el número de ovocitos recuperados o el porcentaje que alcanzó la madurez. A pesar de lo mencionado, sí se puso de manifiesto un incremento en el número de embriones grado I y II, así como en la tasa de implantación. Además, la tasa de abortos espontáneos fue significativamente menor en el grupo tratado con levotiroxina. Por último, la eficacia del tratamiento con levotiroxina en mujeres con niveles de TSH entre 2.5 y 4 mUI/l no fue evaluada en estudios aleatorizados.

¿El tratamiento del HTSC mejora los resultados del desarrollo?

Con el objetivo de determinar si las elevaciones de los valores de TSH por encima del percentil 97.5 modifican el CI en niños de 3 años de edad, se llevó a cabo un estudio aleatorizado. En dicho trabajo, a las mujeres con niveles de TSH elevados se les administraron 150 µg de levotiroxina por día. Los niveles de TSH y FT_4 se evaluaron cada 6 semanas luego del comienzo del tratamiento y a las 30 semanas de gestación. Los niveles objetivo de TSH fueron de entre 0.1 y 1.0 mUI/l; en caso de ser necesario, se realizaron ajustes de dosis. La evaluación de los niños a los 3 años de edad no demostró diferencias significativas en el CI.

¿Los anticuerpos antitiroideos se asocian con infertilidad o efectos adversos en la reproducción?

Actualmente, la información disponible no es concluyente en lo que respecta a la asociación entre los anticuerpos antitiroideos y la infertilidad o los eventos adversos reproductivos. En las mujeres infértiles, especialmente cuando es consecuencia de una endometriosis o disfunción ovulatoria, la prevalencia de autoinmunidad tiroidea se encuentra aumentada. En este contexto, se compararon 438 mujeres infértiles frente a controles fértiles en un estudio prospectivo. En dicho trabajo se observó que la prevalencia de anticuerpos ATPO fue del 18% y del 8% en las mujeres infértiles y en las fértiles, respectivamente.

La relación entre los anticuerpos antitiroideos y los abortos espontáneos en ausencia de disfunción tiroidea es conflictiva. Existen estudios de casos y controles realizados en poblaciones con abortos espontáneos recurrentes que sugieren una asociación entre los anticuerpos antitiroideos y los abortos espontáneos. En estos trabajos no se proporcionó información sobre los abortos espontáneos a principios del primer trimestre, ya que la evaluación fue realizada hacia fines del primer y el segundo trimestres. Contrariamente a lo mencionado, un estudio pros-

pectivo efectuado en 534 mujeres encontró que la tasa global de abortos espontáneos fue del 2.4% y que la incidencia de éstos fue significativamente mayor en las mujeres con anticuerpos ATPO (10.3%) que presentaron niveles de TSH mayores de 3.8 mUI/l (12.5%).


A pesar de lo mencionado, otros trabajos sugieren que no existiría una relación entre los anticuerpos antitiroideos y los resultados reproductivos. Por ejemplo, un estudio basado en una cohorte de 74 embarazadas con pérdidas recurrentes y 75 mujeres fértiles y sanas, demostró que 22 (29.3%) y 28 (37%) del primer y el segundo grupo, respectivamente, presentaron resultados positivos para uno o ambos anticuerpos antitiroideos.

¿Debe hacerse un cribado universal de hipotiroidismo en el primer trimestre del embarazo?

En los casos en los que reemplazo tiroideo evita problemas de morbilidad y mortalidad fetal asociados con el hipotiroidismo materno no tratado, el cribado de la población se encuentra justificado. Sin embargo, existen ensayos aleatorizados que no demostraron un beneficio del rastreo de HTSC durante el embarazo. En este contexto, un estudio buscó determinar si el tratamiento de la enfermedad tiroidea durante el embarazo disminuye la incidencia de evoluciones adversas. Un total de 4562 mujeres fueron aleatorizadas durante las primeras 11 semanas de gestación y luego estratificadas en grupos de bajo y alto riesgo para enfermedad tiroidea. Las pacientes de alto riesgo fueron cribadas y tratadas. Globalmente, los investigadores demostraron que no había diferencias significativas en los eventos adversos.

Según los lineamientos de la *Endocrine Society*, el cribado universal no se recomienda en mujeres sanas antes del embarazo. A pesar de lo mencionado, las guías no consensuaron sobre las recomendaciones de tamizaje en mujeres recientemente embarazadas. Por otro lado, la AACE tampoco recomienda el cribado universal de pacientes embarazadas o que planean un embarazo, incluidas las mujeres sometidas a tratamientos de reproducción asistida. Por último, el *American College of Obstetricians and Gynecologists* tampoco recomienda el cribado de rutina para hipotiroidismo en las embarazadas, salvo en el caso de factores de riesgo (antecedentes familiares, bocio o síntomas compatibles con hipotiroidismo, diabetes tipo 1, infertilidad, antecedentes de abortos o partos prematuros, o antecedentes de enfermedades autoinmunes).

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

Acceda a este artículo en siicsalud	
	<p>Código Respuesta Rápida <i>(Quick Response Code, QR)</i></p>
	<p>Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. www.siicsalud.com/dato/resiic.php/153470</p>

Estrategias de Selección de Embriones en Técnicas de Reproducción Asistida

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo
**The Clinical Effectiveness of Preimplantation Genetic Diagnosis for Aneuploidy
in All 24 Chromosomes (PGD-A): Systematic Review**

de
Lee E, Illingworth P, Wilton L, Chambers G

integrantes de
University of New South Wales, Sídney; IVF Australia, Bondi Junction; Melbourne IVF, East Melbourne;
Randwick Hospitals Campus, Sídney, Australia

El artículo original, compuesto por 11 páginas, fue editado por

Human Reproduction
30(2):473-483, Feb 2015



Actualmente, las técnicas de reproducción asistida son una estrategia promisoría en mujeres con deseos de concebir. La presente revisión evaluó los posibles métodos disponibles para mejorar las tasas de implantación, disminuir los abortos espontáneos y minimizar las anomalías congénitas.

Introducción

La principal causa de fallas en la implantación, abortos espontáneos y anomalías congénitas es la aneuploidía, el tipo más frecuente de anomalía cromosómica. Con el objetivo de evaluar la composición genética de los embriones y permitir la selección de aquellos no afectados genéticamente, las biopsias asociadas con técnicas de diagnóstico genético preimplantación (DGP) son fundamentales en el contexto de las tecnologías de reproducción asistida. Si bien anteriormente el uso del DGP sólo buscaba detectar el riesgo de enfermedades monogénicas hereditarias ligadas al sexo, en los últimos años su indicación se expandió para realizar el cribado para detectar aneuploidía (DGP-A) en los 24 cromosomas en embriones con cariotipo presuntamente normal.

Actualmente, se plantea que esta estrategia mejora las tasas de implantación y disminuye el riesgo de abortos espontáneos, particularmente en pacientes con riesgo elevado de generar embriones aneuploides.

También se plantea que el DGP-A favorece la selección de embriones únicos euploides para la transferencia en procedimientos de reproducción asistida y, de esta forma, disminuye el riesgo de nacimientos múltiples.

La hibridación genómica comparativa (HGC) fue una de las primeras técnicas de DGP-A utilizada en la práctica clínica. Con el correr de los años, surgieron técnicas más avanzadas, como la matriz (*array*) de HGC, las matrices de polimorfismos en nucleótido único y las reacciones en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real. A pesar de lo mencionado, es necesario ser cauteloso antes de adoptar técnicas de DGP-A en la práctica clínica de rutina. Hoy, la mayoría de los estudios buscan evaluar la validez científica y preclínica de varias técnicas de DGP-A basadas en diferentes tipos de células, más que realizar

una evaluación sobre la efectividad clínica y los resultados en los pacientes.

En la presente revisión se evaluó la efectividad de las técnicas de DGP-A basadas en diferentes biopsias celulares, en diversos grupos de pacientes.

Si bien existen revisiones que buscaron realizar una evaluación global de los DGP-A, el presente trabajo enfatizó en la validez clínica y evaluó objetivamente la calidad de la información disponible en la literatura. También es oportuno, dada la amplia distribución de métodos de cribado de aneuploidía, a pesar de las controversias existentes sobre su efectividad clínica y económica.

Materiales y métodos

La revisión se realizó mediante una búsqueda de artículos limitados a seres humanos, en idioma inglés y sin restricción de fecha, en las bases de datos Medline, Embase, Scopus, *Cochrane Library*, *NHS Economic Evaluation Database* y EconLit. Las palabras clave MeSH utilizadas fueron: "embryo transfer", "preimplantation genetic diagnosis", "PGD", "prenatal diagnosis", "aneuploidy screening", "comprehensive chromosomes", "pregnancy", "IVF", "in-vitro fertilisation", "polar bodies", "cleavage", "blastocysts", "comparative genomic hybridisation", "arrayCGH", "single nucleotide polymorphism arrays", "SNPs", "quantitative polymerase chain reaction" y "qPCR". La presente revisión incluyó todos los artículos publicados hasta agosto de 2014; los criterios de inclusión y exclusión se encuentran detallados en la Tabla 1.

Por otro lado, se utilizó el *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA) para realizar una apreciación crítica de los trabajos; la calidad metodológica se evaluó mediante una versión modificada de la *Downs and Black checklist*.

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Cohorte de pacientes que utilizan HGC, aHGC, matriz de SNP o qPCR para DGP-A Estudios con 20 o más pacientes	Pacientes con DGP por una enfermedad de un gen, translocaciones o enfermedades monogénicas (para evitar sesgos de selección adicionales, también se excluyeron estudios que habían reclutado predominantemente pacientes con un trastorno genético conocido o donaron ovocitos para análisis)
Estudios experimentales y observacionales	Narrativas, comentarios, cartas al editor o revisiones
Inclusión de mediciones de resultados que incluyan tasas de embarazos clínicos, embarazos en curso, abortos espontáneos o nacimientos vivos	Estudios deficientes en la medición de uno de los resultados
Publicados en revistas revisadas por pares	Publicados en revistas no revisadas por pares, resúmenes o procedentes de conferencias

HGC, hibridación genómica comparativa; aHGC, matriz (array) de HGC; SNP, polimorfismo de nucleótido único (*single nucleotide polymorphism*); qPCR, reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa; DGP-A, diagnóstico genético preimplantación para detectar aneuploidía.

Resultados

La búsqueda realizada en las bases de datos aportó 19 artículos que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión (Tabla 1) de la presente revisión sistemática. Los trabajos diseñados para validar aspectos técnicos del DGP-A, aquellos que utilizaron ovocitos donados y los que no presentaron mediciones de resultados fueron excluidos del análisis.

Del total de 19 artículos incluidos, 3 fueron ensayos controlados y aleatorizados (ECA), mientras que los 16 restantes presentaron un diseño observacional. Todos los trabajos fueron publicados entre 2003 y 2014, pero la mayoría de ellos (n = 15) salieron a la luz entre 2010 y 2013. Por otro lado, la mayor parte de los estudios fueron realizados en los Estados Unidos. El número de participantes incluidos en los ensayos varió entre 20 y 320; así, en la revisión completa se evaluaron un total de 2983 individuos. Por otro lado, la edad promedio de los pacientes analizados en la presente obra se encontró entre los 31.2 y los 40 años. El diseño, el tamaño, los comparadores y las características de los pacientes difirieron significativamente en los distintos trabajos evaluados.

En lo que respecta a las biopsias utilizadas en los estudios, 8, 4 y 3 derivaron del trofoectodermo, los blastómeros y los cuerpos polares, respectivamente. También se evaluaron 3 trabajos que compararon de forma directa las biopsias de trofoectodermo con las de blastómeros, y un estudio que comparó biopsias de trofoectodermo con biopsias de cuerpos polares.

Un total de 7 estudios informaron los resultados solamente de transferencias de embriones frescos, 6 trabajos comunicaron tanto sobre embriones frescos como congelados, y los restantes, sólo lo observado en transferencias de embriones congelados. Por otro lado, 12 estudios registraron las tasas de nacimientos vivos, pero sólo 6 mencionaron el número de ciclos iniciados. Por último, ningún trabajo evaluó la rentabilidad de las técnicas de DGP-A.

En lo que respecta a la evaluación de calidad, el puntaje de *Downs and Black* indicó que los estudios no aleatorizados presentaban una calidad deficiente a moderada (6 a 15), mientras que los tres trabajos aleatorizados obtuvieron puntajes de 18 a 20.

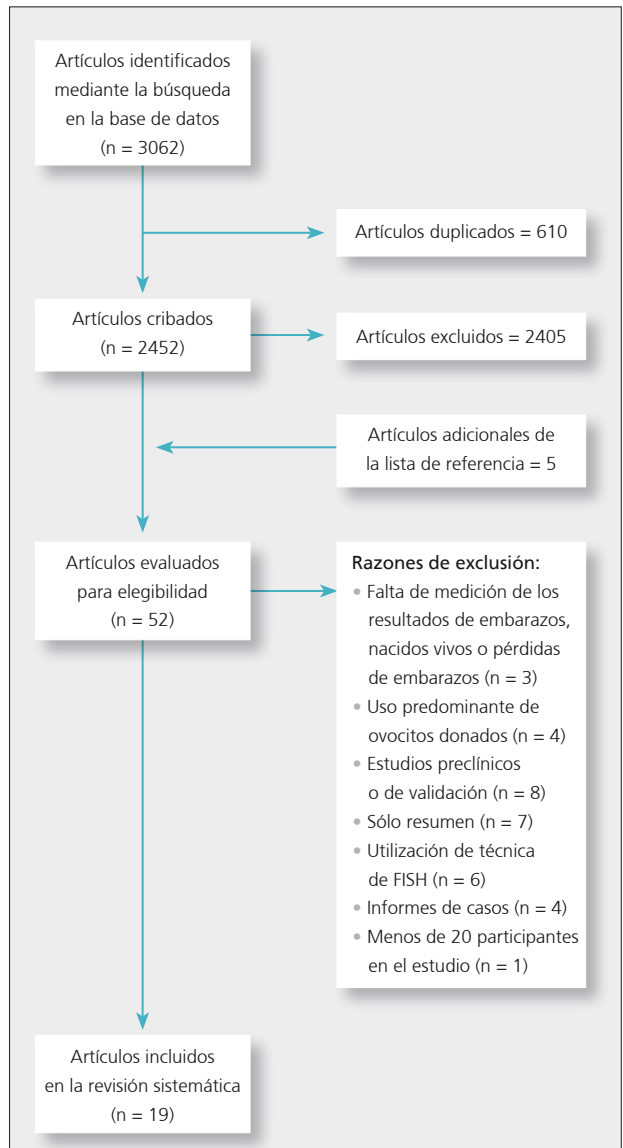


Figura 1. Diagrama de flujo basado en PRISMA.

Un beneficio en términos de implantación y de tasa de embarazos se detectó en los 3 ECA que evaluaron el uso de DGP-A. Uno de ellos, realizado por Yang y colaboradores en 2012, demostró una tasa de embarazo significativamente mayor en el grupo que realizó el DGP-A, en comparación con el grupo en el cual los embriones se evaluaron desde el punto de vista morfológico (69.1% y 41.7%, respectivamente). El estudio realizado por Scott y colaboradores, también demostró mayores tasas de implantación por transferencia (79.8% y 63.2%) y mayores tasas de nacimientos por ciclo (84.7% frente a 67.5%) en las pacientes que recibieron DGP-A, en comparación con aquellas que se sometieron a una evaluación morfológica de los embriones. Por último, Foreman y colaboradores, al comparar la transferencia de un único embrión seleccionado por DGP-A frente a dos embriones evaluados morfológicamente, demostraron tasas similares de embarazo en ambas aproximaciones.

El uso de DGP-A en mujeres de edad avanzada fue evaluado en un total de 13 estudios observacionales; todos ellos demostraron mejoras en las tasas de implantación en el grupo tratado con DGP-A.

Las biopsias de trofoectodermo fueron evaluadas en 5 estudios observacionales y en 3 ECA. En la totalidad de estos trabajos se demostraron mejoras en la tasa de implantación; sin embargo, no todos demostraron beneficios en las tasas de embarazos clínicos.

Por otro lado, se realizó una comparación de los blastómeros frente a las biopsias derivadas de trofoectodermo en 3 estudios observacionales, los cuales demostraron un aumento en las tasas de embarazo clínico o en curso en las segundas.

La capacidad de un embrión individual de implantarse se define como tasa de implantación, y se expresa habitualmente como el número de corazones fetales/100 embriones transferidos. Del total de 5 trabajos que aportaron información suficiente para evaluar la tasa de implantación, dos fueron ECA y 3 estudios de cohortes. En 4 de las 5 investigaciones mencionadas, la monitorización del embrión por DGP-A se asoció con un aumento significativo en la tasa de implantación.

Por último, la pérdida de embarazos fue evaluada en 14 estudios; ésta se encontró en un rango del 2.6% al 31.6% en las mujeres que recibieron DGP-A.

Discusión

En la presente revisión sistemática fue evaluado un total de 19 estudios, con el objetivo de analizar la información disponible sobre la efectividad de la DGP-A. Una de las principales limitaciones fue la falta de trabajos de alta calidad, ya que del total de las investigaciones evaluadas, según el puntaje de *Downs y Black*, 14 presentaron una calidad deficiente o moderada.

La tasa de implantación de los embriones, de acuerdo con la técnica de selección utilizada (DGP-A o morfológica), es uno de los principales criterios de evaluación. A pesar de las mencionadas limitaciones de los estudios hallados, se pudo comprobar que la tasa de implantación mejora de manera constante al utilizar técnicas de DGP-A. También se observó que en los 3 ECA revisados, la tasa de embarazo fue superior al utilizar DGP-A. Sin embargo, sólo los estudios observacionales refirieron mejoras en las tasas de nacidos vivos en embarazadas o con abortos espontáneos recurrentes.

En la presente revisión, la mayoría de los estudios evaluados utilizaron biopsias de trofoectodermo, lo que es congruente con

un informe reciente de la *European Society of Human Reproduction and Embryology*.

Para la toma de decisiones clínicas en medicina, son fundamentales los diseños adecuados de los estudios. De acuerdo con lo observado en el presente trabajo, los ECA continúan siendo el diseño más favorable para establecer la eficacia de una intervención, al igual que para evaluar las distintas tecnologías emergentes.

En lo que respecta a los análisis de rentabilidad, en esta revisión no se registraron estudios que la evaluaran. Este hecho es relevante ya que las DGP-A son costosas y tienen importantes repercusiones económicas. En la actualidad, la DGP-A puede ser criticada por ser una intervención costosa; no obstante, también puede limitar los costos y el daño emocional de las pacientes al evitar el almacenamiento y la posterior transferencia de embriones aneuploides no viables.

Conclusión

Los autores concluyen que la presente revisión reveló los potenciales beneficios de utilizar técnicas de DGP-A frente a la selección basada en la morfología de los embriones. En este contexto, mencionan que se demostró que un embrión evaluado mediante DGP-A presenta una mayor tasa de implantación que aquellos evaluados morfológicamente. Por último, plantean la necesidad de llevar a cabo estudios bien diseñados, que consideren los elementos necesarios para evaluar la clínica y la rentabilidad de las técnicas de DGP-A en el entorno clínico.

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/153469



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@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, febrero de 2017. Colección Artículos Destacados (AD), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.