

ARTÍCULOS DESTACADOS

Fertilidad

Vol. 3 Nº 10,
abril 2020

Enfoques Terapéuticos
en Reproducción

Tasas de Recién Nacidos Vivos en
Función de la Cantidad de Ovocitos
Recuperados

Ventajas de la Hormona Luteinizante
Recombinante Humana en Protocolos
de Fertilización *in Vitro*

La Fortificación con Vitamina D en
Mujeres Infértiles Parece Aumentar la
Posibilidad de Nacidos Vivos

Estimulación Ovárica Controlada en
la Práctica Diaria

Costo-efectividad de las Gonadotrofinas
Recombinantes para la Estimulación
Ovárica Controlada

Neuroendocrinología de la Reproducción

La Dieta Mediterránea Parece Ejercer
un Efecto Beneficioso en el Desarrollo
Embrionario

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación Médica Continuada (PEMC-SIIC)

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

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

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

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

Comité de Expertos en Obstetricia y Ginecología (OyG)

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

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

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

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

Fuentes científicas (OyG)

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

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

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

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

Tasas de Recién Nacidos Vivos en Función de la Cantidad de Ovocitos Recuperados



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Cumulative Live Birth Rates According to the Number of Oocytes Retrieved After the First Ovarian Stimulation for *in vitro* Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection: a Multicenter Multinational Analysis Including 15,000 women**

de Polyzos N, Drakopoulos P, Garcia-Velasco J y colaboradores

integrantes de Dexeus University Hospital, Barcelona; IVI-Madrid, Madrid, España; Vrije Universiteit Brussel, Bruselas, Bélgica

En artículo original, compuesto por 9 páginas, fue editado por **Fertility and Sterility** 110(4):661-670, Sep 2018

Introducción y objetivos

La estimulación ovárica convencional es un componente clave de la fertilización *in vitro* (FIV), aunque no hay consenso sobre el número óptimo de ovocitos a recuperar en un ciclo de estimulación. El análisis de grandes bases de datos indica que la tasa de nacidos vivos (TNV) llega a una meseta cuando se logra una recolección de entre 10 y 15 ovocitos; incrementos por encima de este número no mejoran la TNV y aumentan el riesgo del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO).

Las técnicas de criopreservación han avanzado notablemente, por lo que los embriones congelados son utilizados cada vez más frecuentemente para evitar el riesgo de SHEO. Así, la TNV acumulada parece ser una medición más acabada del éxito de un procedimiento. Por ello, la determinación del número óptimo de ovocitos recuperados es relevante.

El análisis de la base de datos *Human Fertilisation and Embryology Authority* (HFEA) ha mostrado que la TNV acumulada alcanza una meseta después de los 15 ovocitos.

Sin embargo, los autores indican que estos resultados responden a datos históricos previos a la incorporación de las nuevas técnicas de criopreservación (como la vitrificación de los embriones), y que los datos provenientes de instituciones individuales indican que la TNV acumulada continúa aumentando con el incremento del número de ovocitos recuperados.

El objetivo de los autores fue analizar los datos disponibles de un gran número de pacientes, provenientes de 15 diferentes centros europeos de fertilización asistida, para determinar el número óptimo de ovocitos, obtenidos luego de estimulación ovárica, para la FIV y para la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI).

La tasa de nacidos vivos (TNV) llegaría a una meseta cuando se logra una recolección de entre 10 y 15 ovocitos

Pacientes y métodos

El presente fue un estudio multicéntrico de cohorte retrospectiva, con datos de pacientes individuales asistidas en 15 centros de referencia en Bélgica y en España. Se consideraron elegibles todas las mujeres de entre 18 y 45 años que se sometían a un primer ciclo de estimulación ovárica con un antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).

Las participantes recibieron inyecciones diarias de gonadotropinas a partir del día 2 o 3 del ciclo menstrual, o 5 días después de discontinuar los anticonceptivos. A partir del sexto día de administración, las dosis de gonadotropinas se ajustaron de acuerdo con los valores plasmáticos y con la respuesta ovárica, medida por ecografía transvaginal cada 2 días. A los 6 días de la estimulación (o cuando el folículo alcanzaba 13 mm de diámetro) se administró el antagonista de la GnRH. El control del ciclo se hizo con determinaciones de los valores plasmáticos de estrógeno, progesterona y hormona luteinizante (LH), y con ecografías trans vaginales seriadas. La ovulación fue producida con la estimulación de gonadotropina coriónica humana o recombinante (hCG), administrada cuando se registraban al menos 3 folículos de 17 mm. La recuperación de ovocitos tuvo lugar 36 horas después de la ovulación. Si se consideraba que las pacientes estaban en riesgo de SHEO, se implementaba un protocolo específico para producir la ovulación.

Los ovocitos recuperados fueron inseminados por FIV convencional, por ICSI o por técnica combinada (FIV/ICSI). Los embriones supernumerarios fueron congelados con técnica de vitrificación. El procedimiento de transferencia embrionaria se realizó bajo control ecográfico. Se indicaron tabletas vaginales de progesterona hasta la semana 7 del embarazo.

El criterio principal de valoración fue la TNV acumulada, en relación con el número de ovocitos recuperados. Se definió TNV acumulada como el nacimiento de un recién nacido vivo mayor de 24 semanas de gestación, en un ciclo de transferencia de embriones frescos, ya sea solos o con transferencia subsiguiente de embriones congelados/descongelados. El criterio secundario de valoración fue la TNV luego de FIV/ICSI con embriones frescos. La gravedad del SHEO se estimó con los criterios de Golan.

Las características basales de las pacientes y las de la estimulación ovárica se informan en relación con la TNV acumulada. Los datos continuos se presentan como media \pm desviación estándar (DE) o como mediana con rango intercuartílico (RIC). Los datos categóricos se comunican como valores absolutos y como porcentajes. Para el análisis de los datos se utilizó la prueba de *chi* al cuadrado de Pearson, la exacta de Fisher y la de Mann-Whitney. La asociación entre el número de ovocitos y el criterio principal de valoración se analizó con un modelo de regresión logística con polinomios fraccionales. Los resultados de la regresión logística se expresan como *odds ratio* (OR) con error estándar (EE) y con intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Todas las pruebas fueron bilaterales y se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Se analizaron los datos de un total de 14 469 mujeres; el 43.9% ($n = 6348$) tuvo un recién nacido vivo (en el ciclo fresco o en el ciclo fresco/congelado), mientras que 8121 pacientes (56.1%) no lo lograron. Un total de 4365 participantes (30.17%) tuvo un recién nacido vivo con el ciclo en fresco solamente. El 4.7% (681 pacientes) no completaron la transferencia embrionaria por problemas de calidad de los embriones, y 1453 mujeres (10%) tuvieron una transferencia solo de embriones congelados.

La mediana de ovocitos recuperados por ciclo fue de 10 (RIC: 7 a 14). La probabilidad de un nacido vivo aumentó hasta el número de 7 ovocitos recuperados. A partir de allí, permaneció relativamente estable, hasta los 20 ovocitos. La TNV no acumulada cayó a partir de los 20 ovocitos recuperados, lo que puede atribuirse al incremento progresivo de las FIV solo con embriones congelados en pacientes con más de 20 ovocitos. Se registraron 49 eventos de SHEO entre moderado y grave (0.34%). El SHEO apareció principalmente en mujeres con una respuesta a la estimulación de más de 25 ovocitos.

El número de ovocitos recuperados fue significativamente mayor en mujeres que lograron un nacido vivo que en aquellas que no lo hicieron. La TNV acumulada se incrementó con el número de ovocitos, y alcanzó 70% cuando se recuperaron más de 25 ovocitos. No se registró una meseta en la TNV acumulada. Esto se mantuvo después del análisis estratificado por edad, aunque para un número determinado de ovocitos, la TNV acumulada disminuyó con el aumento de la edad.

El análisis de regresión polinómica mostró que el número de ovocitos, la edad y el IMC se asociaron fuertemente con la TNV acumulada. Las probabilidades de un nacido vivo disminuyeron con el aumento de edad y del IMC, mientras que el incremento en el número de ovocitos recuperados aumentó esta probabilidad.

Discusión y conclusiones

Los resultados muestran que la TNV acumulada no alcanzó una meseta y continuó aumentando con el número de ovocitos recuperados. El riesgo de SHEO aumentó con la recuperación de más de 25 ovocitos. Estos resultados contrastan con los de dos estudios previos, hechos sobre registros de numerosas pacientes, que mostraron la presencia de una meseta en la TNV acumulada más allá de 15 ovocitos recuperados en un solo ciclo de estimulación ovárica. Los autores opinan que esta discrepancia puede deberse a que dichos resultados fueron obtenidos de datos anteriores a 2010, cuando las técnicas de criopreservación eran limitadas. Esto también podría explicar la diferencia en la TNV acumulada global en los trabajos más antiguos (29%), frente a la del presente estudio (45%). Otras diferencias incluyen el uso de antagonistas de la GnRH y la transferencia embrionaria diferida. También, los resultados del estudio con-

La TNV acumulada se incrementó con el número de ovocitos, y alcanzó 70% cuando se recuperaron más de 25 ovocitos.

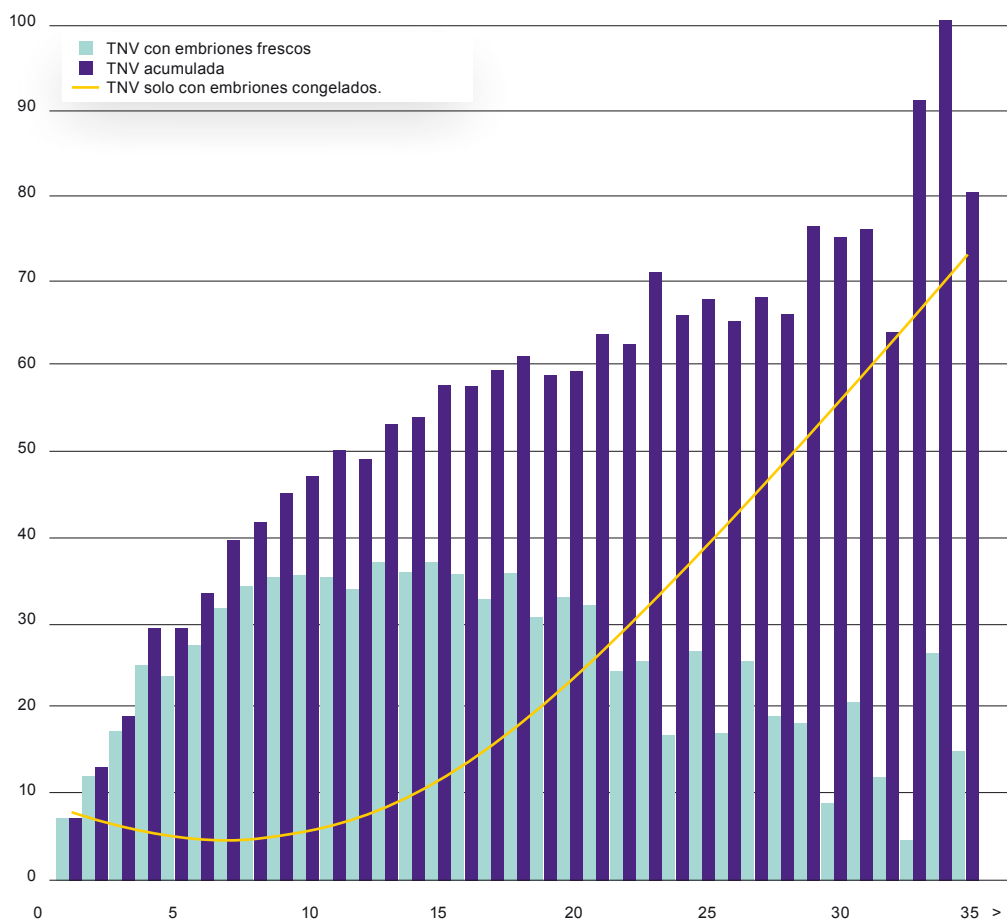


Figura 1. Tasas de nacidos vivos (TNV) acumulada y TNV con embriones frescos, según el número de ovocitos recuperados. El análisis fue hecho por intención de tratar. En las pacientes que recibieron solamente embriones congelados, se consideró para el estudio que no habían tenido un nacido vivo en el ciclo fresco.

cuerdan con los de investigaciones recientes de centros individuales que utilizaron técnicas de vitrificación embrionaria.

Los autores reconocen los riesgos potenciales de la respuesta ovárica excesiva, que puede alterar la receptividad del endometrio y las tasas de implantación embrionaria. Existe controversia sobre si incremento del número de ovocitos disminuye la calidad de los embriones, aunque los datos actuales señalan que el aumento de ovocitos no se correlaciona con el de embriones aneuploides.

Entre las fortalezas del estudio se destacan el gran número de pacientes analizadas, provenientes de 15 centros europeos con diferente cantidad de procedimientos de FIV al año, lo que predice la replicabilidad de los resultados en la práctica cotidiana, aun en centros pequeños. El uso difundido de la vitrificación de los embriones asegura también evitar la subestimación de la TNV, ya que la TNV acumulada considera también los procedimientos de transferencia embrionaria diferida. Entre las limitaciones se cuentan el diseño retrospectivo, el predominio de pacientes con criterios de buen pronóstico y las diferencias en los protocolos de FIV en los diferentes centros.

En conclusión, el estudio demuestra que la TNV acumulada se incrementa en forma sostenida con el aumento del número de ovocitos recuperados después de un ciclo de estimulación ovárica, en pacientes con buen pronóstico de lograr un embarazo exitoso. Y el incremento de estimulación ovárica no parece afectar la calidad de los embriones.

La diferencia de resultados con estudios anteriores se puede deber al uso de antagonistas de la GnRH y la transferencia embrionaria diferida.

Ventajas de la Hormona Luteinizante Recombinante Humana en Protocolos de Fertilización *in Vitro*



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **A Comparison of Outcomes from In Vitro Fertilization Cycles Stimulated with Follicle Stimulating Hormone Plus either Recombinant Luteinizing Hormone or Human Menopausal Gonadotropins in Subjects Treated with Long Gonadotropin Releasing Hormone Agonist Protocols**

de Bleau N, Agdi M, Dahan M y colaboradores

integrantes de McGill University, Montreal, Canadá

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por **International Journal of Fertility and Sterility** 11(2):79-84, Jul 2017

6

El uso de gonadotrofina menopáusica humana aumenta la frecuencia de embarazos y nacimientos en comparación con la administración de hormona foliculoestimulante sola.

La hormona luteinizante (LH) y la actividad mediada por esta desempeñan un papel importante en los ciclos de estimulación de la fertilización *in vitro* (FIV). La LH puede administrarse como hormona recombinante (rLH) o como gonadotrofina menopáusica humana (hMG). Esta última contiene gonadotrofina coriónica humana (HCG), que actúa como análogo de la LH. Hasta el momento del presente estudio (2017) se contaba con escasos estudios de comparación sobre el uso de rLH o hMG en ciclos de estimulación.

Según lo hallado en un ensayo realizado en mujeres con diferentes niveles de reserva ovárica tratadas con rLH más hormona foliculoestimulante humana recombinante (rFSH) o monoterapia con hMG, el uso de rLH brindó ventajas en las pacientes con buena reserva ovárica.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de comparar los parámetros relacionados con la estimulación y el embarazo en pacientes con reserva ovárica normal, tratadas mediante un protocolo prolongado con un agonista de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH), que recibieron rLH o hMG.

Esta última hormona se empleó como análogo de la LH. Ambos grupos recibieron estimulación diaria con hormona foliculoestimulante (FSH).

Pacientes y métodos

Los autores evaluaron la información correspondiente a una cohorte tratada en el *McGill Reproductive Center*, que recibió ciclos de FIV a lo largo de 2 años (Tabla 1). Solo se incluyeron pacientes tratadas con FSH en combinación con rLH o hMG.

Tabla 1. Características demográficas (media + DE).

Característica demográfica	rLH (n = 65)	hMG (n = 57)	Valor de p
Edad (años)	35.2 ± 4.2	36.0 ± 4.4	0.412
FSH sérica basal (UI/l)	7.7 ± 1.5	7.2 ± 1.7	0.134
Estradiol sérico basal (pmol/l)	167 ± 85	183 ± 77	0.292
Recuento de folículos antrales	18 ± 10	16 ± 6	0.200
Embarazos anteriores	0.8 ± 1.2	1.0 ± 1.2	0.833
Embarazos anteriores en término	0.1 ± 0.4	0.3 ± 0.8	0.274
Abortos anteriores	0.7 ± 1.1	0.7 ± 0.9	0.701
Ciclos previos de FIV en el centro McGill	1.7 ± 0.9	1.9 ± 1.1	0.203
Ciclos previos de FIV en otros centros	0.4 ± 1.0	0.3 ± 0.9	0.543

Análisis realizado mediante regresión logística.

DE, desviación estándar; rLH, hormona luteinizante recombinante humana; hMG, gonadotrofina menopáusica humana; FIV, fertilización *in vitro*; FSH, hormona foliculoestimulante.

Las 122 pacientes seleccionadas cumplieron criterios de acuerdo con el nivel de FSH y de recuento folicular para recibir un protocolo de tratamiento prolongado con un agonista de la GnRH. En total, 65 y 57 mujeres fueron tratadas con rLH o hMG, respectivamente. Las pacientes que recibieron hMG también fueron tratadas con folitropina beta, folitropina alfa o urofollitropina purificada, en tanto que las pacientes asignadas al tratamiento con rLH recibieron folitropina alfa. El protocolo de regulación con un agonista de GnRH consistió en estimulación inicial con FSH, en dosis acordes con la reserva ovárica de cada paciente, el nivel sérico de estradiol y la cantidad y las características de los folículos. La LH se prescribió en dosis que permitieran lograr un índice de FSH:LH de 3:1 a 2:1, según el criterio médico. La dosis de hMG fue de 10 000 UI o 5000 UI de acuerdo con el valor correspondiente al pico de estradiol. El protocolo de recuperación de óvulos y transferencia de embriones fue acorde con las pautas del centro de atención mencionado.

Una vez transcurridas entre 17 y 19 horas desde la inseminación, se evaluó la fertilización embrionaria. Los cigotos fueron transferidos a un medio de cultivo y evaluados para conocer los embriones. La transferencia de embriones se efectuó con guía ecográfica, con el fin de ubicarlos a 2.5 cm a 1.5 cm del fondo uterino. Se transfirieron entre 2 y 5 embriones, de acuerdo con las características clínicas, en coincidencia con la *American Society for Reproductive Medicine Committee Opinion*. Todas las pacientes recibieron progesterona durante la fase lútea y fueron evaluadas con el fin de detectar el embarazo mediante pruebas de laboratorio y ecográficas.

El protocolo de regulación con un agonista de GnRH consistió en estimulación inicial con FSH. La LH se prescribió en dosis que permitieran lograr un índice de FSH:LH de 3:1 a 2:1, según el criterio médico.

Resultados

No se registraron casos de hiperestimulación ovárica. El uso de folitropina alfa, folitropina beta o urofollitropina en combinación con hMG no se asoció con diferencias en términos del índice de embarazos. No se hallaron diferencias clínicas entre ambos grupos al inicio del estudio, ni diferencias significativas entre las pacientes que recibieron rLH o hMG al evaluar la cantidad de embriones transferidos (2.2 ± 0.6 y 2.3 ± 0.3 , respectivamente). La frecuencia de infertilidad masculina en dichos grupos fue del 54% y 39%, respectivamente; los índices de infertilidad sin causa identificada fueron del 32% y 33%, en tanto que los índices de endometriosis fueron del 4% y 12%, en ese orden. La anovulación se identificó en el 2% de las integrantes de cada grupo.

Las pacientes tratadas con rLH presentaron un índice de embarazo por ciclo iniciado y de implantación superiores en comparación con las mujeres asignadas a hMG (Tabla 2). Este resultado se verificó al controlar factores como la edad, los niveles iniciales de FSH y estradiol, el recuento de folículos y el antecedente de embarazos, partos y abortos, entre otros. No obstante,

Tabla 2. Características de los ciclos de fertilización *in vitro* y resultados terapéuticos.

	rLH (n = 65)	hMG (n = 57)	Valor de p
Dosis total de FSH (UI)	3207 ± 1300	4213 ± 1576	0.0001
Días de tratamiento con FSH	8.7 ± 2.5	9.0 ± 1.7	0.248
Dosis total de LH (UI)	1332 ± 587	1938 ± 1110*	0.0001
Días de tratamiento con LH	7.9 ± 2.5	7.8 ± 2.6	0.997
Ovocitos obtenidos	14.4 ± 6.3	11.0 ± 5.3	0.0100
Embriones obtenidos	7.9 ± 4.8	6.0 ± 3.7	0.0290
Porcentaje de casos de ICSI por grupo	72%	78%	0.663
Índice de embarazos por ciclo iniciado	49%	27%	0.025
Índice de embarazos clínicos por ciclo iniciado	39%	25%	0.649
Índice de implantación	62%	33%	0.001

Análisis realizado mediante regresión logística.

*obtenida mediante la actividad hCG.

rLH, hormona luteinizante recombinante humana; hMG, gonadotropina menopáusica humana; FSH, hormona foliculoestimulante; LH, hormona luteinizante; ICSI, inyección intracitoplasmática de espermatozoides.

la diferencia entre ambos grupos no alcanzó una diferencia estadísticamente significativa al considerar la frecuencia de embarazos clínicos ($p = 0.06$). Los grupos no difirieron en términos de la cantidad de días de estimulación.

Discusión

Las pacientes tratadas con rLH requirieron dosis inferiores de LH y FSH para la estimulación en comparación con las mujeres que recibieron hMG. Esto coincidió con una tendencia de superioridad en términos del índice de embarazos clínicos ante la administración de rLH; de todos modos, la diferencia entre ambos grupos no resultó estadísticamente significativa al tener en cuenta diversos factores de confusión, como la edad, los niveles iniciales de FSH y estradiol y el recuento de folículos antrales, entre otros.

De acuerdo con los hallazgos obtenidos en una revisión sistemática y metanálisis, el uso de hMG se asocia con el aumento del índice de nacidos vivos en el contexto de un protocolo largo de regulación con GnRH en comparación con el uso solo de rFSH.

La actividad de la LH también parece mejorar la ploidía embrionaria. No obstante, no se evaluó la importancia de la fuente de LH empleada en cada estudio.

Como ya se mencionó, la actividad de la LH puede resultar de la administración de rLH o de hMG; en este último caso, la actividad de la LH deriva de la hCG, ya que actúa como análogo de la LH. Teóricamente, el uso de hCG conlleva ciertos riesgos, como la inyección accidental de priones al ser un producto derivado de la orina. Además, el uso de rLH y hCG se asocia con perfiles diferentes de activación genética en las células ováricas y endometriales; esto se traduce en diferencias en el perfil de los efectos favorables de cada hormona y en el aumento del índice de implantación ante el uso de rLH.

Los autores del presente estudio sugirieron que el uso de rLH brinda beneficios en comparación con el empleo de hCG en términos de la actividad mediada por la LH durante los ciclos prolongados de estimulación con agonistas GnRH. Debido a la naturaleza retrospectiva del presente estudio y a la escasa cantidad de participantes, será de utilidad contar con estudios adicionales para comparar el tratamiento con rLH o hMG en combinación con folitropina alfa.

Conclusión

El uso combinado de FSH y rLH parece brindar beneficios en comparación con la administración de FSH y hMG en términos de la estimulación ovárica en pacientes tratadas con protocolos prolongados con agonistas GnRH. Esta diferencia se relacionaría con la estimulación de las células ováricas o endometriales. Los autores concluyen que es necesario contar con estudios adicionales con el objetivo de corroborar los resultados obtenidos.

El uso de rLH y hCG se asocia con perfiles diferentes de activación genética en las células ováricas y endometriales.

La Fortificación con Vitamina D en Mujeres Infértiles Parece Aumentar la Posibilidad de Nacidos Vivos



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Chances of Live Birth After Exposure to Vitamin D-Fortified Margarine in Women with Fertility Problems: Results from a Danish Population-based Cohort Study**

de **Jensen A, Nielsen M, Kesmodel U** y colaboradores

integrantes de **Danish Cancer Society Research Center, Copenhagen, Dinamarca; Herlev Hospital, Herlev, Dinamarca**

El artículo original, compuesto por 7 páginas, fue editado por **Fertility and Sterility** 1-8, Nov 2019

Introducción

La infertilidad afecta a una de cada 6 parejas en todo el mundo y, en los últimos años aumentó la cantidad de mujeres que recibió tratamiento al respecto. En Dinamarca, en 2017, el 9% de los niños fue concebido después de un tratamiento de fertilidad, y aún se conoce poco acerca de la influencia de componentes alimenticios en la fertilidad.

Según diversos estudios, más de la mitad de las mujeres en edad fértil tiene déficit de vitamina D. En la mayoría de los trabajos que evaluaron a mujeres tratadas con técnicas de reproducción humana asistida se observó que un nivel sérico elevado de vitamina D se asoció con el incremento de la posibilidad de embarazo y nacidos vivos. Una de las estrategias para evitar la hipovitaminosis D consiste en fortificar los productos alimenticios ingeridos por la mayoría de la población. Entre 1962 y 1985, en Dinamarca fue obligatorio fortificar los productos de margarina con vitamina D; así, se incluyeron 1.25 µg de vitamina D2 o D3 por cada 100 g de margarina.

La hipótesis de los autores del presente estudio fue que las mujeres con diagnóstico de infertilidad después de finalizado el período de fortificación con vitamina D tendrían mayor riesgo de déficit de esta vitamina y, por lo tanto, menores probabilidades de nacidos vivos en comparación con aquellas con el mismo diagnóstico durante el período de fortificación con vitamina D.

Métodos

Este estudio poblacional se basó en los datos de la *Danish Infertility Cohort* e incluyó a 16 212 mujeres con diagnóstico de infertilidad desde el 1 de junio de 1980 al 31 de agosto de 1991. Se excluyó a la infertilidad femenina debido a un factor masculino. En Dinamarca, la obligación de fortificar la margarina con vitamina D finalizó el 31 de mayo de 1985; esta fecha se utilizó para dividir a las mujeres con diagnóstico de infertilidad en tres grupos: el grupo expuesto a vitamina D (desde el 1 de junio de 1980 al 31 de mayo de 1985; n = 6313), el período de lavado (desde el 1 de junio de 1985 al 31 de agosto de 1986; n = 1404) y el grupo no expuesto a vitamina D (del 1 de septiembre de 1986 al 31 de agosto de 1991; n = 8495). El *Danish Medical Birth Registry* se utilizó para obtener la información de cualquier nacido vivo de las mujeres incluidas en la cohorte dentro de un período de seguimiento de 12 meses después de la fecha del diagnóstico de infertilidad.

Mediante un modelo multivariado de regresión logística se obtuvieron los *odds ratios* (OR) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%) para la asociación entre la exposición a la vitamina D y la posibilidad de nacidos vivos dentro de los 12 meses posteriores al diagnóstico de infertilidad. Todos los análisis se ajustaron según la edad de la mujer en el momento del primer diagnóstico de infertilidad. El nivel de significación estadística se estableció en 0.05 para todos los análisis.

En numerosos trabajos se observó que un nivel sérico elevado de vitamina D se asoció con el incremento de la posibilidad de embarazo y nacidos vivos.

Resultados

Un total de 6313 mujeres (39%) recibió por primera vez el diagnóstico de infertilidad en el período de fortificación con vitamina D, 1401 mujeres (9%) lo hicieron durante el período de lavado y 8495 mujeres (52%) fueron diagnosticadas durante el período de no exposición a la vitamina D. El promedio de edad al momento del primer diagnóstico de infertilidad

fue ligeramente inferior en el grupo expuesto en comparación con el grupo del período de lavado y las mujeres no expuestas a la vitamina D. El porcentaje de mujeres en el grupo expuesto que tuvo un nacido vivo (15%) fue mayor al de las mujeres diagnosticadas durante el período de lavado (12%) y en el período de no exposición a la vitamina D (9%). La cantidad de nacidos vivos en las mujeres que lograron la concepción durante el “período oscuro” (de octubre a marzo) fue mayor que durante el “período claro” (de abril a septiembre) en los tres períodos de exposición, o no, a la vitamina D (1980 a 1991) (Tabla 1).

Las mujeres que recibieron el diagnóstico de infertilidad por cualquier causa durante el período de exposición a la vitamina D tuvieron mayor probabilidad de lograr la descendencia de un nacido vivo respecto de aquellas que obtuvieron el diagnóstico durante el período de no exposición a la vitamina D (OR: 1.87; IC 95%: 1.68 a 2.08). Las mujeres que recibieron el diagnóstico de infertilidad por cualquier causa durante el período de lavado tuvieron mayor probabilidad de tener un nacido vivo en comparación con las pacientes infértiles durante el período de no exposición a la vitamina (OR: 1.52; IC 95%: 1.27 a 1.81). Se observó una tendencia estable para la posibilidad de un nacido vivo durante el período de exposición a la vitamina D (coeficiente beta: -0.0512), una tendencia pronunciada de disminución durante el período de lavado (coeficiente beta: -1.7085) y una tendencia leve de disminución durante el período de no exposición (coeficiente beta: - 0.3708); (Figura 1).

Los patrones de riesgo de infertilidad debido a anovulación fueron similares a los de infertilidad por cualquier causa. El OR para un nacido vivo fue mayor entre las mujeres con infertilidad anovulatoria en el período de exposición a la vitamina D respecto de aquellas con infertilidad durante el período de no exposición (OR: 1.58; IC 95%: 1.09 a 2.29), mientras que el OR para un nacido vivo no fue diferente para las mujeres con infertilidad anovulatoria en el período de

Las mujeres que recibieron el diagnóstico de infertilidad durante el período de exposición a la vitamina D tuvieron mayor probabilidad de lograr un nacido vivo respecto de las que tuvieron el diagnóstico durante el período de no exposición a la vitamina D.

Tabla 1. Características de la población de estudio (n = 16 212) de acuerdo con la exposición a la fortificación con vitamina D.^a

Características	Período de fortificación con vitamina D					
	Período de exposición (junio de 1980 a mayo de 1985)		Período de lavado (junio de 1985 a agosto de 1986)		Período de no exposición (septiembre de 1986 a agosto de 1991)	
	n	%	n	%	n	%
Número total de mujeres	6313	38.9 ^b	1404	8.7 ^b	8495	8.7 ^b
Promedio de edad al momento del primer diagnóstico de infertilidad (años) (rango intercuartílico)	28.1 (25.4 a 31.0)		28.9 (26.0 a 31.6)		29.4 (26.8 a 32.4)	
Nacidos vivos dentro de los 12 meses después del diagnóstico de infertilidad						
Sí	917	14.5 ^c	174	12.4 ^c	737	12.4 ^c
No	5396	85.5 ^c	1230	87.6 ^c	7758	87.6 ^c
Período de concepción						
Octubre a marzo (“período oscuro”)	561	61.2 ^d	114	65.5 ^d	484	65.5 ^d
Abril a septiembre (“período claro”)	356	38.8 ^d	60	34.5 ^d	253	34.5 ^d
					34.3 ^d	

a: La fortificación obligatoria de la margarina con vitamina D terminó abruptamente el 31 de mayo de 1985

b: Porcentaje de la población total del estudio

c: Porcentaje de los grupos expuestos

d: Del total de nacidos vivos en el grupo expuesto

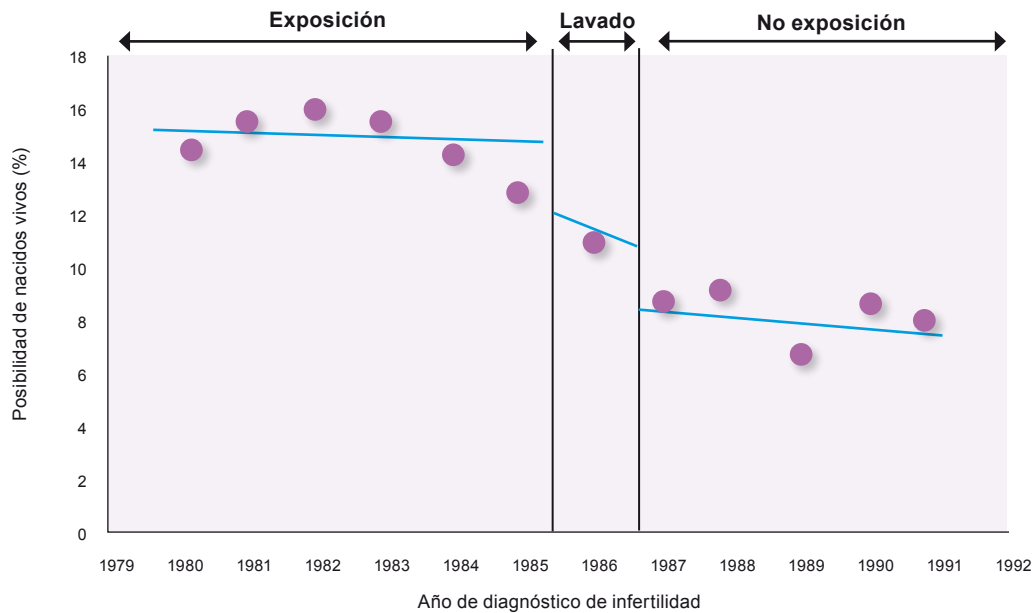


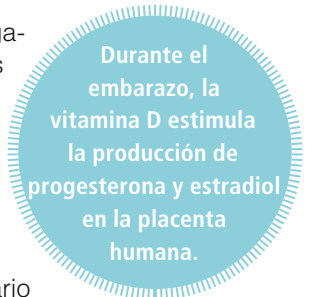
Figura 1. Tendencias seculares en la posibilidad de nacidos vivos dentro de los 12 meses después de un diagnóstico primario de infertilidad durante el período de estudio, representado por coeficientes beta para los tres períodos de exposición a la vitamina D, usando valores discriminatorios al finalizar los períodos de exposición y lavado. Coeficientes beta: período de exposición a la vitamina D: -0.0512; período de lavado: -1.7085; período de no exposición: -0.3708.

lavado en comparación con aquellas con infertilidad durante el período de no exposición a la vitamina D.

Discusión

Las mujeres infértiles, expuestas a vitamina D adicional a la fortificación de la margarina, tuvieron un 87% más de probabilidades de lograr descendencia con nacidos vivos respecto de aquellas con infertilidad, sin exposición a la vitamina D adicional proveniente de la fortificación obligatoria. La asociación entre la exposición a la vitamina D y la posibilidad de nacidos vivos en mujeres infértiles parece ser independiente del período calendario de la concepción. Las mujeres con niveles suficientes de vitamina D tuvieron más posibilidades de lograr el embarazo y tener un nacido vivo que aquellas con déficit de la vitamina.

En Dinamarca, la fortificación de la margarina promediaba el 13% del consumo diario de vitamina D en los adultos durante el período de exposición y cada persona consumía de 308 g a 322 g de margarina fortificada por día. Estas dosis pequeñas de vitamina D adicional parecen suficientes para mantener los niveles adecuados de este parámetro. Según diversos estudios, las tasas de concepción serían mayores en verano y a principios del otoño. Los niveles elevados de vitamina D parecen incrementar las tasas de embarazo en países ubicados en la latitud norte. Los receptores de vitamina D y las enzimas involucradas en el metabolismo de esta vitamina estarían presentes en el endometrio y los ovarios y parecen desempeñar un papel clave en la reproducción.



Conclusión

Según el presente estudio, las mujeres con diagnóstico de infertilidad, expuestas a vitamina D adicional, tuvieron mayor posibilidad de un nacido vivo en un período de seguimiento de 12 a 18 meses en comparación con las mujeres infértiles no expuestas a la vitamina D. Los autores concluyen que los estudios adicionales deberán esclarecer de qué manera la vitamina D aumenta la posibilidad de nacidos vivos y cuál es la dosis óptima en caso de necesitar de la administración de suplementos.

Estimulación Ovárica Controlada en la Práctica Diaria



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Controlled Ovarian Stimulation with Recombinant-FSH plus Recombinant-LH vs. Human Menopausal Gonadotropin Based on the Number of Retrieved Oocytes: Results from a Routine Clinical Practice in a Real-Life Population** de Revelli A, Pettinau G, Benedetto C y colaboradores
integrantes de **Università Degli Studi di Torino, Turín, Italia**
El artículo original, compuesto por 13 páginas, fue editado por **Reproductive Biology and Endocrinology** 13(77):1-8, Jul 2015

12

El agregado de rLH al tratamiento con rFSH aumentaría el número de ovocitos en la EOC y la tasa de embarazos.

Introducción y objetivos

La infertilidad es un grupo heterogéneo de enfermedades y es sabido que la fertilización *in vitro* (FIV) es más eficaz cuando se realiza estimulación ovárica controlada (EOC). Al momento de este estudio (2015) se disponía de varios fármacos para este tratamiento, aunque no existía información sólida de la superioridad de un protocolo específico sobre otro.

La EOC se realiza con diferentes protocolos que utilizan, en distintas combinaciones, gonadotropina menopáusica humana (hMG), hormona foliculoestimulante humana recombinante (rFSH) y hormona luteinizante recombinante (rLH); no obstante, los estudios comparativos no han podido establecer la superioridad de una estrategia específica. Los criterios principales de valoración más utilizados en estos estudios son la tasa de nacidos vivos, el número de ovocitos recuperados y la tasa de embarazos. Se ha informado que el agregado de rLH al tratamiento con rFSH (rFSH + rLH) aumenta el número de ovocitos en la EOC y la tasa de embarazos, pero al momento de este trabajo aún no se había comparado la eficacia del esquema de rFSH + rLH frente a la hMG.

El objetivo del presente estudio fue comparar la eficacia de dos protocolos de EOC en pacientes tratadas con FIV. El estudio siguió una estrategia de análisis de datos de la práctica diaria, obtenidos en la actividad clínica.

Pacientes y métodos

Los datos se obtuvieron de las historias clínicas de pacientes tratadas con FIV en un solo centro especializado de Turín, Italia, entre 2010 y 2014. Las pacientes fueron clasificadas según el recuento basal de folículos antrales (RFA) y la FSH basal (día 3); así, los grupos se dividieron en "mala respuesta probable" (MRP; RFA < 7; FSH > 12 U/l), "respuesta normal probable" (RNP; RFA: 8 a 15; FSH: 8.1 a 11.9 U/l) y "alta respuesta probable" (RFA > 16; FSH < 8 U/l). Dos tercios de las 3416 pacientes registradas cumplieron los criterios para MRP o RNP; 848 mujeres recibieron EOC con esquemas que contenían rLH. El grupo A (n = 398) fue asignado a rFSH + rLH y el grupo B (n = 450), a hMG. A partir del sexto día de la EOC, las dosis hormonales se ajustaron de acuerdo con la respuesta ovárica. Las pacientes recibieron agonistas de la GnRH (buserelina) o antagonistas de la GnRH (cetorelix). El médico a cargo, de acuerdo con su criterio clínico, decidió la selección del protocolo a implementar.

La ovulación se desencadenó con una inyección de 10 000 UI de hCG aplicada por vía subcutánea y se realizó la aspiración transvaginal de los ovocitos con control ecográfico. Luego, se utilizó FIV clásica o inyección intracitoplasmática de espermatozoides, de acuerdo con la indicación clínica. Después de 2 días de cultivo *in vitro*, los embriones (entre 1 y 3) se transfirieron mediante sonda uterina. El resto de los embriones con buen puntaje de Holte se congelaron en nitrógeno líquido. Para confirmar el embarazo se utilizó ecografía transvaginal a las 4 semanas de la transferencia.

El criterio principal de valoración fue la tasa de embarazo por transferencia de embriones (TE/Temb) en los diferentes subgrupos estratificados por número de ovocitos recuperados. En

cada subgrupo se compararon los resultados luego de administrar rFSH + rLH frente a hMG. El criterio secundario de valoración fue la influencia sobre la TE/Temb de la concentración de FSH al tercer día, la edad materna y la regulación por disminución de la función hipofisaria.

Los datos se expresaron como medias, porcentajes o valores absolutos. Las comparaciones entre los grupos se realizaron con las pruebas de la *t* y de chi al cuadrado. Se utilizó un análisis de regresión logística multivariado para evaluar el impacto del tipo de fármacos sobre la probabilidad de embarazo. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

El protocolo continuó hasta identificar al menos un folículo dominante de 18 mm, con concentraciones apropiadas de E2.

Resultados

No hubo diferencias significativas en las características basales de los dos grupos de estudio. En ambos se observó el incremento progresivo de la TE/Temb en paralelo con el número de ovocitos recuperados. La TE/Temb fue similar en los dos grupos hasta los 6 ovocitos recuperados; a partir de este número, el grupo A logró tasas mayores de embarazo respecto del grupo B ($p = 0.038$). Esta diferencia se acentuó aún más cuando solo se consideraron los ovocitos maduros. En el modelo de regresión logística multivariado se comprobó que tanto el uso de rFSH + rLH como el número de ovocitos recuperados aumentaron la probabilidad de embarazo (*odds ratio* [OR]: 1.62, intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.16 a 2.27 y OR: 1.08, IC 95%: 1.04 a 1.12, respectivamente). La estratificación del grupo mostró que los mejores resultados del grupo A fueron independientes del valor basal de FSH, la edad y el protocolo de regulación hipofisaria utilizado.

Tabla 1. Estimación del *Odd ratio* según el modelo de regresión logística multivariado.

	<i>Odd ratio</i>	Intervalos IC 95%	
Edad	0.901	0.863	0.940
IMC	0.978	0.929	1.029
Fumador	0.944	0.564	1.581
Tipo de medicación utilizada en EOC	1.628	1.163	2.279
Número de oocitos recuperados	1.083	1.042	1.126

EOC: estimulación ovárica controlada; IMC: índice de masa corporal. El análisis evaluó el impacto del tipo de medicamento utilizado en EOC (rFSH + rLH o hMG) sobre la probabilidad de obtener un embarazo. Covariables: edad, IMC, hábito de fumar y número de ovocitos recuperados. Una OR > 1 y límites de IC 95% > 1, afectan significativamente el resultado final (embarazo).

Discusión y conclusión

La FSH, por sí sola, suele ser suficiente para lograr el crecimiento folicular, pero la supresión de la LH por regulación por disminución de la hipófisis puede alterar la capacidad del folículo para ovular en presencia de gonadotropina coriónica humana (hCG). Antes de que la rLH estuviera disponible, la hMG era la única fuente de actividad de la LH exógena.

En este estudio, los investigadores compararon la eficacia clínica en la práctica diaria de las gonadotropinas recombinantes frente a la hMG, según el número de ovocitos recuperados en la estimulación ovárica. Los resultados indicaron que la tasa de embarazos mostró un incremento paralelo al ascenso del número de ovocitos recuperados y de ovocitos maduros.

Al momento de este estudio aún no había sido aclarado el motivo de la superioridad del esquema de rFSH + rLH, pero los investigadores estimaron que esta puede deberse a factores de competencia embrionaria, que no se expresan en diferencias morfológicas del embrión o el endometrio, en tanto que otras hipótesis apuntan a diferencias genéticas en la expresión de los receptores hormonales.

En conclusión, la administración de rFSH + rLH logró una tasa mayor de embarazos que el empleo de hMG cuando el número de ovocitos recuperados por estimulación ovárica fue mayor de 8.

Las pacientes que recibieron rFSH + rLH lograron tasas mayores de embarazo cuando el número de ovocitos recuperados fue > 8.

Costo-efectividad de las Gonadotrofinas Recombinantes para la Estimulación Ovárica Controlada



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Probabilistic Cost-Effectiveness Analysis of Controlled Ovarian Stimulation with Recombinant FSH Plus Recombinant LH vs. Human Menopausal Gonadotropin for Women Undergoing IVF**

de Mennini F, Marcellusi A, Bini C y colaboradores

integrantes de Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", Roma, Italia

El artículo original, compuesto por 10 páginas, fue editado por **Reproductive Biology and Endocrinology** 16(1):1-11, Jul 2018

14

Introducción

Las gonadotrofinas recombinantes y derivadas de la orina de mujeres menopáusicas se utilizan de manera amplia para tratar a mujeres con infertilidad debido a anovulación crónica, o para estimular de manera terapéutica la espermatogénesis. En la mayoría de los casos, estos fármacos se administran para obtener lo que se conoce como estimulación ovárica controlada (EOC). Los estudios que compararon la eficacia de la hormona foliculoestimulante urinaria (u-FSH)

La EOC es el desarrollo folicular múltiple destinado a obtener la cantidad de ovocitos necesarios para realizar la fertilización *in vitro*.

o la gonadotrofina menopáusica humana altamente purificada (HP-hMG) frente a la FSH recombinante (r-FSH) para la EOC indicaron que la r-FSH sería superior a la u-FSH y equivalente a la HP-hMG. En muy pocos países, la combinación de r-FSH más hormona luteinizante recombinante (r-LH), en una proporción 2:1, para el tratamiento de pacientes con hipogonadismo hipogonadotrófico, también tiene licencia para la EOC. Según una investigación que comparó la r-FSH más la r-LH frente a la HP-hMG en fertilización *in vitro* (FIV) humana indicó que la asociación de r-FSH más r-LH sería tan eficaz como la HP-hMG cuando los ovocitos recuperados eran menos de 4, superior cuando los ovocitos recuperados fueron entre 5 y 8, y significativamente más eficaz en términos de tasa de embarazo por transferencia de embriones (TE/TE) cuando se obtenían > 9 ovocitos. Además, la ventaja de utilizar la terapia con r-FSH más r-LH sería aún más pronunciada cuando se consideraron únicamente los ovocitos maduros. Tanto el uso de gonadotrofinas recombinantes como el número de ovocitos recuperados parecerían aumentar de manera significativa la probabilidad de embarazo.

En la actualidad, el costo de las terapias farmacológicas es considerado tan importante como la eficacia. A la hora de financiar la FIV, los sistemas de salud tendrían en general más regulaciones restrictivas en comparación con los criterios de elegibilidad.

El objetivo del presente estudio fue realizar un análisis farmacoeconómico para estimar el costo-efectividad de la EOC con r-FSH más r-LH, en comparación con la HP-hMG, considerando la eficacia de la r-FSH más r-LH o la HP-hMG en términos de años de vida ajustados por calidad (AVAC) en mujeres sometidas a FIV en Italia.

Métodos

Los autores del presente estudio, realizado en 2017, diseñaron un árbol de decisión probabilístico para simular la ruta terapéutica de 2 cohortes homogéneas de 1000 pacientes sometidas a FIV, ya sea usando r-FSH más r-LH o HP-hMG para obtener la EOC. Además, se analizó el tratamiento farmacológico. Los resultados valorados fueron: la prueba de embarazo de la gonadotrofina coriónica humana (hCG) en orina (realizada 15 días después de la transferencia de embriones); el embarazo clínico (presencia de latido cardíaco fetal con ecografía transvaginal realizada de 2 a 4 semanas después de una prueba de hCG positiva); el aborto espontáneo

(ausencia de latidos cardíacos fetales en la ecografía transvaginal en una paciente con hCG positiva), y el abandono del programa de FIV.

El modelo consideró la perspectiva del *National Health System* (NHS) italiano y un horizonte temporal de 2 años, con una simulación de un ciclo de FIV cada 6 meses durante un máximo de 3 ciclos. Las pacientes fueron agrupadas según el número de ovocitos recuperados (5 a 9 ovocitos recuperados, 10 a 15 ovocitos recuperados, y > 15 ovocitos recuperados). Las probabilidades de transición se estimaron mediante análisis específicos realizados en una población de 848 mujeres inscritas, en la vida real, en un estudio previo.

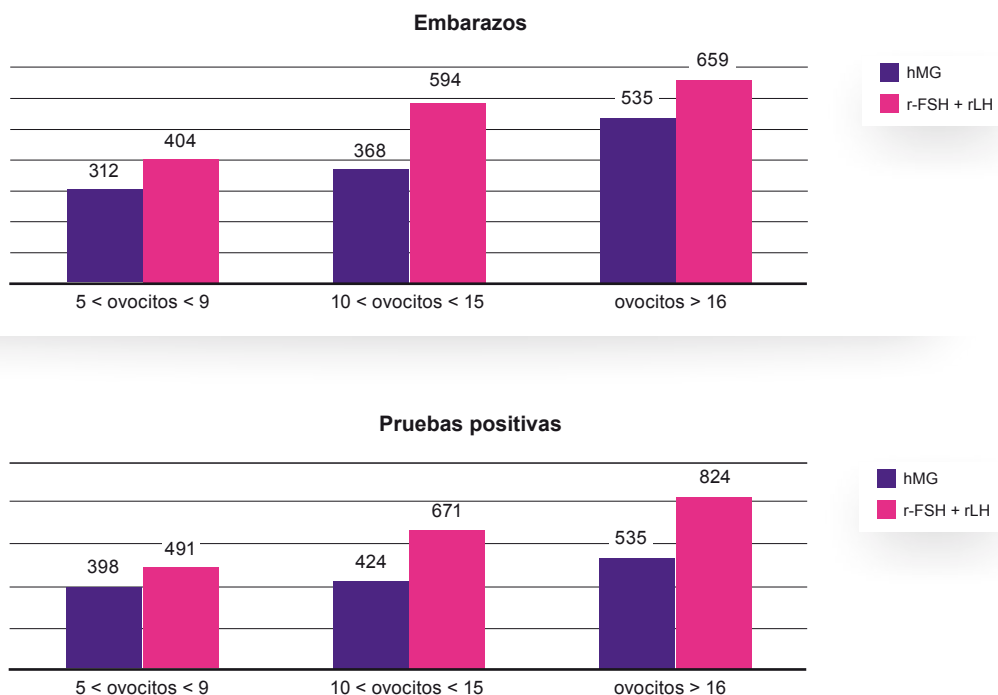


Figura 1. Parámetros epidemiológicos de simulaciones en pacientes estratificadas de acuerdo con el número de ovocitos recuperados.

hMG, gonadotropina menopáusica humana; rFSH, hormona foliculoestimulante recombinante; rLH, hormona luteinizante recombinante.

Estas probabilidades se calcularon estratificando la población de pacientes de acuerdo con el tipo de terapia de EOC y el número de ovocitos recuperados. Se asumió que la probabilidad de obtener una prueba de embarazo con hCG positiva disminuiría con la edad. Los costos considerados en el modelo se refieren solo a los costos directos cubiertos por el NHS italiano para el tratamiento de la FIV. Para las estimaciones de costos relacionadas con el embarazo y el aborto espontáneo se utilizó el rango de tarifas de la atención médica hospitalaria para pacientes agudos. El costo del fármaco de la terapia de EOC se estimó sobre el precio de fábrica. La eficacia de r-FSH más r-LH frente a HP-hMG se expresó con AVAC incrementales ganados. Se realizaron 2 análisis de sensibilidad, uno determinista y el otro probabilístico, para considerar la variabilidad de los resultados en función de los parámetros del modelo.

Resultados

Las mujeres que recibieron el protocolo terapéutico con r-FSH más r-LH lograron quedar embarazadas en menos tiempo que aquellas que recibieron HP-hMG (7.2 meses frente a 7.5 meses para una prueba de hCG positiva, y 13.2 meses frente a 13.5 meses para el embarazo clínico, respectivamente). Además, la tasa de eficacia del tratamiento a los 2 años fue mayor para las pacientes tratadas con r-FSH más r-LH en comparación con HP-hMG, tanto en términos de prueba de hCG

Las mujeres que recibieron r-FSH más r-LH lograron quedar embarazadas en menos tiempo que aquellas que recibieron HP-hMG

positiva (28.2% frente a 20.6%) como de embarazo clínico (23.6% frente a 17.0%). El costo del fármaco y el aborto espontáneo/embarazo fueron más altos con r-FSH más r-LH que con HP-hMG (+€801 570 y +€239 601, respectivamente), pero el costo de monitorización fue más bajo con el primero (-€67 552). El análisis de costo-efectividad teniendo en cuenta el número de ovocitos recuperados favoreció al tratamiento con r-FSH más r-LH. Considerando una disposición a pagar de aproximadamente €15 000, la probabilidad de que el protocolo terapéutico r-FSH más r-LH pudiera resultar ventajoso con respecto a HP-hMG fue mayor del 80%. Se observó que al aumentar el número de ciclos de FIV se incrementa la probabilidad de costo-efectividad del tratamiento con r-FSH más r-LH. Al final del período de observación, con una disposición de pagar aproximadamente €35 000, el protocolo terapéutico r-FSH más r-LH parecía ser el más rentable, con una probabilidad mayor del 70%.

Discusión

La asociación de r-FSH más r-LH, en una proporción 2:1, podría ser usada tanto para inducir la ovulación en mujeres anovulatorias con hipogonadismo hipogonadotrófico como para lograr múltiples desarrollos foliculares en la FIV humana. Existen pocas investigaciones que compararon la EOC para la FIV usando r-FSH más r-LH frente a otros fármacos. Un estudio que comparó la HP-hMG y la r-FSH más r-LH en mujeres sometidas a FIV, concluyó que los resultados fueron comparables en términos de tasa de embarazo. Otro estudio incluyó pacientes sometidas a inseminación intrauterina (IUI) en lugar de a FIV, y la tasa de embarazo esperada para la IUI sería mucha más baja que la de la FIV en mujeres de la misma edad. Según unos autores, tanto el uso de r-FSH más r-LH como el número total de ovocitos recuperados aumentarían la probabilidad de embarazo, con un *odds ratio* (OR) de 1.628 y 1.083, respectivamente. Esto indicaría que el fármaco utilizado para la EOC sería aún más influyente que el número

de ovocitos en sí. El costo de la EOC sigue siendo un problema importante. Según los resultados del presente estudio, la terapia con r-FSH más r-LH sería más rentable que la HP-hMG en los períodos de observación de 2 años considerados, con un costo general ligeramente menor por embarazo, pero mayor costo por fármaco.

Se observó que el costo-efectividad de la r-FSH más r-LH aumentaba aún más si el horizonte temporal se prolongaba y aumentaba el número de ciclos de FIV. La ventaja que proporcionan las gonadotropinas recombinantes frente a la HP-hMG no se relacionó con mayor número de ovocitos recuperados debido a que los cálculos se realizaron después de la estratificación de las pacientes en subgrupos y con el mismo número de ovocitos disponibles. Según la bibliografía, las pacientes de

las que se obtienen de 10 a 15 ovocitos recuperados tendrían mejor pronóstico después de la transferencia de embriones frescos, y se consideran que tienen una respuesta normal a la estimulación con gonadotropina. Estas mujeres representan aproximadamente del 40% al 50% de la población total sometida a FIV.

Las principales limitaciones del presente estudio fueron la falta de informes sobre la calidad de vida de las pacientes sometidas a FIV, lo que impidió la cuantificación exacta de las medidas de utilidad empleadas en el modelo; la base de datos utilizada no informó sobre los embriones congelados y los abandonos del programa, y, por último, se debe tener en cuenta que se emplean costos y aranceles italianos. La *National Healthcare Assistance* en Italia cubre el costo total del tratamiento con gonadotropina en la FIV, siempre que la paciente sea menor de 45 años y su nivel de circulación basal de FSH sea inferior a 30 U/l. Por otra parte, el presente análisis se basó en datos de la vida real, lo que sería su principal fortaleza.

Conclusión

La combinación r-FSH más r-LH sería más costosa que la HP-hMG cuando se consideran los costos de los fármacos, pero podría ser usada de manera eficaz para obtener la EOC en pacientes sometidas a FIV, sin aumentar los costos generales para aquellas o el NHS italiano. Por el contrario, la asociación r-FSH más r-LH permitiría reducir ligeramente los costos para el embarazo, y mejorar el costo-efectividad y la calidad de vida, particularmente en las mujeres que tienen una respuesta normal al tratamiento (10 a 15 ovocitos recuperados).

Las mujeres con 10 a 15 ovocitos recuperados obtuvieron la mayor ventaja de ser tratadas con r-FSH + r-LH, en lugar de HP-hMG.

Neuroendocrinología de la Reproducción



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Neural and Endocrine Mechanisms Underlying Stress-Induced Suppression of Pulsatile LH Secretion**

de **McCosh R, Breen K, Kauffman A**

integrantes de **University of California, San Diego, EE.UU.**

El artículo original, compuesto por 10 páginas, fue editado por **Molecular and Cellular Endocrinology** 498:1-8, Dic 2019

Introducción

Se define como estrés a toda aquella amenaza real o percibida a la homeostasis. La falta de una respuesta fisiológica adecuada a una noxa puede provocar daño a la salud o, inclusive, la muerte. Por este motivo, una característica importante del cuerpo humano es la aplicación de una serie de respuestas fisiológicas a las situaciones que provocan estrés, independientemente de la naturaleza del estímulo negativo.

Entre estos mecanismos de respuesta no específica al estrés se encuentra la activación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHS) y la supresión del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (HHG). El sentido fisiológico detrás de este mecanismo es suprimir los costos energéticos de la reproducción para conservar energía. De hecho, existen datos respecto del hecho de que el estrés impacta de forma negativa en tejidos y procesos involucrados en la reproducción.

En este trabajo se tratarán los nuevos descubrimientos relacionados con los mecanismos neurológicos y endocrinos mediante los cuales el estrés inhibe la secreción por pulsos de hormona luteinizante (LH). La LH es secretada por las células anteriores de la glándula hipófisis, y estimula la síntesis de esteroides sexuales y su secreción por parte de los ovarios y los testículos; además, estimula la ovulación en las mujeres. Su secreción es estimulada por la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), la cual es secretada por neuronas aferentes del núcleo arcuato del hipotálamo en pulsos de 20 a 120 minutos, dependiendo del estado hormonal y la especie animal. La investigación respecto de la secreción de LH está orientada hacia la localización de los factores estresantes proximales en el cerebro, cómo se transmite esta señal dentro del cerebro y el sitio de inhibición de la secreción de gonadotropinas.

Elementos del eje HHS

El eje HHS reacciona frente al estrés rápidamente; las regiones cerebrales secretan hormona liberadora de corticotropinas (CRH), la cual estimula la secreción de hormona liberadora de adrenocorticotropina (ACTH), y finalmente, la ACTH estimula la secreción de corticosteroides por parte de la glándula suprarrenal.

Se ha demostrado que la inyección de CRH suprime la secreción de LH en monos y ratas, y que los antagonistas del receptor de CRH previenen la supresión de LH inducida por estrés. Sin embargo, estudios de seguimiento más recientes han demostrado una alta variabilidad en este efecto. Algunos posibles factores de variabilidad serían la dosis, la ruta de administración, la preparación previa de los animales, la especie y el estado de las gónadas. Por otro lado, la supresión pulsátil de LH es fuerte, dado que diversos tipos de estrés la producen. Otra complicación es la falta de selectividad de los antagonistas de CRH empleados en estudios recientes. Existen dos receptores para esta hormona, el CRHR1 y CRHR2, de alta y baja afinidad, respectivamente. Más recientemente se ha informado que un antagonista específico para CRHR1

El estrés impacta de forma negativa en tejidos y procesos involucrados en la reproducción. Hay mecanismos neurológicos y endocrinos mediante los cuales el estrés inhibe la secreción por pulsos de hormona luteinizante.

Los glucocorticoides tienen un efecto inhibitorio en la función reproductiva, y se ha demostrado, por ejemplo, que la hidrocortisona tiene un efecto inhibitorio sobre la secreción pulsátil de LH.

revirtió el efecto inhibitorio del estrés psicosocial, pero no el estrés metabólico o inmunitario en ratas hembra.

Los glucocorticoides tienen un efecto inhibitorio en la función reproductiva, y se ha demostrado, por ejemplo, que la hidrocortisona tiene un efecto inhibitorio sobre la secreción pulsátil de LH al ser administrada a monos macho castrados, sin afectar la respuesta de la LH a la administración exógena de GnRH. La información reciente demuestra que existe una supresión independiente de esteroides en las gónadas por parte de los glucocorticoides en cerdos, aunque se han encontrado resultados contradictorios en ovejas.

Estrés reactivo

El estrés reactivo es producido por estímulos que representan un desequilibrio de la homeostasis, y los más reconocidos son el estrés inmunitario o inflamatorio o el estrés metabólico. El

primero es evaluado en modelos de animales con lipopolisacárido bacteriano (LPS). El estrés metabólico es evaluado en modelos de animales de hipoglucemia inducida por insulina (HII) y la inyección de desoxiglucosa, que produce privación de glucosa. Existen poblaciones neuronales en el área postrema del tallo cerebral que responden a cambios en la concentración de glucosa y provocan una inhibición en la secreción pulsátil de LH en ratas.

La detección del estrés inmunitario es más compleja. El LPS activa al sistema inmunitario innato mediante el receptor similar al toll 4, que se encuentra en todo el organismo. Este receptor activa la secreción de citoquinas proinflamatorias. El bloqueo de los receptores de estas citoquinas contribuye a revertir parcialmente la inhibición de la secreción pulsátil de LH. Se han encontrado receptores de citoquinas en el área postrema; esta zona tiene, además, una barrera hematoencefálica difusa que actuaría como sensor de estas moléculas. Es posible que existan otros mecanismos inhibitorios en red que también sean modulados por citoquinas.

Respecto del sitio donde se altera la secreción de LH, es posible que el estrés metabólico altere la función celular de la GnRH, de forma independiente a las células del núcleo arcuato. El estrés metabólico no altera la función de la glándula hipófisis dado que la respuesta a la LH al aplicar GnRH de forma exógena fue similar en ratas con HII y sin HII. La hipótesis principal, actualmente, es que la baja glucemia activaría neuronas aferentes que suprimen a las células del núcleo arcuato de forma indirecta.

Estrés psicosocial

El estrés psicosocial es de naturaleza psicogénica y se caracteriza por la sensación de amenaza a la homeostasis, la cual depende de la naturaleza de la experiencia vivida. El estrés psicosocial agudo es modelado en animales mediante el confinamiento físico y con estímulos negativos, como la orina o el ladrido de animales predadores. Estos estímulos cognitivos y olfativos producen una activación de las regiones cerebrales del limbo y generan cambios neuroendocrinos.

La distribución del c-Fos luego del estrés por confinamiento alcanza a varias regiones como la red neuronal por defecto y la amígdala. En ratas ovariectomizadas el confinamiento produjo aumento en la cantidad de células Rfrp a las 3 horas de realizado el experimento, aunque no

hubo ningún efecto en ratas macho castradas. Sin embargo, se observaron aumentos agudos en la activación de células Rfrp a los 45 minutos de causar el estrés por confinamiento en ratones gonadectomizados. Estos hallazgos demuestran que el estrés psicosocial aumenta la señalización de la vía RFRP-3, que inhibe el eje reproductivo y, de esta manera, alteran la secreción pulsátil de LH.

Las células Rfrp son reguladas por aumentos repentinos en la concentración de glucocorticoides, y una suprarrenalectomía con bajas dosis de cortisona de reemplazo evitó la estimulación de Rfrp en ratas macho.

La amígdala forma parte del sistema límbico y desempeña un papel en las emociones y el miedo, por lo que es un sector de interés para la regulación del sistema reproductor y el estrés. La amígdala central regula el estrés inmunitario, y se ha demostrado que las lesiones en la amígdala media previenen la supresión de la secreción pulsátil en ratas ovariectomizadas. Es posible que la CRH cumpla un papel en el efecto inhibitorio en la secreción de LH producida por estrés por confinamiento.

Es posible que el estrés metabólico altere la función celular de la GnRH, de forma independiente a las células del núcleo arcuato.

La amígdala desempeña un papel en las emociones y el miedo, por lo que es un sector de interés para la regulación del sistema reproductor y el estrés.

Conclusiones

Los efectos inhibitorios dentro del eje HHS sobre la secreción pulsátil de LH han sido estudiados y parecen contribuir sobre algunos de los efectos del estrés en el organismo (Figura 2). La naturaleza del estrés tiene un efecto evidente en dicha inhibición, y distintos tipos de estrés actúan sobre distintos mecanismos. La vía CRH/CRHR1 es un ejemplo, dado que se activa en el estrés psicosocial, pero no en situaciones de estrés inmunitario y metabólico. El papel específico de la CRH y los ligandos de CRHR2 en la supresión de la secreción de LH todavía es desconocido. Durante el estrés reactivo existe un circuito neuronal entre el tallo cerebral y el núcleo arcuato, que causa la supresión de la activación neuronal.

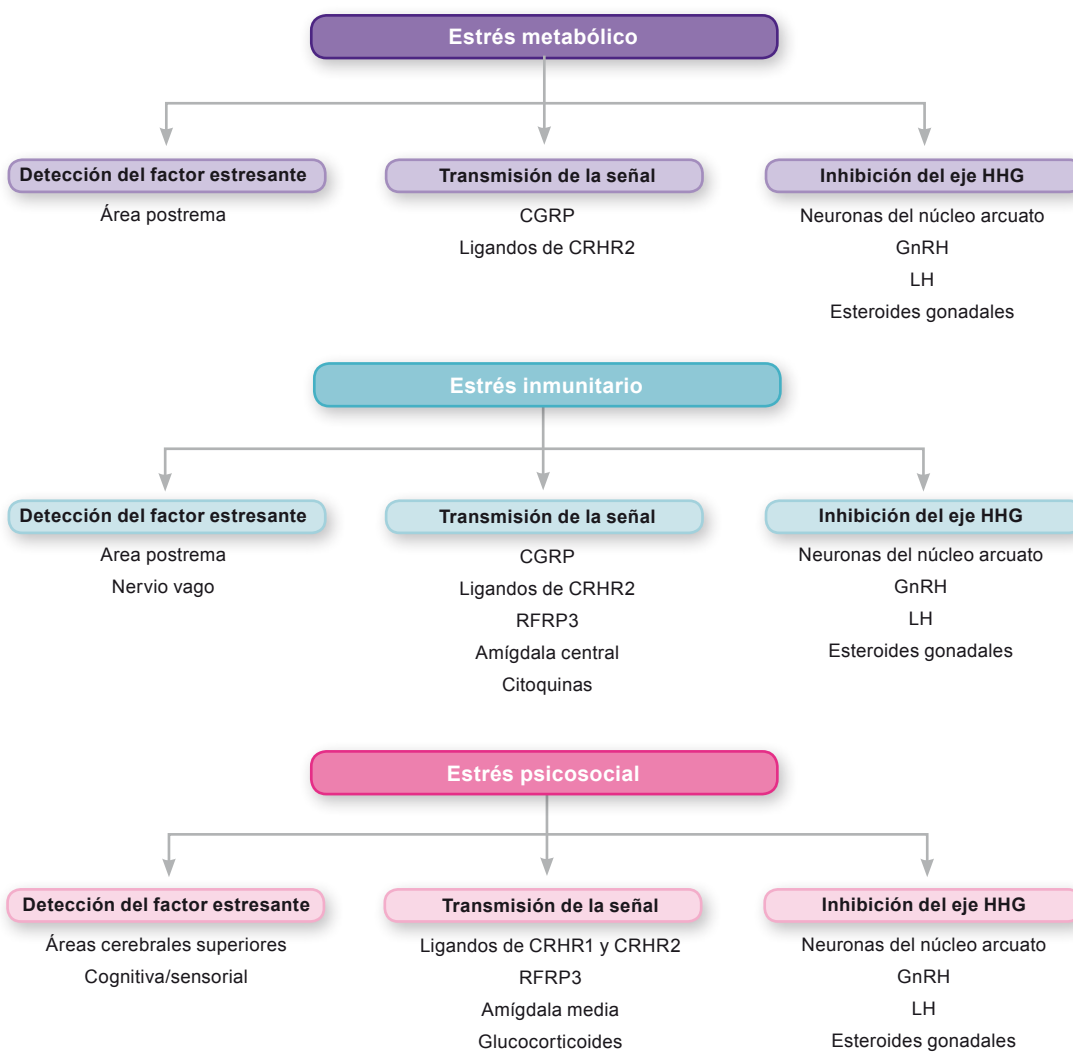


Figura 1. Esquemas de vías de señalización de los diversos tipos de estrés.

HHG, eje hipotálamo-hipófiso-gonadal; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; LH, hormona luteinizante; CGRP, péptido relacionado con el gen de la calcitonina; CRHR2, receptores de la hormona liberadora de corticoides.

Existen numerosas moléculas con acción endocrina que contribuyen al efecto inhibitorio final, por lo que las futuras investigaciones deberían estar dirigidas a la integración de las acciones de dichas moléculas para conocer las vías de señalización sobre la reproducción.

La Dieta Mediterránea Parece Ejercer un Efecto Beneficioso en el Desarrollo Embrionario



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Effect of a 6-week "Mediterranean" Dietary Intervention on in Vitro Human Embryo Development: The Preconception Dietary Supplements in Assisted Reproduction Double-blinded Randomized Controlled Trial**

de **Kermack A, Lowen P, Macklon N** y colaboradores

integrantes de **University of Southampton and University Hospital Southampton NHS Foundation Trust, Southampton, Reino Unido**

El artículo original, compuesto por 10 páginas, fue editado por **Fertility and Sterility S0015-0282(19)32467-7**, Dic 2019

Introducción

Existe gran cantidad de información con relación a los efectos de la dieta en ambos padres durante el período previo a la concepción. Uno de los intereses principales es la dieta mediterránea y de qué manera altera el período de desarrollo embrionario. Un estudio demostró que una dieta reducida en carbohidratos y rica en aceites vegetales se asoció con un 40% más de probabilidades de lograr un embarazo, entre otros efectos. Actualmente, se discuten los efectos de los ácidos grasos omega-3 y la vitamina D sobre el desarrollo embrionario, aunque la información sugiere que la exposición a la dieta mediterránea afectaría los gametos.

El presente estudio evaluó en hombres y mujeres, de manera prospectiva, aleatorizada y a doble ciego, los efectos de una bebida rica en omega-3 y vitamina D, asociada con aceite de oliva, durante 6 semanas.

Materiales y métodos

Los criterios de inclusión al estudio fueron mujeres entre 18 y 41 años, un índice de masa corporal (IMC) de 18 a 32 kg/m² y el uso de esperma de la pareja. Los criterios de exclusión abarcaron más de 2 ciclos de fertilización *in vitro* (FIV) fallidos, una reserva ovárica reducida según los niveles de la hormona antimulleriana < de 2 pmol/l, cualquier contraindicación clínica para la realización de fertilización *in vitro* o una intervención dietaria específica, entre otras.

El grupo en estudio recibió aceite de oliva de cocina, un untable basado en este aceite y un suplemento líquido enriquecido con ácido eicosapentaenoico (EPA, 800 mg), ácido docosahexaenoico (DHA, 1200 mg) y vitamina D (10 µg), en tanto que el grupo control recibió semillas y aceite de girasol, un untable basado en este aceite y un suplemento líquido sin EPA, DHA ni vitamina D. La intervención se mantuvo durante al menos 6 semanas antes del ciclo de FIV.

Uno de los parámetros predictores de la viabilidad embrionaria es la duración del segundo ciclo celular (2CC). El objetivo principal de este estudio fue evaluar la diferencia en el puntaje medio del 2CC en embriones generados por fertilización *in vitro* en parejas expuestas a la intervención dietaria frente a parejas que recibieron la dieta control.

En la evaluación inicial, para evaluar otros factores que determinan el desarrollo embrionario, los participantes completaron un cuestionario acerca de sus características, estilo de vida, actividad física, consumo de alcohol, entre otras.

También, se midió el IMC, se realizó un cuestionario para evaluar la dieta y se efectuaron exámenes de sangre en laboratorio para determinar la vitamina D y los ácidos grasos mediante el

Se evaluó la diferencia en el puntaje medio del 2CC en embriones generados por fertilización *in vitro* en parejas expuestas a la dieta intervenida frente a las que recibieron la dieta control. El objetivo principal del estudio fue evaluar una serie de parámetros morfofocinéticos validados para el desarrollo de un embrión sano.

estudio de los glóbulos rojos. Luego de la toma de los datos, las parejas fueron aleatorizadas y se les proveyeron suministros para 6 semanas de tratamiento. Se mantuvo una comunicación semanal por teléfono o email con el equipo de estudio.

Las mujeres que participaron fueron sometidas a estimulación ovárica, según los protocolos vigentes de FIV. y uso de gonadotropinas. Los embriones fueron incubados y, durante la incubación, se tomaron 7 imágenes en plano focal cada 10 minutos para analizar luego marcadores morfológicos y morfocinéticos.

El objetivo principal del estudio fue evaluar una serie de parámetros morfocinéticos validados para el desarrollo de un embrión sano, entre ellos, el tiempo de finalización del 2CC, en tanto que los objetivos secundarios fueron la medición del EPA, el DHA y la vitamina D en sangre, y el tiempo hasta la finalización del tercer y el cuarto ciclo celular, entre otros.

Resultados

Se incluyeron 111 parejas desde febrero de 2014 hasta noviembre de 2015; de estas, 102 completaron el estudio y tuvieron al menos un embrión analizado.

Más del 90% de los participantes del estudio fue de etnia blanca, europeos, con una media de edad de 33.4 ± 4.2 años, en el caso de las mujeres, y de 36.0 ± 5.5 años, en los hombres. No hubo diferencias significativas en el IMC, el puntaje del cuestionario de la dieta, la cantidad de consumo de alcohol y cafeína o la cantidad de horas de ejercicio por semana.

Al comienzo del estudio, el 23% de las mujeres y el 55% de los hombres informaron que no consumían suplementos, en tanto que el 47% y 29%, respectivamente, recibían algún suplemento multivitamínico, y el 6% y 11%, en ese orden, tomaban suplementos con omega-3, aunque todos en dosis bajas (menores de 200 mg de EPA y de DHA).

El 62% de las mujeres y el 50% de los hombres comunicaron una adherencia total a la intervención asignada; no se verificaron diferencias estadísticas entre los grupos control y de estudio. La toma del suplemento líquido tuvo un cumplimiento del 100% en las mujeres y del 99.3% en los hombres.

No hubo diferencias significativas en los niveles de ácidos grasos, medidos en los glóbulos rojos entre los grupos control y de estudio, previo a la intervención. En las mujeres y los hombres asignados a la intervención del estudio se observó el aumento de los niveles de ácidos grasos: del 2.30% en las primeras y 2.51% en los segundos, en el caso del EPA, y de 2.80% y 2.42%, respectivamente, con el DHA. Por el contrario, no hubo aumentos significativos en el grupo control.

En cuanto a la vitamina D, al inicio del estudio, el 7% de los hombres y 4% de las mujeres tenían una concentración total menor de 25 nmol/l, lo que indicó deficiencia, mientras que un 20% de los hombres y el 19% de las mujeres presentaron valores que limitaban con la deficiencia (25 a 50 nmol/l). En el período de inclusión al estudio, las concentraciones de esta vitamina se vieron afectadas, con valores mayores en los participantes incluidos durante el verano frente a los incluidos en el invierno. Al final del estudio, los hombres y las mujeres en el grupo de intervención presentaron concentraciones mayores de vitamina D sérica que el grupo control.

En el análisis del desarrollo embrionario no hubo diferencias significativas entre el grupo de estudio y el grupo control en relación con el número de ovocitos obtenidos o la cantidad de embriones fertilizados sanos. En total, se analizaron 750 embriones (356 del grupo estudio y 394 del grupo control); 742 se dividieron a un estadio bicelular; 719, a uno tetracelular y 610, a uno octocelular. Además, 487 embriones formaron un blastocisto.

En el grupo de estudio, frente al grupo control, hubo diferencias estadísticamente significativas en los tiempos del cuarto ciclo celular (CC4) y la sincronidad del tercer ciclo celular (S3) y un incremento en los *Known Implantation Data Scores* (KIDScore) al tercer día. No se hallaron diferencias en el tiempo requerido hasta formar una mórula, iniciar la basculación, la formación de blastocistos ni su expansión. Además, no hubo diferencias en el número de blastocistos formados ni en el promedio de la cantidad de blastocistos en condición de criopreservación entre ambos grupos. Según los investigadores, el estudio no fue lo suficientemente sólido para observar la frecuencia de embarazo; así, no se detectaron diferencias entre ambos grupos tanto en el primer ciclo después del estudio como en cada embrión transferido (frescos o congelados) a la fecha (169 embriones, con una frecuencia de embarazo de 41/78 en el grupo de estudio y de 55/91 en el grupo control). Tampoco hubo diferencias en la frecuencia de nacidos vivos (42% en el grupo de estudio y 33% en el grupo control, luego del primer ciclo). Los nacidos vivos por embrión transferido fueron de 27/78 en el grupo de estudio y de 28/91 en el grupo control.

Discusión

Los investigadores señalan que este fue el primer estudio aleatorizado y controlado que empleó la FIV. como modelo para estudiar los efectos de una intervención dietaria preconcepcional en los marcadores previos a la implantación y el desarrollo embrionario. La intervención no demostró un efecto significativo en 2CC, en tanto que en otros marcadores morfocinéticos indicó una

influencia potencialmente positiva en el grupo de estudio, ya que se acortó el CC4 y la S3, lo que reflejó un efecto de amplificación por acumulación en el tiempo. La diferencia en los KIDScore al tercer día se observó en el grupo de estudio, lo que demostró una mejoría general en los marcadores morfocinéticos de calidad embrionaria. Sin embargo, no se hallaron diferencias en el tiempo hasta la formación de blastocistos, lo que sugirió que los blastocistos con un CC4 más lento tienen menor cantidad de células en el trofodermo.

Un CC4 más corto parece tener un efecto predictivo positivo en el desarrollo del estadio del blastocisto y el embarazo. Además, se ha demostrado una relación entre una S3 acortada y la posibilidad de que el embrión se desarrolle a blastocisto; por esto se ha postulado que una dieta rica en ácidos grasos omega-3, vitamina D y aceite de oliva puede incrementar la frecuencia de embarazo en parejas que reciben asistencia reproductiva.

Se ha mencionado que los niveles de vitamina D pueden afectar la receptividad endometrial y se demostró su efecto beneficioso en parejas que presentaron depleción de estos niveles antes del inicio del estudio. En este caso, menos del 5% de los participantes presentó niveles tan bajos, por lo que es posible que no se haya logrado valorar totalmente el efecto de la vitamina D.

Dada la configuración del estudio, no se pudo individualizar el efecto de cada componente, por lo que los investigadores consideran que deban realizarse más trabajos que permitan evaluarlos de manera independiente. Otra limitación del estudio fue la duración de la intervención, restringida a 6 semanas, lo que pudo haber limitado el efecto sobre el desarrollo embrionario.

Conclusión

Los autores concluyen que el estado nutricional durante el período previo a la concepción podría afectar el desarrollo embrionario. Aunque la intervención dietaria no alteró la frecuencia de 2CC, sí aumentaron las concentraciones de ácidos grasos omega-3 y de vitamina D, lo que habría impactado en el desarrollo embrionario en la frecuencia de CC4 y S3.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2020
www.siicsalud.com



Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC)

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

SIIC, Consejo de Dirección:
Arias 2624 (C1429DXT) Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4702-1011
www.siicsalud.com

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, abril 2020. Colección Artículos Destacados (AD), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.