

ARTÍCULOS DESTACADOS

Fertilidad

Vol. 3 Nº 12,
noviembre 2020

Enfoques Terapéuticos en Reproducción



Tasa de Nacidos Vivos
con Transferencia de Embriones
Congelados o Frescos

Comparación de Dos Protocolos
con Gonadotrofinas en la Estimulación
Ovária Controlada

Parámetros para Evaluar la Necesidad
de Suplementar la Hormona
Luteinizante

La Utilidad del Índice de Sensibilidad
Ovária en los Resultados de la
Fertilización *In Vitro*

Resultados de la Estimulación Dual
en Pacientes con Respuesta Ovária
Baja Inesperada

Espesor Endometrial y Resultados
de la Inseminación Intrauterina

Doble Estimulación para
la Maduración Final del Folículo

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. Largaña, 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

Tasa de Nacidos Vivos con Transferencia de Embriones Congelados o Frescos



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Live Birth after a Freeze-only Strategy versus Fresh Embryo Transfer in Three Randomized Trials Considering Progesterone Concentration**

de Yu Y, Zhao S, Legro R y colaboradores

integrantes de Shandong University, Jinan, China

El artículo original, compuesto por 7 páginas, fue editado por **Reproductive BioMedicine Online** 41(3):395-401, Sep 2020

Introducción

La luteinización prematura (aumento prematuro de la progesterona en la fase folicular tardía) es frecuente durante la estimulación ovárica para las técnicas de fertilización *in vitro* (FIV), y las pruebas existentes indican que se asocia con una tasa de embarazo inferior después de la transferencia de un embrión fresco. El aumento prematuro de la progesterona puede provocar la transformación acelerada del endometrio a la fase secretora, alterar el perfil de expresión genética y comprometer la ventana de implantación, con alteración en la sincronía entre el desarrollo del embrión y el endometrio. Sus efectos sobre la calidad de los ovocitos y los embriones son controvertidos. Sin embargo, la asociación negativa entre el aumento prematuro de la progesterona y el embarazo no se encontró en los estudios que transfirieron embriones frescos con ovocitos de donantes o en la transferencia de embriones congelados, situaciones en las cuales se evitó el potencial efecto adverso de la elevación prematura de la progesterona sobre el endometrio. Según los autores, estos hallazgos indican que la estrategia de transferencia de embriones congelados puede mejorar las tasas de embarazo, en comparación con la transferencia de embriones frescos, en pacientes con aumento prematuro de los niveles de progesterona. Con los avances en las tecnologías de criopreservación de embriones congelados, cada vez se utilizan más la transferencia de embriones y la estrategia de transferencia de embriones congelados solamente. Diversos ensayos controlados aleatorizados compararon la transferencia electiva de embriones congelados con la transferencia de embriones frescos, pero los resultados fueron controvertidos y pocos estudios prospectivos tuvieron en cuenta las concentraciones de progesterona sérica. No hay consenso sobre el umbral de concentración sérica de progesterona para llevar a cabo la estrategia de transferencia de embriones congelados solamente. Este estudio presentó un análisis secundario de 3 ensayos aleatorizados multicéntricos, que compararon la estrategia de la transferencia electiva solo de embriones congelados con la transferencia de embriones frescos. Los objetivos fueron evaluar el efecto de las variaciones en la concentración de progesterona sobre la tasa de nacidos vivos después de la transferencia de embriones frescos, en comparación con embriones congelados, y determinar el valor de corte de la concentración de progesterona para realizar la estrategia de transferencia de embriones congelados solamente.

La estrategia de transferencia de embriones congelados puede mejorar las tasas de embarazo, en comparación con la transferencia de embriones frescos, en pacientes con aumento prematuro de los niveles de progesterona.

Métodos

Se presentó un análisis secundario de los datos de 3 ensayos aleatorizados que compararon la tasa de nacidos vivos después de la transferencia electiva de embriones congelados, en comparación con embriones frescos, que incluyeron a 1508 mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos (SOP), 2157 mujeres ovulatorias con transferencia de embrión en etapa de escisión y 1650 mujeres ovulatorias que habían recibido la transferencia de un único blastocisto, respectivamente. Las participantes tenían entre 20 y 35 años, y se habían sometido

Para la estimulación ovárica, se utilizó el protocolo con el antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina.

a su primer ciclo de FIV, con inyección intracitoplasmática de espermatozoides o sin ella. Para la estimulación ovárica, se utilizó el protocolo con el antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) en los 3 ensayos. Se controló la respuesta ovárica con ecografías seriadas y mediciones hormonales (estradiol sérico, concentraciones de hormona luteinizante [LH] y progesterona). En el día de la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG), se midieron las concentraciones séricas de estradiol y de progesterona. Las participantes en los ensayos originales se dividieron al azar para recibir la transferencia de embriones frescos o la transferencia de embriones congelados. Se utilizaron los criterios de Puissant para la clasificación de los embriones en etapa de escisión (puntaje de 3 o 4 se consideraron embriones de alta calidad) y los criterios de Gardner para la clasificación de los blastocistos (los blastocistos "A" o "B" se consideraron embriones de alta calidad). Para las mujeres que recibieron la transferencia de embriones frescos, se inició el apoyo de la fase lútea desde el día de la extracción de los ovocitos, mientras que para el grupo de mujeres que recibieron embriones congelados, se utilizaron ciclos programados para la preparación endometrial en aquellas con SOP debido a la anovulación, mientras que en las que presentaban ovulación se emplearon los ciclos ovulatorios naturales y los ciclos programados para la preparación endometrial. Se transfirieron hasta 2 embriones en los 2 ensayos que utilizaron embriones en etapa de escisión, y un único blastocisto en el ensayo que transfirió este tipo de embriones. Todos los embarazos se siguieron hasta el parto o su terminación. El criterio principal de valoración fue la tasa de nacidos vivos después de la transferencia embrionaria. Los criterios secundarios de valoración fueron las tasas de concepción (hCG positiva en suero), el embarazo clínico (saco gestacional intrauterino visible en las 7-8 semanas de gestación) y la pérdida del embarazo (aborto espontáneo bioquímico y pérdida clínica del embarazo).

Resultados

Un total de 2612 mujeres se sometieron a una transferencia de embriones congelados y 2525 mujeres a una transferencia de embriones frescos. Las características basales fueron comparables entre los grupos, excepto el índice de masa corporal (IMC) y el recuento folicular antral. El IMC fue ligeramente inferior ($22.6 \pm 3.3 \text{ kg/m}^2$ contra $22.8 \pm 3.4 \text{ kg/m}^2$, $p = 0.041$) y el recuento de folículos antrales fue superior (19.7 ± 8.5 contra 19.2 ± 8.7 , $p = 0.024$) en el grupo de transferencia de embriones congelados, en comparación con el de embriones frescos. Los datos de la estimulación ovárica y de los embriones se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Desenlaces de la estimulación ovárica y datos embrionarios.

	Transferencia de embriones congelados ^a n = 2612	Transferencia de embriones frescos ^a n = 2525	Valor de p
Duración de la estimulación ovárica (días)	9.7 ± 1.7	9.7 ± 1.8	0.213
Dosis de gonadotropina (UI)	1546 ± 535	1563 ± 528	0.267
Concentración de estradiol el día de la administración de hCG (pg/ml)	3327 (2294, 4839)	2927 (2080, 4119)	1.00 x 10 ⁻¹³
Concentración de progesterona el día de la administración de hCG (ng/ml)	1.00 (0.74, 1.30)	0.93 (0.69, 1.21)	2.68 x 10 ⁻⁹
Grosor del endometrio el día de la administración de hCG (mm)	10.6 ± 2.0	10.6 ± 1.9	0.900
Nº de ovocitos	14.2 ± 5.9	12.7 ± 5.1	1.00 x 10 ⁻¹³
Nº de embriones en el día 3	6.0 (4.0, 8.0)	5.0 (4.0, 7.0)	3.04 x 10 ⁻¹²
Nº de embriones transferidos, n (%)	1.6 ± 0.5	1.7 ± 0.5	
• Transferencia de 1 embrión	934 (35.8)	827 (32.8)	0.023
• Transferencia de 2 embriones	1678 (64.2)	1698 (67.2)	
Calidad de los embriones transferidos, n (%)			
• Al menos un embrión de alta calidad	2499 (95.7%)	2362 (93.5)	0.001
Regímenes de preparación endometrial, n (%)			
• Régimen programado	1277/2592 ^b (49.3)		
• Régimen de ovulación natural	1315/2592 ^b (50.7)		

A menos que se indique lo contrario, los valores se expresaron como media ± DE o mediana (rango intercuartílico).

Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p \leq 0.05$.

^aEl tipo de transferencia de embriones se basó en el tratamiento real que recibieron las participantes y se realizaron análisis por tratamiento.

^bEn 20 pacientes faltaba el régimen de preparación endometrial.

hCG, gonadotropina coriónica humana; DE, desviación estándar.

El porcentaje de pacientes con al menos una transferencia con un embrión de alta calidad fue del 95.7% en el grupo de embriones congelados, frente al 93.5% ($p = 0.001$) en el grupo de embriones frescos. La regresión logística múltiple demostró que había una interacción entre el grupo de intervención y la concentración sérica de progesterona en las tasas de concepción, embarazo clínico y nacidos vivos, pero no en la tasa de pérdida del embarazo. El análisis de la curva *Receiver operating characteristic* (ROC) en las mujeres que recibieron la transferencia de embriones frescos mostró que el valor de corte óptimo de la concentración de progesterona en el día de la administración de hCG para predecir nacimientos vivos fue de 1.14 ng/ml. El porcentaje de mujeres que tenían concentraciones séricas de progesterona de 1.14 ng/ml o más fue del 34.6%. La Figura 1 muestra los desenlaces del embarazo después de la transferencia de embriones congelados, con respecto a los embriones frescos, con las concentraciones séricas crecientes de progesterona.

La tasa de nacidos vivos con la estrategia de transferencia de embriones congelados solamente fue más elevada que con la transferencia de embriones frescos, con cualquier concentración de progesterona el día de la administración de hCG. No obstante, la diferencia entre los grupos en la tasa de nacidos vivos después de la transferencia de embriones congelados con respecto a los frescos fue superior en las mujeres con concentraciones de progesterona de 1.14 ng/ml o más (52.7% contra 37.3%, *odds ratio* [OR]: 1.88, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.55 a 2.27, $p = 7.89 \times 10^{-11}$) que en las mujeres con concentraciones de progesterona inferiores a 1.14 ng/ml (53.3% contra 48.1%, OR: 1.23, IC 95%: 1.08 a 1.41, $p = 0.002$). En las mujeres con concentraciones de progesterona de 1.14 ng/ml o más, la transferencia de embriones congelados también resultó en tasas más altas de concepción y embarazo clínico que la transferencia de embriones frescos, además de tasas menores de pérdida de embarazo (22.5% contra 27.8%; OR: 0.75, IC 95%: 0.57 a 0.992, $p = 0.044$).

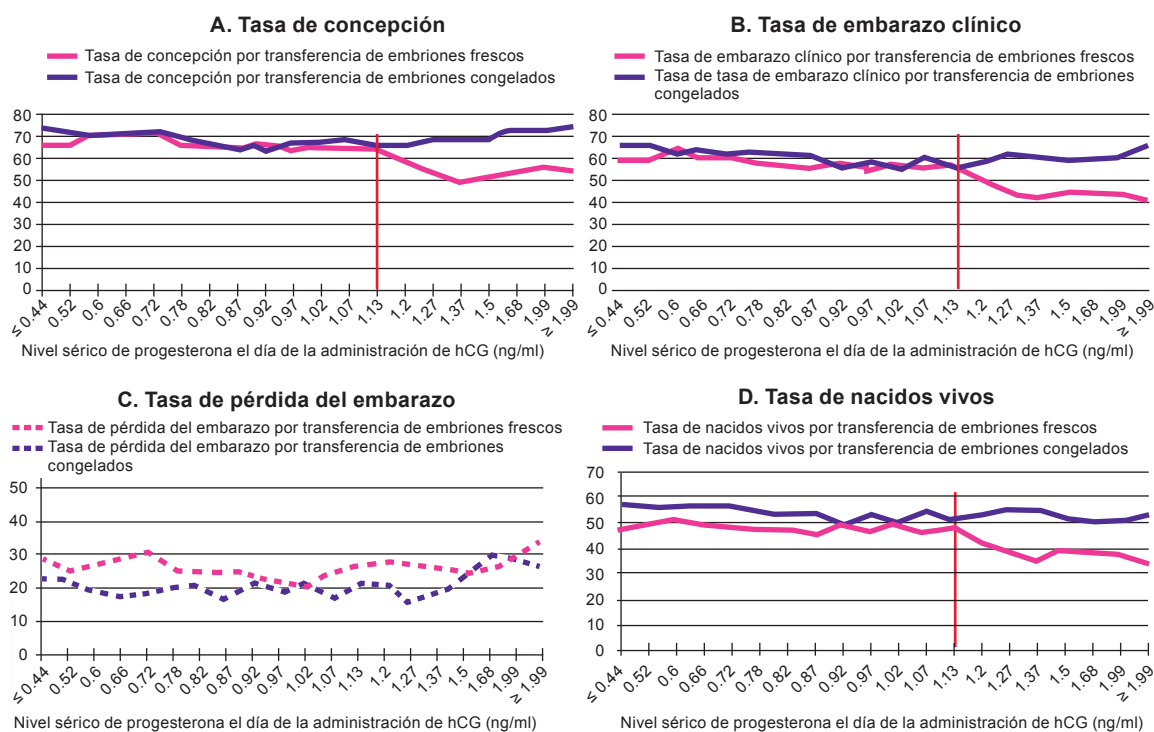


Figura 1. Desenlaces del embarazo después de la transferencia de embriones congelados frente a embriones frescos con el aumento en la concentración sérica de progesterona. Los datos de concentración de progesterona sérica el día de la administración de gonadotrofina coriónica humana (hCG) se dividieron en 20 escalas de 5%, presentadas en el eje X de cada gráfico. Los desenlaces del embarazo (%) después de la transferencia de embriones frescos o congelados se graficaron frente a la concentración de progesterona sérica, mediante una media móvil con un tamaño de ventana de 3. Tasa de concepción: hCG sérica positiva por transferencia de embrión. Tasa de embarazo clínico: saco gestacional intrauterino visible a las 7-8 semanas de gestación por transferencia de embrión. Tasa de pérdida del embarazo: pérdida del embarazo (aborto bioquímico y pérdida clínica del embarazo) por concepción. Tasa de nacidos vivos: nacidos vivos por transferencia de embriones.

Discusión y conclusión

Comentan los autores que en las mujeres con respuesta ovárica normal o alta, la implementación de la estrategia de transferencia de embriones congelados solamente resultó en una tasa más alta de nacidos vivos que con la transferencia de embriones frescos, independientemente de la concentración de progesterona. Sin embargo, la diferencia entre los grupos fue mucho mayor en las mujeres con concentraciones séricas de progesterona más elevadas. El análisis de la curva ROC estableció el valor de corte de 1.14 ng/ml o más para definir la elevación de la progesterona. Las tasas de concepción y embarazo clínico fueron superiores después de la transferencia de embriones congelados que luego de la de embriones frescos, cuando la concentración sérica de progesterona fue de 1.14 ng/ml o más, pero fueron similares entre los grupos cuando la concentración sérica de progesterona fue inferior a 1.14 ng/ml. La transferencia de embriones congelados generalmente se asoció con una tasa inferior de pérdida del embarazo con todas las concentraciones de progesterona; sin embargo, el mecanismo subyacente no se ha aclarado. Cuando los datos de los 3 ensayos se combinaron en el presente estudio, la tasa de pérdida del embarazo después de la transferencia de embriones congelados fue significativamente inferior que luego de la transferencia de embriones frescos, lo cual fue congruente con un metanálisis publicado previamente.

La transferencia de embriones congelados generalmente se asoció con una tasa inferior de pérdida del embarazo con todas las concentraciones de progesterona.

En conclusión, en las mujeres con respuesta ovárica normal o alta, la estrategia de transferencia electiva de embriones congelados solamente fue superior para lograr nacimientos vivos, independientemente de la concentración sérica de progesterona en el día de administración de la hCG. Las mujeres con concentraciones séricas de progesterona de 1.14 ng/ml o más pueden beneficiarse con la estrategia de transferencia de embriones congelados.

Comparación de Dos Protocolos con Gonadotrofinas en la Estimulación Ovárica Controlada



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Comparison of the Combination of Recombinant Follicle-stimulating Hormone and Recombinant Luteinizing Hormone Protocol versus Human Menopausal Gonadotropin Protocol in Controlled Ovarian Stimulation: A Systematic Review and Meta-analysis**

de Wang Y, Li L, Sun X

integrantes de Sichuan University, Chengdu; The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, China

El artículo original, compuesto por 12 páginas, fue editado por **Journal of Evidence-Based Medicine** 13(3):215-226, Ago 2020

Introducción

Las gonadotrofinas, como la hormona foliculoestimulante (FSH), la gonadotrofina menopáusica humana (hMG) y la hormona luteinizante (LH), se utilizan ampliamente en la estimulación ovárica controlada (EOC) en las técnicas de reproducción asistida (TRA). La FSH promueve la maduración y liberación de los folículos. Inicialmente, la FSH se extrajo de la orina, pero posteriormente se produjo con tecnología de ADN para obtener FSH recombinante (rFSH).

En una reseña publicada en 2013, se encontró un perfil de eficacia similar entre la rFSH y la FSH urinaria (uFSH). Actualmente, existe controversia sobre el papel de la LH recombinante (rLH) en la EOC, y diversos estudios indicaron que la rLH podría promover la maduración de los ovocitos, pero esto no pudo replicarse en otro ensayo. Diversas investigaciones demostraron que la combinación de rLH y rFSH puede mejorar la función de reserva ovárica y la tasa de éxito de la fertilización *in vitro* (FIV), en comparación con la rFSH sola. La hMG es una hormona purificada por primera vez de la orina de mujeres posmenopáusicas. Se compone de proporciones iguales de FSH y gonadotrofina coriónica humana (hCG). La hCG se relacionó con la síntesis de andrógenos y la promoción de la maduración folicular, con funciones similares a la LH y acción sobre el mismo receptor. Sin embargo, no se observó equivalencia bioquímica entre la LH y la hCG. En comparación con la LH, la hCG tiene una vida media más larga.

Los autores realizaron una reseña sistemática y un metanálisis para comparar los desenlaces clínicos de los protocolos que combinaron rFSH con rLH o utilizaron hMG solamente en la EOC, sobre la base de las pruebas actualmente disponibles. El objetivo fue aportar información sobre la selección de los protocolos de EOC.

Métodos

Para la realización de este estudio se siguieron las normas PRISMA para reseñas sistemáticas y metanálisis. Se efectuó una búsqueda bibliográfica en varias bases de datos, desde el inicio hasta enero de 2019, sobre la eficacia de la combinación de rFSH con rLH, en comparación con hMG sola, en la EOC. También, se revisaron las referencias bibliográficas de los artículos de interés. Dos revisores examinaron de forma independiente la bibliografía, realizaron la extracción de los datos y evaluaron el riesgo de sesgo para todos los estudios seleccionados. Se incluyeron los ensayos controlados aleatorizados y los no aleatorizados, los estudios de cohortes y de casos y controles. De los artículos elegibles, se recabó la siguiente información: características de los estudios, características de las pacientes, grupos control y de intervención, criterios principales de valoración (tasa de embarazo clínico) y criterios secundarios de valoración (número de ovocitos recuperados, número de embriones transferidos, grosor endometrial, número de embriones de alta calidad y tasa de nacidos vivos).

La hormona foliculoestimulante, la gonadotrofina menopáusica humana y la hormona luteinizante se utilizan ampliamente en la estimulación ovárica controlada en las técnicas de reproducción asistida.

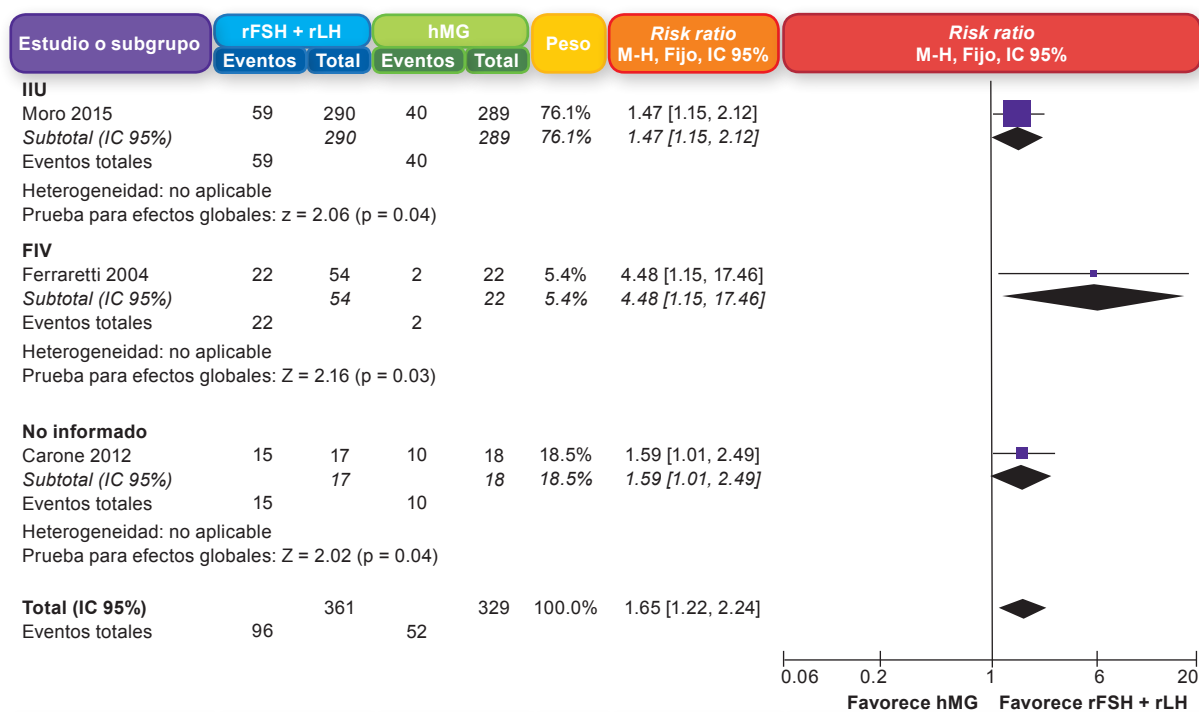
Los ensayos controlados y aleatorizados y los estudios de observación se analizaron por separado. Para los datos continuos, se calculó la diferencia de la media (DM) y el intervalo de confianza del 95% (IC). Para los datos dicotómicos, se calculó el riesgo relativo (RR) y los IC del 95% para los estudios de cohortes, y los *odds ratio* (OR) con los IC del 95% para los estudios de casos y controles. Se utilizaron la prueba de chi cuadrado y el estadístico I^2 para determinar la heterogeneidad estadística. Un modelo de efectos fijos se empleó para realizar el metanálisis en ausencia de significación estadística para la heterogeneidad. De lo contrario, se utilizó un modelo de efectos aleatorios y el análisis de subgrupo por edad (30 años o más frente a < 30 años) y de tipo de TRA (FIV contra inseminación intrauterina [IIU]) para investigar la fuente de la heterogeneidad.

Resultados

Se incluyeron 9 estudios, que comprendieron un total de 2767 pacientes. Los resultados mostraron que entre las pacientes de más de 30 años sometidas a IIU, la combinación de rFSH y rLH fue superior a la monoterapia con hMG en la tasa de embarazo por paciente (RR = 1.47; IC 95%: 1.02 a 2.12) y el grosor endometrial (DM = 0.34; IC 95%: 0.04 a 0.64). En pacientes mayores de 30 años sometidas a FIV, los resultados tendieron a favorecer la combinación de rFSH y rLH en la tasa de embarazo clínico por paciente (RR = 4.48; IC 95%: 1.15 a 17.46) y en la tasa de nacidos vivos por ciclo iniciado (RR = 1.69; IC 95%: 1.96 a 2.71). En mujeres menores de 30 años sometidas a FIV, la combinación de rFSH y rLH fue superior a la administración de hMG solamente en el número de ovocitos recuperados (DM = 3.70, IC 95% 3.27 a 4.13) e inferior a la hMG en el número de embriones de alta calidad (DM = -0.60, IC 95%: -0.91 a -0.29).

En pacientes mayores de 30 años sometidas a FIV, los resultados tendieron a favorecer la combinación de rFSH y rLH en la tasa de embarazo clínico por paciente y en la tasa de nacidos vivos por ciclo iniciado.

8



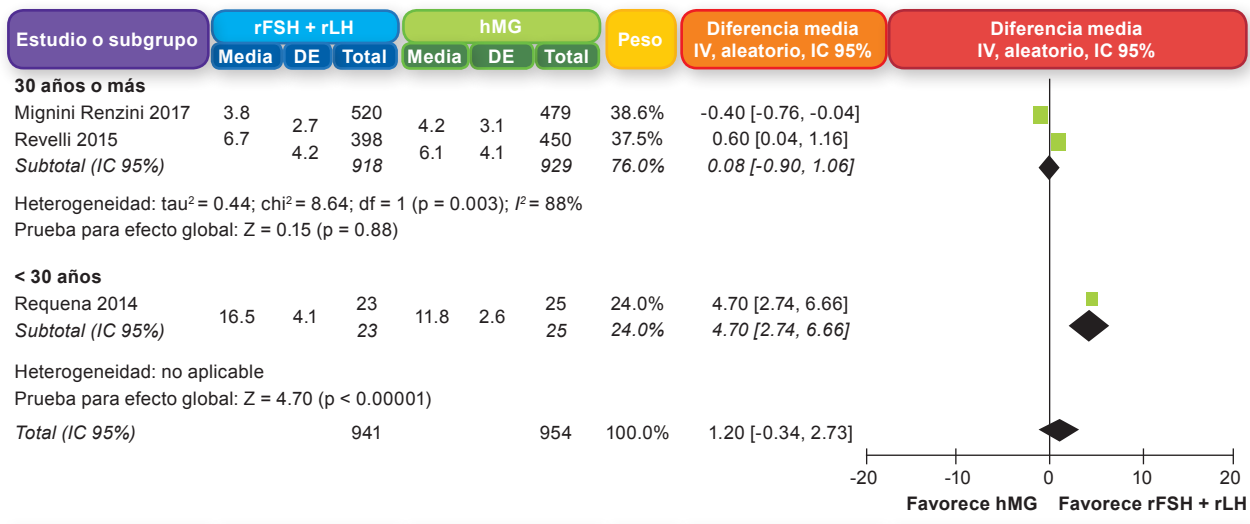
Heterogeneidad: $\chi^2 = 2.49$, $df = 2$ (p = 0.29); $I^2 = 20\%$

Prueba para efectos globales: Z = 3.28 (p = 0.001)

Prueba para diferencias en los subgrupos: $\chi^2 = 2.41$, $df = 2$ (p = 0.30); $I^2 = 16.9\%$

Figura 1. Análisis de subgrupos de la tasa de embarazo clínico por paciente por TRA en los ensayos controlados y aleatorizados.

IIU, inseminación intrauterina; FIV, fertilización *in vitro*; TRA, técnicas de reproducción asistida; rFSH, hormona foliculoestimulante recombinante; rLH, hormona luteinizante recombinante; hMG, gonadotropina menopáusica humana; IC 95%, intervalo de confianza del 95%.



Heterogeneidad: tau² = 1.55; chi² = 31.16; df = 2 (p < 0.00001); I² = 94%

Prueba para efecto global: Z = 1.53 (p = 0.13)

Prueba para las diferencias entre subgrupos: chi² = 17.09; df = 1 (p < 0.0001); I² = 94.1%

Figura 2. Análisis de subgrupos del número de ovocitos recuperados por edad en estudios de cohortes.

rFSH, hormona foliculoestimulante recombinante; rLH, hormona luteinizante recombinante; hMG, gonadotropina menopáusica humana; IC 95%, intervalo de confianza del 95%; DE, desviación estándar.

Discusión y conclusión

La presente reseña sistemática y metanálisis incluyó 9 estudios, con un total de 2767 pacientes, que compararon el protocolo que combinó rFSH con rLH frente al que suministró hMG solamente para la EOC en las TRA.

Recuerdan los autores, que el aumento de la edad podría afectar negativamente la actividad de la LH, con disminución de la función ovárica y reproductiva. Además, el tipo de TRA difirió entre los estudios incluidos, lo que también puede tener influencia sobre los resultados relevantes, como la tasa de embarazo clínico y las tasas de nacidos vivos.

Por ello, realizaron un análisis de subgrupos, tanto por edad como por tipo de TRA. Cuando se efectuó una IIU en pacientes mayores de 30 años, el protocolo que combinó rFSH con rLH fue superior al protocolo que administró hMG solamente, tanto en la tasa de embarazo por paciente como en el grosor endometrial. Los resultados de los estudios de FIV en pacientes mayores de 30 años tendieron a favorecer el protocolo combinado con rFSH y rLH en la tasa de embarazo clínico por paciente y la tasa de nacidos vivos por ciclo iniciado. Los estudios previos demostraron que la actividad de la LH en las mujeres mayores de 30 años disminuye, mientras que el aporte suplementario de LH mejoró la función ovárica, por lo que este hecho podría explicar la mejoría en las tasas de embarazo clínico y de grosor endometrial en este grupo etario. En este metanálisis, ningún estudio con pacientes mayores de 30 años informó el número de embriones de alta calidad. En mujeres menores de 30 años sometidas a FIV, la combinación de rFSH y rLH fue superior a la monoterapia con hMG en cuanto al número de ovocitos recuperados, e inferior a la hMG en el número de embriones de alta calidad. Diversas investigaciones indicaron que la actividad similar a la LH de la hCG fue la causante de los efectos positivos sobre el desarrollo embrionario y contribuyó a la superioridad del protocolo hMG en el número de embriones de alta calidad. En esta reseña no se informaron otros resultados en pacientes sometidas a FIV con una edad promedio inferior a 30 años, y tampoco se encontró ningún estudio sobre la IIU en mujeres menores de 30 años. Tampoco se encontró significación estadística en el número de embriones transferidos.

Se señalan diversas limitaciones de esta investigación. En primer lugar, el número de estudios incluidos fue relativamente pequeño y solo uno reclutó pacientes con una edad promedio inferior a 30 años, lo que limita la generalización de los hallazgos. En segundo lugar, la definición y

El aumento de la edad podría afectar negativamente la actividad de la LH, con disminución de la función ovárica y reproductiva.

presentación de los resultados en los estudios incluidos estaba incompleta. El análisis se realizó con los criterios de valoración que utilizaron la misma definición. En tercer lugar, la mayoría de los trabajos incluidos se llevaron a cabo en Europa.

Según los autores, esta reseña resume de forma exhaustiva los datos publicados sobre el tema, pero se encontraron pocos estudios relevantes y los resultados variaron ampliamente. Por ello, consideran que es necesaria la realización de ensayos controlados y aleatorizados de alta calidad y estudios de observación con muestras de gran tamaño. Las pruebas existentes son insuficientes para distinguir la eficacia de los dos protocolos. Además, esta investigación demostró que la edad y el tipo de TRA pueden influir en la EOC.

En conclusión, la reseña sistemática demostró que el protocolo que combina rFSH con rLH puede tener mayor eficacia que el protocolo con hMG solamente en la EOC. Sin embargo, si se considera que se incluyó a un número limitado de estudios, los datos disponibles no permiten establecer conclusiones definitivas. Es necesaria la realización de más ensayos bien diseñados para confirmar estos hallazgos y determinar si son generalizables a pacientes menores de 30 años. Los resultados de esta investigación podrían proporcionar algunas referencias para la selección de protocolos para pacientes en un rango de edad específico, sometidas a TRA en la práctica clínica.

Parámetros para Evaluar la Necesidad de Suplementar la Hormona Luteinizante



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **LH Supplementation in Ovarian Stimulation for IVF: The Individual, LH Deficient, Patient Perspective**

de **Kol S**

integrante de **Elisha Hospita, Haifa, Israel**

El artículo original, compuesto por 5 páginas, fue editado por **Gynecologic and Obstetric Investigation** 85(4): 307-311, 2020

Introducción

El ciclo ovulatorio natural está regulado por la hormona foliculoestimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH). Estas hormonas también se utilizan para estimular los ovarios de manera artificial en procedimientos de fertilización *in vitro* (FIV). En la actualidad se cuestiona si el aporte suplementario de LH exógena para la estimulación ovárica es beneficioso en todas las pacientes, y las investigaciones muestran resultados incongruentes. Esto se debería principalmente al diseño de los estudios. El aporte suplementario de LH se recomienda para:

- Mujeres adultas mayores.
- Aquellas que tienen supresión excesiva de LH.
- Pacientes con hiporrespuesta a la estimulación ovárica.

El objetivo de la presente revisión fue analizar parámetros individuales de la paciente que pueden sugerir la necesidad suplementar con LH, independientemente de su edad o de su desempeño en ciclos anteriores.

Lecciones del estudio de búsqueda de dosis de ganirelix

El estudio de búsqueda de dosis de ganirelix fue realizado hace más de 20 años y proporcionó información muy valiosa sobre la recuperación del nivel de LH a las 24 horas de la primera inyección de antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). Se observó que los seis grupos de dosis de ganirelix investigados provocaron similar supresión de LH a las 8 horas de la primera inyección. Veinticuatro horas después de administrar ganirelix, se observó que el nivel de LH se recuperó completamente en los grupos de dosis baja, no así en los de dosis altas. Más del 50% de la recuperación de LH después de la primera dosis de ganirelix sería el umbral entre las dosis altas y bajas usadas. El equilibrio entre todas las variables analizadas se habría logrado con 0.25 mg de ganirelix y, por lo tanto, esa fue la dosis elegida.

La magnitud de la caída de la LH durante el tratamiento antagonista estaría asociada con tasas de embarazo bajas. Es por esto que las mujeres con supresión profunda de producción de LH no logran quedar embarazadas, independientemente de la dosis de antagonista administrada. El cambio de la LH sería más importante que su concentración aplicada en un momento dado. No todas las pacientes responderían de la misma forma a una dosis determinada de antagonista de la GnRH, algunas muestran hiporrespuesta, mientras que otras presentan hiperrespuesta. Según diversos estudios, la adición de LH podría ser beneficiosa para asegurar buenos resultados reproductivos. Las pacientes con hiperrespuesta al antagonista de la GnRH serían aquellas en las que no se observa recuperación del nivel de LH a las 24 horas de la primera dosis. Esto permitiría valorar la respuesta de la hipófisis al antagonista de la GnRH. Se ha informado que la respuesta inmediata a todas las dosis de antagonista de la GnRH sería la caída del nivel de LH, cuya magnitud sería similar, independientemente de la dosis utilizada. Sin embargo, se observan diferencias individuales en la recuperación del nivel de LH a las 24 horas. Esto podría ser útil para distinguir qué paciente necesita o no aporte suplementario con LH durante la estimulación ovárica.

Hiperrespuesta al antagonista de la GnRH

Se desconoce la prevalencia de hiperrespuesta al antagonista de la GnRH en pacientes sometidas a FIV. Según un estudio que incluyó 50 mujeres que recibieron tratamiento de FIV, el 26.1% (n = 12) fueron catalogadas como hiperrespondedoras al antagonista de la GnRH. En este grupo de pacientes, el promedio del nivel de LH después de la primera dosis de antagonista de la GnRH fue 37% del nivel de LH 24 horas antes. La administración de LH exógena en pacientes hiperrespondedoras al antagonista de la GnRH se habría asociado con un incremento del estradiol por ovocito recuperado y resultados clínicos comparables a los de las mujeres con respuesta “normal” al antagonista de la GnRH. Los resultados de este estudio también destacan que las pacientes con niveles elevados de LH antes de la primera dosis de antagonista pueden tener una disminución abrupta de la LH 24 horas después (hiperrespuesta al antagonista de la GnRH).

Niveles de LH durante la estimulación ovárica

La susceptibilidad de la hipófisis al antagonista de la GnRH tendría una relación directa con el nivel de LH antes de la primera dosis. Por lo tanto, durante la estimulación ovárica es necesario prestar atención a los cambios en los niveles de LH:

- Según algunos estudios, la respuesta considerada “normal” tras cinco días de estimulación con gonadotrofinas sería una caída en el nivel de LH. No obstante, en la práctica clínica esto solo se observaría en el 37% de las pacientes.
- Antes de inyectar la primera dosis de antagonista de la GnRH, sería importante individualizar a aquellas cuyos niveles de LH aumentan durante la primera mitad de la fase folicular. Esto se asociaría con un marcado descenso en el nivel de LH inmediatamente después de la primera dosis de antagonista, falta de recuperación de la LH a las 24 horas, y la necesidad de aporte suplementario con LH exógena.
- En un estudio que analizó la frecuencia de esta dinámica anormal de la LH en pacientes sometidas a FIV, se observó que ni la disminución ni el incremento de los niveles de LH en el quinto día después de comenzar la terapia con antagonista de la GnRH alteraban el resultado de la técnica de reproducción asistida. La secreción hipofisaria de LH durante la estimulación ovárica estaría regulada por el estradiol y el factor de atenuación de la oleada de gonadotropina ovárica (*ovarian gonadotrophin surge attenuating factor* [GnSAF]). Esto podría verse alterado por una respuesta ovárica excesiva o una disminución en la respuesta ovárica.
- Según un estudio, el aumento del nivel de LH podría indicar respuesta ovárica excesiva o disminuida. La medición de rutina de LH no reflejaría necesariamente la bioactividad residual de esta hormona. El autor del presente informe sugiere que cada centro de reproducción asistida verifique la reproducibilidad de su método de medición de la LH.

Conclusión

En la población de pacientes “modelo”, cerca del 25% de las pacientes tendrían hiperrespuesta al antagonista de la GnRH, y en estas podría ser beneficioso suplementar la LH. En la población de pacientes del “mundo real”, el 33% mostraría niveles elevados de LH durante la estimulación ovárica, antes de la primera dosis de antagonista de la GnRH, y tendrían riesgo de hiperrespuesta al antagonista; por lo tanto, podría ser beneficiosa el aporte suplementario con LH. Este último grupo poblacional incluiría principalmente mujeres con hiperrespuesta e hiporrespuesta a la gonadotropina.

La Utilidad del Índice de Sensibilidad Ovárica en los Resultados de la Fertilización *In Vitro*



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **The Ovarian Sensitivity Index (OSI) Significantly Correlates with Ovarian Reserve Biomarkers, Is more Predictive of Clinical Pregnancy than the Total Number of Oocytes, and Is Consistent in Consecutive IVF Cycles**

de Revelli A, Gennarelli G, Benedetto C y colaboradores

integrantes de University of Torino, Turín, Italia

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por **Journal of Clinical Medicine** 9(6):1-8, Jun 2020

Introducción

El resultado de la fertilización *in vitro* (FIV) estaría condicionado principalmente por la respuesta ovárica a la estimulación ovárica controlada (EOC). Según algunos estudios, la eficacia de la FIV dependería del número de ovocitos recuperados tras la estimulación ovárica. El potencial completo del ovario se expresaría únicamente cuando se administra una dosis máxima de gonadotrofinas, pero esto puede tener efectos adversos graves (principalmente, el síndrome de hiperestimulación ovárica). Por lo tanto, en cada paciente es necesario individualizar el tipo y la dosis de fármacos para la estimulación ovárica. Para esto se utilizan biomarcadores clínicos, endocrinos y relacionados con la ecografía para pronosticar la respuesta ovárica.

No obstante, ningún marcador habría demostrado ser suficientemente confiable para predecir el embarazo clínico. Además, la sensibilidad ovárica a las gonadotrofinas exógenas puede diferir según factores intrínsecos. El número total de ovocitos recuperados por sí solo no sería suficiente para pronosticar resultados positivos de la FIV. La respuesta de los ovocitos a la estimulación hormonal podría proporcionar información importante sobre los resultados de la FIV. El Índice de Sensibilidad Ovárica (ISO) es un marcador del potencial ovárico que permitiría estimar la sensibilidad ovárica a las gonadotrofinas exógenas y ajustar de manera individual y personalizada el régimen de EOC en los ciclos de FIV posteriores, después de la primera estimulación.

El objetivo del presente estudio fue analizar si el ISO se correlaciona con otros biomarcadores de respuesta ovárica, si es un predictor independiente del embarazo clínico, si predice el embarazo clínico de manera comparable al número de ovocitos recuperados, y si es congruente en los ciclos repetidos de EOC de la misma paciente.

Métodos

El presente estudio retrospectivo fue realizado en Italia. Se incluyeron 1612 mujeres sometidas a 3353 ciclos de FIV, en los que se completó una EOC con gonadotrofinas más un análogo de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH) y se recuperaron los ovocitos. Un subgrupo de 209 pacientes se sometieron a 2 ciclos consecutivos en los que el régimen de EOC se cambió de protocolo largo de agonista de la GnRH a un protocolo de antagonista de la GnRH (o viceversa); estas participantes se sometieron a 418 ciclos, 226 con el protocolo largo de agonistas de la GnRH y 192 con el protocolo de antagonistas de la GnRH.

El protocolo largo de agonistas de la GnRH (n = 2299 ciclos) se logró mediante busserelina vía nasal, desde la fase lútea media del ciclo anterior para la supresión funcional de la hipófisis. En el protocolo de antagonistas de la GnRH (n = 1054 ciclos) se administró un régimen fijo de antagonista desde el día 5 de estimulación. Se administró hormona foliculoestimulante recombinante (rFSH) o gonadotrofina menopáusica humana (hMG) para estimular el crecimiento folicular múltiple. La dosis inicial de gonadotrofina se individualizó según la edad, el índice de masa corporal (IMC), los niveles de la hormona anti-mülleriana (AMH) y el recuento de folículos antrales

La sensibilidad ovárica a las gonadotrofinas exógenas puede diferir según factores intrínsecos.

Se evaluó si el ISO podría ser un predictor de embarazo clínico independiente de la edad, el IMC, la AMH y el RFA.

(RFA), y posteriormente se ajustó desde el día 5 al 7 de estimulación de acuerdo con la respuesta ovárica valorada mediante ecografía transvaginal (E-TV) más la medición de estradiol (E2) sérico. Luego, el crecimiento folicular fue monitorizado por E-TV más E2 sérico cada 2 a 3 días. Cuando el folículo principal alcanzó un diámetro de 17 a 18 mm y los niveles de E2 circulantes fueron apropiados, la ovulación se desencadenó mediante inyección de 10 000 UI de gonadotropina coriónica humana (hCG). La recolección de ovocitos se realizó aproximadamente 36 h después de la inyección de hCG. Los ovocitos se recuperaron inmediatamente de los complejos cúmulo-ovocito, y luego los ovocitos maduros en metafase II (MII) fueron inseminados mediante FIV o inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI, por su sigla en inglés). Se transfirieron uno o dos embriones en el útero después de 2 a 5 días de cultivo *in vitro*. Para el soporte lúteo se administró progesterona intravaginal. El embarazo se evaluó mediante hCG en sangre 14 días después de la transferencia embrionaria (TE), y se confirmó cuando se visualizó al menos un saco gestacional en la E-TV después de dos semanas más (embarazo clínico). En cada paciente, así como en cada ciclo, se analizó la edad, el IMC, el RFA, la AMH, el tipo de régimen de EOC, la dosis total y diaria de gonadotropinas, el número de ovocitos recuperados, el número de ovocitos maduros (MII), la tasa de fertilización, la tasa de embarazo/TE y la tasa de embarazo clínico/TE. El ISO se calculó con la siguiente fórmula: (número de ovocitos recuperados/dosis total de gonadotropina) × 1000. Se evaluó si el ISO podría ser un predictor de embarazo clínico independiente de la edad, el IMC, la AMH y el RFA.

Resultados

Considerando todos los ciclos, el promedio de ISO fue de 2.6 ± 2.2 (intervalo 0.2-17.1). El ISO se asoció de manera inversamente significativa con la edad y el IMC, y de forma positivamente significativa con la AMH y el RFC. Todas las variables analizadas se correlacionaron de forma independiente con el ISO. Se observó que la distribución general del ISO estuvo sesgada hacia valores más bajos, pero después de la transformación logarítmica se volvió normal, siguiendo una curva gaussiana. Los ciclos se subdividieron en tres subgrupos de acuerdo con el cuartil de la distribución del ISO: ISO < 0.17 (ISO bajo; n = 623); ISO 0.17 a 1.59 (ISO intermedio; n = 1846), e ISO > 0.59 (ISO alto, n = 884). El ISO alto se asoció con tasas de embarazo y de embarazo clínico significativamente más altas, mientras que el promedio de edad de este subgrupo no difirió significativamente de la de los otros 2 subgrupos. Los ciclos se subdividieron en 3 grupos según el número total de ovocitos recuperados: ciclos con menos de 6 ovocitos (recuperación escasa); ciclos con 6 a 13 ovocitos (recuperación normal), y ciclos con más de 13 ovocitos (recuperación alta). El subgrupo de recuperación de ovocitos se relacionó significativamente con la tasa de embarazo clínico/TE ($p < 0.002$), pero el cuartil ISO demostró mayor correlación con la tasa de embarazo clínico/TE ($p < 0.0001$). El ISO se correlacionó positivamente con el embarazo clínico, independientemente de la edad, el IMC, el RFA y la AMH.

Tabla 1. Relación entre el Índice de Sensibilidad Ovárica (ISO), la tasa de embarazo y la tasa de embarazo clínico. La tasa de embarazo y la tasa de embarazo clínico fueron significativamente más altas ($p < 0.0001$) en ciclos con ISO alto (> 75° cuartil) que en ciclos con ISO bajo (< 25° cuartil) o intermedio (25° a 75° cuartiles), a pesar del promedio de edad comparable de las pacientes.

	Tasa de embarazo (%)	Tasa de embarazo clínico (%)	Edad (años)
ISO < 25° cuartil (ISO bajo; n = 423)	26	18.6	40.8
ISO 25° a 75° cuartiles (ISO intermedio; n = 1646)	37	30.9	39.1
ISO > 75° cuartil (ISO alto; n = 676)	54*	46.6*	38.2

* $p < 0.0001$ frente a otros cuartiles.

En las 209 pacientes que se sometieron a ciclos consecutivos que cambiaron el régimen de EOC, se observó que el ISO fue similar al comparar 226 ciclos con el agonista de GnRH y 192 ciclos con el antagonista de GnRH (3.7 frente a 3.9, respectivamente, $p = 0.44$). Al analizar la

diferencia en el ISO en cada paciente individual después de los 2 regímenes de ECO, se observó que en el 82% de las mujeres (n = 138) la variación del ISO fue notablemente baja (± 1.5). El 18% de las pacientes (n = 30) tuvo una diferencia en el ISO > 1.5 entre un protocolo de EOC y el otro, la mitad de estas tenía un ISO más alto con el régimen de agonista de GnRH, las otras con el de antagonista de GnRH. El tipo de protocolo EOC no lo afectó significativamente el ISO entre ciclos.

Tabla 2. Análisis multivariado de las variables asociadas con el embarazo clínico. Se presentan los *odds ratio* (OR) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

	OR	IC 95%
Edad	0.943	0.913 a 0.975
IMC	0.973	0.935 a 1.012
AMH	0.940	0.890 a 0.993
RFA	1.029	1.011 a 1.046
ISO	1.078	1.035 a 1.121

IMC, índice de masa corporal; AMH, hormona anti-mülleriana; RFA, recuento de folículos antrales; ISO, Índice de Sensibilidad Ovárica.

Discusión y conclusión

Para predecir cuántos ovocitos se recuperarán, la dosis de gonadotrofinas utilizada para la EOC se debe ajustar sobre la base de biomarcadores de la capacidad de respuesta ovárica, de forma individual o combinada en modelos más complejos. El número de ovocitos recuperados puede verse afectado por factores intrínsecos y extrínsecos. El crecimiento folicular estaría regulado de manera compleja. Esto determina que el número de ovocitos recuperados no siempre refleje la verdadera sensibilidad ovárica a las gonadotrofinas. El ISO vincularía el número de ovocitos recuperados con el grado de estimulación hormonal, expresando cuántas unidades de gonadotrofinas exógenas se necesitan para obtener cada ovocito. Los autores de un estudio concluyeron que el ISO podría usarse de manera eficaz para estratificar a las pacientes sometidas a FIV en aquellas con respuesta deficiente, normal o alta a las gonadotrofinas. La probabilidad de embarazo clínico estaría directamente relacionada con el número absoluto de ovocitos recuperados y el ISO. También se ha informado que el estímulo elevado de las gonadotrofinas podría tener efectos perjudiciales sobre la calidad de los ovocitos. En el presente estudio se observó que el ISO se asoció significativamente con los biomarcadores de la capacidad de respuesta ovárica. Además, el ISO alto se vinculó con una tasa de embarazo y una tasa de embarazo clínico significativamente más altas, de manera independiente de la edad. La tasa de embarazo clínico también se correlacionó significativamente con el rendimiento total de ovocitos, pero la asociación con el ISO fue más fuerte. Los resultados del presente estudio sugieren que el ISO reflejaría la capacidad de respuesta ovárica y, hasta cierto punto, la tasa de embarazo clínico, mejor que el número de ovocitos recuperados en sí. Además, el ISO sería un predictor independiente de eficacia de la FIV. El ISO fue significativamente coherente en el 82% de las pacientes sometidas a ciclos repetidos de FIV, en los que se utilizaron 2 tipos diferentes de régimen de EOC. El ISO dependería de la paciente y no del protocolo de EOC. El ISO podría aumentar la precisión de los logaritmos utilizados para calcular la dosis ideal de gonadotrofinas para EOC. Según una investigación reciente, el ISO sería uno de los marcadores más importantes para predecir el resultado de la FIV. El ISO debería incorporarse en los modelos de predicción de los resultados de la FIV, ya que se asociaría de manera significativa con los principales biomarcadores de reserva ovárica, sería un predictor independiente de embarazo clínico, tendría una correlación más significativa con el embarazo clínico que con el número de ovocitos recuperados, y sería significativamente coherente, incluso cuando se cambia el protocolo de EOC.

El ISO podría ser usado para predecir la respuesta ovárica y estimar la probabilidad de embarazo clínico.

Resultados de la Estimulación Dual en Pacientes con Baja Respuesta Ovárica Inesperada



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Dual Stimulation in Unexpected Poor Responder POSEIDON Classification Group 1, sub-group 2a: A Cross-sectional Study**

de Eftekhar M, Mohammadi B, Kani P, Mortazavi Lahijani M

integrantes de **Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Irán**

El artículo original, compuesto por 6 páginas, fue editado por **International Journal of Reproductive Biomedicine** 18(6):465-470, Jun 2020

Introducción

Uno de los desafíos más importantes en mujeres sometidas a fertilización *in vitro* (FIV) es la baja respuesta ovárica (BRO); según estimaciones recientes, los índices de BRO son de 9% a 24%. Si bien se han propuesto diversas alternativas, el abordaje de pacientes pobre respondedora sigue siendo tema de debate y no existe consenso acerca del mejor protocolo para implementar en cada subgrupo de mujeres en los ciclos de reproducción asistida. La BRO inesperada hace referencia al subgrupo de pacientes de menos de 35 años, con reserva ovárica normal y escasa respuesta ovárica en el contexto de la hiperestimulación ovárica (HEO) controlada, con recuperación de un número bajo de ovocitos.

La nueva clasificación POSEIDON (*Patient-oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number*) se creó con la finalidad de reducir la heterogeneidad entre los distintos grupos de pacientes pobres respondedoras. Esta clasificación hace distinción entre las pacientes con respuesta inesperadamente baja a la estimulación exógena (reserva ovárica buena) y aquellas con respuesta invariablemente baja (pacientes con reserva ovárica escasa). Esta clasificación tiene en cuenta la edad, los biomarcadores ováricos (recuento de folículos antrales [RFA] y los niveles de hormona anti-mülleriana [HAM]) y la respuesta ovárica previa. Según esta clasificación, las pacientes del grupo 1, subgrupo 2a, son mujeres de menos de 35 años, con parámetros de reserva ovárica adecuada antes de la estimulación (RFA > 5, HAM > 1.2 ng/ml, ovocitos < 4), pero con respuesta ovárica inesperadamente baja o subóptima.

El incremento de la dosis de hormona foliculoestimulante (FSH) y los suplementos con hormona luteinizante recombinante o dehidroepiandrosterona antes de la HEO controlada, son algunas de las estrategias propuestas para el tratamiento de la BRO. Las pacientes con reserva ovárica baja, en los grupos 3 y 4 de la clasificación POSEIDON, requieren intervenciones especiales.

Los mecanismos fisiopatogénicos involucrados en la BRO, luego de la estimulación con gonadotropinas, todavía no se conocen; sin embargo, se ha sugerido la participación de factores genéticos, como los polimorfismos en los genes de gonadotropinas y sus receptores, y ambientales. La estimulación dual combina la estimulación convencional en la fase folicular y la estimulación en la fase lútea en el mismo ciclo ovárico; en las pacientes infértiles, la estimulación ovárica en la fase lútea sería un protocolo posible.

Los niveles altos de progesterona en la fase lútea evitan la aparición prematura de hormona luteinizante, un fenómeno asociado con efectos favorables en pacientes pobre respondedora. En este contexto, el objetivo del presente estudio fue realizar doble estimulación en el mismo ciclo ovárico en pacientes con BRO inesperada, pertenecientes al grupo 1, subgrupo 2a, de la clasificación POSEIDON, y comparar los resultados de la reproducción asistida entre la estimulación ovárica en la fase lútea y la estimulación ovárica en la fase folicular.

La nueva clasificación POSEIDON se creó con la finalidad de reducir la heterogeneidad entre los distintos grupos de mujeres con BRO.

Pacientes y métodos

Para el presente estudio transversal se revisaron las historias clínicas de pacientes tratadas por infertilidad en el *Yazd Reproductive Sciences Institute*, Yazd, Irán, entre abril y septiembre de 2019. Se incluyeron todas las mujeres de menos de 35 años con indicadores de buena reserva ovárica antes de la estimulación ovárica (RFA > 5 y niveles de HAM > 1.2 ng/ml). Se excluyeron las pacientes con endometriosis grave, hidrosalpinx o antecedentes de trastornos endocrinológicos, con excepción del síndrome de ovarios poliquísticos. Todas las pacientes fueron tratadas con FSH recombinante, 150 UI, por vía subcutánea en la fase folicular. Después de 5 días comenzó a realizarse ultrasonido vaginal de manera seriada; cuando se detectaron folículos maduros, de 14 mm o más, se administró cetorelix, un antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), en dosis de 0.25 mg por día por vía subcutánea. Cuando se observaron dos folículos como mínimo de 17 mm se administró 0.2 mg de triptorelina por vía subcutánea. A las 36 horas se realizó la extracción transvaginal de ovocitos, bajo sedación. Al segundo día de la punción ovárica se analizaron las características morfológicas de todos los embriones; se efectuó FIV o inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI, por su sigla en inglés).

Cuando se recuperaron menos de 4 ovocitos se inició la estimulación ovárica en la fase lútea con 300 UI de gonadotropina menopáusica humana (hMG) en el primer día de la recuperación; los embriones fueron vitrificados. Se efectuó ultrasonido transvaginal seriado con la finalidad de conocer la respuesta ovárica. El tratamiento con antagonista de GnRH (0.25 mg por día) comenzó cuando los folículos dominantes tuvieron 14 mm de diámetro; el tratamiento se mantuvo hasta el día de la inyección de gonadotropina coriónica humana (hCG). Cuando se observaron al menos dos folículos de 17 mm de diámetro, se administraron 10 000 UI de hCG; 34 a 36 horas más tarde se llevó a cabo la recuperación de ovocitos. Se efectuó FIV o ICSI convencional, de manera similar al protocolo convencional con antagonista de la GnRH; todos los embriones fueron criopreservados por vitrificación. Se compararon el número de ovocitos recuperados, el número de embriones obtenidos y los índices de fertilización entre las dos fases. Las comparaciones se realizaron con pruebas de la *t* de Student o de chi cuadrado, según el caso. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

Diez pacientes reunieron los criterios de inclusión para el presente estudio. El número de ovocitos recuperados, de ovocitos maduros y de embriones fue significativamente más alto en la fase lútea, en comparación con la fase folicular ($p = 0.004$, $p = 0.016$ y $p = 0.013$, respectivamente). La calidad de los embriones obtenidos después de la estimulación en la fase folicular o la fase lútea fue similar ($p = 1.000$; Tabla 1).

Tabla 1. Comparación de los resultados de la reproducción asistida entre los dos grupos de estudio.

Variables	Ciclo folicular	Ciclo lúteo	Valor de p
Ovocitos recuperados*	1.9 ± 1.10	9.22 ± 6.81	0.004
Ovocitos maduros*	1.70 ± 0.82	7.87 ± 5.02	0.016
Embriones*	1.33 ± 0.51	4.85 ± 2.85	0.013
Calidad de los embriones**			
A	33.3	28.6	1.000
B	66.7	71.4	
Índice de maduración**	94.17	78.12	0.038
Índice de escisión**	88	100	0.30
Índice de fertilización**	90.48	53.75	0.009
Duración del ciclo en días*	10.70 ± 3.16	8.50 ± 3.53	0.16
Dosis de gonadotropina*	639.83 ± 202.33	1131 ± 357.77	0.070
Niveles de estradiol el día de la estimulación (pg/ml)*	572.50 ± 533	1884.90 ± 1668	0.029

*Los datos se expresan como promedio ± desviación estándar, analizados con prueba de la *t* de Student; **los datos se presentan como %, analizados con prueba de chi cuadrado.

Discusión

En el contexto de la reproducción asistida, el abordaje de pacientes pobre respondedora es complejo. El objetivo del presente estudio fue determinar la eficacia de la doble estimulación en el mismo ciclo, en pacientes con BRO inesperada, grupo 1, subgrupo 2b, de la clasificación POSEIDON, y comparar los resultados de la reproducción asistida con estimulación ovárica en la fase lútea o la fase folicular.

En el presente estudio piloto se tuvo por finalidad conocer si la doble estimulación es eficaz para el tratamiento de pacientes pobre respondedora, grupo 1, subgrupo 2a; se comprobaron índices más altos de ovocitos recuperados y de embriones en la fase lútea, en comparación con la fase folicular.

En un estudio previo se aplicó estimulación ovárica leve en 38 pacientes, con hMG y letrozol después de la primera recuperación de ovocitos. Cuando se observaron ovocitos maduros se llevó a cabo la segunda recuperación de ovocitos. La doble estimulación ovárica en el mismo ciclo menstrual se asoció con más probabilidades de buena respuesta (según los criterios de Bolonia), en términos de la recuperación de ovocitos. Los autores del estudio concluyeron que la estimulación de la fase lútea podría vincularse con un número más alto de ovocitos recuperados, en el corto plazo.

La presente investigación fue la primera en comparar la estimulación folicular y lútea en un ciclo de estimulación ovárica en pacientes pobre respondedora inesperada; a diferencia de otros estudios, en el protocolo aplicado en esta ocasión, la estimulación ovárica se inició el día de la primera recuperación de ovocitos. Se demostró que el inicio más temprano de la estimulación ovárica en la fase lútea no afecta de manera negativa los resultados de la estimulación ovárica; el protocolo se asoció con menor duración de la estimulación y de la internación.

Ha surgido preocupación por el posible aumento del índice de aneuploidía en los embriones obtenidos durante la fase lútea. En un estudio se compararon los índices de formación de blastocitos euploides en la fase folicular, respecto de la fase lútea, en el mismo ciclo menstrual, en pacientes con reserva ovárica reducida. No se observaron diferencias significativas en el número de ovocitos recuperados, ovocitos en metafase II, blastocitos biopsiados por ciclo de estimulación y el índice de blastocitos euploides entre la fase folicular, respecto de la fase lútea. En otra investigación, el protocolo de doble estimulación aumentó significativamente el número de ovocitos recuperados y de ovocitos maduros, pero no se observaron diferencias significativas en los índices de fertilización y de blastocitos.

Conclusión

La doble estimulación se asocia con beneficios importantes en pacientes pobre respondedora no esperada. La acumulación de ovocitos en un único ciclo de estimulación es la principal ventaja del protocolo descrito en la presente ocasión; este protocolo también podría asociarse con la obtención de un número más alto de embriones para estudio genético, con lo cual se logran mejores resultados clínicos.

Los autores del estudio concluyeron que la estimulación de la fase lútea podría vincularse con un número más alto de ovocitos recuperados, en el corto plazo.

Espesor Endometrial y Resultados de la Inseminación Intrauterina



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Association between Endometrial Thickness and Neonatal Outcomes in Intrauterine Insemination Cycles: a Retrospective Analysis of 1,016 Live-born Singletons**

de Huang J, Lin J, Kuang Y y colaboradores

integrantes de Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China

El artículo original, compuesto por 9 páginas, fue editado por **Reproductive Biology and Endocrinology** 18(1):1-9, May 2020

Introducción y objetivos

Se ha informado una tasa de embarazos clínicos de entre 5% y 20% para la inseminación intrauterina (IIU) aplicada como tratamiento de la infertilidad. Los recién nacidos (RN) de embarazos con feto único producto de IIU, presentan mayor riesgo de complicaciones perinatales, tales como prematuridad (RNPT), bajo peso al nacer (BPN) y bajo peso para la edad gestacional (BPEG), en comparación con los niños nacidos de embarazos espontáneos. Los expertos no han llegado todavía a un acuerdo sobre si los resultados adversos se asocian con la IIU en sí, o si son responsables características parentales intrínsecas relacionadas con la infertilidad. El conocimiento de la contribución relativa de los diversos factores de riesgo sería esencial para afirmar la seguridad de un tratamiento de reproducción asistida.

El adecuado desarrollo del endometrio es de importancia clave para el desarrollo temprano del embrión, para su implantación, para la placentación y para el crecimiento fetal. El indicador de receptividad endometrial más utilizado es la medición del espesor endometrial mediante ecografía transvaginal (E-TV). Un endometrio adelgazado se asocia con menor probabilidad de lograr un embarazo exitoso, tanto con transferencia de embriones frescos como congelados. Datos recientes sugieren que el endometrio adelgazado se vincula, además, con menor peso de nacimiento en los niños nacidos de fecundación in vitro (FIV) por inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI, por su sigla en inglés).

El estado hormonal suprafisiológico que requiere la ICSI causa un endometrio subóptimo. En contraste, la estimulación ovárica es más leve en la IIU, con menor producción de estradiol. Los autores especulan que un estudio de resultados perinatales después de una IIU puede ser más apropiado para investigar la influencia de factores independientes, tales como el espesor endometrial. Dos metanálisis recientes, sin embargo, no han sido concluyentes.

El objetivo del presente estudio fue evaluar en forma integral la asociación entre el espesor endometrial y los resultados neonatales de niños nacidos vivos de embarazos con feto único, producidos en un ciclo de IIU.

Pacientes y métodos

Se trató de un estudio de cohorte retrospectiva, llevado a cabo en un centro de reproducción asistida de un hospital universitario en Shanghai, China. El estudio fue aprobado por el comité institucional de ética y las participantes firmaron un consentimiento informado.

Entre 2008 y 2018 se incorporaron al estudio mujeres infértiles que recibieron ciclos de IIU, con embarazos de feto único, que hubieran concluido con el nacimiento de un RN vivo con edad gestacional (EG) \geq 24 semanas. Las mujeres debían tener, al menos, una trompa de Falopio permeable, y sus parejas masculinas debían mostrar un recuento total de espermatozoides móviles de, al menos, 10 000 000 en cada eyaculación. Se excluyeron las pacientes con anomalías uterinas congénitas (malformaciones uterinas) o adquiridas (adherencias intrauterinas, pólipos endometriales, miomas submucosos, entre otras). Se excluyeron también los ciclos que carecían de datos de seguimiento.

El adecuado desarrollo del endometrio es de importancia clave para el desarrollo temprano del embrión, para su implantación, para la placentación y para el crecimiento fetal.

La estimulación ovárica se inició al tercer día del ciclo menstrual, con la administración oral de letrozol (2.5 mg/día por 5 días). El desarrollo de los folículos ováricos se controló con E-TV y con determinaciones de estradiol y de hormona luteinizante (LH), a partir del día 10 del ciclo. Si el folículo era < 14 mm al día 10, se administraba una inyección diaria de gonadotropina menopáusica humana (hMG). Cuando al menos un folículo maduro alcanzaba un diámetro de 18 mm, con LH plasmática < 15 UI, se inducía la ovulación con 5000 UI de gonadotropina coriónica humana (hCG) y se practicaba la IIU entre 36 y 38 horas después. El procedimiento de IIU se cancelaba si estaban presentes más de 3 folículos dominantes. El espesor endometrial fue medido en milímetros por E-TV, por operadores entrenados. Para este estudio se tomó el valor registrado el día de la estimulación. Después de la inseminación de espermatozoides se indicó a las pacientes reposo en cama. Para la asistencia luteínica se utilizó dihidrogesterona, 10 mg/día por 14 días.

La evolución durante el embarazo se controló por entrevistas telefónicas y por encuestas hasta el parto. Se registraron datos demográficos maternos, características del embarazo, complicaciones, tipo de parto, edad gestacional, datos clínicos neonatales y presencia de enfermedades o de malformaciones en el RN. Las pacientes fueron divididas en 3 grupos, de acuerdo con el espesor endometrial el día de la estimulación: grupo 1 (≤ 7.6 mm), grupo 2 (7.7 a 13.0 mm) y grupo 3 (≥ 13.1 mm).

Las variables principales de resultado fueron las prevalencias de RNPT, de BPN y de BPEG. Se consideró RNPT al menor de 37 semanas de EG. El BPN se definió como < 2500 g, y el BPEG se definió como un peso de nacimiento < percentil 10.

Otras variables de interés fueron el RNPT < 32 semanas de EG, el BPN < 1500 g, el alto peso para la edad gestacional (APEG: > percentil 90), la macrosomía (PN > 4000 g) y la presencia de malformaciones congénitas graves.

Las variables continuas se informaron como medias con desviación estándar (DE) y se compararon con la prueba de Kruskal-Wallis. La normalidad de la variable se estimó con histogramas, con diagramas Q-Q y con la prueba de Shapiro-Wilk. Las variables categóricas se describieron como frecuencias y porcentajes. Las diferencias entre los grupos se evaluaron con la prueba de chi al cuadrado o con la prueba exacta de Fisher.

Tabla 1. Resultados neonatales de acuerdo con el espesor endometrial en el momento de la estimulación.

	≤ 7.6 mm (n = 109)	7.7 a 13.0 mm (n = 798)	≥ 13.1 mm (n = 109)	p
Modo de parto				0.533
Vaginal	48 (44.0)	326 (40.9)	50 (45.9)	
Cesárea	61 (56.0)	472 (59.1)	59 (54.1)	
Sexo				0.493
Femenino	60 (55.0)	395 (49.5)	52 (47.7)	
Masculino	49 (45.0)	403 (50.5)	57 (52.3)	
Edad gestacional (días)	274.3 \pm 8.4	273.3 \pm 11.7	274.5 \pm 9.4	0.503
Prematuro	6 (5.5)	59 (7.4)	5 (4.6)	0.462
Muy prematuro	0 (0)	8 (1.0)	0 (0)	0.530
Peso de nacimiento (g)	3319.8 \pm 499.9	3304.3 \pm 511.6	3323.3 \pm 442.5	0.732
Bajo peso al nacer	7 (6.4)	37 (4.6)	3 (2.8)	0.435
Muy bajo peso al nacer	0 (0)	6 (0.8)	0 (0)	1.000
Macrosomía	6 (5.5)	54 (6.8)	4 (3.7)	0.430
Puntaje Z	0.25 \pm 1.07	0.25 \pm 1.08	0.23 \pm 1.01	0.914
Pequeño para edad gestacional	8 (7.3)	49 (6.1)	5 (4.6)	0.694
Grande para edad gestacional	19 (17.4)	123 (15.4)	13 (11.9)	0.509
Malformaciones graves	4 (3.7)	10 (1.3)	2 (1.8)	0.119

Los datos se presentan como media \pm desviación estándar o número (porcentaje).

Tabla 2. Resultados neonatales (valor bruto y valor ajustado) de acuerdo con el espesor endometrial.

	≤ 7.6 mm frente a 7.7 a 13.0 mm		≥ 13.1 mm frente a 7.7 a 13.0 mm	
	Bruto	Ajustado ^a	Bruto	Ajustado ^a
Parámetros neonatales (DM, IC95%)				
Edad gestacional (días)	1.0 (-1.2, 3.2)	0.7 (-1.5, 3.0)	1.2 (-1.0, 3.4)	1.5 (-0.7, 3.7)
Peso de nacimiento (g)	15.6 (-85.3, 116.5)	16.4 (-86.6, 119.9)	19.0 (-8.19, 119.9)	28.6 (-73.2, 130.3)
Puntaje Z	-0.01 (-0.22, 0.21)	0 (-0.21, 0.22)	-0.02 (-0.23, 0.20)	0 (-0.22, 0.21)
Resultado adverso (OR, IC 95%)				
Prematuridad	0.73 (0.31, 1.73)	0.81 (0.33, 2.01)	0.60 (0.24, 1.54)	0.63 (0.24, 1.65)
Bajo peso al nacer	1.41 (0.61, 3.25)	1.44 (0.58, 3.58)	0.58 (0.18, 1.92)	0.57 (0.17, 1.95)
Macrosomía	0.80 (0.34, 1.91)	0.91 (0.37, 2.25)	0.53 (0.19, 1.48)	0.53 (0.17, 1.95)
BPEG	1.21 (0.56, 2.63)	1.21 (0.53, 2.76)	0.74 (0.29, 1.89)	0.73 (0.28, 1.92)
APEG	1.16 (0.68, 1.97)	1.21 (0.69, 2.11)	0.74 (0.40, 1.37)	0.70 (0.37, 1.34)
Malformaciones graves	3.00 (0.93, 9.74)	3.18 (0.82, 12.28)	1.47 (0.32, 6.81)	1.32 (0.24, 7.13)

^aAjuste por edad parental, IMC parental, número de gestas, número de partos, infertilidad (duración, diagnóstico), número de ciclo, protocolo de estimulación, duración del tratamiento, concentración pico de estradiol, número de espermatozoides móviles, reabsorción fetal (síndrome del gemelo evanescente), complicaciones del embarazo, año de tratamiento.

DM, diferencia de medias; IC 95%, intervalo de confianza del 95%; OR, *odds ratio*; BPEG, bajo peso para la edad gestacional; APEG, alto peso para la edad gestacional.

Se realizaron análisis de regresión lineal univariada y multivariada para estimar la asociación entre el espesor endometrial y los parámetros neonatales, y regresión logística para evaluar el efecto del espesor endometrial sobre la incidencia de eventos neonatales adversos. Los resultados se informan como odds ratio (OR) con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$ en pruebas bilaterales.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 1016 RN vivos provenientes de embarazos con feto único, producidos en un ciclo de IIU. Los RN se distribuyeron en el grupo 1 ($n = 109$, 10.7%), el grupo 2 ($n = 798$, 78.5%) y el grupo 3 ($n = 109$, 10.7%). No se encontraron diferencias significativas entre los 3 grupos en las características basales (edad, índice de masa corporal [IMC], número de partos, duración de la infertilidad, número de intentos de IIU, protocolo de estimulación, complicaciones del embarazo y año de tratamiento).

Las comparaciones entre los 3 grupos no mostraron diferencias significativas en la EG, el peso de nacimiento y el peso de nacimiento relativo al puntaje Z. Los hallazgos no se modificaron después de controlar una variedad de factores de confusión en el análisis multivariado. No se encontraron diferencias entre los grupos en las incidencias de RNPT, BPN y BPEG, como tampoco en la incidencia de APEG, de macrosomía y de malformaciones. La duración de la infertilidad se asoció con un riesgo aumentado de BPEG (OR ajustado = 1.17, IC 95%: 1.03 a 1.32).

Discusión y conclusiones

En este estudio retrospectivo de 1016 RN vivos de embarazos de feto único, los investigadores aportan evidencia de que el espesor endometrial no se asocia con resultados perinatales adversos en ciclos de IIU. Ni el espesor endometrial disminuido (≤ 7.6 mm) en el momento de la estimulación, ni el aumentado (≥ 13.1 mm) incrementaron el riesgo de RNPT, BPN, BPEG o malformaciones congénitas graves.

Si bien en los últimos años ha habido un progreso significativo en las técnicas ecográficas, inmunológicas y de diagnóstico molecular para evaluar la receptividad endometrial, el espesor endometrial es aún el marcador más utilizado en los tratamientos de reproducción asistida, aunque existen todavía dudas sobre

Los investigadores aportan evidencia de que el espesor endometrial no se asocia con resultados perinatales adversos en ciclos de IIU.

Se especula que, en presencia de un endometrio delgado, los embriones se implantan más cerca de las arterias espirales de la capa basal endometrial, cuya mayor concentración de oxígeno puede ser nociva para los embriones.

su capacidad pronóstica. Si bien las investigaciones han establecido que una disminución del espesor endometrial (< 6 mm) disminuye la probabilidad de un embarazo clínico en las pacientes tratadas con ICSI, pocos estudios han analizado este tema en la IIU, y los que lo han hecho han informado resultados contradictorios. No se han aclarado los motivos de las discrepancias, pero los autores opinan que es necesario estudiar separadamente la influencia del espesor endometrial en la técnica de ICSI y de IIU. La presente investigación se hizo en embarazos de feto único, ya que los expertos consideran que el embarazo gemelar es un factor de confusión al intentar analizar los efectos aislados del espesor endometrial.

No están aún claros los motivos por los cuales un endometrio delgado es clínicamente más relevante en la ICSI que en la IIU. Durante los ciclos naturales o los ciclos estimulados, la producción continua de estradiol por los folículos

en crecimiento induce la proliferación endometrial y el aumento del espesor del endometrio. Sin embargo, en comparación con un endometrio delgado desarrollado bajo condiciones de estimulación ovárica leve (como en la IIU), un endometrio delgado desarrollado bajo estimulación máxima (como en la ICSI) puede implicar un potencial disminuido para lograr la implantación y la placentación. Más aún, se especula que, en presencia de un endometrio delgado, los embriones se implantan más cerca de las arterias espirales de la capa basal endometrial, cuya mayor concentración de oxígeno puede ser nociva para los embriones debido a la producción de especies reactivas del oxígeno. Los embriones desarrollados in vivo para la técnica de IIU podrían ser menos susceptibles a las altas concentraciones de oxígeno que aquellos cultivados in vitro, congelados y descongelados. No obstante, los autores indican que se requieren ulteriores investigaciones para aportar una respuesta definitiva.

La reabsorción fetal, o síndrome del gemelo evanescente, definido como la reducción espontánea de un embarazo múltiple a un embarazo de feto único, es un factor predictivo de resultados neonatales adversos (RNPT, BPN), identificado en el análisis de regresión logística multivariada. Se estima que este proceso se produce en el 50% de los embarazos múltiples con ≥ 3 sacos gestacionales, en el 36% de los embarazos gemelares, y entre el 10% y el 30% de los embarazos por ICSI. En este estudio, la prevalencia de la reabsorción fetal fue del 2.1% en la IIU. En este grupo, la incidencia de RNPT, BPN y BPEG no alcanzó diferencia significativa.

En conclusión, los datos sugieren que no existe asociación significativa entre el espesor endometrial y los resultados adversos neonatales en los ciclos de IIU.

Doble Estimulación para la Maduración Final del Folículo



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **GnRH Agonist and hCG (dual trigger) versus hCG Trigger for Final Follicular Maturation: a Double-blinded, Randomized Controlled Study**

de Haas J, Bassil R, Casper R y colaboradores

integrantes de Tel Aviv University, Tel-Aviv, Israel; University of Toronto, Toronto, Canadá

El artículo original, compuesto por 7 páginas, fue editado por **Human Reproduction** 35(7):1648-1654, Jul 2020

Introducción y objetivos

La ovulación espontánea es precedida, en la mayoría de las especies de mamíferos, por una elevación en las concentraciones plasmáticas de la hormona foliculoestimulante (FSH) y de la hormona luteinizante (LH). Ambas hormonas inducen la maduración final del folículo, con pérdida de las uniones entre el ovocito y las células del cúmulo, expansión del cúmulo, ruptura de las vesículas germinales, reanudación de la meiosis y luteinización de las células de la granulosa. En contraste, en el régimen de hiperestimulación ovárica controlada convencional, la maduración final del folículo ha sido tradicionalmente activada por una administración en bolo de gonadotrofina coriónica humana (hCG, 5000 U a 10 000 U) o, más recientemente, por un bolo del agonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) o por la administración conjunta de agonista de la GnRH y de hCG.

La hCG, un sustituto de la LH natural, se administra lo más cerca posible del momento de la ovulación (36 horas antes de la recuperación de ovocitos) y su actividad se mantiene por varios días, durante la fase luteínica. A diferencia de la hCG, el agonista de la GnRH induce una elevación de gonadotropinas que se asemeja al proceso natural y expone a los folículos a la acción de la LH y de la FSH, aunque la estimulación producida por el agonista de la GnRH tiene una duración más corta (12 a 36 horas, frente a 48 horas); se requiere, además, un apoyo luteínico intensivo para lograr la implantación del ovocito y el progreso del embarazo.

Los estudios comparativos de la efectividad del agonista de la GnRH frente a la hCG han mostrado resultados comparables en cuanto al número de ovocitos recuperados, al porcentaje de ovocitos maduros y al número de embriones de alta calidad (EAC), o una leve superioridad de la estimulación con agonista de la GnRH. El análisis de los efectos posteriores de la estimulación del receptor de LH ha mostrado que la hCG genera mayor acumulación de AMP cíclico (AMPc) intracelular, que estimula la esteroideogénesis, mientras que la LH tiene mayor impacto sobre la fosforilación de la quinasa ERK1/2 (*extracellular signal-regulated protein kinase*) y sobre la proteína AKT, responsables de la proliferación de las células de la granulosa, de su diferenciación y de su supervivencia.

Estas observaciones han conducido a la implementación en la práctica clínica de un esquema combinado de hCG y agonista de la GnRH para activar la maduración folicular final. Un estudio retrospectivo informó mayor número de ovocitos recuperados, mayor porcentaje de ovocitos maduros, mayor tasa de implantación, mayor tasa de embarazos clínicos y mayor tasa de recién nacidos vivos en las mujeres que recibieron doble estimulación, frente a las que recibieron estimulación con hCG.

Para responder la pregunta si la administración conjunta de agonista de la GnRH y de hCG en ciclos de fecundación *in vitro* (FIV) mejoraba el número de ovocitos maduros y de embarazos exitosos, frente a la hCG sola, los autores realizaron un estudio prospectivo controlado, aleatorizado y a doble ciego.

La hCG se administra lo más cerca posible del momento de la ovulación, y su actividad se mantiene por varios días, durante la fase luteínica.

Pacientes y métodos

El estudio incorporó pacientes asistidas en un único centro de FIV entre 2016 y 2018. El protocolo fue aprobado por el comité revisor de investigaciones y las participantes firmaron un consentimiento informado. Los criterios de inclusión fueron: mujeres de entre 18 años y 41 años; primer intento en un ciclo de FIV de 3 intentos; índice de masa corporal (IMC) entre 18 y 35 kg/m²; niveles de hormona anti-mülleriana (AMH) > 1 ng/ml; recuento folicular antral (RFA) entre 6 y 20, y FSH < 20 UI/l. Se excluyeron las pacientes con mala reserva ovárica (AMH < 1 ng/ml), con riesgo alto de presentar síndrome de hiperestimulación ovárica (estradiol > 15 000 pmol/l o RFA > 20), con IMC > 35 kg/m² o con endometriosis moderada o grave.

El protocolo de estimulación se inició al tercer día de la menstruación con el uso de FSH recombinante (rFSH). Cuando el folículo principal alcanzó un tamaño de 13 mm o el valor de estradiol fue mayor de 1200 pmol/l, se comenzó la administración de agonista de la GnRH 0.25 mg/día y de LH recombinante (rLH) o de gonadotropina menopáusica humana purificada. El crecimiento folicular y los valores hormonales fueron controlados en forma seriada mediante ecografías y análisis de sangre. Cuando los folículos dominantes alcanzaron un diámetro promedio de entre 18 y 20 mm, las pacientes fueron incluidas en el estudio de estimulación, previo consentimiento informado.

Las participantes fueron asignadas aleatoriamente al Grupo 1 (hCG 10 000 UI + placebo, 36 horas antes de la aspiración de ovocitos) o al Grupo 2 (hCG 10 000 UI + agonista de la GnRH 0.5 mg, 36 horas antes de la aspiración de ovocitos). Todas las pacientes recibieron, además, óvulos vaginales de progesterona micronizada (200 mg) tres veces por día.

El criterio principal de valoración fue el número de ovocitos maduros, estimados por intención de tratar. Los criterios secundarios de valoración incluyeron el número total de ovocitos, de cigotos, de blastocistos y de blastocistos de alta calidad; la tasa de embarazos clínicos; la tasa de implantación y la tasa de nacidos vivos (por transferencia y por paciente).

El cálculo del tamaño de la muestra se hizo sobre la base de la hipótesis de elevar el criterio principal de valoración del 65% al 80%, con un error alfa del 5% y un error beta del 80%. Se determinó que eran necesarias 276 pacientes en total.

Todos los análisis se hicieron por intención de tratar. Se realizó un análisis intermedio de los resultados después de la incorporación del 50% del número calculado de participantes. Por los resultados de este análisis, los investigadores resolvieron discontinuar el reclutamiento de pacientes.

Los análisis estadísticos se hicieron con la prueba de la *t* de Student para muestras independientes y con la prueba exacta de Fisher, según fuera apropiado. Los resultados se presentan como medias con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se empleó la regresión logística para el análisis multivariado. Los resultados se expresan como *odds ratio* (OR) con sus IC 95%. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Un total de 155 pacientes fueron incorporadas al estudio (Grupo 1: 78 pacientes; Grupo 2: 77 pacientes). Nueve mujeres no conformaron los criterios de inclusión y recibieron solamente agonista de la GnRH. En el análisis por intención de tratar se analizaron todas las pacientes.

No se observaron diferencias significativas entre los grupos para las características demográficas ni para las características de la hiperestimulación ovárica.

El número de ovocitos (11.1 frente a 13.4, $p = 0.002$), de ovocitos maduros (8.6 frente a 10.3, $p = 0.009$), de blastocistos (2.9 frente a 3.9, $p = 0.01$) y de blastocistos de alta calidad (1.4 frente a 2.2, $p = 0.001$) fueron significativamente mayores en el Grupo 2, en comparación con el Grupo 1, en orden respectivo.

En el Grupo 1, 14/78 pacientes decidieron realizar pruebas genéticas para aneuploidía antes de la implantación, frente a 20/77 mujeres del Grupo 2. Hubo más transferencias frescas en el Grupo 1 (33) que en el Grupo 2 (23). La tasa de embarazo clínico fue similar en ambos grupos (51.5% y 52.1%). El 64.9% (63/97) de los embriones transferidos en el Grupo 2 fueron EAC, frente a 44.7% (51/114) en el Grupo 1 ($p = 0.003$).

La tasa de implantación (22.8% frente a 43.7%, $p = 0.003$), la tasa de nacidos vivos por transferencia (22% frente a 36.2%, $p = 0.03$) y la tasa de embarazo clínico por paciente (37.3% frente a 56.8%, $p = 0.02$) fueron significativamente más altas en el Grupo 2. No se observaron

diferencias significativas en la tasa acumulada de nacidos vivos por paciente (Grupo 1: 32%; Grupo 2: 44.6%, $p = 0.11$). No se observaron casos de síndrome de hiperestimulación ovárica en ninguno de los grupos.

En la regresión logística, la edad y el número de EAC se correlacionaron con la mayor tasa acumulada de nacidos vivos. El método de estimulación no se correlacionó con los nacidos vivos por participante.

Tabla 1. Resultados embriológicos, calculados por intención de tratar.

	hCG	Estimulación doble	Diferencia media (IC 95%)	p
Número de pacientes	78	77		
Ovocitos (n)	11.1	13.4	2.4 (0.8-3.9)	0.002
Ovocitos/n° folículos > 10	77.8%	93.4%	16% (5.2%-26.7%)	0.005
Ovocitos maduros (n)	8.6	10.3	1.7 (0.4-3.0)	0.009
2-pronucleados (n)	6.3	7.8	1.6 (0.4-2.7)	0.007
Embriones en estadio de segmentación (n)	5.6	7.0	1.3 (0.2-2.4)	0.02
Blastocistos (n)	2.9	3.9	1 (0.2-1.9)	0.01
Blastocistos de alta calidad (n)	1.4	2.4	0.9 (0.4-1.5)	0.001

hCG, gonadotropina coriónica humana; IC 95%, intervalo de confianza del 95%.

Tabla 2. Resultados de los embarazos, calculados por intención de tratar.

	hCG	Estimulación doble	OR	IC 95%	p
Pacientes incluidas (n)	75	74			
Tasa de embarazos clínicos (transferencias en fresco)	17/33 (52%)	12/23 (52%)	1.02	0.35-2.98	0.96
Tasa de implantación total	28/114 (23%)	42/97 (43%)	2.74	1.32-4.29	0.003
EAC transferidos/Total de embriones transferidos	51/114 (45%)	63/97 (65%)	2.29	1.31-3.99	0.003
Tasa de embarazo clínico por transferencia	28/107 (24%)	42/91 (46%)	2.65	1.33-4.39	0.009
Tasa de embarazo clínico por paciente	28/75 (37%)	42/74 (57%)	2.20	1.14-4.24	0.01
Nacido vivo por transferencia	24/107 (22%)	33/91 (36%)	1.98	1.05-3.67	0.03
Nacido vivo acumulado por paciente	24/75 (32%)	33/74 (45%)	1.67	0.87-3.32	0.11

hCG, gonadotropina coriónica humana; OR, *odds ratio*; IC 95%, intervalo de confianza del 95%; EAC, embriones de alta calidad.

Discusión y conclusiones

La estimulación de la maduración final del folículo para la FIV es un área de mucho interés para los investigadores, y se han recomendado diversos esquemas de estimulación para diferentes poblaciones. Se observó en estudios retrospectivos que la estimulación combinada con hCG y agonista de la GnRH aumentaba significativamente la proporción de ovocitos maduros disponibles para la recolección. Sin embargo, no se registraron concomitantemente mejores resultados de la FIV.

En el presente estudio, los autores hallaron que la estimulación combinada con hCG y agonista de la GnRH fue superior a la estimulación con hCG en el número de ovocitos, de ovocitos maduros, de blastocistos y de blastocistos de alta calidad; en la tasa de implantación; en la tasa de embarazos y en la tasa de nacidos

La estimulación combinada con hCG y agonista de la GnRH aumenta significativamente la proporción de ovocitos maduros disponibles para la recolección.

Las razones para los mejores resultados con la estimulación combinada pueden estar en la elevación de la FSH endógena luego de la administración de agonista de la GnRH, y en el efecto sinérgico de la LH y de la hCG sobre el receptor de LH.

vivos. Para los investigadores, este es el primer ensayo prospectivo, controlado y aleatorizado que comparó la tasa de nacidos vivos como criterio de valoración de efectividad entre 2 métodos de estimulación ovárica. La tasa de nacidos vivos fue del 22% en el Grupo 1 y del 36.2% en el Grupo 2 ($p = 0.03$), mientras que la tasa acumulada fue del 32% y del 44.6%, respectivamente ($p = 0.11$). Los autores indican que el estudio no tuvo la potencia suficiente para detectar una diferencia significativa en esta última variable. La tasa global de nacidos vivos no fue alta, pero la consideran aceptable en relación con la edad de las mujeres incluidas en el estudio. La regresión logística indicó que la edad y el número de EAC se correlacionan con la tasa de nacidos vivos.

Los autores especulan que las razones para los mejores resultados con la estimulación combinada pueden estar en la elevación de la FSH endógena luego de la administración de agonista de la GnRH, y en el efecto sinérgico de la

LH y de la hCG sobre el receptor de LH. Se sabe que la FSH promueve la formación de receptores de LH en las células de la granulosa, la maduración nuclear y la expansión del cúmulo. Otros estudios han mostrado que la tasa de recuperación de ovocitos y la tasa de fertilización eran más altas con la administración combinada de FSH y de hCG que con la administración de hCG sola. Se ha comunicado también que la administración combinada de hCG y agonista de la GnRH influye sobre la expresión de genes en las células de la granulosa, con disminución de la expresión de la conexina 43 y aumento de la epirregulina y de la anfirregulina, lo que se asocia con mejora de la calidad de los ovocitos y de los embriones.

Los autores mencionan algunas debilidades del estudio, a saber, no se incluyó un grupo tratado con agonista de la GnRH solo; la decisión de realizar una transferencia de embriones frescos o de congelar todos los embriones fue tomada por el médico tratante; y el estudio se llevó a cabo solamente en pacientes consideradas "respondedoras normales", por lo que los resultados no pueden extrapolarse a otras poblaciones.

En conclusión, la estimulación combinada con hCG y agonista de la GnRH para la maduración final del folículo en mujeres a las que se realiza FIV, aumenta el número de ovocitos, de ovocitos maduros, de blastocistos y de blastocistos de alta calidad, en comparación con la estimulación con hCG sola.



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