

# Fertilidad

Vol. 5 Nº 1, febrero 2023

## Enfoques Terapéuticos en Reproducción

- Agregado de LH recombinante en ciclos de estimulación ovárica para FIV: análisis retrospectivo de 1470 pacientes que recibieron FSH recombinante sola o suplementada con LH
- La interacción entre gonadotrofinas y sus receptores regula el crecimiento de los folículos antrales
- Uso de fármacos biosimilares a folitropina alfa recombinante *versus* el producto de referencia (Gonal-F®) en técnicas de reproducción asistida: revisión sistemática y metanálisis
- Combinación de hormona foliculoestimulante recombinante humana con hormona luteinizante recombinante humana para la estimulación ovárica en la reproducción asistida
- Ajuste de la dosis de la hormona foliculoestimulante recombinante humana de tipo alfa en la práctica clínica: análisis observacional retrospectivo de una base de datos obtenidos mediante registro médico electrónico
- Variaciones significativas intraciclo e interciclo natural de la hormona antimülleriana detectadas mediante una prueba automatizada





# Agregado de LH recombinante en ciclos de estimulación ovárica para FIV: análisis retrospectivo de 1470 pacientes que recibieron FSH recombinante sola o suplementada con LH

*En medicina reproductiva, las pacientes con baja respuesta a la estimulación ovárica representan un desafío permanente, especialmente cuando se trata de mujeres de edad reproductiva avanzada.*

## Introducción

La edad femenina es la variable de mayor relevancia al momento de lograr un embarazo, ya sea espontáneo o a través de fertilización *in vitro* (FIV). La disminución de la fertilidad femenina que se observa luego de los 35 años se debe fundamentalmente a la menor calidad ovocitaria, que impacta finalmente en la calidad embrionaria.

Aunque la hormona foliculoestimulante (FSH) *per se* puede inducir el desarrollo folicular, el agregado de la hormona luteinizante (LH) aporta aumento de la expresión de los receptores para FSH en las células de la granulosa, recluta factores de crecimiento locales, favorece la extrusión del primer cuerpo polar y la decidualización de las células del estroma endometrial. Las mujeres mayores de 35 años presentan descenso de la actividad de LH y resultan las más beneficiadas con su utilización conjunta con FSH al momento de realizar una estimulación ovárica.

**El objetivo de este trabajo fue comparar la tasa de nacidos vivos de mujeres con respuesta esperable baja, subóptima o normal, según los criterios de Bologna y la clasificación POSEIDON, cuando recibieron estimulación con la hormona foliculoestimulante recombinante (rFSH) sola o con el agregado de la hormona luteinizante recombinante (rLH).**

## Materiales y métodos

Este trabajo retrospectivo incluyó a 1470 mujeres de 20 a 43 años, con índice de masa corporal normal y marcadores de reserva ovárica que sugerían respuesta baja, subóptima o normal ante la estimulación ovárica: hormona antimülleriana (HAM)  $\leq 2,5$  ng/ml, recuento de folículos antrales (RFA)  $\leq 15$ . Se realizó FIV en 1612 pacientes en el período estudiado: enero de 2004-diciembre de 2019. Se excluyeron 242 por no cumplir los criterios de inclusión. Las pacientes fueron divididas de acuerdo con los criterios de Bologna y la clasificación de POSEIDON en tres grupos: bajas respondedoras (RFA  $\leq 6$ , HAM  $\leq 1,2$  ng/ml,  $\leq 3$  ovocitos aspirados), respondedoras subóptimas (RFA  $\leq 6$ , HAM  $\leq 1,2$  ng/ml,  $\leq 6$  ovocitos aspirados) y normorrespondedoras (RFA 6-15, HAM 1,2-2,5 ng/ml, 6-15 ovocitos aspirados). Dado que se trató de un estudio basado en datos de la práctica clínica real, el grupo que recibió agregado de rLH estuvo compuesto principalmente por pacientes consideradas bajas o subóptimas respondedoras, mientras que el grupo que recibió solo rFSH incluyó fundamentalmente a normorrespondedoras.

**El criterio principal de valoración fue la tasa acumulada de nacidos vivos por ovocitos recuperados. Los criterios secundarios de valoración fueron el número de ovocitos aspirados, el número de ovocitos maduros y el porcentaje de embriones de buena calidad.**

El grupo de rFSH + rLH (n = 801) recibió Pergoveris® y el grupo de rFSH sola (n = 669) recibió Gonal F®; en ambos casos se utilizó el protocolo "largo" clásico con agonistas de la hormona libe-

radora de gonadotropinas (GnRH) o bien el protocolo “corto” con antagonistas de GnRH. Para el cálculo de la tasa de embarazos se tuvieron en cuenta únicamente los embarazos clínicos.

## Resultados

Dado el diseño retrospectivo de este estudio, el grupo que recibió rFSH sola tuvo significativamente menor edad, mayor RFA y mayores valores de HAM, lo cual confirma que el agregado de rLH se utiliza de manera habitual para las pacientes con peor pronóstico. De igual modo, el grupo que recibió ambas gonadotropinas tuvo menor cantidad de ovocitos aspirados y menor número de ovocitos maduros, con diferencia estadísticamente significativa. Las tasas de fertilización y clivaje, la morfología embrionaria y la proporción de embriones de buena calidad fueron similares en ambos grupos, pero debido al menor número de ovocitos maduros, la tasa de vitrificación fue significativamente menor en el grupo en el que se agregó rLH.

Considerando la totalidad de las pacientes, la tasa acumulada de nacidos vivos/ovocitos aspirados fue significativamente menor en el grupo estimulado con las dos gonadotropinas (22,2% versus 29,2% en el grupo que recibió rFSH sola). Tomando en cuenta solamente las pacientes bajas o subóptimas respondedoras, de las cuales 263 recibieron rFSH + rLH y 46 rFSH sola, los autores observaron que, a pesar de tener una edad significativamente mayor, ambos grupos tuvieron valores comparables en el número de ovocitos, la madurez, la calidad embrionaria, el número de embriones

**Tabla 1.** Resultados de FIV en pacientes con  $\leq 6$  ovocitos aspirados (bajas o subóptimas respondedoras).

	rFSH + rLH (n = 263)	rFSH sola (n = 46)	p
Edad (en años)	38,3 $\pm$ 3,5	36,4 $\pm$ 4,3	< 0,01
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	22,4 $\pm$ 3,0	23,3 $\pm$ 4,2	0,43
FSH basal (día 3) UI/l	9,9 $\pm$ 4,0	9,0 $\pm$ 4,3	0,09
Hormona antimülleriana (ng/mL)	0,5 $\pm$ 0,3	0,6 $\pm$ 0,3	0,25
Recuento de folículos antrales	4,6 $\pm$ 1,4	4,5 $\pm$ 1,6	0,77
Tratamientos de FIV previos (n)	0,9 $\pm$ 1,1	0,7 $\pm$ 1,1	0,12
Dosis de FSH total (UI)	1727 $\pm$ 588	2681 $\pm$ 716	< 0,0001
Días de estimulación	11,4 $\pm$ 2,7	11,3 $\pm$ 2,3	0,78
Pico de estradiol (pg/ml)	1230 $\pm$ 735	1078 $\pm$ 791	0,08
Grosor endometrial (mm)	9,7 $\pm$ 2,3	10,1 $\pm$ 1,9	0,18
Índice de sensibilidad ovárica (n)	2,3 $\pm$ 1,8	1,7 $\pm$ 1,3	< 0,05
Ovocitos recuperados (n)	3,8 $\pm$ 2,8	4,5 $\pm$ 3,0	0,06
Ciclos con $\leq 3$ ovocitos % (n)	55,9 (147)	41,3 (19)	0,07
Ciclos con 4-6 ovocitos % (n)	28,9 (76)	37,0 (17)	0,27
Ovocitos maduros (n)	3,1 $\pm$ 2,4	3,5 $\pm$ 2,5	0,34
Tasa de maduración (%)	82,4 $\pm$ 25,8	76,2 $\pm$ 25,3	0,15
Tasa de fertilización (%)	68,1 $\pm$ 34,5	68,7 $\pm$ 29,7	0,79
Tasa de clivaje (%)	97,7 $\pm$ 10,7	95,5 $\pm$ 17,3	0,23
Puntaje embrionario medio (n)	7,6 $\pm$ 1,7	6,9 $\pm$ 2,3	0,07
Embriones de alta calidad (%)	53,9 $\pm$ 39,3	49,0 $\pm$ 42,1	0,51
Embriones congelados (n)	0,7 $\pm$ 1,4	0,1 $\pm$ 0,3	0,07
Tasa de nacidos vivos/ciclo % (n)	14,1 (37)	15,2 (7)	0,84
Tasa acumulada de nacidos vivos/Aspiración ovocitaria % (n)	15,6 (41)	15,2 (7)	0,95

vitrificados y una tasa acumulada de nacidos vivos/ovocitos aspirados casi idéntica (15,6% para el grupo que recibió dos gonadotropinas *versus* 15,2% para el grupo de rFSH sola)

## Conclusiones

Los hallazgos de este estudio coinciden con una revisión sistemática y metanálisis publicados recientemente donde se observó que las mujeres de edad reproductiva avanzada se benefician con el estímulo combinado de las dos gonadotropinas.

El agregado de rLH es una opción válida en pacientes mayores y con respuesta baja o subóptima, en pacientes que cumplen los criterios de Bologna para baja respuesta y en aquellas incluidas en la clasificación de POSEIDON.

**Autores:** Canosa S, Carosso AR, Mercaldo N, et al.

**Título:** Effect of rLH supplementation during controlled ovarian stimulation for IVF: evidence from a retrospective analysis of 1470 poor/suboptimal/normal responders receiving either rFSH plus rLH or rFSH alone.

**Fuente:** Journal of Clinical Medicine. 2022 Mar;11(6):1575. <https://doi.org/10.3390/jcm11061575>.

# La interacción entre gonadotrofinas y sus receptores regula el crecimiento de los folículos antrales

*El surgimiento de nuevas hipótesis intenta profundizar en el conocimiento de los mecanismos moleculares involucrados en el ciclo ovárico humano.*

## Perspectivas evolutivas en la fisiología de las gonadotrofinas

Dos gonadotrofinas, hormonas responsables de las funciones reproductivas humanas, inducen la síntesis de los esteroides sexuales y la gametogénesis. La hormona foliculoestimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH) se producen en la hipófisis y se unen a sus receptores de membrana específicos en las gónadas masculina y femenina. La coriogonadotrofina (CG) induce la síntesis de progesterona necesaria para el desarrollo del embarazo. Todas ellas son dímeros que comparten una misma subunidad  $\alpha$ , mientras que la subunidad  $\beta$  muestra diferencias y es la que se une a su receptor. Existen similitudes en las secuencias de la subunidad  $\beta$  que indican que podrían compartir un gen ancestral común.

En las mujeres, tanto la FSH como la LH son necesarias para la selección ovocitaria, el crecimiento folicular y la ovulación. La respuesta del folículo a la FSH comienza durante el reclutamiento de un grupo de folículos secundarios que se convierten en antrales. La FSH desempeña un papel fundamental en la generación de señales esteroideogénicas –para la producción de estrógenos, hormonas con funciones proliferativas y antiapoptóticas–.

Los estrógenos realizan retroalimentación negativa en la hipófisis, inhiben la secreción de FSH y así dan lugar al aumento de los niveles de LH y de la expresión de su receptor (LHCGR). Durante el período de dominancia folicular, los receptores para las dos gonadotrofinas se coexpresan en las células de la granulosa y pueden interactuar desplegando un mecanismo único para sostener la maduración folicular.

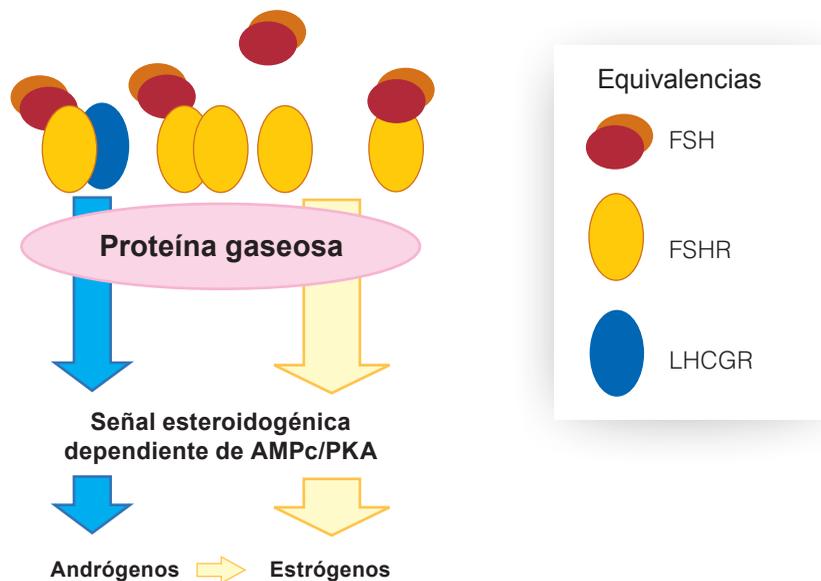
## Interacciones entre receptores que modifican las funciones tempranas en los folículos antrales

Los receptores de gonadotrofinas son dímeros u oligómeros; así, pueden estar constituidos por dos o más unidades moleculares.

Los receptores de gonadotrofinas pueden formar oligómeros de varios receptores, constituyendo heterómeros. La existencia *in vivo* de los heterómeros clase A es motivo de debate, pero hay evidencia de que el receptor de la FSH (FSHR) y el LHCGR pueden formar complejos heterométricos *in vitro*, lo cual abre una nueva hipótesis sobre la regulación del desarrollo de los folículos antrales.

En la etapa antral inicial existe muy poca expresión del LHCGR, lo cual otorgaría a la LH un rol mínimo en la producción de andrógenos en esta etapa dependiente de FSH. Sin embargo, los andrógenos son el sustrato para la producción de estrógenos.

Las células tecales responsables de la síntesis androgénica no se encuentran bien diferenciadas en los folículos antrales tempranos. Es aquí donde cobra interés la posibilidad de activación de señales mediante heterómeros de FSHR y LHCGR, unidos a FSH (Figura 1). Esta perspectiva resulta muy interesante, teniendo en cuenta que durante los tratamientos de reproducción asistida existen niveles elevados de andrógenos como resultado de la administración exógena de FSH para estimular los folículos antrales tempranos.



**Figura 1.** Producción de andrógenos durante la etapa antral inicial. Los LHCGR con baja expresión forman heterómeros con los FSHR, cooperando para inducir estímulos similares a LH, mediante la unión de la FSH a su receptor. Las flechas azules indican estímulos similares a LH y las flechas amarillas son señales esteroidogénicas dependientes de FSH.

## Las señales propias del FSHR regulan la atresia folicular en la etapa antral inicial

Los eventos fisiológicos que ocurren en la etapa antral ovárica no son completamente conocidos; esto incluye el papel de las gonadotropinas y sus receptores. Los estudios recientes sugieren que la FSH podría tener un papel en la selección del folículo dominante. Esto ocurre en el día 4 o 5 del ciclo menstrual y en general se explica por el descenso de los niveles de FSH. En el ovario, el número más alto de copias de ARN mensajero de FSHR se registra en folículos antrales, cuando hay altos niveles de FSH y poco antes de la atresia de los folículos no dominantes. Es decir que la selección del folículo dominante podría tener un mecanismo adicional: el desencadenamiento de un proceso de exacerbación de la atresia en presencia de concentraciones elevadas de FSH en las horas previas.

## Nuevas perspectivas sobre el rescate del folículo dominante

La expresión de los FSHR en las células ováricas es un evento transitorio que declina cuando aumentan las copias de los transcritos de LHCGR. Los conceptos teóricos analizados en este trabajo aportan comprensión acerca del crecimiento folicular, pero el mecanismo subyacente a la dominancia folicular todavía es desconocido. En la actualidad, solo está basado en el modelo de retroalimentación negativa de los estrógenos. En contraste con esta teoría, las funciones proapoptóticas asociadas con la sobreexpresión del FSHR traen una nueva perspectiva de los mecanismos moleculares que podrían relacionarse con las interacciones entre receptores en las células ováricas. Cuando el FSHR es reemplazado por el LHCGR luego de la selección del folículo dominante, la LH activa señales antiapoptóticas y proliferativas.

En el contexto clínico se pueden observar protocolos con agregado de hCG a la FSH para apoyar el crecimiento multifolicular, basados en la presunción de que presenta una actividad similar a la LH, dado que es el ligando natural del mismo receptor. Sin embargo, mientras que la LH induce proliferación celular y muestra una actividad esteroidogénica, la hCG ejerce su acción principal estimulando la producción de progesterona durante el embarazo. Las características bioquímicas y farmacológicas diferentes de estas dos hormonas claramente evidencian el papel irremplazable de la LH en las etapas antrales media y tardía.

## Conclusiones

Este trabajo aporta una nueva visión del reclutamiento folicular, el crecimiento y la selección, donde el FSHR cumple un papel clave durante la etapa antral. Sería el responsable de la producción de andrógenos en etapas tempranas, mediante la interacción con el LHCGR. Su sobreexpresión podría ser el origen de la atresia. Se continúa trabajando en esta nueva hipótesis para explicar los mecanismos moleculares aún no conocidos de esta etapa de la gametogénesis basados en la modulación de las señales endocrinas por las interacciones receptor-receptor.

# Uso de fármacos biosimilares a folitropina alfa recombinante *versus* el producto de referencia (Gonal-F®) en técnicas de reproducción asistida: revisión sistemática y metanálisis

*Comparación de resultados con foco en la elección de la mejor opción para el éxito de los tratamientos en medicina reproductiva.*

## Introducción

En medicina reproductiva, las gonadotrofinas exógenas se utilizan para estimular el desarrollo folicular. Hoy en día, la tasa de nacidos vivos representa la mejor expresión del éxito de los tratamientos. Es de gran importancia para médicos y pacientes conocer la evidencia disponible sobre las diferencias entre fármacos biosimilares y la folitropina alfa recombinante de referencia (Gonal-F®) en términos de calidad, eficacia, seguridad, tasas de embarazo en curso y tasa de nacidos vivos.

El objetivo de este metanálisis fue investigar si existieron diferencias en las tasas de embarazo clínico, en curso y nacidos vivos logrados con productos biosimilares a folitropina alfa recombinante y Gonal-F®, con datos de trabajos controlados y aleatorizados (TCA) publicados y otras fuentes confiables, para evaluar toda la evidencia disponible.

## Materiales y métodos

La información para realizar este análisis se obtuvo de bases de datos electrónicas y registros de ensayos clínicos donde existieran TCA o resúmenes de conferencias que compararan fármacos biosimilares a la folitropina alfa recombinante con el producto de referencia, publicados hasta el 31 de octubre de 2020.

Se incluyeron TCA que investigaron la comparación mencionada en pacientes infértiles, de cualquier edad, con cualquier tipo de infertilidad y sin distinción de duración, que realizaron estimulación ovárica en el marco de tratamientos de reproducción asistida. Solo se tomaron en cuenta los trabajos en los cuales los protocolos de fertilización *in vitro* (FIV) utilizados en ambas ramas fueran iguales.

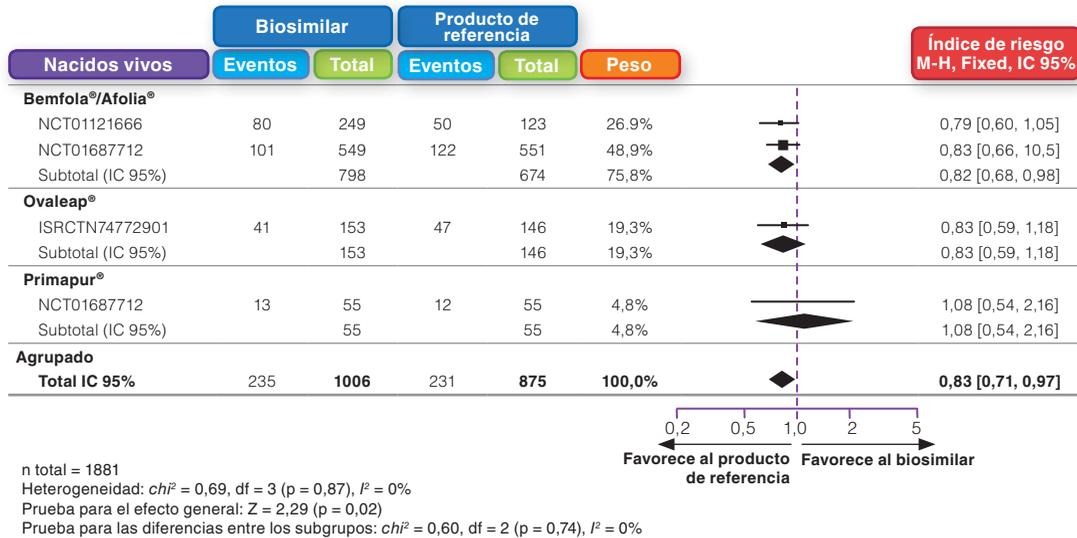
El criterio principal de valoración fue la tasa de nacidos vivos por paciente. Como criterios secundarios se valoraron las tasas de embarazo, embarazo en curso, dosis total de gonadotrofinas, duración de la estimulación, número de ovocitos recuperados y embriones obtenidos por ciclo aspirado, síndrome de hiperestimulación ovárica, tasa de abortos, embarazo ectópico, embarazo múltiple e inmunogenicidad. Algunos criterios (tasa de nacidos vivos, tasa de embarazo clínico y en curso) se analizaron también de manera acumulativa. El análisis estadístico se realizó utilizando un modelo de efectos fijos.

## Resultados

Inicialmente, se seleccionaron 292 trabajos y 17 se incluyeron en la revisión sistemática. Los fármacos biosimilares analizados fueron Bemfola®, Ovaleap®, Primapur® y Follitrope®. El metanálisis se realizó con 5 TCA, si bien no estuvieron libres de riesgo de sesgo en su diseño y resultados.

La tasa de nacidos vivos fue significativamente menor cuando se utilizaron preparados biosimilares *versus* el producto de referencia (Gonal-F®) (Figura 1). El análisis de los criterios secundarios de valoración dio como resultado una tasa de embarazo clínico y embarazo en curso significativamente menor en los ciclos estimulados con los productos biosimilares, mientras que la tasa de complicaciones, como el síndrome de hiperestimulación ovárica, no arrojó resultados concluyentes.

La evidencia para valorar las dosis totales de gonadotrofinas fue insuficiente. Las tasas acumuladas de nacidos vivos y de embarazo clínico fueron menores en el grupo que realizó el tratamiento con agentes biosimilares a la folitropina alfa recombinante, mientras que la evidencia resultó insuficiente para establecer una diferencia en la tasa acumulada de embarazo en curso.



**Figura 1.** Riesgo relativo para la tasa de nacidos vivos con fármacos biosimilares a la folitropina alfa *versus* el producto de referencia.

## Conclusiones

Es habitual que los estudios que comparan el uso de distintos fármacos utilicen como criterio principal de valoración el número de ovocitos recuperados, porque evita posibles factores de confusión no atribuibles a la medicación. No obstante, es sabido que la calidad ovocitaria, embrionaria y endometrial tiene impacto en los resultados de la FIV. Existen trabajos previos que demuestran diferencias en la actividad biológica, las isoformas y los patrones de glicosilación de los diferentes preparados y esto puede generar distintos mecanismos de acción sobre el receptor de FSH y modificar la calidad de los ovocitos, lo que influye claramente en el éxito del procedimiento. El objetivo final de todo tratamiento de reproducción asistida es el embarazo que conduce a un nacido vivo, y este sería el criterio principal de valoración más apropiado.

Los resultados de esta revisión y metanálisis demostraron menor probabilidad de nacidos vivos, embarazo clínico y en curso en parejas tratadas con productos biosimilares a la folitropina alfa de referencia que con Gonal-F®. Las tasas acumuladas calculadas de nacidos vivos y embarazo clínico también fueron menores que cuando se utilizó el producto de referencia.

**Autores:** Chua SJ, Mol BW, Longobardi S, et al.

**Título:** Biosimilar recombinant follitropin alfa preparations versus the reference product (Gonal-F®) in couples undergoing assisted reproductive technology treatment: a systematic review and meta-analysis.

**Fuente:** Reproductive Biology and Endocrinology. Abril 2021;19(1):51-63. <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00727-y>.

# Combinación de hormona foliculoestimulante recombinante humana con hormona luteinizante recombinante humana para la estimulación ovárica en la reproducción asistida

*La combinación fija de dos gonadotropinas recombinantes humanas muestra beneficios en pacientes con riesgo de baja respuesta a la estimulación ovárica, en este estudio realizado en la Federación de Rusia.*

## Introducción

Las hormonas foliculoestimulante (FSH) y luteinizante (LH) poseen funciones complementarias en el ciclo ovárico. En las técnicas de reproducción asistida, estas gonadotropinas se administran de forma exógena. Habitualmente, la FSH es suficiente para estimular la ovulación y la LH natural circulante es suficiente para sostener la esteroidogénesis. Sin embargo, cuando esto no ocurre, es necesario el agregado de LH exógena concomitante.

La combinación FSH recombinante humana (rhFSH):LH recombinante humana (rhLH) 2:1 (Pergoveris®) se desarrolló para facilitar la administración en las pacientes. En la Federación de Rusia se aprobó su utilización en 2011. Las indicaciones principales de empleo son el hipogonadismo hipogonadotrófico y la baja respuesta a la estimulación ovárica. En la práctica clínica habitual, se indica LH o gonadotropina coriónica humana (hCG) como fuente similar a la LH, ya que ambas se unen al mismo receptor. Sin embargo, está demostrado que la cascada que origina cada una es diferente.

Se realizaron dos estudios en poblaciones tratadas con Pergoveris® en la Federación de Rusia: el primero fue un trabajo prospectivo con el objetivo de conocer el perfil de las pacientes y el criterio de indicación de esta medicación, y el segundo fue un análisis retrospectivo para evaluar los resultados en términos de embarazos logrados en las mismas pacientes.

## Materiales y métodos

Los dos estudios fueron observacionales y multicéntricos. Los datos para realizar el trabajo prospectivo se recolectaron entre abril de 2016 y enero de 2017, mientras que los datos para el análisis de los resultados de embarazo se tomaron entre septiembre de 2019 y enero de 2020. Se incluyeron mujeres tratadas con la combinación rhFSH:rhLH (2:1) provenientes de 20 centros de la Federación de Rusia para el primer estudio. En el segundo fueron incluidas todas aquellas que lograron un embarazo clínico (definido por la presencia de saco gestacional intrauterino) 35 a 42 días después de la aplicación de hCG recombinante.

El criterio principal de valoración del estudio prospectivo fue describir la población, la historia clínica, las características iniciales y las indicaciones de esta combinación hormonal.

Como criterios secundarios de valoración se analizaron los datos sobre los ciclos previos de tratamiento, el protocolo utilizado durante el trabajo y los resultados del ciclo de fertilización *in vitro*/inyección intracitoplasmática de espermatozoides (FIV/ICSI).

En el estudio retrospectivo, el criterio principal de valoración fue la tasa de nacidos vivos entre las pacientes que lograron el embarazo en el estudio prospectivo, y como criterios secundarios se evaluaron las tasas de embarazos no evolutivos.

## Resultados

### Estudio prospectivo

Para el análisis final de los datos obtenidos, las pacientes fueron divididas en dos grupos: quienes presentaban los criterios de elección para tratamiento con rhFSH:rhLH (2:1) según la indicación rusa y las pacientes tratadas con la misma formulación según otros criterios clínicos. Se incluyeron en total 500 mujeres.

En el grupo correspondiente a la indicación rusa, la edad promedio fue de 38 años. En lo que respecta a recuento de folículos antrales, la media fue de 6,0 y el nivel promedio de hormona antimülleriana fue de 1,2 ng/ml (*versus* 1,3 en la población total). Las patologías responsables de la infertilidad –en orden de frecuencia– fueron: factor tuboperitoneal (43,4%), cirugía ovárica (19,6%), clamidiasis (12,7%) y endometriomas (8,7%). El 55,3% de las pacientes pertenecientes al grupo seleccionado acorde con la indicación rusa para el uso de la fórmula combinada de gonadotrofinas se había sometido a un ciclo previo de FIV/ICSI. La tasa de embarazos clínicos por ciclo iniciado para este mismo grupo fue de 27,2%.

### Estudio retrospectivo

Un total de 158 mujeres con diagnóstico de embarazo clínico se incluyó en el estudio retrospectivo. El 80,7% tuvo al menos un recién nacido vivo en el grupo basado en la indicación de tratamiento de la Federación de Rusia. En términos de la tasa de nacidos vivos por ciclo iniciado, este mismo grupo presentó 23,3%.

La tasa de embarazos no evolutivos en el total de las pacientes incluidas en este trabajo fue de 19,6%, mientras que en el grupo tratado según la indicación rusa fue de 20,2%. En todos los casos, los investigadores consideraron que esta eventualidad no estuvo relacionada con el tratamiento estudiado (Tabla 1).

**Tabla 1.** Resultados de embarazo en las pacientes incluidas en el estudio retrospectivo.

	Indicación rusa (n = 109)	Otros criterios clínicos (n = 37)	Total (n = 158)
Al menos un nacido vivo, n (%)	88 (80,7)	29 (78,4)	129 (81,6)
Único	80 (73,4)	24 (64,9)	115 (72,8)
Gemelar	8 (7,3)	5 (13,5)	14 (8,9)
Embarazos anormales en las mujeres incluidas en el análisis retrospectivo, n (%)	22 (20,2)	9 (24,3)	31 (19,6)
Aborto espontáneo	21 (19,3)	9 (24,3)	31 (19,6)
Mortinato	2 (1,8)	1 (2,7)	3 (1,9)
Aborto inducido	2 (1,8)	0 (0,0)	2 (1,3)

## Conclusiones

Esta investigación fue la primera realizada en la Federación de Rusia con el fin de analizar el uso combinado de rhFSH:rhLH para la estimulación ovárica. Los indicadores demográficos mostraron una población en riesgo de baja respuesta. La tasa de embarazos clínicos por ciclo iniciado de 27,2% resultó mayor que la registrada en trabajos previos en poblaciones similares, al igual que la tasa de nacidos vivos. Dos tercios de las pacientes incluidas en este estudio tenían al menos 35 años

y el 22%, edad igual o superior a los 40 años. En revisiones sistemáticas y metanálisis previamente publicados se demostró que el agregado de LH mejora las tasas de implantación y embarazo clínico en mujeres de 35 a 40 años. El tratamiento fue bien tolerado y no se presentaron nuevos efectos adversos preocupantes.

Estas conclusiones apoyan el uso de rhFSH:rhLH (2:1) en pacientes que presentan riesgo de escasa respuesta a la estimulación ovárica en tratamientos de reproducción asistida en la Federación de Rusia.

**Autores:** Koloda Y, Korsak V, Rozenson O, et al.

**Título:** Use of a recombinant human follicle-stimulating hormone: recombinant human luteinizing hormone (r-hFSH:r-hLH) 2:1 combination for controlled ovarian stimulation during assisted reproductive technology treatment: a real-world study of routine practice in the Russian Federation.

**Fuente:** Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. 2022 Feb;S1521-6935(22)00018-9.  
<https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2022.01.009>.

# Ajuste de la dosis de la hormona foliculoestimulante recombinante humana de tipo alfa en la práctica clínica: análisis observacional retrospectivo de una base de datos obtenidos mediante registro médico electrónico

*La posibilidad de recopilación de datos de manera digital puede conducir a individualizar la dosis adecuada de folitropina alfa para obtener los mejores resultados de un tratamiento de reproducción asistida.*

## Introducción

En los Estados Unidos, la hormona foliculoestimulante recombinante humana de tipo alfa (rhFSH- $\alpha$ ) se utiliza para la estimulación ovárica en tratamientos de reproducción asistida. La elección de la dosis de inicio es fundamental para lograr eficacia y seguridad, y se basa primariamente en la evaluación de la reserva ovárica y en la prevención de complicaciones tales como el síndrome de hiperestimulación ovárica. Las modificaciones de la dosis durante el ciclo de tratamiento se individualizan acorde con el monitoreo ecográfico y las determinaciones hormonales. Existen numerosos trabajos que propician el ajuste de la dosis a partir del quinto día de estimulación, como también hay otros que no recomiendan este cambio sino el mantenimiento de una dosis fija. Estos estudios se basan en resultados relativos al número de ovocitos obtenidos, tasas de embarazo y recién nacidos vivos, pero no toman en cuenta los beneficios potenciales de reducir ciclos cancelados, disminuir complicaciones, costos y considerar las preferencias de las pacientes.

El objetivo de este estudio fue conocer el patrón de ajuste de las dosis de rhFSH- $\alpha$  (folitropina alfa) durante la estimulación ovárica en 33.962 ciclos y en diferentes grupos de pacientes, mediante el uso de información recopilada por un sistema de registro médico electrónico.

## Materiales y métodos

Se analizaron los datos provenientes de pacientes que realizaron tratamientos de reproducción asistida en 39 clínicas de los Estados Unidos entre el 1 de julio de 2009 y el 31 de diciembre de 2016. La información utilizada para realizar este estudio observacional retrospectivo se obtuvo de centros que registraron datos con el mismo sistema electrónico. Todas las pacientes recibieron folitropina alfa Gonal-F® con agregado de LH o microdosis de hCG o sin él. El ajuste de dosis de Gonal-F® se definió como la modificación de la dosis de inicio, independientemente de cuáles fueron los otros fármacos empleados para el mismo ciclo de estimulación y sus respectivos ajustes. Los patrones de dosificación se agruparon en:

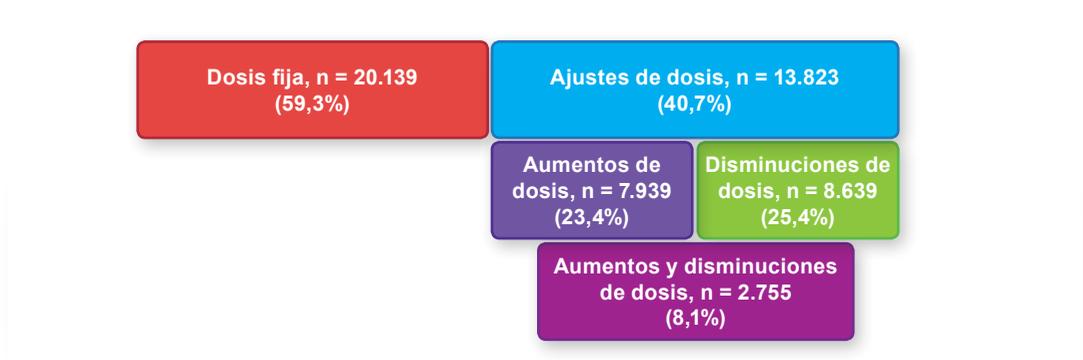
- ciclos con dosis fija,
- ciclos con al menos un ajuste de dosis,
- ciclos con al menos un incremento de dosis,
- ciclos con al menos una disminución de dosis y
- ciclos con al menos un aumento y una disminución de la dosis.

El primer ciclo de cada paciente constituyó la línea basal y se consideraron la edad, el índice de masa corporal y la reserva ovárica. Los datos evaluados por ciclo según el patrón de dosificación fueron: dosis de inicio de folitropina alfa, dosis final, dosis mínima y dosis total; número de ajustes de

la dosis, cambios de la dosis (en unidades internacionales) y longitud del ciclo en días. Se incluyeron también los ciclos cancelados.

## Resultados

Se registró el ajuste de la dosis en 13.823 ciclos (40,7%); en el 23,4% se realizó al menos un aumento de la dosis, en el 25,4% se observó al menos una disminución de la dosis y en el 8,1% se registró aumento y descenso en el mismo ciclo (Figura 1).



**Figura 1.** Tipos de ajuste de dosis en el total de los ciclos analizados (n = 33.962).

Las características basales de las pacientes fueron significativamente diferentes entre el grupo que recibió dosis fijas y el grupo que recibió ajustes de dosis ( $p < 0,0001$ ). En este último grupo (ajuste de dosis), las pacientes fueron más jóvenes (con una edad promedio de 34,8 años *versus* 35,9 años en el grupo de dosis fija), tuvieron un índice de masa corporal menor (25,1 *versus* 25,5, para la dosis variable y la dosis fija, respectivamente) y se observó menor proporción de reserva ovárica anormal (38,4% en la dosis variable *versus* 51,9% en la dosis fija). Un 60% de los ciclos tuvo solo un cambio de dosis.

En términos generales, las modificaciones de la dosis se observaron con mayor frecuencia en el grupo de mujeres con reserva ovárica normal y sin presunción de baja respuesta.

## Conclusiones

Los resultados de esta investigación muestran que los ajustes de dosis en ciclos de estimulación ovárica son frecuentes: se observaron en el 40,7% de los 33.962 ciclos registrados. Esta prevalencia de cambios de dosis de rhFSH coincide con la descrita en revisiones sistemáticas recientes de estudios clínicos. Las causas exactas de los ajustes de dosis no se pudieron determinar en este estudio, pero los autores consideran que tienen relación con las preferencias de las pacientes y con las tácticas de prevención de complicaciones médicas tales como el síndrome de hiperestimulación ovárica y la cancelación de ciclos debido a baja respuesta.

En este estudio, los ciclos que necesitaron ajuste de la dosis correspondieron a pacientes con mayor recuento folicular antral, mayores niveles de hormona antimülleriana y menores valores de FSH basal, en comparación con el grupo de dosis fija.

Los hallazgos sugieren que el ajuste de la dosis no se debe considerar exclusivamente en el momento previo al inicio del ciclo de tratamiento ni tampoco durante la estimulación, sino que la individualización de la dosis de gonadotrofinas requiere analizar los biomarcadores basales y la respuesta de la paciente a la estimulación.

**Autores:** Mahony M, Hayward B, Mottla GL, et al.

**Título:** Recombinant human follicle-stimulating hormone alfa dose adjustment in US clinical practice: an observational, retrospective analysis of a real-world electronic medical records database.

**Fuente:** *Frontiers in Endocrinology*. 2021 Dec;12:742089. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.742089>.

# Variaciones significativas intraciclo e interciclo natural de la hormona antimülleriana detectadas mediante una prueba automatizada

*El análisis de los valores de hormona antimülleriana mediante una técnica de medición automatizada demuestra fluctuaciones, lo que abre interrogantes acerca del momento ideal para evaluar la reserva ovárica.*

## Introducción

La hormona antimülleriana (HAM) es una glicoproteína producida por las células de la granulosa de los folículos preantrales y antrales pequeños del ovario, y su síntesis es independiente de la hormona foliculoestimulante (FSH). Dado que sus niveles séricos son proporcionales al número de estos folículos, representa uno de los principales marcadores clínicos de reserva ovárica.

Se ha demostrado una fuerte asociación positiva, independiente de la edad femenina, entre la HAM y el número de blastocistos euploides obtenidos luego de un ciclo de fertilización *in vitro*. Se considera que la HAM es una prueba confiable que se puede cuantificar en cualquier día del ciclo natural, con mínimas variaciones intraindividuales. Sin embargo, las publicaciones recientes han puesto en duda este concepto de estabilidad. Las fluctuaciones se atribuyeron inicialmente a variaciones causadas por cuestiones técnicas de almacenamiento y/o al método de análisis de las muestras.

En la actualidad, la HAM se puede determinar mediante pruebas completamente automatizadas de elevada sensibilidad y precisión.

El objetivo de este trabajo fue investigar los niveles séricos de HAM en mujeres sanas con ciclos regulares mediante el test automatizado Elecsys® AMH, en distintos momentos del ciclo natural.

## Materiales y métodos

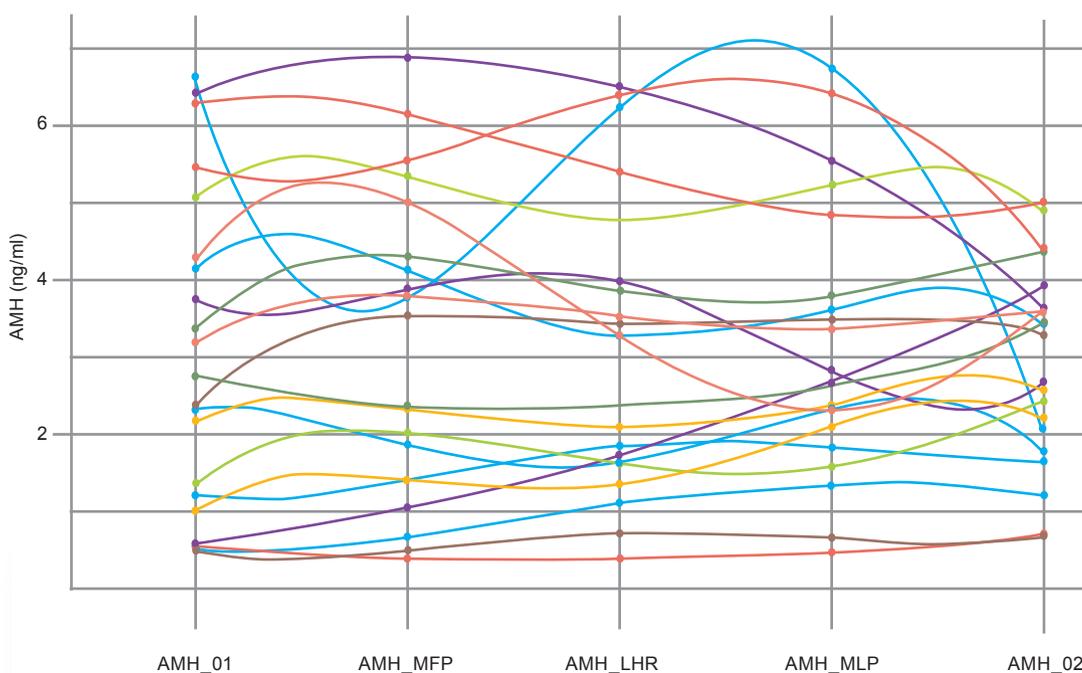
El estudio incluyó a 22 mujeres sanas  $\geq 18$  y  $\leq 38$  años, con ciclos menstruales regulares de entre 28 y 32 días y con un índice de masa corporal (IMC)  $\geq 18$  y  $\leq 28$ . Los criterios de exclusión fueron: anticoncepción hormonal en los 60 días previos, embarazo, lactancia y antecedentes personales que pudieran afectar la reserva ovárica.

Este trabajo se realizó entre abril de 2017 y diciembre del mismo año, en un mismo centro de salud. Las muestras de sangre se extrajeron entre las 8:00 y las 14:00, durante el ciclo natural, en los días 2-3, día 10, pico de hormona luteinizante (LH), fase lútea media y los días 2-3 de la siguiente menstruación. Luego de su centrifugación, se separó el suero obtenido en dos partes, una para la medición de gonadotropinas y hormonas esteroideas, cuyos resultados se evaluaron en el mismo día de la extracción, y otra parte fue congelada a  $-20$  °C para la medición de la HAM. Todas las muestras de cada participante se analizaron en el mismo día y en las mismas condiciones mediante el test automatizado Elecsys® AMH.

## Resultados

Se recolectaron 100 muestras obtenidas de 22 mujeres. La edad promedio de las participantes fue de  $30,7 \pm 4,11$  años y el IMC, de  $23,2 \pm 3,63$ . Todas las muestras se analizaron con el test

automatizado Elecsys® AMH. Las fluctuaciones longitudinales en los niveles de HAM fueron significativas y presentaron un coeficiente de variación intraciclo de 20,7% (Figura 1).



**Figura 1.** Representación de los valores de HAM utilizando interpolación polinómica de datos para cada participante en un mismo día de extracción.

AMH\_01: días 2-3 del ciclo  
AMH\_MFP: día 10 del ciclo, fase folicular media  
AMH\_LHR: pico de LH  
AMH\_MLP: fase lútea media  
AMH\_02: días 2-3 del siguiente ciclo

Cuando se compararon los valores de HAM en los días 2-3 de dos ciclos consecutivos, la media absoluta de variación interciclos fue de 0,75 ng/ml, y el coeficiente de variación de 0,28. Por lo tanto, en este trabajo se observó una variación del 28% de los niveles de HAM entre ciclos consecutivos.

## Conclusiones

Se considera que, entre los marcadores utilizados para evaluar la reserva ovárica, la HAM presenta la ventaja de mostrar variaciones mínimas dentro del ciclo menstrual, por lo cual se puede medir en cualquier día del ciclo. Sin embargo, los trabajos realizados para investigar esta estabilidad arrojaron resultados de difícil interpretación, debido a la prueba empleada para la medición.

Este estudio demostró variaciones estadísticamente significativas de la HAM cuando se midió con un test automatizado durante el ciclo natural, en un grupo de mujeres en edad reproductiva.

Existen estudios previos que hallaron patrones de cambio en los valores de HAM durante el ciclo menstrual: elevación en la fase folicular media, caída ovulatoria e incremento en la fase lútea. Se considera que estas modificaciones reflejan el papel de la hormona en el desarrollo folicular.

Un hallazgo de gran importancia fue la correlación positiva significativa entre los niveles de HAM y los niveles de LH durante el pico de esta última. Esta asociación manifiesta un mecanismo conjunto de regulación de la secreción de LH.

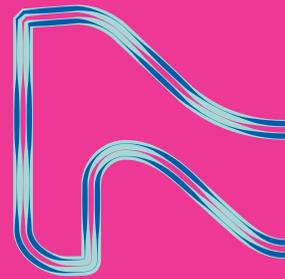
Las fluctuaciones de los valores de HAM halladas en este trabajo fueron más de tres veces superiores a las imprecisiones esperables para la prueba utilizada (< 5% para Elecsys® AMH), lo cual avala el origen biológico de las variaciones.

La variabilidad mayor del 20% observada en los niveles de HAM cuando se midió con un test completamente automatizado debería conducir a cuestionar si el muestreo en cualquier día del ciclo es apropiado para la valoración de la reserva ovárica.

**Autores:** Melado L, Lawrenz B, Sibal J, et al.

**Título:** Anti-müllerian hormone during natural cycle presents significant intra and intercycle variations when measured with fully automated assay.

**Fuente:** Frontiers in Endocrinology (Lausanne). 2018 Nov;9:686. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00686>.



# DESCUBRIENDO EL Mañana

A lo largo de más de 350 años, nos une la pasión por la curiosidad y las nuevas ideas.

Más de 5000 investigadores de Merck se dedican todos los días a descubrir soluciones innovadoras para el cuidado de la salud y a desarrollar nuevas tecnologías.

**Somos mentes curiosas dedicadas al progreso humano.**



**Merck S.A.**  
Tronador 4890 Piso 4° (C1430DNN)  
Ciudad de Buenos Aires  
Tel.: (011) 4546-8100

[www.merckgroup.com/ar-es](http://www.merckgroup.com/ar-es)

AR-NONPR-00366/octubre2022

**MERCK**



# celebrar una alegría cinco millones de veces

Somos líderes globales en el campo de la Fertilidad.



El contenido de los artículos y las opiniones vertidas en la Colección Artículos Destacados de SIIC no reflejan necesariamente las recomendaciones ni opiniones de Merck S.A.

Merck S.A., Tronador 4890, Piso 4º, C1430DNN, Buenos Aires. Tel.: 4546-8100