

ARTÍCULOS DESTACADOS

Fertilidad

Enfoques Terapéuticos
en Reproducción

Vol. 2 Nº 7,
mayo 2019

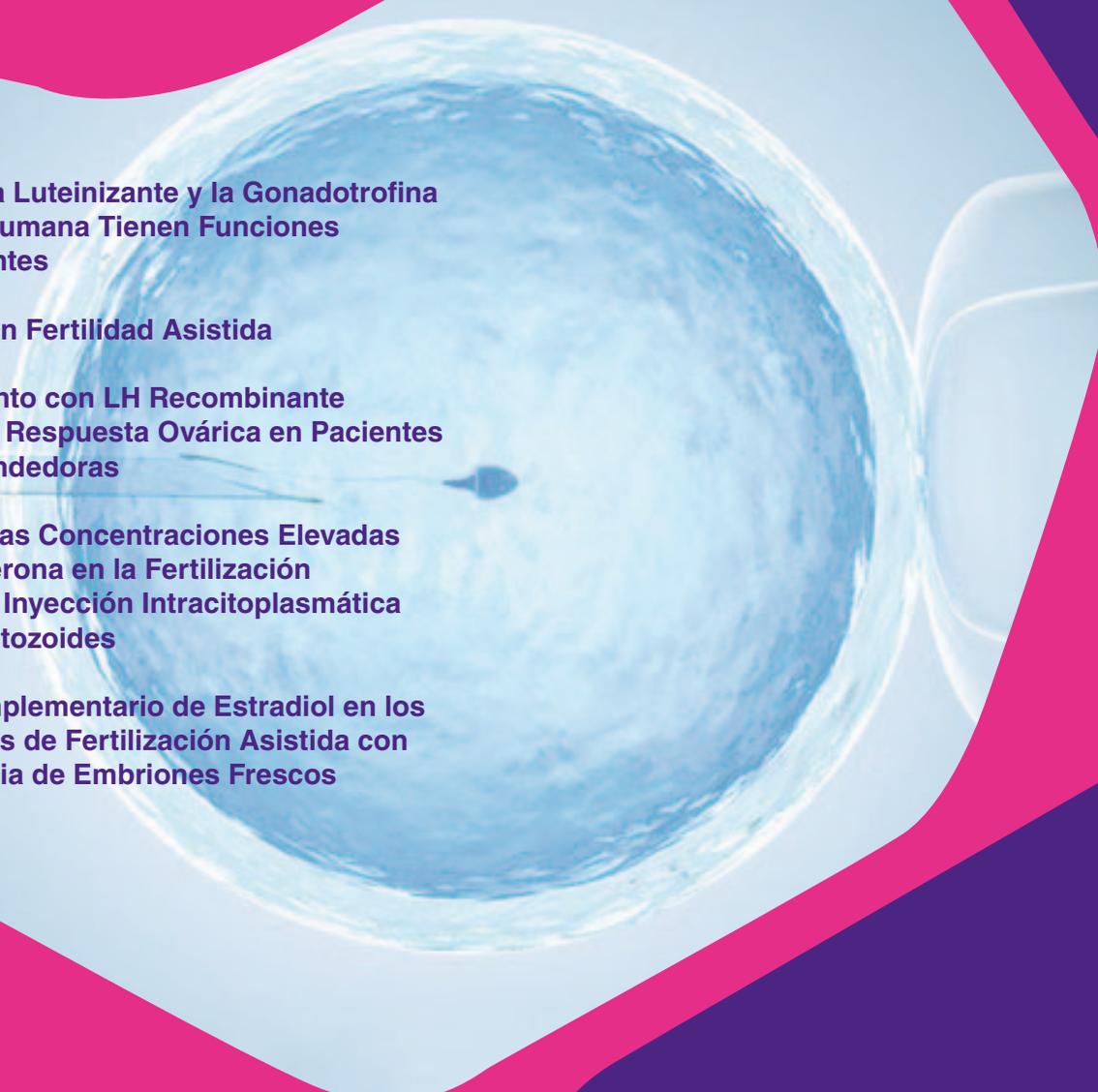
**La Hormona Luteinizante y la Gonadotrofina
Coriónica Humana Tienen Funciones
Independientes**

Consenso en Fertilidad Asistida

**El Suplemento con LH Recombinante
Beneficia la Respuesta Ovárica en Pacientes
Hiporrespondedoras**

**Efectos de las Concentraciones Elevadas
de Progesterona en la Fertilización
In Vitro con Inyección Intracitoplasmática
de Espermatozoides**

**Aporte Complementario de Estradiol en los
Tratamientos de Fertilización Asistida con
Transferencia de Embriones Frescos**



Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación Médica Continuada (PEMC-SIIC)

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

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

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

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

Comité de Expertos en Obstetricia y Ginecología (OyG)

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

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

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

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

Fuentes científicas (OyG)

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

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

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

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

La Hormona Luteinizante y la Gonadotropina Coriónica Humana Tienen Funciones Independientes



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Two Hormones for One Receptor: Evolution, Biochemistry, Actions and Pathophysiology of LH and hCG**

de Casarini L, Santi D, Brigante G, Simoni M

integrantes de **Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Módena, Italia**

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por **Endocrine Reviews** 39(5):549-592, Oct 2018

Introducción y objetivos

La hormona luteinizante (LH) y la gonadotropina coriónica (CG) son glucoproteínas que intervienen en la función sexual y reproductiva. Ambas fueron consideradas equivalentes debido a que se unen al mismo receptor –LHCGR–, ubicado principalmente a nivel gonadal. Asimismo, tanto la LH como la CG activan la cascada de señalización asociada con la activación del adenosín monofosfato cíclico (AMPC) y la proteína quinasa A (PKA). Además, en la práctica clínica, la CG humana (hCG) se emplea ante la necesidad de incrementar la actividad de la LH, ya que su obtención es más simple.

A pesar de lo antedicho, existen diferentes copias del gen CGB, lo cual pone en duda la equivalencia entre ambas hormonas. Según lo informado, la LH es importante para la regulación de la gametogénesis, en tanto que la CG se vincula en mayor medida con el embarazo. Al mismo tiempo, más allá de la vía esteroideogénica AMPC/PKA, existen otras vías de señalización celular que deben evaluarse a la hora de analizar las diferencias y semejanzas entre ambas hormonas. El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar las similitudes y diferencias entre la LH y la hCG (Tabla 1).

Ligandos y receptores

Si bien la LH y la hCG se unen al mismo receptor, existe una distinción genética, molecular y fisiológica que resulta en una función específica para cada hormona relacionada con la reproducción. Es decir, existen blancos fisiológicos específicos que son regulados por diferentes señales endocrinas suscitadas por dichas hormonas de manera específica. En mujeres en edad fértil, la LH actúa a nivel ovárico, en las células de la granulosa y de la teca, donde estimula la síntesis hormonal, entre otras funciones. En los hombres, la LH actúa a nivel testicular sobre las células de Leydig, donde también induce la síntesis de hormonas reproductivas. En consecuencia, la LH es fundamental para la función reproductiva, tanto en hombres como en mujeres. La hCG ejerce su acción fisiológica como estimulante de la síntesis de progesterona en el cuerpo lúteo y del crecimiento placentario durante el embarazo, y no es sintetizada en hombres. Por lo tanto, puede afirmarse que ambas hormonas poseen características específicas y no intercambiables, acordes con el sexo y vinculadas con la gametogénesis y el embarazo. Es posible que cada hormona, al unirse al receptor, active diferentes señales que resultan en diferentes efectos fisiológicos.

La LH y la hCG se unen al mismo receptor, pero existe una distinción genética, molecular y fisiológica que resulta en una función específica para cada hormona relacionada con la reproducción.

Eventos intracelulares específicos

La activación del LHCGR genera eventos intracelulares múltiples que comienzan con la interacción de la hormona con su sitio de alta afinidad extracelular. Esto provoca un cambio conformacional en el receptor, que genera la activación de diferentes vías de transducción.

Tabla 1. Diferencias moleculares y fisiológicas entre la LH y la hCG.

Parámetros	LH	hCG*
Longitud de la cadena de aminoácidos beta	121 aminoácidos	145 aminoácidos
Peso molecular	~26-32 KDa	~37 KDa
Secuencia de la proteína humana con mayor nivel de conservación (85%)	LH beta (PMID NM_000894.2)	CG beta 5 (Banco de genes: AAI06724.1)
Secuencias específicas de aminoácidos de LH/hCG	Ausencia de CTP	CTP de 28 aminoácidos
Cantidad de glicosilaciones	3 (dos unidas a N en la subunidad alfa, una unida a N en la subunidad beta)	8 (dos unidas a N en la subunidad alfa, dos unidas a N y una unida a O en la subunidad beta)
Cantidad total de isoformas y variantes de glicosilación	1 molécula principal de aproximadamente 39 isoformas separadas por cromatografía	Al menos 9 moléculas principales (hCG, hCG-H, hCG clivada, hCG clivada sin CTP, hCG-H clivada, hCG asialo, hCG beta libre, hCG beta clivada, molécula beta core) que generan una cantidad desconocida de variantes
Blancos moleculares	LHCGR	LHCGR; T β -RII (discutido)
Vida media	25 minutos	15-462 horas
Fuente de células no malignas	Células gonadotropas pituitarias	Trofoblasto y placenta; glándula pituitaria en cantidades pequeñas
Concentración sérica fetal	~1/400 de la concentración sérica materna correspondiente	~1/400 de la concentración sérica materna correspondiente
Concentración sérica en la mujer prepúber	0.0-4.0 UI/l	Indetectable -2.3 UI/l
Concentración sérica en el varón prepúber	0.3-0.6 UI/l	Indetectable -0.8 UI/l
Concentración sérica en la mujer púber	0.3-31.0 UI/l	Indetectable -2.3 UI/l
Concentración sérica en el varón púber	Indetectable-0.8 UI/l	Indetectable -2.3 UI/l
Concentración sérica en mujeres en edad fértil no embarazadas	0.0-0.2 mUI/dl (fase folicular); 20.0-105.0 UI/l (pico a mitad del ciclo); 0.4-20 UI/l (fase lútea)	Indetectable -2.3 UI/l
Concentración sérica en varones en edad fértil	1.8-12.0 UI/l	Indetectable -0.8 UI/l
Concentración sérica en embarazo no gemelar	NA	455.0-142584.0 UI/l (<10 semanas); 3895.0-187852.0 (10-19 semanas); 1542.0-86541.0 (>19 semanas)
Concentración sérica en mujeres posmenopáusicas	15.0-63.0 UI/l	Indetectable -7.3 UI/l
Funciones fisiológicas en mujeres en edad fértil	Síntesis de andrógenos (principalmente androstenediona) en las células de la teca, señales progestacionales y proliferativas en las células de la granulosa, maduración del folículo antral, luteinización, soporte lúteo transitorio.	Síntesis de progesterona por el cuerpo lúteo, angiogénesis, diferenciación del citotrofoblasto, inmunosupresión maternal, crecimiento fetal y placentación, inhibición de las contracciones uterinas.
Funciones fisiológicas en varones en edad fértil	Síntesis de andrógenos (principalmente testosterona) en las células de Leydig, espermatogénesis.	NA

*hCG se refiere a la gonadotropina coriónica "clásica", excepto que se indique lo contrario. NA, no aplicable.

Dichas vías están integradas principalmente por proteínas G y beta arrestinas, aunque cada ligando, en este caso la LH y la hCG, genera un cambio conformacional del receptor que se traduce en un patrón cuantitativo y cualitativo específico de señalización intracelular. En este nivel, también influyen otros receptores hormonales y enzimas intracelulares que interactúan con el receptor y la vía de señalización y contribuyen con la diferenciación entre los efectos de la LH y los efectos de la hCG.

Las funciones gonadotróficas mediadas por el LHCGR no se explican por completo mediante el concepto de esteroidogénesis. La aplicación de técnicas más modernas permitió observar que el receptor interactúa con diferentes factores y cascadas de señalización. Tanto el aumento del nivel de AMPc como el aumento del nivel de calcio intracelular tienen lugar durante las primeras etapas luego de la activación del receptor, y se asocian con dos vías independientes y acopladas a proteínas G. El AMPc induce la activación de la PKA y la fosforilación del factor de transcripción denominado elemento de respuesta al AMPc (CREB). Este factor regula la transcripción de genes que codifican para enzimas esteroidogénicas y androstenediona en las células de la teca. La activación de la PKA también resulta en la fosforilación de las quinasas reguladas por señales extracelulares (ERK), lo cual se relaciona con la proliferación y la viabilidad celular, y con procesos antiapoptóticos, entre otros eventos.

La señalización generada por las gonadotropinas resultaría de un equilibrio entre los eventos intracelulares esteroidogénicos y proapoptóticos, y los eventos proliferativos y antiapoptóticos, con la consiguiente modulación de la reproducción. Recientemente se observó una relación entre las vías de señalización mediadas por las gonadotropinas y la concentración de receptores. Concretamente, la densidad baja de receptores se asoció con la activación preferencial de las vías beta arrestinas/ERK1/2 y AKT, a diferencia de la vía AMPc/PKA activada habitualmente. Este mecanismo contribuiría con las diferencias de señalización entre las gonadotropinas. Debe considerarse que la expresión del LHCGR es dinámica y variable de acuerdo con el momento del ciclo menstrual, lo cual coincidiría con un papel diferente de la LH según los requerimientos fisiológicos.

La desensibilización de los LHCGR inducida por los agonistas genera su agregación e internalización posterior, con la consiguiente disminución de su concentración. Dichos complejos de receptores tendrían una magnitud superior ante el agonismo de la hCG, en comparación con lo observado ante el agonismo de la LH. Este sería un mecanismo adicional implicado en la acción específica de cada hormona. Puede indicarse que la señalización hormonal específica tiene lugar a diferentes niveles para generar diferentes efectos biológicos.

La modulación de la respuesta esteroidogénica es importante para la preservación de las funciones fisiológicas, como la gametogénesis y el embarazo. La LH y la hCG ejercerían diferentes controles sobre la vía esteroidogénica, con la consiguiente regulación de funciones específicas. Cada hormona generaría un cambio conformacional específico del LHCGR, así como un patrón específico de señalización intracelular. Ambas hormonas poseen diferentes potenciales esteroidogénicos, específicos según la célula en cuestión. Por ejemplo, en las células de la granulosa se observa una acción cualitativamente diferente entre la LH y la hCG, en tanto que en las células de Leydig la regulación de la esteroidogénesis, principalmente de la síntesis de andrógenos, tiene lugar mediante señales cuantitativas. Lo antedicho permite afirmar que la LH y la hCG tienen acciones diferentes a pesar de unirse al mismo receptor.

Señales proliferativas y proapoptóticas

Las señales proliferativas generadas por la LH y la hormona foliculoestimulante (FSH) regulan el crecimiento folicular. En cambio, la hCG actúa sobre las células que expresan los LHCGR y sintetizan progesterona. La LH y la hCG diferirían en términos de modulación de la proliferación celular. La administración de LH genera una activación superior y más sostenida de las vías pERK1/2 y pAKT, en comparación con la hCG, lo cual coincidiría con los efectos proliferativos y antiapoptóticos de la LH durante la maduración folicular.

La acción gonadotrófica específica de la LH se potencia ante la coadministración de FSH. Esto no se observa al administrar hCG.

La LH y la hCG ejercerían diferentes controles sobre la vía esteroidogénica. Cada hormona generaría un cambio conformacional específico del LHCGR, así como un patrón específico de señalización intracelular.

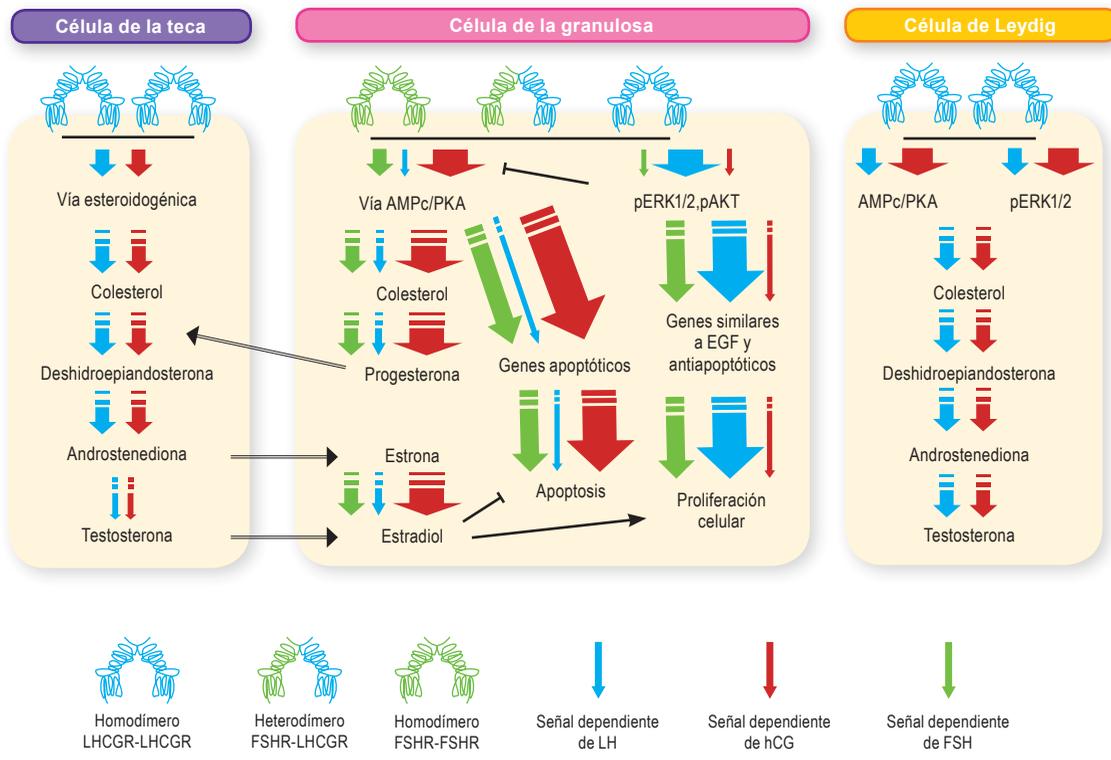


Figura 1. Comparación de la señalización mediada por la LH y la hCG en el ovario y el testículo.

Durante la fase folicular antral media, las células de la granulosa expresan los receptores FSHR y LHCGR capaces de formar homodímeros/heterodímeros, en tanto que las células de la teca solo expresan LHCGR (panel superior). En las células de la granulosa, la hCG tiene un potencial esteroidogénico superior, en comparación con la LH, que coincide con la activación superior de la vía AMPc/PKA. Esta característica es potenciada en presencia de FSH. La acción de la hCG es aumentada por la síntesis masiva de progesterona, que es convertida en androstenediona en las células de la teca, mientras que la testosterona es un producto menor a nivel gonadal femenino. Los andrógenos sirven como sustrato para la enzima aromataasa, que los convierte en estrógenos con potencial proliferativo y antiapoptótico elevado. El aumento intracelular del nivel de AMPc se asocia con estímulos proapoptóticos, exacerbados por la ausencia de sustratos derivados de las células de la teca para la síntesis de estrógenos in vitro. La LH tiene menos potencia que la hCG en términos de activación de la vía AMPc/PKA, lo cual resulta en un potencial esteroidogénico y proapoptótico bajo. La señalización generada por la LH tiene lugar preferentemente vía fosforilación de ERK1/2 y AKT, seguida por el reclutamiento de la proteína G y las beta arrestinas. Esto se traduce en eventos proliferativos y antiapoptóticos. Las señales asociadas específicamente con la acción de la LH son potenciadas en presencia de FSH, lo cual brinda un estímulo esteroidogénico a las células de la granulosa. El potencial androgénico de las células de la teca aumenta junto con el crecimiento del folículo antral y el nivel de expresión del LHCGR, lo cual brinda un nivel de androstenediona suficiente para ser convertida en estradiol. Hasta el momento, no se cuenta con estudios in vitro de comparación de la acción de la LH y la hCG en las células de la teca. Dado que las células de Leydig son androgénicas y expresan al LHCGR, podrían considerarse la contraparte masculina de las células de la teca. La hCG es más potente, en comparación con la LH, para inducir la activación de las vías AMPc/PKA y pERK1/2, pero el resultado es equilibrado en términos de señalización esteroidogénica estimuladora inhibitoria y síntesis posterior de testosterona.

La LH tiene un potencial proliferativo y antiapoptótico superior en comparación con la hCG, resultante de la activación de diferentes blancos intracelulares en presencia de concentraciones variadas del ligando. Las diferencias de transducción de señales específicas para cada hormona se trasladan a la expresión de genes proliferativos y antiapoptóticos. Por ejemplo, el potencial esteroidogénico elevado de la hCG se vincula con la síntesis de AMPc y la expresión de genes proapoptóticos en las células de la granulosa, como el gen que codifica para la pro-caspasa-3 (*CASP3*). Según lo hallado en estudios de expresión genética, la viabilidad de las células de la granulosa disminuye ante la estimulación de la hCG, en tanto que la LH tiene un efecto opuesto. Dichos efectos coincidieron con un aumento de los niveles intracelulares de

AMPC y con una fosforilación de las proteínas ERK1/2, respectivamente. Es necesario contar con estudios adicionales *in vivo* al respecto.

Aspectos fisiopatológicos de la LH y la hCG

El nivel y el perfil de actividad de la LH y la hCG se asocian con cuadros como el hipogonadismo, el cáncer y las enfermedades endocrinas, ya sea por exceso o por defecto. La alteración del nivel hormonal genera trastornos fisiológicos y fenotipos variados.

Dada la modulación del crecimiento celular que ejercen las gonadotropinas, es de suponer su asociación con la aparición de neoplasias.

La afectación de la señalización mediada por la LH puede ocasionar hipogonadismo, un cuadro caracterizado por la disminución de la actividad gonadal y de la síntesis hormonal. Los casos más graves se asocian con un perfil autosómico recesivo infrecuente que genera, por ejemplo, la inactivación del LHCGR.

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP), observado en hasta el 20% de las mujeres, se caracteriza por la presencia de poliquistosis ovárica, hiperandrogenismo y disfunción ovulatoria, entre otros síntomas. La señalización vinculada con las gonadotropinas sería importante en pacientes con SOP en términos fisiopatológicos. Es

posible que el exceso de andrógenos se deba a la exposición a niveles elevados de LH. Además, el aumento de la relación entre la LH y la FSH afecta la selección folicular y la ovulación.

Tanto la LH como la hCG son importantes para la preparación endometrial y el mantenimiento del cuerpo lúteo en caso de embarazo. En coincidencia, los abortos espontáneos pueden asociarse con mutaciones de los genes que codifican para dichas hormonas.

Debido a que ambas hormonas pueden regular la proliferación celular y la apoptosis, podrían estar implicadas en la generación de neoplasias gonadales y extragonadales mediante las vías de señalización asociadas con el LHCGR. No obstante, la información disponible al respecto no permite indicar una asociación causal entre las gonadotropinas y el cáncer.

Tanto la LH como la hCG son importantes para la preparación endometrial y el mantenimiento del cuerpo lúteo en caso de embarazo.

Consideraciones finales

La síntesis de LH tiene lugar durante la edad fértil, en individuos de ambos sexos. La función de la hormona dependerá del blanco de acción. En las mujeres, la LH tiene un papel androgénico y favorece la síntesis de androstenediona en las células de la teca. Este esteroide es convertido en estradiol en las células de la granulosa, bajo el estímulo de la FSH. Los efectos progestacionales y proliferativos de la LH son importantes para la maduración del ovocito y tienen lugar gracias a la modulación de la vía esteroidogénica mediada por el AMPC y la PKA. Asimismo, se observan señales proliferativas y antiapoptóticas mediadas por la activación de las vías ERK1/2 y AKT.

La señalización predominante dependerá, además, de la acción sinérgica de la FSH. En este sentido, se destaca la foliculogénesis, proceso en el cual intervienen la LH y la FSH al unirse a sus receptores en las células blanco. En individuos de sexo masculino, la función de la LH tiene lugar a nivel de las células de Leydig, donde el producto principal de la esteroidogénesis es la testosterona, hormona requerida para el desarrollo sexual y reproductivo normal. Como ya se mencionó, la falta de LH puede afectar la maduración sexual, al igual que las mutaciones del LHCGR.

La afectación de la señalización vinculada con la hCG se asocia con trastornos durante el embarazo, como los abortos espontáneos, que coinciden con la afectación de la síntesis de progesterona. El aumento de la señalización vinculada con la hCG puede aumentar el riesgo de tumores adrenales maternos, entre otros cuadros. En estudios *in vitro* se observó que la exposición de las células de la granulosa a la hCG no se asoció con la presencia de señales proliferativas específicas para la LH, aunque se registró un potencial esteroidogénico considerable. Asimismo, la exposición de las células de Leydig a la LH y la hCG en estudios *in vitro* no se vinculó con diferencias cualitativas. Esto reflejó la especificidad de la señalización según el sexo y coincide con la importancia de la aplicación de ambas hormonas en tratamientos de fertilidad (Figura 3). En dicho contexto, la LH y la hCG se emplean frecuentemente en forma indistinta debido a una interpretación errónea de la información disponible, obtenida en su mayoría en estudios sobre reproducción asistida. Es necesario contar con investigaciones adicionales que contribuyan con la distinción clínica entre la LH y la hCG.

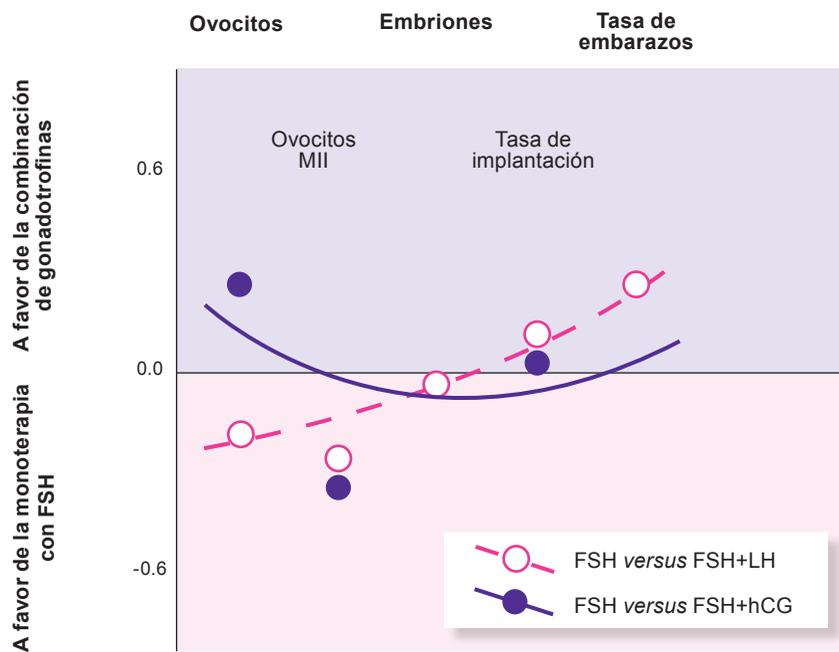


Figura 2. Efectos del aporte suplementario de FSH con LH o hCG sobre los resultados de la reproducción asistida. Los gráficos indican las diferencias medias para cada parámetro. Modelo que ilustra los efectos de la suplementación con LH frente a los efectos de la suplementación con hCG ante el tratamiento con FSH en un esquema de reproducción asistida. Los gráficos fueron obtenidos mediante un metanálisis e indican las diferencias medias para cada parámetro evaluado. Los datos fueron interpolados mediante el empleo de una función polinomial. No se muestran los intervalos de confianza del 95%.

Conclusión

La LH y la hCG se unen al mismo receptor. Por este motivo, fueron consideradas equivalentes entre sí. La unión de ambas hormonas al LHCGR activa la cascada esteroideogénica del AMPc y la PKA. Además, en diferentes estudios clínicos no fue posible observar resultados diferentes ante el uso de LH o hCG.

No obstante, más recientemente se comprobó que la señalización intracelular desencadenada por la unión al receptor es específica para cada hormona. Mientras que la LH activa la vía proliferativa asociada con ERK1/2 y AKT en forma preferencial, la hCG tiene una acción predominantemente progestacional. Lo antedicho coincide con las diferencias fisiológicas entre ambas hormonas, confirmadas mediante estudios *in vivo* e *in vitro*. Puede afirmarse que la LH y la hCG tienen funciones independientes y no son equivalentes entre sí.

Consenso en Fertilidad Asistida



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo *How Time to Healthy Singleton Delivery Could Affect Decision-Making during Infertility Treatment: A Delphi Consensus* de Bosch E, Bulletti C, Humaidan P y colaboradores
integrantes de Instituto Valenciano de Infertilidad, Valencia, España; Extra Omnes Medicina e Salute Riproduttiva, Cattolica, Italia; Aarhus University, Aarhus, Dinamarca
El artículo original, compuesto por 14 páginas, fue editado por J Reproductive BioMedicine Online 38(1):116-130, Ene 2019

Introducción

El tiempo de parto para un niño único debe ser tenido en consideración al tomar decisiones durante un tratamiento con técnicas de reproducción asistida (TRA), independientemente de la edad de la mujer. Las tasas de aneuploidía observadas en mujeres mayores de 35 años tienen un impacto en la fertilidad, lo que genera un descenso en la tasa de niños nacidos vivos.

Dado que la edad en la que las mujeres buscan ser madres es cada vez mayor, este asunto es de suma importancia. Además, es necesario mencionar que la edad cronológica no necesariamente tiene correlación con la edad biológica en los resultados vinculados con la fertilidad. Los tratamientos de TRA tienen riesgo de discontinuación, y este se asocia con la no transferencia de un embrión en ciclos previos y con factores que reducen la probabilidad de una fertilización *in vitro* exitosa, como una reserva ovárica disminuida. Por esto, es necesario aumentar al máximo la tasa de nacimientos vivos en cada ciclo.

En el Reino Unido, las instituciones médicas recomiendan que todas las mujeres subfértiles menores de 40 años reciban al menos 3 ciclos de fertilización *in vitro*, y estos ciclos tienen un intervalo de entre 10 y 11 meses entre sí. Durante este período, las pacientes pueden discontinuar el tratamiento, y estudios recientes han demostrado que este período puede ser disminuido en el caso de falla del tratamiento.

A pesar de la importancia de estos factores, no hay un consenso con respecto al abordaje para la optimización de la TRA con el fin de disminuir el tiempo para el parto de un niño único. Se llevó a cabo un consenso Delphi con el objetivo de reunir evidencia y evaluar la opinión de expertos acerca de cómo el tiempo para el parto impactaría en la individualización de cada tratamiento, así como los procedimientos que son necesarios para lograr un acortamiento para el tiempo del parto de un niño único.

Metodología

Se elaboró un método de 3 pasos para llegar al consenso respecto de afirmaciones relacionadas con el tiempo para el parto de un niño único. El primer paso involucró un comité de 12 expertos seleccionados sobre la base de sus antecedentes científicos y sus contribuciones a congresos internacionales. Estos, a su vez, propusieron a dos expertos adicionales cada uno, con experiencia clínica en TRA. De los 24 expertos invitados, 15 formaron parte del paso 2.

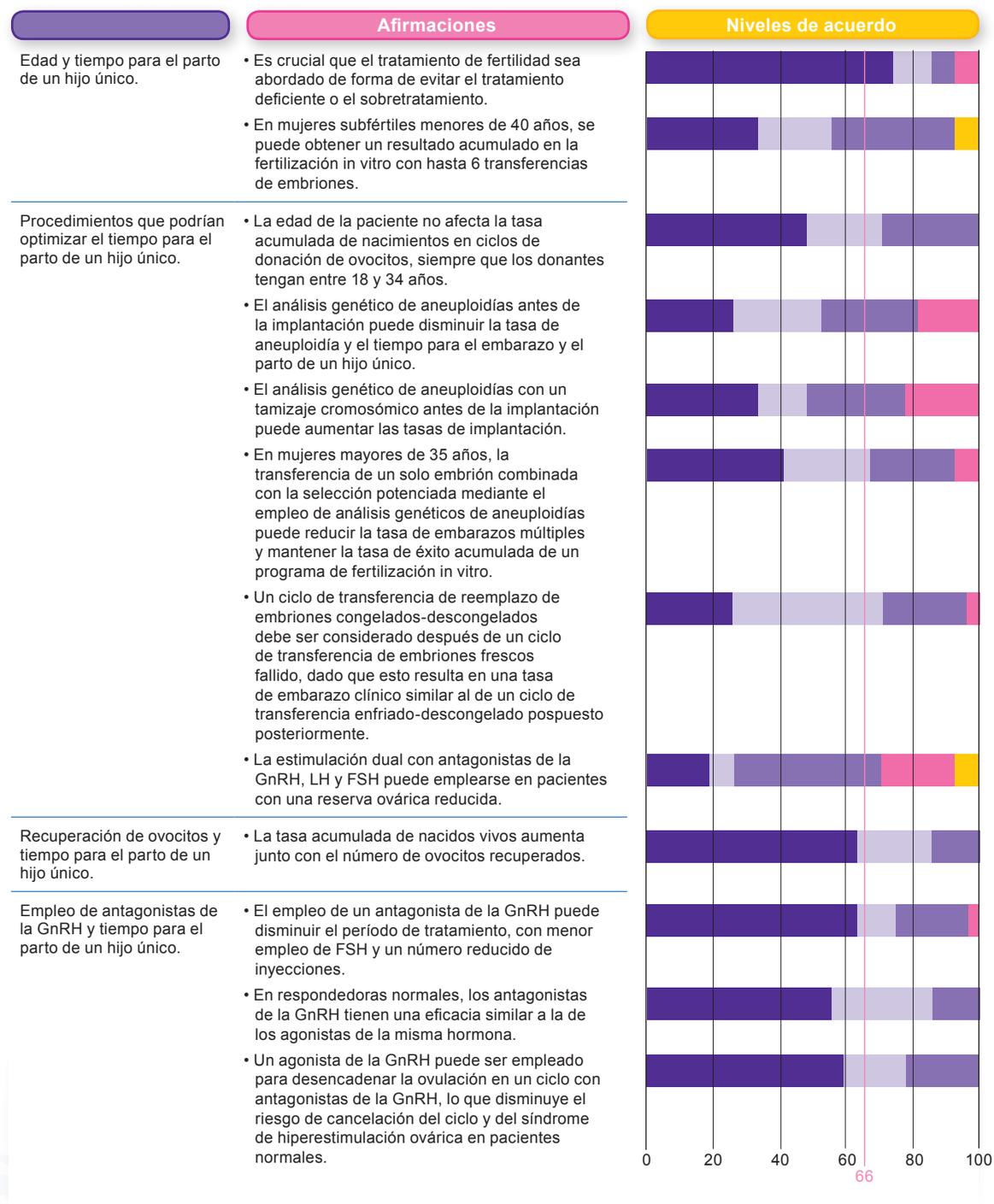
Las afirmaciones del paso 1 fueron generadas sobre la base de la literatura científica actual relacionada con el tema en estudio, y fueron discutidas entre los participantes. El paso 2 consistió en la generación de un consenso respecto de estas afirmaciones. En cada afirmación, el nivel de acuerdo fue puntuado con una escala tipo Likert (1: en desacuerdo absoluto, 2: en desacuerdo, 3: de acuerdo, 4: más que de acuerdo, 5: absolutamente de acuerdo). Se consideró que el consenso existió en el caso de que la proporción de participantes en acuerdo o en desacuerdo con una afirmación superaba el 66%. El paso 3 consistió en una sesión de retroalimentación respecto del consenso alcanzado (Figura 1).

Se llevó a cabo un consenso Delphi para reunir evidencia y evaluar cómo el tiempo para el parto impactaría en la individualización de cada tratamiento y los procedimientos necesarios para lograr un acortamiento para el tiempo del parto de un niño único.

Resultados

La Tabla 1 resume las 12 afirmaciones que se votaron y el nivel de acuerdo que tuvieron entre los participantes. El consenso se logró pasada la primera ronda de votaciones, y las afirmaciones pueden ser categorizadas en 4 ejes temáticos: edad y tiempo para el parto de un hijo único; procedimientos que podrían optimizar el tiempo para el parto de un hijo único; recuperación de ovocitos y tiempo para el parto de un hijo único; y empleo de antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y tiempo para el parto de un hijo único.

Tabla 1. Afirmaciones del consenso.



hCG, gonadotropina coriónica humana; P₄, progesterona plasmática; beta-hCG, subunidad beta de la hCG.

■ Absolutamente de acuerdo ■ Más que de acuerdo ■ De acuerdo ■ Desacuerdo ■ En desacuerdo absoluto

Para el eje temático relacionado con la edad, las afirmaciones fueron las siguientes: 1) Es crucial que el procedimiento de fertilidad sea abordado de forma que evite el tratamiento deficiente o el sobretreatmento; 2) En mujeres subfértiles menores de 40 años se puede obtener un resultado acumulado en la fertilización in vitro, con hasta 6 transferencias de embriones; 3) La edad de la paciente no afecta la tasa acumulada de nacimientos en ciclos de donación de ovocitos, siempre que los donantes tengan entre 18 y 34 años.

Para el eje temático relacionado con la optimización del tiempo, las afirmaciones del consenso fueron las siguientes: 1) El análisis genético de aneuploidías antes de la implantación puede disminuir la tasa de aneuploidía y el tiempo para el embarazo y el parto de un hijo único; 2) El análisis genético de aneuploidías con un tamizaje cromosómico antes de la implantación puede aumentar las tasas de implantación; 3) En mujeres mayores de 35 años, la transferencia de un solo embrión combinada con la selección potenciada mediante el empleo de análisis genéticos de aneuploidías puede reducir la tasa de embarazos múltiples y mantener la tasa de éxito acumulada de un programa de fertilización in vitro; 4) Un ciclo de transferencia de reemplazo de embrión congelado-descongelado debe ser considerado inmediatamente después de un ciclo de transferencia de embrión fresco fallido, dado que esto resulta en una tasa de embarazo clínico similar al de un ciclo de transferencia enfriado-descongelado pospuesto posteriormente; 5) La estimulación dual con antagonistas de la GnRH, la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculoestimulante (FSH) puede emplearse en pacientes con una reserva ovárica reducida.

Para el eje temático relacionado con la recuperación de ovocitos hubo una sola afirmación: 1) La tasa acumulada de nacidos vivos aumenta junto con el número de ovocitos recuperados. Finalmente, para el eje temático vinculado con el empleo de antagonistas de la GnRH surgieron 3 afirmaciones: 1) El empleo de un antagonista de la GnRH puede disminuir el período de tratamiento, con menor empleo de FSH y un número reducido de inyecciones; 2) En respondedoras normales, los antagonistas de la GnRH tienen una eficacia similar a la de los agonistas de la misma hormona; 3) Un agonista de la GnRH puede ser empleado para desencadenar la ovulación en un ciclo con antagonistas de la GnRH, lo que disminuye el riesgo de cancelación del ciclo y del síndrome de hiperestimulación ovárica en pacientes normales.

Discusión y conclusión

El mensaje más importante obtenido de este consenso, respecto del tiempo para el parto de un niño único, fue la importancia del cuidado individualizado y administrado a tiempo de la paciente infértil, especialmente en mujeres mayores de 35 años.

Las discusiones que involucran a la fertilidad deben tener en cuenta objetivos relacionados con la cantidad de hijos deseados, dado que esto reduce el tiempo disponible para cada embarazo. Esto fue establecido en modelos computacionales en los que se demostró que, para una familia de un niño, los padres deben comenzar el tratamiento de fertilización asistida a los 35 años, mientras que, para una familia de tres niños, este tiempo se acorta a los 28 años.

El objetivo de la estimulación ovárica controlada debe ser obtener la mayor cantidad de ovocitos y evitar las respuestas potencialmente peligrosas. Se recomienda, en este sentido, el empleo de un antagonista de la GnRH con un agonista de dicha hormona para finalizar la maduración folicular.

Es importante garantizar la transferencia de embriones de buena calidad con el fin de reducir el riesgo de abortos espontáneos.

En conclusión, dado que la edad promedio de las mujeres que buscan un tratamiento con TRA se encuentra en aumento, el tiempo para el parto de un niño sano se ha convertido en un factor de importancia al momento de decidir las estrategias para el procedimiento. Es necesario educar a los médicos familiares y clínicos respecto del declive de la fertilidad femenina asociado con la edad, dada la reducción que trae aparejada en el éxito de los tratamientos. La relevancia del tiempo de la toma de decisiones relacionadas con la fertilidad debe ser considerada en la atención de la paciente. Una vez que una paciente sea derivada, es necesario individualizarla con el fin de tener en cuenta su punto de vista y sus prioridades. Este enfoque debería incluir la discusión de lo que significa completar el tratamiento para esta paciente, dada la influencia que tiene este parámetro sobre el tiempo.

Para una familia de un niño, los padres deben comenzar el tratamiento de fertilización asistida a los 35 años, mientras que para una familia de tres niños, este tiempo se acorta a los 28 años.

El Suplemento con LH Recombinante Beneficia la Respuesta Ovárica en Pacientes Hiporrespondedoras



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **The Role of Recombinant LH in Women with Hypo-Response to Controlled Ovarian Stimulation: A Systematic Review and Metaanalysis**

de Conforti A, Esteves S, Alviggi C y colaboradores

integrantes de Università degli Studi di Napoli Federico II, Nápoles, Italia; Andrology and Human Reproduction Clinic, Campinas, Brasil

El artículo original, compuesto por 12 páginas, fue editado por **Reproductive Biology and Endocrinology** 17:1-12, Feb 2019

Introducción

La reproducción asistida requiere, para su éxito, de una respuesta ovárica apropiada a la estimulación ovárica controlada. Los biomarcadores ováricos y el recuento de ovocitos son la base para clasificar a las pacientes como con baja, normal y alta respuesta. Existe un subgrupo específico de hiporrespondedoras, las cuales tienen un nivel inesperadamente bajo o subóptimo de respuesta a la gonadotropina, aun con parámetros ováricos preestimulación adecuados. Las causas de esta hiporrespuesta no son comprendidas en su totalidad, pero se han sugerido mutaciones genéticas o polimorfismos de nucleótidos únicos de la gonadotropina y sus receptores como posibles factores influyentes sobre la sensibilidad ovárica a la gonadotropina exógena.

El presente estudio buscó evaluar la información disponible sobre la utilidad de agregar hormona luteinizante (LH) recombinante a la estimulación ovárica controlada en pacientes hiporrespondedoras bajo terapia de reproducción asistida.

Métodos y resultados

Se realizó una búsqueda sistemática utilizando Medline/Pubmed y Scopus y se incluyeron únicamente estudios prospectivos con hormona foliculoestimulante (FSH) recombinante como única terapia, y se los comparó con estudios con FSH recombinante y LH recombinante en pacientes con hiporrespuesta a la FSH recombinante en monoterapia.

El criterio de valoración primario fue la frecuencia de embarazos. Los criterios secundarios fueron el recuento de ovocitos obtenidos y el número de ovocitos en metafase 2, la frecuencia de implantación y la frecuencia de nacidos vivos. Se seleccionaron 25 artículos y se excluyeron 20 por no cumplir con dichos criterios.

La frecuencia de embarazos se evaluó en 3 estudios aleatorizados y controlados, y en un ensayo de cohorte, con un total de 361 participantes; se observó que la frecuencia fue significativamente mayor en el grupo con FSH recombinante y LH recombinante, que frente a la terapia con FSH recombinante sola (Figura 1). Para conocer el número de ovocitos obtenidos se analizaron dos trabajos aleatorizados y controlados, y un estudio de cohorte, con un total de 319 participantes. El número estimado total de aumento de ovocitos obtenidos fue 1.98 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.17 a 3.80), lo que indicaría una asociación entre el uso de suplemento de LH recombinante y el número de ovocitos obtenidos en pacientes hiporrespondedoras.

Para el análisis del número de ovocitos en metafase 2 se revisaron dos estudios aleatorizados y controlados, y uno de cohorte, con un total de 257 pacientes (Figura 2). No hubo diferencias significativas entre los pacientes estimulados con FSH recombinante y LH recombinante, frente a aquellos con monoterapia con FSH recombinante, en términos del número de ovocitos en metafase 2 recuperados.

Las pacientes hiporrespondedoras son aquellas que tienen un nivel inesperadamente bajo de respuesta a la gonadotropina, aun con parámetros ováricos preestimulación adecuados.

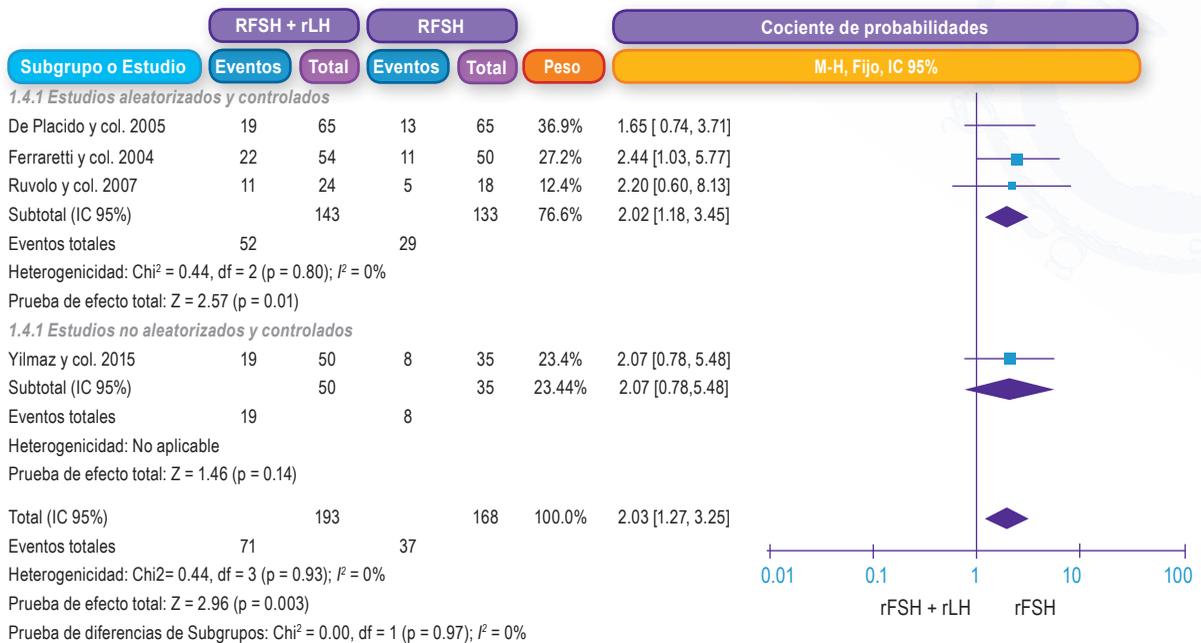


Figura 1. Diagrama de efectos de cociente de probabilidades para la frecuencia de embarazos clínicos en tratamiento con rFSH + LH frente a monoterapia con rFSH.

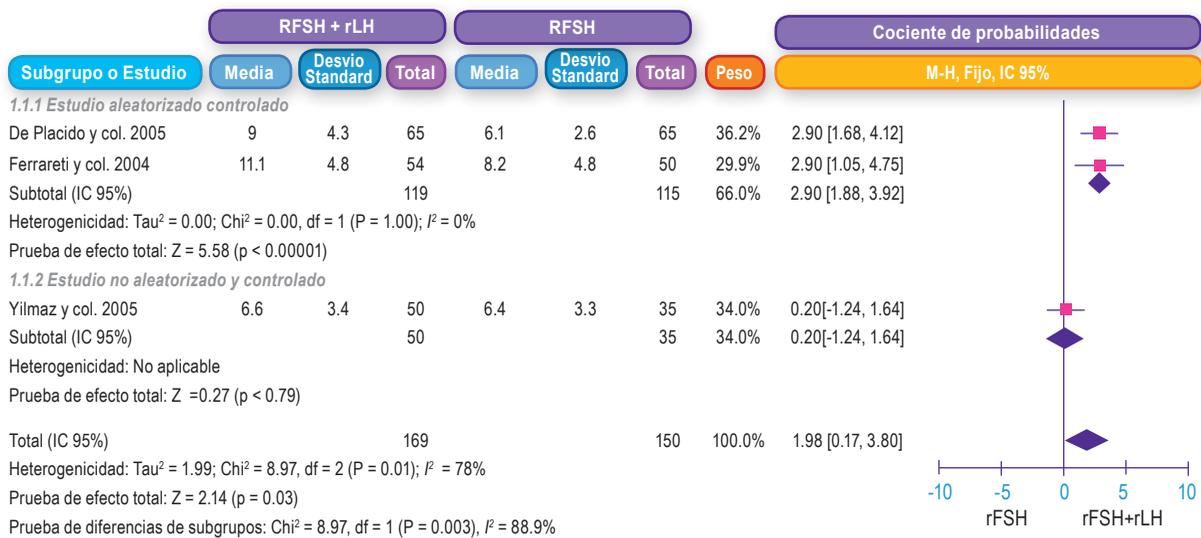


Figura 2. Diagrama de efecto de peso de media difrencial para el numero de ovocitos obtenidos en tratamiento con rFSH + rLH frente a monoterapia con rFSH

Con respecto a la frecuencia de implantación, se tuvieron en cuenta cuatro estudios aleatorizados y controlados, y un ensayo de cohorte, con un total de 766 pacientes. El aumento estimado en cuanto a frecuencia de implantación fue de 2.62, en beneficio del grupo con FSH recombinante y LH recombinante, en comparación con el grupo con FSH recombinante como monoterapia. Esto sugeriría una posible asociación entre el suplemento de LH recombinante y la frecuencia de implantación, pero, además, indicarían la necesidad de realizar más estudios para confirmar el valor de esta correlación.

La frecuencia de nacidos vivos fue evaluada solo en un estudio aleatorizado y controlado, en el que la frecuencia de nacidos vivos fue significativamente mayor en el grupo con FSH recombinante y LH recombinante, frente al grupo con FSH recombinante sola.

Por su parte, la frecuencia de pérdida de embarazos se investigó en dos estudios aleatorizados y controlados y en uno de cohorte, con un total de 319 participantes. No hubo diferencias significativas en la frecuencia de pérdida de embarazos entre los grupos con FSH recombinante y LH recombinante en comparación con los pacientes con FSH recombinante sola.

Tabla 1. Diferencias en los resultados entre el tratamiento con FSH recombinante + LH recombinante y con FSH recombinante sola.

Referencia	Tipo de estudio	Período de observación	País	Población	Intervención	Comparación	Efectos del aporte complementario de LH recombinante
Lisi et al. 2002	Análisis de subgrupo Estudio aleatorizado y controlado	No disponible	Italia (centro único)	n = 453, incluidos: edad no específica, IMC mayor o igual a 18 y menor a igual a 35 kg/m ² , menstruación regular, hiporrespuesta definida como mayor dosis de FSH recombinante consumida (mayor de 2500 UI; n = 8). Excluidos: cariotipo anormal, endocrinopatía de cualquier tipo	FSH recombinante y LH recombinante; LH recombinante comienza al día 7 de la estimulación; dosis de LH recombinante 75 UI	FSH recombinante	Alta frecuencia de implantación
Ferrareti et al. 2004	Estudio aleatorizado y controlado	Enero 2002 hasta abril 2003	Italia (centro único)	n = 126, incluidos: edad menor o igual a 37 años, IMC menor o igual a 27 kg/m ² , cavidad uterina normal, cariotipo normal, hiporrespuesta definida como una meseta en el crecimiento folicular a la estimulación en días 7 a 10 en pacientes con más de 10 folículos antrales	n = 54, FSH recombinante + LH recombinante; LH recombinante comenzando en la fase folicular media, dosis de LH recombinante 75-150 UI	n = 50, FSH recombinante en aumento	Alto número de ovocitos obtenidos, frecuencia de implantación y de embarazos por transferencia de embrión
De Plácido et al. 2005	Estudio aleatorizado y controlado	Febrero a diciembre 2003	Italia (centro único)	n = 229, incluidos: edad 18-37 años, FSH basal menor o igual a 9 IU/l, IMC 18-28 kg/m ² , hiporrespuesta definida como E2 menor de 18 pg/ml y al menos 6 folículos de entre 6 y 10 mm, pero sin folículos mayores de 10 mm al día 8 de estimulación. Excluidos: ovarios poliquísticos, endometriosis estadio 3-4 (criterio AFS), trastorno endocrino, trastorno autoinmune, más de 2 inyecciones intracitoplasmáticas de espermatozoides por factor masculino no exitosas, ovario único	n = 59, FSH recombinante + LH recombinante; LH recombinante inicia al día 8 de estimulación; dosis de LH recombinante 150 UI	n = 58, FSH recombinante en aumento	Número alto de ovocitos obtenidos y ovocitos en metafase 2
Ruvolo et al. 2007	Estudio aleatorizado y controlado	Septiembre 2005 a febrero 2005	Italia (centro único)	n = 42, incluidos: edad promedio: 33 años (grupo A) y 36.33 años (grupo B), IMC menor de 28 kg/m ² , FSH basal (menor de 12 UI/ml), hiporrespuesta definida como E2 menor de 180 pg/ml y al menos 6 folículos de entre 6 y 10 mm, pero sin folículos mayores de 12 mm al día 8 de estimulación y estimulación previa con más de 3000 UI de FSH recombinante	n = 24, FSH recombinante + LH recombinante; LH recombinante comenzó el día 8 de estimulación; dosis de LH recombinante 75-150 UI	n = 18, FSH recombinante	Alta frecuencia de embarazos e implantación
Yılmaz et al. 2015	Estudio prospectivo	Enero 2009 a abril 2011	Turquia (centro único)	n = 137, incluidos: edad 23-39 años, IMC 18-30 kg/m ² , FSH menor o igual a 12 UI, hiporrespuesta definida como E2 menor de 180 pg/ml y al menos 6 folículos de entre 6 y 10 mm, pero sin folículos mayores de 10 mm al día 7 de estimulación. Excluidos: endometriosis 3-4, ovario único, síndrome de ovarios poliquísticos, quiste ovárico	n = 50, FSH recombinante + LH recombinante; LH recombinante inicia al día 7 de estimulación; dosis de LH recombinante 75 UI	n = 35, FSH recombinante en aumento	Alta frecuencia de embarazos e implantación

Discusión

Los resultados del presente metanálisis indicarían que las mujeres con resistencia ovárica a la administración exógena de gonadotropina que se encuentran en estimulación ovárica controlada para reproducción asistida, denominadas hiporrespondedoras, podrían beneficiarse con el aporte complementario de LH recombinante.

Este fármaco se asoció con aumento en la tasa de embarazos, el número de ovocitos obtenidos y mayor frecuencia de implantación; no hubo efectos con respecto al número de ovocitos en metafase 2 ni en el riesgo de embarazo. El efecto sobre los nacimientos vivos no es tan claro, ya que solo hubo un estudio que lo evaluó.

La definición de hiporrespondedoras a la gonadotropina exógena describe a las mujeres que tienen una respuesta alterada a la estimulación ovárica. Son pacientes normoovuladoras y normogonadotrópicas, que difieren de aquellas con baja respuesta en que son, en general, más jóvenes y tienen una reserva ovárica acorde con la edad. La resistencia ovárica se interpreta inicialmente como una respuesta lenta inicial o de estancamiento en el crecimiento ovárico ante la estimulación ovárica con FSH.

El mecanismo por el cual la LH recombinante ejerce un efecto beneficioso en estas pacientes hiporrespondedoras no está totalmente comprendido. Sin embargo, estas mujeres y aquellas con respuesta normal a la gonadotropina comparten características fenotípicas, lo que sugeriría un efecto basado en genotipo, por lo que es posible que puedan tener un perfil genotípico particular que pueda influenciar su respuesta.

Una hipótesis es que estas pacientes pueden presentar deficiencia de la molécula de LH endógena o bien del receptor de LH, o ambos, lo que explicaría la patogénesis.

Existen datos preliminares que ciertos polimorfismos del receptor de LH pueden influenciar la respuesta ovárica. El polimorfismo del promotor de FSH recombinante también se ha asociado con una respuesta alterada a la estimulación ovárica.

Es posible que el aporte complementario con LH en mujeres con polimorfismos genéticos pueda sobrepasar la resistencia ovárica a la estimulación gonadotrópica.

La LH recombinante se relacionaría con mejores resultados en hiporrespondedoras que la gonadotropina menopáusica humana (hMG).

La LH recombinante ejerce acciones antiapoptóticas y proliferativas mediante distintas señales (AKT y pERK 1 y 2), a diferencia de la actividad luteinizante de la gonadotropina coriónica humana (hCG), la cual tendría efectos proapoptóticos y esteroidogénicos.

La principal limitación de este metanálisis es el escaso número de estudios llevados a cabo hasta el momento.

Por el contrario, uno de los méritos de esta investigación es que, a pesar de los escasos trabajos efectuados, se enfocó en los estudios prospectivos que involucraron a un subgrupo específico de mujeres hiporrespondedoras. Además, la baja heterogeneidad entre los estudios provee evidencia sobre la causalidad de los efectos.

La resistencia ovárica a la gonadotropina exógena representa todavía un tema subestimado en el campo de la reproducción, y hay ausencia de una definición estandarizada, como también existe conocimiento limitado de los mecanismos fisiopatológicos. Por ello, son necesarios estudios adicionales que puedan evaluar la administración suplementaria de LH, en cuanto a dosis y regímenes, incluidos los antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). Estas investigaciones podrían permitir una mejor apreciación de la importancia de los hallazgos del presente estudio.

Conclusión

Según los autores, la presente investigación indicaría que las mujeres con hiporrespuesta a la estimulación con FSH exógena podrían beneficiarse con el aporte complementario de LH, lo que mejoraría la frecuencia de embarazos, así como la implantación y el número de ovocitos obtenidos.

Son necesarios más estudios en función de cuantificar el efecto del aporte complementario de la LH de manera más precisa y, de esta forma, evaluar la utilidad clínica de la LH en pacientes hiporrespondedoras bajo protocolo con antagonistas de la GnRH.

La definición de hiporrespondedoras a la gonadotropina exógena describe a las mujeres que tienen una respuesta alterada a la estimulación ovárica. Son pacientes normoovuladoras y normogonadotrópicas, en general jóvenes y con una reserva ovárica acorde con la edad.

Efectos de las Concentraciones Elevadas de Progesterona en la Fertilización *In Vitro* con Inyección Intracitoplasmática de Espermatozoides



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Premature Progesterone Rise on Day of hCG Negatively Correlated with Live Birth Rate in IVF Cycles: An Analysis of 1022 Cycles**

de Lepage J, Keromnes G, Yazbeck C y colaboradores

integrantes de Bichat Claude Bernard Hospital; Groupe Hospitalier Diaconesses Croix Saint-Simon, Paris; Chereest Fertility Center, Neuilly-Sur-Seine, Francia

El artículo original, compuesto por 4 páginas, fue editado por **Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction** 48(1):51-54, Ene 2019

Introducción

16

La hormona foliculoestimulante (FSH) desempeña un papel importante en la secreción de progesterona (P4) durante la segunda mitad del ciclo menstrual, al permitir la preparación del endometrio para la implantación del embrión.

La importancia del incremento en las concentraciones de esta hormona, como la de su impacto en las tasas de embarazo, en la fase folicular tardía en ciclos de hiperestimulación ovárica durante la fertilización *in vitro* con inyección intracitoplasmática de espermatozoides (IVF-ICSI, por sus siglas en inglés) es controvertida, ya que este aumento se atribuye, en parte, al número de folículos captados, a la dosis de FSH administrada y a la falta de actividad de la hormona luteinizante. En este trabajo retrospectivo, los autores investigaron la relación entre los niveles de P4 el día de la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG) y los resultados del embarazo en mujeres sometidas a estos procedimientos de fertilización. Asimismo, definieron una concentración límite para la P4 con el fin de proponer medidas de acción ante estas circunstancias.

La hormona foliculoestimulante desempeña un papel importante en la secreción de progesterona, ya que permite la preparación del endometrio para la implantación del embrión.

Métodos

Se incluyeron 1022 ciclos de IVF-ICSI realizados en Francia, en mujeres menores de 43 años, sometidas al número máximo de intentos de fertilización en ese país, con un valor de P4 durante la fase folicular temprana ≤ 1 ng/ml antes de la estimulación, y con detección de esta hormona 36 horas antes de la inducción de la ovulación, excluyéndose los ciclos con transferencia de embriones congelados.

Se efectuaron análisis de sangre entre los días 2 y 5 del ciclo para determinar los niveles de 17-beta estradiol, FSH y hormona antimülleriana, junto con una ecografía intravaginal para hacer el recuento de folículos antrales. Entre los días 7 y 14 se efectuó una histerosalpingografía, así como un análisis de semen.

La obtención de ovocitos se realizó 36 horas después de la inducción de la ovulación con hCG y la transferencia de embriones se efectuó al segundo o tercer día. Luego de esta transferencia, las pacientes recibieron 400 mg diarios de P4 micronizada por vía vaginal durante la fase lútea, con administración de P4 natural hasta la décima semana en caso de detectarse embarazo clínico (definido por la presencia de un saco gestacional mediante ecografía transvaginal a las siete semanas de amenorrea). El aborto espontáneo se definió en presencia de saco gestacional vacío o ausencia de actividad cardíaca antes de las 12 semanas de gestación.

Las concentraciones de P4 se midieron con ensayos de electroquimioluminiscencia, y se realizó un análisis multivariado para determinar los factores pronósticos de embarazo.

Resultados

La edad promedio de las pacientes fue de 34.3 ± 4.6 años, y sus valores promedio de FSH, hormona antimülleriana y recuento de folículos antrales fueron de 6.91 ± 2.19 ng/ml, 3.63 ± 3.66 ng/ml y 13.62 ± 8.94 , respectivamente. En la mayoría de los casos (69.21%) se emplearon protocolos con agonistas.

Se consideró como valor límite o umbral de P4 plasmática el día de administración de hCG de 1.57 ng/ml, que se correspondió con el percentil 95, de acuerdo con la distribución de las concentraciones obtenidas en la cohorte incluida (Figura 1). El 5% de las pacientes presentó valores superiores al umbral.

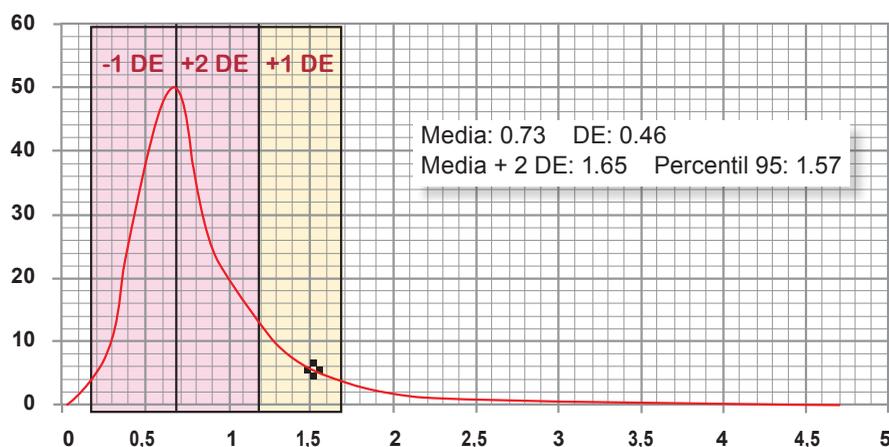


Figura 1. El umbral de los valores de progesterona el día de la administración de hCG (ng/ml). DE, desviación estándar.

El número de embriones obtenidos al segundo día resultó mayor cuando la concentración de P4 fue > 1.57 ng/ml (10.55 frente a 8.66, $p = 0.04$), mientras que los valores de estradiol el día de administración de hCG en presencia de aumento en los valores de P4 fueron significativamente más altos, de 2103.5 pg/ml contra 1651.8 pg/ml ($p = 0.002$).

En pacientes que lograron embarazarse y cuyos niveles de P4 fueron más elevados, se observó un porcentaje significativamente mayor de abortos espontáneos (60% frente a 29%), y una mayor tasa de nacidos vivos (70% contra 40% [$p = 0.048$]) en aquellas con niveles más bajos de P4 (Tabla 1). No se detectaron diferencias en las tasas de implantación, ya que la tasa de embarazo por cada transferencia fue del 33% frente al 34% en el contexto de niveles de P4 superiores o inferiores a 1.57 ng/ml, respectivamente.

Tabla 1. Resultados estadísticamente significativos de la fertilización *in vitro* con inyección intracitoplásmica de espermatozoides comparados con el valor umbral de progesterona.

Resultados	n = 1602	n = 1602	Valor de p
E2 el día de administración de hCG (pg/ml)	1651.8 (941.2)	2103.5 (958.2)	0.002
Número de embriones obtenidos (día 2)	4.45 (3.31)	6.05 (4.85)	0.04
Aborto ≤ 12 SA	29.15%	60.00%	0.038
Tasa de nacimientos vivos	69.85%	40.00%	0.048

FSH, hormona foliculoestimulante; E2, estradiol; hCG, gonadotropina coriónica humana; SA, *spontaneous abortion* (aborto espontáneo).

El valor de la hormona antimülleriana (*odds ratio* [OR]: 1.68; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.04 a 2.70), y la edad, en especial a partir de los 30 años (OR: 0.62; IC 95%: 0.41 a 0.94), resultaron factores de pronóstico desfavorables para embarazo, a diferencia de los niveles de P4 > 1.57 ng/ml el día de la administración de hCG (OR: 0.85; IC 95%: 0.39 a 1.85). El tipo de estimulación tampoco influyó en las tasas de embarazo.

Tabla 2. Factores pronósticos de embarazo.

	OR ajustado ^a	IC 95%
Edad (años)	40 ± 4.2	39.4 ± 3.7
< 30	1.00	-
30-38	0.62	0.41-0.94
> 39	0.42	0.25-0.70
AMH (log) J3	1.68	1.04-2.70
Protocolo de estimulación		
Agonista	1.00	
Antagonista	0.83	0.58-1.19
Progesterona (log) el día de hCG	0.84	0.47-1.48
Progesterona el día de hCG^b		
< 1.57 ng/ml	1.00	-
≥ 1.57 ng/ml	0.85	0.39-1.85
N = 765		

^a Ajustado sobre la base de la edad de la mujer, el número de intentos, el valor basal de AMH, el protocolo de estimulación, el valor de progesterona el día de la administración de hCG y el número de embriones transferidos. Las líneas en negrita representan resultados estadísticamente significativos.

^b El análisis de la progesterona se realizó sobre la base de dos modelos diferentes de acuerdo con variables cuantitativas y cualitativas utilizadas.

OR, *Odds ratio*; AMH, hormona antimülleriana; hCG, gonadotropina coriónica humana.

Discusión

En este estudio, los autores explican que los valores plasmáticos elevados de P4 detectados el día de la administración de hCG no tuvieron impacto sobre las tasas de embarazos por ciclo ni sobre la tasa de embarazo por transferencia realizada, y que se asociaron con concentraciones más altas de estradiol y con un mayor número de embriones al segundo día. No obstante, se detectó mayor proporción de abortos espontáneos y menor tasa de nacidos vivos como consecuencia de un posible retardo en la implantación vinculado con una maduración temprana del endometrio y una afectación en la ventana de implantación.

No se halló un impacto significativo de las concentraciones más elevadas de P4 sobre las tasas de implantación, a diferencia de lo que ocurre con las tasas de abortos espontáneos y de nacidos vivos. Estos datos son congruentes con los determinados en un metanálisis, en el cual no se observaron vinculaciones de importancia estadística entre los valores elevados de P4 y las tasas de implantaciones y de embarazos, aunque los resultados de este metanálisis son tema de debate, ya que se empleó un valor arbitrario del umbral de P4 de 0.9 ng/ml.

Sobre la base de diversos trabajos publicados, los investigadores explican que, si no existe un impacto de los niveles elevados de P4 en las transferencias diferidas, esto implicaría una relación con el endometrio y con la implantación. También, avalan la hipótesis de que la cohorte estudiada es pequeña para demostrar un impacto sobre la implantación, pero, en este escenario, la elevada tasa de abortos y la menor proporción de nacidos vivos reflejaría un problema en la fase de implantación que no pudieron comprobar. De hecho no se ha demostrado un efecto deletéreo sobre la transferencia de embriones congelados, por lo cual, se podría plantear la congelación de estos ante valores de P4 > 1.5 ng/ml.

Es conclusión de los autores que los valores elevados de P4 el día de administración de hCG influyen negativamente sobre la tasa de nacidos vivos, que se correlacionan con un aumento de abortos espontáneos, y que cada centro de reproducción asistida debería definir sus propios valores umbrales de P4 según los ensayos bioquímicos que realizan para su cuantificación, y considerar el retraso de la transferencia de embriones según el valor de corte que establezcan.

Aporte Complementario de Estradiol en los Tratamientos de Fertilización Asistida con Transferencia de Embriones Frescos



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Effects of Oestradiol for Luteal Phase Support in Fresh Embryo Transfer Cycles: A Retrospective Cohort Study**

de Zhao W, Liu Y, Zhang D y colaboradores

integrantes de Zhejiang University, Hangzhou, China

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por **Clinical Endocrinology** 89:194-201, May 2018

Introducción y objetivos

La progesterona es esencial para la implantación satisfactoria y para el mantenimiento del embarazo temprano. En los ciclos de tecnologías de reproducción asistida (TRA), el curetaje de las células de la granulosa durante el rescate de ovocitos podría reducir la función del cuerpo lúteo y, por ende, disminuir la producción de progesterona y la tasa de embarazos. Por lo tanto, existe consenso sobre el aporte complementario de progesterona para soporte lúteo luego del día de recuperación de los ovocitos, dado que mejora significativamente los resultados clínicos. Si bien los estrógenos no son esenciales, son importantes para mantener los niveles de progesterona durante el embarazo y para promover la transformación del endometrio desde la fase secretora hasta la fase proliferativa. Sin embargo, la eficacia del aporte complementario de estradiol para soporte lúteo luego de la transferencia de embriones frescos en las técnicas de fertilización *in vitro*/inyección intracitoplasmática de espermatozoides (FIV/ICSI-ET) es controvertida en la literatura médica y se ha asociado, además, con diversas complicaciones durante el embarazo o en la descendencia.

El objetivo del presente estudio fue analizar retrospectivamente la eficacia y la seguridad del aporte complementario estrogénico junto con la administración de progesterona para soporte lúteo, en pacientes que fueron sometidas a FIV/ICSI-ET.

Pacientes y métodos

Se incluyeron pacientes de 20 a 40 años que fueron sometidas a su primer ciclo de FIV/ICSI-ET durante los años 2010 a 2015. Se excluyeron aquellos casos con anomalías cariotípicas en alguno de los cónyuges; donación de óvulos, espermatozoides o embriones; pacientes con anomalías uterinas o en quienes se transfirieron embriones de baja calidad.

En todos los ciclos se ejecutó un protocolo con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), desencadenamiento de la ovulación con gonadotropina coriónica humana (hCG) y una transferencia en fresco.

Se compararon 1602 pacientes que recibieron aporte complementario con progesterona (60 mg/día intramuscular) y estradiol en dosis de 2 o 3 mg/día (grupo P+E) para soporte lúteo, con 1602 pacientes que recibieron solamente progesterona (grupo P); ambos grupos se emparejaron en una relación 1:1 según diversas variables.

Se clasificó a las pacientes en 3 subgrupos según sus niveles de estradiol sérico el día desencadenante de hCG: estradiol bajo (< 5000 pmol/l), estradiol intermedio (5000 a 10 000 pmol/l) y estradiol alto (> 10 000 pmol/l).

El criterio de valoración primario fue la tasa de nacidos vivos. Los criterios secundarios fueron la tasa de embarazo clínico, la tasa de abortos y la tasa de nacimientos prematuros.

Resultados

No existieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las características basales del grupo P y del grupo P+E, salvo en el nivel de estradiol sérico el día 3, que fue menor en el

grupo P (123.42 ± 66.55 pmol/l vs. 128.92 ± 84.33 pmol/l; $p = 0.041$). Respecto a los parámetros de evaluación primarios y secundarios, no se observaron diferencias significativas entre los grupos de manera global, solamente en la tasa de nacimientos pretérmino, que fue más elevada en el grupo P+E (26.21% vs. 20.29%; $p < 0.05$). Tampoco ejerció influencia el espesor endometrial (Tabla 2).

Tabla 2. Resultados clínicos de los dos grupos de pacientes.

Resultados	Grupo P+E	Grupo P	Valor de p
	n = 1602	n = 1602	
Embarazo clínico	669 (41.76%)	684 (42.63%)	0.592
Nacidos vivos	538 (33.58%)	547 (34.14%)	0.737
Aborto prematuro	78 (4.50%)	83 (5.13%)	0.754
Aborto tardío	17 (1.06%)	15 (0.93%)	0.684
Embarazo ectópico	36 (2.25%)	39 (2.43%)	0.776
Embarazo múltiple	155 (9.67%)	155 (9.67%)	0.863
Nacimiento pretérmino	141 (8.80%)	111 (6.93%)	0.021

Los datos son presentados como números (porcentaje).
E, estradiol; P, progesterona.
 $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Sin embargo, los resultados fueron disímiles al considerar los subgrupos establecidos según los niveles de estradiol séricos el día desencadenante de hCG.

En el grupo con estradiol sérico bajo, el aporte suplementario de estradiol aumentó significativamente la tasa de nacidos vivos (23.44% vs. 32.92%; *odds ratio* [OR]: 1.60; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.05 a 2.46; $p < 0.05$), observable con la administración de 2 mg de valerato de estradiol (23.43% vs. 31.20%; OR: 1.53; IC 95%: 0.92 a 1.78; $p < 0.05$) y aún más con dosis de 3 mg (23.44% vs. 34.24%; OR: 1.70; IC 95%: 1.08 a 2.67; $p < 0.05$).

En el grupo con estradiol sérico intermedio, el aporte complementario no produjo modificaciones en la tasa de nacidos vivos (34.43% vs. 35.42%; OR: 0.90; IC 95%: 0.80 a 1.01; $p > 0.05$). Por el contrario, en el grupo con estradiol sérico elevado, la administración de estradiol generó un descenso significativo en la tasa de nacidos vivos (36.83% vs. 31.37%; OR: 0.78; IC 95%: 0.62 a 0.99; $p < 0.05$).

El aporte complementario de 2 mg de valerato de estradiol provocó un descenso significativo en la tasa de embarazos clínicos (45.15% vs. 42.17%; OR: 1.21; IC 95%: 1.13 a 1.35; $p < 0.05$), pero no modificó la tasa de nacidos vivos (36.83% vs. 35.64%; OR: 1.13; IC 95%: 0.95 a 1.34; $p > 0.05$), mientras que una dosis de 3 mg de estradiol disminuyó significativamente tanto la tasa de embarazos clínicos (45.15% vs. 36.86%; OR: 0.71; IC 95%: 0.53 a 0.95; $p < 0.05$) como la tasa de nacidos vivos (36.83% vs. 26.64%; OR: 0.62; IC 95%: 0.46 a 0.85; $p < 0.05$).

La tasa de aborto prematuro fue similar en ambos grupos (P+E y P). De manera global, la tasa de nacimientos pretérmino fue significativamente mayor en el grupo P+E, en comparación con el grupo P (26.21% vs. 20.29%; $p = 0.021$). Sin embargo, la mayor tasa de nacimientos pretérmino se produjo en el subgrupo con estradiol sérico elevado que recibió, además, suplemento (19.67% vs. 28.73%; $p < 0.05$), especialmente con la dosis de valerato de estradiol de 3 mg (Figura 1).

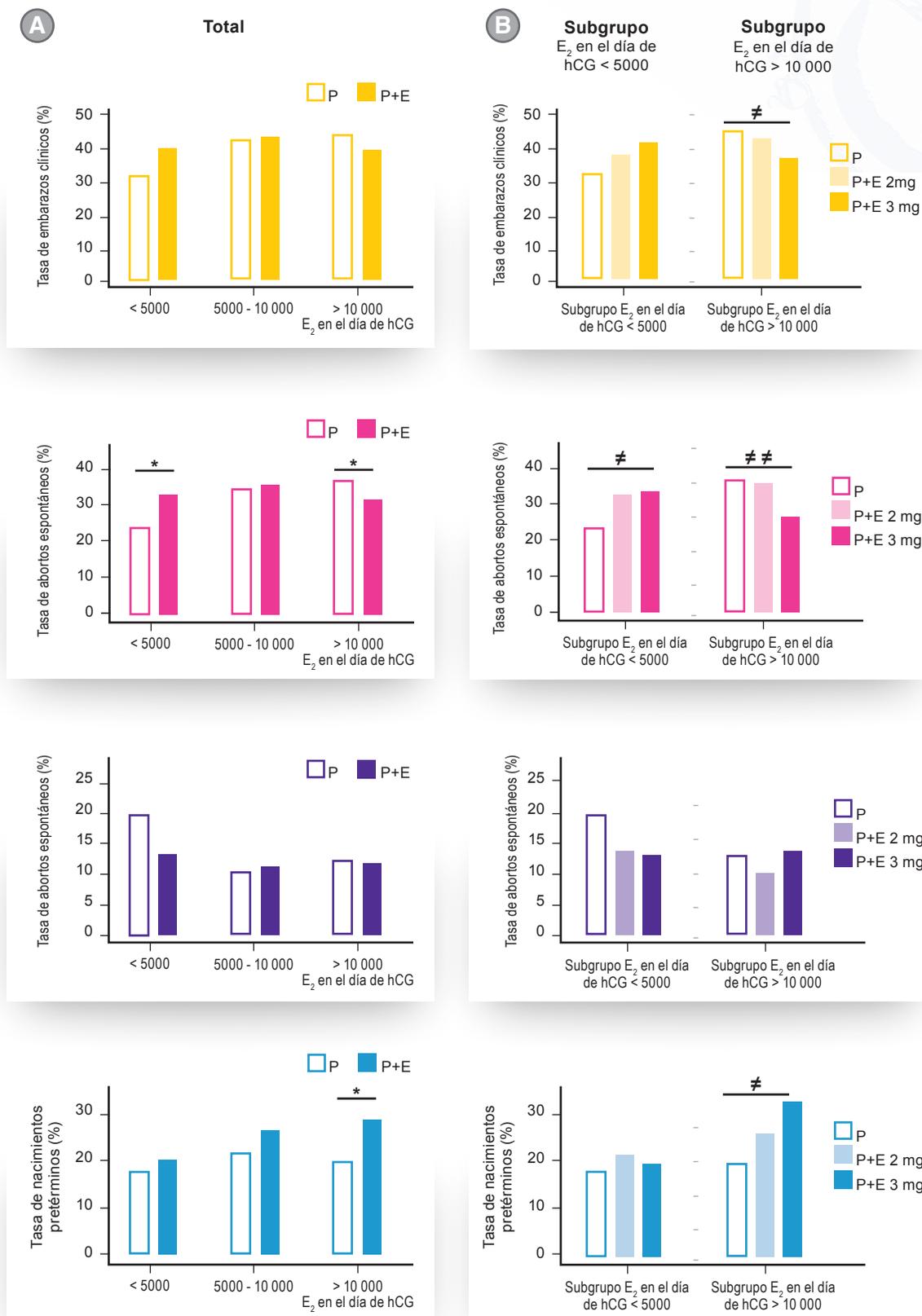


Figura 1. Resultados clínicos entre el grupo de progesterona (P) y el grupo de progesterona más estradiol (P+E). A Resultados clínicos de cada subgrupo; incluye tasa de embarazos clínicos, tasa de nacidos vivos, tasa de abortos tempranos y tasa de nacimientos pretérmino, estratificados por el nivel de estradiol sérico el día desencadenante. B Efectos de la dosis de estradiol en el grupo con estradiol bajo y en el grupo con estradiol elevado.

* media $p < 0.05$.

En el panel "Tasa de embarazos clínicos" y en el panel "Tasa de nacimientos pretérmino", medias que comparan los grupos adyacentes, $p < 0.05$.

Medias del primer grupo comparado con cualquiera de los grupos restantes, p

Discusión

El aporte complementario de estradiol se asoció con mejores resultados en las pacientes con niveles de estradiol sérico bajos, y con peores resultados en aquellas con niveles séricos de estradiol elevados el día desencadenante de hCG. Esto parece indicar que existe una ventana apropiada de concentración de estradiol en los que los niveles mayores o menores actúan en detrimento de la implantación.

Niveles bajos de estrógenos el día desencadenante probablemente indican menor cantidad de folículos maduros y células de la granulosa, lo cual podría causar una función lútea inadecuada.

Niveles bajos de estrógenos el día desencadenante probablemente indican menor cantidad de folículos maduros y células de la granulosa, lo cual podría causar una función lútea inadecuada. Los estrógenos promueven la expresión de receptores de progesterona en las células del epitelio endometrial y mejoran la receptividad del endometrio. El estradiol exógeno sería de beneficio en este grupo de pacientes con peor pronóstico. Por otra parte, los niveles muy elevados de esta hormona durante la fase lútea podrían inhibir la deciduación endometrial.

Por lo tanto, la indicación de suplementos debe depender de los niveles de estradiol el día desencadenante de hCG y no del espesor endometrial.

El efecto del aporte complementario de valerato de estradiol en el grupo con niveles séricos bajos es dependiente de la dosis. Sin embargo, dosis de 2 mg son suficientes para promover la deciduación endometrial.

Globalmente, el aporte complementario de estradiol se asoció con un aumento significativo del riesgo de nacimientos pretérmino; sin embargo, este efecto existió únicamente en el subgrupo con niveles séricos de estradiol elevados, y el tamaño del efecto dependió de la dosis suplementaria del fármaco. Probablemente, este daño se deba a que los niveles suprafisiológicos persistentes de estrógenos conducen a anomalías placentarias.

Conclusiones

Los efectos del aporte complementario de estradiol asociado con progesterona para soporte de la fase lútea parecen estar modulados por los niveles de estradiol sérico en el día desencadenante de hCG, en los ciclos de FIV/ICSI-ET en fresco, con protocolo de estimulación ovárica con agonistas de la GnRH.

El suplemento con estradiol mejora la tasa de nacidos vivos en quienes poseen niveles estrogénicos bajos (< 5000 pmol/l), pero no se recomienda cuando los niveles séricos de estradiol son $> 10\,000$ pmol/l.

Se necesita realizar un ensayo clínico controlado, aleatorizado, a doble ciego para corroborar los datos. Futuras investigaciones deberán evaluar la seguridad del aporte complementario en cuanto a complicaciones del embarazo o a consecuencias en la descendencia.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2019
www.siicsalud.com



Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC)

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

SIIC, Consejo de Dirección:
Arias 2624
(C1429DXT)
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 702-1011
comunicaciones@siicsalud.com
www.siic.info

Los textos de Artículos Destacados (AD) fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por Merck S.A. 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. El contenido de los artículos y las opiniones vertidas en la Colección Artículos Destacados no reflejan necesariamente las recomendaciones ni opiniones de Merck S.A.

Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, marzo de 2019. Colección Artículos Destacados (AD), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.