

Fertilidad

Vol. 1 N° 4, Abril 2018

Enfoques Terapéuticos en Reproducción

Comparación de Dos Formulaciones de Progesterona por Vía Vaginal para el Apoyo de la Fase Lútea en Ciclos de Reproducción Asistida

Selección de la Dosis Inicial de la Hormona Foliculoestimulante con un Nomograma en Tratamientos de Reproducción Asistida

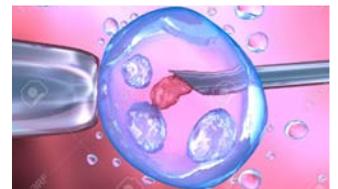
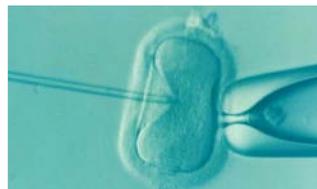
Esquema Individualizado de la Estimulación Ovárica Controlada: Algoritmo de PIVET

Relación entre el Tamaño de los Folículos Primordiales y la Edad

Acción de la Hormona Luteinizante en los Ciclos de Estimulación en Mujeres con Disminución de la Reserva Ovárica

Efectos de los Polimorfismos de la Hormona Luteinizante en los Tratamientos de Reproducción Asistida

Casos Clínicos de Monosomía Autosómica: Consideraciones en la Transferencia de Embriones Aneuploides



Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación Médica Continuada (PEMC-SIIC)

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

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

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

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

Comité de Expertos en Obstetricia y Ginecología (OyG)

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

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

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

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

Fuentes científicas (OyG)

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

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

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

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

Comparación de Dos Formulaciones de Progesterona por Vía Vaginal para de Reproducción Asistida



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Comparison of the Efficacy of Two Vaginal Progesterone Formulations, Crinone 8% Gel and Utrogestan Capsules, Used for Luteal Support in Blastocyst Stage Embryo Transfers**

de Wang L, Kung F, Lan K y colaboradores

integrantes de Chang Gung Memorial Hospital-Kaohsiung Medical Center, Kaohsiung, Taiwán (Republica Nacionalista China)

El artículo original, compuesto por 5 páginas, fue editado por *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology* 48(4):375-379, Dic 2009

Introducción

La mayoría de las mujeres que utiliza técnicas de fertilización *in vitro* (FIV) con ciclos estimulados presenta deficiencias en la fase lútea. Esto se observa especialmente con niveles altos de estradiol y el uso de protocolos largos con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) que suprimen la hipófisis y bloquean la secreción de hormona luteinizante durante por lo menos 10 días, con la consiguiente disfunción de la fase lútea y cantidades inadecuadas de progesterona. En diversos estudios prospectivos y aleatorizados se comprobaron los beneficios del apoyo de la fase lútea (AFL) en los ciclos de reproducción asistida, aunque no se establecieron protocolos estandarizados en cuanto a la fórmula óptima, la dosis, la vía de administración, el momento oportuno y la duración de la terapia. Para el AFL se utilizan la gonadotropina coriónica humana (hCG) y la progesterona; esta última es la más empleada debido al menor riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica.

La progesterona se administra por vía oral, vaginal o intramuscular. La administración oral presenta una rápida metabolización en el tracto gastrointestinal, aunque se demostró que, con esta vía, la eficacia es inferior respecto de la administración intramuscular y vaginal. La comparación entre las dos últimas vías de administración arrojó resultados conflictivos.

No obstante, la vía vaginal se asocia con ventajas, como el efecto de primer paso uterino, la menor incomodidad con su uso y evita los efectos adversos asociados con las inyecciones.

El objetivo de este estudio fue comparar la eficacia de dos formulaciones de progesterona por vía vaginal, la presentación en óvulos (Utrogestan®) y la presentación en gel al 8% (Crinone® 8%), para el AFL en la transferencia de blastocistos en los ciclos de reproducción asistida.

Materiales y métodos

Se reunieron datos de parejas infértiles, atendidas en forma consecutiva, que recibieron tratamientos de reproducción asistida y transferencia transcervical de blastocistos, entre enero de 2004 y diciembre de 2007 en Taiwán, independientemente de la edad, los parámetros espermáticos y los criterios de infertilidad. Durante el período de estudio, en 547 pacientes se realizó la transferencia de blastocistos obtenidos con la técnica de FIV o inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). De estas pacientes, 299 recibieron AFL con progesterona al 8% en gel y 248, con los óvulos vaginales; de este último grupo fueron excluidas 18 pacientes por diferentes causas. Para la comparación y con el fin de evitar el sesgo de selección, se utilizó un diseño de casos y controles que reunió 230 pacientes tratadas con gel de progesterona al 8%, de acuerdo con las características demográficas y clínicas de 230 mujeres que recibieron óvulos vaginales. Estas características fueron, en orden de prioridad, edad, número de embriones transferidos, número de embriones de alta calidad transferidos, niveles de estradiol y progesterona el día de administración de la hCG, número de ovocitos recolectados, período y protocolo de tratamiento con hormona foliculoestimulante y etiología de la infertilidad. La dosis del gel de progesterona vaginal al 8% fue de 90 mg por día, mientras que la dosis de los óvulos de progesterona micronizada para administrar por vía vaginal fue de 200 mg, cuatro veces por día.

El AFL con progesterona micronizada comenzó el día de la recuperación de los ovocitos y continuó hasta el día de la confirmación del embarazo mediante la detección de hCG en orina. Al día siguiente

de la transferencia embrionaria se ofreció una dosis de refuerzo con 250 µg de hCG recombinante. El embarazo se confirmó mediante la detección de hCG en orina dos semanas después de la transferencia, mientras que el embarazo clínico se consideró con la identificación de un saco gestacional a las siete semanas, mediante ecografía transvaginal. Los criterios principales de valoración fueron las tasas de implantación y de embarazo clínico.

Los datos continuos se presentaron como media \pm desviación estándar. Las pruebas estadísticas utilizadas fueron la de la *t* de Student para muestras independientes, de Mann-Whitney para las comparaciones entre las medias y la exacta de Fisher para la comparación de proporciones. Todos los valores de *p* fueron de dos colas y un valor de *p* < 0.05 se consideró estadísticamente significativo.

Resultados

Los datos demográficos y clínicos de las 230 pacientes que recibieron el gel vaginal con progesterona al 8% y de las 230 tratadas con óvulos de progesterona micronizada fueron similares (Tabla 1). Al respecto, no hubo diferencias significativas entre los grupos en la edad, el índice de masa corporal, los días y las dosis de la terapia de estimulación, la indicación terapéutica, el grosor endometrial el día de la administración de hCG y los niveles de estradiol y progesterona el día de la aplicación de la hCG. Tampoco se hallaron diferencias significativas en el número de ovocitos recuperados, la tasa de fertilización, el número de embriones transferidos y el número de embriones de alta calidad transferidos. Las tasas de embarazo clínico por transferencia embrionaria (58.7% frente a 44.3%) y las tasas de implantación (32.04% frente a 23.89%) fueron significativamente superiores en el grupo de gel de progesterona al 8% en comparación con el grupo de óvulos vaginales de progesterona micronizada. Las tasas de pérdida de embarazo fueron similares en ambos grupos (Tabla 2).

Tabla 1. Resultados en los grupos de estudio.

	Grupo de pacientes		p
	Crinone® (n = 230)	Utrogestan® (n = 230)	
Número de ovocitos recuperados, media \pm DE	8.43 \pm 2.85	7.93 \pm 2.85	0.086
Tasa de fertilización normal (%)	83.51	81.96	0.211
Modo de fertilización			
FIV convencional, n	165	166	0.917
ICSI, n	65	64	0.917
Número de embriones transferidos, media \pm DE	2.47 \pm 0.57	2.44 \pm 0.68	0.603
Número de embriones de alta calidad transferidos, media \pm DE	1.59 \pm 0.69	1.66 \pm 0.67	0.272
Tasa de embarazo clínico/ciclo de transferencia, n (%)	135/230 (58.7)	102/230 (44.3)	0.001
Tasa de implantación, n (%)	182/568 (32.04)	134/561 (23.89)	0.002
Tasa de aborto (%)	5.19	8.82	0.269

FIV, fertilización *in vitro*; ICSI, inyección intracitoplasmática de espermatozoides; DE, desviación estándar.

Discusión

Las mujeres que recibieron la progesterona al 8% en gel para administración por vía vaginal (90 mg por día) tuvieron mejores resultados en las tasas de implantación (32.04% frente a 23.89%) y de embarazo clínico (58.7% frente a 44.3%), en comparación con los óvulos de progesterona micronizada por vía vaginal (200 mg, cuatro veces por día). No hubo diferencias entre los grupos en las tasas de pérdida del embarazo. Estos hallazgos indicaron que el gel de progesterona al 8% por vía vaginal fue más eficaz que los óvulos de progesterona micronizada por la misma vía, para un número similar de embriones transferidos en estadio de blastocisto en ciclos de alta respuesta.

El AFL con progesterona es el tratamiento estándar en los ciclos de FIV/ICSI para suplir las deficiencias de la fase lútea y mejorar los resultados de las técnicas de reproducción asistida. Los beneficios de la vía vaginal se deben, principalmente, al efecto de primer paso uterino, con mejor biodisponibilidad de progesterona local en el útero, y la mayor comodidad de la vía vaginal con respecto al dolor y

Tabla 2. Características demográficas y específicas del tratamiento de las pacientes.*

	Grupo de pacientes		P
	Crinone® (n = 230)	Utrogestan® (n = 230)	
Edad de las pacientes (años)	32.78 ± 3.84	33.05 ± 4.78	0.505
Índice de masa corporal (kg/m ²)	21.54 ± 3.07	21.92 ± 3.62	0.098
Duración de la infertilidad (años)	4.09 ± 2.79	3.98 ± 2.91	0.682
Indicación del tratamiento			
Factor tubario	64	52	0.198
Factor masculino	80	78	0.845
Endometriosis	20	19	0.867
Factor ovulatorio	21	19	0.741
Sin explicación	33	47	0.085
Otros	12	15	0.553
Días de tratamiento con FSH	9.07 ± 1.50	8.82 ± 1.89	0.119
Ampollas de 75 UI de FSH	32.07 ± 11.85	30.29 ± 10.61	0.091
Grosor endometrial el día de la aplicación de la hCG (cm)	1.34 ± 0.30	1.32 ± 0.34	0.626
Estradiol (pg/ml) el día de la aplicación de la hCG	2313.31 ± 1241.30	2,201.74 ± 1.212.26	0.34
Progesterona (ng/ml) el día de la aplicación de la hCG	1.50 ± 0.89	1.59 ± 1.49	0.436

* Los datos se presentan como media ± desviación estándar o n.
FSH, hormona foliculoestimulante; hCG, gonadotropina coriónica humana.

los efectos adversos asociados con la vía intramuscular. Hasta el momento de la publicación de este estudio no se habían encontrado diferencias significativas en las tasas de embarazo entre la utilización de progesterona en gel por vía vaginal y otras formulaciones; además, los estudios al respecto eran escasos.

La naturaleza de este estudio, retrospectiva y de casos y controles, no permitió extraer conclusiones definitivas. No obstante, las características de las participantes fueron similares; entre ellas, el número de embriones de alta calidad transferidos en estadio de blastocisto. Con estas características, el gel de progesterona al 8% por vía vaginal demostró ser superior a los óvulos de progesterona como AFL en ciclos de reproducción asistida con transferencia de embriones de alta calidad en estadio de blastocisto.

Conclusión

En conclusión, el AFL con el gel vaginal de progesterona al 8% (90 mg por día) mostró mejores resultados en las tasas de embarazo clínico y de implantación en comparación con los óvulos de progesterona micronizada (200 mg, cuatro veces por día) con la transferencia de embriones de alta calidad en estadio de blastocisto.

Es necesaria la realización de más estudios al respecto, bien diseñados, con un adecuado poder estadístico, multicéntricos, prospectivos, aleatorizados y controlados para confirmar estos hallazgos.

Selección de la Dosis Inicial de la Hormona Foliculoestimulante con un Nomograma en Tratamientos de Reproducción Asistida



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **A Randomized Controlled Trial Investigating the Use of a Predictive Nomogram for the Selection of the FSH Starting Dose in IVF/ICSI Cycles**

de Allegra A, Marino A, La Marca A y colaboradores

integrantes de Andros Day Surgery Clinic, Palermo, Italia.

El artículo original, compuesto por 10 páginas, fue editado por **Reproductive BioMedicine Online 34(4):429-438, Abr 2017**

Introducción

En mujeres que reciben tratamiento de fertilización *in vitro* (FIV) con inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI, por su sigla en inglés), el número de ovocitos obtenidos se considera un factor pronóstico importante. Además, la tasa de nacidos vivos es mayor cuando se obtiene un número óptimo (no necesariamente máximo) de ovocitos luego de los ciclos de estimulación ovárica controlada. Asimismo, la respuesta en términos de la cantidad de ovocitos puede asociarse con tasas menores de implantación, mayor riesgo obstétrico y, en caso de hiperrespuesta, mayor riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica.

El control del pico espontáneo de la hormona luteinizante puede modificar la respuesta ovárica ante la estimulación, en tanto que los esquemas que incluyen antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) implican una menor duración de la estimulación y dosis menores de hormona foliculoestimulante (FSH). En el caso del primer ciclo, se considera la edad de la mujer y los resultados de ciertos marcadores de reserva ovárica, como los valores de la FSH y la hormona antimülleriana (HAM) y el recuento de folículos antrales. Se comprobó que estos dos últimos predicen con mayor certeza la respuesta ovárica a la FSH exógena, aunque la HAM tal vez sea superior en este sentido.

Se propuso un nomograma para calcular la dosis inicial más adecuada de FSH en ciclos de FIV en los que se usan protocolos prolongados de agonistas de la GnRH, de acuerdo con la edad de la paciente y los valores de FSH y HAM en el tercer día del ciclo. Este nomograma permite individualizar el tratamiento inicial, dado que la HAM parece ser el factor principal de predicción, ya que explica la mayor parte de la variabilidad en el modelo. Este método debe validarse en forma externa, en otras poblaciones distintas de las empleadas en su diseño.

El objetivo del presente ensayo clínico aleatorizado fue investigar el rendimiento del nomograma en la selección de la dosis inicial más adecuada de FSH en ciclos de FIV con ICSI, en comparación con el uso solo de la edad de la mujer.

Métodos

Se realizó un estudio aleatorizado, prospectivo, en un único centro, de dos ramas, en el que se incluyeron mujeres asignadas a FIV con ICSI, que recibieron dosis iniciales de FSH recombinante humana seleccionadas únicamente sobre la base de su edad y la reserva ovárica. La dosis de FSH fue de 150 UI si la paciente tenía 35 años o menos o de 225 UI si tenía más de 35 años. Todas las mujeres incluidas habían intentado concebir en los últimos 12 meses sin lograrlo y se habían realizado estudios de rutina para evaluar la fertilidad. Solo se incluyeron las parejas que recibirían el primer ciclo de FIV con ICSI con mujeres de 18 a 40 años, índice de masa corporal de 18 a 25 kg/m², niveles plasmáticos de HAM de 1.0 a 4.0 ng/ml, valores plasmáticos basales de FSH en el tercer día del ciclo ≤ 15 UI/l, ciclos menstruales regulares y normales (de entre 25 y 33 días), valores normales de la hormona estimulante de tiroides y de prolactina, cavidad uterina normal (evaluada por histeroscopia, ecohisterografía o ecografía en tres dimensiones) y con ambos ovarios presentes.

Fueron excluidas las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos, endometriosis grave (estadios III o IV), antecedentes de cirugía de ovarios o quistes en los ovarios, las tratadas con anticonceptivos hormonales en los últimos tres meses y aquellas con enfermedades metabólicas o endocrinas conocidas.

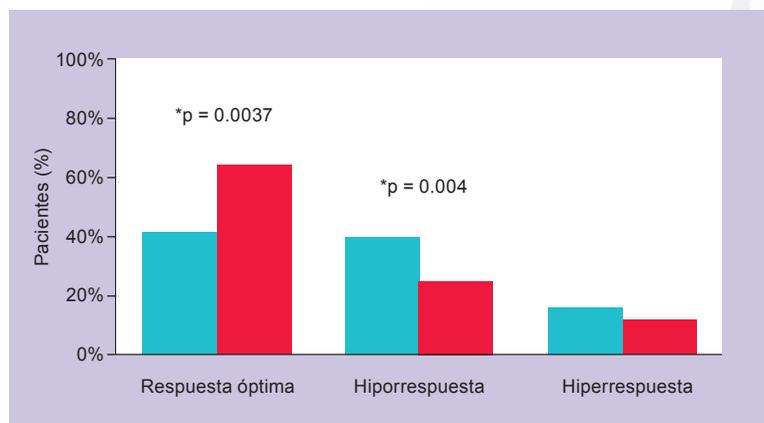


Figura 1. Proporción de mujeres con respuesta ovárica adecuada, baja o excesiva en el grupo control (celeste) y el grupo tratado de acuerdo con el nomograma (rojo).

Las mujeres incluidas recibieron estimulación ovárica controlada luego del uso de acetato de buserelina (agonista de GnRH) entre el día 21 del ciclo previo y el día de la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG) recombinante humana. Se aplicaron inyecciones diarias de FSH a partir de al menos 12 días después de la regulación en disminución de la hipófisis mediante la buserelina; se constató la supresión ovárica mediante la visualización del endometrio (fino) y los niveles de estradiol (bajos). Tres parejas fueron excluidas por diversas causas; finalmente, se incluyeron en el análisis 191 parejas. En el grupo control, 99 mujeres recibieron dosis iniciales de FSH calculadas de acuerdo con su edad, mientras que las participantes restantes fueron tratadas según el nomograma, basado en la edad y los niveles de HAM y FSH basal. En ambos grupos se mantuvieron estas dosis hasta el primer control ecográfico folicular (día 5 o 6 de la estimulación) y, luego, las dosis se mantuvieron estables, se aumentaron o redujeron según la respuesta observada. La maduración de los ovocitos se desencadenó mediante inyecciones de 250 µg de hCG por vía subcutánea luego de detectar ≥ 3 folículos con un diámetro ≥ 17 mm. La cancelación del ciclo se consideró, antes de la administración de hCG, si no se detectaban al menos 3 ovocitos ≥ 17 mm o si se detectaban > 20 folículos ≥ 10 mm. Luego de 36 horas se obtuvieron los ovocitos (según protocolos establecidos) y, después de 48 a 120 horas, se transfirieron los embriones, generalmente, al tercer día, excepto que se detectaran ≥ 4 embriones de buena calidad, en cuyo caso se transfirieron el quinto día. El día de la obtención de los ovocitos, las mujeres comenzaron tratamiento con 600 mg de progesterona micronizada por vía vaginal, como apoyo lúteo.

Catorce días luego de la obtención de los ovocitos, el embarazo se confirmó mediante la determinación de la concentración plasmática de beta-hCG. La prueba positiva se confirmó dos días después. Luego de 28 a 32 días de la obtención de los ovocitos se realizaron ecografías para visualizar el saco gestacional, los latidos cardíacos y obtener el diagnóstico de embarazo clínico.

Para el análisis estadístico se consideró que el número óptimo de ovocitos obtenidos era de entre 8 y 14. El criterio de valoración principal fue la proporción de mujeres con una cantidad adecuada de ovocitos recuperados. Entre los criterios secundarios se identificaron la dosis total utilizada de FSH; el tiempo de tratamiento; los niveles de estradiol, la cantidad de folículos desarrollados y embriones obtenidos en el día de la aplicación de hCG; las tasas de fertilización, implantación, embarazos clínicos, y síndrome de sobreestimulación ovárica, así como la cantidad de embriones criopreservados y la proporción de pacientes con embriones criopreservados. Se realizaron las pruebas de Fisher, de *chi* al cuadrado, de la *t* de Student y de Cohen.

Resultados

Las características basales de las mujeres fueron similares entre los grupos, incluidos la edad, el índice de masa corporal, la duración de la infertilidad, el recuento de folículos antrales y los niveles de HAM y FSH. El factor masculino fue la causa de mayor prevalencia de infertilidad en los dos grupos (56% y 57% en el grupo control y el grupo del nomograma, respectivamente), seguido por la infertilidad sin causa aparente, el factor tubario y las causas mixtas (sin diferencias entre los grupos en cuanto a la distribución). En tratamiento se interrumpió por hiperrespuesta (21 casos) o hiporrespuesta (tres pacientes), sin diferencias entre los grupos en cuanto a la tasa de cancelación del ciclo (15% en el grupo control y 10% en el grupo del nomograma). La transferencia de embriones se realizó en 151 de las 167 pacientes de las que se obtuvieron ovocitos. La tasa de pacientes con un número óptimo de ovocitos obtenidos fue de 63% en el grupo del nomograma y 42% en el grupo control (diferencia entre los grupos: 21%;

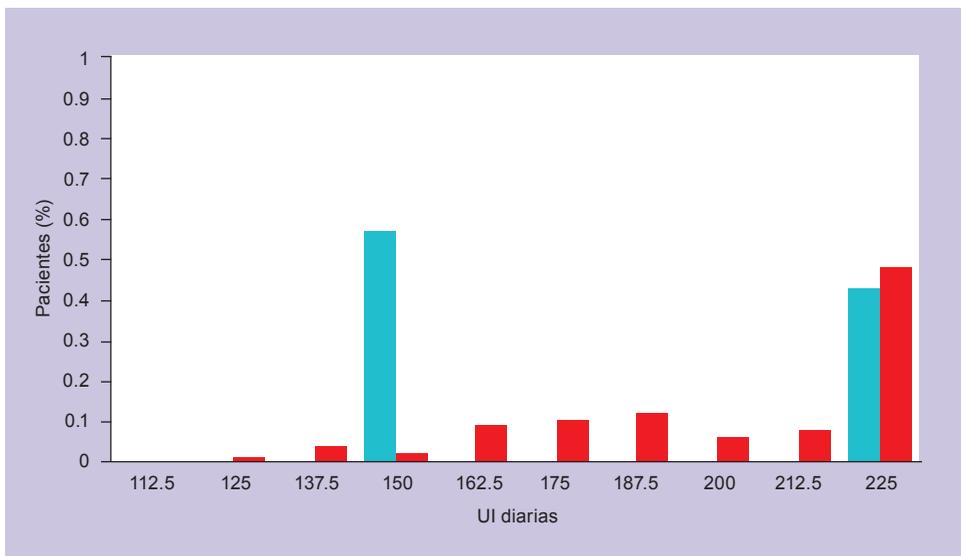


Figura 2. Distribución de la frecuencia de las dosis iniciales en los dos grupos (rojo: grupo tratado según el nomograma; celeste: grupo control).

intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.07 a 0.35; $p = 0.0037$). La proporción de mujeres con menos de 8 ovocitos obtenidos, es decir, con respuesta subóptima, fue significativamente menor en el grupo del nomograma frente al grupo control (26% frente 40%, respectivamente; diferencia entre los grupos: 14%; IC 95%: 0.01 a 0.28; $p = 0.040$). Lo mismo sucedió en las mujeres en las que se obtuvieron más de 14 ovocitos (11% frente a 17%; diferencia entre los grupos: 6%, no significativa; IC 95%: -0.05 a 0.15; $p = 0.328$). En el grupo del nomograma, la media de la dosis inicial de FSH fue mayor en comparación con el grupo control ($p = 0.001$), mientras que no se hallaron diferencias entre los grupos en cuanto a la media de las UI totales de FSH administradas por ciclo. En el grupo control, el 57% y 43% de las pacientes recibieron dosis iniciales de 150 UI y 225 UI, en ese orden, mientras que, en el grupo del nomograma, el 48% de las mujeres fue asignado a 225 UI y el resto, a 125 UI a 212.5 UI diarias. El 73% y 61% de las mujeres tratadas con dosis fijas o personalizadas de FSH, respectivamente, requirieron el ajuste de las dosis durante la estimulación ($p = 0.01$). No se observaron diferencias significativas entre los grupos en la concentración plasmática de estradiol o de progesterona, el número de folículos que crecieron ≥ 11 mm, el número de folículos grandes (≥ 17 mm) en el día de la administración de hCG, la dosis total de FSH utilizada o la duración del tratamiento. Tampoco hubo diferencias en la media del número de ovocitos maduros y recuperados o el porcentaje de ovocitos maduros, las tasas de fertilización e implantación y las tasas de embarazo clínico. El porcentaje de parejas con al menos un embrión criopreservado fue similar entre los grupos (28.9% y 20.2% en el grupo del nomograma y el grupo control, respectivamente), así como la media de embriones congelados por paciente. No se identificaron casos de síndrome de hiperestimulación ovárica moderado o grave.

Discusión y conclusiones

En el presente estudio se observó que la personalización de la dosis inicial de FSH, en mujeres con reserva ovárica normal al momento de su primer ciclo de FIV, se asoció con una tasa significativamente mayor de respuesta ovárica óptima en comparación con la estrategia tradicional de dosificación según la edad. Este estudio es la primera validación externa de un nomograma diseñado de acuerdo con la edad de la mujer y los valores de HAM y FSH para calcular la dosis óptima inicial de FSH para la estimulación ovárica controlada. También se verificó que el uso de una herramienta objetiva para seleccionar la dosis de la estimulación se asoció con el aumento de la proporción de mujeres con respuesta ovárica óptima: del 63% frente a 42% en las mujeres tratadas solo según la edad ($p = 0.0037$). Se detectó hiporrespuesta o hiperrespuesta en una proporción menor de mujeres del grupo del nomograma en comparación con el grupo control (Figura 1 y 2). Los autores concluyeron que el nomograma, que incluye la edad y los niveles plasmáticos de HAM y FSH, es útil y fácil de aplicar para personalizar la dosis inicial en la estimulación ovárica controlada y optimiza los resultados del tratamiento en muchas pacientes con infertilidad.

Esquema Individualizado de la Estimulación Ovárica Controlada: Algoritmo de PIVET



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **PIVET rFSH Dosing Algorithms for Individualized Controlled Ovarian Stimulation Enables Optimized Pregnancy Productivity Rates and Avoidance of Ovarian Hyperstimulation Syndrome**

de Yovich J, Alsbjerg B, Keane K y colaboradores

integrantes de PIVET Medical Centre, Perth, Australia; Skive Regional Hospital, Skive, Dinamarca.

El artículo original, compuesto por 13 páginas, fue editado por **Drug Design, Development and Therapy** 10(10):2561-2573, Ago 2016

Introducción

La estimulación ovárica seguida por el uso de gonadotropina coriónica humana (hCG) mejoró considerablemente las tasas de embarazo y nacidos vivos en la fertilización *in vitro* (FIV), dado que permitió obtener múltiples ovocitos en forma controlada, cuando previamente se tomaban ovocitos únicos mediante la monitorización de los ciclos naturales. En la actualidad, la estimulación depende de las formas recombinantes de la hormona foliculoestimulante (FSH). La dosis inicial que se utiliza es fundamental para que el número de ovocitos obtenidos sea óptimo. Se debe equilibrar la búsqueda de una respuesta adecuada y el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica, cuadro potencialmente letal que aparece más frecuentemente cuando el número de ovocitos obtenidos supera los 15. La mayoría de los profesionales utiliza dosis estándares de 150 UI a 225 UI.

Recientemente, el centro PIVET publicó un algoritmo que calcula la dosis adecuada de FSH recombinante para obtener de 8 a 12 ovocitos en mujeres que recibirán FIV, sin aumento del riesgo de hiperestimulación ovárica. Desde hace varios años es posible modificar las dosis de FSH de a 25 UI, con subdivisiones de hasta 8.3 UI mediante un dispositivo especial, aunque otro solo permite modificaciones mínimas de 12.5 UI. Este algoritmo permite utilizar dosis más bajas en mujeres con un recuento alto de folículos antrales y niveles altos de hormona antimülleriana (HAM), en tanto que se emplean dosis menores en mujeres de menos edad y con índice de masa corporal (IMC) menor. El algoritmo PIVET permite administrar dosis bajas, de 41.7 UI diarias, en mujeres muy jóvenes, con IMC de 16 kg/m², ovarios poliquísticos y niveles de HAM > 30 pmol/l. Según los autores, esta estrategia de estimulación leve es superior a la estimulación mínima mediante citrato de clomifeno.

El objetivo del presente estudio fue analizar los datos de la FIV luego de la estimulación según el algoritmo PIVET, con ajustes de dosis de 8.3 UI a 12.5 UI, con el objetivo clínico de obtener de 8 a 12 ovocitos (óptimo) o de 4 a 8 (en el grupo de riesgo muy alto).

Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, con información de seis años, que usó el algoritmo PIVET para determinar las dosis iniciales de FSH recombinante, con seguimiento de todos los embarazos logrados hasta el parto. En un primer ciclo se realizaron pruebas de rutina que evaluaron los niveles de HAM y FSH en el segundo día del ciclo, recuento de folículos antrales en el día 5 ± 1 , seguimiento del ciclo, histerosalpingoecografía entre los días 7 y 9, evaluación poscoital periovulatoria y medición de la progesterona plasmática en fase lútea. En las parejas que decidieron realizar FIV, el médico estableció los protocolos de estimulación y calculó las dosis iniciales de gonadotropina mediante el algoritmo PIVET. Se les sugirió a los profesionales que evitaran calcular las dosis según las respuestas previas.

El algoritmo PIVET se diseñó con la información de más de 5000 ciclos de FIV y el seguimiento de más de 50 000 ovocitos obtenidos, con el fin de estimar los protocolos ideales para obtener de 8 a 12 ovocitos de acuerdo con el recuento de folículos antrales. El algoritmo se comparó con otros métodos de predicción y se ajustó de acuerdo con técnicas diversas para crear esquemas adecuados de dosificación (con ajustes de 8.3 UI o 12.5 UI, según el dispositivo usado).

Los parámetros principales analizados en el algoritmo son la edad y el recuento de folículos antrales; en las mujeres con 20 a 29 folículos o más se considera que el riesgo es mayor por el síndrome de ovarios poliquísticos. La HAM también se considera en los resultados, especialmente si los valores son altos a pesar de un recuento menor de folículos; en estos casos, se recomienda usar dosis menores de FSH en la estimulación. El algoritmo también se ajusta con el IMC, el antecedente de tabaquismo y los

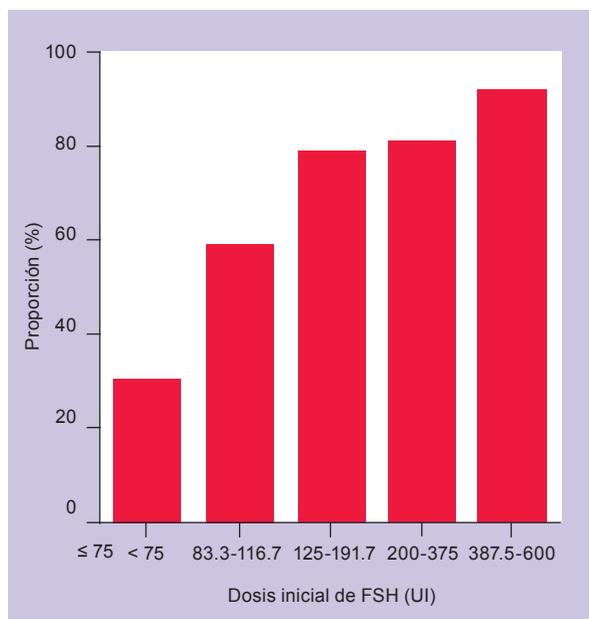


Figura 1. Proporción de pacientes en cada categoría de dosis inicial de hormona foliculoestimulante (FSH) que respondió adecuadamente a la dosis y no requirió ajustes (aumento) para obtener al menos 4 folículos (en los grupos con recuento alto de folículos antrales) o entre 8 y 12 folículos.

Cuando se realizaron ajustes, en general fueron uno o dos aumentos de dosis.

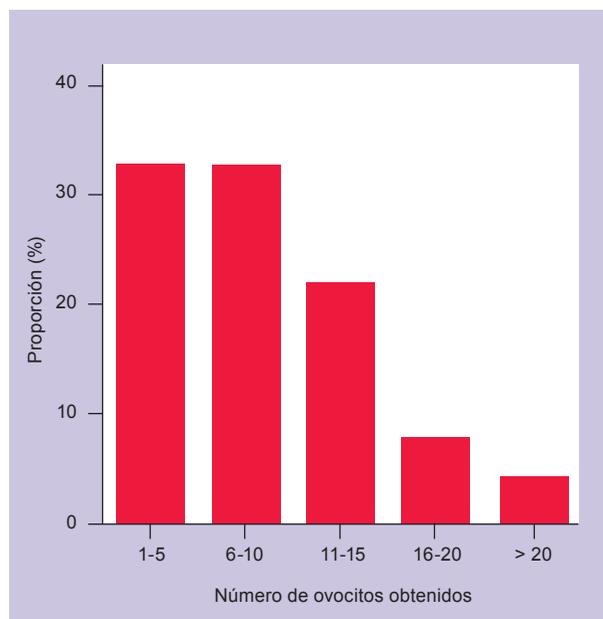


Figura 2. Distribución de ovocitos obtenidos, que indica que en casi el 90% de las mujeres se obtuvieron menos de 16 ovocitos y, en menos del 4%, más de 20 ovocitos (en general, por violaciones a los protocolos).

valores de FSH en el segundo día del ciclo. Cuando el número de folículos antrales es alto se prefieren los esquemas con antagonistas, cuando el recuento es bajo se emplean esquemas de activación y en casos de muy baja respuesta se prueban esquemas de conversión de agonistas y antagonistas con estrógenos. En las categorías intermedias se permite cualquier esquema o, incluso, la regulación por disminución prolongada, el esquema preferido en pacientes con endometriosis o adenomiosis, según el criterio del médico tratante.

El embarazo clínico se consideró ante la constatación de latidos fetales a las siete semanas, mientras que los nacidos vivos fueron aquellos que sobrevivieron el parto luego de 28 semanas de gestación.

Para el análisis estadístico se usó la prueba de *chi* al cuadrado, la de Fisher y análisis multivariado con regresión logística. Se consideraron significativos los valores de $p < 0.05$.

Resultados

La media de edad de las mujeres incluidas en el estudio fue de 36.2 años (entre 20 y 51 años). En el 57.4% de los casos se usaron protocolos con antagonistas. En 483 pacientes con riesgo alto de hiperestimulación ovárica se aplicaron protocolos de seguimiento intensivo; en 308 mujeres se indicó tratamiento con cabergolina porque tuvieron más de 12 ovocitos, con el fin de evitar los síntomas o la aparición de este síndrome. Nueve casos se consideraron formas graves de hiperestimulación ovárica y requirieron paracentesis o drenaje del derrame pleural ($n = 1$), lo que representó el 0.3% de las mujeres que recibieron estimulación con FSH recombinante. En estos casos no se cumplieron adecuadamente las indicaciones o los protocolos de tratamiento y todos fueron exacerbados por la superposición del embarazo. La tasa de cancelación fue del 6.2%. En 173 mujeres jóvenes que recibieron dosis bajas de FSH recombinante (≤ 75 UI diarias), las tasas de cancelación fueron del 8.7%; en general, la interrupción de la estimulación fue secundaria a la respuesta inadecuada.

Durante el período de estudio se buscó evitar los embarazos múltiples, por lo que el 78.4% de las transferencias fue de embriones únicos (especialmente, en mujeres jóvenes). Las pacientes menores de 30 años recibieron una media de 1.1 embriones, mientras que, en aquellas de 40 a 44 años, la media de embriones fue de 1.5. La media general de embriones transferidos fue de 1.28 ± 0.45 y la de ovocitos obtenidos, de 8.7 ± 5.7 (10.0 ± 5.6 en las mujeres de menos de 40 años, 11 ± 6.2 en las de menos de 30 años; media de 6 en las de 40 a 44 años y media de 4, en las mayores de 45 años). Un número mayor de folículos antrales se asoció con una media de 12 ovocitos obtenidos, a pesar de que se usaron dosis

menores de FSH recombinante. No se hallaron diferencias significativas en relación con el IMC en el número de ovocitos obtenidos.

Las tasas de embarazo y de nacidos vivos por embrión transferido fueron menores cuanto mayor fue la edad de las pacientes, con porcentajes de 43.4% y 36.4%, respectivamente, en el grupo de mujeres más jóvenes, frente a 11.7% y 7.5%, en ese orden, en las de 40 a 45 años. En las mujeres menores de 30 años, la tasa de productividad de nacidos vivos fue de hasta 57.1% por ciclo iniciado. En el 18.2% de las mujeres, las dosis iniciales de FSH recombinante fueron < 125 UI; la mitad de ellas no requirió el aumento de las dosis. Cuando las dosis iniciales fueron \leq 75 UI, un tercio de las mujeres no recibió dosis mayores posteriormente. Así, el 79.1% de las pacientes continuó con la dosis inicial durante todo el tratamiento, lo que demostró la certeza del algoritmo utilizado. El 47.6% de las mujeres recibió > 300 UI y menos de un tercio fue tratado con las dosis convencionales, de entre 150 UI y 225 UI. En la mitad de las pacientes se obtuvieron de 6 a 10 y de 11 a 15 ovocitos (32% y 22%, respectivamente); en la mayoría de los casos se obtuvieron de 1 a 5 (especialmente, en mujeres mayores) o 6 a 10 células. En el 7.6% de los casos se obtuvieron 16 a 20 ovocitos y en el 4.0%, > 20 (en general, por falta de adhesión a los protocolos de estimulación).

Cuando se comparó el dispositivo que permitió modificar las dosis en 8.3 UI, frente al de 12.5 UI, se observó que este último se asoció con mayor número de ovocitos y embriones con dos pronúcleos, pero no hubo diferencias en cuanto a los embarazos, los nacidos vivos o las tasas de aborto.

Discusión y conclusiones

El algoritmo diseñado por PIVET permite ayudar a los médicos tratantes a seleccionar las dosis adecuadas de FSH recombinante para optimizar las tasas de embarazo, con la menor dosis necesaria para la estimulación, lo que minimiza el riesgo de hiperestimulación ovárica. El uso de este algoritmo se asoció con tasas altas de obtención de ovocitos, en tanto que se implementaron medidas de seguimiento en casos con riesgo alto de hiperestimulación ovárica, para evitar o minimizar los riesgos relacionados (Figura 1 y 2).

Los autores concluyeron que el algoritmo PIVET es eficaz para obtener de 8 a 12 ovocitos en la mayoría de las mujeres que reciben esquemas de estimulación ovárica para procedimientos de FIV.

Relación entre el Tamaño de los Folículos Primordiales y la Edad



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **The Relationship between Variation in Size of the Primordial Follicle Pool and Age at Natural Menopause**

de Depmann M, Faddy M, Broekmans F y colaboradores

integrantes de **University Medical Center Utrecht, Utrecht, Países Bajos**

El artículo original, compuesto por 7 páginas, fue editado por **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 100(6):845-851, Jun 2015**

Introducción y métodos

En el ovario humano se observa una reducción progresiva en la cantidad de folículos primordiales entre la concepción y la menopausia. Se cree que cuando este número se reduce por debajo de un umbral crítico se inicia la menopausia, dado que el ovario no puede mantener la producción de ovocitos maduros. Se están buscando nuevos métodos para predecir la edad de la menopausia natural en forma personalizada; además, se podría calcular la finalización de la fertilidad natural e, incluso, identificar qué mujeres tienen mayor riesgo de sufrir una enfermedad cardiovascular o neurológica, osteoporosis o cáncer de mama o de intestino (por la menopausia temprana o tardía). Tradicionalmente se intentó predecir la edad de la menopausia según distintos marcadores que evalúan en forma indirecta la cantidad de folículos primordiales (como la hormona antimülleriana), pero este tipo de modelos es poco preciso, dado que no hay información suficiente sobre la asociación entre el número de folículos primordiales y la edad en que se produce la menopausia natural. El objetivo del presente estudio fue investigar si este número es el principal determinante de la duración de la función ovárica.

Se estableció un modelo de reducción del número de folículos a mayor edad, con un umbral mínimo en el que aparecería la menopausia. Se usó una base de datos de folículos no crecientes identificados en estudios histológicos de ovarios humanos obtenidos en ocho cohortes distintas. Se seleccionaron las muestras según la edad de la mujer cuando estas se tomaron y, en caso de que se hubieran extraído ambos ovarios, se calculó la media del número de folículos no crecientes. Se utilizó otra base de datos para establecer la distribución de edades en el momento de la menopausia en Europa: se evaluaron 17 357 mujeres de entre 50 y 75 años en un programa holandés de tamizaje de cáncer de mama y se realizaron cuestionarios para valorar la salud reproductiva y la menopausia. En el presente estudio se tomó una muestra transversal de mujeres > 58 años que tuvieron una menopausia natural; se excluyeron las que tomaban alguna medicación que pudiera alterar los ciclos menstruales, aquellas con anomalías ováricas y las que se hubieran sometido a cirugías de ovario o útero que pudieran afectar las menstruaciones. De estas dos bases de datos finalmente se incluyeron 218 casos en los que se pudo establecer el número de folículos no crecientes para el equivalente de la única ovario y 4037 mujeres que contestaron los cuestionarios. Se buscó establecer el umbral del número de folículos por debajo del cual comenzaría la menopausia y predecir en forma individual la menopausia a partir de este número.

Resultados

Se identificaron entre 9 y 402 018 folículos por ovario y, en esa base de datos, la edad de las mujeres cuando se tomaron las muestras fue de entre 0 y 51 años. La media de edad en el momento de la menopausia en las mujeres de la segunda base de datos fue de 50.2 ± 4.2 años y la media de edad en el momento de la inclusión en la base, de 63.05 ± 4.3 años. A mayor edad, la media de folículos fue menor, con mayor desviación estándar. Se detectó una desviación a la izquierda significativa en la distribución de la variación residual de la regresión del logaritmo del número de folículos no crecientes según la edad ($p < 0.001$) y esto indicó que la distribución no era normal.

El componente cuadrático negativo de la regresión fue significativo ($p < 0.001$), lo que corresponde a un deterioro acelerado del número de folículos a mayor edad; se halló un aumento significativo en la desviación estándar residual del logaritmo del número de folículos a mayor edad (la transformación logarítmica compensó en forma excesiva la variación heterogénea en los datos no transformados del número de folículos). Para la aparición de la menopausia se calculó un umbral crítico del número de

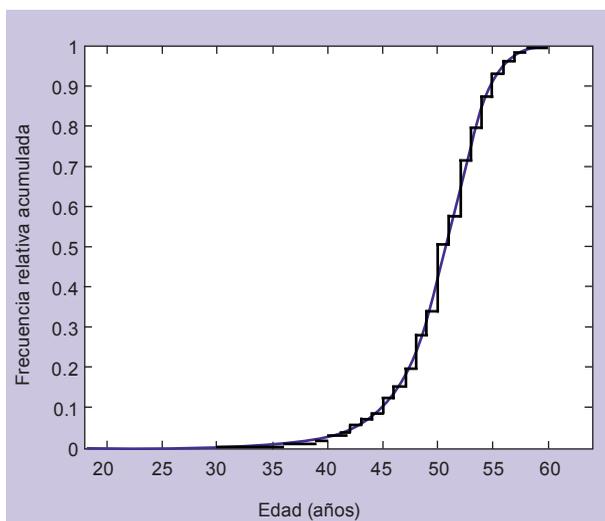


Figura 1. Distribución de la edad en el momento de la menopausia de la segunda base de datos (línea negra, $n = 4037$), en comparación con la distribución derivada del número de folículos menor de un umbral crítico (línea gris, $n = 218$). Se observa gran concordancia de los resultados.

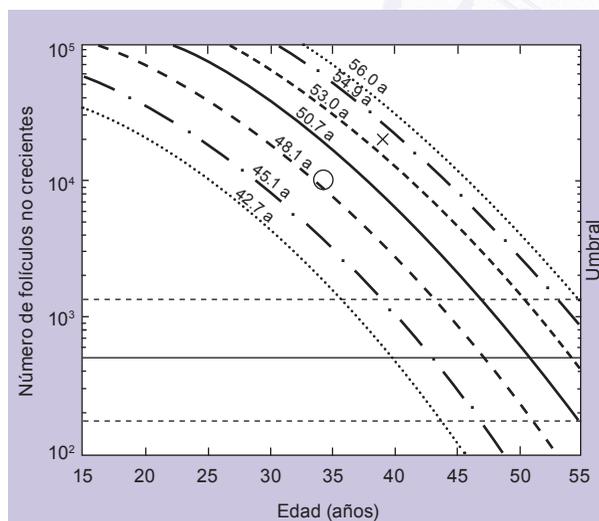


Figura 2. Nomograma que muestra los cuantiles específicos de edad para el número de folículos no crecientes del modelo de regresión ajustado, entre 5% y 95% (líneas punteadas), 10% y 90% (línea de puntos y rayas), 25% y 75% (línea de rayas) y el 50% o mediana (línea sólida). Los percentiles de edad en el momento de la menopausia correspondientes, derivados del número de folículos no crecientes menor del umbral crítico, se muestran adyacentes a estos cuantiles. La línea horizontal sólida marca el umbral crítico de 498 folículos, mientras que las líneas punteadas señalan el rango intercuartílico de variación permitida. Esta figura indica que una mujer de 34 años con 10 000 folículos comenzará la menopausia a los 48.1 años (círculo), mientras que una de 39 años con 20 000 folículos iniciará este período entre los 53 y los 54.9 años (signo positivo).

folículos no crecientes para un único ovario de 498. Se detectó una concordancia buena entre la edad observada y la predicha de la menopausia (Figura 1 y 2).

Discusión y conclusiones

En el presente estudio se detectó que la edad predicha de la menopausia sobre la base de la reducción progresiva del número de folículos primordiales es similar a la edad observada en el momento de la menopausia. Este hallazgo señala que el número de folículos es un determinante importante de la duración de la función ovárica y refuerza el interés en predecir la edad de la menopausia mediante marcadores que indiquen la reserva ovárica de folículos, como la hormona antimülleriana o el recuento de folículos antrales. En el presente estudio, el umbral del número de folículos fue de 498, significativamente menor que en la investigación anterior, tal vez por el criterio de exclusión de las muestras sin folículos, pero no de aquellas con un número bajo de folículos. La media de las dos funciones estadísticas diseñadas (en el estudio previo y el actual) fue similar hasta los 45 años; luego se observó divergencia por el menor número de folículos contados en el presente estudio. Los autores estiman que este enfoque permite calcular con mayor precisión el umbral real. Es posible incorporar en el modelo el efecto de la variación residual excesiva en el recuento del número de folículos no crecientes sobre la predicción de la edad en el momento de la menopausia si se usara un umbral crítico variable al cual aparecería la menopausia y que se correlacione positivamente con el número de folículos. Esta metodología generaría que, en las mujeres con mayor número de folículos, el umbral sea más alto y, en las que tienen menor número de folículos, más bajo. La variación intercuartílica podría ser de entre 175 y 1357 folículos no crecientes. Los autores concluyen que el deterioro en el número de folículos no crecientes relacionado con el envejecimiento puede ser modelado para predecir la edad en el momento de la menopausia natural y el resultado es similar a la distribución observada. Este hallazgo sugiere que el número de folículos ováricos indica la edad en el momento de la menopausia.

Acción de la Hormona Luteinizante en los Ciclos de Estimulación en Mujeres con Disminución de la Reserva Ovárica



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Retrospective Analysis of Treatments with Recombinant FSH and Recombinant LH versus Human Menopausal Gonadotropin in Women with Reduced Ovarian Reserve**

de **Mignini Renzini M, Brigante C, Fadini R** y colaboradores
integrantes de **Istituti Clinici Zucchi, Monza, Italia**.

El artículo original, compuesto por 7 páginas, fue editado por **Journal of Assisted Reproduction and Genetics 34(12):1645-1651, Dic 2017**

Introducción

En las técnicas de reproducción humana asistida (TRHA), la utilización de hormona foliculoestimulante (FSH) purificada o recombinante es imprescindible para el estímulo del crecimiento folicular. En los últimos años también se demostró que la hormona luteinizante (LH) desempeña un papel importante para complementar a la FSH y es esencial para la producción de estrógenos. Los niveles de LH, aunque estén bajos, durante la mayor parte de la fase lútea y el comienzo de la fase folicular, parecen necesarios para las células de la teca en la producción de andrógenos, que luego las células de la granulosa convierten a estradiol. Durante la segunda parte de la fase folicular aumentan los niveles de LH y la sensibilidad del folículo dominante a esta hormona cuando alcanza un tamaño de 10 mm, lo que desencadena muchos de los efectos de la FSH, mientras disminuye el apoyo de esta hormona a los folículos en crecimiento. En conjunto, estos cambios permiten la selección y la dominancia de un único folículo. Durante décadas, la LH se incluyó junto con la FSH en la formulación de la gonadotropina menopáusica humana (hMG). No obstante, es difícil establecer los efectos de la LH en los aspectos cualitativos y cuantitativos del desarrollo folicular en las TRHA, ya que si bien se halla en una proporción de dosis fijas con la FSH (FSH:LH 75:75 UI), los procesos de purificación provocan la pérdida preferencial de la actividad de la LH. La pérdida de la actividad de la LH se compensa con la administración farmacológica de gonadotropina coriónica humana (hCG), que tiene una acción similar, pero no idéntica a la de la LH. Por ende, es imposible diferenciar entre los efectos producidos por la LH o la hCG y, cuando es necesario estudiar la influencia de la LH sobre la estimulación ovárica, la hMG puede llevar a resultados erróneos.

Los autores presentaron un análisis retrospectivo que sugiere que, en las pacientes con disminución de reserva ovárica, los regímenes de estimulación ovárica basados en LH recombinante y FSH recombinante producen mejores resultados clínicos en comparación con los esquemas de estimulación convencional con hMG. Según los investigadores, la novedad del presente estudio radicó en la comparación de la LH con la hCG presente en la formulación de hMG, hormonas con diferentes vidas medias y distintos efectos celulares.

Materiales y métodos

El diseño del estudio fue de cohorte, retrospectivo e incluyó a las TRHA realizadas entre enero de 2013 y abril de 2016. El objetivo del análisis fue comparar la eficacia en los primeros ciclos de tratamiento de dos regímenes de estimulación ovárica para lograr el crecimiento de múltiples folículos, uno de ellos con FSH/LH recombinantes y el otro con hMG altamente purificada, en mujeres con disminución de la reserva ovárica definida por un recuento folicular antral (RFA) < 11 y niveles de hormona antimülleriana (HAM) < 1.1 pg/ml. Fueron excluidas las mujeres de más de 42 años, aquellas con niveles basales de FSH superiores a 13 mUI/ml, índice de masa corporal (IMC) > 30, con semen criopreservado o gravemente afectado, y endometriosis estadio III y IV y RFA > 10 en la primera ecografía durante el tratamiento. Las participantes fueron subdivididas en subgrupos según los valores de RFA: < 4, de 4 a 6 y de 7 a 10.

Para el ciclo de estimulación, primero se procedió a la regulación por disminución (*downregulation*) con triptorelina, un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), el primer día del ciclo. El RFA se realizó el día 3. Se monitorizó el crecimiento folicular y los niveles de progesterona en

sangre y 17beta estradiol a partir del tercer día con FSH recombinante en dosis de 300 UI/día y LH recombinante en dosis de 150 UI/día o hMG altamente purificada, en dosis de 300 UI/día. Treinta y seis horas antes de obtener los ovocitos se administró hCG recombinante para lograr la maduración final cuando se encontró por lo menos un folículo mayor de 18 mm de diámetro después de un máximo de 18 días de estimulación. Se preparó el semen y los ovocitos maduros se fertilizaron con la técnica de inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI, por su sigla en inglés). Los embriones se transfirieron en el día 2 o 3 de desarrollo. Para el apoyo de la fase lútea se utilizó progesterona en dosis de 600 mg por día desde el día de la recuperación de los ovocitos. Los niveles séricos de beta hCG se determinaron a los 12 a 13 días luego de la transferencia embrionaria. El embarazo clínico se definió con la observación de un saco gestacional en la ecografía, con latido cardíaco o sin él, a los 25 a 30 días luego de la transferencia embrionaria. En caso de embarazo clínico, se continuó con el suplemento con progesterona hasta las 12 semanas de gestación.

El criterio principal de valoración fue la tasa de embarazo clínico por ciclo iniciado; los criterios secundarios comprendieron la tasa de cancelaciones y de implantaciones.

Se utilizaron las pruebas de la *t* de Student y exacta de Fisher para comparar las diferencias en los efectos sobre la estimulación del crecimiento folicular con el uso de FSH/LH recombinantes o de hMG altamente purificada. Además, se realizaron análisis de subgrupos según los rangos de los valores de RFA. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

La eficacia relativa de los regímenes de gonadotropinas utilizados se evaluó en 520 ciclos con FSH/LH recombinantes y 479 con hMG altamente purificada. Las características referidas a la edad, los niveles de HAM y FSH basales, el IMC y el RFA basal fueron similares entre los grupos. Los niveles séricos de 17beta estradiol y el número de folículos > 14 mm al momento de la aplicación de la hCG fueron superiores en el grupo de hMG altamente purificada (Tabla 1).

El criterio principal de valoración, la tasa de embarazo clínico por ciclo iniciado, y las tasas de embarazos clínicos por recuperación de ovocitos fueron superiores en el grupo de FSH/LH recombinantes en comparación con el grupo de hMG altamente purificada (12.5% contra 8.1%, $p < 0.02$; 14.6% contra 9.3%, $p < 0.02$) (Tabla 1). La tasa de ciclos cancelados, sin obtención de ovocitos o de embriones aptos

Tabla 1. Resultados clínicos de las mujeres con menor respuesta y tratadas con FSH/LH recombinantes o hMG altamente purificada.

	FSH/LH recombinantes	hMG altamente purificada
RFA basal en el ciclo de tratamiento	4.9 ± 2.1	5.9 ± 2.4
Días de estimulación	8.8 ± 2.7	8.5 ± 2.5
Número de folículos de 14 mm de diámetro o más luego de la administración de hCG recombinante	2.6 ± 1.9*	3.0 ± 2.0*
17beta estradiol (pg/ml)	964.0 ± 581.9*	12567.7 ± 780.1*
Progesterona el día de la administración de hCG (ng/ml)	0.7 ± 0.5	0.7 ± 0.9
Grosor endometrial (mm)	8.3 ± 1.6	8.4 ± 1.8
Ovocitos obtenidos (media ± DE)	3.8 ± 2.7	4.2 ± 3.1
Ovocitos en metafase II (%)	1144/1716 (66.6)*	1044/1764 (59.2)*
Ovocitos fertilizados (%)	832/1151 (72.3)*	694/1063 (65.3)*
Embriones (media ± DE)	2.10 ± 1.59	1.97 ± 1.75
Embriones transferidos (media ± DE)	1.71 ± 0.80	1.64 ± 0.76
Tasa de embarazo clínico por ciclos iniciados (%)	65/520 (12.5)**	39/479 (8.1)**
Tasa de embarazo clínico por ovocitos obtenidos (%)	65/446 (14.6)**	39/418 (9.3)**
Tasa de embarazo clínico por embriones transferidos (%)	65/380 (17.1)	39/314 (12.4)
Tasa de nacimientos vivos (%)	46/380 (12.11)***	25/314 (7.96)***
Ciclos cancelados (%)	140/520 (26.9)*	165/479 (34.4)*
Implantación (%)	69/620 (11.1)	47/492 (9.5)
Abortos (%)	16/65 (29.2)	14/39 (35.9)

FSH/LH, hormona foliculoestimulante/hormona luteinizante; hMG, gonadotropina menopáusica humana, hCG, gonadotropina coriónica humana; DE, desviación estándar.

para la transferencia, fue inferior en el grupo de FSH/LH recombinantes en comparación con el grupo de hMG altamente purificada (26.9% contra 34.4%, $p < 0.01$), mientras que las tasas de implantación (11.1% contra 9.5%) y de abortos (29.2% contra 35.9%) fueron similares.

La mayoría de los parámetros clínicos y de laboratorio fueron similares en la subpoblación con un RFA entre 7 y 10, independientemente de los regímenes de estimulación utilizados. Sin embargo, el porcentaje de ovocitos en metafase II (MII) y las tasas de fertilización fueron levemente superiores en el grupo de FSH/LH recombinantes en comparación con el de hMG altamente purificada (68.4% contra 61.1%, $p < 0.05$, y 72.5% contra 64.7%, $p < 0.05$, respectivamente). En las mujeres con un RFA entre 4 y 6, el porcentaje de ovocitos en MII y las tasas de fertilización fueron superiores con el tratamiento con FSH/LH recombinantes con respecto al que incluyó hMG altamente purificada (64.6% contra 57.8%, $p < 0.05$, y 73.5% contra 66.6%, $p < 0.02$, respectivamente). En esta subpoblación, el estímulo con FSH/LH recombinantes en comparación con la hMG altamente purificada también se asoció con mayor desarrollo de embriones y con un número superior de embriones transferidos (2.1 ± 1.5 contra 1.8 ± 1.6 , $p < 0.01$; y 1.8 ± 0.8 contra 1.5 ± 0.7 , $p < 0.05$, respectivamente). El porcentaje de ciclos cancelados fue más elevado en el grupo de tratamiento con hMG altamente purificada (24% frente a 32.3%, $p < 0.05$). La mayor diferencia entre ambos regímenes terapéuticos se halló en la subpoblación con un RFA inferior a 4. El criterio principal de valoración, la tasa de embarazos clínicos por ciclo iniciado, fue superior en el grupo de FSH/LH recombinantes en comparación con el de hMG altamente purificada (10.2% frente a 1.5%, $p < 0.01$). También, se asoció con mayores tasas de ovocitos en MII (68.8% frente a 56.4%, $p < 0.01$) y de fertilización (68.9% frente a 63.5%, $p < 0.05$). Las tasas de embarazo clínico por ovocitos obtenidos, de transferencia embrionaria y de embarazos en curso fueron superiores con los regímenes con FSH/LH recombinantes en comparación con la hMG altamente purificada. Las tasas de ciclos cancelados fueron superiores en las pacientes que recibieron hMG altamente purificada para la estimulación (37.9% frente a 55.6%, $p < 0.01$). Las tasas de implantación fueron mucho más altas en el grupo de FSH/LH recombinantes con respecto al de hMG altamente purificada (13% frente a 2.8%, $p < 0.02$).

Discusión y conclusiones

Los autores señalan que las mujeres con escasa reserva ovárica que requieren TRHA representan un grupo con pronóstico adverso. Las pacientes con disminución de la reserva ovárica son las de mayor edad o con otros factores intrínsecos o extrínsecos, en las cuales el escaso número de folículos antrales, capaces de responder a las gonadotropinas exógenas, es escaso, con pocos ovocitos recuperados en cada ciclo, que no son suficientes o no tienen la calidad adecuada para el logro de un embarazo. Se probaron diversos regímenes de estimulación en este grupo, como un cambio en la dosis de FSH o la supresión hipofisaria o el uso de mezclas de gonadotropinas con acción similar a la LH, con resultados incongruentes, especialmente en lo referido a los posibles efectos beneficiosos de la LH.

En este estudio retrospectivo, de gran tamaño, los autores documentaron que el uso de LH recombinante se asoció con tasas mayores de embarazo por ciclos iniciados y ovocitos obtenidos y menores casos de cancelación. Los efectos beneficiosos de la LH se verificaron especialmente en el grupo con reserva ovárica más afectada, con un RFA inferior a 4, en las cuales el régimen con FSH/LH recombinantes se asoció significativamente con tasas mayores de embarazo clínico y de implantación en comparación con el de la hMG altamente purificada. En conclusión, en este estudio se observó un posible efecto beneficioso de los regímenes de estimulación con FSH/LH recombinantes sobre los que incluyen hMG altamente purificada, en especial en las mujeres con mayor reducción de la reserva ovárica (RFA < 4). Estos hallazgos parecen confirmar a los de los modelos predictivos que indicaron una mejoría significativa en el pronóstico de las mujeres con escasa reserva ovárica, al permitir el incremento en el número de ovocitos obtenidos. Sin embargo, dada la naturaleza retrospectiva del ensayo, es necesaria la realización de estudios aleatorizados y controlados, especialmente en el grupo con menor reserva ovárica para confirmar los hallazgos presentados.

Efectos de los Polimorfismos de la Hormona Luteinizante en los Tratamientos de Reproducción Asistida



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Role of LH polymorphisms and r-hLH supplementation in GnRH agonist treated ART cycles: A cross sectional study**

de **Ramaraju G, Cheemakurthi R, Kota M** y colaboradores

integrantes de **Krishna IVF Clinic, Visakhapatnam, India**

El artículo original, compuesto por 7 páginas, fue editado por **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2(222):119-125, Feb 2018**

Introducción

Los tratamientos de reproducción asistida (TRA) constituyen una oportunidad de lograr la paternidad para muchas parejas infértiles, dado el incremento en la prevalencia de la subfertilidad en todo el mundo. La base de los TRA es la estimulación ovárica controlada (EOC) que se logra mediante la administración exógena de gonadotropinas para inducir la foliculogénesis, con el objetivo de lograr un mayor número de ovocitos maduros para seleccionar los embriones más viables para la transferencia. Los médicos se basan en información demográfica y antropométrica para evaluar la posibilidad de éxito terapéutico y orientar el tratamiento. Los potenciales predictores comprenden la edad, los parámetros bioquímicos (niveles de hormona foliculoestimulante [FSH] en la fase folicular temprana, concentraciones séricas de hormona anti-mülleriana [HAM]), y características morfológicas como el recuento folicular antral (RFA) y el volumen ovárico. No obstante, las propiedades predictivas de las pruebas de reserva ovárica son moderadas. De ahí la necesidad de contar con predictores más confiables de EOC y de resultados favorables con los TRA. Uno de ellos podría ser la evaluación del genoma. Al respecto, la variabilidad genética influye sobre los resultados de la EOC y se investigaron protocolos dirigidos según el genoma de las pacientes.

El gen *LHCGR*, que codifica para el receptor de la hormona luteinizante/gonadotropina coriónica (LHCG-R), está presente en el cromosoma 2, con 11 exones en la banda citogenética 2P16.3. Las mutaciones y polimorfismos implicados en la infertilidad, la subfertilidad y la respuesta a los TRA se detectaron en los genes que codifican para la hormona luteinizante (LH), la FSH y sus receptores (LHCG-R y receptor de FSH [FSH-R]). Los polimorfismos más estudiados son los de las regiones codificantes de los genes *FSH-R* y *LHCGR*, en comparación con los de las regiones no codificantes. Se identificaron más de 520 polimorfismos de nucleótidos únicos (PNU) en el gen *LHCGR* y 179 en el gen de la subunidad beta de la LH (LHB). Las variantes genéticas mejor caracterizadas de la LHB son Trp8Arg, Ile15Thr y Gly102Ser, que se asociaron con irregularidades menstruales que provocan infertilidad, pérdida recurrente de embarazos y requerimientos de altas dosis de FSH durante la EOC. El LHCG-R es crucial para el mantenimiento de la teca, la maduración de los folículos y la ovulación; aunque el impacto clínico de los polimorfismos del gen *LHCGR* no está bien caracterizado, podrían estar implicados en el fracaso de los TRA y hay informes de casos al respecto. Se descubrió que las mujeres jóvenes con poca respuesta a las gonadotropinas tienen una incidencia superior de polimorfismos en el gen *LHCGR*.

Los autores, en un estudio que publicaron en 2012, detectaron que el uso de FSH recombinante humana (FSHr) con LH recombinante humana (LHr) produjo más embarazos que el uso de FSHr con gonadotropina menopáusica humana (hMG), pero hubo variaciones en la respuesta en las mujeres tratadas con LHr. Por ello, se propusieron evaluar en un ensayo retrospectivo el genotipo LHCG-R en una cohorte de mujeres sometidas a EOC y determinar el impacto clínico de los polimorfismos en el LHCG-R sobre la necesidad de administrar LHr en combinación con FSHr, así como los parámetros clínicos y embriológicos.

Materiales y métodos

El estudio se realizó en un único centro de la India. Se procedió al análisis retrospectivo de un ensayo transversal que involucró 617 mujeres sometidas a TRA entre abril de 2012 y septiembre de 2014. Para el análisis se incluyeron las pacientes de menos de 40 años, con datos sobre el RFA y un índice de masa

Tabla 1. Asociación entre los polimorfismos de *LHCGR N312S* y diversos parámetros clínicos y embriológicos.

Parámetros	109	252	192	p para la tendencia
Edad, años	0 (referente)	0.421 ± 0.455	0.396 ± 0.476	0.47
Vida marital, años	0 (referente)	0.744 ± 0.396	0.850 ± 0.414	0.06
IMC	0 (referente)	-0.435 ± 4.50	-0.402 ± 0.471	0.46
Recuento folicular antral (RFA)	0 (referente)	-0.357 ± 0.411	-0.0147 ± 0.430	0.53
Dosis de FSHr, UI/día	0 (referente)	-4.404 ± 5.643	3.902 ± 5.903	0.33
Dosis total de FSHr, UI	0 (referente)	42.29 ± 66.628	78.846 ± 69.701	0.25
Aporte complementario con LHR	1 (referente)	3.62 (1.95, 6.67)	5.18 (2.51, 10.71)	< 0.0001*
Dosis de LHR, UI/día	0 (referente)	3.81 ± 2.39	10.13 ± 2.47	
Dosis total de LHR, UI	0 (referente)	50.39 ± 31.09	167.71 ± 32.20	< 0.0001*
Líquido folicular (ml)	0 (referente)	-0.997 ± 7.99	-7.716 ± 8.35	< 0.0001*
Tasa de fertilización (%)	0 (referente)	0.657 ± 1.39	1.62 ± 1.45	0.30
E2 (posregulación en disminución) (pg/ml)	0 (referente)	-9.750 ± 11.11	3.25 ± 11.62	0.241
Día 4 E2 (pg/ml)	0 (referente)	-137.36 ± 103.68	-19.553 ± 108.47	0.58
Día 10 E2 (pg/ml)	0 (referente)	0.001 ± 0.084	-0.015 ± 0.087	0.89
LH sérica (posregulación en disminución) (mUI/ml)	0 (referente)	-1.89 ± 0.61	-1.28 ± 0.64	0.83
Número de ovocitos (n)	0 (referente)	-1.82 ± 0.56	-1.17 ± 0.59	0.13
M2 (n)	0 (referente)	-0.092 ± 0.21	-0.12 ± .22	0.15
M1 (n)	0 (referente)	-0.15 ± 0.20	-0.19 ± 0.21	0.58
P1 (n)	0 (referente)	.041 ± 0.06	.019 ± 0.07	0.38
Atrésicos (n)	0 (referente)	-0.432 ± 0.22	-0.630 ± 0.23	0.88
Calidad embrionaria (grado-1) (n)	0 (referente)	-0.289 ± 0.22	-0.043 ± 0.23	0.01*
Calidad embrionaria (grado-2) (n)	0 (referente)	-0.013 ± 0.13	-0.118 ± 0.13	0.90
Embriones transferidos (n)	0 (referente)	-0.608 ± 0.22	-0.475 ± 0.23	0.33
Embriones vitrificados (n)	0 (referente)	6.27 ± 95.44	23.71 ± 99.84	0.10
hCG sérica	1 (referente)	1.59 (1.01, 2.51)	1.55 (0.97, 2.50)	0.79
Embarazos clínicos (cohorte total)	1 (referente)	1.93 (1.12, 3.33)	1.84 (1.05, 3.23)	0.10
Embarazos clínicos, con la exclusión de SOP y endometriosis	1 (referente)	0.46 (0.16, 1.29)	0.35 (0.12, 0.99)	0.04*
Parto	1 (referente)	0.91 (0.42, 1.98)	1.39 (0.62, 3.09)	0.12
Tasa de nacimientos vivos				0.38

^a Los datos se presentaron como *odds ratio* (intervalos de confianza del 95%) para las variables categóricas, como el aporte complementario con LHR, los embarazos clínicos, el parto y las tasas de nacimientos vivos, con N como referente.

^b Diferencias de media ± error estándar de la media con el uso de análisis de regresión para otras variables cuantitativas.

*Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

corporal (IMC) inferior a 35 kg/m². La muestra final comprendió los registros de 553 mujeres después de la exclusión de los ciclos que involucraron hombres con factor masculino grave (n = 12), los ciclos de donación de óvulos (n = 22) o enfermedad inflamatoria pelviana (n = 5); 15 se perdieron del seguimiento y 10 no consintieron la utilización de los datos para el análisis. Para la estimulación ovárica, se empleó un protocolo de fase lútea prolongada con un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). La supresión ovárica se realizó con una inyección de depósito con triptorelina 3.75 mg, administrada por vía intramuscular entre los días 18 y 24 del ciclo menstrual. A los 14 días se confirmó la disminución de los niveles de estradiol sérico por debajo de 50 pg/ml y un grosor endometrial inferior a 5 mm. Se procedió a la estimulación del reclutamiento y crecimiento folicular mediante inyecciones subcutáneas diarias de FSHr, en una dosis inicial de entre 150 y 300 UI por día, según la edad, el IMC y el RFA; la dosis se mantuvo durante toda la estimulación. El día 4 se realizaron determinaciones de los niveles

séricos de estradiol y ecografías los días 4 y 5 y, según estos datos, se procedió a la administración de LHr en una dosis de 37.5 UI junto con FSHr si el tamaño folicular era < 10 mm, la edad menor de 35 años, el IMC < 30 kg/m² y la concentración de estradiol > 70 pg/ml; mientras que se aplicó una dosis de 75 UI de LHr ante un mismo tamaño folicular, pero una edad mayor de 35 años, un IMC > 30 kg/m² y un nivel de estradiol < 70 pg/ml. Las determinaciones de estradiol se efectuaron los días 4 y 10 de la estimulación ovárica y los niveles de gonadotropina coriónica se determinaron a las dos semanas de la transferencia embrionaria. Se tomaron muestras de sangre venosa periférica para la determinación del polimorfismo genético de *LHCGR N312S*.

Se recabó información sobre la edad, la vida marital, el IMC, las categorías de infertilidad (factores femenino y masculino o combinados), la dosis promedio de LHr y FSHr por día y total, los parámetros embriológicos, el número total de ovocitos maduros, la tasa de fertilización, el número de embriones de grados 1 y 2, la tasa de embarazo clínico y la tasa de nacimientos vivos y de abortos. La clasificación de los embriones se basó en los criterios de Veeck. Se determinó la asociación entre el genotipo de LH y las dosis de LHr y las variables clínicas y embriológicas mediante análisis de regresión.

Resultados

Todas las participantes fueron indias. La distribución genotípica para el polimorfismo del gen *LHCGR N312S* fue la siguiente: el 19.7% (n = 109) fue homocigota para el alelo A que codifica asparagina; el 45.6% (n = 252), heterocigota para el alelo G, y el 34.7% (n = 192), homocigota para el alelo G que codifica serina. La frecuencia de los alelos para los polimorfismos del gen *LHCGR N312S* fue un 42.6% de A que codifica asparagina y un 57.4% de G, que codifica serina. No hubo diferencias significativas en cuanto a la edad, el IMC y los años de vida marital, así como en la dosis en UI por día y total de la FSHr entre estos tres grupos de polimorfismo genético. Un mayor porcentaje de mujeres heterocigotas u homocigotas para el alelo G tuvieron mayor probabilidad de requerir suplementos con LHr y en una dosis más elevada diaria y total, especialmente en el grupo de homocigotas para la serina, en comparación con las heterocigotas y homocigotas para asparagina (93.8% contra 74.3% y 91.3%, respectivamente) y en las homocigotas para el alelo que codifica serina en comparación con las homocigotas y heterocigotas para el alelo que codifica para la asparagina. En comparación con las personas homocigotas para el alelo A, las heterocigotas u homocigotas para el alelo G tuvieron 3.62 veces y 5.18 veces más probabilidad de recibir aporte complementario con LHr. Hubo un incremento significativo en el número total de ovocitos y ovocitos en estadio M2 en las mujeres homocigotas para el alelo de asparagina, en comparación con las homocigotas o heterocigotas para el alelo de serina. También, hubo más embriones disponibles para criopreservar en las mujeres homocigotas para el alelo A, en comparación con las homocigotas y heterocigotas para el alelo G. Se encontró un incremento significativo en la tasa de embarazo clínico en las mujeres homocigotas o heterocigotas para el alelo G, en comparación con las homocigotas para el alelo A, después de la exclusión de aquellas con síndrome de ovarios poliquísticos y endometriosis, mientras que no se registraron diferencias significativas en la tasa de nacimientos vivos y en la tasa de abortos en los tres grupos.

Discusión y conclusiones

Recuerdan los autores que la función ovárica, el desarrollo ovocitario y embrionario y, en última instancia, la implantación, dependen de la sinergia entre la FSH y la LH. Hasta el momento no se cuenta con un biomarcador que permita determinar la respuesta al tratamiento hormonal y predecir el embarazo durante los TRA. La utilización de los PNU puede predecir la eficacia de las drogas utilizadas para la EOC en forma individualizada, aunque hay poca información disponible.

Según los investigadores, el suyo fue el primer ensayo que mostró que la variación de los alelos A y G en la posición 312 del exón 10 del gen *LHCG-R* se asoció con la necesidad de aporte complementario con LHr para lograr una estimulación adecuada en pacientes con una respuesta subóptima. La distribución genotípica para el polimorfismo del gen *LHCGR N312S* encontrada en la presente investigación fue similar a los hallazgos previos. Se verificó una asociación significativa entre los polimorfismos del gen *LHCGR N312S* y mayor requerimiento de LHr en las mujeres homocigotas y heterocigotas para el alelo que codifica serina, con un incremento significativo en las tasas de embarazo clínico. La respuesta a la estimulación con FSHr puede estar influida, en parte, por el genotipo LHCGR. La presencia del alelo para asparagina, en comparación con el de serina, parece facilitar una mejor respuesta a la FSHr con un mejor crecimiento folicular y muy bajos requerimientos de LHr.

En conclusión, las mujeres homocigotas y heterocigotas para el alelo G requirieron dosis más altas de LHr y mostraron las tasas más altas de embarazo clínico. La pesquisa genética no se realiza en la práctica clínica de rutina, pero la genotipificación para los polimorfismos en las hormonas reproductivas y sus receptores antes de la EOC permitiría la utilización de estrategias dirigidas e individualizadas.

Casos Clínicos de Monosomía Autosómica: Consideraciones en la Transferencia de Embriones Aneuploides



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIIC sobre la base del artículo **Should Embryos with Autosomal Monosomy by Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy be Transferred?: Implications for Embryo Selection from a Systematic Literature Review of Autosomal Monosomy Survivors**

de Bunnell M, Wilkins-Haug L, Reiss R

integrantes de Brigham and Women's Hospital, Boston, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por **Prenatal Diagnosis 37(13):1273-1280, Dic 2017**

Introducción

La escasa incidencia de monosomía en mosaico en fetos y en neonatos, y de dicha anomalía genética y de monosomía autosómica en los individuos de diferentes edades, en conjunción con la dificultad, en ciertos casos, de obtención de embriones euploides por medio de fertilización *in vitro* (FIV), interpela a la comunidad médica respecto de la posibilidad de transferir embriones caracterizados como aneuploides mediante el diagnóstico genético preimplantacional de aneuploidías (DGP-A). En este sentido, la implantación de este tipo de embriones se sustenta en el hecho de que el 30% de los embriones de día 5 (blastocisto) presenta aneuploidía en mosaico (en cromosomas sexuales y autosomas) y el DGP-A no discrimina la capa del blastocisto que presenta la aneuploidía. En particular, se eligen embriones de día 5 para la biopsia en el DGP-A, ya que es posible extraer mayor número de células del trofoectodermo, con escaso riesgo de comprometer el desarrollo del embrión y mayor probabilidad de detectar la aneuploidía en mosaico. Cabe destacar que la monosomía en las células de la masa celular interna (células madre embrionarias) del blastocisto determinará la interrupción del desarrollo intrauterino, mientras que la monosomía en las células que formarán la placenta no afectará la salud del bebé, que no presentará alteraciones cromosómicas. En este sentido, la *Preimplantation Genetic Diagnosis International Society* resalta que, en el contexto de transferencia de embriones aneuploides, la implantación de embriones que presentan monosomía en mosaico permite evitar la posibilidad de anomalías genéticas en el neonato (en cualquiera de los 22 cromosomas, a excepción del cromosoma sexual), ya que la monosomía completa autosómica es incompatible con la vida, a diferencia de los embriones en los que se detecta trisomía en mosaico (excepto los trisómicos letales que no son viables). Asimismo, la tasa de implantación de estos embriones es menor respecto de aquellos euploides. Es importante mencionar que existen mecanismos de corrección de la aneuploidía (de acuerdo con los cambios en el complemento cromosómico observados en blastómeros de día 5, respecto de aquellos de día 3 [embrión de 6 a 8 células]), como la segregación al trofoectodermo de linajes celulares con anomalías cromosómicas, lo que determina su ausencia en la masa celular interna. Dicho proceso explicaría que embriones de día 3, que presentaban monosomías en sus blastómeros de acuerdo con el DGP-A, de los cromosomas 21, 15/16/18 o 13/15/18, se desarrollaran en neonatos sin alteraciones cromosómicas (Gleicher y colegas). Asimismo, los embriones que presentaban monosomía en mosaico en un 35% a 50% de los cromosomas 2, 4, 5, 6 o 7, o en dos cromosomas de manera simultánea: 5 y 7, detectada por hibridación genómica comparativa (CGH, *comparative genomic hybridization*), determinaron 8 embarazos, de los cuales 6 llegaron a término. Los neonatos no presentaron anomalías cromosómicas de acuerdo con la CGH y el estudio cariotípico (*microarrays* de células de sangre periférica) (Greco y colegas). Por otra parte, la detección de aneuploidías en mosaico en niños o adultos es difícil, ya que se presentan en un reducido porcentaje de células que forman parte de determinados tejidos. Si bien las técnicas citogenéticas tienen una sensibilidad alta, que aumenta con la evaluación de mosaicismo en diversos tejidos y células presentes en líquidos corporales (sangre, piel y saliva), su utilización suele efectuarse en respuesta a la observación de alteraciones estructurales o dismorfologías en neonatos y niños.

El objetivo del presente trabajo fue indagar en el perfil clínico de individuos que presentaban monosomías autosómicas en mosaico o completas, de manera de contribuir al conocimiento respecto de la posibilidad de transferencia de embriones que presentan monosomías (Tabla 1).

Métodos

Los estudios analizados describieron casos clínicos en los que se había detectado mosaicismo en la etapa prenatal o neonatal del individuo. Por ende, los trabajos que registraron monosomías en mosaico en fetos que no completaron la etapa gestacional (aborto espontáneo o interrupción del embarazo), monosomía en el cromosoma sexual (individuos 45,X) o delección restringida a una porción de un cromosoma, fueron excluidos del análisis.

Resultados

Se determinó la presencia de monosomía completa o en mosaico, de cromosomas autosómicos, en 56 casos clínicos. En las evaluaciones efectuadas por Yaron y col. en muestras de sangre periférica, se detectaron monosomías en un bajo porcentaje de células: 2.2%, 2.6% y 4.6%; 3% o 2.7%, presentes en los cromosomas 15 (n = 3 individuos), 16 (n = 1) y 18 (n = 1), respectivamente. Estos individuos manifestaron autismo idiopático, sin compromiso de su estado de salud general. Asimismo, los sujetos con monosomía en mosaico del cromosoma 18 presentaron problemas conductuales leves, anomalías en el sistema musculoesquelético (hipotonía y reflejo tendinoso profundo brusco), alteraciones morfológicas faciales-orales (labio leporino y fisura palatina), torácicas (pecho asimétrico y pezones invertidos) y oculares (atrofia óptica y nistagmo). Por otra parte, en una paciente (edad: 1 año) con monosomía en mosaico del cromosoma 14 se registraron alteraciones morfológicas oculares (coloboma) y dactilares (dedos ahusados), junto con incidencia de crisis convulsivas y discapacidad cognitiva grave. Cabe destacar que las alteraciones en el sistema musculoesquelético se registraron, asimismo, en las monosomías en mosaico de los cromosomas 20 y 22, en los cuales se observó, de manera respectiva, debilitamiento de los músculos proximales o hipotonicidad (niño de 13 años) y contracciones de flexión en los dedos (neonato). Por su parte, diversos casos de monosomía en mosaico de estos cromosomas manifestaron anomalías cardíacas (defecto septal ventricular) y alteraciones varias (seno preauricular, crecimiento facial asimétrico y desviación en la hendidura interglútea) (cromosoma 20) y sinostosis, frente prominente o características faciales del síndrome de DiGeorge (cromosoma 22). En ambas monosomías se produjo retraso en el desarrollo. Con respecto al cromosoma 21, el grado de monosomía determinó la gravedad de las anomalías observadas. En este sentido, un niño de 3 años, en el que se registró una monosomía en mosaico del cromosoma 21 del 66% (en el cariotipo de células metafásicas de sangre periférica), presentó inmunodeficiencia caracterizada por un trastorno perteneciente a las hipogammaglobulinemias, en ausencia de alteraciones morfológicas, estructurales o funcionales. En contraposición, un bebé de 4 meses con grados diversos de monosomía en sus linfocitos (5 linajes celulares en los que el cromosoma 21 estaba ausente [0.6% de las células] o se encontraba, en forma alternativa, en el 0.8%, 1.04%, 11.4% u 85% de las células [técnica de hibridación fluorescente *in situ*, FISH]) presentó alteraciones morfológicas (pliegues epicánticos y frente estrecha) y funcionales (hipertricosis), así como microcefalia. Cabe destacar que la monosomía completa del cromosoma 21, detectada en células de sangre periférica de un neonato, determinó que presentara alteraciones estructurales naso-oculares (narinas antevertidas, puente nasal ancho y pliegues epicánticos prominentes) y que su tiempo de vida fuera de 4.5 meses. Asimismo, en otros casos clínicos de monosomía de este cromosoma se observó microcefalia y retraso en el crecimiento, así como alteraciones cardíacas y morfológicas somáticas (malformaciones en los oídos, clinodactilia y surco nasolabial fino). En concordancia, las diversas anomalías registradas en pacientes con monosomía del cromosoma 21 fueron encontradas en individuos con monosomía de los cromosomas 21 y 22.

Tabla 1. Información actualizada respecto del tema.

<ul style="list-style-type: none">•La monosomía que afecta a cualquiera de los 22 cromosomas, con excepción de los cromosomas sexuales, se detecta, de manera frecuente, en células de embriones producidos por FIV, pero no en muestras prenatales.•La transferencia de un embrión cuya masa celular interna presenta monosomía completa, determinará un aborto natural, mientras que la transferencia de embriones que presentan baja frecuencia de monosomía en mosaico, en particular si esta alteración solo se encuentra en la placenta, podría producir fetos euploides sanos.
Aporte del estudio
<ul style="list-style-type: none">•La existencia de múltiples casos clínicos que muestran la supervivencia de individuos con capacidades disminuidas, que presentan monosomía de los cromosomas 14, 15, 16, 18, 20, 21 y 22.•La transferencia de embriones que presentan monosomía para los cromosomas antes mencionados, de acuerdo con el diagnóstico genético preimplantacional de aneuploidías (DGP-A), debe tener prioridad baja.•Las parejas que elijan la transferencia de embriones que presentan monosomía deben considerar la amniocentesis en los embarazos en desarrollo, bajo el conocimiento de las limitaciones de la técnica.

En este sentido, de los 13 casos clínicos analizados de pacientes con estas monosomías, dos determinaron el fallecimiento en el período neonatal y presentaron alteraciones estructurales bucales (hipoplasia mandibular), oculares y perioculares (corectopia y blefarocalasia) y abdominales (hernia inguinal), junto con edema y vómito incontrolable. Asimismo, se registró retraso en el desarrollo psicomotor y alteraciones en la tonicidad muscular, junto con diversos grados de discapacidad y anomalías físicas. Por otra parte, la monosomía en mosaico de los cromosomas 16 y 18 se detectó en una adolescente de 13 años, la cual, si bien presentaba diversas alteraciones en el esqueleto (deformidad de Sprengel, entre otras) y ausencia de la mama derecha, no experimentó dificultades cognitivas.

Discusión y conclusiones

En el presente estudio fue posible observar que niveles bajos de monosomía en mosaico, detectada en niños y adultos, pueden producir alteraciones notorias, tanto estructurales como morfológicas, funcionales y en el desarrollo. Sin embargo, la supervivencia de pacientes con dichas alteraciones se produjo cuando la monosomía en mosaico afectó a cromosomas de menor tamaño (del 14 al 22). En este sentido, no se registró la supervivencia de individuos que presentaran monosomías de cromosomas grandes (del 1 al 13) o con alta densidad de genes (del 17 y 19). Cabe destacar que la detección de los niveles de monosomía en mosaico en los individuos estudiados estuvo restringida a ciertos tejidos (análisis de células de sangre periférica mediante FISH), de manera que se desconoce si existen alteraciones genéticas en otros tejidos del organismo que pudiesen determinar los distintos fenotipos observados. Esta diversidad en las anomalías cromosómicas explicaría los fenotipos disímiles entre individuos que presentan la misma monosomía en mosaico (cromosoma 18 o 20). Por otra parte, los individuos estudiados con monosomías en mosaico de los cromosomas 21 o 22 tuvieron similitud en las estructuras afectadas. Se ha postulado que la existencia de un linaje celular euploide en el embrión de día 5, que presenta monosomía en las células precursoras de la placenta, obtenidas por biopsia del trofoectodermo, podría asegurar la gestación y el nacimiento del bebé. No obstante, son necesarios estudios adicionales que evalúen en un tamaño poblacional significativo la supervivencia de embriones y las características de neonatos con monosomías autosómicas.

De acuerdo con las alteraciones observadas en niños y adultos que presentaban monosomías de los cromosomas 14, 15, 16, 18, 10, 21 y 22, resulta fundamental efectuar diversas consideraciones respecto de la seguridad de transferir embriones aneuploides. En la actualidad, y en ausencia de embriones euploides, es posible proceder a la transferencia de embriones que presentan monosomía en mosaico (determinada en el DGP-A). Diferentes técnicas como CGH y FISH/cariotipo (uso de un número elevado de células) son eficaces en detectar niveles bajos de monosomía en mosaico. Por otra parte, la amniocentesis permite detectar dicha alteración en el feto, ya que en el líquido amniótico es posible analizar células de diverso origen.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018
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*.

Los artículos de AD fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de AD es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, abril de 2018. Colección Artículos Destacados (AD), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.