

El tratamiento con FSH recombinante mejora la calidad embrionaria en ciclos de FIV: estudio prospectivo randomizado

The treatment with recombinant FSH improvement the embryo quality in IVF cycles: a prospective randomized study

Gallego E, Fernández-Shaw S, Mayoral M, Rodríguez L, Grande C, Pons I, Martínez V, García del Real E.

URH-García del Real. Instituto de Ginecología EGR. Madrid. España.

Resumen

El objetivo de este estudio es comparar el efecto que el uso de la FSH recombinante (FSH-r) tiene sobre la madurez ovocitaria y calidad embrionaria en ciclos largos de FIV. También comparamos la eficacia y eficiencia de la FSH-r y la FSH-HP urinaria (FSH-u). Se realizó un estudio prospectivo randomizado con 100 pacientes divididas en dos grupos; los ovarios fueron estimulados con FSH-r o con FSH-u con dosis iniciales de 150 UI y 225 UI respectivamente. Los resultados mostraron que la dosis de gonadotropinas necesaria fue inferior y la duración del tratamiento fue mayor usando FSH-r que FSH-u (1665,7 vs.2261 UI, $p<0,0001$; y 10,47 vs. 9,89 días, $p=0,024$). El número de folículos, nivel de estradiol sérico el día de la administración de HCG y número de ovocitos y embriones obtenidos fue similar en los dos grupos. Sin embargo, la madurez de los ovocitos, el número de embriones de muy buena calidad y la tasa de fecundación con FIV fueron superiores con FSH-r que con FSH-u ($p=0,0025$; 2,23 vs. 1,32, $p=0,034$; y 74,96% vs. 56,2%, $p=0,021$ respectivamente). Las tasas de gestación por ciclo y por transferencia y la tasa de implantación fueron más elevadas con FSH-r que con FSH-u pero las diferencias no fueron significativas (31,82%, 32,56% y 18,37% con FSH-r vs. 25,53%, 29,27% y 14,29% con FSH-u). Concluimos que la FSH recombinante es más eficiente que la FSH-HP urinaria en la estimulación de los ovarios y que con su uso se obtiene una mejora en la calidad de los ovocitos y embriones y una tendencia a mejorar la tasa de gestación.

Palabras clave: calidad embrionaria. ICSI. FIV. Madurez ovocitaria. FSH recombinante. FSH urinaria

Summary

The aim of this study was to analyse the effect that the use of recombinant FSH (FSH-r) might have on oocyte maturity and embryo quality in long IVF cycles. We also compare the efficacy and efficiency of recFSH versus urinary FSH-HP (FSH-u). A prospective randomized study was carried out with 100

Correspondencia: Dra. Encarnación Gallego Pastor.
URH-García del Real. Instituto de Ginecología EGR
C/ Ana Teresa 30
28023 Aravaca. Madrid. España.
E-mail: egallego@urh.info

patients divided into two groups where ovaries were stimulated with FSH-r or FSH-u with starting doses of 150 IU and 225 IU respectively. The results showed that the dose of gonadotropins required was lower and treatment duration was longer using FSH-r than FSH-u (1665.7 vs. 2261 IU, $p < 0.0001$; and 10.47 vs. 9.89 days, $p = 0.024$). Number of follicles, serum oestradiol level on the day of HCG and number of oocytes and embryos obtained were similar in both groups. However, the maturity of the oocytes, the number of high top quality embryos and fertilization rates in IVF were higher with FSH-r than with FSH-u ($p = 0.0025$; 2.23 vs. 1.32, $p = 0.034$; and 74.96% vs. 56.2%, $p = 0.021$ respectively). Pregnancy rates per cycle and per transfer and implantation rate were higher with FSH-r than with FSH-u, but differences were not significant (31.82%, 32.56% and 18.37% with FSH-r vs. 25.53%, 29.27% and 14.29% with FSH-u). We conclude that recombinant FSH is more efficient than urinary FSH-HP stimulating the ovaries and improves oocyte and embryo quality leading to a better pregnancy rate.

Key words: Embryo quality. ICSI. IVF. Oocytes maturity. Recombinant FSH. Urinary FSH.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de fecundación in vitro requiere una estimulación ovárica que puede ser realizada siguiendo un protocolo largo que incluya una supresión hipofisaria seguida de un tratamiento con gonadotropinas (1).

Las primeras gonadotropinas utilizadas provenían de mujeres postmenopáusicas (HMG) (2), y se caracterizaban por una baja actividad específica, baja pureza (<5% de hormona folículoestimulante (FSH), y presencia de hormona luteinizante (LH) (3). La pureza mejoró con los preparados urinarios de FSH altamente purificados (FSH-u) en los cuales el 95% de la proteína era FSH con un contenido de LH residual inferior a 0,1 UI per 1000 UI de FSH (4). Un nuevo avance en el desarrollo de gonadotropinas puras se ha logrado con la FSH recombinante (FSH-r) que es más del 99% FSH pura, no tiene actividad LH y es similar a la FSH natural (5).

La bioactividad de la FSH recombinante es superior a la de la FSH urinaria tanto in vivo (6) como in vitro (7). Diversos estudios (8, 9, 10, 11) han demostrado que la FSH-r es más potente que la FSH-u teniendo en cuenta el número de ovocitos recuperados, número de embriones y la dosis total utilizada. Se han utilizado dosis bajas de FSH-r en tratamientos de FIV obteniendo buenos resultados (12, 13, 14, 15), en los que se observa que un aumento de la dosis de FSH-r no mejora significativamente los resultados; se ha encontrado que la duración del tratamiento, el nivel de estradiol sérico, el número de folículos y embriones y la tasa de fecundación usando 150UI de FSH-r fueron muy similares a las obtenidas usando 225UI de FSH-u (16). El objetivo de este estudio es evaluar en nues-

tra clínica los resultados publicados previamente sobre la eficacia y eficiencia FSH-r en ciclos de FIV. Además hemos analizado los resultados de laboratorio para estudiar el efecto que las diferentes preparaciones de FSH pudieran tener en la calidad de los ovocitos y los embriones obtenidos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo randomizado comparando FSH humana recombinante (Follitropina β Puregon®; N.V. Organon, Oss, Holanda) y FSH urinaria altamente purificada (Urofollitropin, Neofertinorm®, Serono, Madrid, España) para la estimulación ovárica durante ciclos de FIV. Se incluyeron sólo pacientes que realizaban su primer ciclo de FIV en URH-García del Real. Las pacientes eran menores de 40 años de edad, tenían niveles basales de FSH por debajo de 10 mU/ml, estradiol sérico en el 3º día del ciclo inferior a 80 pg/ml, y un índice de masa corporal (BMI) entre 18 y 29 kg/m². Las causas de la esterilidad que presentaban las pacientes fueron: factor masculino, esterilidad de origen desconocido, factor uterino, endometriosis y factor tubárico. Se excluyeron pacientes con síndrome de ovario poliquístico y con factor masculino severo (espermatozoides móviles <0.5 M/ml).

Se incluyeron 100 pacientes en el estudio y se dividieron en dos grupos de tratamiento según una tabla de números aleatorios. Los médicos responsables asignaban el siguiente número disponible a cada paciente que entraba en el estudio.

La supresión hipofisaria se iniciaba en fase lútea media del ciclo anterior con acetato de leuprorelina (Procrin®, Abbott, Madrid, España) 0,5 mg/24 horas

y continuaba durante 15-21 días, entonces se confirmaba la hipofisectomía médica mediante ecografía transvaginal (no presencia de folículos mayores de 10mm en los ovarios) y medición del estradiol sérico (inferior a 50 pg/ml). En este momento se iniciaba la estimulación ovárica y la dosis de Procrin® se reducía a 0,25 mg/24 horas durante el tratamiento con FSH. La estimulación comenzaba con dosis fija de FSH durante 5 días: 150 UI de FSH-r en un grupo o 225 UI FSH-u en el otro. A partir del día 6 la dosis se ajustaba según los hallazgos ecográficos y los niveles de estradiol.

Se provocaba la ovulación con 10000 UI de gonadotropina coriónica humana (HCG) (Profasi®, Serono, Madrid, España). Los ovocitos eran recuperados 35 horas después de la administración de HCG y después fertilizados in vitro.

Se transferían un máximo de 3 embriones a los 2 días de la recuperación ovocitaria. La transferencia embrionaria era realizada por 3 médicos experimentados que utilizaron la misma técnica. Se apoyaba la fase lútea durante 2 semanas con progesterona natural (Utrogestan®, Seid, Barcelona, España), 400 mg al día por vía intravaginal. A los 13 días de la transferencia embrionaria se realizaba una prueba de embarazo en suero.

Analizamos los resultados de 3 áreas: estimulación ovárica, fecundación y transferencia embrionaria y embarazo.

Las variables relacionadas con la estimulación ovárica incluyeron los principales parámetros de eficacia (número de ovocitos recuperados) y el principal parámetro de eficiencia (dosis total de gonadotropina administrada). Otras variables de estimulación analizadas fueron la duración del tratamiento, el número de folículos mayores de 14mm y los niveles de estradiol sérico el día de administración de HCG, el número de ciclos cancelados y la causa de cancelación y la incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO).

Los parámetros de fecundación fueron: la madurez ovocitaria (en ciclos de ICSI), la tasa de fecundación con FIV, ICSI o combinada (la mitad de los ovocitos con FIV y la otra mitad con ICSI) y el número y la calidad de los embriones evolutivos a los 2 días de la recuperación ovocitaria.

Los parámetros de transferencia embrionaria y gestación fueron: el número y la calidad de los embriones transferidos, la tasa de embarazo por ciclo y por transferencia, la tasa de aborto en el primer trimestre, la tasa de embarazo múltiple y la tasa de implantación.

Los niveles de estradiol sérico se midieron duran-

te el periodo de estimulación con FSH usando el método Delfia. El tamaño folicular se valoró con ecografía vaginal midiendo el diámetro mayor.

La madurez ovocitaria se valoró de acuerdo a los criterios establecidos como Metafase II (MII), Metafase I (MI), Vesículas germinales (VG) o zona pelúcida fragmentada (ZPF). El estudio de los ovocitos se realizó únicamente en aquellos que se liberan antes de ser inseminados, por tanto en los destinados a ICSI.

La fecundación se observó 19-20 horas tras la inseminación.

La calidad embrionaria se valoró 2 días después de la recuperación ovocitaria usando la tabla de puntuación propia de nuestro laboratorio que clasifica los embriones dependiendo del número de blastómeros, su tamaño y el porcentaje de fragmentos. La Tabla 1 contiene la puntuación dada al embrión por cada parámetro, la puntuación del embrión es la suma de las puntuaciones parciales.

Las tasas de gestación se calcularon incluyendo sólo gestaciones clínicas (aquellas en que se objetiva saco gestacional por ecografía). Se excluyeron las gestaciones bioquímicas.

Tabla 1

Calidad embrionaria en día 2

Parámetros		Puntuación
Número de blastómeros	Menor de 4	0
	Igual o mayor de 4	2
Tamaño de los blastómeros	Igual tamaño	4
	Diferente tamaño	2
Fragmentos	Menos de 10%	4
	20%-50%	2
	Más de 50%	0
* Embriones de muy buena calidad: 10 puntos.		
* Embriones de buena calidad: 8 puntos.		
* Embriones de baja calidad: 6, 4, 2, 0 puntos.		

Tamaño muestral.

Con 44 individuos en cada grupo de tratamiento y asumiendo una desviación típica de 450 UI para el número de unidades de FSH administradas, es posible detectar una diferencia de 270 UI en la dosis de FSH entre los dos grupos, con una potencia del 80% y un nivel de significación del 5% en una prueba de hipótesis bilateral.

Metodología estadística

Para las variables continuas y con suposición de normalidad, se ha utilizado la prueba t de Student para datos independientes para comparar los resultados de los dos grupos. Para este grupo de variables se han obtenido los intervalos de confianza para la diferencia de medias, con un nivel de confianza del 95%.

En el resto de variables numéricas en que la suposición anterior no es aplicable, se ha utilizado la prueba no paramétrica de Mann-Whitney para datos independientes.

En las variables dicotómicas (embarazo, hiperestimulación, cancelación) se han comparado los grupos a través del test exacto de Fisher.

La comparación entre los grupos de tratamiento para la variable clasificación de los ovocitos (Metafase II, Metafase I, Vesículas germinales y zona pelúcida fragmentada) se efectuó a través de una prueba de homogeneidad mediante el estadístico χ^2 . Se agruparon las clases vesículas germinales y zona pelúcida fragmentada debido a su baja frecuencia.

En todos los contrastes se ha considerado significativo un p-valor menor a 0,05.

RESULTADOS

Pacientes:

Se reclutaron 100 pacientes para el estudio entre Marzo de 1999 y Marzo de 2001 y se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos (FSH-r: n=50, FSH-u: n=50). Seis pacientes del grupo de FSH-r y 3 del grupo de FSH-u se excluyeron del estudio porque recibie-

ron HMG debido a niveles bajos en el estradiol sérico durante la estimulación ovárica (siguiendo nuestro protocolo clínico). Se incluyeron por tanto 44 pacientes del grupo de FSH-r y 47 del grupo de FSH-u.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en las características demográficas y de infertilidad (Tabla 2) lo que sugiere que la randomización fue adecuada. Las medias de edad, índice de masa corporal (BMI) y FSH fueron similares en los grupos. Las principales causas de esterilidad fueron esterilidad de origen desconocido y factor masculino.

Estimulación ovárica:

En el grupo de FSH-r un ciclo fue cancelado por baja respuesta (2,27%), mientras en el grupo de FSH-u fueron 2 los ciclos cancelados (4,25%), uno por baja respuesta y otro por hiperrespuesta. El análisis de los datos de la estimulación se hizo por tanto para 43 ciclos en el grupo de FSH-r y 45 ciclos en el grupo de FSH-u que llegaron a punción folicular (Tabla 3).

La media del número total de UI de gonadotropina utilizada para la estimulación ovárica fue significativamente más baja con FSH-r (1665,7 UI) que con FSH-u (2261,67 UI) ($p < 0,0001$). La media de la duración del tratamiento fue significativamente más larga con FSH-r (10,47 días) que con FSH-u (9,89 días) ($p = 0,024$).

No hubo diferencias en el número de folículos > 14 mm (11,49 con FSH-r y 12,2 con FSH-u) ni en la media de los niveles de estradiol sérico el día de la inyección de HCG (1964,05 pg/ml con FSH-r versus 2016,18 pg/ml con FSH-u). La media del número total de ovocitos recuperados fue también similar en los dos grupos (10,4 con FSH-r y 10,49 con FSH-u).

Tabla 2
Características demográficas y de esterilidad

Características	Puregon® 150 UI	Neofertinorm® 225 UI	p
Número de ciclos	44	47	
Media (d.s.) de edad (años)	33,98 (2,90)	33,87 (2,69)	n.s.
Media (d.s.) de BMI (Kg/m ²)	20,93 (2,31)	21,22 (1,90)	n.s.
Media (d.s.) de FSH basal (mU/mL)	6,51 (1,67)	6,26 (1,96)	n.s.
Causa de esterilidad:			
Número (%) de pacientes			
Origen desconocido	13 (29,54%)	19 (40,42%)	n.s.
Factor masculino	18 (40,91%)	15 (31,91%)	n.s.
Endometriosis	4 (9,09%)	2 (4,25%)	n.s.
Factor tubárico	8 (18,18%)	11 (23,4%)	n.s.
Factor uterino	1 (2,27%)	0 (0%)	n.s.

Tabla 3
Características de la estimulación ovárica

	Puregon® 150 UI	Neofertinorm®225 UI	p
Nº (%) Cancelaciones	1 (2,27%)	2 (4,25%)	1
Nº de ciclos	43	45	
Nº de UI de FSH utilizadas	1665,7	2261,67	<0,0001
Media (d.s.) de Nº de días de tratamiento	10,47 (1,30)	9,89 (1,15)	0,024
Media (d.s.) de Nº folículos>14mm (día HCG)	11,49 (5,84)	12,2 (7,84)	0,957
Media (d.s.) de Estradiol (día HCG)(pg/ml)	1964,05 (964,20)	2016,18 (978,06)	0,802
Media (d.s.) de Nº de ovocitos recuperados	10,4 (5,48)	10,49 (7,79)	0,364
Nº (%) de SHO	0	3 (6,38%)	0,2425

No hubo casos de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) en el grupo de FSH-r mientras que se dieron 3 casos (6,38%) en el grupo FSH-u (todos ellos fueron leves).

Fecundación:

De los 43 ciclos del grupo de FSH-r, se realizó FIV en 17 ciclos, se realizó combinada en 13 ciclos y por último en otros 13 ciclos se realizó ICSI. En el grupo de FSH-u se realizaron 21 ciclos de FIV, 8 combinadas y 16 ICSI.

La madurez ovocitaria se analizó en los ciclos de ICSI e inseminación combinada (26 con FSH-r y 24 con FSH-u). En el grupo de FSH-u el número de MI fue más elevado que en el otro grupo (20,83% versus 11,9%) mientras que el número de MII fue superior en el grupo de FSH-r (82,65% versus 76,92%). Las diferencias entre los dos grupos para la madurez ovocitaria fueron estadísticamente significativas ($p=0,0025$). Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Con FIV la tasa de fecundación fue significativamente más alta con FSH-r (74,96%) que con FSH-u (56,2%) ($p=0,021$). Sin embargo, con ICSI la tasa de fecundación fue similar en ambos grupos (61,5% con FSH-r y 70,72% con FSH-u). En el grupo de FSH-u hubo 4 pacientes con fallo de fecundación con FIV, mientras que en el otro grupo no hubo ninguno. El número medio de embriones evolutivos en día 2 fue similar en ambos grupos (5,88 con FSH-r y 5,42 con FSH-u) (Tabla 5).

La Tabla 5 también contiene las características embrionarias de los dos grupos. El número medio de embriones de muy buena calidad (10 puntos) fue significativamente más elevado con FSH-r que con FSH-u (2,23 versus 1,32) ($p=0,034$), mientras que no hubo diferencias significativas para las otras puntua-

ciones embrionarias entre los dos grupos de tratamiento.

Transferencia y gestación:

43 pacientes en el grupo de FSH-r y 41 en el grupo de FSH-u tuvieron transferencia embrionaria. No hubo diferencias en el número de embriones transferidos (2,28 con FSH-r y 2,56 con FSH-u), pero la media de la puntuación de los embriones transferidos fue superior en el grupo de FSH-r (9,18) que en el de FSH-u (8,3) ($p=0,0048$) (Tabla 6).

Las tasas de embarazo por ciclo y por transferencia no fueron estadísticamente diferentes en los dos grupos (31,82% y 32,56% con FSH-r comparadas con 25,53% y 29,27% con FSH-u) (Tabla 6).

Tabla 4
Madurez ovocitaria en pacientes que realizan ICSI.

	Puregon® 150 UI	Neofertinorm® 225 UI
Nº de ciclos	26	24
Nº total de ovocitos recuperados	299	312
Porcentaje total de M II (%)	82,65%	76,92%
Porcentaje total de M I (%)	11,9%	20,83%
Porcentaje total de VG (%)	3,06%	1,92%
Porcentaje total de ZPF (%)	2,38%	0,32%
Comparación global de la clasificación de los ovocitos: test de χ^2 : $p=0,0025$		

Tabla 5
Fecundación y calidad embrionaria en pacientes que recibieron HCG.

	Puregon® 150 UI	Neofertinorm® 225 UI	p
Nº de ciclos	43	45	
Tasa de fecundación (FIV) (%)	74,96 %	56,2%	0,021
Tasa de fecundación (ICSI) (%)	61,5%	70,72%	0,173
Tasa de fallos de fecundación (%)	0%	8,9%	
Media (d.s.) de nº de embriones en día 2	5,88 (3,98)	5,42 (4,40)	0,347
Media (d.s.) de calidad embrionaria en día 2	7,46 (1,92)	7,33 (1,56)	0,732
Media (d.s.) de nº de embriones 10 (%)	2,23 (2,22) (41,68%)	1,32 (1,59) (22,18%)	0,034
Media (d.s.) de embriones 8 (%)	1,81 (1,74) (30,06%)	2,78 (2,62) (47,31%)	0,0739
Media (d.s.) de embriones 6 (%)	0,77 (1,18) (10,96%)	1,12 (1,35) (18,10%)	0,1200
Media (d.s.) de embriones 4 (%)	0,51 (1,05) (6,23%)	0,24 (0,70) (4,39%)	0,2687
Media (d.s.) de embriones 2 (%)	0,05 (0,30) (0,19%)	0,07 (0,26) (3,28%)	0,3027
Media (d.s.) de embriones 0 (%)	0,51 (0,83) (10,87%)	0,39 (0,83) (4,75%)	0,1089

Tabla 6
Transferencia embrionaria y gestación

	Puregon® 150 UI	Neofertinorm® 225 UI	p
Nº de ciclos	43	45	
Tasa de gestación /ciclo iniciado (%)	31.82%	25.53%	0.6431
Nº de pacientes con transferencia	43	41	
Media (d.s.) de nº de embriones transferidos	2.28 (0.67)	2.56 (0.81)	0.0927
Media (d.s.) de calidad de embriones transferidos	9.18 (1.20)	8.30 (1.80)	0.0048
Tasa de gestación /transferencia (%)	32.56%	29.27%	0.6167
Tasa de implantación (%)	18.37%	14.29%	0.4526
Tasa de aborto (%)	14.29%	16.67%	1
Tasa de embarazo múltiple (%)	21.43%	25%	1

La tasa de implantación fue de 18,37% en el grupo de FSH-r versus 14,29% en el grupo de FSH-u. Hubo 2 abortos en cada grupo de tratamiento. En el grupo de FSH-r hubo dos gestaciones gemelares y una triple, mientras que en el grupo de FSH-u hubo 3 gestaciones gemelares. No hubo diferencias significativas en la tasa de aborto (14,29% con FSH-r versus 16,67% con FSH-u) ni en la de embarazo múltiple (21,43% con FSH-r versus 25% con FSH-u) entre ambos grupos (Tabla 6).

DISCUSION

Ha habido numerosas publicaciones comparando FSH-r y FSH-u administradas en mujeres para tratamientos de reproducción asistida (8, 9, 10, 11, 16) y todos refieren una mayor eficacia y eficiencia de la forma recombinante. Nuestros resultados coinciden

con los de estos estudios. En nuestro estudio prospectivo y randomizado de ciclos de FIV, una dosis inicial diaria de 150 UI de FSH-r (Puregon®) fue claramente más eficiente en la estimulación de los ovarios que una dosis inicial de 225 UI de FSH-u (Neofertinorm®). La dosis total de FSH utilizada fue significativamente menor con FSH-r que con FSH-u (casi 600 UI) a pesar de que la duración del tratamiento fue mayor con FSH-r que con FSH-u. Ambos tratamientos presentan una efectividad similar al permitir reclutar un número de folículos, alcanzar concentraciones de estradiol el día de HCG y recuperar un número de ovocitos similares entre los dos grupos sin que tampoco aparezcan diferencias en la tasa de cancelación.

Encontramos además otros efectos que los diferentes tipos de FSH tienen en los ciclos de FIV relacionados con la madurez ovocitaria, tasa de fecundación y calidad embrionaria. En nuestro estudio la

madurez ovocitaria fue diferente usando FSH recombinante o urinaria, debido a un porcentaje mayor de MII y menor de MI con FSH-r que con FSH-u. Este hallazgo lo han referido ya otros autores (16) mientras que en otro trabajo previo no se habían encontrado diferencias entre ambos tipos de gonadotropina (9).

Sorprendentemente, la tasa de fecundación con FIV fue significativamente más alta en el grupo de FSH-r que en el grupo tratado con FSH-u, mientras que la tasa de fecundación con ICSI fue similar en ambos grupos. Un efecto similar fue observado por Out (17) en un estudio que comparaba diferentes dosis iniciales de Puregon. El grupo tratado con una dosis menor (150 UI) tenía una tasa de fecundación con FIV superior a la del grupo tratado con 250 UI diarias. Aunque no tenemos una explicación clara para este fenómeno, se ha especulado que dosis altas de gonadotropina pueden ser perjudiciales y empeorar la calidad ovocitaria (18) y nuestra observación podría deberse a una estimulación moderada y más fisiológica con FSH-r. Sin embargo, recientemente, en otros trabajos no se han encontrado diferencias en la tasa de fecundación con FIV (13) usando diferentes dosis de FSH-r. Por otro lado el modo en que se valora la tasa de fecundación con FIV y el efecto que los diferentes preparados de FSH pueden tener en el porcentaje de folículos maduros podrían explicar las diferencias encontradas: la tasa de fecundación con FIV se obtiene mediante el cociente del número de cigotos entre el número de MII hallados a las 19-20 horas tras la recuperación ovocitaria, mientras que la tasa de fecundación con ICSI se calcula teniendo en cuenta el número de MII que aparecen el día de la recuperación ovocitaria. Algunos ovocitos inmaduros (MI) podrían madurar in vitro durante esas 19-20 horas pero no lo suficientemente pronto para ser fecundados lo que representa un artefacto a la hora de calcular la tasa de fecundación con FIV. El elevado porcentaje de MI en el grupo de FSH-u, algunos de los cuales podrían haber madurado in vitro, puede hacer que la tasa de fecundación resultante sea más baja dando lugar a diferencias significativas con el grupo de FSH-r que no se observan en ICSI. En estudios previos se han encontrado tasas de fecundación similares con los dos tipos de gonadotropinas (9, 16, 11) aunque en estos trabajos no diferencian entre la tasa de fecundación con FIV y con ICSI.

Con respecto a la calidad embrionaria, encontramos diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento a pesar de que el número de embriones en día 2 fue similar en ambos (5,88 versus 5,42). El número medio de embriones de muy alta calidad fue significativamente mayor en el grupo de FSH-r (2,23)

que en el de FSH-u (1,32). En un estudio previo que comparaba 150UI de FSH-r y 225UI de FSH-u se observó una tasa de desarrollo embrionario superior con FSH-r (16) que se atribuyó a la alta proporción de ovocitos inmaduros recuperados tras el tratamiento con FSH-u. También es posible que los diferentes preparados de FSH tengan un efecto directo no sólo sobre el número de ovocitos maduros recuperados sino sobre su calidad, lo que permitiría obtener un número más elevado de embriones de muy buena calidad

En nuestro estudio, como en otros, la tasa de embarazo por ciclo y por transferencia así como la tasa de implantación fueron superiores con FSH-r que con FSH-u. Sin embargo las diferencias no fueron estadísticamente significativas aunque la media de la calidad de los embriones transferidos fue significativamente más alta en el grupo de FSH-r que en el grupo de FSH-u. Sólo en los trabajos que incluyen las gestaciones obtenidas con los embriones criopreservados del mismo ciclo de FIV se encuentran tasas de gestación significativamente más altas con FSH-r que con FSH-u (8). Es posible que el estudio de un mayor número de ciclos nos permitiera observar diferencias significativas.

También hemos de señalar la seguridad de FSH-r a la dosis utilizada. No hubo complicaciones por hiperestimulación ovárica en el grupo de FSH-r mientras que en el grupo de FSH-u hubo tres casos de SHO leve. Las diferencias no son estadísticamente significativas aunque el número de pacientes es muy pequeño cuando nos referimos a una complicación con baja incidencia; sin embargo trabajos previos han encontrado que el uso de dosis iniciales bajas de FSH-r podría contribuir a conseguir una baja incidencia de SHO (12, 16, 14). Estudios que comparan la misma dosis inicial de FSH recombinante y urinaria (150 UI) (8, 9, 10) no encuentran diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de SHO entre las dos gonadotropinas. Una monitorización cuidadosa y una dosis baja de gonadotropina serían deseables para minimizar el riesgo de este síndrome hasta que tengamos datos de series más largas de pacientes.

En conclusión, este estudio confirma que 150 UI de FSH-r son tan efectivas como 225UI de FSH-u para inducir la ovulación en ciclos de FIV. Las pacientes a las que se administra la forma recombinante requieren una menor dosis de FSH para alcanzar los criterios para la administración de HCG consiguiendo un número similar de folículos reclutados y ovocitos recuperados. Al precisar una dosis menor se compensa al mayor coste de la hormona recombinante. Aunque las diferencias en las tasas de gestación no son significativas hay acuerdo en la literatura de una

tendencia a obtener tasas de gestación más altas con FSH-r que con FSH-u. Consideramos el uso de FSH-r una mejora importante en el tratamiento para los ciclos de FIV que nos permite obtener una estimulación moderada, un mayor porcentaje de ovocitos maduros y una mejor calidad embrionaria que nos podría permitir reducir el número de embriones a transferir y por tanto la incidencia de embarazo múltiple manteniendo una alta tasa de gestación.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Porter RN, Smith W, Craft IL.:** Induction of ovulation for in vitro fertilization using busserelin and gonadotrophins. *Lancet* 1984; 2: 1284-1285
2. **Breckwoldt M, Zahradnik HP.:** Induction of ovulation with human gonadotropins. In Coelingh Bennink HJT, Vemer HM, Van Keep PA (eds): *Chronic Hyperandrogenic Anovulation*. Parthenon Publishing Group 1991, Carnforth, UK.
3. **Vandervorst M, Devroey P.:** Recombinant FSH: results in assisted reproduction. In Filicori M, Flamigni C (eds): *Ovulation Induction: Update '98: the Proceedings of the 2nd World Conference on Ovulation Induction*. Parthenon Publishing Group 1997, Carnforth, UK.
4. **Flamigni C, Venturoli S, Dal Prato L, Porcu E.:** Purified FSH: characteristics and applications. In Filicori M, Flamigni, C (eds): *Ovulation induction: Basic Science and Clinical Advances*. Elsevier Science 1994, Amsterdam, Holland.
5. **Olijve W, Boer de W, Mulders JWM, Van Weezenbeek PMGF.:** Molecular biology and biochemistry of human recombinant follicle stimulating hormone (Puregon). *Mol Hum Reprod* 1996; 2: 371-382.
6. **Matikainen T, Leeuw de R, Mannaerts B, Huthaniemi I.:** Circulating bioactive and immunoreactive recombinant follicle stimulating hormone (Org 32489) after administration to gonadotropin deficient volunteers. *Fertil Steril* 1994; 61: 62-69.
7. **Lambert A, Rodgers M, Mitchell R, Wood AM, Wardle C, Hilton B, Robertson WR.:** In-vitro biopotency of glycoform distribution of recombinant human follicle stimulating hormone (Org 32489), Metrodin and Metrodin-HP. *Mol Hum Reprod* 1995; 10: 1928-1935.
8. **Out HT, Mannaerts BMJL, Driessen SGAJ, Coelingh Bennink HJT.:** A prospective, randomised, assessor-blind, multicentre study comparing recombinant and urinary follicle stimulating hormone (Puregon® versus Metrodin®) in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1995; 10: 2534-2540.
9. **Bergh C, Howles CM, Borg K, Hamberger L, Josefsson B, Nilsson L, Wikland M.:** Recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH, Gonal-F) versus highly purified urinary FSH (Metrodin HP): results of a randomised comparative study in women undergoing assisted reproductive techniques. *Hum Reprod* 1997; 12: 2133-2139.
10. **Frydman R, Howles CM, Truong F.:** A double-blind, randomized study to compare recombinant human follicle stimulating hormone (FSH; Gonal-F®) with highly purified urinary FSH (Metrodin HP) in women undergoing assisted reproductive techniques including intracytoplasmic sperm injection. *The French Multicentre Trialists. Hum Reprod* 2000; 15: 520-525.
11. **Ravhon A, Lavery S, Aurell R, Trew G, Margara R, Winston R.:** Clinical experience with recombinant follicle-stimulating hormone (FSH) and urinary FSH: a retrospective case- controlled analysis. *Fertil Steril* 2001; 75: 920-925.
12. **Devroey P, Tournaye H, Van Steirteghem A, Hendrix P, Out HJ.:** The use of a 100 IU starting dose of recombinant FSH (Puregon) in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1998; 13: 565-566.
13. **Harrison RF, Jacob S, Spillane H, Mallon E, Hennelly B.:** A prospective randomized clinical trial of differing starter doses of recombinant follicle-stimulating hormone (follitropin-β) for first time in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection treatment cycles. *Fertil Steril* 2001; 75: 23-31.
14. **Out HJ, David I, Ron-El R, Friedler S, Shalev E, Geslevich J, Dor J, Shulman A, Ben-Rafael Z, Fisch B.:** A randomized, double-blind clinical trial using fixed daily doses of 100 or 200 IU of recombinant FSH in ICSI cycles. *Hum Reprod* 2001; 16: 1104-1109.
15. **The Latin-American Puregon IVF Study Group:** A double-blind clinical trial comparing a fixed dose of 150 and 250 IU of recombinant follicle-stimulating hormone in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2001; 76: 950-956.
16. **Hoomans EHM, Andersen AN, Loft A, Leerentveld RA, van Kamp AA, Zech H.:** A prospective randomized clinical trial comparing 150 IU recombinant follicle stimulating hormone (Puregon) and 225 IU highly purified urinary follicle stimulating hormone (Metrodin-HP) in a fixed-dose regimen in women undergoing ovarian stimulation. *Hum Reprod* 1999; 14: 2442-2447.
17. **Out HJ, Braat DDM, Lintsen BME, Gurgan T, Bukulmez O, Gökmen O, Keles G, Caballero P, González JM, Fábregues F et al.:** Increasing the daily dose of recombinant follicle stimulating hormone (Puregon) does not compensate for the age-related decline in retrievable oocytes after ovarian stimulation. *Hum Reprod* 2000; 15: 29-35.
18. **Ben Rafael Z, Benadiva CA, Ausmanas M, Barber B, Blasco L, Flickinger GL, Mastroianni L Jr.:** Dose of human menopausal gonadotropin influences the outcome of an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1987; 48: 964-968.