

En esta sección los trabajos presentados deberán reunir las siguientes condiciones:

1. Deberán estar escritos en castellano.
2. Preferentemente en Word.
3. No deberán superar preferentemente las 25 carillas de hoja tamaño A4, escritas en cuerpo de letra 12, a doble espacio.
4. El ordenamiento de los mismos deberá seguir la estructura clásica de:
 - a. Título.
 - b. Autores, centro al que pertenecen y correo electrónico de contacto.
 - c. Resumen en castellano y en inglés (excluyente) de no más de 200 palabras.
 - d. Palabras clave: no más de 5 (cinco).
 - e. Introducción.
 - f. Material y métodos.
 - g. Resultados.
 - h. Discusión.
5. Las abreviaturas deberán ser definidas al ser mencionadas por primera vez,

excepto aquellas aceptadas por convención (por ejemplo, FIV, ICSI, etc).

6. Tablas y cuadros: en blanco y negro, teniendo especial cuidado de ser bien referidos desde el texto.
 7. Figuras: todas serán en blanco y negro.
 8. Bibliografía: las citas se harán en el texto y se ordenarán en forma correlativa al final del trabajo por orden de aparición. Las citas de revistas deberán consignarse de la siguiente manera:
 - a) apellido completo e iniciales de los 3 primeros autores, sin puntos y separados por comas; si hubiera más, puede colocarse "et al"; b) título del trabajo; c) abreviatura del nombre de la revista (tal como figuran en el Index Medicus); y e) año, volumen, número de la revista (optativo), página inicial y final.
- En todos los casos el envío de trabajos, comentarios y publicaciones deberá hacerse por correo electrónico a la dirección de la secretaria de SAMeR: info@samer.org.ar

Uso de corifolitrofina alfa en un programa de ovodonación

Hernán Pettorossi, Fabio Sobral, Marina Marcelli, Mariano Bianchi, Martín Vilela, Guillermo Terrado Gil

Pregna – Medicina Reproductiva.

Reproducción 2015;30:89-92

Resumen

Dentro del campo de la medicina reproductiva, los distintos esquemas de estimulación ovárica controlada ocupan un lugar muy importante en el estudio e investigación de los tratamientos de alta complejidad. Existen distintas combinaciones de drogas que se indican personalizando el tratamiento según determinadas características de las pacientes. La aparición de una gonadotropina recombinante de liberación prolongada (corifolitrofina α) se ofrece como una nueva opción que otorga a la usuaria el beneficio de menos aplicaciones diarias. Este trabajo busca establecer si esta nueva droga ofrece buenos resultados en un programa de ovodonación comparado con un grupo control que recibe diariamente FSHr. Nuestros resultados avalan el uso de corifolitrofina α dentro de un esquema de medicación para hiperesti-

mulación ovárica controlada ya que los resultados del tratamiento son comparables a los ciclos con un esquema estándar de gonadotropinas, obteniendo el beneficio de menos aplicaciones diarias de medicación.

Palabras claves. Estimulación ovárica, corifolitrofina, ovodonación, FIV.

Use of alfa corifollitrophin in oocyte donation program

Summary

Within the field of reproductive medicine, controlled ovarian stimulation schemes occupy a very important place as part of in vitro fertilization treatments. There are different combinations of drugs that are personalized indicated according to certain characteristics of the patients. The appearance of a sustained release recombinant gonadotrophin (α corifollitrophin) is offered as a new option that gives the user the benefit of less everyday applications. This work seeks to establish whether this new drug offers good results in oocyte donation program compared to a control group receiving daily rFSH. Our results support the use of

Correspondencia: Hernán Pettorossi
Junca 3490, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel: 4831-5900.
E-mail: hpettorossi@pregna.com.ar

α corifollitrophin for controlled ovarian hyperstimulation medication as treatment outcomes are comparable to a standard daily gonadotrophin cycles, with the benefit of fewer daily medication applications.

Key words. Ovarian stimulation, corifollitrophin, oocyte donation.

La hiperestimulación ovárica controlada (HOC) es el primer paso como parte de un ciclo de fertilización *in vitro* (FIV). Tradicionalmente se utilizan inyecciones de hMG, FSH altamente purificada o FSH recombinante. Dichas drogas tienen que ser administradas diariamente para mantener niveles adecuados de FSH durante la HOC, ya que poseen una vida media de eliminación corta y un rápido *clearance* metabólico.¹ Una nueva forma de FSHr de acción prolongada (corifolitrofina α) está disponible en los últimos años. La corifolitrofina es una nueva molécula híbrida con actividad foliculoestimulante sostenida, posee una vida media plasmática más larga de 65 hs, interactuando únicamente con los receptores de FSH y sin actividad sobre los receptores de LH.²⁻⁵ La corifolitrofina α es una molécula compuesta por una subunidad alfa, la cual es idéntica a la de la FSH, y una subunidad beta, que se obtiene por la fusión del péptido C-terminal de la subunidad beta de la HCG con la subunidad beta de la FSH.⁶⁻⁷ Se calculó la dosis óptima de corifolitrofina según el peso corporal; para mujeres < 60 kg se utiliza 100 μ g y para mujeres con peso > 60kg una dosis de 150 μ g.⁸⁻⁹ Los estudios de fase II y III concluyeron que una sola inyección de corifolitrofina α puede sustituir a los primeros 7 días de inyecciones de gonadotrofinas en un esquema de aplicación diario estándar, y que la estimulación se puede continuar con inyecciones diarias adicionales de FSH en caso de necesidad.⁹ Esta forma de aplicación se hace más amigable para con la paciente, dando una menor tasa de abandono.¹⁰ Si bien ya se ha probado su eficacia en ciclos de FIV, no hay trabajos publicados sobre su uso en un programa de ovodonación.¹¹ El objetivo del presente estudio fue determinar la eficacia del uso de un esquema de HOC simplificado para la mujer donante, mediante el uso de FSHr de liberación prolongada (corifolitrofina).

Materiales y métodos

Se analizaron 106 ciclos de hiperestimulación ovárica controlada del programa de ovodonación entre enero de 2013 y julio de 2014. A través de un diseño retrospectivo se evaluaron los ciclos en los que se utilizó corifolitrofina. Como grupo control se analizaron aquellos ciclos en los que se administraron gonadotrofinas de forma diaria. En todos los esquemas de estimulación se usaron antagonistas de la GnRH para inhibir el pico prematuro de LH y la descarga ovulatoria se realizó con 1 mg de acetato de leuprolide. El resultado principal fue determinar la media de ovocitos recuperados tras la aspiración folicular y la media de ovocitos maduros (M2). Como resultados secundarios se analizaron los días de estimulación, la dosis de gonadotrofinas adicionales administradas, el día de inicio del antagonista, el número de folículos mayores de 14 mm al día de la descarga y la tasa de embarazo clínico evolutivo en las pacientes receptoras. Para el cálculo estadístico se utilizó el programa SPSS versión 22.

Resultados

De las 106 pacientes, 73 utilizaron un esquema de administración diaria de gonadotrofinas y 33 uno con FSH de liberación sostenida corifolitrofina α .

Tabla 1. Características de la población en estudio.

	Corifolitrofina n = 33	Control n = 73
Edad	27,1 \pm 3,4	26,6 \pm 3,7
Peso	70,5 \pm 12,6	69,6 \pm 12,2
Índice de masa corporal (IMC)	26,8 \pm 4,6	26,2 \pm 5,4
Elonva 150	26	
Elonva 100	7	

Media y desvío estándar

En el grupo de estudio la duración del ciclo de estimulación fue de 9,5 días y en el grupo control 10,1 días, siendo esta diferencia estadísticamente significativa, $p = 0,003$. El número de ovocitos recuperados fue de 25,7 en el grupo corifolitrofina y de 21,7 en el control, siendo esta diferencia no significativa, $p = 0,178$. La media de ovocitos M2 fue de 20,8 en el grupo corifolitrofina y de 17,8 en el control, siendo esta diferencia no significativa, $p = 0,133$.

Si bien se detectó una diferencia en la tasa de embarazo clínico evolutivo a favor del grupo en estudio, ésta no llega a ser estadísticamente significativa, $p=0,489$.

Tabla 2. Resultados de las variables cuantificadas durante la estimulación ovárica controlada y luego de la captación ovocitaria.

	Corifolitrofina n = 33	Control n = 73	
Dosis adicional rFSH	878,0 ± 491,6	2043,2 ± 581,4	$p < 0,005$
Dosis adicional LH	575,0 ± 150,0	530,6 ± 244,3	
Días de estímulo	9,5 ± 1,5	10,1 ± 1,2	$p = 0,003$
Día inicio antagonista	6,8 ± 1,0	6,2 ± 1,0	
Tamaño folículo al inicio del antagonista	13,3 ± 0,7	13,7 ± 1,6	
N° folículos > 14mm	15,3 ± 3,4	15,2 ± 3,8	
N° ovocitos captados	25,7 ± 12,4	21,7 ± 10,1	$p = 0,178$
N° ovocitos M2	20,8 ± 10,2	17,8 ± 8,2	$p = 0,133$
% M2	78,8 ± 19,8	82,9 ± 12,3	

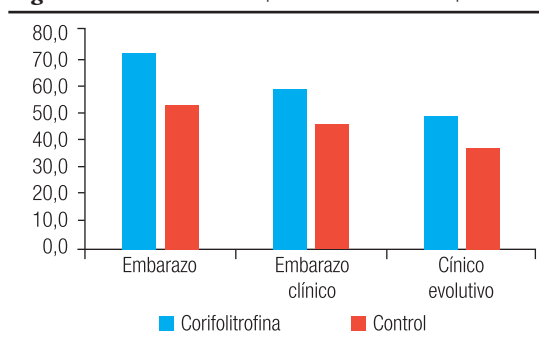
Media y desvío estándar. Se considera un valor de $p < 0,005$ como significativo.

Tabla 3. Tasas de embarazo por transferencia en las receptoras de los ovocitos obtenidos en el grupo de estudio comparado con un grupo control cuyos ovocitos se obtuvieron de donantes que no utilizaron corifolitrofina para la estimulación ovárica controlada.

	Corifolitrofina n = 60	Control n = 147	
Tasa de embarazo	71,7% (43)	52,4% (77)	
Tasa de embarazo clínico	63,3% (38)	45,5% (67)	
Tasa de embarazo clínico evolutivo	53,3% (32)	38,09% (56)	$p = 0,489$

Se considera un valor de $p < 0,005$ como significativo.

Figura 1. Tasas de embarazo por transferencia en receptoras



Discusión

Consideramos que el uso de corifolitrofina es de suma utilidad ya que simplifica el régimen de aplicación de medicación por parte de la paciente.

Esto en un programa de ovodonación es muy importante ya que facilita el manejo de medicación por parte de las donantes logrando una menor probabilidad de error en la aplicación. La segu-

ridad de esta nueva droga fue estudiada y no se ha demostrado un riesgo aumentado de complicaciones en fetos y recién nacidos relacionado al uso de corifolitrofina según un estudio sobre 500 nacidos vivos.¹²

Los trabajos publicados respecto al uso de corifolitrofina en estimulación ovárica están realizados en pacientes infértiles normorrespondedoras; no se ha publicado su eficacia en donantes de ovocitos. El trabajo presentado se focalizó en su utilización en un programa de ovodonación. Nuestros resultados del uso de corifolitrofina en donantes son comparables a los ciclos convencionales con dosis diarias de gonadotrofinas en cuanto al número de ovocitos M2 recuperados en la aspiración folicular y porcentaje de ovocitos maduros (M2). Obtuvimos una diferencia estadísticamente significativa menor en relación a la dosis adicional de FSH por ciclo en el grupo en estudio; esto ya fue observado en un meta-análisis (Al-Inany, 2012).¹¹ Si bien el meta-análisis de Al-Inany no mostró diferencias en la duración del ciclo de estimulación, nosotros observamos que los ciclos con corifolitrofina tenían una duración de 9,5 días vs 10,1 días en el grupo control ($p = 0,003$).

En relación a la seguridad de su uso en donantes, no tuvimos ningún caso de síndrome de estimulación ovárica (SHEO), si bien está publicado un aumento en la incidencia de SHEO con el uso de corifolitrofina debido a la imposibilidad de realizar ajustes de dosis en los primeros días del ciclo.¹³ El hecho de que no hayamos registrado casos de SHEO se debe en parte al uso rutinario en nuestro centro de agonistas GnRH para la descarga ovulatoria en ciclos de ovodonación.

Los resultados de embarazo en las receptoras de ovocitos de los ciclos respectivos de las donantes demuestran la eficacia final del tratamiento utilizando esta nueva droga para la hiperestimulación ovárica controlada. No obtuvimos diferencias significativas en la tasa de embarazo clínico evolutivo entre el grupo corifolitrofina y el grupo control ($p = 0,489$).

En conclusión, si bien nuestro estudio es de diseño retrospectivo, con las limitaciones en el nivel de evidencia que representa los resultados obtenidos nos muestran su equivalencia y seguridad. Por lo que concluimos que el uso de corifolitrofina en combinación con antagonistas de la GnRH y descarga con agonista GnRH parece ser una alternativa válida a la aplicación diaria de gonadotrofinas en las donantes de ovocitos.

Referencias

1. Fauser BC, van Heusden AM. Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences. *Endocr Rev* 1997;18: 71–106.
2. Duijkers IJM, Klipping C, Boerrigter PJ, y col. Single dose pharmacokinetics and effects on follicular growth and serum hormones of a long-acting recombinant FSH preparation (FSH-CTP) in healthy pituitary-suppressed females. *Hum Reprod* 2002;17:1987–1993.
3. Devroey P, Boostanfar R, Koper NP, y col. A double-blind, noninferiority RCT comparing corifollitropin alfa and recombinant FSH during the first seven days of ovarian stimulation using a GnRH antagonist protocol. *Hum Reprod* 2009; 24:3063–3072.
4. Fauser BC, Mannaerts BM, Devroey P, y col. Advances in recombinant DNA technology: corifollitropin alfa, a hybrid molecule with sustained follicle-stimulating activity and reduced injection frequency. *Hum Reprod Update* 2009;15:309–321.
5. Seyhan A, Ata B. The role of corifollitropin alfa in controlled ovarian stimulation for IVF in combination with GnRH antagonist. *Int J Womens Health* 2011;3:243–255.
6. van Schanke A, van de Wetering-Krebbers SF, Bos E, y col. Absorption, distribution, metabolism and excretion of corifollitropin alfa, a recombinant hormone with a sustained follicle-stimulating activity. *Pharmacology* 2010; 85:77–87.
7. Verbost P, Sloot WN, Rose UM, y col. Pharmacologic profiling of corifollitropin alfa, the first developed sustained follicle stimulant. *Eur J Pharmacol* 2011;651:227–233.
8. Loutradis D, Vlismas A, Drakakis P. Corifollitropin alfa: a novel long-acting recombinant follicle-stimulating hormone agonist for controlled ovarian stimulation. *Womens Health (Lond Engl)* 2010;6:655–664.
9. Balen AH, Mulders AG, Fauser BC, y col. Pharmacodynamics of a single low dose of long-acting recombinant folliclestimulating hormone (FSH-carboxy terminal peptide, corifollitropin alfa) in women with World Health Organization group II anovulatory infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:6297–6304.
10. Requena A, Cruz M, Collado D, y col. Evaluation of the degree of satisfaction in oocyte donors using sustained-release FSH corifollitropin. *Reprod Biomed online* 2013;26:253-259.
11. Toussef M, van Welly M, Al-Inany H, y col. Is there a place for corifollitropin alfa in IVF/ICSI cycles? A systematic review and metanalysis. *Fertil Steril* 2012;97:876-885.
12. Oberye J, Passier D, Mahony M, y col. Successful corifollitropin alfa treatment resulting in 500 live-born infants to date. *Fertil Steril* 2010;93:S18.
13. Tarlatzis BC, Griesinger G, Leader A, y col. Comparative incidence of ovarian hyperstimulation syndrome following ovarian stimulation with corifollitropin alfa or recombinant FSH. *Reprod Biomed Online*. 2012 Apr;24(4):410-419.