

Título: Traducción y comentarios sobre el artículo

"Personalized ovarian stimulation for assisted reproductive technology: study design considerations to move from hype to added value for patients"

Nombre revisor: Belén Acevedo Martín. Fundación Jiménez Díaz

1.- Artículo Original:

Ben W. Mol, M.D., Ph.D., Patrick M. Bossuyt, Ph.D., Sesh K. Sunkara, M.D., Juan A. Garcia Velasco, M.D., Ph.D., Christos Venetis, M.D., Ph.D., Denny Sakkas, Ph.D., Kersti Lundin, Ph.D., Carlos Simon, M.D., Ph.D., Hugh S. Taylor, M.D., Robert Wan, Ph.D., Salvatore Longobardi, M.D., Ph.D., Evelyn Cottell, Ph.D., and Thomas D'Hooghe, M.D., Ph.D..
Personalized ovarian stimulation for assisted reproductive technology: study design considerations to move from hype to added value for patients. Fertil Steril, Junio 2018

2.- Resumen del Artículo:

Aunque la mayoría de los tratamientos médicos están diseñados para el paciente promedio con un enfoque único para todos, es posible que no beneficien a todos. Una mejor comprensión de la función de los genes, proteínas y metabolitos, y de los factores personales y ambientales ha llevado a un llamado a la medicina personalizada. Esta revisión describe cada uno de los principales segmentos de la atención al paciente en el tratamiento de tecnologías de reproducción asistida, abordando qué aspectos podrían personalizarse, enfatizando la evidencia actual y el diseño del estudio relevante.

¿CUALES SON LOS OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO DE LA FERTILIDAD?

El principal objetivo del tratamiento de fertilidad es permitir que las parejas infértiles tengan un bebé, y el nacimiento vivo es, por lo tanto, el resultado primario preferido de los ensayos clínicos que evalúan la efectividad de los tratamientos de fertilidad. En realidad, los resultados intermedios del embarazo (incluida la tasa de embarazos químicos, la tasa de embarazo clínico [CPR] y la tasa de embarazo continuo [OPR]) se evalúan con mayor frecuencia, con solo una minoría de ensayos controlados aleatorios (ECA) en medicina reproductiva informando los resultados del nacimiento en vivo (3). Sin embargo, como estos puntos finales intermedios están, en general, fuertemente correlacionados positivamente con las tasas de nacidos vivos (LBR), una comparación entre los grupos de tratamiento no puede verse comprometida. La asociación positiva entre número de ovocitos, número de embriones de buena calidad (GQE) y LBR (acumulativos) sugiere que la cantidad de oocitos recuperados y el número de embriones disponibles pueden ser resultados intermedios relevantes para la comparación de varios tratamientos ART. Sin embargo, no está claro si estos resultados son solo una consecuencia del tratamiento, o si están significativamente influenciados por las características intrínsecas de la mujer.

Lograr un recién nacido vivo saludable puede requerir varios ciclos de tratamiento; por lo tanto, el LBR acumulativo por paciente que inicia el tratamiento es una variable de resultado clave. Estos LBR acumulativos están influenciados por la eficacia del tratamiento (LBR por ciclo de tratamiento

inicial) y la interrupción del tratamiento intra e interciclo. Si bien se centra mucho en la eficacia, la atención al paciente es igualmente importante, como lo demuestran las altas tasas de interrupción observadas durante el tratamiento países con bajas tasas de reembolso. Otras consideraciones adicionales importantes son el estrés psicológico, la seguridad del tratamiento, el tiempo necesario para lograr el objetivo, el costo y la calidad de vida y de atención de los pacientes.

ESTIMULACIÓN OVÁRICA CONTROLADA

El objetivo de la estimulación ovárica controlada (COS, por sus siglas en inglés) es optimizar el número de ovocitos recuperados, de modo que se puedan obtener de manera segura suficientes ovocitos para el tratamiento con ART. La respuesta ovárica está asociada con el éxito del tratamiento con ART.

Protocolo de supresión pituitaria. De acuerdo con tres metaanálisis, el tratamiento con antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) se asocia con un LBR similar en comparación con el tratamiento con agonistas de GnRH pero con una incidencia menor de síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS). La reducción del riesgo de SHO también está posiblemente relacionada con el uso de un agonista de GnRH en lugar de gonadotropina coriónica humana (hCG) para desencadenar la maduración final de los ovocitos.

Dosis de gonadotropina: dosis inicial y ajuste de dosis.

Los marcadores de reserva ovárica, que incluyen FSH, el estradiol basal, la inhibina B, el recuento de folículos antrales (AFC) y la hormona anti-Mulleriana (AMH), se utilizan a menudo como factores predictivos de la respuesta ovárica y para la selección de la dosis de FSH. AFC y AMH tienen la mayor precisión para predecir una respuesta pobre y excesiva después de la estimulación ovárica. Los metaanálisis de datos de pacientes individuales han indicado que la respuesta deficiente se predice con $AFC < 7$ y $AMH < 1.1 \text{ ng / mL}$ y la respuesta hiperactiva con $AFC > 14$ (35, 36) y $AMH > 3.5 \text{ ng / mL}$.

Una dosis inicial de follitropina alfa individualizada basada en un nomograma (edad, FSH basal y HAM) resultó en una mayor proporción de mujeres que obtuvieron el objetivo establecido de 8 a 14 ovocitos comparado con una dosis fija de 150 UI (63% vs. 42%). Sin embargo, esta superioridad no se pudo confirmar para un resultado reproductivo similar (proporción de mujeres que obtuvieron 5-12 ovocitos) en otro ensayo que comparó el tratamiento con una dosis inicial fija o individualizada de gonadotropina. Esto posiblemente se debió a que se usó una mezcla de creadores de follitropina alfa y biosimilares en ambos brazos de tratamiento (y los biosimilares difieren de los originadores con respecto a la estructura química, la actividad preclínica y el efecto clínico) y/o se utilizó un nomograma diferente (edad, IMC, AFC y AMH).

Sin embargo, ningún estudio, debido al pequeño tamaño de la muestra, ha demostrado que la individualización de la dosis inicial de FSH basada en marcadores de respuesta ovárica mejora la LBR (42). Para los respondedores normales pronosticados, se recuperaron más ovocitos con 200 a 225 UI de FSH por día en comparación con las 100 a 150 UI por día, sin que se observaran diferencias significativas con 225 UI en comparación con las 300 UI por día. En los pacientes con respuesta baja pronosticados, las dosis diarias de gonadotropina de 300 UI se asociaron con un mayor número de ovocitos recuperados y una cancelación del ciclo significativamente menor debido a una respuesta pobre en comparación con las dosis de 150 UI, pero los LBR no mejoraron con la dosis más alta. De manera similar, el estudio OPTIMIST en respondedores pobres pronosticados ($AFC < 10$) mostró que la dosificación de FSH individualizada (225 o 450 UI) se asoció con un mayor número de ovocitos recuperados, una incidencia reducida de cancelación de ciclo (4-8% frente a 30%), y un LBR similar comparado con una dosis estandarizada de 150 IU de FSH.

Los datos presentados sugieren dosis iniciales recomendadas de 150–225 UI y de 225–300 UI para respuestas normales pronosticadas y respondedores pobres pronosticadas, respectivamente.

En hiperrespondedoras, se deben usar dosis más bajas de FSH, ya que reducen el riesgo de SHO sin comprometer las tasas de éxito. El estudio OPTIMIST en hiperrespondedoras (AFC > 15) mostró que una dosis diaria de 150 UI de FSH, en comparación con una dosis diaria de 100 UI, aumentó significativamente el número de ovocitos recuperados y se asoció con un primer ciclo con más baja tasa de cancelación (12% vs. 24%). Sin embargo, la dosis diaria más alta también se asoció con un mayor riesgo de SHO leve a moderado (11% frente a 4%). Se necesitan más estudios para identificar la dosis de inicio de gonadotropina óptima en los pacientes con respuesta alta esperada, teniendo en cuenta no solo los resultados reproductivos, sino también el riesgo de SHO y la cancelación del ciclo. Aunque se ha permitido el ajuste de la dosis en la mayoría de los ensayos actuales, ningún ensayo robusto ha evaluado el efecto sobre el ajuste de la dosis de FSH durante el tratamiento. El ajuste de la dosis individual después de un primer ciclo fallido y el ajuste de la dosis durante el OS son áreas importantes de investigaciones futuras.

Estimulación ovárica mínima / leve.

Los regímenes de OS mínimos / leves se recomiendan como una alternativa rentable al OS convencional, pero no existe un régimen estandarizado para la estimulación mínima. Las estrategias sugeridas incluyen el uso de antiestrógenos (por ejemplo, citrato de clomifeno) y/o inhibidores de la aromatasas (por ejemplo, letrozol), ya sea solos o en combinación con gonadotropinas de baja dosis. Si bien un reciente metanálisis observó que los protocolos leves de OS redujeron la cantidad de gonadotropina requerida y la incidencia de SHO, estos protocolos también se asociaron con un aumento significativo en la incidencia de cancelaciones de ciclo, así como reducciones en el número promedio de ovocitos recuperados. Además, no se observaron pruebas concluyentes de las tasas de nacidos vivos o de embarazos en la población general y en las mujeres con POR. Se necesitan más pruebas antes de que se adopten regímenes mínimos / leves en la práctica clínica. Esto también debe tener en cuenta el tiempo de embarazo y la tasa de interrupción del tratamiento.

Activación de ovocitos. En los ciclos de ovulación espontánea, la FSH y la hormona luteinizante (LH) muestran un aumento en la mitad del ciclo, mientras que la activación de la maduración final de los ovocitos en los protocolos de COS dependía tradicionalmente de la actividad de la hCG para simular el aumento de LH. Más recientemente, el disparo con un agonista de GnRH se ha empleado en ciclos antagonistas de GnRH para estimular el aumento de LH. Un metanálisis de 17 ensayos observó que la activación con un agonista de GnRH en lugar de hCG en ciclos de fertilización in vitro (13 ensayos), redujo el riesgo de OHSS, pero resultó en una LBR mucho menor. Sin embargo, un metaanálisis más reciente de cinco ensayos de un desencadenante de agonista de GnRH seguido de soporte de fase lútea (LPS) con actividad de LH de acuerdo con el LPS estándar, se observó que el LBR no difería significativamente entre los grupos. La optimización de LPS es necesaria para limitar aún más la OHSS en pacientes con respuesta normal. Además, no se informaron diferencias en el riesgo de SHO (el SHOH ocurrió en 4/413 pacientes que recibieron agonista de GnRH y en 7/413 pacientes que recibieron hCG) (47). En los ciclos donante-receptor (cuatro ensayos) no hubo diferencias en LBR u OPR.

Un metanálisis de cuatro ensayos observó una tasa de embarazo significativamente mayor con el desencadenante dual (hCG y agonista de GnRH) en comparación con hCG solo. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre los grupos en el número de ovocitos recuperados, el número de ovocitos maduros recuperados, el número de ovocitos fertilizados, el número de embriones de buena calidad o la tasa de implantación (IR). En conjunto, estos datos sugieren que

un desencadenante agonista de GnRH podría ser útil para mujeres que se someten a ciclos de congelación total, mujeres que donan ovocitos y mujeres que congelan sus ovocitos para preservar la fertilidad. Sin embargo, a pesar de la reducción del riesgo de SHO, se han informado algunos casos de SHO de inicio temprano grave, lo que indica que un mayor ajuste del LPS individualizado podría mejorar aún más los resultados.

La transferencia de embriones frescos (ET) no debe ignorarse y se puede usar un disparador agonista de GnRH para obtener un LBR alto con un bajo riesgo de SHO. Un análisis de la rentabilidad y el impacto en el paciente del activador del agonista de la GnRH y el LPS en comparación con la hCG (el activador del patrón oro) permitiría evaluar mejor la importancia clínica de ambas opciones.

PROCEDIMIENTOS DE LABORATORIO DE ART

Pruebas de diagnóstico de espermia. En comparación con la optimización del rendimiento de ovocitos y la selección de embriones, se ha hecho un esfuerzo de investigación considerablemente menor para mejorar el rendimiento y la selección de espermatozoides. Se han propuesto pruebas para evaluar aspectos que incluyen patrones de motilidad (usando medidas derivadas de computadora), errores de cromatina y marcadores apoptóticos. Sin embargo, ninguna de estas pruebas se ha evaluado a fondo y pocas se utilizan de forma rutinaria en la clínica. Un alto grado de fragmentación del ADN espermático se asocia con tasas de embarazo y LBR más bajas en parejas que intentan concebir naturalmente, por inseminación intrauterina (IIU) y por IVF de rutina, pero no cuando se utilizó ICSI. Una desventaja importante de las pruebas de fragmentación de ADN es que el ensayo hace que la muestra analizada no sea adecuada para uso clínico. Se necesitan estudios para confirmar prospectivamente la hipótesis de que, en parejas con un alto grado de fragmentación del ADN espermático, el tratamiento con ART con ICSI conduce a una OPR y LBR más altas que el tratamiento con ART con FIV.

Cuando se sospecha de daño en el ADN, se podría usar la inyección de espermatozoides intracitoplasmáticos morfológicamente seleccionados (IMSI); por ejemplo, en casos de oligoastenatozoospermia, con o sin fracaso de implantación recurrente después de ICSI, pero los estudios que informan LBR después de ICSI (IMSI) en comparación con ICSI solo son de calidad deficiente. En resumen, si bien el concepto de selección avanzada de espermatozoides muestra un potencial para personalizar el enfoque del tratamiento, no hay estudios que demuestren su valor clínico.

Tipo de inseminación / fertilización. El tipo de método de fertilización es otra posibilidad para la individualización, por lo que los criterios de selección para IUI, IVF o ICSI a menudo se basan en el historial reproductivo y clínico de la pareja, las pruebas de diagnóstico de espermia y las tasas de motilidad y recuperación de espermia de "post-preparación". (56). Las concentraciones variables de espermatozoides viables se han utilizado como indicadores para cambiar de IUI a IVF. Un estudio informó que se debería seleccionar la FIV si hay menos de 10 millones de espermatozoides viables en la eyaculación total, mientras que otros estudios recomiendan esta concentración en una muestra procesada. Para ICSI, no hay un valor de corte, excepto un espermatozoide viable suficiente, e ICSI debe considerarse en casos en que la muestra de espermia es pobre, hay un bajo rendimiento de "post-preparación" (a menudo se especifica como número total de espermatozoides menos de 1 millón), fracaso de la fertilización previa o en casos de espermatozoides extraídos quirúrgicamente (60).

Con respecto a la implantación, un gran análisis de datos mostró que, en comparación con la FIV

convencional, la ICSI no se asoció con LBR mejoradas por transferencia, independientemente de la presencia de un diagnóstico de infertilidad masculina. Este hallazgo también fue respaldado por un ECA en parejas con infertilidad de factor no masculino. Sin embargo, un metanálisis de estudios donde los ovocitos hermanos se dividieron entre FIV e ICSI sugirió que la ICSI podría aumentar las tasas de fertilización y disminuir el riesgo de falla total para fertilizar en parejas con infertilidad no explicada bien definida, aunque esto no ha sido evaluado en un ECA.

Cultivo de embriones, selección y día de transferencia. Dado que solo un número limitado de ovocitos fecundados se convertirán en blastocistos de buena calidad el día 5, se puede usar el número de ovocitos recuperados, ovocitos 2PN y/o el buen GQE en el día 2/3 para individualizar la selección del día de la transferencia.

Estudios recientes han demostrado que la transferencia de embriones frescos y congelados (FET) da como resultado una LBR similar, abriendo el camino a la transferencia de embriones únicos (SET) durante los ciclos tanto frescos como congelados. La evaluación de la calidad del embrión para identificar el embrión con el mayor potencial de implantación es especialmente relevante para SET, ya que la selección apropiada de embriones puede reducir el tiempo hasta el embarazo y el nacimiento vivo al mejorar la tasa de implantación y reducir la pérdida temprana del embarazo.

Pruebas genéticas previas a la implantación para aneuploidía. Dado que más de la mitad de los embriones producidos por FIV son aneuploides, las pruebas genéticas de preimplantación para aneuploidía (PGT-A) pueden identificar embriones con un potencial de implantación óptimo, reducir el número de ET y el tiempo de embarazo en ART.

El mosaicismo se origina a partir de la primera escisión del embrión y puede identificarse mediante una biopsia de trofoectodermo analizando varias células. Sin embargo, es difícil calcular la incidencia real del mosaicismo en los embriones debido a limitaciones técnicas. Es importante señalar que la verdadera incidencia del mosaicismo que podría afectar la precisión del diagnóstico no debería ser mayor del 6% y la tasa de error clínicamente reconocible después del PGT-A es baja. Más recientemente, varios estudios han propuesto la posibilidad de transferir algunos tipos de embriones de mosaico, ya que podrían desarrollarse en recién nacidos euploides sanos, en particular cuando no se obtuvieron embriones euploides como resultado de la prueba de aneuploidía y se detectaron niveles bajos de mosaicismo en la biopsia.

En pacientes en edad materna avanzada, en general, se necesitan uno o dos ciclos de COS para obtener cinco ovocitos MII que resultan en al menos un blastocisto euploide. Obviamente, en respuestas bajas, el número de ciclos necesarios para obtener un embrión euploide aumentará, pero la única otra opción es transferir embriones aneuploides que tienen más probabilidades de provocar un aborto espontáneo o ningún embarazo.

Tanto en la etapa de escisión como en la biopsia del trofoectodermo, se necesita un cultivo embrionario extendido, y la ET se realiza en la etapa de blastocisto. Esta estrategia podría disminuir el número de embriones disponibles para la transferencia en pacientes en edad materna avanzada, especialmente las mujeres >40 años de edad que están sometidas a PGT-A con una pequeña cohorte de blastocistos disponibles para biopsia. Además, recientemente se ha sugerido que la mórula se puede biopsiar el día 6, pero estas mórulas se asocian con tasas de aneuploidía más altas y RI más bajas en comparación con los blastocistos.

Un metaanálisis evaluó si PGT-A con cribado completo de cromosomas (PGT-A-CCS) mejora la IR clínica y la IR sostenida (más de 20 semanas) en comparación con la atención habitual para la selección de embriones en ciclos de FIV. En tres ECA (todos los pacientes con reserva ovárica

normal y buen pronóstico) a nivel de blastocisto, PGT-A-CCS se asoció con una IR clínica significativamente mayor. Sin embargo, el cribado con PGT-A y el cultivo prolongado aumenta el riesgo de no tener embriones para la transferencia, y los ensayos comparativos deben basarse en los LBR por ciclo iniciado. Además, en la actualidad no existen estrategias concluyentes para reducir el impacto de los diferentes niveles de mosaicismo. Por lo tanto, aunque PGT-A y la selección de embriones cromosómicamente euploides puede reducir la tasa de abortos espontáneos y acortar el tiempo hasta el embarazo, especialmente en mujeres en edad avanzada, no se ha demostrado que mejore la LBR acumulativa.

Medios de cultivo de embriones. Se ha observado que la adición del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), que según se informa tiene un efecto protector sobre el estrés embrionario en el medio de cultivo embrionario, tiene un modesto efecto positivo sobre el IR continuo (OIR) en la semana 7 y también en LBR, en comparación con el control. Los análisis post-hoc mostraron que el GM-CSF aumentó los OIR en mujeres con más de un aborto espontáneo. Sin embargo, este estudio tuvo un diseño adaptativo y no se observó el efecto positivo de GM-CSF cuando se incrementó la concentración de albúmina sérica humana en los medios de cultivo. La adición de ácido hialurónico al medio de cultivo mostró evidencia de calidad moderada de mejorías en CPR y LBR en un metanálisis de 17 ensayos. De nuevo, se requieren ECA adicionales para evaluar si estos tratamientos son beneficiosos, específicamente en mujeres con abortos espontáneos inexplicables.

PERSONALIZANDO LA RECEPTIVIDAD ENDOMETRIAL

La implantación del embrión depende no solo del embrión sino también de la ventana de implantación endometrial (WOI). Los niveles suprafisiológicos de hormonas durante la COS se asocian con modificaciones en el endometrio, incluido un mayor avance endometrial y una expresión génica alterada. Se ha sugerido que estas modificaciones tienen un impacto en la implantación y los resultados obstétricos y perinatales. Se ha sugerido el uso de estrategias de congelación para optimizar la receptividad endometrial, ya que la transferencia ocurrirá en un endometrio más "natural".

Los protocolos que se pueden usar para el FET son el ciclo natural, el ciclo natural modificado (la ovulación se induce durante un ciclo natural), el ciclo artificial (la receptividad del endometrio es inducida por la exposición exógena a la progesterona después de una exposición adecuada a estradiol exógeno) y ciclos estimulados (las gonadotropinas se usan para inducir el desarrollo folicular y la ovulación se activa con hCG).

Un estudio retrospectivo de los 1926 ciclos FET realizado utilizando un protocolo artificial o estimulado, observó que los ciclos artificiales estaban asociados con una mayor incidencia de pérdida precoz del embarazo y un LBR más bajo en comparación con los ciclos estimulados. Un metanálisis que incluyó 20 estudios no mostró diferencias en los resultados entre el protocolo del ciclo natural, el protocolo del ciclo natural modificado o el protocolo artificial. Estos datos sugieren que los ciclos estimulados podrían proporcionar mejores resultados en comparación con los ciclos naturales y artificiales, pero esto debe estudiarse mediante comparaciones directas de los diferentes protocolos.

Otro método propuesto para mejorar la receptividad del endometrio es la lesión mecánica del endometrio, también llamada "scratch". Se ha propuesto que esto afecte positivamente la posibilidad de implantación después de la ET, pero la evidencia actualmente disponible (después de 14 años de uso) aún no es concluyente. Los grandes ensayos clínicos en curso (por ejemplo, el estudio SCRaTCH) podrían ser analizados para identificar cualquier marcador de selección de tratamiento que pueda estar relacionado con resultados de tratamiento beneficiosos.

Identificando la ventana de implantación. El fracaso de la implantación se considera una causa importante de infertilidad inexplicable, con una receptividad endometrial inadecuada responsable de aproximadamente dos tercios de la falla de implantación (97). Aunque la mayoría de las mujeres (70%) alcanzarán receptividad después de 5 días completos (120 horas; Pp5) de administración de progesterona en ciclos de TRH, o 7 días después del pico de LH (168 horas; LH β 7) en ciclos naturales, algunos otros muestran una WOI desplazado (pre-receptivo o posreceptor), lo que posiblemente conduce a una falla de implantación recurrente. Se ha propuesto la identificación de un WOI personalizado, para sincronizar ET con el período receptivo óptimo en una estrategia conocida como ET personalizado (pET). La transcriptómica endometrial se ha sugerido como un método confiable y objetivo para la evaluación endometrial de acuerdo con su patrón de expresión génica, lo que lleva al desarrollo de una serie de ensayos, incluida la prueba de análisis de receptividad endometrial (ERA), E-tegrity! prueba (101), la prueba de función endometrial! (EFT) (102) y ReceptivaDx (103).

Estas tecnologías de perfil de tejido utilizan marcadores genómicos y moleculares para evaluar el endometrio y tienen como objetivo ayudar a optimizar el tratamiento, incluida la fecha de implantación, de acuerdo con las características de cada individuo. La prueba ERA se basa en el cribado de próxima generación (NGS) de 236 genes identificados como implicados en la receptividad endometrial y que ha mostrado resultados clínicos promesa en pacientes que fallaron repetidamente FIV. La prueba de E-tegrity se basa en la tinción inmunohistoquímica de moléculas individuales como las integrinas alfa-1, alfa-4 y beta-3, la EFT se basa en la detección de la ciclina E y del inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina p27 y endometrial BCL6 se propone la prueba para ReceptivaDx. La receptividad endometrial también se ha analizado mediante la detección inmunohistoquímica de células asesinas naturales (uNK). Sin embargo, el valor pronóstico de medir células uNK totales o células CD56 en muestras de endometrio sigue siendo incierto.

Transferencia de embrión

El número de embriones transferidos se puede individualizar de acuerdo con la viabilidad de los embriones, la edad de la mujer y el número de transferencias previas (exitosas o no exitosas). En algunas partes del mundo, las políticas SET, que obligan a transferir un solo embrión en la mayoría de los casos, han reducido con éxito la incidencia de embarazos múltiples. Sin embargo, en la mayoría de los países, los embarazos múltiples y los partos continúan siendo una carga, y se requieren esfuerzos concentrados para reducir este riesgo. Las políticas SET más estrictas para mujeres seleccionadas, incluidas las más jóvenes, y el alentar a las mujeres con un alto número de GQE a SET y la criopreservación del exceso de embriones, en lugar de a múltiples ET, reducirían los embarazos múltiples. Los blastocistos de buena calidad obtenidos durante el primer o segundo ciclo en mujeres menores de 36 años deben considerarse para el SET.

Los datos de dos ECA sugieren que las estrategias de congelación total no benefician a las mujeres ovulatorias. Sin embargo, estos ensayos no analizaron si la efectividad del éxito de la transferencia fresca o congelada varió de acuerdo con las características básicas que están vinculadas biológicamente a la implantación, por ejemplo, el aumento de las concentraciones de progesterona en el momento de la activación de hCG o un endometrio delgado. De hecho, los datos de observación apoyan un impacto negativo en la receptividad endometrial y el resultado reproductivo de las concentraciones elevadas de progesterona o del grosor endometrial <7 mm determinado por ecografía vaginal al final del COS. Estos biomarcadores deben incorporarse en el diseño de ECA, para evaluar si pueden guiar mejores decisiones de tratamiento.

Las estrategias de congelación total seguidas por FET también podrían ser beneficiosas para las mujeres ovulatorias con mayor riesgo de SHO, pero la costo-efectividad de estas estrategias aún requiere evaluación. Las mujeres con SOP pueden beneficiarse de una estrategia de congelación

total con FET posterior, ya que se ha observado una mayor frecuencia de nacimientos vivos y una menor frecuencia de pérdidas de embarazos después del FET en lugar de una transferencia reciente.

Manejo temprano del embarazo

De acuerdo con la mayoría de las pautas actuales, la gestión temprana del embarazo para embarazos naturales y concebidos para el TAR es similar, con la excepción del LPS para los embarazos con TAR, según se indica.

Fase luteal de apoyo. El objetivo del LPS es compensar la disfunción del cuerpo lúteo resultante de los niveles supra-fisiológicos de estradiol durante la supresión de los niveles de LH en la OS.

Tradicionalmente, los pacientes que reciben hCG para desencadenar la maduración de oocitos reciben LPS (ya sea vaginal, oral, intramuscular, subcutáneo o una combinación) con progesterona. Si se usa un agonista de GnRH como desencadenante, los LPS pueden ser un reto, ya que habrá insuficiencia de fase lútea, aunque se ha descrito variabilidad individual en la producción de esteroides y aún no se ha definido un protocolo LPS ideal para el uso después del desencadenante GnRH. Los pacientes pueden tratarse con soporte intensivo (altas dosis de estradiol oral más progesterona intramuscular) o con dosis bajas de hCG, con la dosis individualizada según el número de ovocitos recuperados. Proporcionar LPS a través de la actividad de LH después de la activación del agonista es una posibilidad, ya que LH estimularía los cuerpos lúteos para producir progesterona y otros esteroides. Esto se puede hacer con LH directamente, pero esto es inconveniente ya que requiere inyecciones de LH cada 48 horas y es poco probable que sea rentable. Una alternativa sugerida por Humaidan et al. es utilizar bajas dosis de hCG (118), pero esto puede aumentar el riesgo de SHO después de usar un activador de agonistas de GnRH si la dosificación de hCG es inadecuada. De lo contrario, todos los ovocitos o embriones se pueden congelar en lugar de transferir, para evitar SHO secundario si la paciente queda embarazada (119). Durante los ciclos de FET, la fase luteal necesita apoyo completo y siempre se necesita progesterona después de la preparación del endometrio con estrógenos.

Tradicionalmente, los pacientes comienzan la suplementación con progesterona alrededor del momento de la recuperación de los ovocitos después de la activación de la hCG, aunque comenzar el día de la recuperación de los ovocitos no mejora los resultados en comparación con comenzar 6 días después. Una vez que se inicia el LPS, la mayoría de los médicos no controlan los niveles séricos de progesterona para valorar la dosis de medicamento hasta la abstinencia, sino que los niveles séricos se mantienen empíricamente hasta las semanas 10-12 del embarazo. Sin embargo, las diferencias individuales en la absorción de la medicación y el cumplimiento del paciente pueden tener un impacto clínico o afectar el momento del tratamiento, lo que significa que se necesita la individualización de LPS.

Es bien sabido que la progesterona vaginal y los niveles uterinos no se correlacionan bien con los niveles séricos, sin embargo la prueba de muestras de suero es la única forma de controlar la absorción individual en la sangre periférica. Labarta et al. demostraron recientemente que los niveles séricos de progesterona varían el día de la ET en mujeres sometidas a donación de ovocitos suplementadas con progesterona vaginal micronizada (400 mg dos veces al día), con tasas de embarazo más bajas en pacientes con progesterona sérica <9.2 ng / ml en comparación con pacientes con progesterona >9.2 ng / mL. El WOI también puede variar entre las mujeres con infertilidad, pero se necesita más investigación para evaluar si y cómo los niveles séricos de progesterona y estradiol se pueden utilizar para guiar el LPS personalizado.

Los ciclos de ART estimulados en los que el cuerpo lúteo está presente no necesitan apoyo de

progesterona adicional después de la prueba de embarazo, ya que la hCG utilizada para la activación respalda el cuerpo lúteo durante 5-7 días. La progesterona exógena apoyará el endometrio hasta el embarazo, después de lo cual se secreta suficiente hCG para apoyar el embarazo. Una vez que se detecta hCG en la sangre, no hay necesidad de mantener los suplementos de progesterona. En los ciclos FET, en los que no hay cuerpo lúteo, se requiere apoyo hasta que se produce el cambio luteoplacentario.

Manejo obstétrico

Los embarazos múltiples resultantes de la transferencia de embriones múltiples son una causa de riesgos obstétricos, fetales, perinatales y neonatales adversos significativos, pero se pueden resolver con SET y FET. Otros procedimientos de TAR, como la donación de ovocitos, se han asociado sistemáticamente con un mayor riesgo de resultados obstétricos y perinatales adversos. Hay evidencia acumulada de un mayor riesgo de bebés grandes para la edad gestacional y mayor peso al nacer con FET en comparación con ET fresco, y las transferencias en fresco se asocian con mayores riesgos de parto prematuro, bajo peso al nacer y nacidos pequeños para gestación. Al atribuir riesgos a la TAR, es importante tener en cuenta que las asociaciones mencionadas se basan en estudios observacionales y que las complicaciones del embarazo pueden estar relacionadas con la infertilidad y no con el tratamiento. Además, actualmente se desconoce si se justifica una mayor vigilancia con los embarazos con TARV. El grupo más importante de mujeres infértiles que requieren atención especial durante el embarazo son las mujeres con PCOS que quedan embarazadas, específicamente aquellas con el fenotipo hiperandrógeno .

3.- Comentario:

CONCLUSIÓN

Varios factores pueden influir en el resultado del tratamiento, incluidas las características de la pareja y la estrategia de tratamiento seleccionada, y es probable que también interactúen. Es posible identificar características específicas del paciente (por ejemplo, edad de la mujer, IMC, y duración o causa de la infertilidad, AFC, AMH o respuesta ovárica previa) que permiten la selección óptima del tratamiento (tratamiento estratificado). Sin embargo, debe enfatizarse que cuando se evalúa la medicina personalizada, el pronóstico no se debe considerar solo, y el balance beneficio-daño del tratamiento en relación con el perfil individual del paciente debe ser una consideración importante para la selección del tratamiento. Como tal, el tratamiento personalizado requiere pruebas de investigaciones científicas sólidas para identificar estos subgrupos y para mostrar que difieren genuinamente en los resultados o en el equilibrio beneficio-daño

Uno puede preguntarse si puede existir cualquier forma de atención estandarizada sin tener en cuenta las características personales, preocupaciones y aspiraciones de una pareja, y si la atención personalizada puede existir sin ninguna forma de estandarización. Cualquier forma de atención de calidad será, en cierta medida, tanto estandarizada como personalizada.

En esta revisión, hemos identificado las áreas más relevantes y emergentes del TAR personalizado y hemos propuesto varios enfoques, teniendo en cuenta las características y asociaciones específicas de la pareja, para desarrollar evidencia más sólida de la efectividad, seguridad, costo y tratamiento para las parejas involucradas