



Efecto de la corifolitropina alfa en pacientes de fertilización *in vitro*-ICSI con falla previa en un protocolo de FSH/HMG: experiencia preliminar en México¹

Barroso-Villa JG, Colín-Valenzuela A, Valdespín-Fierro C, Ávila-Lombardo R, Estrada-Gutiérrez G

Resumen

ANTECEDENTES: la aplicación diaria de medicamentos, en muchas ocasiones de dosis altas, es un factor de estrés para la pareja infértil. Durante la última década la corifolitropina alfa ha permitido un esquema más amigable, con resultados comparables a los protocolos tradicionales (FSHr/HMG).

OBJETIVO: comparar los resultados de la corifolitropina alfa en pacientes con un ciclo previo de FIV-ICSI con un esquema de estimulación ovárica tradicional.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio observacional, retrospectivo, tipo cohorte al que se incluyeron parejas infértiles.

RESULTADOS: se encontraron diferencias significativas en las dosis utilizada de FHSr (2023U/total \pm 712 vs 636 U/total \pm 307) y en la concentración sérica de estradiol el día del disparo con HGCr (1972 pg/dL \pm 1152 vs 1107 pg/dL \pm 775). Se encontró una tasa superior de embarazo con corifolitropina alfa quizá debido a que se trató de un segundo intento de fertilización *in vitro*.

CONCLUSIONES: los resultados reproductivos en un ciclo de estimulación ovárica con corifolitropina son comparables con los resultados de un ciclo de estimulación ovárica tradicional. Es importante ampliar la experiencia en la indicación del fármaco en pacientes mexicanas.

PALABRAS CLAVE: corifolitropina alfa, estimulación ovárica, ICSI, infertilidad.

Centro Médico ABC, Centro de Reproducción Arcos, Cuajimalpa de Morelos, México DF.

¹ Segundo lugar del concurso de trabajos de investigación para médicos federados: Juan Rodríguez Argüelles (Trabajos de investigación clínica presentados en formato escrito) 66 Congreso Mexicano de Ginecología y Obstetricia, Acapulco, Guerrero 1 al 5 de noviembre de 2015.

Recibido: octubre 2015

Aceptado: diciembre 2015

Correspondencia

Alinne Colín Valenzuela
alinnecolin@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Barroso-Villa JG, Colín-Valenzuela A, Valdespín-Fierro C, Ávila-Lombardo R, Estrada-Gutiérrez G. Efecto de la corifolitropina alfa en pacientes de fertilización *in vitro*-ICSI con falla previa en un protocolo de FSH/HMG: experiencia preliminar en México. Ginecol Obstet Mex. 2016 ene;84(1):7-13.

Ginecol Obstet Mex. 2016 Jan;84(1): 7-13.

The effect of corifollitropin alfa on in vitro fertilization-ICSI patients with previous failure with an FSH/HMG protocol: Preliminary report in Mexico

Barroso-Villa JG, Colín-Valenzuela A, Valdespín-Fierro C, Ávila-Lombardo R, Estrada-Gutiérrez G

Abstract

BACKGROUND: The daily application of drugs, often in high doses, is a factor of stress for the infertile couple. During the last decade corifollitropin alpha has allowed a friendlier scheme comparable to traditional protocols (rFSH-HMG) results.

OBJECTIVE: To compare the results of corifollitropin alpha in patients with a previous cycle of IVF-ICSI with traditional scheme ovarian stimulation.

MATERIALS AND METHODS: Observational, retrospective cohort study type that infertile couples were included.

RESULTS: No significant differences in the dose used HFRS (2023U/total \pm 712 vs 636 U/total \pm 307) and serum estradiol day shooting HGCr (1972 pg/dL vs 1107 \pm 1152 pg/dL \pm 775). A higher pregnancy rate was found corifollitropin alpha perhaps because it was a second attempt at in vitro fertilization.

CONCLUSIONS: Reproductive outcomes in a cycle of ovarian stimulation with corifollitropin are comparable with the results of a traditional ovarian stimulation cycle. It is important to broaden the experience of the drug indication in Mexican patients.

KEYWORDS: corifollitropin alpha; ovarian stimulation; ICSI; infertility

Centro Médico ABC, Centro de Reproducción Arcos, Cuajimalpa de Morelos, México DF.

Correspondence

Alinne Colín Valenzuela
alinnecolin@gmail.com

ANTECEDENTES

Durante las últimas décadas los avances en las técnicas de reproducción asistida han progresado de forma sorprendente, evidencia de ello es el uso rutinario de la inyección intracitoplasmática, la eclosión asistida y el tamizaje genético previo a la implantación.¹

En la parte clínica, con el uso de tecnología recombinante, se tiene pleno acceso a las hormonas folículo estimulante (FSHr) y luteinizante (LH), lo mismo que a distintas preparaciones de agonistas y antagonistas de la hormona estimulante de gonadotropinas GnRH.² Esto ha permitido individualizar los protocolos de estimulación ovárica según las características



clínicas de cada paciente.¹ A pesar de lo esto, aún es necesario mejorar la calidad ovocitaria porque cada vez es más frecuente atender pacientes con este padecimiento o con baja reserva ovárica.^{3,4}

En 1992 se generó una línea celular proveniente del ovario de hámster chino, con la que fue posible desarrollar la corifoliotropina alfa. Esta hormona participa en la fusión recombinante de la subunidad proteica de la FSH con el péptido C-terminal de la subunidad beta de la hormona gonadotrópica humana (HGC). Las ventajas biológicas de esta nueva molécula son: vida media más larga e incremento de la actividad de la FSH.^{5,6,7}

Los ciclos de reproducción asistida resultan altamente estresantes para la pareja, sobre todo para la mujer, que es quien se aplica las inyecciones hormonales diarias, asiste a las consultas y entrega muestras séricas recurrentes. La corifoliotropina ha demostrado un crecimiento folicular sostenido durante los siguientes siete días postaplicación, lo que evita, al menos, cinco inyecciones diarias y días de visita y seguimiento sérico.^{8,9,10} La dosis actualmente disponible de este fármaco es de 100 y 150 µg, y se indica según el peso de la paciente: menor o mayor de 60 kg, respectivamente.¹¹⁻¹⁵

Este fármaco está disponible desde febrero de 2014 y puede adquirirse en México con el nombre comercial de Lyrixtim® (MSD). El objetivo de este estudio es comparar el efecto de la corifoliotropina alfa en pacientes con un ciclo fallido de FIV-ICSI *versus* un protocolo hormonal tradicional (FSHr/menotropinas (HMG)).

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo, tipo cohorte, al que incluyeron pacientes aptas para el segundo ciclo de reproducción asistida. El

estudio se efectuó en pacientes atendidas en un centro de reproducción asistida de la Ciudad de México entre marzo de 2014 y marzo de 2015. El ensayo lo aprobó el comité institucional y las parejas firmaron carta de consentimiento informado. Los criterios de inclusión fueron: 1) pacientes con al menos un ciclo fallido de FIV-ICSI y que hubieran recibido, al menos, 150 U/día de FSHr (Gonal F®; Merck) más 150 U/día de HMG (Merapur®; Ferring), protocolo fijo con antagonista de la GnRH (Cetrotide®; Merck) y HGCr (Ovidrel®; Merck) 36 horas antes de la captura ovular. 2) Que no hubieran sido tratadas previamente con corifoliotropina. 3) Contar con el mismo proveedor de esperma: esposo o donante.

Los criterios de exclusión: 1) pacientes con ovario poliquístico. 2) pacientes que hubieran utilizado previamente corifoliotropina.

Plan de tratamiento

De acuerdo con el peso corporal de la mujer y cuantificación de estradiol basal (toma en el primero o segundo día de sangrado menstrual) de ≤ 80 pg/mL y progesterona (P4) ≤ 1 ng/mL, las pacientes recibieron 100 o 150 µg de corifoliotropina alfa (Lyrixtim®; MSD). Después de 5 días postaplicación del medicamento se efectuó una toma de estradiol sérico y un ultrasonido transvaginal y se inició la aplicación de 0.25 mg de cetorelix y 150 U diarias de FSHr. Dos días después se efectuaron los mismos estudios y si se encontraba al menos un folículo > 18 mm se procedía a la aplicación de 0.25 mg de HGCr. Si no se observaba un folículo (s) con estas características las pacientes se reevaluaban diariamente hasta cumplir este criterio. Trascorridas 36 horas de la aplicación de la HGCr se realizaba la aspiración folicular.

Los ovocitos capturados se denudaban dos horas después y a los que estuvieran en metafase II (MII) se les realizaba ICSI. Se revisó si hubo

fertilización 18 horas después y los embriones se secuenciaban hasta el tercer día y se transferían al útero de la paciente si era lo indicado.

Posterior a la transferencia embrionaria las pacientes recibieron 600 mg/día de progesterona intravaginal. Los pasos descritos, a excepción de la aplicación de la corifolitropina, se realizaron de la misma forma durante el ciclo de FIV-ICSI previo.

Para el análisis estadístico, las variables continuas se compararon mediante t de Student o U de Mann Whitney según el caso y se consideró nivel con significación estadística al valor inferior a .05.

RESULTADOS

Las características demográficas de las 25 pacientes estudiadas fueron: edad promedio 33.9 años \pm 4.9, peso 59.8 kg \pm 8.2 y talla 163 cm \pm 5.4. La cuantificación sérica de estradiol y progesterona (perfil hormonal basal) durante la estimulación ovárica no mostró diferencias significativas con el esquema tradicional de estimulación y el esquema con corifolitropina alfa. Para el día séptimo de estimulación ovárica tampoco hubo diferencias en estos parámetros; sin embargo, el estradiol sérico para el día del disparo sí mostró diferencias significativas $p < 0.05$ (1972 pg/mL \pm 1152 vs 1107 pg/mL \pm 775), no así la progesterona sérica que fue de 2 ng/mL \pm 0.84 vs 2 ng/mL \pm 0.83, respectivamente.

La administración de hormona gonadotropina coriónica humana para realizar el disparo folicular se realizó, en promedio, a los 11 días en el ciclo con un protocolo tradicional y en un promedio de 10.4 días en el ciclo con corifolitropina alfa; de igual forma, no hubo diferencias en el grosor del eco endometrial en uno y otro grupo. Cuadro 1

Cuadro 1. Parámetros durante el periodo de estimulación ovárica

Comportamiento durante la estimulación ovárica	Ciclo con protocolo tradicional	Ciclo con corifolitropina alfa
Día de aplicación de HCGr	11.1 (0.8)	10.4 (0.5)
Dosis total de FSHr (Unidades)	2023 (712)	636 (307)
Estradiol basal pg/mL	30.4 (11.4)	28.9 (12.4)
Concentración de estradiol en el día 7 del ciclo (pg/mL)	521(327)	511 (342)
Pico máximo de estradiol	1972 (1152)	1107 (775)
Progesterona basal (ng/mL)	1 (0.53)	1.1 (0.65)
Pico máximo de progesterona (ng/mL)	2 (0.84)	2 (0.83)
Eco endometrial pico (mm)	9.24 (1.5)	9.48 (1.5)

Los resultados del laboratorio de embriología fueron: en el ciclo de estimulación tradicional se capturaron, en promedio, 7.1 ± 4.5 ovocitos y en el ciclo con corifolitropina alfa 5.9 ± 4.9 ovocitos. El porcentaje de ovocitos maduros (ovocitos en metafase II) fue de $53.3\% \pm 25.5$ vs $79.8\% \pm 24.8$, respectivamente. En ambos ciclos de estimulación ovárica no hubo diferencias en la morfología espermática y el promedio de formas normales fue de 6%.

Por lo que se refiere a la fertilización el porcentaje fue de $60.6\% \pm 37.9$ en el primer ciclo *versus* $79.8\% \pm 24.8$ en el segundo ciclo. El desarrollo embrionario se evaluó al segundo y tercer días sin encontrar diferencias entre ambos tratamientos; los resultados se muestran en el Cuadro 2. En ambos ciclos el promedio de embriones transferidos fue de 2 en día 3 del desarrollo embrionario.

En el primer ciclo se canceló la transferencia embrionaria a seis pacientes debido a desarrollo ovocitario o embrionario deficiente. Del resto de las pacientes solo una resultó en embarazo, que concluyó con aborto a las ocho semanas de gestación, esta misma paciente en el segundo ciclo con corifolitropina alfa no se embarazó.

**Cuadro 2.** Resultados del laboratorio de embriología

Características del laboratorio de embriología	Ciclo con protocolo tradicional	Ciclo con corifolitropina alfa
Número de óvulos capturados	7.1 (4.5)	5.9 (4.9)
Ovocitos en metafase II (%)	53.3 (25.5)	63.1 (32.3)
Fertilización (%)	60.6 (37.9)	79.8 (24.8)
Morfología espermática normal (criterios de Kruger) (%)	6.2 (3.2)	6.3 (3.3)
Número de blastómeros en el día 2	3.1 (1.1)	3.4 (1)
Número de blastómeros en el día 3	5.6 (1.4)	6.6 (1.4)
Número de embriones transferidos	2.1 (1.1)	2.1 (0.67)
Día de transferencia embrionaria	3.1 (0.75)	3.1 (0.71)

En el ciclo con corifolitropina alfa, a cuatro pacientes se les canceló la transferencia embrionaria debido a desarrollo ovocitario o embrionario deficiente; diez pacientes tuvieron un embarazo clínico y, de éstas, uno resultó en aborto y otro en ectópico. De seis de las pacientes se obtuvieron siete recién nacidos vivos a término y dos pacientes aún se encuentran en el tercer trimestre de embarazo. El resto de las pacientes (11) tuvo prueba de embarazo negativa.

DISCUSIÓN

Se compararon los resultados reproductivos de la misma paciente utilizando dos esquemas distintos de estimulación ovárica. La pareja infértil que no logra el embarazo en el primer ciclo de fertilización *in vitro* o cuyos resultados en el desarrollo ovocitario y embrionario son deficientes, supone un reto para el especialista en reproducción, que hoy día está obligado a ofrecer nuevas y mejores alternativas que ayuden a un resultado reproductivo exitoso.

En este estudio se comparó la aplicación de un esquema con corifolitropina alfa. El primer na-

cimiento exitoso mediante estimulación ovárica con este medicamento se reportó en 2003,^{16,17} y este fármaco ha demostrado ser eficaz y seguro en la reproducción asistida.^{9,18,19} En México este fármaco se encuentra disponible para uso clínico como parte de los esquemas de estimulación de la ovulación, aunque su posología es bastante distinta a la de los esquemas tradicionales de aplicación diaria,¹⁰ por lo que en nuestro país no existe suficiente experiencia con su indicación, de modo tal que nuestros resultados los comparamos con los de la bibliografía internacional.

Desde los inicios de su indicación clínica se describió que las pacientes tratadas con corifolitropina alfa requerían menos días de estimulación ovárica,¹⁸ cuando nuestras pacientes recibieron corifolitropina alfa, en promedio, solo requirieron un día menos de estimulación ovárica. Algunos estudios describen mayor incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica controlada con corifolitropina alfa;²⁰ en nuestro estudio no nos enfrentamos a este problema porque contábamos con la experiencia de un ciclo previo de estimulación ovárica en la misma paciente, además de no ser un medicamento con indicación a pacientes con riesgo de hiper-respuesta a la estimulación ovárica.

Por lo que se refiere a la estimulación ovárica y en coincidencia con la bibliografía, las pacientes recibieron menor dosis de FSHr en el ciclo con corifolitropina alfa.²¹ De igual forma, las concentraciones de estradiol sérico pico resultaron menores en el segundo ciclo de estimulación. En la actualidad se sabe que a pesar de ello y de acuerdo con la bibliografía estas concentraciones séricas menores de estradiol no afectaron de forma negativa el desarrollo endometrial ni el desenlace reproductivo. Las tasas de ovocitos maduros, fertilización y desarrollo embrionario no tuvieron una repercusión negativa con la prescripción de este nuevo medicamento y en el primer ciclo de estimulación ovárica con un

protocolo tradicional y a pesar de contar con concentraciones séricas de estradiol superiores, los resultados no fueron nada favorables.

Está descrita mayor tasa de ciclos cancelados en las pacientes tratadas con corifolitropina alfa; las causas de cancelación son el riesgo de hiper-estimulación ovárica o la baja respuesta de la paciente. Por lo que se refiere al primer desenlace no hubo cancelación y la cancelación de transferencia embrionaria fue similar a la del esquema tradicional.²¹ En ambos ciclos la tasa de cancelación resultó elevada (60 y 40%) porque las pacientes incluidas tenían mal pronóstico reproductivo.

En lo que concierne al devenir de los recién nacidos en donde se indicó este fármaco aún son pocos los reportados en la bibliografía internacional. En 2012 se reportaron los resultados de 424 recién nacidos mediante la estimulación ovárica con corifolitropina alfa con tasa de malformaciones de 16.3% *versus* 17% sin la indicación de este fármaco.²² En este trabajo se reporta el nacimiento de siete recién nacidos vivos, sin que ninguno de ellos tuviera malformaciones aparentes. Será importante continuar el seguimiento de estos niños, para determinar si es comparable con el de nacidos de ciclos de ovulación espontánea.

CONCLUSIÓN

Este es el primer estudio mexicano que evalúa la indicación de corifolitropina alfa y compara los resultados con un esquema tradicional de estimulación ovárica. También es el primero que reporta recién nacidos concebidos mediante estimulación con este nuevo fármaco para estimulación ovárica. Se concluye que la corifolitropina alfa representa un esquema de estimulación ovárica más amigable y quizá con menor costo económico para la paciente, sin resultados inferiores a los observados con un esquema de estimulación ovárica tradicional. Es

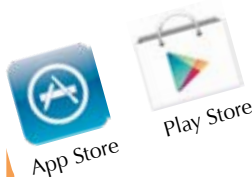
menester insistir en la cautela al momento de la elección de la paciente apta para este esquema de estimulación porque la bibliografía advierte el mayor riesgo de hiper-estimulación ovárica. Se observó una tasa superior de embarazo cuando se indicó corifolitropina alfa; sin embargo, hay que considerar que se trató de un segundo ciclo de fertilización *in vitro*.

REFERENCIAS

1. The ESRHE Capri workshop group. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in 2006: evidence and evolution. *Human Reprod Update* 2007; 13:515-126.
2. Bosch E, Ezcurra D. Individualized controlled ovarian stimulation (iCOS): maximizing success rates for assisted reproductive technology patients. *Reprod Biol Endocrinol* 2011; 9: 82.
3. Ferraretti A and Gianaroli L. The Bologna criteria for the definition of poor ovarian responders: is there a need for revision? *Hum Reprod* 2014; 29:1842-1845.
4. Ferraretti AP, Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE consensus on the definition of poor ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Human Reprod* 2011; 27:1616-1624.
5. Fares FA, Suganuma N, Nishimori K, LaPolt PS, Hsueh AJ, Boime I. Design of a long acting follitropin agonist by fusing the C-terminal sequence of the chorionic gonadotropin beta subunit to the follitropin beta subunit. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:4304-4308.
6. Duijkers IJ, Klipping C, Boerrigter PJ, Machielsen CSM, De Bie JJ, Voortman G. 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; 17:1 987-1993.
7. Fauser BCJM, Mannaerts BMJL, Devroye P, Leader A, Biome I, Baird DT. 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.
8. De Greef R, Struijs M, de Haan A, Marintcheva-Petrova M, Mannaerts B. Dose selection of Org 36286 (corifollitropin alfa) using pharmacokinetic and dynamic modeling and simulation. *Hum Reprod*. 2007; 22(suppl 1): i39.
9. Norman R, Zegers F, Salle B, Elbers J, Heijnen E, Marintcheva M, Mannaerts B. Repeated ovarian stimulation with corifollitropin alfa in patients in a GnRH antagonist protocol: no concern for immunogenicity. *Human Reprod* 2011; 26:2200-2208.
10. Devroye P, Boostanfar R, Koper NP, et al: on behalf of the Engage Investigators. A double-blind, non-inferiority 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.
11. Hillensjo T on behalf of The ELONVA Ensure Study Group. A comparison of ELONVA versus daily recombinant FSH (Puregon®) in a GnRH antagonist protocol for controlled ovarian stimulation in women weighing 60 kg or less. Presented at the 25th Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology; June 28-July 1, 2009; Amsterdam, The Netherlands.
 12. Fatemi HM, Oberyé J, Popovic-Todorovic B, Witjes H, Mannaerts B. First results with ELONVA in a long GnRH agonist protocol. (ESHRE Oral Presentation O-283) *Hum Reprod* 2009; 24(suppl 1): i114.
 13. Bouloux PM, Handelsman DJ, Jockenhövel F, et al. First human exposure to FSH-CTP in hypogonadotrophic hypogonadal males. *Hum Reprod* 2001; 16:1592-1597.
 14. The Corifollitropin alfa Dose-finding Study Group. A randomized dose-response trial of a single injection of corifollitropin alfa to sustain multifollicular growth during controlled ovarian stimulation. *Hum Reprod* 2008; 23:2484-2492.
 15. Balen AH, Mulders AG, Fauser BC, et al. Pharmacodynamics of a single low dose of long-acting recombinant follicle-stimulating 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.
 16. Beckers NG, Macklon NS, Devroey P, Platteau P, Boerrigter PJ, Fauser BC. First live birth after ovarian stimulation using a chimeric long-acting human recombinant follicle-stimulating hormone (FSH) agonist (recFSH-CTP) for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2003; 79:621-623.
 17. Devroey P, Fauser BC, Platteau P, Beckers NG, Dhont M, Mannaerts BM. Induction of multiple follicular development by a single dose of long-acting recombinant follicle-stimulating hormone (FSH-CTP, corifollitropin alfa) for controlled ovarian stimulation before in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2062-2070.
 18. C. Blockeel, N.P. Polyzos, L. Derksen, M. De Brucker, V. Vloeberghs, A. van de Vijver, M. De Vos, and H. Tournaye. Administration of corifollitropin alfa on Day 2 versus Day 4 of the cycle in a GnRH antagonist protocol: A randomized controlled pilot study. *Hum Reprod* 2014; 29: 1500-1507.
 19. Verbost P, Sloot W, Rose U, Leeuw R, Hanssen R, Verheijden G. Pharmacologic profiling of corifollitropin alfa, the first developed sustained follicle stimulant. *European J Pharmacol* 2011; 651:227-233.
 20. Mahmoud Youssef MA1, van Wely M, Aboulfoutouh I, El-Khyat W, van der Veen F, Al-Inany H. Is there a place for corifollitropin alfa in IVF/ICSI cycles? A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2012; 97:876-885.
 21. Polyzos NP1, Devos M, Humaidan P, Stoop D, Ortega-Hrepich C, Devroey P, Tournaye H. Corifollitropin alfa followed by rFSH in a GnRH antagonist protocol for poor ovarian responder patients: an observational pilot study. *Fertil Steril* 2013; 99:422-427.
 22. Bonduelle M, Mannaerts B, Leader A, Bergh C, Passier D, Devroey P. Prospective follow-up of 838 fetuses conceived after ovarian stimulation with corifollitropin alfa: comparative and overall neonatal outcome. *Hum Reprod* 2012; 27:2177-2185.



AVISO A LOS LECTORES FEDERADOS

La aplicación de la revista GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO puede descargarse de manera gratuita en las tiendas Play Store como Ginecol Obstet Mex y App Store como FEMECOG.

Esta es otra opción de fácil acceso al acervo histórico y al presente de la revista.