

17. Sistemática y metodología en FIV

INTRODUCCIÓN

Toda paciente que se incorpore a un programa de fecundación *in vitro* deberá haber pasado por un estudio exhaustivo de fertilidad que permita ajustar la indicación de la técnica (ya comentado en apartados previos), un despistaje de enfermedades infecciosas que podrían repercutir en la futura gestación y un consentimiento informado que deberá firmar tras comprensión del procedimiento al que va a someterse.

Tras estos preámbulos, se procederá a una serie de pasos sucesivos que se comentan en los siguientes capítulos, intentando seguir un orden cronológico.

ESTIMULACIÓN DE LA OVULACIÓN

La tendencia actual a la hora de plantear una fecundación *in vitro* es la inducción de una ovulación múltiple controlada. A pesar de ello, la FIV aprovechando un ciclo natural de la paciente ha sido ampliamente descrita, por lo que junto a una revisión de los diferentes tipos de fármacos y pautas usadas para la inducción de ovulación en FIV, se considera oportuno incluir esta opción terapéutica.

Ciclo natural

Una revisión bibliográfica sobre el uso de ciclo natural en FIV incluyó 1.800 ciclos, 819 embriones transferidos y 129 gestaciones clínicas. Se describió una tasa de transferencia embrionaria por ciclo del 45,5%, tasa de gestación clínica por ciclo del 7,2% y tasa de cancelación del 29%. Este tipo de ciclo evita el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) y el riesgo de gestación múltiple es mínimo cuando se transfiere un embrión⁽¹⁾. Algunos autores sugieren ciclo natural en pacientes bajas respondedoras con múltiples fallos de inducción con gonadotropinas. Se comentará posteriormente en otro apartado.

El ciclo natural tiene una tasa de embarazo clínico baja, pero evita el síndrome de hiperestimulación ovárica y la gestación múltiple.

B

Clomifeno

El clomifeno es una molécula que induce la liberación de gonadotropinas endógenas mediante la ocupación de los receptores de estrógenos en el hipotálamo. De esta manera rompe el círculo fisiológico de *feedback* hipotálamo-hipofisario y se produce un desarrollo folicular múltiple en ambos ovarios. Los efectos secundarios más frecuentemente descritos tras la administración de clomifeno son: sofocos, molestias abdominales y cambios en el estado de ánimo.

Estudios randomizados y controlados, donde se compara al clomifeno con ciclo natural en FIV, demostraron una tasa de gestación más alta (18% con clomifeno comparado con 4% en ciclo natural; RR 5,14, CI 95% 1,81-14,55), así como tasas de cancelación más bajas⁽²⁾.

La inducción de la ovulación con clomifeno tiene una tasa de embarazo clínico superior al ciclo natural, con tasa de cancelación más baja.

B

Gonadotropinas

Son los fármacos más usados para la inducción del desarrollo folicular múltiple que se requiere en todo proceso de FIV. Las gonadotropinas más usadas actualmente son la *Human menopausal gonadotrophin* (HMG) y *Follicle-stimulating hormone* (FSH) recombinante (FSHr) o urinaria (FSHu).

Las gonadotropinas incrementan la tasa de gestación clínica comparada con el ciclo natural y con clomifeno en ciclos de FIV⁽³⁾. Pero lo que no queda tan claro es cual de ellas pueda presentar mejores resultados, y en qué casos y combinaciones se debería indicar su uso.

HMG versus FSH

La revisión de la literatura existente muestra datos algo contradictorios. En tres metaanálisis publicados entre 1995 y 2000 que incluyen 21 estudios randomizados y controlados, comparando HMG versus FSH, las conclusiones se inclinaban por una mayor tasa de embarazo clínico por ciclo con el uso de FSH (OR 1,71, 95% CI 1,12-2,62)⁽⁴⁻⁷⁾.

Desde 2003 hemos revisado dos metaanálisis. Uno de ellos incluye 6 estudios randomizados y concluye que el uso de HMG resulta en una mayor tasa de gestación por ciclo (RR 1,22, 95% CI 1,03-1,44). No se observan diferencias entre la tasa de SHO, tasa de aborto o de embarazo múltiple⁽⁸⁾. El segundo incluye 8 estudios randomizados controlados, se observa una significación límite en tasa de gestación por ciclo a favor de la HMG (OR 1,28; 95% CI 1,00-1,64) y concluye que se requieren más estudios para confirmar la tendencia observada⁽⁹⁾.

La tasa de embarazo clínico con FSH es superior a la conseguida con HMG si valoramos los metaanálisis publicados entre 1995 y 2000, aunque dos metaanálisis publicados a partir de 2003 no observan diferencias significativas.

FSH recombinante *versus* FSH urinaria

Se han revisado tres metaanálisis que incluyen 20 ERC, en ellos se compara FSH urinaria purificada y altamente purificada con FSH recombinante. Se observaron algunas diferencias en cuanto a criterios de inclusión y exclusión entre los diferentes estudios; en todos ellos se concluye que no se encuentran diferencias significativas en cuanto a número de ovocitos obtenidos, número y calidad embrionaria, y tasa de gestación por ciclo entre FSH recombinante y FSH urinaria^(6,10,11).

Las gonadotropinas de origen recombinante son tan eficaces como las de origen urinario (no muestran diferencias significativas en el número y/o calidad de los ovocitos y embriones obtenidos ni en la tasa de implantación), aunque se recomienda el uso de las recombinantes por su alta pureza, homogeneidad entre lotes y su trazabilidad.

RSAA

Análogos de la GnRH

Los análogos de la GnRH son unos de los fármacos más usados en los protocolos de estimulación ovárica para fecundación *in vitro* por su acción inhibitoria sobre el pico endógeno de LH. Los protocolos más extensamente utilizados son:

- Largos: el fármaco se inicia en fase folicular precoz o lútea del ciclo previo con la finalidad de inducir la desensibilización hipofisaria entre los 8 a 21 días posteriores, y por tanto evitar la luteinización precoz folicular durante la estimulación con gonadotropinas.
- Cortos o ultracortos: en los que el análogo de la GnRH se inicia precozmente en el ciclo de estimulación con gonadotropinas con un esperado doble efecto: el primero, aprovechando el efecto inicial de los análogos de la GnRH de liberación de gonadotropinas endógenas y por tanto contribuyendo al reclutamiento folicular, y el segundo, un efecto tardío al evitar la luteinización folicular precoz. Sobre ellos se han establecido múltiples variaciones en dosificación y tiempo del ciclo, pero siguen un patrón común.

Ya en 1992 un metaanálisis que incluía 17 estudios randomizados, demostró que el uso de análogos de la GnRH incrementaba la tasa de gestación por ciclo (OR 1,80, 95% CI 1,33 a 2,44) y disminuía la tasa de cancelación (OR 0,33, 95% CI 0,25 a 0,44) cuando lo comparaban con ciclos donde no se usó dicho fármaco. No observaron diferencias en la tasa de gestación múltiple ni en la tasa de aborto⁽¹²⁾.

El uso de análogos de la GnRH incrementa la tasa de gestación por ciclo y disminuye la tasa de cancelación en relación con los ciclos en los que no se usan análogos de la GnRH.

A

Una revisión sistemática de 26 estudios randomizados, en el año 2000, demostró una mayor tasa de embarazo clínico por ciclo con los protocolos largos de agonista de la GnRH, en comparación con los protocolos cortos y ultracortos tanto conjuntamente (OR general 1,32; 95% CI 1,10 -1,57), como por separado (ciclo largo *versus* corto OR 1,27; 95% CI 1,04-1,56) (ciclo largo *versus* ultracorto, OR 1,47; 95% CI 1,02 -2,12)⁽¹³⁾.

Se ha demostrado una mayor tasa de embarazo clínico por ciclo con los protocolos largos de agonista de la GnRH en comparación con los protocolos cortos y ultracortos, tanto conjuntamente como por separado.

A

En la práctica clínica se utilizan dos tipos de análogos de la GnRH en los ciclos largos: los diarios, de vida media corta, (buserelina, triptorelina y nafarelina, que se aplica inhalada) y los depot, de vida media más larga (triptorelina, leuprorelina y goserelina).

En un análisis de seis estudios randomizados no se observaron diferencias entre los análogos de la GnRH depot y diarios en cuanto a tasa de gestación por ciclo (OR 0,95, 95% CI 0,65-1,37), tasa de recién nacidos en casa por ciclo (OR 0,85, 95% CI 0,54-1,36), porcentaje de abortos (OR 1,17, 95% CI 0,43-3,15) y tasa de SHO (OR 0,72, 95% CI 0,14-3,74). Las únicas diferencias observadas fueron que en las formas depot hay un mayor requerimiento de gonadotropinas durante la estimulación ovárica y una mayor duración del ciclo⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

En nueve estudios randomizados comparando nafarelina intranasal con otros análogos subcutáneos, no se observaron diferencias significativas en cuanto a tasa de embarazo por transferencia (OR 0,93, 95% CI 0,57-1,51) y en cuanto a tasa de cancelación (OR 0,88, 95% CI 0,44-1,79)⁽¹⁷⁾.

Cuando se compara nafarelina intranasal con otros análogos subcutáneos, no se observan diferencias significativas en cuanto a tasa de embarazo por transferencia ni a tasa de cancelación.

A

Antagonistas de la GnRH

Los antagonistas de la GnRH son moléculas que producen un efecto inmediato y directo de supresión hipofisaria. Los más usados son la cetorelina y la ganirelina. Las ventajas iniciales son:

- Comodidad: dado que clásicamente se inicia su administración, ya sea en dosis única como diaria, hacia el final de la estimulación ovárica, cuando los folículos más grandes han llegado a 14 mm o el estradiol ha superado los 400-600 pg/dl.
- Efecto inmediato.

Seis estudios randomizados^(18,19), en los que se comparaban ciclos con antagonista de la GnRH *versus* ciclo largo con análogos de la GnRH mostraron menor tasa de gestación clínica en el grupo con antagonista de la GnRH (OR 0,79, 95% IC 0,63 -0,99)⁽¹⁸⁾. No se encontraron diferencias significativas en la tasa de gestaciones múltiples (OR 0,74, 95% IC 0,48-1,16), tasa de aborto (OR 1,03, 95% IC 0,52-2,04), porcentaje de ciclos cancelados (OR 0,88, 95% IC 0,56-1,40) e incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica (OR 0,79, 95% IC 0,22-1,18). Ambos tratamientos fueron igual de eficaces en la prevención del pico de LH precoz.

El empleo de agonistas de la GnRH en la frenación hipofisaria para FIV-ICSI se asocia con unas tasas de embarazo clínico más altas que el uso de antagonistas.	A
Cuando se comparan agonistas con antagonistas de la GnRH, no se encuentran diferencias significativas en la tasa de gestaciones múltiples, tasa de aborto, porcentaje de ciclos cancelados e incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica. Ambos tratamientos fueron igual de eficaces en la prevención del pico de LH precoz.	A

Diversos estudios posteriores comparando ciclos de estimulación ovárica con FSH recombinante y antagonista de la GnRH *versus* agonista de la GnRH, no han encontrado diferencias significativas en las tasas de gestación por ciclo entre los dos grupos⁽²⁰⁾ (OR 0,91, 95% IC 0,39-2,14), ni en las tasas de gestación clínica por ciclo (OR 3,24, 95% IC 0,69-15,2)⁽²¹⁾.

Faltan estudios randomizados evaluando también el grado de satisfacción de la paciente en ciclos con antagonistas de la GnRH, dada la menor duración del ciclo y menor número de dosis administradas. Este podría ser un argumento más a la hora de decidir el protocolo a realizar en cada caso individualizado.

MONITORIZACIÓN DE LA ESTIMULACIÓN OVÁRICA

La monitorización de la estimulación ovárica tiene como finalidad la optimización del ciclo para mejor coordinación de la maduración folicular final y conseguir un buen número de

ovocitos, y también la detección precoz y prevención del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO).

En un ciclo largo con agonistas de la GnRH se suelen realizar al menos tres controles ecográficos: control de frenado en día 3º previo al comienzo de la estimulación con gonadotropinas, en día 7º a 9º para control del desarrollo folicular, y en día 11º a 14º para ajustar el momento de administración de la hCG. Estos controles se acompañan de determinaciones séricas de estradiol para completar la información obtenida por ecografía y evitar el riesgo de SHO, ya que la aparición y severidad de éste, se ha correlacionado con dichos niveles séricos⁽²²⁾.

Es indispensable la realización sistemática de controles ecográficos seriados durante la hiperestimulación ovárica controlada para FIV-ICSI.	C
--	----------

Se han revisado tres estudios, dos de ellos estudios randomizados y controlados, en los que se comparó la monitorización del ciclo con controles ecográficos exclusivamente, *versus* controles ecográficos más determinaciones hormonales en pacientes normorrespondedoras, tratadas con ciclo largo de agonista de la GnRH y gonadotropinas. En ninguno de ellos se encontraron diferencias significativas comparando tasas de gestación e índice de SHO⁽²³⁻²⁵⁾.

La medición de niveles de estradiol, en pacientes normorrespondedoras durante la estimulación ovárica en ciclos de FIV no es imprescindible.	A
En grupos determinados de pacientes como las hiperrespondedoras o con baja reserva ovárica, las determinaciones de estradiol podrían añadir información de utilidad.	C

MADURACIÓN FOLICULAR CON HCG

La molécula de HCG se usa como tratamiento estandarizado para imitar el pico de LH e inducir la maduración folicular requerida para la recogida de ovocitos. Esta acción es debida a la similitud estructural de ambas moléculas que hacen que la HCG pueda actuar sobre los receptores periféricos de LH.

En el año 2000, se publicó un estudio randomizado que comparaba el uso de HCG recombinante con la HCG urinaria en cuanto a número de ovocitos reclutados, tasa de “niño

sano en casa” e incidencia de SHO, sin encontrar diferencias en ninguno de los parámetros estudiados⁽²⁶⁾.

Otro estudio randomizado comparó 250 mg de HCG recombinante, 500 mg de HCG recombinante y HCG urinaria (10.000 U.I.). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a tasa de gestación clínica (35%, 36% y 35,9%), nacimientos de niños sanos (87,9%, 84,4% y 84,8%) o índice de SHO (3,25%, 9% y 3,1%)⁽²⁷⁾.

En los estudios analizados no se encontraron diferencias significativas utilizando HCG urinaria *vs* recombinante en tasas de embarazo o riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica, aunque se recomienda el uso de las recombinantes por su alta pureza, homogeneidad entre lotes y su trazabilidad.

A

PUNCIÓN FOLICULAR

De forma casi universal, en todos los Centros de Reproducción Asistida, se ha adoptado la punción folicular transvaginal mediante guía ecográfica, como método más eficaz y seguro para la obtención de ovocitos en ciclos de FIV.

También está aceptado que este procedimiento es doloroso e incómodo. Para aliviar dicho dolor se debe escoger una técnica que a la vez sea efectiva, segura para la paciente y lo menos tóxica para el ovocito, de tal manera que no impida el desarrollo embrionario posterior.

De las muchas posibilidades anestésicas y analgésicas, métodos como la anestesia peridural serían teóricamente ideales, ya que no se produce un paso significativo de los fármacos a nivel sistémico, y por tanto no interferiría en el desarrollo embrionario; sin embargo, es una técnica que requiere médicos más experimentados y además es más invasiva para la paciente. Técnicas como la sedación o anestesia general tienen como ventaja la sencillez de administración, y como desventaja el probado paso del fármaco a nivel de líquido folicular, con su potencial poder tóxico⁽²⁸⁾.

Un estudio randomizado y controlado encontró una mayor puntuación en la escala del dolor usando sedación con midazolam o ketamina, comparados con anestesia general con fentanilo o propofol. A pesar de ello, no hubo diferencias en el grado de satisfacción ni en las tasas de embarazo⁽²⁹⁾.

Otro estudio randomizado comparando sedación con midazolam o remifentanil, con anestesia con propofol o fentanyl, encontró resultados similares, excepto que el nivel de satisfacción de las pacientes fue significativamente más alto en el segundo grupo⁽³⁰⁾.

Al comparar anestesia peridural con sedación, el alivio del dolor fue más efectivo pero no hubo diferencias en la tasa de gestación observada en los dos grupos⁽³¹⁾.

El uso de óxido nitroso usado en anestesia general en un estudio controlado pero no randomizado, presentó una menor tasa de gestación clínica comparado con anestesia local⁽³²⁾.

Una técnica que inicialmente se realizaba era el lavado folicular durante la punción, con la intención de obtener un mayor número de oocitos que los obtenidos por aspiración sola.

En tres estudios randomizados y controlados se comparó la aspiración simple con aguja de una vía con el lavado folicular con aguja de doble vía. Los tres fueron realizados en pacientes con más de tres folículos maduros, y no encontraron diferencias significativas en cuanto a número de ovocitos recogidos ni en la tasa clínica de embarazo. Sí se observaron diferencias en cuanto a mayor tiempo requerido por el procedimiento y más dosis de anestésico gastadas en el grupo de lavado folicular⁽³³⁻³⁵⁾.

Aunque no hay estudios al respecto, el lavado folicular podría tener valor en pacientes con menos de tres folículos maduros.

En la punción folicular se debe ofrecer a la paciente una técnica de analgesia efectiva, regional o general con fármacos testados.	RSAA
La sedación intravenosa con control de constantes y monitorización por un especialista es la opción más confortable para la paciente y para el equipo médico.	RSAA
La anestesia paracervical ayudada con pequeñas dosis de sedación intravenosa es una buena opción para los centros que no dispongan de anestesista.	RSAA
En pacientes con más de 3 folículos maduros, no está indicado el lavado folicular sistemático durante la punción.	B

TRANSFERENCIA EMBRIONARIA

La transferencia embrionaria es uno de los pasos más controvertidos, conflictivos y delicados del ciclo de FIV. Por tanto, son numerosos los autores que se han centrado en intentar definir una metodología lo más adecuada posible.

La técnica que se ha extendido más en todos los centros de reproducción asistida es la transferencia embrionaria intrauterina a través de canal cervical.

El tipo de catéter usado en la transferencia puede influir en la tasa de gestación⁽³⁶⁾. Es difícil unificar criterios dada la amplia variedad de catéteres de transferencia embrionaria que hay en el mercado. Pero algunos estudios tanto randomizados como no, apuntan hacia la posibilidad de que algún tipo de catéter blando podría ser más efectivo que otros tipos, en casos estándar⁽³⁷⁻³⁹⁾.

Respecto al grosor y las características del endometrio valorados por ecografía el día de administración de la HCG, existe una gran controversia sobre el resultado de un ciclo de FIV. Una serie de estudios observacionales llegaron a conclusiones similares en cuanto a la media de grosor endometrial, límite que podría condicionar la implantación; éste oscila entre 8,6 y 12 mm. En estos estudios no se ha descrito ningún caso de gestación con un grosor endometrial inferior a 5 mm⁽⁴⁰⁾. Este podría ser un criterio para criopreservar los embriones y posponer la transferencia para un ciclo con terapia hormonal para la estimulación endometrial. Aun así, hay otro estudio que concluye que el grosor endometrial reducido sólo tendría un papel marginal en la implantación⁽⁴¹⁾. Un grosor endometrial mayor de 14 mm también se relacionó en otro estudio descriptivo con una menor tasa de gestación⁽⁴²⁾. En cuanto a otras características del endometrio, como su volumen en ecografía 3D, no se correlacionó claramente con la tasa de embarazo^(43,44).

La necesidad de guía ecográfica durante la transferencia embrionaria, debido a que es una técnica que complica ligeramente el procedimiento, ha suscitado la aparición de diversos estudios randomizados⁽⁴⁵⁻⁴⁸⁾ y no randomizados⁽⁴⁹⁻⁵⁰⁾ para evaluar su conveniencia. Un metaanálisis que analiza 4 ERC que incluyen en total 2.051 transferencias embrionarias, encontró un aumento significativo de la tasa de embarazo con la realización de transferencia ecoguiada (OR 1,42, 95% IC 1,17-1,73).

La transferencia ecoguiada aumenta las tasas de embarazo.

A

Otro motivo de controversia es en qué día de desarrollo se deberían transferir los embriones: en día 2/3, o fase de blastómero *versus* 5/6, o fase de blastocisto. Un metaanálisis que incluye 5 ERC⁽⁵¹⁻⁵⁵⁾ concluyó que la tasa de gestación por ovocito recogido no presenta diferencias significativas entre los dos grupos (OR 0,92, 95% IC 0,64-1,32), pero la tasa de gestación y de niños nacidos por transferencia fueron mayores en el grupo de día 5/6 (OR 1,41, 95% IC 1,0-1,98). El autor se plantea si este último resul-

tado no está sesgado a costa de las pacientes que no llegaron a la transferencia en el grupo de blastocisto).

Respecto al reposo en cama posterior a la transferencia (tema siempre planteado por las pacientes ante dicho procedimiento) los resultados de un estudio randomizado y controlado con 182 pacientes, que se dividieron en dos grupos: uno que hacía reposo en cama durante los 20 minutos posteriores y otro que hacía 24 horas, no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a tasa de embarazo, tasa de aborto y tasa de gestación múltiple⁽⁵⁶⁾.

La transferencia embrionaria en pacientes con endometriosis de grosor inferior a 5 mm puede asociarse a una menor probabilidad de embarazo.	B
No parece haber diferencias entre la transferencia en día 2/3 <i>versus</i> día 5/6 en cuanto a tasa de gestación, aunque se precisan más estudios para corroborar dicho argumento.	A

SOPORTE FARMACOLÓGICO EN FASE LÚTEA

En los primeros estudios randomizados realizados, analizando ciclos de FIV o GIFT en los que no se usaba desensibilización hipofisaria con análogos de la GnRH, no se observaron diferencias significativas en los resultados obtenidos con o sin soporte farmacológico en fase lútea⁽⁵⁷⁾. Posteriormente, con el uso extendido de los análogos de la GnRH, empezaron a cambiar los criterios.

El soporte farmacológico en fase lútea se basa en la administración de dos fármacos principalmente: la HCG intramuscular, o la progesterona bien por vía oral, vaginal o intramuscular. Éstos se administran de forma secuencial o diaria desde el día de la punción folicular o poco después. La administración de estrógenos junto al tratamiento ya mencionado se sugiere en algunos estudios.

Se han revisado dos metaanálisis sobre este tema. En el primero se analizaron 18 ERC, realizados en ciclos en que se usaron análogos de la GnRH⁽⁵⁸⁾. Se observó un aumento estadísticamente significativo en la tasa de gestación en los grupos tratados con HCG en fase lútea (OR 1,9, 95% IC 1,3-3,1) y en los grupos tratados con progesterona intramuscular o oral (OR 1,2, 95% IC 1,0-1,7), cuando se compararon con ausencia de tratamiento. Al comparar el grupo de HCG con el de progesterona (intramuscular o oral) se observó una mayor tasa de gestación en el primero (OR 2,0, 95% IC 1,1- 3,9). Esta diferencia observada podría deberse a la absorción más errática de la progesterona oral. Se observó tam-

bién una mayor tasa de SHO en las pacientes tratadas con HCG, tanto si se las comparaba con el grupo de no tratamiento como con el grupo de progesterona. No hubo diferencias significativas en cuanto a tasa de aborto. El segundo metaanálisis incluyó 30 ERC con los mismos grupos de estudio y se llegaron a conclusiones similares⁽⁵⁹⁾. Lo único a destacar es que la progesterona intramuscular resultó tener una mayor tasa de gestación clínica cuando se comparó con la administrada por vía oral (OR 7,4, 95% IC 1,2-156,6) y con la vía vaginal (OR 1,33, 95% IC 1,02-1,75). El estudio concluye que dado el mayor índice de SHO observado con el tratamiento con HCG, la progesterona sería de elección para el apoyo farmacológico de la fase lútea.

En un estudio no randomizado multicéntrico se analizó el nivel de satisfacción de las pacientes comparando la vía de administración intramuscular con la vaginal⁽⁶⁰⁾. El 84% de las pacientes expresaron su preferencia por la vía vaginal.

Algunos estudios randomizados controlados, observaron una mayor tasa de implantación y de gestación en pacientes tratadas con estrógenos más progesterona en fase lútea, comparado con pacientes tratadas únicamente con progesterona⁽⁶¹⁾.

Se recomienda el uso en fase lútea de HCG o progesterona en pacientes sometidas a un ciclo de estimulación ovárica con desensibilización hipofisaria con análogos de la GnRH.	A
La HCG en fase lútea quedaría en segunda línea de tratamiento por su mayor riesgo de SHO.	A
Los estrógenos como tratamiento adyuvante a la progesterona podrían resultar beneficiosos, pero se requieren más estudios para definir su papel.	C

TRANSFERENCIA DE EMBRIONES CONGELADOS

La transferencia de embriones congelados en ciclos anteriores por excedente de estos, o por riesgo de SHO de la paciente, es un procedimiento habitual en todos los Centros de Reproducción Asistida.

La preparación de la paciente para dicha técnica puede realizarse mediante un ciclo natural o mediante preparación endometrial con suplementación hormonal exógena, con o sin administración previa de análogo de la GnRH^(62,63).

En pacientes anovuladoras o con ciclos irregulares, el protocolo de preparación endometrial exógeno parece consensuado⁽⁶³⁾. La controversia aparece en pacientes con ciclos regulares.

En un estudio semi-randomizado, pacientes con ciclos regulares se distribuyeron entre dos grupos: en uno de ellos fueron tratadas con análogo de la GnRH, y posteriormente recibieron terapia hormonal sustitutiva secuencial con valerianato de estradiol oral y progesterona intramuscular; en el otro se les controló su ciclo natural. Otras pacientes anovuladoras o con ciclos irregulares fueron directamente incluidas en el primer grupo sin randomizar. Los dos grupos no presentaban diferencias en cuanto a datos epidemiológicos y de laboratorio (número de oocitos recogidos o número de embriones congelados). No se encontraron diferencias significativas en cuanto a tasas clínicas de gestación por ciclo⁽⁶²⁾.

En estudios descriptivos en pacientes sometidas a transferencia de embriones congelados con cancelación del ciclo previo para reducir el riesgo de SHO, no se observaron diferencias en cuanto a tasa de gestación comparando ciclos naturales con ciclos que recibieron terapia hormonal, con o sin análogos de la GnRH previos⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾.

En un estudio randomizado controlado comparando ciclos con terapia hormonal sustitutiva, con o sin previo tratamiento con análogo de la GnRH, no se observaron diferencias significativas en cuanto a tasas de embarazo por transferencia (26,4% con GnRH y 21,1% sin GnRH)⁽⁶⁷⁾.

En ciclos de transferencia de embriones congelados, en pacientes con ciclos regulares, no se han observado diferencias en la tasa de gestación evolutiva entre ciclo natural y ciclo con terapia hormonal sustitutiva, con o sin análogos de la GnRH previos.	B
En pacientes anovuladoras o con ciclos irregulares se recomienda un ciclo hormonal sustitutivo.	B

BIBLIOGRAFÍA

1. Pelinck MJ, Hoek A, Simons AH, Heineman MJ. Efficacy of natural cycle IVF: a review of the literature. Hum Reprod Update 2002;8:129-39.
2. Ingerslev HJ, Hojgaard A, Hindkjaer J, Kesmodel U. A randomized study comparing IVF in the unstimulated cycle with IVF following clomiphene citrate. Hum Reprod 2001; 16: 696-702.
3. Levy MI, Gindoff PH. The efficacy of natural versus stimulated cycle in IVF-ET. Fertil Steril 1991; 56(1, Supl): 515-6.
4. Daya S, Gunby J, Hughes EG, Collins JA, Sagle MA. Follicle-stimulating hormone versus human menopausal gonadotropin for in vitro fertilization cycles: a meta-analysis. Fertil Steril 1995; 64: 347-54.
5. Daya S. Follicle-stimulating hormone and human menopausal gonadotropin for ovarian stimulation in assisted reproduction cycles. Cochrane Database Syst Rev 2000; (2): CD000061.
6. Daya S, Gunby J. Recombinant versus urinary follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproduction cycles. Cochrane Database Syst Rev 2000; (4): CD 002810.
7. Agrawal R, Holmes J, Jacobs HS. Follicle-stimulating hormone or human menopausal gonadotropin for

- ovarian stimulation in in vitro fertilization cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2000; 73: 338-43.
8. Van Wely M, Westergaard LG, Bossuyt PM, Van der Veen F. Effectiveness of human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle-stimulating hormone for controlled ovarian hyperstimulation in assisted reproductive cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2003; 80: 1086-93.
 9. Van Wely M, Westergaard LG, Bossuyt PM, Van der Veen P. Human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle stimulation hormone for ovarian stimulation in assisted reproductive cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (1): CD003973.
 10. Al-Inany H, Aboulghar M, Mansour R, Serour G. Meta-analysis of recombinant versus urinary-derived FSH: an update. *Hum Reprod* 2003; 18: 305-13.
 11. Larizgoitia L, Estrada MD, Garcia-Altes A. Recombinant FSH as adjuvant in Assisted Reproduction. Some data on the efficacy and efficiency of recombinant FSH related to FSH of urinary origin. BRD2/2000. Barcelona. Catalan agency of Health Technology Assessment and Research 2000.
 12. Hughes EG, Fedorkow DM, Daya S, Sagle MA, Van de Koppel P, Collins JA. The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists prior to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 1992; 58: 888-96.
 13. Daya S. Gonadotropin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001299.
 14. Marcus SF, Ledger WL. Efficacy and safety of long-acting GnRH agonists in in vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Fertil (Camb)* 2001; 4: 85-93.
 15. Del Prato L, Borini A, Cattoli M, Bonu MA, Sereni E, Flamigni C. GnRH analogs: depot versus short formulations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 115 (Suppl 1): S40-3.
 16. Albuquerque LE, Saconato H, Maciel MC, Baracat EC, Freitas V. Depot versus daily administration of GnRH agonist protocols for pituitary desensitization in assisted reproduction cycles: a Cochrane Review. *Hum Reprod* 2003; 18: 2008-17.
 17. Wong JM, Forrest KA, Snabes MC, Zhao SZ, Gersh GE, Kennedy SH. Efficacy of nafarelin in assisted reproductive technology: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 92-101
 18. Al-Inany H, Aboulghar M. GnRH antagonist in assisted reproduction: a Cochrane review. *Hum Reprod* 2002; 17:874-85.
 19. Ludwig M, Katalinic A, Diedrich K. Use of GnRH antagonists in ovarian stimulation for assisted reproductive technologies compared to the long protocol. Meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2001; 265: 175-82.
 20. Hohmann FP, Macklon NS, Fauser BCJM. A randomized comparison of two ovarian stimulation protocols with gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist cotreatment for in vitro fertilization commencing recombinant follicle-stimulating hormone on cycle day 2 or 5 with the standard long GnRH agonist protocol. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 166-73.
 21. Check JH, Choe IK, Nazari A, Davies E, Kiefer D. A prospective study to evaluate whether gonadotropin releasing hormone antagonists have an adverse effect on embryo implantation. *Fertil Steril* 2002; 78 (Suppl 3): S178.
 22. Fleming R. Monitoring during gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols. *Hum Fertil (Camb)* 2002; 5: G19-24.
 23. Golan A, Herman A, Soffer Y, Bukovsky I, Ron-El R. Ultrasonic control without hormone determination for ovulation induction in in-vitro fertilization/embryo transfer with gonadotrophin-releasing hormone analogue and human menopausal gonadotrophin. *Hum Reprod* 1994; 9: 1631-3.
 24. Lass A; UK Timing of hCG Group. Monitoring of in vitro fertilization-embryo transfer cycles by ultrasound versus ultrasound and hormonal levels: a prospective, multicenter, randomized study. *Fertil Steril* 2003; 80: 80-5.
 25. Murad NM. Ultrasound or ultrasound and hormonal determinations for in vitro fertilization monitoring. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 63: 271-6.
 26. The European recombinant Human Chorionic Gonadotrophin Study Group. Induction of final follicular maturation and early luteinization in women undergoing ovulation induction for assisted reproduction treatment- recombinant HCG versus urinary HCG. *Hum Reprod* 2000; 15: 1446-51.
 27. Chang P, Kenley S, Burns T, Denton G, Currie K, DeVane G, O'Dea L. Recombinant human chorionic gonadotropin (rhCG) in assisted reproductive technology: results of a clinical trial comparing two doses of rhCG (Ovidrel) to urinary hCG (Profasi) for induction of final follicular maturation in in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2001; 76: 67-74.
 28. Trout SW, Vallerand AH, Kemmann E. Conscious sedation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1998; 69: 799-808.

29. Ben-Shlomo I, Moskovich R, Katz Y, Shalev E. Midazolam/ketamine sedative combination compared with fentanyl/propofol/isoflurane anesthesia for oocyte retrieval. *Hum Reprod* 1999; 14: 1757-9.
30. Hammadeh ME, Wilhelm W, Huppert A, Rosenbaum P, Schmidt W. Effects of general anaesthesia vs. sedation on fertilization, cleavage and pregnancy rates in an IVF program. *Arch Gynecol Obstet* 1999; 263: 56-9.
31. Botta G, D'Angelo A, D'Ari G, Merlini G, Chapman M, Grudzinskas G. Epidural anaesthesia in an in vitro fertilization and embryo transfer program. *J Assist Reprod Genet* 1995; 12: 187-90.
32. Gonen O, Shulman A, Ghetler Y, Shapiro A, Judeiken R, Beyth Y, Ben-Num I. The impact of different types of anaesthesia on in vitro fertilization-embryo transfer treatment outcome. *J Assist Reprod Genet* 1995; 12: 678-82.
33. Haines CJ, Emes AL, O'Shea RT, Weiss TJ. Choice of needle for ovum pickup. *J In Vitro Fert Embryo Transf.* 1989; 6: 111-2.
34. Kingsland CR, Taylor CT, Aziz N, Bickerton N. Is follicular flushing necessary for oocyte retrieval? A randomized trial. *Hum Reprod* 1991; 6: 382-3.
35. Tan SL, Waterstone J, Wren M, Parsons J. A prospective randomized study comparing aspiration only with aspiration and flushing for transvaginal ultrasound-directed oocyte recovery. *Fertil Steril* 1992; 58: 356-60.
36. Meriano J, Weissman A, Greenblatt EM, Ward S, Casper RF. The choice of embryo transfer catheter affects embryo implantation after IVF. *Fertil Steril* 2000; 74: 678-82.
37. Van Weering HG, Schats R, McDonnell J, Vink JM, Vermeiden JP, Hompes PG. The impact of the embryo transfer catheter on the pregnancy rate in IVF. *Hum Reprod* 2002; 17: 666-70.
38. McDonald JA, Norman RJ. A randomized controlled trial of a soft double lumen embryo transfer catheter versus a firm single lumen catheter: significant improvements in pregnancy rates. *Hum Reprod* 2002; 17: 1502-6.
39. Boone WR, Johnson JE, Blackhurst DM, Crane MM 4th. Cook versus Edwards-Wallace: are there differences in flexible catheters? *J Assist Reprod Genet* 2001; 18: 15:7.
40. Friedler S, Schenker JG, Herman A, Lewin A. The role of ultrasonography in the evaluation of endometrial receptivity following assisted reproductive treatments: a critical review. *Hum Reprod Update* 1996; 2: 323-35.
41. De Geyter C, Schmitter M, De Geyter M, Nieschlag E, Holzgreve W, Schneider HP. Prospective evaluation of the ultrasound appearance of the endometrium in a cohort of 1,186 infertile women. *Fertil Steril* 2000; 73: 106-13.
42. Weissman A, Gotlieb L, Casper RF. The detrimental effect of increased endometrial thickness on implantation and pregnancy rates and outcome in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1999; 71: 147-9.
43. Yaman C, Ebner T, Sommergruber M, Polz W, Tews G. Role of three-dimensional ultrasonographic measurement of endometrium volume as a predictor of pregnancy outcome in an IVF-ET program: a preliminary study. *Fertil Steril* 2000; 74: 797-801
44. Bassil S. Changes in endometrial thickness, width, length and pattern in predicting pregnancy outcome during ovarian stimulation in in vitro fertilization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 258-63.
45. Coroleu B, Carreras O, Veiga A, Martell A, Martinez F, Belil I, Herete L, Barri PN. Embryo transfer under ultrasound guidance improves pregnancy rates after in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 2000; 15: 616-20.
46. Tang OS, Ng EH, So WW, Ho PC. Ultrasound-guide embryo transfer: a prospective randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2001; 16: 2310-5.
47. Matorras R, Urquijo E, Mendoza R, Corcostegui B, Exposito A, Rodríguez-Escudero FJ. Ultrasound-guided embryo transfer improves pregnancy rates and increases the frequency of easy transfers. *Hum Reprod* 2002; 17: 1762-6.
48. Garcia-Velasco JA, Isaza V, Martinez-Salazar J, Landazabal A, Requena A, Remohi J, Simón C. Transabdominal ultrasound-guided embryo transfer does not increase pregnancy rates in oocyte recipients. *Fertil Steril* 2002; 78: 534-9.
49. Kan AK, Abdalla HI, Gafar AH, Nappi L, Ogunyemi BO, Thomas A, Ola-ojo OO. Embryo transfer: ultrasound-guided versus clinical touch. *Hum Reprod* 1999; 14: 1259-61.
50. Sallam HN, Agameya AF, Rahman AF, Ezzeldin F, Sallam AN. Ultrasound measurement of the uterocervical angle before embryo transfer: a prospective controlled study. *Hum Reprod.* *Hum Reprod* 2002; 17: 1767-72.
51. Blake D, Proctor M, Johnson N, Olive D, Blake D. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (2): CD002118.
52. Van der Auwera I, Debrock S, Spiessens C, Afschrift H, Bakelants E, Meuleman C, Meeuwis L, D'Hooghe TM. A prospective randomized study: day 2 versus day 5 embryo transfer. *Hum Reprod* 2002; 17: 1507-12.

53. Rienzi L, Ubaldi F, Iacobelli M, Ferrero S, Minasi MG, Martinez F, Tesarik J, Greco E. Day 3 embryo transfer with combined evaluation at the pronuclear and cleavage stages compares favourably with day 5 blastocyst transfer. *Hum Reprod* 2002; 17: 1852-5.
54. Utsonomiya T, Naitou T, Nagaki M. A prospective trial of blastocyst culture and transfer. *Hum Reprod* 2002; 17: 1846-51.
55. Frattarelli JL, Leondires MP, McKeeby JL, Miller BT, Segars JH. Blastocyst transfer decreases multiple pregnancy rates in in vitro fertilization cycles: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2003; 79: 228-30.
56. Botta G, Grudzinskas G. Is a prolonged bed rest following embryo transfer useful? *Hum Reprod* 1997; 12: 2489-92.
57. Daya S. Efficacy of progesterone support in luteal phase following in-vitro fertilization and embryo transfer: meta-analysis of clinical trials. *Hum Reprod* 1988; 3: 731-4.
58. Soliman S, Daya S, Collins J, Hughes EG. The role of luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of randomized trials. *Fertil Steril* 1994; 61:1068-76.
59. Pritts EA, Atwood AK. Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. *Hum Reprod* 2002; 17:2287-99.
60. Levine HL. Luteal phase support with Crinone 8% in 1827 women undergoing assisted reproductive technology (ART) procedures. *Fertil Steril* 2000; 74 (Suppl 1): S152-3.
61. Farhi J, Weissman A, Steinfeld, Shorer M, Nahum H, Levran D. Estradiol supplementation during the luteal phase may improve the pregnancy rate in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Fertil Steril* 2000; 73: 761-6.
62. Sathanandan M, Macnamee MC, Rainsbury P, Wick K, Brinsden P, Edwards RG. Replacement of frozen-thawed embryos in artificial and natural cycles: a prospective semi-randomized study. *Hum Reprod* 1991; 6: 685-7.
63. Muasher SJ, Kruihoff C, Simonetti S, Oehninger S, Acosta AA, Jones GS. Controlled preparation of the endometrium with exogenous steroids for the transfer of frozen-thawed pre-embryos in patients with anovulatory or irregular cycles. *Hum Reprod* 1991; 6: 443-5.
64. Wada I, Matson PL, Troup SA, Huges S, Buck P, Lieberman BA. Outcome of treatment subsequent to the elective cryopreservation of all embryos from women at risk of the ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1992; 7: 962-6.
65. Pattinson HA, Greene CA, Fleetham I, Anderson-Sykes SJ. Exogenous control of the cycle simplifies thawed embryo transfer and results in a pregnancy rate similar to that for natural cycles. *Fertil Steril* 1992; 58: 627-9.
66. Tanos V, Friedler S, Zajicek G, Neiger M, Lewin A, Schenker JG. The impact of endometrial preparation on implantation following cryopreserved-thawed-embryo transfer. *Gynecol Obstet Invest* 1996; 41: 227-31.
67. Simon A, Hurwitz A, Zenther BS, Bdolah Y, Laufer N. Transfer of frozen-thawed embryos in artificially prepared cycles with and without prior gonadotrophin-releasing hormone agonist suppression: a prospective randomized study. *Hum Reprod* 1998; 13: 2712-7.