



ORIGINAL

El uso de la corifolitropina alfa en donantes de óvulos obtiene la misma eficiencia reproductiva y efectividad que la FSH recombinante, con una mayor comodidad para la donante



Carmen Calatayud*, Paula Ferrer, Mónica Muñoz, Martín Díaz y Javier Blanes

CREA Centro Médico de Reproducción Asistida, Valencia, España

Recibido el 18 de septiembre de 2016; aceptado el 24 de enero de 2017

Disponible en Internet el 1 de marzo de 2017

PALABRAS CLAVE

Corifolitropina alfa;
Estimulación ovárica;
Eficiencia
reproductiva;
Ovodonación

Resumen

Introducción: La estimulación ovárica convencional con inyecciones diarias de FSH supone a las donantes de ovocitos, además de la molestia propia del medicamento, una importante demanda de tiempo. Es importante simplificar los tratamientos sin perder eficacia y seguridad. La corifolitropina alfa (Elonva) permite sustituir las primeras 7 inyecciones de FSH por una sola. **Objetivo:** Comparar la eficacia y comodidad de la corifolitropina alfa respecto a la FSH recombinante (FSHr) diaria en la estimulación de donantes de ovocitos.

Material y método: Se han analizado 90 ciclos de Elonva y 96 de FSHr durante el mismo período de tiempo. Se ha realizado la prueba de t de Student para medias y la de chi cuadrado para porcentajes. La eficacia se ha valorado por la eficiencia reproductiva definida como el total de niños nacidos respecto al total de ovocitos maduros. Se ha valorado el número de ovocitos maduros, porcentaje de embriones útiles, tasa de implantación y tasa de gestación clínica por transferencia. La comodidad se ha valorado por el número de visitas al centro para administrar la medicación.

Resultados: Solo se han observado diferencias significativas en el número de inyecciones administradas a la donante (3,20 Elonva vs. 8,55 FSHr; $p < 0,005$). La eficiencia reproductiva ha sido de 5,61 vs. 5,49, la tasa de implantación 44,44 vs. 44,34 y la de gestación clínica 56,25 vs. 58,73. Ninguno de los parámetros analizados, incluido el coste medio de la medicación, ha demostrado diferencias significativas. No se han observado casos de SHO ni reacciones adversas.

Conclusiones: El uso de corifolitropina alfa en donantes de ovocitos aporta la misma eficiencia reproductiva y una mayor comodidad para la donante que la estimulación con FSHr diaria.

© 2017 Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción y Sociedad Española de Fertilidad. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carmen.calatayud@creavalencia.com (C. Calatayud).

KEYWORDS

Alpha corifollitropin;
Ovarian stimulation;
Reproductive
efficiency;
Egg donation

The use of corifollitropin alpha in donor eggs obtains the same reproductive efficiency and effectivity as recombinant FSH and is more convenient for the donor

Abstract

Introduction: Conventional ovarian stimulation with daily injections of FSH for oocyte donors, besides the discomfort of the medication, involves a great demand of time. Treatments need to be simplified without losing effectiveness and safety. Corifollitropin alpha (Elonva) enables the first 7 injections of FSH to be replaced with one single injection.

Objective: To compare the effectiveness and convenience of corifollitropin alpha (Elonva) compared to daily recombinant FSH (rFSH) in the ovarian stimulation of oocyte donors.

Materials and methods: An analysis was performed on 90 cycles of Elonva and 96 cycles of rFSH. The statistical analysis included the Student *t*-test for means and the chi-squared test for percentages. Effectiveness has been evaluated through reproductive effectiveness defined as the total number of live births in relation to the total number of mature eggs. An analysis was also performed on variables, such as number of mature oocytes, percentage of viable embryos, implantation rate, and clinical pregnancy rate per embryo transfer. Comfort has been evaluated by the number of visits to the clinic for medication administration.

Results: Significant differences were only found in the number of injections administered to donors (3.20 Elonva vs. 8.55 rFSH, $P < .005$). Reproductive effectiveness was 5.61 vs. 5.49, with implantation rate 44.44 vs. 44.34, and clinical pregnancy 56.25 vs. 58.73. There no significant differences in any of variables analysed, including the mean cost. No cases of OHSS or adverse drug reactions were observed.

Conclusions: The use of corifollitropin alpha in oocyte donors offers the same reproductive effectiveness and is more convenient for the donor compared to stimulation with daily rFSH.

© 2017 Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción y Sociedad Española de Fertilidad. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El uso de gonadotrofinas es práctica habitual en la estimulación ovárica controlada y requiere de aproximadamente 12-20 días de inyecciones diarias. Esto supone un inconveniente y una molestia para las pacientes, que parece que los asumen porque no les queda más remedio para conseguir su deseo de ser madres. A pesar de ello, un tercio de las pacientes abandonan el tratamiento de forma prematura por la gran carga psicológica que conlleva (Olivius et al., 2004).

Uno de nuestros objetivos es ayudar a nuestras donantes a cumplir el tratamiento de la mejor forma posible, ya que a ellas no les mueve la necesidad de ser madres por encima de todo, sino el ayudar de forma altruista a las mujeres con dificultades para concebir. Cuanto más sencillo y más llevadero les hagamos el tratamiento, más lo agradecerán.

La estimulación ovárica convencional con inyecciones diarias de FSH supone a las donantes de ovocitos, además de la molestia propia del medicamento, una importante demanda de tiempo, ya que deben acudir diariamente al centro a que se les administre la medicación.

Con la introducción de los antagonistas de la GnRH para evitar el pico prematuro de LH ya se consiguió una reducción de días de tratamiento y, por tanto, de inyecciones diarias respecto a cuando se usaba el protocolo largo con agonistas, lo que fue muy bien recibido por las pacientes y las donantes (Al-Inany et al., 2016; Xavier et al., 2005; Xiao et al., 2014).

Años más tarde, surgió la corifolitropina alfa, una hormona folículo estimulante de larga duración que permite sustituir 7 inyecciones diarias, lo que facilita de gran manera la adhesión al tratamiento.

Tanto la FSH, la LH, la TSH como la hCG son glicoproteínas formadas por 2 subunidades, la alfa y la beta. La subunidad alfa es común a todas ellas y es la subunidad beta la que les confiere la especificidad biológica. Mientras que la vida media de la LH es de una hora y la de la FSH de unas 3-4 h, la de la hCG es de 23-35 h debido al péptido carboxi terminal que se encuentra en su subunidad beta.

La corifolitropina alfa nace de la adhesión de este péptido carboxi terminal de la subunidad beta de la hCG a la subunidad beta de la FSH, que le confiere una vida media más larga, lo que le permite mantener un nivel de FSH en suero por encima del umbral requerido para estimular el desarrollo folicular (LaPolit et al., 1992; Fares et al., 1992).

La corifolitropina alfa actúa solo en el receptor de FSH y no en el de LH (Fauser et al., 2009; Verbost et al., 2011).

Tiene una absorción más lenta y una vida media el doble de larga que la FSH recombinante (FSHr), con la misma actividad farmacocinética, lo que permite que una única inyección de corifolitropina alfa sustituya a 7 inyecciones diarias de FSHr en las estimulaciones ováricas controladas (Devroey et al., 2009).

El objetivo de este trabajo es comparar la eficacia y la comodidad de la corifolitropina alfa respecto a la FSHr en la estimulación ovárica de donantes de ovocitos.

Material y método

Se realiza un estudio observacional, aleatorizado, para comparar la eficacia de una dosis de corifolitropina alfa durante la primera semana de estimulación ovárica controlada con 7 inyecciones diarias de FSHr en protocolo de antagonista.

El estudio se realiza en un total de 186 donantes que se dividen en 2 grupos. El grupo A, en el que se analizan 90 ciclos estimulados con corifolitropina alfa y el grupo B en el que se analizan 96 estimulados con FSHr diaria, ambos grupos en un protocolo de dosis diaria de antagonista y durante el mismo período de tiempo comprendido entre julio de 2013 y septiembre de 2015.

La estimulación ovárica se inicia en ambos grupos el D+2/D+3 de ciclo. En el grupo de la corifolitropina alfa (Elonva® 150 mcg), a partir del octavo día de estimulación se suplementa con 150 UI de FSHr (Puregon®) en los casos en los que hace falta completar el desarrollo folicular. En ambos grupos se realiza un primer control ecográfico en el quinto día de estimulación para administrar el antagonista de GnRH ganirelix (Orgalutran® 0,25 mcg) cuando el tamaño folicular es >14 mm, que se administra diariamente, hasta el día de la inducción de la ovulación con un bolo de GnRH (0,2 mg de Decapeptyl® subcutáneo).

La aspiración folicular se realiza 35-36 h más tarde bajo sedación. Se realiza un control ecográfico a los 6-8 días con la menstruación y se les pasa una encuesta de satisfacción.

Se valora la eficacia comparando la eficiencia reproductiva, definida como el total de niños nacidos respecto al total de ovocitos maduros recuperados (Jones et al., 2010; Stoop et al., 2012).

Se valora el número de ovocitos maduros recuperados, el porcentaje de embriones útiles (los transferidos y los vitrificados), la tasa de implantación y la tasa de gestación clínica por transferencia.

La comodidad se valora por el número de visitas al centro para la administración de una u otra medicación. Se compara el número de días de estimulación y el de ecografías realizadas.

El análisis estadístico se ha realizado con la prueba t de Student para medias y la chi cuadrado para porcentajes.

Resultados

El estudio se realiza en un total de 186 donantes que se dividen en 2 grupos. El grupo A de 90 donantes se estimula con corifolitropina alfa (Elonva®) y el grupo B de 96 con FSHr (Puregon®) en un protocolo de dosis diaria de antagonista.

El perfil hormonal es comparable en ambos grupos, así como la edad media (25,00 vs. 25,65), el IMC (21,48 vs. 21,12) y el RFA (14,71 vs. 15,10).

No se encuentran diferencias en el número de días de estimulación (10,61 vs. 10,54) ni en el número de ecografías realizadas (4,01 vs. 4,56).

El total de ovocitos recuperados ha sido de 14,30 en el grupo A vs. 13,05 en el grupo B y el número de ovocitos en metafase II ha sido de 11,89 vs. 10,48, sin diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los 2 parámetros.

Tampoco se han encontrado diferencias en el coste del tratamiento cuando se ha utilizado una u otra medicación: ha sido de 736,18 € en el caso del Elonva y de 747,81 € en el caso de la FSHr.

Sí se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,005$) en el número de días de inyección: 3,20 días en el grupo del Elonva vs. 8,55 días en el de FSHr (tabla 1).

A la vez, se analiza un subgrupo en el que ha habido transferencia embrionaria en la receptora para comprobar la eficiencia reproductiva de ambos tipos de estimulación. Para ello, se ha valorado la tasa de niño nacido tras transferencia en fresco por ovocito maduro recuperado, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (5,61 vs. 5,49%).

En este subgrupo no hay diferencias en la edad de las receptoras (40,19 vs. 40,08), ni en el número de cigotos obtenidos (8,06 vs. 8,33), ni en la tasa de fecundación (70,21 vs. 72,93%).

Tampoco se encuentran diferencias en el número de embriones transferidos (1,69 vs. 1,68) ni en el de embriones congelados (1,75 vs. 1,79). La suma de ambos es el número de embriones útiles. No se encuentran diferencias en la tasa de embriones útiles obtenidos en ambos grupos (43,41 vs. 45,03%).

Tampoco se encuentran diferencias significativas en la tasa de implantación (44,44 vs. 44,34%), en la tasa de gestación clínica (56,25 vs. 58,73%) ni en la tasa de aborto (14,81 vs. 13,51%) (tabla 2).

Discusión

El presente estudio se ha realizado para comparar la eficiencia reproductiva y la comodidad de la corifolitropina alfa y la FSHr en donantes de ovocitos. Previamente, en el metaanálisis realizado por Griesinger et al. (2016), de los 3 estudios en los que se comparan ambos tratamientos, Engage, Ensure y Pursue, ya se concluye que la efectividad de los 3 tratamientos es similar, pero, a diferencia de nuestro trabajo, en esos estudios la edad de las pacientes era

Tabla 1 Comparación de los datos de estimulación ovárica y coste en ambos grupos de donantes

	n	Edad	UI Gn	€	Días de estimulación	Días de inyección	N.º de ecos	Total de ovocitos	Ovocitos MII
Elonva	90	25,00	339,44 (150 + 189,44)	736,18	10,61	3,20*	4,01	14,30	11,89
FSHr	96	25,65	2.078,77	831,51	10,54	8,55*	4,56	13,05	10,48

* $p < 0,005$.

Tabla 2 Comparación de los resultados reproductivos en las pacientes en las que se realizó transferencia embrionaria

	Edad de la receptora	N.º de cigotos	Tasa de fecundación	N.º de embriones por transfer	N.º de embriones congelados	Tasa de embriones útiles	Tasa de implantación	Tasa de gestación clínica	Tasa de aborto	Eficiencia reproductiva
Elonva	40,19	8,06	70,21	1,69	1,75	43,41	44,44	56,25	14,81	5,61
FSHr	40,08	8,33	72,93	1,68	1,79	45,03	44,34	58,73	13,51	5,49

Tasas y eficiencia en porcentaje.

superior a la de las donantes y la dosis administrada se reguló en función del peso.

Según el estudio de Greef et al. (2010), donde se tiene en cuenta el peso de la paciente, la dosis de corifolitropina alfa óptima debe ser lo suficientemente alta para mantener la estimulación ovárica durante 7 días con el mínimo de cancelaciones, pero lo más baja posible para prevenir un síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). En nuestro caso, al tratarse de donantes de óvulos en las que no se va a utilizar hCG para desencadenar la ovulación y evitar una posible hiperestimulación ovárica, se ha utilizado la dosis de 150 mcg en todas las donantes, independientemente del peso. En el artículo de Tarlatzis et al. (2012), en el que comparan la incidencia de SHO en ciclos estimulados con ambas terapias, corifolitropina alfa y FSHr, se concluye que la incidencia es similar, pero, a diferencia de nuestro estudio, en todos los ciclos se utilizó hCG para inducir la ovulación. La segunda razón para utilizar en todas 150 mcg es intentar paliar el efecto deletéreo en la respuesta ovárica en estas donantes, debido al uso previo continuado de anticonceptivos.

Al igual que en los trabajos anteriores en los que se comparan ambos tratamientos, nosotros no hemos encontrado diferencias significativas en los días de estimulación, ni en la media de ovocitos recuperados, ni en la de embriones útiles, ni en el número de embriones transferidos, ni en la eficiencia reproductiva. Sin tener en cuenta en ningún caso la transferencia de embriones vitrificados, la eficiencia reproductiva ha sido de 5,61 vs. 5,49%, lo que demuestra la no inferioridad del uso de la corifolitropina alfa.

Nuestros resultados muestran una eficacia similar en cuanto a gestación clínica por transferencia del 56,25 y del 58,73% en los grupos A y B, respectivamente. Y no se han observado casos de SHO moderada o severa, ni reacciones adversas en ninguno de los 2 grupos.

Ninguno de estos parámetros, ni el resto de los analizados, incluido el coste medio por medicación, han mostrado diferencias significativas.

Solo se ha observado diferencia significativa en el número de días de inyecciones administradas a la donante ($3,20 \pm 1,24$ en el grupo A vs. $8,5 \pm 1,77$ en el grupo B; $p < 0,005$). Esto proporciona una mayor comodidad para la donante respecto a la FSHr, ya que le reduce el número de viajes al centro para recibir la medicación.

Nuestros datos indican que el uso de la corifolitropina alfa en donantes de ovocitos aporta la misma eficiencia reproductiva que la FSHr, la cual se ha valorado teniendo en cuenta el total de niños nacidos respecto al total de ovocitos maduros recuperados en cada tratamiento, sin tener

en cuenta los nacidos o posibles nacimientos que puedan derivarse de los embriones vitrificados.

En conclusión, el uso de la corifolitropina alfa en la estimulación de donantes es igual de efectiva y no es más costosa que la FSHr, y es mejor aceptada por ellas, ya que reduce el número de inyecciones y el número de visitas al centro.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Al-Inany, H.G., Youssef, M.A., Aveleke, R.O., Brown, J., Lam, W.S., Broekmans, F.J., 2016. [Gonadotrophin-releasing hormone antagonist for assisted reproductive technology. The Cochrane Database of Systematic Reviews 4CD001750.](#)
- Devroey, P., Boostanfar, R., Koper, N.P., Mannaerts, B.M., Ijzerman-Boon, P.C., Fauser, B.C., 2009. [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. Human Reproduction 24 \(12\), 3063–3072.](#)
- Fares, F.A., Suganuma, N., Nishimori, K., LaPolt, P.S., Hsueh, A.J., Boime, I., 1992. [Design of a longactingfolliotropin agonist by fusing the C-terminal sequence of the chorionic gonadotropin beta subunit to the follitropin beta subunit. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 89, 4304–4308.](#)
- Fauser, B.C., Mannaerts, B.M., Devroey, P., Leader, A., Boime, I., Baird, D.T., 2009. [Advances in recombinant DNA technology: corifollitropin alfa, a hybrid molecule with sustained follicle-stimulating activity and reduced injection frequency. Human Reproduction Update. 15 \(3\), 309–321.](#)
- Greef, R., Zandvliet, A.S., de Haan, A.F., Ijzerman-Boon, P.C., Marintcheva-Petrova, M., Mannaerts, B.M., 2010. [Dose selection of corifollitropin alfa by modeling and stimulation in controlled](#)

- ovarian stimulation. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 88 (1), 79–87.
- Griesinger, G., Boostanfar, R., Gordon, K., Gates, D., McCrary Sisk, C., Stegmann, B.J., 2016. Corifollitropin alfa versus recombinant follicle-stimulating hormone: an individual patient data meta-analysis. *RBM Online* 33 (1), 55–60.
- Jones Jr., H.W., Oehninger, S., Bocca, S., Stadtmauer, L., Mayer, J., 2010. Reproductive efficiency of human oocytes fertilized in vitro. *Facts, views and vision in ObGyn.* 2 (3), 169–171.
- LaPolt, P.S., Nishimori, K., Fares, F.A., Perlas, E., Boime, I., Hsueh, A.J., 1992. Enhanced stimulation of follicle maturation and ovulatory potential by long acting follicle-stimulating hormone agonists with extended carboxyl-terminal peptides. *Endocrinology*. 131 (6), 2514–2520.
- Olivius, C., Friden, B., Borg, G., Bergh, C., 2004. Why do couples discontinue in vitro fertilization treatment? A cohort study. *Fertility and Sterility*. 81 (2), 258–261.
- Stoop, D., Ermini, B., Polyzos, N.P., Haentjens, P., de Vos, M., Verheyen, G., et al., 2012. Reproductive potential of a metaphase II oocyte retrieved after ovarian stimulation: An analysis of 23354 ICSI cycles. *Human Reproduction (oxford, England)* 0 (0), 1–6.
- Tarlatzis, B.C., Griesinger, G., Leader, A., Rombauts, L., Ijzerman-Boon, P.C., Mannaerts, B.M., 2012. Comparative incidence of ovarian hyperstimulation syndrome following ovarian stimulation with corifollitropin alfa or recombinant FSH. *Reprod Biomed Online* 24, 410–419.
- Verboost, P., Sloot, N., Rose, U.M., de Leeuw, R., Hanssen, R.G., Verheijden, G.F., 2011. Pharmacologic profiling of corifollitropin alfa, the first developed sustained follicle stimulant. *Eur J Pharmacol.* 651 (1-3), 227–233.
- Xavier, P., Gamboa, C., Calejo, L., Silva, J., Stevenson, D., Nunes, A., et al., 2005. A randomized study of GnRH antagonist (cetorelix) versus agonist (busereline) for controlled ovarian stimulation: effect on safety and efficacy. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology* 120, 185–189.
- Xiao, J.S., Su, C.M., Zeng, X.T., 2014. Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in supposed normal ovarian responders undergoing IVF: A systematic review and meta-analysis. *PLOS One* 9 (9).