



Folitropina alfa vs folitropina delta en FIV/ICSI: respuesta ovocitaria (recuperación y madurez)

Follitropin alfa vs follitropin delta in IVF/ICSI: oocyte response (retrieval and maturity).

Melissa Torres del Ángel,¹ María Claudia Blanco Córdova,¹ Eduardo Aguayo Macías,² Eugenio Galindo Martínez,² Lorenzo González Berchelmann,² Víctor Alfonso Batiza Reséndiz²

Resumen

OBJETIVO: Comparar la respuesta ovocitaria en ciclos de FIV/ICSI estimulados con folitropina alfa o folitropina delta en un centro de reproducción asistida de Monterrey, México, considerando la cantidad de ovocitos recuperados y maduros, la tasa de maduración y la respuesta ovárica excesiva.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional, analítico, retrospectivo y comparativo efectuado a partir de la base de datos institucional del Centro de Medicina Reproductiva Fertilidad, correspondiente al periodo de mayo del 2020 a mayo del 2026. Se incluyeron ciclos de aspiración ovárica para FIV/ICSI en los que la principal fuente de FSH fue folitropina alfa o folitropina delta.

RESULTADOS: Se analizaron 706 ciclos: 642 con folitropina alfa y 64 con folitropina delta, correspondientes a 558 pacientes. Los grupos fueron comparables en reserva ovárica, peso y edad. El complemento con actividad LH fue más frecuente en el grupo tratado con folitropina delta (92.2% vs 76.8%). La tasa de maduración fue similar entre ambos grupos (85.0% vs 86.3%; $p = 0.539$), mientras que la respuesta ovárica excesiva (≥ 15 ovocitos) fue menor con folitropina delta (3.1% vs 17.1%; OR penalizado 0.21; IC95%: 0.06-0.76).

CONCLUSIONES: En la práctica clínica real, la folitropina delta mostró una maduración ovocitaria equivalente a la observada con folitropina alfa y se asoció con una menor probabilidad de respuesta ovárica excesiva, aunque también con una menor recuperación ovocitaria. Estos hallazgos persistieron incluso después de considerar el agrupamiento por paciente y el sesgo de indicación, y son congruentes con una dosificación individualizada orientada a lograr una respuesta más controlada.

PALABRAS CLAVE: Folitropina delta; folitropina alfa; inducción de la ovulación; fertilización in vitro; inyecciones de esperma intracitoplasmáticas; recuperación del ovocito; hormona antimülleriana.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To compare oocyte response in IVF/ICSI cycles stimulated with either follitropin alfa or follitropin delta at an assisted reproduction center in Monterrey, Mexico, with the number of retrieved and mature oocytes, maturation rate, and excessive ovarian response evaluated as outcome measures.

¹ Residente de primer año de Biología de la Reproducción Humana.

² Médico adscrito, Biología de la Reproducción Humana. Centro de Medicina Reproductiva Fertilidad, Monterrey, Universidad Autónoma de Chihuahua, Chihuahua.

Recibido: 13 de julio 2026

Aceptado: 4 de septiembre 2026

Correspondencia

Melissa Torres del Ángel
melissa.torres@fertilita.com.mx

Este artículo debe citarse como: Torres del Ángel M, Blanco-Córdova MC, Aguayo-Macías E, Galindo-Martínez E, González-Berchelmann L, Batiza-Reséndiz VA. Folitropina alfa vs folitropina delta en FIV/ICSI: respuesta ovocitaria (recuperación y madurez). Reproducción (México) 2026; 17: 1-9.

MATERIALS AND METHODS: This observational, analytical, retrospective, comparative study was based on the institutional database of the Centro de Medicina Reproductiva Fertilità and included records from May 2020 through May 2026. Ovarian aspiration cycles for IVF/ICSI were eligible if follitropin alfa or follitropin delta was used as the primary FSH source.

RESULTS: A total of 706 cycles from 558 patients were analyzed, including 642 cycles involving follitropin alfa and 64 involving follitropin delta. The groups were comparable in ovarian reserve, weight, and age. LH activity supplementation was more frequent in the follitropin delta group (92.2% vs 76.8%). The maturation rate was similar between groups (85.0% vs 86.3%; $p = 0.539$), whereas excessive ovarian response (≥ 15 oocytes) was less frequent with follitropin delta (3.1% vs 17.1%; penalized OR, 0.21; 95% CI, 0.06-0.76).

CONCLUSIONS: In real-world clinical practice, follitropin delta achieved oocyte maturation comparable to that observed with follitropin alfa and was associated with a lower likelihood of excessive ovarian response, although it was also associated with fewer retrieved oocytes. These findings remained consistent after accounting for patient-level clustering and indication bias and support individualized dosing strategies aimed at achieving a more controlled ovarian response.

KEYWORDS: Follitropin delta; Follitropin alfa; Ovulation induction; Fertilization in vitro; Sperm injections, intracytoplasmic; Oocyte retrieval; Anti-Müllerian hormone.

ANTECEDENTES

La estimulación ovárica controlada es el pilar farmacológico de los ciclos de reproducción asistida de alta complejidad. La selección del esquema gonadotrópico se guía por las recomendaciones de organismos internacionales,¹ así como por el perfil individual de la paciente y su respuesta esperada al tratamiento, valorada mediante las concentraciones de hormona antimülleriana, el conteo folicular antral y la edad.^{2,3}

Durante décadas, la folitropina alfa ha sido el estándar terapéutico para la estimulación ovárica controlada en ciclos de fertilización in vitro o inyección intracitoplasmática de espermatozoides. La folitropina delta representa una alternativa más reciente que incorpora una dosificación individualizada basada en las concentraciones

séricas de hormona antimülleriana y el peso corporal,⁴ buscando una respuesta ovárica más predecible y con menor riesgo de hiperrespuesta.

Los ensayos clínicos de fase III ESTHER-1, GRAPE y STORK^{5,6,7} han demostrado que la folitropina delta, comparada con esquemas convencionales de gonadotropinas recombinantes en poblaciones específicas, alcanza resultados clínicos no inferiores a los desenlaces principales reportados y muestra un perfil de seguridad favorable. Sin embargo, la evidencia generada en población latinoamericana y en condiciones de práctica clínica cotidiana es aún escasa,⁸ lo que dificulta la extrapolación directa de estos resultados a nuestro contexto. Por encima de cierto umbral una mayor cantidad de ovocitos recuperados no incrementa, necesariamente, la tasa de nacido vivo y sí eleva el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica grave;^{9,10,11} por ello, una



respuesta ovárica más controlada puede resultar clínicamente ventajosa aun cuando se acompañe de una menor cantidad de ovocitos.

El objetivo de este estudio fue: comparar la respuesta ovocitaria entre ciclos de FIV/ICSI estimulados con folitropina alfa y folitropina delta.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, analítico, retrospectivo y comparativo consistente en la revisión de la base de datos clínicos institucional del Centro de Medicina Reproductiva Fertilità, ubicado en Monterrey, Nuevo León, correspondiente al periodo mayo 2020 a mayo 2026. Se incluyeron ciclos de aspiración ovárica para FIV/ICSI en los que la FSH principal fue folitropina alfa o folitropina delta. Todas las gonadotropinas se administraron por vía subcutánea. La dosis de folitropina alfa se expresó en unidades internacionales y la de folitropina delta en microgramos. Esta última se calculó de forma individualizada según las concentraciones de hormona antimülleriana y el peso corporal. Las presentaciones comerciales indicadas fueron: folitropina delta (Rekovel®), Ferring GmbH, Kiel, Alemania), folitropina alfa recombinante (Gonal-f®), Merck KGaA, Darmstadt, Alemania; y Corneumon®, Laboratorios Corne, Escobedo, Nuevo León, México), menotropina (Merional®, IBSA Institut Biochimique, Lugano, Suiza; y Merapur®, Ferring GmbH, Kiel, Alemania) y folitropina alfa-lutropina alfa (Pergoveris®, Merck KGaA, Darmstadt, Alemania).

Criterios de inclusión: pacientes en protocolo de ciclos de FIV/ICSI con folitropina alfa o folitropina delta como FSH principal, con registro completo de las dos variables de desenlace (ovocitos recuperados y MII). *Criterios de exclusión:* registros sin las variables de desenlace. Las covariables (concentraciones de hormona antimülleriana, edad y peso) estuvieron disponibles en 696 de los 706 ciclos y se utilizaron

como ajuste en los modelos multivariados por caso disponible.

La unidad de análisis fue el ciclo de aspiración ovárica. Un grupo de pacientes aportó más de un ciclo; por ello, los ciclos de una misma paciente no son observaciones independientes. Para evitar la subestimación del error estándar, todos los modelos ajustados incorporaron errores estándar robustos por conglomerado, con la paciente como unidad de agrupamiento. El análisis principal también se repitió restringiéndolo al primer ciclo de cada paciente, como comprobación de robustez.

Grupos de comparación

Grupo A: folitropina alfa (n = 642): ciclos estimulados con folitropina alfa recombinante como FSH principal. De estos, 149 (23.2%) fueron en monoterapia y 493 (76.8%) incluyeron un complemento de actividad LH. El complemento incluyó menotropina (Merional®, Merapur®) o folitropina alfa/lutropina alfa (Pergoveris®), de acuerdo con la práctica clínica habitual. *Grupo B: folitropina delta (n = 64):* ciclos estimulados con folitropina delta (Rekovel®), con dosificación individualizada según las concentraciones de hormona antimülleriana y el peso corporal. De estos, 5 (7.8%) fueron en monoterapia y 59 (92.2%) incluyeron complemento de actividad LH. La indicación del complemento de actividad LH quedó a criterio del médico tratante, con base en la edad, la reserva ovárica y el perfil hormonal de la paciente. No existió un protocolo institucional uniforme. Esta asignación no aleatoria constituye una fuente de sesgo de indicación. Para atenuarla, se hizo una comparación restringida a los ciclos con complemento de actividad LH, en los que ambos grupos son comparables en ese aspecto.

Principales variables dependientes: cantidad total de ovocitos recuperados y de ovocitos en metafase II (MII). Variable secundaria: tasa de

maduración ovocitaria (MII/ovocitos recuperados). Variables de control: concentraciones de hormona antimülleriana (ng/mL), edad de las madres (años) y peso (kg). Variable independiente: tipo de folitropina (alfa o delta).

Las variables de conteo no siguieron una distribución normal. Se describen en mediana con rango intercuartílico (P25-P75) y se compararon de forma no ajustada con la prueba U de Mann-Whitney. Para las comparaciones ajustadas se recurrió a modelos de conteo, coherentes con la naturaleza discreta de las variables de respuesta. Se ajustó una regresión de Poisson y, ante la sobredispersión observada, una regresión binomial negativa. Esta última se tomó como modelo principal. Todos los modelos se ajustaron por concentraciones de hormona antimülleriana, edad y peso, y utilizaron errores estándar robustos por conglomerado de pacientes.

El efecto del tipo de folitropina se expresó en razón de tasas de incidencia (IRR), con intervalo de confianza de 95% (IC95%). La tasa de maduración ovocitaria se calculó por grupo con el cociente entre el total de ovocitos MII y el total de ovocitos recuperados. Este cociente se comparó entre grupos con la prueba de χ^2 . La respuesta ovárica excesiva se definió como la recuperación de ≥ 15 ovocitos.^{5-7,10,11} Por los pocos eventos en el grupo de folitropina delta, se modeló mediante regresión logística penalizada de Firth, ajustada por concentraciones de hormona antimülleriana, edad y peso. Para atenuar el sesgo de indicación, se hizo una comparación restringida a los ciclos con complemento de actividad LH, en los que ambos grupos son comparables en ese aspecto. Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0.05$. El análisis se hizo con Python 3 (NumPy 2.4.4 y SciPy 1.17.1).

Aspectos éticos

El estudio se llevó a cabo conforme a los principios éticos de la Declaración de Helsinki y a la

normatividad institucional vigente. Por tratarse de un estudio observacional retrospectivo basado en datos clínicos que resguardaron la identidad de las pacientes, no se hicieron intervenciones en las pacientes ni se modificó su atención clínica. El protocolo fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética institucional. En todo momento se garantizó la confidencialidad y el anonimato de la información, conforme a la normatividad aplicable en materia de protección de datos personales.

RESULTADOS

La muestra final estuvo constituida por 706 ciclos que cumplieron los criterios de selección: 642 estimulados con folitropina alfa (grupo A) y 64 con folitropina delta (grupo B). Estos ciclos fueron originados por 558 pacientes; la mediana fue de un ciclo por paciente (límites 1 y 6) y 17.0% de las pacientes aportó más de un ciclo, lo que motivó el uso de errores estándar robustos por conglomerado.

Los grupos fueron comparables en reserva ovárica (concentraciones de hormona antimülleriana; $p = 0.714$), peso corporal ($p = 0.528$) y edad (mediana 35 y 37 años; $p = 0.072$). El uso de complemento de actividad LH fue más frecuente en el grupo de folitropina delta (92.2% en comparación con 76.8%), lo que refleja un patrón de prescripción dependiente del perfil clínico de la paciente y motivó los análisis de control del sesgo de indicación. Los datos se muestran en el **Cuadro 1**.

Respuesta ovárica

La folitropina delta se asoció con una menor cantidad de ovocitos recuperados que la folitropina alfa (mediana 5 [P25-P75 3-9] vs 7 [3-12]; U de Mann-Whitney $p = 0.003$). También se asoció con menos ovocitos MII (4 [2-8] vs 6 [3-11]; $p = 0.003$). En el modelo binomial negativo ajustado por concentraciones de hormona antimülleriana,

Cuadro 1. Características demográficas y basales por grupo

Variable	Folitropina alfa (n = 642)	Folitropina delta (n = 64)	p
Edad - mediana [P25-P75] (años)	35 [32-38]	37 [33-41]	0.072 ns
Hormona antimüllerina- mediana [P25-P75] (ng/mL)	1.27 [0.41-2.50]	1.31 [0.44-2.69]	0.714 ns
Peso - mediana [P25-P75] (kg)	64 [57-70]	63 [57-78]	0.528 ns
Ciclos con complemento LH - n (%)	493 (76.8%)	59 (92.2%)	-

La dosis inicial de FSH no se compara porque la folitropina alfa se dosifica en unidades internacionales y la folitropina delta en microgramos (unidades distintas).

edad y peso, con errores estándar robustos por paciente, la folitropina delta se asoció con una tasa de recuperación 29% menor (IRR 0.71, IC95%: 0.60-0.85; $p < 0.001$). También se asoció con 28% menos ovocitos MII (IRR 0.72, IC95%: 0.60-0.86; $p < 0.001$). En contraste, la tasa de maduración ovocitaria fue equivalente entre grupos (85.0% en folitropina alfa en comparación con 86.3% en folitropina delta; χ^2 $p = 0.539$). La respuesta ovárica excesiva (≥ 15 ovocitos) fue sustancialmente menor con folitropina delta (2/64 [3.1%] vs 110/642 [17.1%]). En la regresión logística penalizada ajustada, la razón de momios fue de 0.21 (IC95%: 0.06-0.76). Los resultados completos se muestran en el **Cuadro 2**.

Comprobaciones de robustez (unidad de análisis y sesgo de indicación)

Al restringir el análisis al primer ciclo de cada paciente, la folitropina delta mantuvo una menor recuperación de ovocitos y de MII. Este análisis incluyó 509 ciclos de folitropina alfa y 49 de folitropina delta ($p = 0.015$ y $p = 0.016$, respectivamente). El modelo de Poisson con errores robustos por conglomerado reprodujo el resultado del modelo binomial negativo para ovocitos recuperados (IRR 0.71, $p < 0.001$). Para atenuar el sesgo de indicación, se efectuó una comparación restringida a los ciclos con complemento de actividad LH. En ese análisis, ambos grupos fueron comparables en el uso de complemento, y el hallazgo se confirmó (ovocitos recuperados IRR 0.71; IC95%: 0.58-0.86, $p < 0.001$; MII IRR

0.69; IC95%: 0.57-0.84, $p < 0.001$). El sentido y la magnitud del efecto se conservaron en todas las aproximaciones.

Subanálisis por complemento de actividad LH

Al estratificar por uso de complemento de actividad LH, el patrón fue consistente. En los ciclos con complemento, la folitropina delta se asoció con una menor cantidad de ovocitos recuperados (5 vs 7; $p = 0.012$) y a menos ovocitos MII (4 vs 6; $p = 0.006$). Las tasas de maduración fueron equivalentes. En monoterapia, el grupo de folitropina delta incluyó solo cinco ciclos. Por ello, ese estrato no permite conclusiones fiables. Los resultados se muestran en el **Cuadro 3**.

Subanálisis por concentraciones de hormona antimülleriana y edad

En el análisis por reserva ovárica, la diferencia se observó en ambos estratos de concentraciones de hormona antimülleriana. En las pacientes con concentraciones ≥ 2.1 ng/mL, la folitropina alfa recuperó más ovocitos que la folitropina delta (12 vs 8; $p = 0.023$), con una tasa de maduración equivalente entre grupos. En las pacientes con concentraciones menores de 2.1 ng/mL, la folitropina delta también se asoció con menos ovocitos recuperados (4 vs 6; $p = 0.009$) y menos ovocitos MII (4 vs 5; $p = 0.002$), con maduración comparable. Este patrón es congruente con la dosificación individualizada de folitropina delta. También sugiere una respuesta más controlada

Cuadro 2. Respuesta ovárica por grupo: comparación no ajustada y modelos ajustados

Variable	Folitropina alfa (n = 642)	Folitropina delta (n = 64)	Ajustado (IRR / OR, IC95%; p)
• Ovocitos recuperados - mediana [P25–P75]	7 [3-12]	5 [3-9]	IRR 0.71 (0.60-0.85); p < 0.001
• Ovocitos MII-mediana [P25–P75]	6 [3-11]	4 [2-8]	IRR 0.72 (0.60-0.86); p < 0.001
Tasa de maduración MII (%)	85.0	86.3	p = 0.539 (equivalente)
Respuesta excesiva ≥15 ovocitos - n (%)	110 (17.1%)	2 (3.1%)	OR 0.21 (0.06-0.76)

• Variables dependientes principales. P25-P75 = rango intercuartílico; MII = metafase II; IRR = razón de tasas de incidencia (regresión binomial negativa ajustada por concentraciones de hormona antimülleriana, edad y peso, con errores estándar robustos por conglomerado de paciente); OR = razón de momios (regresión logística penalizada de Firth, ajustada por concentraciones de hormona antimülleriana, edad y peso). Comparación no ajustada de medianas por U de Mann-Whitney (ovocitos recuperados p = 0.003; MII p = 0.003). La tasa de maduración se calculó, por grupo, como el cociente entre el total de ovocitos MII y el total de ovocitos recuperados (cociente de las sumas) y se comparó con la prueba de χ^2 .

Cuadro 3. Subanálisis estratificado por complemento de actividad LH

Estrato	n alfa	Folitropina alfa-mediana [P25-P75]	n delta	Folitropina delta-mediana [P25-P75]	p
Ovocitos recuperados					
Monoterapia (sin complemento)	149	9 [4-14]	5	7 [5-9]	0.423 NS
Con complemento LH	493	7 [3-12]	59	5 [3-9]	0.012 *
Ovocitos MII					
Monoterapia (sin complemento)	149	9 [4-12]	5	9 [7-13]	0.791 NS
Con complemento LH	493	6 [3-10]	59	4 [2-8]	0.006 *

P25-P75 = rango intercuartílico; p: prueba U de Mann-Whitney. *p < 0.05. El grupo de folitropina delta en monoterapia (n = 5) tiene un tamaño muestral muy reducido; ese estrato no permite conclusiones fiables.

sin disminuir la proporción de ovocitos maduros. Por grupo de edad, la diferencia fue significativa en el estrato de 35 a 39 años (p = 0.016). No fue significativa en los estratos de menores de 35 años ni de 40 años o más, que tuvieron menor tamaño de muestra en el grupo delta. Los resultados se muestran en el **Cuadro 4**.

DISCUSIÓN

Este estudio comparó la respuesta ovocitaria entre folitropina alfa y folitropina delta en 706 ciclos de práctica clínica real en Monterrey, Nuevo León. El hallazgo principal fue que la folitropina delta logró una tasa de maduración ovocitaria equivalente y una menor probabilidad

de respuesta ovárica excesiva que la folitropina alfa. Esto ocurrió pese a una menor cantidad de ovocitos recuperados. Este perfil (menor rendimiento numérico con maduración ovocitaria conservada) es coherente con la evidencia internacional disponible de dosificación individualizada con folitropina delta. Esa evidencia incluye los ensayos ESTHER-1, GRAPE y STORK, el estudio ADAPT-1 y revisiones recientes de eficacia y seguridad.^{12,13,14}

La solidez del menor rendimiento numérico se sustenta en el análisis de la unidad correcta. El 17.0% de las pacientes aportó más de un ciclo. Por ello, se emplearon modelos de conteo con errores estándar robustos por conglomerado.

Cuadro 4. Subanálisis estratificados por reserva ovárica (hormona antimülleriana) y edad materna

Estrato	n alfa	Folitropina alfa-mediana [P25–P75]	n delta	Folitropina delta mediana [P25–P75]	p
Ovocitos recuperados por hormona antimülleriana					
Hormona antimülleriana menor de 2.1 ng/mL	434	6 [3–10]	42	4 [2–6]	0.009 *
Hormona antimülleriana más o menos mayor de 2.1 ng/mL	199	12 [7–16]	22	8 [7–11]	0.023 *
Ovocitos MII por hormona antimülleriana					
Hormona antimülleriana menor de 2.1 ng/mL	434	5 [2–9]	42	4 [2–5]	0.002 *
Hormona antimülleriana más o menos mayor de 2.1 ng/mL	199	9 [6–14]	22	8 [7–9]	0.101 NS
Ovocitos recuperados por edad					
Menores de 35 años	295	9 [4–14]	26	8 [4–9]	0.089 NS
35 a39 años	267	7 [3–12]	19	4 [2–7]	0.016 *
Más o menos mayores de 40 años	80	5 [2–11]	19	5 [4–8]	0.672 NS

El grupo de folitropina delta tiene n reducido en algunos estratos, lo que limita el poder estadístico.

El resultado se confirmó al restringir el análisis al primer ciclo de cada paciente y al aplicar modelos binomiales negativos, apropiados para la sobredispersión de las variables de conteo. Además, el hallazgo se mantuvo después de controlar el sesgo de indicación mediante la comparación restringida a los ciclos con complemento de actividad LH. Esto disminuye la probabilidad de que la diferencia se explique por la asignación no aleatoria del esquema.

La equivalencia en la tasa de maduración ovocitaria (85.0% vs 86.3%; $p = 0.539$) es particularmente relevante. Indica que la proporción de ovocitos recuperados que alcanzó metafase II fue similar con ambos esquemas.¹⁵ Si bien la folitropina delta recuperó una menor cantidad de ovocitos, la proporción de ovocitos maduros se mantuvo comparable. Este hallazgo apoya la viabilidad clínica de la dosificación individualizada en nuestra institución,^{16,17} en línea con la experiencia latinoamericana de práctica clínica real con folitropina delta.⁸

En la cohorte aquí reportada, el menor rendimiento ovocitario de la folitropina delta fue compatible con un esquema de dosificación individualizada según las concentraciones de hormona antimülleriana y el peso. Este esquema está orientado a disminuir la probabilidad de hiperrespuesta en pacientes con mayor reserva ovárica.⁹ La respuesta ovárica excesiva (≥ 15 ovocitos) fue marcadamente menor con folitropina delta (3.1% en comparación con 17.1%; OR penalizado 0.21, IC95%: 0.06-0.76). Este resultado sugiere un perfil de respuesta más controlado. No obstante, al no disponer de diagnósticos de síndrome de hiperestimulación ovárica ni de tasas de cancelación, este beneficio debe interpretarse de forma indirecta. Puesto que, por encima de cierto umbral, una mayor cantidad de ovocitos no se traduce, necesariamente, en mayores tasas de nacido vivo,^{9,10,11} la diferencia numérica observada podría tener una relevancia clínica limitada en comparación con el menor riesgo de respuesta excesiva.

Las principales limitaciones del estudio son: el tamaño de muestra reducido del grupo de folitropina delta ($n = 64$) y el diseño observacional retrospectivo. El tamaño reducido limita el poder estadístico de algunos subanálisis. El diseño retrospectivo implica una asignación no aleatoria del esquema. Además, la indicación del complemento de actividad LH se basó en el juicio clínico individualizado y no en un protocolo estandarizado. Esto introduce un sesgo de indicación que, aunque se atenuó mediante el análisis restringido, no puede descartarse por completo. Estos hallazgos son exploratorios y requieren confirmación en estudios prospectivos de mayor tamaño. Esos estudios deberán incluir variables de seguridad y desenlaces clínicos finales.

Además, la interpretación comparada con la bibliografía debe considerar que las referencias disponibles no son homogéneas. Difieren en diseño, población, comparador y desenlace primario. Por ello, los hallazgos locales deben presentarse como congruentes con una tendencia hacia una respuesta más controlada con folitropina delta. No deben interpretarse como una confirmación directa de todos los desenlaces clínicos reportados en los ensayos internacionales.

CONCLUSIONES

En esta cohorte de práctica clínica real, la tasa de maduración ovocitaria fue equivalente entre folitropina delta y folitropina alfa (86.3% vs 85.0%; $p = 0.539$). Este resultado indica que la proporción de ovocitos recuperados que alcanzó metafase II se conservó, pese a la menor recuperación ovocitaria con folitropina delta. La respuesta ovárica excesiva (≥ 15 ovocitos) fue sustancialmente menor con folitropina delta (3.1% vs 17.1%; OR penalizado 0.21). Esto sugiere un perfil de respuesta más controlado y potencialmente más favorable en términos de riesgo de hiperrespuesta. El hallazgo es

congruente con su dosificación individualizada según las concentraciones de hormona antimülleriana y el peso.

La folitropina delta se asoció con una menor cantidad de ovocitos recuperados que la folitropina alfa (IRR 0.71; $p < 0.001$). Este menor rendimiento numérico persistió incluso después de considerar el agrupamiento por paciente, el uso de modelos de conteo y el control del sesgo de indicación. También es compatible con un perfil de respuesta más controlado. Su relevancia clínica podría estar limitada porque una mayor cantidad de ovocitos por encima de cierto umbral no mejora la tasa de nacido vivo. Se recomienda confirmar estos hallazgos en estudios prospectivos con mayor tamaño de muestra en el grupo de folitropina delta. Estos estudios deberán incluir variables de seguridad: síndrome de hiperestimulación ovárica y cancelaciones, así como desenlaces clínicos finales, incluidos embarazo y nacido vivo.

REFERENCIAS

1. ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation; Ata B, Bosch E, Broer S, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI: an update in 2025. *Hum Reprod* 2026; 41: 498-514. <https://doi.org/10.1093/humrep/deag018>
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril* 2022; 118: 803-12. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.08.018>
3. La Marca A, Grisendi V, Griesinger G. How much does AMH really vary in normal women? *Int J Endocrinol* 2013; 2013: 959487. <https://doi.org/10.1155/2013/959487>
4. Arce JC, Nyboe Andersen A, Collins J, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of follitropin delta in women undergoing ovarian stimulation for IVF. *Fertil Steril* 2014; 102: 1633-40. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.08.006>
5. Nyboe Andersen A, Nelson SM, Fauser BCJM, et al. Individualized versus conventional ovarian stimulation for IVF: a multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, phase 3 noninferiority trial (ESTHER-1). *Fertil Steril* 2017; 107: 387-96. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.10.033>
6. Qiao J, Wang Y, Li X, et al. A randomized controlled trial comparing follitropin delta versus follitropin alfa in Asian women (GRAPE study). *Reprod Biomed Online* 2020; 40: 53-63. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.10.005>



7. Ishihara O, Arce JC, Nyboe Andersen A, et al. Folitropin delta versus follitropin beta in Japanese women undergoing IVF/ICSI (STORK study). *Reprod Biomed Online* 2021; 42: 295-304. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.10.001>
8. De Zuñiga I, Rossi L, Sanhueza C. Experiencia latinoamericana de tratamiento con folitropina delta. *Reproducción* 2023; 37: 50-56. <https://doi.org/10.54778/rr.v37i2.47>
9. Drakopoulos P, Blockeel C, Stoop D, et al. Conventional ovarian stimulation and single embryo transfer for IVF/ICSI. How many oocytes do we need to maximize cumulative live birth rates? *Hum Reprod* 2016; 31: 370-376. <https://doi.org/10.54778/rr.v37i2.471093/humrep/dev316>
10. Steward RG, Lan L, Shah AA, Yeh JS, et al. Oocyte number as a predictor for ovarian hyperstimulation syndrome and live birth: an analysis of 256,381 in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2014; 101: 967-73. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.12.026>
11. Zúñiga-Guzmán AM, Barros-Delgadillo JC, Martínez-Villafañe E, Favela-García ML, Benavides-Reyes ML, et al. Resultados de los ciclos de FIV/ICSI en pacientes hiperrespondedoras y sus desenlaces perinatales. *Ginecol Obstet Mex* 2025; 93: 385-96. <https://doi.org/10.24245/gom.v93i10.349>
12. Palomba S, Caserta D, Levi-Setti PE, Busnelli A. Efficacy and safety of follitropin delta for ovarian stimulation in IVF/ICSI cycles: a systematic review with meta-analysis. *J Ovarian Res* 2024; 17: 60. <https://doi.org/10.1186/s13048-024-01372-w>
13. Nelson SM, Shaw M, Alrashid K, Anderson RA. Individualized dosing of follitropin delta affects live birth and safety in IVF: an individual participant data meta-analysis of randomised controlled trials. *Fertil Steril* 2024; 122: 445-454. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.05.143>
14. Bernabeu A, Requena A, Pellicer A, et al. Ovarian stimulation with follitropin delta for IVF: multicentre randomized comparison with follitropin alfa (ADAPT-1 trial). *Hum Reprod* 2025. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaf119>
15. Orvieto R, Seifer DB. Synchronicity between follicular growth and oocyte maturation in controlled ovarian stimulation. *Reprod Biol Endocrinol* 2020; 18: 19. <https://doi.org/10.1186/s12958-020-00577-6>
16. Fleurence RL, et al. Prospective multicenter observational real-world study to assess the efficacy and safety profile of follitropin delta during IVF/ICSI procedures (DELTA Study). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2024; 293: 21-26. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2023.12.011>
17. Eggersmann TK, Schütt M, Becker J, et al. Controlled ovarian stimulation with follitropin delta results in higher cumulative live birth rates compared with follitropin alfa/beta in a large real-world dataset. *Reprod Biol Endocrinol* 2025; 23: 25. <https://doi.org/10.1186/s12958-025-01364-5>