

Reproducción Asistida

Mantenimiento de las tasas de embarazo al optimizar la fase lútea cuando se usa un bolo de GnRH para desencadenar la ovulación

Maintenance of pregnancy rates optimizing the luteal phase when using a bolus of GnRH agonist for ovulation induction

Calatayud C, Vila M, Ruiz-Jorro M.

CREA (Centro Medico de Reproducción Asistida). Valencia-España

Resumen

Objetivo: *Evaluar la eficacia de utilizar mínimas dosis de hCG para suplementar la fase lútea cuando se utiliza un bolo de GnRH para desencadenar la ovulación.* **Material y métodos:** *Estudio retrospectivo en el que se comparan tres grupos de pacientes: 54 pacientes cuya ovulación ha sido inducida con hCG (grupo hCG), 98 pacientes cuya ovulación ha sido inducida con un bolo de GnRH y la fase lútea suplementada con 3 dosis de hCG 500 los días 1,4 y 7 tras la aspiración folicular (grupo GnRH₃), 79 pacientes cuya ovulación ha sido inducida con un bolo de GnRH y la fase lútea suplementada con 2 dosis de hCG 500 los días 1 y 5 tras la aspiración folicular (grupo GnRH₂). A todos los grupos se les administró además progesterona y estradiol. Empleamos ANOVA, test chi-cuadrado o regresión logística en el análisis estadístico.* **Resultados:** *No se encontraron diferencias en la tasa de embarazo clínico (hCG =54,9%, GnRH₃=58,1%, GnRH₂=58,6%), la tasa de implantación (hCG =49,1%, GnRH₃=43,8%, GnRH₂=43,1%), la tasa de aborto (hCG =17,9%, GnRH₃=14,8%, GnRH₂=17,1%), o en la distribución de los valores hormonales de progesterona en la fase lútea. Ningún paciente desarrolló SHO.* **Conclusiones:** *La suplementación con mínimas dosis de hCG 500 UI tras desencadenar la ovulación con un bolo de GnRH es suficiente para mantener la función del cuerpo lúteo y las tasas de embarazo clínico.*

Palabras clave: Agonistas GnRH. Antagonistas GnRH. hCG. Fase lútea. Inducción de la ovulación.

Summary

Objective: *The aim of the present study was to evaluate the efficacy of minimal hCG supplementation in the luteal phase when using a Bolus of GnRH to trigger the ovulation.* **Study design:** *A retrospective study where three groups of patients were compared: 54 patients which ovulation was induced with*

Correspondencia: Dra. Carmen Calatayud
CREA (Centro Medico de Reproducción Asistida)
San Martín 4 (bajo)
46003 Valencia - España
carmen.calatayud@creavalencia.com

hCG (hCG Group), 98 patients which ovulation was induced with a bolus of GnRH agonist and received three doses of 500 IU hCG the days 1, 4 and 7 after oocyte retrieval (GnRH₃ Group), and 79 patients which ovulation was induced with a bolus of GnRH agonist and received two doses of 500 IU hCG the days 1 and 5 after oocyte retrieval (GnRH₂ Group). Progesterone and oestradiol were also administered in all groups. We employed analysis of ANOVA, chi-square test or logistic regression to performed the statistical analysis. Results: There were no significant differences between the three studied groups in the clinical pregnancy rate (hCG = 54.9%, GnRH₃ = 58.1%, GnRH₂ = 58.6%), implantation rate (hCG = 49.1%, GnRH₃ = 43.8%, GnRH₂ = 43.1%), miscarriage rate (hCG = 17.9%, GnRH₃ = 14.8%, GnRH₂ = 17.1%), or in the distribution of progesterone levels in the luteal phase. No patients in any group developed OHSS. Conclusions: Minimal doses of 500 UI hCG after a bolus of GnRH to trigger ovulation seem to be sufficient to maintain corpus luteum function and pregnancy rates.

Key words: GnRH agonist. GnRH antagonist. hCG. Luteal phase. Ovulation induction.

INTRODUCCIÓN

Gracias a la introducción de los antagonistas en los tratamientos de estimulación ovárica, se ha conseguido disminuir la dosis de gonadotropinas administradas y la duración del tratamiento, pero aún queda pendiente resolver los problemas relacionados con el uso de hCG o de GnRH para desencadenar la ovulación, como son: el riesgo de hiperestimulación ovárica en el caso del hCG y el mantener las tasas de gestación en el caso del bolo de GnRH.

Las publicaciones recientes en las que se ha comparado el uso de hCG con el de GnRH para desencadenar la ovulación, hablan en favor del uso de hCG, ya que se consigue una mejor tasa de gestación y menor tasa de aborto (1-4).

Una de las razones por las que resulta peor desencadenar la ovulación con un bolo de GnRH es que se asocia a una insuficiente estimulación de los cuerpos lúteos, que el soporte con progesterona y estradiol administrados en la fase lútea no es capaz de remontar, provocando un defecto de fase lútea (1-2), mientras que con el uso del hCG como desencadenante de la ovulación, se estimulan los cuerpos lúteos y debido a su vida media, todavía permanece su efecto en el momento de la implantación (5).

En lo que respecta a la receptividad del endometrio, con el uso del bolo de GnRH se producen dosis tan bajas de LH circulando que ésta podría ser la causa de una estimulación insuficiente del endometrio y de la peor tasa de implantación, al contrario de lo que se observa cuando los receptores de LH están ocupados por hCG (6).

Como ya describió Hoff en 1983 (7), el pico natural de LH tiene tres fases: un ascenso rápido de 14 horas, una fase de plateau de 14 horas y un descenso de 20 horas, lo que supone un total de 48 horas aproximadamente. Sin embargo el pico de LH inducido por un bolo de GnRH tiene una fase inicial de ascenso de 4 horas y un

descenso lento de 20 horas, lo que supone un total de 24 horas (8). Este tiempo de duración es la mitad del que ocurre de forma natural y también es menor al compararlo con la vida media del hCG que dura varios días (9), lo que derivaría en un aporte reducido de LH, una reducida esteroidogénesis y una rápida luteolisis (10).

Sin embargo, en su favor diremos que el uso del bolo de GnRH, además de inducir la ovulación, acaba la maduración ovocitaria (8, 11) y además también produce un pico de FSH, como en el ciclo natural, que entre otras cosas, induce la formación de receptores para LH en las células de la granulosa, optimizando así la función del cuerpo lúteo. A su vez este pico de FSH promueve la maduración del complejo cúmulus-ovocito al reanudar la meiosis del ovocito (12-14) y la expansión del cúmulus (15-17). Aunque para que la ovulación tenga lugar no es necesario que se desencadene dicho pico de FSH, algunos autores han encontrado en ello un efecto beneficioso, ya que han observado un mayor porcentaje de ovocitos maduros (1, 18).

Otra ventaja del uso de GnRH, es que produce una menor respuesta inflamatoria en la paciente tras la ovulación (19).

Ante todo esto, nos planteamos cómo podríamos intentar mejorar las deficiencias provocadas por el uso del bolo de GnRH, manteniendo su efecto beneficioso el tiempo suficiente.

El objetivo de este estudio es demostrar que suplementando la fase lútea con dosis bajas de hCG, se consiguen las mismas tasas de gestación cuando se usa GnRH o hCG para desencadenar la ovulación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Se trata de un estudio retrospectivo en el que se comparan los distintos protocolos de inducción de la

ovulación en pacientes de FIV/ICSI, normorespondedoras, desde enero 2004 a octubre de 2005.

Todas las pacientes recibieron estimulación ovárica con FSH recombinante y antagonistas de GnRH, y se dividieron en dos grupos, según el modo de desencadenar la ovulación:

Grupo 1: hCG recombinante.

Grupo 2: Bolo de GnRH, suplementando la fase lútea con hCG.

Dentro del grupo 2, se diferencian dos subgrupos según las dosis de hCG que se administraron:

Grupo 2 A: 3 dosis de 500 UI, lo denominaremos GnRH3.

Grupo 2 B: 2 dosis de 500 UI, lo denominaremos GnRH2.

Los criterios de inclusión fueron: a) edad < 40 años, b) FSH basal <12 mUI/ml, c) ciclos regulares, d) tres o menos ciclos previos de reproducción asistida, e) si la paciente ha realizado más de un ciclo de tratamiento durante el estudio, sólo se ha incluido el primero.

Quedaron excluidas del estudio, las pacientes con ovario poliquístico y altas respondedoras (aquellas que tuvieron >4500 pg/ml E2 el día de la inducción de la ovulación o en las que se obtuvieron >25 folículos >11 mm), así como las que tenían un ciclo previo de baja respuesta (en el que se desarrollaran tres o menos folículos \geq 14 mm).

Se incluyeron un total de 231 pacientes, 54 en el grupo de hCG, 98 en el grupo de GnRH3 y 79 en el grupo GnRH2.

Estimulación ovárica y procedimiento de FIV/ICSI

La estimulación ovárica comenzó el 2º-3º día de ciclo con 150-250 UI de FSH recombinante (rFSH) (Puregon, Organon, Dinamarca, or Gonal-F, Serono S.A., España) dependiendo de la edad de la paciente, FSH basal y nº de folículos antrales, realizándose el primer control en el 5º - 6º día de ciclo. A partir de ese momento, se ajustó la dosis, dependiendo de la respuesta ovárica y los niveles de estradiol. Cuando el tamaño folicular alcanzó 14-16 mm de diámetro o E2 > 400pg/ml, las pacientes comenzaron a administrarse 0,25 mg diarios de ganirelix (Orgalutran, Organon, Denmark) y 75 UI de rLH (Luveris, Serono S.A.) hasta el día de la inducción de la ovulación. Cuando la mayoría de los folículos fueron \geq 15 mm y al menos dos de ellos >17 mm, se indujo la ovulación con 6500 IU/i.m. of rhCG (Ovitrelle, Serono S.A., España), o con un bolo de 1,75 mg de acetato de leuprolide (Procrin, Abbot S.A., España)

aproximadamente 12 horas después de la última administración de ganirelix.

La aspiración folicular se realizó a las 35-36 horas bajo anestesia general y se realizó la FIV - ICSI según cada caso. Aunque de forma rutinaria, desde Enero de 2003, en nuestro centro se transfieren dos embriones, las pacientes que solicitaron que se les transfirieran 3 embriones, también se incluyeron en el estudio (n=16).

El 93% de las transferencias embrionarias se realizaron en el tercer día de desarrollo embrionario.

Suplemento de la fase lútea

Todas las pacientes llevaron como soporte de fase lútea, 600 mg/día de progesterona vaginal (Utrogestan, Seid, España) y 4 mg/día de estradiol oral (Progynova, Shering, España) o parches de 50 microgramos de estradiol cada 4 días (Estradot 50, Novartis, Alemania), comenzando el día después de la aspiración folicular hasta la prueba de embarazo.

Todas las pacientes en las que se indujo la ovulación con un bolo de GnRH, recibieron además hCG (hCG-lepori, Pharma Lepori, España) durante la fase lútea, de la siguiente manera:

a) 3 dosis de 500 IU/i.m. de hCG administradas en los días +1, +4 y +7 de la fase lútea

b) 2 dosis of 500 IU/i.m. de hCG adminstradas en los días +1 y +4 de la fase lútea.

Como se realizó un control sérico de niveles de estradiol y progesterona en fase lútea temprana, cuando éstos fueron adecuados, no se administró la tercera dosis de 500 UI de hCG.

Cuando la beta hCG fué positiva a los 14 días post-transfer, las pacientes continuaron con la administración de estradiol durante 7 días más hasta comprobar la presencia de saco intraútero y con la administración de la progesterona hasta la semana 10-12 de gestación.

Valoración hormonal y clínica

El control de la estimulación ovárica se realizó con ecografía transvaginal y determinaciones séricas de estradiol, comenzando en el 5º-6º día de tratamiento. A partir de ese momento, se repitieron los controles cada dos días aproximadamente, hasta el momento de la inducción de la ovulación. En la fase lútea temprana, día 6-7 post punción-aspiración folicular, se realizó una determinación de estradiol y progesterona, y en los casos en los que se consideró que no era necesario, se omitió la última dosis de hCG.

Las pacientes que tuvieron betahCG negativa, in-

terumpieron la medicación ese mismo día y se determinó la duración de la fase lútea, desde el día post aspiración hasta el primer día de regla.

Las determinaciones de estradiol, progesterona y beta hCG, se realizaron por inmunoensayo (MiniVidas, Biomerieux, Francia). Los límites de detección fueron de 9 pg/ml para el Estradiol, 0,25 ng/ml para la progesterona y 2 mUI/ml para la beta-hCG. Los coeficientes de variación intra e inter ensayo fueron < 8% y < 10% para el estradiol, < 6% y < 7% para la progesterona y < 7% y < 9% para la beta-hCG, respectivamente.

Las pacientes aumentaron la dosis de estradiol o progesterona durante la fase lútea, cuando los niveles séricos de progesterona fueron <20 ng/ml o cuando el ratio del estradiol entre el día de la inducción de la ovulación y la fase lútea temprana fue <5.

Se definió como embarazo clínico cuando se comprobó saco gestacional intrauterino con latido cardíaco positivo a las dos semanas de la beta hCG positiva.

Se consideró embarazo bioquímico cuando la beta hCG fué >10 mUI/ml sin presencia de saco gestacional. La tasa de implantación se definió como el n° total de sacos gestacionales dividido entre el n° total de embriones transferidos.

Análisis estadístico

Para el análisis de datos se utilizó el SPSS versión 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Los resultados se presentan como media \pm SD. Las diferencias entre grupos se evaluaron utilizando el análisis ANOVA, test chi-cuadrado o regresión logística. El nivel de significancia fue $p < 0.05$.

RESULTADOS

Cancelaciones

La transferencia embionaria se canceló en 17 pacientes (3 en el grupo de hCG, 8 en el grupo de GnRH₂ y 5 en el grupo GnRH₃) debido a la ausencia de ovocitos maduros, fallo de fecundación o detención de la división embrionaria. En uno de los casos, los embriones debieron ser vitrificados debido al insuficiente desarrollo de la línea endometrial.

Características de las pacientes

La causa de esterilidad fué similar entre los tres grupos. No hubo diferencias significativas entre la edad de las pacientes (hCG: $34,3 \pm 3,1$ años, GnRH₃:

$33,7 \pm 3,3$ años GnRH₂: $33,4 \pm 3,8$ años), niveles basales de FSH (hCG: $6,6 \pm 2,3$ mUI/ml, GnRH₃: $6,5 \pm 1,5$ mUI/ml GnRH₂: $6,6 \pm 1,9$ mUI/ml,) ni en el n° de ciclos previos de FIV/ICSI (hCG: $0,4 \pm 0,6$, GnRH₃: $0,2 \pm 0,5$, GnRH₂: $0,2 \pm 0,6$).

La tabla 1 muestra las características de la estimulación ovárica. Las dosis de rFSH y rLH y los días de estimulación fueron similares en los distintos grupos. El n° de folículos desarrollados y los niveles de estradiol en el día de la inducción de la ovulación, fueron también comparables (Tabla 1).

Niveles hormonales en la Fase Lútea

No hubo diferencias entre los tres grupos en cuanto a los niveles de estradiol (hCG: 1408 ± 653 pg/ml, GnRH₃: 1422 ± 724 pg/ml, GnRH₂: 1462 ± 657 pg/ml) ni entre la duración de la Fase Lútea de las pacientes que no quedaron gestantes (hCG: $17,3 \pm 2,3$ días, GnRH₃: $17,8 \pm 1,4$ días, GnRH₂: $17,1 \pm 1,9$ días).

Los valores de P tampoco difirieron entre los grupos. Al no haberse realizado dilución de la progesterona cuando los valores fueron superiores a 80 ng/ml, los resultados se agruparon en intervalos. En la Tabla 2 se muestra la distribución de las pacientes en cada intervalo.

En 4 pacientes (1 correspondiente al grupo de hCG, 2 correspondientes al grupo GnRH₃ y 1 correspondiente al grupo GnRH₂), no fue posible tener los valores de P en fase lútea (Tabla 2).

Evolución clínica

La Tabla 3 muestra la evolución de las gestaciones. No se encuentran diferencias en la media de ovocitos y embriones por paciente. Tampoco hay diferencias entre la calidad y el n° de embriones transferidos, el porcentaje de embarazos clínicos, tasa de implantación y de aborto, entre los tres grupos. Se realizaron análisis adicionales ajustando las variables estudiadas, por edad, n° de intentos previos y n° de ovocitos recuperados, obteniéndose idénticos resultados. No hubo ningún caso de SHO en ninguno de los tres grupos (Tabla 3).

DISCUSIÓN

Este estudio muestra cómo es posible reestablecer la fase lútea al evitar la luteolisis del cuerpo lúteo cuando se ha desencadenado la ovulación con un bolo de GnRH_a, administrando tres dosis de hCG de 500 UI cada tres días o dos dosis de 500 UI, empezando

Tabla 1
Características de la estimulación ovárica

	hCG	GnRH₃	GnRH₂	P
Cantidad total de FSH rec (IU)	1852±485	1843±455	1729±413	0,17
Cantidad total LH rec (IU)	175±143	227±156	213±151	0,13
Días de estimulación	8.6±1.3	8.4±1.4	8.2±1.2	0,20
Folículos >11 mm el día de la inducción de la ovulación	8.5±3.6	9.4±4.5	9.6±4.4	0,32
Folículos >17 mm el día de la inducción de la ovulación	3.8±1.7	3.9±2.5	4.0±2.2	0,84
E ₂ (pg/ml) el día de la inducción de la ovulación	1921±1017	1968±848	2159±887	0,25

Test ANOVA. Los valores son medias ± SD

Tabla 2
Porcentaje de pacientes en cada intervalo de concentración de Progesterona

	hCG	GnRH₃	GnRH₂	P
Progesterona (ng/ml)				0.17 ^a
0 - 20	6.0 %	6.6 %	4.3 %	
20 - 40	12.0 %	4.4 %	14.5 %	
40 - 80	24.0 %	18.7 %	29.0 %	
>80	58.0 %	70.3 %	52.2 %	

^a Test Chi-cuadrado

Tabla 3
Evolución clínica

	hCG	GnRH₃	GnRH₂	P
Pacientes (n=231) ^a	54	98	79	
Nº ovocitos/paciente (media ± SD) ^a	7,3±4,4	7,8±4,7	8,5±5,8	0,57
Nº Embriones/paciente (media ± SD) ^a	4,4±3,5	4,2±2,3	4,2±2,4	0,81
Pacientes con transferencia (%) ^a	51 (94%)	93 (90%)	70 (81%)	0,24
Nº de embriones transferidos (media ± SD) ^a	2,04±0,53	1,91±0,35	1,94±0,38	0,20
Nº de embriones de buena calidad transferidos(media ± SD) ^a	1,48±0,94	1,43±0,74	1,37±0,79	0,51
β-hCG positiva por transferencia (%) ^b	29 (56,9%)	63 (67,7%)	43 (61,4%)	0,40
Tasa embarazo clínico (%) ^b	28 (54,9%)	54 (58,1%)	41 (58,6%)	0,91
Tasa implantación (%) ^b	49,1%	43,8%	43,1%	0,74
Tasa de aborto (%) ^b	5 (17,9%)	8 (14,8%)	7 (17,1%)	0,93

^aTest ANOVA

^bTest Chi-cuadrado

el día posterior a la aspiración folicular. Con ello es posible lograr las mismas tasas de embarazo e implantación que cuando se utiliza hCG para desencadenar la ovulación. Reducir las dosis de hCG en la fase lútea, de tres a dos administraciones, podría ofrecer la ventaja de disminuir, todavía más, el riesgo de SHO al reducir la cantidad total de hCG administrada.

Algunos autores ya propusieron el uso de hCG durante la fase lútea. Emperaire (21) y Peñarrubia (20) demostraron una adecuada fase lútea usando una dosis única de 1500 UI a las 12 horas del bolo de GnRH, o dos de 2500 UI los días 6 y 10 tras la ovulación, respectivamente, en casos de IA. Romeu (22) hizo lo propio con 1000 o 2500 UI los días +0, +2 y +5 de fase lútea. Recientemente Humaidan (23) ha obtenido resultados similares en pacientes de FIV/IC-SI utilizando una dosis de 1500 UI hCG a las 12h o a las 32h.

Aunque en FIV la estimulación ovárica y por tanto el desarrollo folicular es mucho mayor que en IA, nosotros nos planteamos suplementar la fase lútea con hCG a mínimas dosis para aprovechar sus efectos beneficiosos y evitar al máximo el riesgo de Hiperestimulación Ovárica. Puesto que existen indicios de que no es posible recuperar la actividad normal del cuerpo lúteo con la producción endógena de hCG del embarazo cuando la fase lútea únicamente ha sido estimulada con progesterona (24), creemos que es necesario que la primera dosis de hCG se administre con anterioridad. Otros autores, han advertido, que un uso excesivamente precoz (12h) podría ser contraproducente al coincidir con el período refractario e insensible del cuerpo lúteo temprano (23).

El hCG tiene la misma subunidad alfa y el 85% de la subunidad beta que la LH, por lo que comparten el mismo receptor (25). Sabemos que al administrar un bolo de GnRH, el pico de LH que se produce dura aproximadamente 24 horas. Sin embargo la viabilidad del cuerpo lúteo puede preservarse hasta 3 días sin soporte de LH (26). Por ello, a los 3 días, decidimos administrar una primera dosis de hCG de 500 UI que se une a los receptores impidiendo así la luteolisis. Como la vida media del hCG varía entre 3 y 7 días (9), repetimos la administración de 500 UI a los 3 días y una tercera dosis tres días después. Con esto conseguimos, además de evitar la luteolisis, que haya suficientes niveles de hCG durante el período periimplantacional. Dado que los niveles de estradiol y progesterona se midieron antes de la tercera dosis de hCG, en el 5-6º día de fase lútea, coincidiendo con el período periimplantacional, a la vista de que los niveles obtenidos eran normales se decidió suprimir la

última administración de hCG, constituyéndose así el último grupo de estudio.

Anteriormente se ha cuestionado la eficacia clínica del uso del bolo de GnRH para finalizar la maduración y desencadenar la ovulación, ya que los estudios realizados presentaban una menor tasa de gestación (3, 4) e incluso algunos de los estudios prospectivos han tenido que interrumpirse por razones éticas (1, 2). Un soporte inadecuado, incapaz de corregir la insuficiencia lútea que se crea con el uso de los agonistas, podría, según estos autores, ser la razón principal de tales resultados.

En los tres estudios prospectivos más recientes donde se enfrenta GnRH vs hCG se utiliza diariamente para apoyar la fase lútea 90 ó 600 mg de progesterona vaginal micronizada combinado con 4 mg de estradiol (1, 2) o únicamente 50 mg progesterona i.m. (5) hasta varios meses después de conseguir la gestación, excepto en el primero de ellos, que se suspende a los 12 días de la transferencia. Los dos primeros estudios coinciden en resaltar la menor tasa de gestación y mayor tasa de aborto con el uso de GnRH, mientras que en el de Fauser, a pesar de no encontrarse diferencias la tasa de gestación es baja en ambos grupos (hCG:13% vs GnRH: 18-20%).

En otras publicaciones, revisiones y estudios no controlados, sus autores han utilizado las mismas vías de administración para la progesterona (a veces junto con estrógenos). Los autores que han utilizado la vía vaginal, presentan tasas de gestación en fresco entre el 17% y el 51% (18, 27, 28) y los que han utilizado la vía i.m. entre el 14% y el 60, 9% (29-32). Incluso algunos autores que no han apoyado la fase lútea presentan tasas de gestación por transferencia del 14% (33).

Aunque algunos trabajos demostraron que la vía vaginal consigue niveles más altos de progesterona en el tejido endometrial, que la vía intramuscular, a pesar de que los niveles en sangre sean algo más bajos (34-37), la experiencia recogida después de años de estimulación ovárica con los protocolos basados en la desensibilización pituitaria, no ha permitido establecer diferencias entre las distintas vías de administración (oral, vaginal e intramuscular) a la hora de conseguir el embarazo clínico (38). Si a ello sumamos el hecho de que los trabajos publicados hasta la fecha en los que la ovulación se desencadena con GnRH obtienen tasas de gestación tan dispares, se hace difícil pensar que éstas sean debidas únicamente a la vía de administración. Sin embargo, dada la diversidad en las dosis, rutas, momento de inicio y uso o no de estradiol junto con progesterona en los trabajos citados, serán necesarios nuevos estudios prospectivos para

determinar su eficacia, a la vista de las altas tasa de embarazo publicadas por algunos autores (32, 39).

A diferencia de lo observado por otros autores que también han utilizado progesterona vaginal y un aporte de estrógenos (1, 2), en nuestro estudio sí se ha obtenido la misma tasa de gestación e implantación entre el grupo control y los grupos de estudio, siendo la única diferencia el aporte de hCG durante la fase lútea. Tampoco se han observado diferencias en las tasas de aborto que se mantienen dentro de los límites normales en los tres grupos.

La insuficiencia de la fase lútea que se crea tras un bolo de GnRH podría deberse a una deficiente estimulación del cuerpo lúteo y su consiguiente luteolisis (40). La idea de un cuerpo lúteo comprometido viene además apoyada por el perfil hormonal de la fase lútea, donde los niveles de progesterona y estrógenos son menores cuando se utiliza un bolo de GnRH para desencadenar la ovulación (5, 41), incluso cuando no se ha suplementado la fase lútea (33). Los niveles de estrógenos, reflejo de la actividad endógena del cuerpo lúteo cuando las pacientes han sido suplementadas sólo con progesterona, o los de la inhibina A y pro-alfa C, directamente sintetizados por el cuerpo lúteo, reflejan la luteolisis irreversible a la que se ve sometida. Los niveles de estrógenos son tres veces más bajos el día de la transferencia embrionaria y 100 veces más bajos en la fase lútea media (5) y los niveles de inhibina A y pro-alfa C, son 18 y 40 veces más bajos cuando se utiliza GnRH que cuando se utiliza hCG (24) y todos ellos, inferiores a los alcanzados en un ciclo natural. Como consecuencia, la duración de la fase lútea es, para la mayoría de autores, más corta en los ciclos en los que se ha utilizado GnRH para ovular, afectando entre un 16% y un 40% de los ciclos tratados (21, 33, 42-46). Todo ello explicaría que muchos autores consigan mejores tasas de gestación en los ciclos con los embriones sobrantes congelados o en ciclos de donación ovocitaria (47, 48). Los desórdenes de la fase lútea descritos, podrían deberse a un aporte insuficiente de LH para mantener el cuerpo lúteo como consecuencia de una desensitización hipofisaria posterior al "flair up" inicial tras el uso de GnRH (40) y/o a un excesivo descenso en los niveles de esteroides tras la ovulación (33).

Nuestros resultados concuerdan con dicha hipótesis, ya que con las pequeñas dosis de hCG utilizadas es posible estimular al cuerpo lúteo y restablecer tanto el comportamiento hormonal como la duración de la fase lútea, evitando la luteolisis que acontece en su ausencia. En nuestro estudio, no se encuentran diferencias entre los valores de estradiol, progesterona o en la duración de la fase lútea en ninguno de los gru-

pos, coincidiendo con lo encontrado por otros autores que también utilizaron hCG en fase lútea (20-22). En el caso de la progesterona, cuando los niveles fueron inferiores a 20 ng/ml., en el grupo de GnRH3 quedaron embarazadas 4 de 6 pacientes, mientras que no lo consiguió ninguna de las 3 pacientes del grupo de GnRH2 (datos no mostrados). A la vista de estos resultados, actualmente administramos una tercera dosis de hCG cuando los niveles hormonales de una paciente no alcanzan este límite.

Detrás de todas estas alteraciones de la fase lútea parece estar la menor duración del pico de LH comparado con los ciclos naturales (24 vs 48h), insuficiente para transformar y mantener la función del cuerpo lúteo como ya se demostró en estudios con primates (49-51). Por ello, diversos estudios se han centrado en reproducir su comportamiento fisiológico, sobretodo en lo que se refiere a la duración: un pico de LH excesivamente corto tendrá un efecto luteolítico, mientras que un pico excesivamente largo potenciará un efecto luteotrópico, similar al que acontece con hCG. Sin embargo los intentos de mejorar la amplitud de la acción de la LH administrando dosis más altas de GnRH o repitiendo la administración del bolo, no han conseguido remontar la insuficiente fase lútea ni mejorar las tasas de gestación (21). Tampoco parece haber tenido éxito la administración de una dosis entre 15000-30000 UI de rLH para inducir la ovulación, pues aunque fue efectiva en inducir la maduración ovocitaria y en disminuir el riesgo de SHO, no restableció los niveles de estradiol y progesterona en fase lútea, y las tasas de gestación, al parecer, fueron menores (52). A la vista de estos resultados nosotros proponemos otra forma de intentar restaurar la fase lútea, y con ella los resultados clínicos, centrada en estimular el funcionamiento del cuerpo lúteo.

Es cierto que el uso de hCG para rescatar la función del cuerpo lúteo tras inducir la ovulación con un bolo de GnRH parece una contradicción, puesto que la luteolisis parece ser la razón por la que se evita el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). Es más, la administración de hCG como soporte de la fase lútea se asocia a un mayor riesgo de hiperestimulación (38). En nuestro estudio no se observó ningún caso de SHO, ni siquiera en las 26 pacientes con niveles de entre 3000 y 4500 pg/ml de estradiol el día de la inducción de la ovulación. Sin embargo, la incidencia de SHO con el uso de este protocolo debe ser más ampliamente valorada a fin de determinar si es realmente menor de la que se observa cuando se desencadena la ovulación con hCG. Emperaire (21), obtuvo una mayor incidencia (5,8%) con las mismas

dosis totales de hCG como apoyo de la fase lútea (1500 UI) pero administradas en una sola dosis, lo que podría poner de relieve la importancia de ajustar no solo la dosis, sino también la frecuencia o el número de repeticiones para minimizar el riesgo. Aunque otros autores no han observado la misma incidencia, sus resultados todavía son preliminares (53) o no son comparables por el protocolo de estimulación utilizado (54).

El número total de receptores de LH/hCG (55) o la expresión del mRNA del receptor de LH/hCG (56) en el cuerpo lúteo aumenta progresivamente desde la fase lútea temprana antes de decaer en la fase lútea tardía, y el nivel total de receptores es similar a la secreción de progesterona por el cuerpo lúteo (55). Estos niveles pueden aumentar en ciclos estimulados hormonalmente (57). Dado que una ocupación <10% (58) es suficiente para conseguir una respuesta biológica máxima, proponemos utilizar dosis mínimas de hCG, mucho menores que las utilizadas para ovular, pero suficientes para mantener el funcionamiento del cuerpo lúteo hasta la consecución del embarazo, y conseguir disminuir el riesgo de SHO al reducir la concentración de hCG en suero (59). El aporte de hCG debe ser el mínimo necesario para conseguir unos niveles adecuados de estrógenos y progesterona a lo largo de la fase lútea de cada paciente. Por ello, y por los resultados obtenidos con pacientes normorespondedoras, estamos embarcados en un estudio prospectivo en pacientes altas respondedoras que reciben suplementación de la fase lútea con 250 UI hCG.

En resumen, los resultados de este estudio sugieren que la administración de dos o tres dosis de 500 UI de hCG cada tres días después de la inducción a la ovulación con un bolo de GnRHa es suficiente para rescatar al cuerpo lúteo de la luteolisis y normalizar la esteroidogénesis de la fase lútea, manteniendo altas las tasas de gestación en pacientes normorespondedoras. Aunque la incidencia de SHO en el grupo que recibió dos dosis fue nula, se necesitan más estudios prospectivos antes de aplicar este soporte a pacientes altas respondedoras. Previamente, es necesario establecer si es posible disminuir el riesgo, disminuyendo al mínimo el aporte de hCG en el período periimplantacional, a partir del control de los niveles de progesterona y estradiol en la fase lútea.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Humaidan P, Breckjaer HE, Bungum L, Bungum M, Grondahl ML, Westergaard L y Andersen CY.:** GnRH agonist (buserelin) or hCG for ovulation induc-

- tion in GnRH antagonist IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study. *Hum Reprod* 2005; 20: 1213-20.
2. **Kolibianakis EM, Schultze-Mosgau A, Schroer A, van Steirteghem A, Devroey P, Diedrich K y Griesinger G.:** A lower ongoing pregnancy rate can be expected when GnRH agonist is used for triggering final oocyte maturation instead of HCG in patients undergoing IVF with GnRH antagonists. *Hum Reprod* 2005; 20: 2887-92.
3. **Griesinger G, Diedrich K, Devroey P y Kolibianakis EM.:** GnRH agonist for triggering final oocyte maturation in the GnRH antagonist ovarian hyperstimulation protocol: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 159-68.
4. **Orvieto R, Rabinson J, Meltzer S, Zohav E, Anteby E y Homburg R.:** Substituting HCG with GnRH agonist to trigger final follicular maturation—a retrospective comparison of three different ovarian stimulation protocols. *Reprod Biomed Online* 2006; 13: 198-201.
5. **Fauser BC, de Jong D, Olivennes F, Wramsby H, Tay C, Itskovitz-Eldor J y van Hooren HG.:** Endocrine profiles after triggering of final oocyte maturation with GnRH agonist after cotreatment with the GnRH antagonist ganirelix during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 709-15.
6. **Tesarik J, Hazout A y Mendoza C.:** Luteinizing hormone affects uterine receptivity independently of ovarian function. *Reprod Biomed Online* 2003; 7: 59-64.
7. **Hoff JD, Quigley ME y Yen SS.:** Hormonal dynamics at midcycle: a reevaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 792-96.
8. **Itskovitz J, Boldes R, Levron J, Erlik Y, Kahana L y Brandes JM.:** Induction of preovulatory luteinizing hormone surge and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome by gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril*. 1991; 56: 213-20.
9. **Damewood MD, Shen W, Zacur HA, Schlaff WD, Rock JA y Wallach EE.:** Disappearance of exogenously administered human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril* 1989; 52: 398-400.
10. **Kol S.:** Luteolysis induced by a gonadotropin-releasing hormone agonist is the key to prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 1-5.
11. **Gonen Y, Balakier H, Powell W y Casper RF.:** Use of gonadotropin-releasing hormone agonist to trigger follicular maturation for in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 918-22.
12. **Behrman HR, Preston SL, Pellicer A y Parmer TG.:** Oocyte maturation is regulated by modulation of the action of FSH in cumulus cells. *Prog Clin Biol Res* 1988; 267: 115-35.
13. **Byskov AG, Yding Andersen B, Hossaini A y Guoliang X.:** Cumulus cells of oocyte-cumulus com-

- plexes secrete a meiosis-activating substance when stimulated with FSH. *Mol Reprod Dev* 1997; 46: 296-305.
14. **Xie H, Xia G, Byskov AG, Andersen CY, Bo S y Tao Y.:** Roles of gonadotropins and meiosis-activating steroids in meiotic resumption of cultured follicle-enclosed mouse oocytes. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 15: 155-63.
 15. **Eppig JJ.:** Regulation of cumulus oophorus expansion by gonadotropins in vivo and in vitro. *Biol Reprod* 1980; 23: 545-52.
 16. **Buccione R, Vanderhyden BC, Caron PJ y Eppig JJ.:** FSH-induced expansion of the mouse cumulus oophorus in vitro is dependent upon a specific factor(s) secreted by the oocyte. *Dev Biol* 1990; 138: 16-25.
 17. **Chen L, Russell PT y Larsen WJ.:** Sequential effects of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone on mouse cumulus expansion in vitro. *Biol Reprod* 1994; 51: 290-95.
 18. **Imoedemhe DA, Sigue AB, Pacpaco EL y Olazo AB.:** Stimulation of endogenous surge of luteinizing hormone with gonadotropin-releasing hormone analog after ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1991; 55: 328-32.
 19. **Orvieto R, Zagatsky I, Yulzari-Roll V, la Marca A y Fisch B.:** Substituting human chorionic gonadotropin by gonadotropin-releasing hormone agonist to trigger final follicular maturation, during controlled ovarian hyperstimulation, results in less systemic inflammation. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22: 437-40.
 20. **Peñarrubia J, Balasch J, Fabregues F, Creus M, Casamitjana R, Balleca JL et al.:** Human chorionic gonadotrophin luteal support overcomes luteal phase inadequacy after gonadotrophin-releasing hormone agonist-induced ovulation in gonadotrophin-stimulated cycles. *Hum Reprod* 1998; 13: 3315-18.
 21. **Empereire JC, Parneix I y Ruffie A.:** Luteal phase defects following agonist-triggered ovulation: a patient-dependent response. *Reprod Biomed Online* 2004; 9: 22-27.
 22. **Romeu A, Monzó A, Peiro T, Díez E, Peinado JA y Quintero LA.:** Endogenous LH surge versus hCG as ovulation trigger after low-dose highly purified FSH in IUI: a comparison of 761 cycles. *J Assist Reprod Genet* 1997; 14: 518-24.
 23. **Humaidan P, Bungum L, Bungum M y Yding Andersen C.:** Rescue of corpus luteum function with peri-ovulatory HCG supplementation in IVF/ICSI GnRH antagonist cycles in which ovulation was triggered with a GnRH agonist: a pilot study. *Reprod Biomed Online* 2006; 13: 173-78.
 24. **Nevo O, Eldar-Geva T, Kol S y Itskovitz-Eldor J.:** Lower levels of inhibin A and pro-alphaC during the luteal phase after triggering oocyte maturation with a gonadotropin-releasing hormone agonist versus human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril* 2003; 79: 1123-28.
 25. **Kessler MJ, Reddy MS, Shah RH y Bahl OP.:** Structures of N-glycosidic carbohydrate units of human chorionic gonadotropin. *J Biol Chem* 1979; 254: 7901-08.
 26. **Hutchison JS y Zeleznik AJ.:** The rhesus monkey corpus luteum is dependent on pituitary gonadotropin secretion throughout the luteal phase of the menstrual cycle. *Endocrinology* 1984; 115: 1780-86.
 27. **Imoedemhe DA, Chan R, Pacpaco EL, Olazo AB, Avila F, Oliva N, et al.:** Preventing OHSS in at-risk patients: evidence from a long-term prospective study. *Hum Reprod* 1999; 14: 102-3 [abstract book of the ESHRE Meeting].
 28. **Bracero NJ, Jurema MW, Posada MN, Whelan JG, García JE y Vlahos NP.:** Triggering ovulation with leuprolide acetate (LA) instead of human chorionic gonadotropin (hCG) after the use of ganirelix for in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) does not compromise cycle outcome and may prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2001; 76: S93 [abstract book of the ASRM Meeting].
 29. **Itskovitz-Eldor J, Kol S y Mannaerts B.:** Use of a single bolus of GnRH agonist triptorelin to trigger ovulation after GnRH antagonist ganirelix treatment in women undergoing ovarian stimulation for assisted reproduction, with special reference to the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: preliminary report: short communication. *Hum Reprod* 2000; 15: 1965-68.
 30. **Babayof R, Margalioth EJ, Huleihel M, Amash A, Zylber-Haran E, Gal M, Brooks B, Mimoni T y Eldar-Geva T.:** Serum inhibin A, VEGF and TNFalpha levels after triggering oocyte maturation with GnRH agonist compared with HCG in women with polycystic ovaries undergoing IVF treatment: a prospective randomized trial. *Hum Reprod* 2006; 21: 1260-65.
 31. **Engmann L, Diluigi A, Schmidt D, Nulsen J, Maier D y Benadiva C.:** The use of gonadotropin releasing hormone (GnRH) agonist to induce oocyte maturation in high-risk patients undergoing IVF reduces the risk of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) - a prospective randomized controlled study. *Fertil Steril* 2006; 86: S118 [abstract book of the ASRM Meeting].
 32. **Engmann L, Siano L, Schmidt D, Nulsen J, Maier D y Benadiva C.:** GnRH agonist to induce oocyte maturation during IVF in patients at high risk of OHSS. *Reprod Biomed Online* 2006; 13: 639-44.
 33. **Beckers NG, Macklon NS, Eijkemans MJ, Ludwig M, Felberbaum RE, Diedrich K, Bustin S,**

- Loumaye E y Fauser BC.:** Nonsupplemented luteal phase characteristics after the administration of recombinant human chorionic gonadotropin, recombinant luteinizing hormone, or gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce final oocyte maturation in in vitro fertilization patients after ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone and GnRH antagonist cotreatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4186-92.
34. **Miles RA, Paulson RJ, Lobo RA, Press MF, Dahmouh L y Sauer MV.:** Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of progesterone after administration by intramuscular and vaginal routes: a comparative study. *Fertil Steril* 1994; 62: 485-90.
 35. **Penzias AS.:** Luteal phase support. *Fertil Steril* 2002; 77: 318-23.
 36. **Cicinelli E, De Ziegler D, Bulletti C, Matteo MG, Schonauer LM, Galantino P.:** Direct transport of progesterone from vagina to uterus. *Obstet Gynecol* 2000; 95:403-6.
 37. **Ficcioglu C, Gurbuz B, Tasdemir S, Yalti S, Canova H.:** High local endometrial effect of vaginal progesterone gel. *Gynecol Endocrinol* 2004; 18: 240-3.
 38. **Daya S y Gunby J.:** Luteal phase support in assisted reproduction cycles *Cochrane Database* 2004, Syst Rev 3: CD004830.
 39. **Engmann L y Benadiva C.:** GnRH agonist (buserelin) or HCG for ovulation induction in GnRH antagonist IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study [letter]. *Hum Reprod* 2005; 20: 3258-60.
 40. **Kol S, Lewit N, Itskovitz-Eldor J.:** Ovarian hyperstimulation: effects of GnRH analogues. Ovarian hyperstimulation syndrome after using gonadotrophin-releasing hormone analogue as a trigger of ovulation: causes and implications. *Hum Reprod* 1996; 11: 1143-44.
 41. **Gerris J.:** Triggering of ovulation in human menopausal gonadotrophin-stimulated cycles: comparison between intravenously administered gonadotrophin-releasing hormone (100 and 500 micrograms), GnRH agonist (buserelin, 500 micrograms) and human chorionic gonadotrophin (10,000 IU). *Hum Reprod* 1995; 10: 56-62.
 42. **Emperaire JC y Ruffie A.:** Triggering ovulation with endogenous luteinizing hormone may prevent the ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1991; 6: 506-10.
 43. **Segal S y Casper RF.:** Gonadotropin-releasing hormone agonist versus human chorionic gonadotropin for triggering follicular maturation in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1992; 57: 1254-58.
 44. **Corson SL, Batzer FR, Gocial B y Maislin G.:** The luteal phase after ovulation induction with human menopausal gonadotropin and one versus two doses of a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril* 1993; 59: 1251-56.
 45. **Lanzone A, Fulghesu AM, Villa P, Guida C, Guido M, Nicoletti MC, Caruso A y Mancuso S.:** Gonadotropin-releasing hormone agonist versus human chorionic gonadotropin as a trigger of ovulation in polycystic ovarian disease gonadotropin hyperstimulated cycles. *Fertil Steril* 1994; 62: 35-41.
 46. **Balasz J, Fabregues F, Tur R, Creus M, Casamitjana R, Penarrubia J, Barri PN y Vanrell JA.:** Further characterization of the luteal phase inadequacy after gonadotrophin-releasing hormone agonist-induced ovulation in gonadotrophin-stimulated cycles. *Hum Reprod* 1995; 10: 1377-81.
 47. **Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, Aguirre M and Ross R.:** Eliminating Severe Ovarian Hyperstimulation Syndrome by Using GnRH Agonist Instead of HCG. *Fertil Steril* 2005; 83: S17 [abstract book of the ASRM Meeting].
 48. **Toner JP, Denis AL, Hasty LA, Carpenter S y Bates W.:** Lupron trigger experience in GnRH Antagonists ART Cycles: Not a panacea. *Fertil Steril* 2006; 86: S118-19. [abstract book of the ASRM Meeting].
 49. **Collins RL, Sopolak VM, Williams RF y Hodgen GD.:** Prevention of gonadotropin-releasing hormone antagonist induced luteal regression by concurrent exogenous pulsatile gonadotropin administration in monkeys. *Fertil Steril* 1986; 46: 945-53.
 50. **Duffy DM, Stewart DR, Stouffer RL.:** Titrating luteinizing hormone replacement to sustain the structure and function of the corpus luteum after gonadotropin-releasing hormone antagonist treatment in rhesus monkey. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 342-49.
 51. **Weissman A, Loumaye E, Shoham Z.:** Recovery of corpus luteum function after prolonged deprivation from gonadotrophin stimulation. *Hum Reprod* 1996; 11: 943-949.
 52. **Aboulghar M y Al-Inany H.:** Triggering ovulation for IVF. *Reprod Biomed Online* 2005; 10: 142.
 53. **Humaidan P, Bungum L, Bungum M y Yding Andersen C.:** Rescue of corpus luteum function with peri-ovulatory HCG supplementation in IVF/ICSI GnRH antagonist cycles in which ovulation was triggered with a GnRH agonist: a pilot study. *Reprod Biomed Online* 2006; 13: 173-78.
 54. **Krause BT y Ohlinger R.:** Safety and efficacy of low dose hCG for luteal support after triggering ovulation with a GnRH agonist in cases of polyfollicular development. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 126: 87-92.
 55. **Yeko TR, Khan-Dawood FS y Dawood MY.:** Human corpus luteum: luteinizing hormone and chorionic gonadotropin receptors during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 529-534.

56. **Nishimori K, Dunkel L, Hsueh AJ, Yamoto M y Nakano.:** Expression of luteinizing hormone and chorionic gonadotropin receptor messenger ribonucleic acid in human corpora lutea during menstrual cycle and pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80: 1444-48.
57. **Yeko TR, Khan-Dawood FS y Dawood MY.:** Luteinizing hormone and human chorionic gonadotropin receptors in human corpora lutea from domiphen citrate-induced cycles. *Fertil Steril* 1990; 54: 601-605.
58. **Filicori M, Fazleabas AT, Huhtaniemi I, Licht P, Rao ChV, Tesarik J y Zygmunt M.:** Novel concepts of human chorionic gonadotropin: reproductive system interactions and potential in the management of infertility. *Fertil Steril* 2005; 84: 275-84.
59. **Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, Aguirre M, Ross R y Morris S.:** Effects of the ovulatory serum concentration of human chorionic gonadotropin on the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome and success rates for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2005; 84: 93-8.