

Reproducción Asistida

Inducción de la ovulación en ciclos de inseminación intrauterina con análogos de la GnRH (a-GnRH) versus hormona coriogonadotrópica humana (hCG)

Triggering ovulation in intrauterine insemination cycles with Gonadotropin Releasing Hormone Agonist (GnRHa) versus Human Chorionic Gonadotropin (hCG)

Andrés Orós P, Lamarca Ballesteros M, García Aguirre S, Ballesteros Moffa M.E, Conte Martín P, Navarro Martín R, Duque Gallo J.A

Servicio de Reproducción Asistida. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

Resumen

Objetivo: *Evaluar la eficacia de los análogos de la GnRH (a-GnRH) en la inducción de la ovulación en ciclos de inseminación intrauterina (IUI), comparados con la gonadotropina coriónica humana (hCG). Diseño:* *Se realizó un ensayo clínico prospectivo y randomizado.*

Ámbito: *Servicio de Reproducción Asistida. Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.*

Población estudiada: *Se incluyeron 102 pacientes que cumplían criterios para IUI, en las que se realizaron 290 ciclos. Se excluyeron aquellas pacientes con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico (SOP). Intervención:* *Tras la estimulación de la ovulación con folitropina recombinante alfa se randomizaron administrando 0.2 mg de triptorelina ó 250 µg de hCG recombinante para producir la inducción de la ovulación. Si no se producía la gestación se realizaba un nuevo ciclo, hasta un máximo de cuatro, con iguales características. Variables analizadas:* *Dosis de FSHr, días de tratamiento, número de folículos > 15 mm, causa de esterilidad, características del semen, tasa de embarazo, tasa de aborto, tasa de embarazo múltiple, incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO).*

Resultados: *Las características de los ciclos y la tasa de embarazo fueron similares en ambos grupos (13,3% vs 11,4% por ciclo y 35% vs 35,1% por paciente). No hubo ningún caso de SHO.*

Conclusiones: *Los agonistas de la GnRH son una alternativa eficaz a la hCG para la inducción de la ovulación en ciclos de inseminación intrauterina, con similares resultados en cuanto a la consecución del embarazo y en cuanto a la seguridad para prevenir la hiperestimulación ovárica.*

Palabras clave: Agonistas GnRH. hCG. Inducción de la ovulación. Inseminación intrauterina.

Correspondencia: Dra. Pilar Andrés Orós
C/ Concepción Arenal nº 16, Primero.
50005 Zaragoza
Correo electrónico: pandres78@hotmail.com

Summary

Objective: To compare the efficacy of triggering ovulation by GnRH agonists to hCG in intrauterine insemination cycles. **Design:** A prospective randomized trial was performed. **Setting:** Assisted Reproduction Service. Miguel Servet University Hospital. Zaragoza, Spain.

Patients: One hundred and two patients undergoing intrauterine insemination were included in the study. 290 cycles were analyzed. Patients with diagnosis of PCOS were excluded. **Intervention:** Patients were stimulated with recombinant follicle stimulating hormone (FSHr) and randomized to receive 0.2 mg of triptorelin or 250 µg of recombinant hCG when triggering ovulation criteria were met. If pregnancy did not occur, a new cycle (up to four) was carried out, with similar characteristics. **Main outcome measures:** Total FSHr, days of treatment, number of follicles > 15 mm, cause of infertility, semen characteristics, pregnancy rates, number of miscarriages, multiple pregnancy rates, OHSS rates. **Results:** No significant differences in cycle parameters and pregnancy rates were found between cycles triggered with hCG and those triggered with GnRH agonist (13,3% VS 11,4% per cycle and 35% vs 35,1% per patient). There were no cases of ovarian hyperstimulation syndrome. **Conclusion:** The use of a-GnRH to trigger ovulation in intrauterine insemination cycles is efficient, and has proven its utility in comparison with hCG. It results, in comparable cycle outcome, with similar pregnancy rates and no cases of ovarian hyperstimulation syndrome.

Key words: GnRH agonist. HCG. Triggering ovulation. Intrauterine insemination.

INTRODUCCIÓN

La hormona coriogonadotrópica humana (hCG) es utilizada como un sustituto de la LH para la maduración folicular y la inducción de la ovulación en los ciclos de reproducción asistida. Dada su mayor vida media (> 24 h), la administración de la hCG produce un efecto luteinizante prolongado, que se caracteriza por el desarrollo de múltiples cuerpos lúteos y niveles de estradiol y progesterona suprafisiológicos. Este efecto luteinizante mantenido podría ser el responsable del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), la complicación más grave de las técnicas de reproducción asistida. Una alternativa a la inducción de la ovulación con hCG es la utilización de análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (a-GnRH). Estos compuestos inducen una liberación de niveles casi fisiológicos de LH y FSH, también conocido como efecto "flare", que produce la maduración de los ovocitos y la ovulación (1). También induce una luteolisis precoz, que se traduce en una disminución del riesgo de desarrollar un SHO (2).

Los resultados de la inducción de la ovulación con agonistas son controvertidos en cuanto a la calidad de la fase lútea y la tasa de embarazo en los ciclos de fecundación in vitro (FIV), comparados con la inducción con hCG. Sin embargo, existen muy pocos estudios que comparen la inducción con agonistas con la inducción con hCG en ciclos de inseminación artificial.

El objetivo de este estudio es comprobar si la utilización de un análogo de la GnRH para inducir la ovu-

lación en ciclos de inseminación intrauterina es tan seguro como la hCG en cuanto a la obtención del embarazo, e intentar observar si además disminuye el riesgo de SHO.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron en el estudio 120 pacientes con esterilidad primaria o secundaria de, al menos, 24 meses de evolución y con criterios de inclusión para el primer ciclo de inseminación intrauterina (IUI) de nuestro centro. Los estudios practicados a las pacientes fueron: ecografía transvaginal, analítica hormonal en los días 3 (FSH, LH, 17 B-estradiol, PRL y TSH) y el día 21 del ciclo (progesterona), junto con las serologías para Lúes, Toxoplasma, Rubéola, HbsAg, HVC, y VIH. Se estudió la normalidad de la cavidad uterina y la permeabilidad tubárica por histerosalpingografía y/o laparoscopia con cromopertubación, incluyendo en el estudio a las pacientes con oclusión tubárica unilateral si la trompa restante se visualizaba normal por laparoscopia. Son incluidas las pacientes con endometriosis de bajo o medio grado (estadios 1 ó 2 de la American Fertility Society).

En el varón se realizaron estudios de serologías de Lúes, HVC, VIH y HbsAg, seminograma y test de recuperación espermática. Son candidatos para IUI si el seminograma es normal de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (WHO, 1999) o al menos 5×10^6 espermatozoides móviles tras la capacitación del semen.

Fueron excluidas del estudio las pacientes con diagnóstico ecográfico de SOP (síndrome de ovario poliquístico) realizado en base a los criterios descritos por Adams (3), junto con la presencia de alteraciones menstruales (oligo o amenorrea) y/o signos de hiperandrogenismo (hirsutismo, acné o alopecia). Asimismo, son excluidas las pacientes con endometriosis grado III-IV y/o enfermedad inflamatoria pélvica; FSH ≥ 10 en el tercer día del ciclo y varones con REM $< 3 \times 10^6$.

Las pacientes fueron informadas de las características y del objetivo del estudio, dando su conformidad escrita para la realización del trabajo.

La estimulación ovárica se realizó en todos los casos con FRS, 75 UI/día, desde el quinto día del ciclo. Se realizan controles ecográficos (número y diámetro folicular y valoración del grosor endometrial) cada 48-72 horas. Cuando las pacientes cumplieron criterios para la inducción de la ovulación (al menos un folículo, y no más de tres, ≥ 18 mm) se realizó la randomización. Si tras el primer ciclo de IUI no se conseguía embarazo se realizaba un nuevo ciclo, con iguales características, hasta un máximo de cuatro.

Criterios de aleatorización

Mediante distribución por números aleatorios, por lista de ordenador, las 102 pacientes fueron randomizadas en 2 grupos. En el grupo A se incluyeron 60 pacientes (158 ciclos) que recibieron 250 microgramos de hCG recombinante vía subcutánea. En el grupo B se incluyeron 42 pacientes (132 ciclos) que recibieron 0,2 mg de triptorelina subcutánea. En ambos grupos 36 horas después del tratamiento se realizaba la IUI. La técnica utilizada para la capacitación seminal para la IUI fue la de "swim-up". Para su realización, las pacientes eran colocadas en posición ginecológica y se procedía a un lavado de las secreciones

vaginales con suero fisiológico. El catéter utilizado para la IUI fue un Gynetics".

Las pacientes de ambos grupos recibieron soporte de fase lútea con progesterona natural micronizada a dosis de 200 mg cada 12 horas vía vaginal desde el día de la inseminación hasta la determinación de la (β -hCG a los 14 días de la IUI. El embarazo clínico se definió como la gestación evolutiva con saco amniótico y embrión con latido cardíaco comprobado mediante ecografía transvaginal.

Análisis estadístico

Para el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS para Windows versión 13.0. La significación estadística fue definida como $p < 0.05$. Tras comprobar la homogeneidad de los grupos se utilizó el test de Chi cuadrado o el test exacto de Fisher en el estudio de las variables cualitativas. La comparación de medias se realizó mediante el estadístico t de Student.

RESULTADOS

En la tabla 1 se expresan los datos de la población a estudio en cuanto a edad, tanto de la mujer como del varón, unidades de FSHr que se precisan para la estimulación ovárica, número de días de estímulo, día del ciclo en el que se realiza la inducción de la ovulación y número de folículos mayores de 15 mm en el control ecográfico del día previo al "triggering". No encontramos diferencias significativas en ambos grupos salvo en la edad del varón (grupo A 33,9 años vs grupo B 35 años de media). Esta diferencia no se considera trascendente, puesto que no hubo diferencias significativas en las características seminales de ambos grupos (Tabla 2).

Tabla 1

*Estudio de la población. Características generales.**

	GRUPO A	GRUPO B	p
Edad Mujer	32,2 \pm 2,5	32,3 \pm 2,5	NS
Edad Varón	33,9 \pm 3,1	35 \pm 4,8	p < 0,05
Unidades FSH-r	506,8 \pm 123,1	517,1 \pm 175,1	NS
Nº días estímulo	6,8 \pm 1,3	6,9 \pm 1,8	NS
Día de inducción	11,4 \pm 1,3	11,5 \pm 1,7	NS
nº folículos > 15mm	1,9 \pm 0,8	1,9 \pm 0,8	NS

*Datos expresados como media \pm desviación típica

Tabla 2*Características de la población masculina**

	GRUPO A	GRUPO B	p
REM (x106)	47,1 ± 38,4	49,16 ± 33,8	NS
Movilidad (%)	93,9 ± 5,2	93,1 ± 3,6	NS

* Datos expresados como media ± desviación típica

La esterilidad de origen desconocido es el diagnóstico más frecuente en ambos grupos (47,5% en el grupo A y 45,5% en el grupo B). El siguiente factor etiológico entre las causas de esterilidad es el factor masculino, seguido por factor cervical, factor tubárico unilateral o leve y endometriosis grado I-II, factor inmunológico y factor uterino. Encontramos 14 casos de esterilidad de causa mixta (9,6%) siendo la más frecuente la asociación entre endometriosis y oligoastenospermia (Tabla 3).

Tabla 3*Causas esterilidad por grupos de estudio*

	Grupo A (hCG)	Grupo B (triptorelina)
	% (n)	% (n)
EOD	47,5% (75)	45,5% (60)
F. cervical	17,1% (27)	28% (37)
F. tubárico unilateral/leve	0,6% (1)	1,5% (2)
F. Inmunológico	0% (0)	0,8% (1)
Endometriosis I-II	1,3% (2)	0,8% (1)
F. Uterino	0,6% (1)	0% (0)
F. masculino	27,8% (44)	18,9% (25)
Causa Mixta	5,1% (8)	4,5% (6)

La distribución de las gestaciones en los diferentes grupos de tratamiento se resume en la tabla 4. La tasa de embarazo por ciclo iniciado fue ligeramente superior en el grupo A (95% CI) (13,3% vs 11,4%), y muy similar en ambos grupos en el estudio por pacientes (32,2% vs 34,1%). Estas diferencias no fueron significativas. Hubo 4 casos de aborto espontáneo, 3 en el grupo de hCG y uno en el grupo de triptorelina. Sólo una de las 36 gestaciones fue gemelar y no se obtuvieron otros embarazos de mayor rango. En ningún caso se desarrolló un síndrome de hiperestimulación ovárica.

DISCUSIÓN

La hCG se utiliza como un sustituto de la LH en los ciclos de reproducción asistida para la maduración de los ovocitos y la inducción de la ovulación. Su vida media es mayor que la de la LH (> 24 h), lo que produce un efecto luteinizante mayor, con niveles superiores de estrógenos y progesterona y el desarrollo de múltiples cuerpos lúteos. Este mayor efecto luteinizante sería el responsable del desencadenamiento del síndrome de hiperestimulación ovárica.

Los análogos de la GnRH se han utilizado con éxito para la inducción de la ovulación tanto en ciclos de FIV (1,2,4,5) como en inseminación artificial (6,7). Hay estudios que confirman que una dosis, aunque sea débil, de a-GnRH es capaz de inducir un pico ovulatorio de LH (1,2,7). La ventaja principal de los a-GnRH es la de provocar un pico ovulatorio de gonadotropinas más fisiológico. El pico natural de LH tiene una duración aproximada de 48 horas, con una elevación rápida durante las primeras 14 horas, después una fase de meseta durante 10 horas y un descenso de 20-24 horas (8,9). Esto se acompaña de una curva fisiológica paralela de FSH de menor amplitud. El perfil del pico de LH inducido por los a-GnRH es un poco más corto, con una fase ascendente corta (> 4 h) y una fase descendente larga (> 20h), sin fase de meseta (5,10,11). Se asocia, como en el ciclo natural, a un pico de FSH cuyo significado fisiológico no está establecido.

Esta menor duración del pico de LH y la menor tasa de estrógenos en la fase lútea (1,7) permiten explicar que la utilización de a-GnRH disminuye el riesgo de desarrollar el síndrome de hiperestimulación ovárica. Existen escasas publicaciones sobre casos de hiperestimulación con a-GnRH (12,13). Estos casos podrían explicarse por diversas hipótesis: a) un efecto "flare up" inicial anormalmente prolongado, con una desensibilización incompleta de la hipófisis y secreción continuada de LH y FSH por una dosis insuficiente de agonista; b) una acción directa del agonista sobre el parénquima ovárico independientemente de su acción hipofisaria; c) una modificación del número y/o de la afinidad de los receptores de la GnRH por los factores de crecimiento. En el trabajo de Lewit (2), en el que se estudió la utilización de a-GnRH en la prevención del desarrollo de SHO en pacientes de alto riesgo en ciclos de FIV, ninguna de las pacientes desarrolló SHO severo en la inducción con agonistas. En nuestro estudio, en el que se excluyeron pacientes con SOP, no se presentó ningún caso de hiperestimulación ovárica en ninguno de los dos gru-

Tabla 4
Características de las gestaciones

	Grupo A % (n)	Grupo B % (n)	p
Número de embarazos clínicos	21	15	
Gestación clínica - por ciclo	13,3% (21)	11,4% (15)	p = 0,620
Gestación clínica - por paciente	35% (21)	35,1% (15)	p = 0,941
Gestación evolutiva	87% (18)	93% (14)	p = 0,157
Nº Aborto - por ciclo	14,3% (3)	6,7% (1)	p = 0,626
Gestación múltiple por ciclo ^a	0% (0)	6,7% (1)	p = 0,417

^aTodas las gestaciones múltiples fueron gemelares

pos. No se pudo demostrar por tanto si el uso de análogos disminuye el SHO.

Con el uso de a-GnRH en la inducción de la ovulación se han descrito pacientes con fase lútea corta (4,5), o fase lútea de duración variable y por tanto inadecuada (7). En algunos casos la administración de progesterona natural permite la restauración de la duración normal de la fase lútea (1,2). Un estudio reciente que compara ciclos de inseminación intrauterina con agonistas y con hCG, concluye que sería necesario un aporte de progesterona durante la fase lútea con ambos fármacos, aunque la cifra de progesterona es significativamente menor en el caso de los agonistas (14). Hay estudios que han establecido la relación entre la duración del pico de LH y la duración de la fase lútea, y también una correlación entre el perfil del pico de LH y la tasa de embarazo, aunque las diferencias no fueron significativas (7). La repetición o aumento de las dosis de a-GnRH no cambia la respuesta en cuanto al perfil de LH. De hecho, una desensibilización hipofisaria prolongada podría afectar al correcto funcionamiento del cuerpo lúteo, muy sensible a la secreción pulsátil de gonadotropinas, justificándose así la utilización de una dosis mínima de a-GnRH.

Recientemente se ha descrito que la administración de agonistas para la inducción de la ovulación en los ciclos de FIV se asocia con una menor tasa de gestación al compararlo con el tratamiento estándar de hCG. La causa de esta menor probabilidad de gestación se atribuye a una disminución del potencial del desarrollo del ovocito por la curva anormal de LH (15), a un deterioro de la capacidad del embrión para la implantación (16), o a la suma de ambos factores.

El uso de los agonistas para la inducción de la ovulación también ha sido estudiado en ciclos de FIV con embriones congelados observándose que la capacidad de implantación es la misma que con hCG, siempre que no se haga la transferencia embrionaria en el mismo ciclo en el que se administra el agonista o si se trata de donación de ovocitos (4). Sí se aprecia una peor calidad de la fase lútea. En un estudio con ciclos de donación de ovocitos (5), se obtuvo un mismo número de ovocitos con análogos que con hCG, con iguales tasas de fertilización, de ovocitos en metafase I y en metafase II en las donantes. La calidad de los embriones fue similar. No hubo diferencias en la tasa de gestación bioquímica ni clínica, ni en las tasas de implantación. Tan sólo se hallaron diferencias en la duración de la fase lútea entre ambos grupos. Existen otros estudios en los que la tasa de embarazo en inducción con a-GnRH es similar a la de la hCG (7). Nosotros no hallamos diferencias en cuanto a la tasa de embarazo por ciclo y paciente al comparar la utilización de hCG con los agonistas. Tampoco hay diferencias en la tasa de aborto por ciclo ni de embarazo múltiple.

Los análogos de la GnRH han demostrado su eficacia en la inducción de la ovulación. Posiblemente su uso haga disminuir la incidencia de SHO, aunque haría falta un estudio prospectivo en pacientes de riesgo de desarrollar este síndrome, para poder comprobar la eficacia de los análogos para disminuir su incidencia. En nuestro estudio se ha puesto de manifiesto que la tasa de gestación y aborto es la misma tras inducir la ovulación con uno u otro fármaco. Si además pudiera demostrarse que los análogos de la GnRH disminuyen la incidencia de SHO, serían una útil alternativa a la hCG.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Kol S.:** Luteolysis induced by a gonadotropin-releasing hormone agonist is the key to prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81(1):1-5.
2. **Lewit N, Kol S, Manor D, Itskovitz-Eldor J.:** Comparison of gonadotropin-releasing hormone analogues and human chorionic gonadotrophin for the induction of ovulation and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: a case-control study. *Hum Reprod* 1996; 11(7):1399-1402.
3. **Adams J, Franks S, Polson DW, Mason HD, Abdulwahid N, Tucker M, et al.:** Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotrophin releasing hormone. *Lancet* 1985; 1375-8.
4. **Griesinger G, Kolibianakis EM, Papanikolaou EG, Diedrich K, Van Steirteghem AC, Devroey P, et al.:** Triggering of final oocyte maturation with gonadotropin-releasing hormone agonist or human chorionic gonadotropin. Live birth after frozen-thawed embryo replacement cycles. *Fertil Steril* 2006; 88(3):616-21.
5. **Acevedo B, Gómez-Palomares JL, Ricciarelli E, Hernández E.:** Triggering ovulation with gonadotropin-releasing hormone agonista does not compromise embryo implantation rates. *Fertil Steril* 2006; 86(6):1682-87.
6. **Carrera J, Estrada LI, Rocas A, Francisco E, Sarquella J.:** Resultados de la adición de un análogo de la GnRH (acetato de triptorelina) a la FSHr en la estimulación ovárica para ciclos de inseminación intrauterina en pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos. *Revista Iberoamericana de Fertilidad* 2002; 19(6):399-405.
7. **Parneix I, Empeaire JC, Ruffie A, Parneix P.:** Comparación de différents protocoles de déclanchement de l'ovulation, par agonistes du GnRH et gonadotrophine chorionique. *Gynecol Obstet Fertil* 2001; 29:100-5.
8. **Empeaire JC.:** Le déclenchement thérapeutique de l'ovulation: vers le remplacement de l'hCG par la LH. *Contracept Fertil Sex* 1994; 22:459.
9. **Hoff JD, Quingley ME, Yen SSC.:** Hormonal dynamics at midcycle: a reevaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57:792-6.
10. **Shoham Z, Schachter M, Loumaye E, Weissman A, MacNamee M, Insler V.:** The luteinizing hormone surge- the final stage in ovulation induction: modern aspects of ovulation triggering. *Fertil Steril* 1995; 64:237.
11. **Iskowitz J, Boldes R, Levron J, Erlik Y, Kahana L, Brandes JM.:** Induction of preovulatory luteinizing hormone surge and prevention of ovarian hyperstimulated syndrome by gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril* 1991; 56:213-20.
12. **Naifer R, Ajina M, Merdassi G, Bibi M, Ibala S, Saad A.:** Hyperstimulation ovarienne induite par un agoniste de la GnRH. À propos d'un cas. *Gynecol Obstet Fertil* 2005; 33:994-7.
13. **Van der Meer S, Gerris J, Joostens M, Tas B.:** Triggering of ovulation using a gonadotropin-releasing hormone agonist does not prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1993; 8:1628-31.
14. **Díaz I, Guillén A, Pacheco A, Requena A, García-Velasco JA.:** Endocrine modifications associated with final oocyte maturation with gonadotropin-releasing hormone agonists vs. human chorionic gonadotropin in women undergoing intrauterine insemination. *J Reprod Med* 2008; 53(1):33-9.
15. **Kolibianakis E, Schultze-Mosgau A, Schroer A, Van Steirteghem A, Devroey P, Driedich K, et al.:** 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.
16. **Humaidan P, Ejdrup Bredkjaer H, Bungum L, Bungum M, Grondahl ML, Wertergaard L, et al.:** GnRH agonist (buserelin) or hCG for ovulation induction in GnRH antagonists IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study. *Hum Reprod* 2005;20:1213-20.