

## Resultados de los 115 primeros ciclos de Técnicas de Reproducción Asistida, con supresión hipofisaria empleando acetato de cetrotide (Cetrotide®)

*Results of the first 115 cycles of Assisted Reproduction Techniques, with pituitary suppression, using acetate of cetrotide*

Nadal J<sup>1</sup>, Grossmann M<sup>1</sup>, Pons M<sup>4</sup>C<sup>1</sup>, Vanrell I<sup>1</sup>, Viladoms JM<sup>1</sup>, Vila JA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centro Médico Teknon. Barcelona. <sup>2</sup>Serono España SA, afiliada de Merck Serono SA. Madrid.

### **Resumen**

*Tras la aparición del primer antagonista de la GnRH (Cetrotide®), consideramos importante en nuestro grupo recoger los datos y resultados de los primeros ciclos en los que se empleó dicho fármaco para la supresión hipofisaria, en la posología de 0,25 mg diarios. Material y Métodos: Estudio observacional y prospectivo, donde se recogen los datos de 115 ciclos desarrollados para FIV-ICSI, a lo largo del año 2002. Se analizaron múltiples parámetros, incluyendo las determinaciones basales hormonales, diagnóstico de esterilidad, pauta de estimulación y perfiles hormonales a lo largo del ciclo. Finalmente se recogen resultados de la estimulación ovárica (media de folículos, ovocitos, madurez, embriones) y de embarazo. Resultados: La media de edad de las pacientes fue de 34,4 años ( $\pm 3,86$ ). Las patologías más frecuentes fueron el factor masculino (48,7%), el fallo de inseminaciones previas (26,9%), el factor tubárico (8,7%), causa idiopática (7,8%), endometriosis (6,1%), y otras (1,7%). Hubo un 87% de esterilidad primaria y un 13% de secundaria. La dosis media de gonadotropinas empleada fue de 2513 UI ( $\pm 819$ ) y la media fue de 8,12 ( $\pm 1,35$ ) días de estimulación. En todos los ciclos se empleó FSH. Se obtuvo una media de 12,5 $\pm$ 7 folículos, y 7,64 $\pm$ 4,5 ovocitos en metafase II. Se transfirió una media de 2,1 $\pm$ 0,6 embriones, y hubo 47 embarazos (40,9% de los ciclos). Respecto al Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO), sólo apareció en 7 casos (6,1%), y en grado leve y moderado. Conclusiones: Los resultados de nuestra primera experiencia con Cetrotide para evitar el pico prematuro de LH en ciclos de FIV convencional y FIV-ICSI han sido satisfactorios, con la obtención de buenas tasas de respuesta ovocitaria, fecundación e implantación.*

**Palabras clave:** Reproducción Asistida. Supresión hipofisaria. Antagonista. Cetrotide. Cetrotide.

---

**Correspondencia:** Dr. D. Javier Nadal  
Centro Médico Teknon  
C/ Vilana 12, despacho 145  
08022 Barcelona.

## Summary

*We decided to collect the information about our first results using the new GnRH antagonist, Cetrotide, 0,25 mg per day, in order to block the hypofisis activity. Methods: Observational, prospective study, on 115 cycles for IVF-ICSI techniques, along 2002. The study included basal hormonal levels, diagnosis, stimulation regimen, hormonal concentrations along the cycle, number of follicles and oocytes developed, and pregnancy rate. Results: The patient's age was 34,4 ( $\pm$  3,86) years old. The most common infertility problems were the male factor (48,7%), the previous fallen inseminations (29,6%), the tubal factor (8,7%), the unexplained infertility (7,8%), endometriosis (6,1%) and others (1,7%). In 87% of patients there was a primary infertility. The medium total dose of gonadotrophins was 2513 IU ( $\pm$  819), in 8,12 ( $\pm$  1,35) days of stimulation. Recombinant FSH was used in all the cycles. The mean of follicles was 12,5  $\pm$  7, with 7,64 ( $\pm$  4,5) MII oocytes. 2,1 ( $\pm$  0,6) embryos were transferred, achieving the pregnancy in 47 patients (40,9% per cycle). There were OHSS in 7 cases (6,1%) mild to moderate. Conclusion: We got very good results in our first experience using Cetrotide in order to avoid the LH surge for IVF and IVF-ICSI cycles, with good follicle development, pregnancy and implantation.*

**Key words:** Assisted Reproduction. Pituitary suppression. Antagonist. Cetrorelix. Cetrotide.

## INTRODUCCIÓN

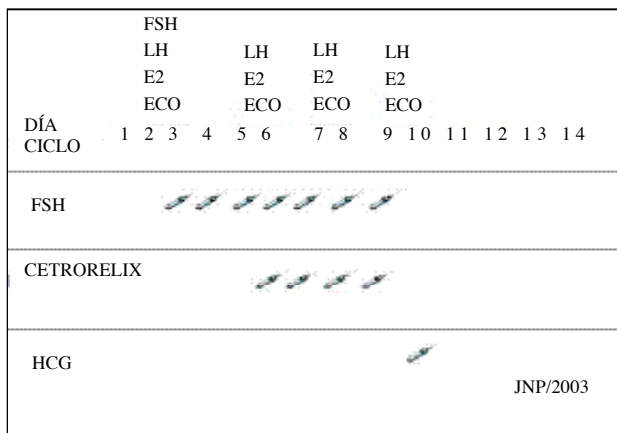
El frenado hipofisario con análogos de la GnRH es una opción terapéutica conocida desde hace años para evitar los picos endógenos de LH (luteinización precoz de los folículos) que alteran la maduración folicular. Su finalidad es aumentar el número e igualar el grado de maduración de los ovocitos obtenidos en la punción ovárica (1). Está ampliamente demostrado que la administración subcutánea de cualquiera de los análogos (agonistas) conjuntamente con las gonadotropinas tiene efectos beneficiosos sobre la maduración folicular múltiple en ciclos de reproducción asistida (2). Dependiendo de la dosis y la duración del tratamiento se distinguen varios protocolos. El más empleado de todos ellos es el llamado protocolo largo (3), que además es considerado como el más efectivo. La administración continuada de análogos produce una respuesta bifásica: al principio estimulan la secreción de gonadotropinas (flare up) y no es hasta pasados unos días cuando aparece el efecto deseado de bloquear la secreción de las mismas. Pero hoy día tenemos que valorar el empleo cada vez más frecuente de los antagonistas de la susodicha hormona liberadora de gonadotropinas. De ellos, Cetrotide® (Acetato de Cetrorelix) ha sido el primero en comercializarse. Aunque los antagonistas todavía no se han consolidado como una primera opción de tratamiento, constituyen una alternativa por la ventaja que supone un tratamiento supresor mucho más corto, menor incidencia del Síndrome de Hiperestimulación e iguales tasas de embarazo (4,5). Cetrotide® efectúa un antagonismo competitivo frente a la GnRH endógena

bloquear con gran afinidad sus receptores hipofisarios. En consecuencia, se produce una supresión inmediata y dosis-dependiente de LH y FSH, que es rápidamente reversible al cesar el tratamiento. Así pues, Cetrotide® sólo tiene que administrarse los días de riesgo elevado de ovulación prematura, es decir, en la fase folicular tardía.

Por todo ello, y tras la aparición del primer antagonista de la GnRH, consideramos importante en nuestro grupo recoger los datos y resultados de los primeros ciclos en los que se empleó dicho fármaco para la supresión hipofisaria, en la posología de 0,25 mg diarios, sobre ciclos de estimulación ovárica con gonadotropinas recombinantes.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional y prospectivo, donde se recogen los datos de 115 ciclos realizados en otras tantas pacientes, desarrollados en nuestro centro para FIV-ICSI, a lo largo del año 2002. El protocolo de estimulación se representa en la figura 1. Dicho protocolo comienza con el empleo de FSH recombinante (Gonal-f®, Serono España SA) a partir del día 3º de ciclo, a dosis variable, según cada caso. La administración de Cetrotide® (Serono España SA) se hizo siguiendo la pauta diaria de 0,25 mg. Se comenzó la administración cuando el folículo de mayor desarrollo alcanzara 14 mm de diámetro ecográfico. Se analizaron múltiples parámetros, incluyendo las determinaciones basales hormonales, diagnóstico de esterilidad, pauta de estimulación y perfiles hormona-



**Figura 1**  
Protocolo antagonistas

les a lo largo del ciclo. Estos últimos nos mostrarán la respuesta del organismo tanto a la estimulación como a la supresión. Finalmente se recogen resultados de la estimulación ovárica (media de folículos, ovocitos, madurez, embriones) y de embarazo, entendiendo como tal la confirmación ecográfica de latido cardíaco positivo.

Se ha realizado un estudio descriptivo de las variables, calculando las frecuencias absolutas y relativas en el caso de las variables cualitativas y las medidas de tendencia central para las variables cuantitativas. Se han expresado las medias aritméticas, junto con la desviación estándar. También se han incluido los intervalos de confianza para la media del 95%, así como los rangos, en aquellos parámetros en los que era oportuno.

## RESULTADOS

La media de edad de las pacientes fue de 34,4 años ( $\pm 3,86$ ).

En la tabla 1 se recogen las causas de infertilidad. En resumen, las patologías más frecuentes fueron el factor masculino (48,7%), el fallo de inseminaciones previas (26,9%), y la causa tubárica (8,7%).

Hubo un 87% de esterilidad primaria y un 13% de secundaria.

Los niveles basales hormonales se recogen en la tabla 2. Estos datos son especialmente importantes para analizar la posterior evolución cronológica de los niveles de dichas hormonas.

Los resultados del protocolo de estimulación fueron los siguientes: La dosis media de gonadotropinas empleada fue de 2513 UI ( $\pm 819$ ) y los días empleados presentaron una media de 8,12 ( $\pm 1,35$ ) días de esti-

**Tabla 1**  
Indicación de los ciclos de Reproducción Asistida

	CASOS:	PORCENTAJE
Causa masculina	56	48,7%
Fallo IAC previo	28	24,3%
Causa tubárica	10	8,7%
E.O.D.	9	7,8%
Endometriosis	7	6,1%
Fallo IAD	3	2,6%
Otras	2	1,7%
Total	115	100%

**Tabla 2**  
Analítica basal

	MEDIA	DESVIACIÓN	RANGO	
			MÍNIMO	MÁXIMO
E2 D-2	<b>32,39</b>	15,93	20	120
LH D-2	<b>5,19</b>	2,02	0,10	11,80
FSH D-2	<b>8,09</b>	3,23	0,10	20,30

mulación. En todos los ciclos se empleó FSH recombinante (Gonal-f®).

La administración de Cetrotide® se realizó mayoritariamente el 6º día de estimulación ( $\pm 1$  día), cuando el folículo de mayor tamaño alcanzó los 14 mm de diámetro. La media final de días de administración de Cetrotide® 0,25 mg fue de 2,8 ( $\pm 1$ ).

Se realizó inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI) en 98 ciclos (85%) y fecundación in vitro (FIV) en el resto (17 ciclos, 15%).

Los resultados de la estimulación se recogen en la tabla 3. La calidad embrionaria fue la siguiente: Embriones tipo A: 178 (72,6%). Embriones tipo B: 51 (20,8%). Embriones tipo C: 16 (6,5%). Y no hubo embriones tipo D.

Se transfirió una media de 2,1 embriones  $\pm 0,6$  por paciente.

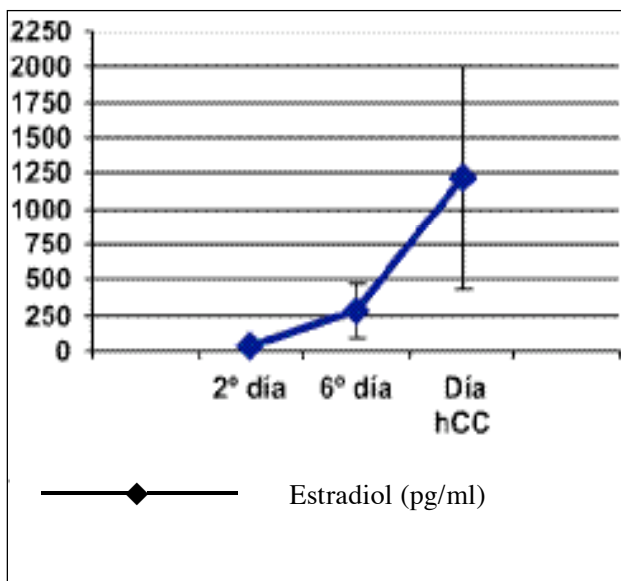
De las gestaciones (47 ciclos, un 41%) hubo un 66% de embarazos únicos, 15% de gemelares, y 2% de triples (Figura 4). Se contabilizó un 17% de abortos.

Respecto al Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO), sólo apareció en 7 casos (6,1%), y en grado leve y moderado. Ninguno de ellos requirió ingreso hospitalario ni tratamiento específico.

También se analizaron los perfiles hormonales del estradiol y de la LH a lo largo del ciclo, comparando sus niveles séricos el 2º día de ciclo, el 6º día de ciclo, y finalmente el día en que se pauta la administración de la hCG. La tabla 4 muestra todas estas determinaciones, y las figuras 2 y 3 representan las curvas que muestran dichas hormonas.

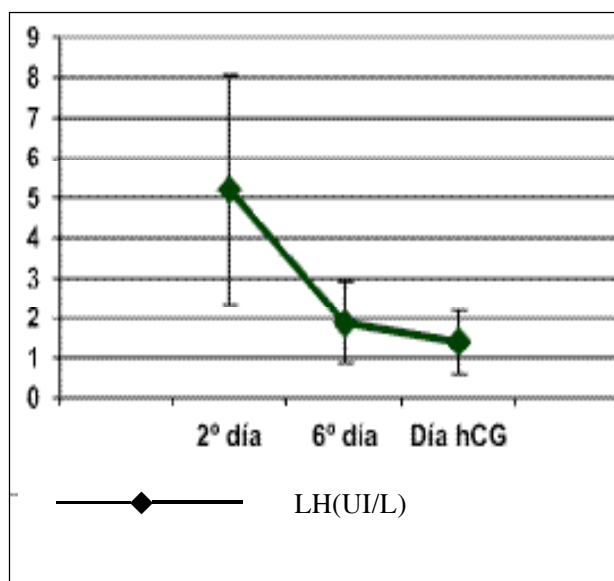
**Tabla 3**  
*Resultados de la estimulación ovárica*

	MEDIA	DESVIACIÓN	INTERVALO DE CONFIANZA PARA LA MEDIA (95%)		RANGO	
			LÍMITE INFERIOR	LÍMITE SUPERIOR	MÍNIMO	MÁXIMO
Nº FOLICULOS PUNCIÓN	12,53	7,05	11,23	13,84	2	35
OVOCITOS TOTALES	11,05	6,14	9,91	12,18	1	26
OVOCITOS METAFASE II	7,64	4,53	6,80	8,48	1	22
EMBRIONES 2PN	5,39	3,75	4,69	6,08	1	21



**Figura 2**

*Representación de la curva de estradiol a lo largo del ciclo*



**Figura 3**

*Representación de la curva LH a lo largo del ciclo*

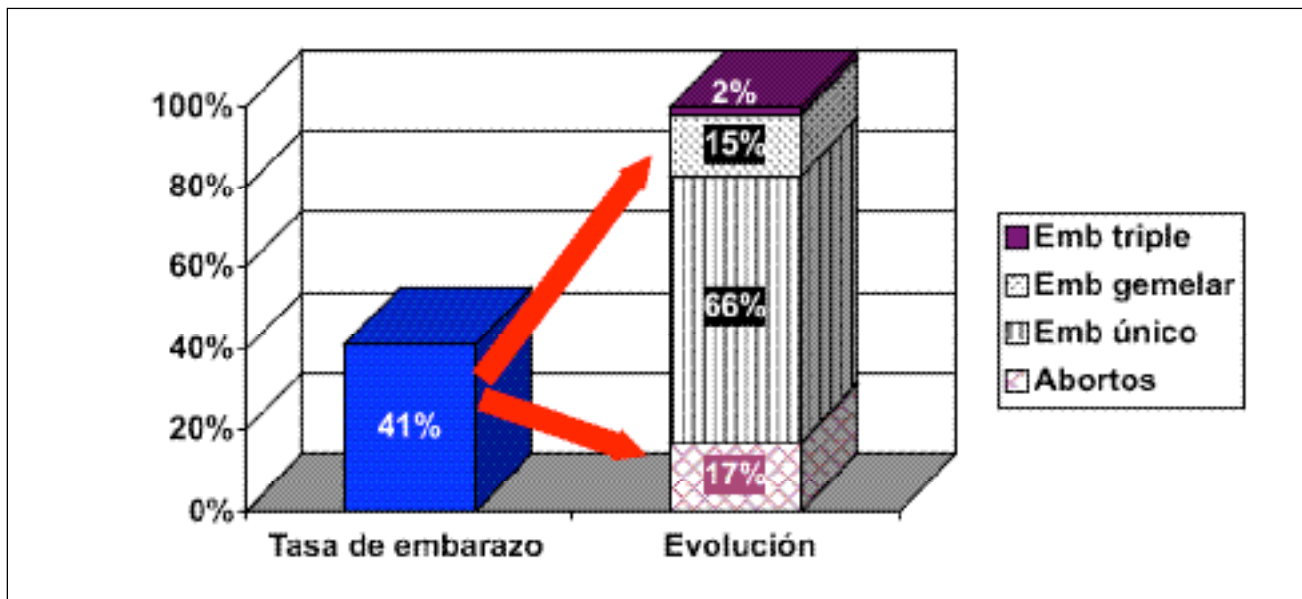
## DISCUSIÓN

Los resultados de nuestra primera experiencia con Cetrotide® para evitar el pico prematuro de LH en ciclos de FIV convencional y FIV-ICSI han sido satisfactorios, con la obtención de buenas tasas de respuesta ovocitaria, fecundación e implantación.

El hecho de que la tasa de embarazo esté ligeramente por debajo de nuestra tasa histórica, (aproximadamente el 50% de embarazo por ciclo) empleando supresión por agonistas de la GnRH, se debe sin duda a la llamada "curva de aprendizaje". Este es un periodo inevitable cuando se emplean pautas que difieren

en la concepción clásica de un ciclo con supresión por agonistas, y por tanto alteran el funcionamiento y el manejo habitual de los ciclos de reproducción asistida. Esto nos lo muestra el hecho de que los últimos ciclos en los que se empleó Cetrotide® ofrecieron mejores resultados que los realizados primeramente. De hecho, nuestra tasa actual de embarazo no difiere sustancialmente respecto del empleo de agonistas o Cetrotide® (estudio actualmente en desarrollo).

Sin embargo, esta pauta nos ha ofrecido como ventajas el empleo de menos días de estimulación, muy poca medicalización para alcanzar la supresión hipofisaria y menos dosis de gonadotropinas, comparado con la pauta clásica de agonistas.



**Figura 4**  
Resultado y desarrollo de la tasa de embarazo

**Tabla 4**  
Resumen de las determinaciones hormonales a lo largo del ciclo

	NIVELES BASALES (DÍA 2º)	DÍA 6º DE CICLO	DÍA DE LA HCG
ESTRADIOL (PG/ML):	32,4 ± 15,9	286,5 ± 169,6	1219,2 ± 793,6
LH (UI/L):	5,2 ± 2	1,94 ± 1,3	1,4 ± 0,9

En cuanto al número de folículos reclutados, es incuestionable que va a variar dependiendo de la dosis inicial de gonadotropinas que en cada centro y de acuerdo a sus protocolos se decida emplear. Si bien se entiende que en pacientes normo-responderas la respuesta es dosis-dependiente, no debemos olvidar variables tan relevantes como la edad, peso, reserva ovárica de la paciente... y en definitiva, valorar las diferencias del colectivo humano que a cada grupo se le encomienda el desarrollo de la estimulación ovárica.

Los perfiles hormonales a lo largo del ciclo nos han servido para corroborar nuestras hipótesis. El estradiol mostró su típica curva ascendente hasta el final del ciclo. Sin embargo, esta curva no alcanzó los elevados niveles que suele alcanzar en los ciclos suprimidos con agonista. Este hecho, lejos de ser un problema, parece estar en relación con la disminución en la incidencia del Síndrome de Hiperestimulación Ovárica, como confirman tanto nuestros resultados, como la bibliografía publicada hasta la fecha (4, 5).

Por otra parte, la LH muestra la esperada curva

descendente. A este hecho se le pueden encontrar dos causas. La primera es que las altas dosis de FSH que se emplean para la estimulación actúan como una retroalimentación (feed-back) sobre el eje hipotálamo-hipofisario, haciendo que éste disminuya la secreción de gonadotropinas. Este hecho ya fue ampliamente demostrado por sucesivos trabajos realizados con distintos preparados de FSH, en donde la concentración de LH en suero presenta un descenso paulatino en relación directa a la administración exógena de FSH (6, 7). Este hecho nos muestra que no sea necesario ni adecuado comenzar la supresión hipofisaria en este estadio temprano del ciclo, pues los niveles de LH se encuentran en un rango de seguridad, lejos de su curva ascendente previo a su aumento brusco. Por otra parte sabemos que el antagonista de la GnRH actúa frenando la liberación de gonadotropinas en la hipófisis a través de un mecanismo competitivo sobre los receptores para GnRH. Por ello la LH presenta sus menores niveles tras la supresión hipofisaria. Esto último nos sugiere la idoneidad de complementar la

pauta de estimulación con un aporte exógeno de LH recombinante, como se ha publicado previamente (8-10). Y en nuestra experiencia, el apoyo complementario con LH exógena sería especialmente beneficioso en aquellas mujeres que, bien por haber presentado pobres respuestas en ciclos previos o bien por su avanzada edad reproductiva, se pueden beneficiar de la actuación conjunta de ambas gonadotropinas. Este punto será oportunamente investigado en el futuro, y nuestro grupo está desarrollando actualmente estudios que valoran estos aspectos.

## CONCLUSIONES

En conclusión, Cetrotide® ha demostrado en estos primeros 115 ciclos ser una herramienta eficiente, cómoda y segura para suprimir la hipófisis, permitiendo un desarrollo exitoso del ciclo. El estudio de los perfiles hormonales nos deja abiertas nuevas hipótesis de trabajo, como sería valorar si el aporte de LH a partir de la fase media folicular puede mejorar la respuesta (folicular/ implantatoria) previniendo los niveles excesivamente bajos de LH. Estudios comparativos más amplios deberán confirmar este hecho.

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Meldrum DR, Wisot A, Hamilton F, Gytlay AL, Huynh D, and Kempton W.:** Timing of initiation and dose schedule of leuprolide influence the time course of ovarian supresion. *Fertil Steril* 1988; 50: 400-402.
2. **Hughes EG, Fedorkow DM, Daya S, Sagle MA, Van de Koppel P and Collins JA.:** The rutine use of gonadotropin releasin hormone agonists prior to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 1993; 60 (2): 379-380.
3. **Tan SL, Kingsland C, Campbell S, Mills C,**

- Bradfield J, Alexander N, et al.:** The long protocol of administration of gonadotropin releasing hormone agonist is superior to the short protocol for ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1992; 57 (4): 810-814.
4. **Olivennes F, Belaisch-Allart J, Empeiraire JC, Dechaud H, Álvarez Sylvia, Moreau L, et al.:** Prospective, randomized, controlled study of in vitro fertilization-embryo transfer with a single dose of a LHRH antagonist (cetrotirelix) or a depot formula of an LHRH agonist (triptorelin). *Fertility Sterility* 2000. Vol. 73, nº 2: 314-320.
5. **Ludwig M, Katalinic A, and Diedrich K.:** Use of GnRH antagonist in ovarian stimulation for assisted reproductive technologies compared to the long protocol. Meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2001; 265: 175-182.
6. **Messinis IE, Templeton A.:** Endocrine and follicle characteristics of cycles with and without endogenous luteinizing surges during superovulation induction with pulsatile follicle-stimulating hormone. *Hum Reprod* 1987; 2: 11-16.
7. **Peinado JA, Gil-García F, Galbis M, Martín A, Edo A, and Romeu A.:** FSH purificada en pacientes afectas de anovulación crónica del tipo de la Enfermedad Poliquística del ovario (I y II parte). *Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana*. 1989; 6: 55-70.
8. **Lamb T, Obruca A, Fischl F, Huber JC.:** Recombinant luteinizing hormone in ovarian hyperstimulation after stimulation failure in normogonadotropic women. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13: 98-103.
9. **Lisi F, Rinaldi L, Fishel S, Lisi R, Pepe G, Picconeri MG, et al.:** Use of recombinant FSH and recombinant LH in múltiple follicular stimulation for IVF: a preliminar study. *RBM on line* 2001; 3 (3): 190-194.
10. **Marci R, et al.:** The use of GnRH antagonist in ovarian stimulation for IVF cycles can achieve good pregnancy rates in poor responder patients. *Hum Reprod Abstract* 2002; 17 (1): 115.