

Reproducción Asistida

ferring
376

Estudio comparativo del uso de agonista de GnRH vs antagonistas en pacientes con criterios de baja respuesta sometidas a estimulación ovárica controlada en ciclos de F.I.V./I.C.S.I

Comparative study of the use of GnRH agonist versus antagonist in patients with low response criteria undergoing controlled ovarian stimulation cycles of IVF / ICSI

Antonio Manuel Moya Yeste, Pilar Matallin Evangelio, Irene Eleno , Inmaculada Bernabeu Egea, Nieves Cremades Hernandez

Unidad de Reproducción Asistida del Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. España.

Resumen

Introducción: El criterio más aceptado para definir la baja respuesta ovárica es la obtención de un número escaso de folículos desarrollados o de ovocitos recuperados después de realizar un protocolo estándar de estimulación ovárica. Objetivo: Comparar la eficacia de los agonistas de la GnRH vs antagonistas en pacientes sometidas a FIV/ICSI con criterios clínicos-analíticos de baja respuesta ovárica. Material y métodos: Estudio retrospectivo de 377 ciclos. En 292 pacientes se utilizaron antagonistas de la GnRH en dosis múltiples introduciéndolos en el 6º día de estimulación y en 85, agonistas de la GnRH en protocolo largo comenzando en el día 22 del ciclo previo. Las criterios de inclusión fueron alguno de los siguientes: edad \geq 38 años, FSHb \geq 10 UI/l, $<$ 5 folículos el día de la punción o un ciclo previo cancelado por baja respuesta. Resultados: Los parámetros basales (edad, FSHb, LHb y E2b), fueron comparables en los dos grupos. Se hallaron diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo con agonistas en nº de folículos (14,1 vs 11,3), nº de ovocitos (12,2 vs 10,1), nº ovocitos en los que se realiza ICSI (7,8 vs 6,4) y en el nº de embriones obtenidos (4,7 vs 3,8). No se hallaron diferencias significativas en la tasa de embarazo/ciclo (40,0 vs 35,1%), embarazo clínico/ciclo (28,2 vs 26,5%), embarazo en curso/nacido vivo (24,7 vs 21,0%) y la tasa de abortos en ambos protocolos. El análisis por transferencia embrionaria tampoco mostró diferencias en la tasa de embarazo/transferecia (43 vs 36,6%), embarazo clínico/transferecia (30,44 vs 27,6%), embarazo en

Correspondencia: Dr. D. Antonio Manuel Moya Yeste
Unidad Reproducción Asistida
Hospital General Universitario de Alicante
Avda. Pinta Baeza s/n
03010 ALICANTE
Yeste20@hotmail.com

curso/nacido por transferencia (26,6 vs 21,9%). Conclusiones: El protocolo largo con agonistas de la GnRH en mujeres con criterios de baja respuesta se asoció con una mejora significativa de los parámetros de respuesta ovárica; sin embargo, no encontramos diferencias en los resultados clínicos entre ambos protocolos de supresión hipofisaria.

Palabras clave: Antagonistas. Agonistas. GnRH. Baja reserva

Summary

Introduction: *The most accepted criterion for defining low ovarian response is to obtain a small number of follicles developed or oocytes retrieved after performing a standard protocol for ovarian stimulation. Objective: To compare the efficacy of GnRH agonists vs antagonists in patients undergoing IVF / ICSI with clinical-laboratory criteria of low ovarian response. Material and methods: A retrospective study of 377 cycles of IVF / ICSI. In 292 patients used the GnRH antagonist multiple-dose introduced in the 6th day of stimulation and 85 patients GnRH agonist long protocol starting on day 22 of the previous cycle. The inclusion criteria were: age ≥ 38 years, FSHb ≥ 10 IU / l, <5 follicles on the puncture or a previous cycle canceled because of low response. Results: Basal parameters (age, FSHb, basal LH and E2) were comparable in both groups. Statistically significant differences were found for the agonist group in number of follicles (14.1 vs. 11.3), number of oocytes (12.2 vs. 10.1), no oocytes in ICSI is performed (7.8 vs 6.4) and the number of embryos obtained (4.7 vs. 3.8). There were no significant differences in pregnancy rate per cycle (40.0 vs. 35.1%), clinical pregnancy per cycle (28.2 vs. 26.5%), ongoing pregnancy / live birth (24.7 vs 21, 0%) and rate of abortions in both protocols. The analysis by embryo transfer showed no differences in pregnancy rate / transfer (43 vs 36.6%), clinical pregnancy / transfer (30.44 vs 27.6%), ongoing pregnancy / birth per transfer (26, 6 vs 21.9%). Conclusions: The standard long protocol with GnRH agonists in women with low standards was associated with significant improvement of the parameters of ovarian response to stimulation, however, found no difference in clinical results between the two protocols of pituitary suppression.*

Key words: Antagonists. Agonists. GnRH. Low reserve

INTRODUCCIÓN

El éxito de las técnicas de reproducción asistida (TRA) depende de una adecuada valoración inicial de la paciente, siendo uno de los principales problemas el diagnóstico de la baja respuesta a la estimulación ovárica, ya que este es retrospectivo.

No existe una definición universalmente aceptada que permita incluir a las pacientes en el grupo de bajas respondedoras. El criterio más aceptado para definir la baja respuesta ovárica es la obtención de un número escaso de folículos desarrollados o de ovocitos recuperados, junto con bajos niveles de estradiol después del uso de un protocolo de estimulación estándar. Los valores establecidos varían según los estudios, siendo en la bibliografía consultada (1), el límite de estradiol entre 300 y 1000 pg/ml y el de folículos u ovocitos entre 3 y 5. Otros marcadores analíticos predictivos de baja respuesta, han sido la determinación basal de hormona foliculo estimulante (FSH) (2) y estradiol el día 3 de ciclo, nivel de FSH

tras estimulación con citrato de clomifeno, niveles de inhibina B (3,4) y la determinación de la hormona antimulleriana (AMH) (5,6). En cuanto a los parámetros clínicos se han utilizado: la edad superior o igual a 40 años y el recuento de folículos antrales en la fase folicular precoz (7). Pero el factor pronóstico que más información nos va a proporcionar es el antecedente de baja respuesta en un ciclo previo.

La incorporación de nuevos fármacos facilita el diseño de nuevas estrategias de actuación, pero tampoco se ha encontrado el protocolo ideal. El objetivo del presente trabajo es comparar la eficacia de los agonistas de GnRH frente a antagonistas en protocolos de estimulación ovárica controlada para FIV/ICSI en pacientes con criterios clínicos y analíticos de baja respuesta ovárica.

MATERIAL Y MÉTODOS

En este trabajo se han seleccionado pacientes que cumplen alguno de los siguientes criterios pronósticos de baja respuesta ovárica, estos han sido:

1. Edad igual o superior a 38 años
2. Niveles FSH basal mayor o igual a 10 UI/L en el tercer día del ciclo
3. Menos de 5 folículos el día de la punción.
4. Ciclo previo anterior cancelado por baja respuesta.

Se han estudiado de forma retrospectiva 377 ciclos de estimulación ovárica controlada (E.O.C) en el Servicio de Reproducción Asistida (S.R.A.) del Hospital General Universitario de Alicante (H.G.U.A.) en el periodo de tiempo comprendido entre los años 2004 y 2010.

En 292 pacientes se utilizó un antagonistas de la GnRH para realizar la supresión hipofisaria en protocolo de dosis múltiples (ganirelix; Orgalutrán®, Schering-plough o cetorelix; Cetrotide®, Merk-Serono), administrando 0,25 mg/día a partir del 6º día de estimulación y hasta administrar la hCG (grupo 1). En 85 se utilizaron agonistas GnRH en protocolo largo (acetato de leuprorelina; Procrin® en dosis de 0,2 mg/día desde el día 22 del ciclo previo, disminuyendo la misma a la mitad al comenzar la estimulación ovárica con FSHr (grupo 2).

En ambos grupos se realizó la estimulación ovárica con FSH recombinante (FSHr) (Puregón®), Schering-plough o Gonal®), Merk-Serono), a dosis fijas (calculada según respuesta esperada).

El control de la estimulación ovárica se realizó cada 2 días mediante ecografía transvaginal acompañada de la determinación de niveles de estradiol sérico, administrando FSHr hasta obtener al menos 3 folículos de diámetro igual o superior a 17mm, momento en el cuál se induce la ovulación mediante la administración de 6500 UI de hCGr (Ovitrelle®, Organon). Todas las determinaciones hormonales fueron realizadas mediante un autoanalizador de electroquimioluminiscencia MODULAR E-170 (Roche Diagnostics).

La punción folicular y aspiración ovocitaria se realizó 36 horas después de la administración de la hCGr, con anestesia general, usando una sonda vaginal de 5 MHz (Toshiba Just Vision 400, Toshiba Corp., Japan) y agujas de Labotect de 17 G (Labotect GmbH Labor-Technik, Göttingen, Germany). En todos los ovocitos recuperados se realizó microinyección espermática (ICSI) según el procedimiento habitual en nuestro centro. La transferencia de embriones se realizó en día 2 mediante un catéter de transferencia Cook (K-JETS-6019.SIVF; Cook Ob/Gyn, Ireland) ecoguiado. La fase lútea se suplementó con 200 mg de progesterona natural micronizada cada 8 horas por vía vaginal.

La prueba de embarazo se realizó 11 días después

de la transferencia embrionaria mediante la determinación en sangre de la hCG, y 4-5 semanas después de la punción se confirmó el embarazo mediante control ecográfico. Se consideró embarazo clínico cuando se visualizó saco gestacional con latido cardiaco positivo.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa informático SPSS 11.0 (Chicago, IL). Los datos están expresados como media \pm desviación estándar. Se utilizó el test t - Student para las variables cuantitativas, y el test de Chi-cuadrado para las cualitativas. Consideramos significación estadística un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

En la tabla 1 se presentan las características basales de las pacientes en ambos grupos de tratamiento. No se observaron diferencias entre ambos grupos respecto a la edad o los parámetros hormonales basales (FSH, LH y E2). Estos datos apoyan la validez de los resultados posteriores.

Tabla 1

Datos basales de la población: Edad, FSH basal (FSHb), LH basal (LHb), Estradiol basal (E2b). No hay diferencias significativas (N.S.)

	Antagonistas (N:292)	Agonistas (n:85)	
Edad	37,2 \pm 3.0	36,5 \pm 4.0	N.S.
FSHb	8,5 \pm 3.3	7,8 \pm 3.0	N.S.
LHb	5,7 \pm 2,6	6,3 \pm 3,9	N.S.
E2b	50,1 \pm 24,0	54 \pm 25,6	N.S.

Los parámetros de respuesta a la estimulación ovárica en los dos grupos de estudio, se presentan en la tabla 2. Las dosis totales de FSH fueron comparables, aunque la estimulación fue más corta en grupo con antagonistas de GnRH (11-0 \pm 1.9 vs 11.4 \pm 1.6). También encontramos diferencias significativas en el resto de parámetros de respuesta ovárica como son: nº folículos estimulados, nº ovocitos totales recuperados, nº ovocitos maduros (MII) recuperados tras punción y nº de embriones totales obtenidos en día 2, siendo mayores todos ellos en el grupo de agonistas de la GnRH ($p < 0,05$).

No encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar el nº de ciclos cancelados entre ambos grupos. Se cancelaron 11 ciclos en el grupo que utilizó el antagonista de GnRH, 9 por baja respuesta y 3 por no conseguirse embriones. En las pa-

cientes que se utilizó el agonista de GnRH para inhibir la ovulación se cancelaron 6 ciclos por baja respuesta.

Tabla 2

Parámetros de respuesta: Dosis total de FSH recombinante (FSHr), Número de folículos (N° de folículos), Número de ovocitos (N° de ovocitos), Número de ovocitos en metafase II (N° ovocitos en MII), Ovocitos en metafase II microinyectados (MII con ICSI), Número de embriones (N° embriones).

	Antagonistas (n:292)	Agonistas (n:85)	
Dosis total FSHr	3707 ± 1215	3468 ± 1257	
Días estimulación	11,0 ± 1,9	11,4 ± 1,6	p < 0,05
N° folículos	11,3 ± 6,3	14,1 ± 6,7	p < 0,05
N° ovocitos	10,1 ± 6,5	12,2 ± 6,9	p < 0,05
N° ovocitos MII	7,6 ± 5,1	8,8 ± 5,3	N.D.S
MIII con ICSI	6,4 ± 3,6	7,8 ± 4,6	p < 0,05
N° embriones	3,8 ± 2,6	4,7 ± 3,2	p < 0,05
Cancelados baja respuestas	9	6	N.S
Cancelados no embriones	3	0	N.

En las tablas 3 y 4 se presentan los resultados de los ciclos en los dos grupos de tratamiento. A pesar de las diferencias encontradas en la estimulación ovárica a favor de los agonistas, no encontramos diferencias significativas entre los dos grupos de estudio en cuanto a tasa de embarazo total, tasa de embarazo clínico y tasa de embarazo en curso/nacido vivo (analizadas tanto por ciclo iniciado, como por transferencia realizada).

DISCUSIÓN

Los protocolos de estimulación ovárica controlada (EOC) tienen como finalidad inducir el desarrollo de múltiples folículos. Se estima que la prevalencia de baja respuesta en pacientes sometidas a ciclos de FIV/ICSI, definida como un fracaso del desarrollo de un número insuficiente de folículos maduros para proceder a la recuperación de ovocitos y posterior transferencia embrionaria, oscila entre un 6,7% y un 25% (8), siendo las mujeres mayores de 40 años las que presentan la mayor tasa de cancelación por este motivo (9).

Agonistas y antagonistas de la GnRH son igualmente eficaces para inhibir el pico endógeno de LH, así como sus posibles efectos deletéreos sobre la calidad ovocitaria. En pacientes criterios de baja respues-

Tabla 3

Resultado por ciclo iniciado

	Antagonistas (n: 292)	Agonistas (n: 85)	
Embarazo/ciclo	35,10%	40	N.S
Embarazo clínico/ciclo	26,50%	28,20%	N.S
Embarazo en curso- nacido vivo/ciclo	21,00%	24,70%	N.S
Abortos	4,70%	3,50%	N.S

Tabla 4

Resultado por transferencia

	Antagonistas (n:292)	Agonistas (n: 85)	
Embarazo/ transferencia	36,60%	43,00%	N.S
Embarazo clínico/ transferencia	27,60%	30,40%	N.S
Embarazo en curso- nacido vivo/ transferencia	21,90%	26,60%	N.S

ta ovárica, la utilización de agonistas de GnRH en protocolo largo estandar comenzado en la fase lútea del ciclo anterior, podría interferir en el periodo de reclutamiento, disminuyendo el número de folículos seleccionados, y comprometer la respuesta en las pacientes que ya tienen una reserva ovárica baja. La utilización de los antagonistas de GnRH dado que se introducen una vez iniciada la estimulación, podría suponer una ventaja al evitar la supresión ovárica excesiva en la etapa de reclutamiento folicular (10). En nuestro estudio encontramos que los parámetros de respuesta en el grupo que utilizaron agonistas de GnRH, son significativamente mejores; sin embargo, estas ventajas no se acompañaron de mejoras en los resultados clínico entre ambos protocolos de supresión hipofisaria.

A diferencia de nosotros, otros autores no hallan diferencias significativas entre ambos protocolos en el número de folículos, ovocitos recuperados, ovocitos en metafase II, o embriones de buena calidad obtenidos, siendo la tasa de gestación por ciclo iniciado similar 31,7% en el grupo de agonistas, frente al 30,7% en antagonistas (11). Incluso hay autores que encuentran una mejor respuesta en el grupo de antagonistas de la GnRH al obtener un mayor número de folículos con un diámetro superior a 15 mm (p= 0,0001), número de ovocitos (5,6 ± 1,6 frente a 4,3 ± 2,2 (p= 0,02) y ovocitos fecundados en comparación con el grupo de agonistas, sin embargo tampoco en-

cuentran diferencias en la posibilidad de embarazo conseguido entre ambos grupos (12).

A pesar de las diferencias encontradas en los estudios publicados en cuanto a la mejora en los parámetros de respuesta a la estimulación ovárica entre agonistas y antagonistas de GnRH, todos coinciden en que los resultados clínicos son comparables en ambos protocolos. Entre la bibliografía consultada existe un metaanálisis que recoge nueve ensayos clínicos aleatorizados, con un total de 680 pacientes que cumplen criterios clínicos y analíticos de baja respuesta ovárica. El objetivo de los autores al igual que el nuestro, fue determinar cual de los protocolos actuales para la supresión hipofisaria es más beneficioso. Aunque en este metaanálisis se encontraron diferencias en cuanto al número de ovocitos obtenidos con los diferentes protocolos, el número de ciclos cancelados o las tasas de gestación inicial y en curso fueron similares en todos ellos (13).

Ahora bien, casi todos los grupos coinciden en que los días de estimulación (9.8 ± 0.8 versus 14.6 ± 1.2 , $P = 0.001$) y la dosis total de gonadotropinas utilizadas (49.3 ± 4.3 versus 72.6 ± 6.8 , $P = 0.0001$) son significativamente menores en las pacientes que utilizan antagonistas de GnRH (12). En nuestro estudio las diferencias a favor del antagonista sólo se encontraron en los días de estimulación. Esta situación podría justificar el uso de antagonista en este perfil de pacientes.

En conclusión, el protocolo estándar con antagonistas de GnRH muestra resultados clínicos comparables al protocolo largo con agonistas en mujeres con criterios de baja respuesta ovárica. Sin embargo, el uso de antagonistas podría mostrar una relación coste-efectividad más aceptable en este tipo de pacientes al ser más corta la duración de la estimulación.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Tarlatzis B C, Zepiridis L, Grimbizis G, Bontis J.:** Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: a systematic review. *Human reproduction update* 2003; 9(1):61-76.
2. **Evers J, Slaats P, Land JA, Dumoulin JC, Dunselman GA.:** Elevated levels of basal estradiol-17beta predict poor response in patients with normal basal levels of follicle-stimulating hormone undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1998; 69 (6):1010-4.
3. **Seifer D, Lambert-Masserlian B, Hogan JW, Gardiner AC, Blazar AS and Berk CA.:** Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril* 1997; 67: 110-14.
4. **Fawzy M LA, Harrison RF, Knight PG, Groome N, Hennelly B, Robertson WR.:** Day 5 inhibin B levels in a treatment cycle are predictive of IVF outcome. *Hum Reprod* 2002; 17 (6): 1535-43.
5. **Tsung. et al.:** Serum anti-müllerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles. *Hum Reprod* 2008;23:160-67.
6. **Wunder D, Bersinger N, et al.:** Statistically significant changes of antimüllerian hormone and inhibin levels during the physiologic menstrual cycle in reproductive age women. *Fert Steril*. In press.2007.
7. **Bancsi LF, Bijkemans MJ, de Jong FH, Habbema JD, te Velde ER.:** Predictors of poor ovarian response in invitro fertilization: a prospectivestudy comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2002; 77: 328-36. *Reproduction Update* 2003; 9 (1):61-76.
8. **Keay SD, Liversedge NH, Mathur RS, Jenkins JM.:** Assisted conception following poor ovarian response to gonadotrophin stimulation. *Br J Obstet Gynaecol*, 1997, 104: 521-527.
9. **Biljan MM, Buckett WM, dean N, Phillips SJ, Tan SL.:** The outcome of IVF-embryo transfer treatment in patines who Developer three follicles or less. *Hum Reprod*. 2000, 15: 2140-2144.
10. **Tarlatzis B, Kolibianakis E.:** GnRH Agonists vs Antagonists. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 21(1):57-65, Feb 2007.
11. **Marín Palazón M, Rubio Rubio JM, Sánchez-Gutierrez M, Urgal Ayala A, Monzó Miralles A, Romeu Sarrió A.:** Tratamiento de pacientes con pronóstico de baja respuesta: comparación de dos protocolos de supresión hipofisaria. *RIF*, Vol.22-nº 2-Marzo-Abril 2005.
12. **Marci R, Caserta, Dolo V, Tatone C, Pavan A, Moscarini M.:** GnRH antagonist in IVF poor-responder patients: results of a randomized trial. *RBM Online*-2005; 11:189-93. *Reproductive Biomedicine Online*.
13. **Sunkara SK, Tuthill J, Khairy M, El-Toukhy T, Coomarasamy A, Khalaf Y, et al.:** Pituitary suppression regimens in poor responders undergoing IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. *RBM Online*-2007; 15:539-46. *Reproductive BioMedicine Online*.