

Uso del antagonista de la GnRH en un protocolo de estimulación ovárica para FIV en pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico

Use of GnRH antagonist in ovarian stimulation protocol for IVF in polycystic ovary syndrome

Antonio Requena A, Giles J, Martínez-Salazar J, García-Velasco JA

IVI-Madrid

Resumen

Se han estudiado de forma retrospectiva 28 pacientes diagnosticadas de Síndrome de Ovario Poliquístico y que fueron sometidas a una estimulación ovárica controlada para un ciclo de FIV con el empleo de un antagonista de la GnRH y FSH recombinante. De las 25 pacientes en las que se realizó captación ovocitaria se observó una tasa de fecundación del 72%, una tasa de gestación del 48% y una tasa de implantación del 24%. No se registró ningún caso de Síndrome de Hiperestimulación Ovárica severo que requiriese ingreso hospitalario.

De acuerdo con estos resultados, concluimos que los antagonistas de la GnRH representan una buena opción como análogos de la GnRH en un tratamiento de estimulación ovárica para FIV en pacientes con ovario poliquístico no habiéndose observado un efecto nocivo sobre la calidad ovocitaria ni embrionaria en estas pacientes.

Palabras clave: Síndrome de Ovario Poliquístico. FIV. Antagonista de la GnRH.

Summary

Twenty eight patients with Polycystic Ovary Syndrome have been study in retrospect. These patients were subjected to control ovarian stimulation for an IVF treatment with GnRH antagonist and recombinant FSH. Ovum pick-up was completed in 25 patients. Fertilization rate was 72%, pregnancy rate was 48% and implantation rate was 24% in this group. No patients required hospitalization due to Ovarian Hyperstimulation Syndrome. No deleterious effects were proved on oocyte and embryo quality in these patients. On the basis of these results we believe that GnRH antagonist represent a good option to use in protocols of control ovarian stimulation in patients with polycystic ovary.

Key word: Polycystic Ovary Syndrome. GnRH antagonist. FIV.

Correspondencia: Dr. Antonio Requena
IVI. Madrid
C/ Santiago de Compostela, 8
28035 Madrid
e-mail: ivimadrid@ivi.es

INTRODUCCION

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es, quizá, la disfunción endocrina que con más frecuencia afecta a la mujer; incluyéndose bajo este epígrafe alteraciones metabólicas, endocrinas y reproductivas que pueden presentarse de distinta forma. La etiología de estas anomalías endocrinas en el SOP se desconoce por el momento; sin embargo, recientes estudios apuntan hacia un descenso en la sensibilidad del generador de GnRH a la acción inhibitoria de los esteroides ováricos, especialmente la progesterona, lo que produce una inadecuada síntesis de FSH junto con una mayor frecuencia de los pulsos de LH (1).

El tratamiento de la esterilidad asociada a este síndrome no es sencillo ya que cuando reciben gonadotropinas a las dosis convencionales encontramos bajas tasas de gestación, un alto índice de hiperestimulación ovárica, de embarazos múltiples y un aumento en la tasa de abortos. Estos hallazgos se han relacionado con la alteración hormonal de base que presentan estas mujeres y que parece corregirse cuando se disminuyen los niveles de LH.

Cuando se han utilizado los análogos de la GnRH en los tratamientos de inducción de la ovulación previo a la administración de otros fármacos como FSH o HMG no se ha conseguido aumentar la tasa de gestación ni disminuir el riesgo de hiperestimulación ovárica (SHO) (2).

En aquellas mujeres refractarias al tratamiento inductor de la ovulación, la técnica de Fecundación In Vitro (FIV) ha demostrado ser un tratamiento eficaz. Como en la mayoría de los protocolos de estimulación para FIV, también se han empleado los análogos de la GnRH en estas pacientes para evitar la aparición del pico endógeno de LH produciendo, además, una profunda supresión de la secreción endógena de LH y FSH. Se ha especulado que esta supresión de los niveles de LH endógena en ciclos FIV permite obtener un mayor número de ovocitos (3) y una mejoría en la fecundación de estos (4).

Tras solventar iniciales efectos secundarios, han aparecido en el mercado los antagonistas de la GnRH (GnRHant) que producen una rápida y reversible supresión de los niveles de LH y FSH mediante el bloqueo competitivo de los receptores de GnRH. Esto permite su uso en la prevención de los picos precoces de LH sin los inconvenientes de los análogos: aumento de la duración del tratamiento debido al periodo de desensibilización hipofisaria, aparición de efectos secundarios durante este tiempo (cefalea, sequedad vaginal, sofocos) y aumento del riesgo de aparición de un SHO (5).

A estas ventajas generales frente a los agonistas, el antagonista permite reducir el cociente LH / FSH en pacientes con SOP, ya que produce un mayor descenso de los niveles de LH que de FSH (6). Otra aparente ventaja es la reducción del riesgo de hiperestimulación posiblemente secundaria a la disminución del número de folículos obtenidos en punción, especialmente de aquellos con un diámetro comprendido entre 11-14 mm que son los que mayor riesgo presentan (7). También permite el empleo de los agonistas de la GnRH para inducir la división meiótica del ovocito y la ovulación en vez de la HCG que favorece la formación de múltiples cuerpos lúteos, mantiene concentraciones suprafisiológicas de esteroides y estimula el crecimiento de folículos de diámetro medio que podrían ovular (8), factores todos ellos relacionados con mayor riesgo de SHO.

A pesar de que existen ya muchos ensayos clínicos sobre el empleo de los GnRHant en los protocolos de estimulación ovárica, en la mayoría el SOP era un criterio de exclusión por lo que no existe ningún estudio publicado al respecto. El objetivo de este trabajo es el presentar, de manera retrospectiva, nuestra experiencia inicial con el uso del GnRHant en un grupo reducido de pacientes diagnosticadas de SOP a las que se realizó una estimulación ovárica controlada para un ciclo de FIV.

MATERIAL Y METODOS

Un total de 28 pacientes han sido estudiadas de forma retrospectiva. Dichas mujeres, diagnosticadas de SOP, fueron sometidas a un tratamiento de estimulación ovárica controlada para un ciclo de FIV entre Enero y Octubre del 2002. Los criterios propuestos para ser incluidas dentro del SOP fueron: Tener un criterio diagnóstico ecográfico (al menos 15 folículos de 2-10 mm de diámetro en un solo plano situados alrededor de un estroma aumentado) más uno o más de los criterios clínicos (alteraciones del ciclo menstrual, hirsutismo, obesidad e hiperandrogenismo) y/o uno o más de los criterios bioquímicos (aumento de la LH, testosterona, androstendiona o insulina). Se comprobó además la ausencia de patología suprarrenal mediante determinación hormonal e hiperprolactinemia. Se excluyeron del estudio aquellas parejas que presentaban de forma adicional un factor masculino severo.

Todas las pacientes tomaron un anticonceptivo oral (Microgynon®) en el ciclo previo al que se realizó el tratamiento. Tras comprobar reposo ovárico mediante ecografía transvaginal y determinación de estradiol sérico, se inició el tratamiento de estimula-

ción ovárica con FSH recombinante (Gonal F®). La dosis inicial empleada fue de 225 UI los dos primeros días de estimulación. Esta dosis fue modificada a partir del 3er día según los niveles de estradiol sérico determinados en cada paciente. El antagonista de la GnRH (cetrotide®) se usó a una dosis de 0,25 mg/día. El criterio de comienzo fue a partir del 6º día de estimulación o el día previo si en la ecografía de control realizada se observó la existencia de folículos mayores de 14 mm de diámetro mayor o un E2 > 400 pg/ml. El periodo entre la última dosis y la administración de la HCG fue siempre inferior a 24 horas. Para la inducción de la ovulación se usó HCG recombinante (Ovitrelle®). Los criterios de administración fueron la presencia de, al menos, 3 folículos >17 mm de diámetro medio en la ecografía transvaginal y unos niveles de E2 menores de 4000 pg/ml. En caso de que estos niveles fuesen mayores, realizamos coasting (9) hasta que los niveles tuviesen un valor inferior a 3000 pg/ml. La captación ovocitaria se realizó 36 horas después. El número máximo de embriones transferidos fue de 3 y dicho proceso se realizó de forma protocolaria a las 72 horas de la captación ovocitaria y fue guiado por ecografía abdominal. El soporte de fase lútea se realizó con progesterona natural micronizada (Progeffik®) a una dosis de 400 mg al día.

RESULTADOS

Un total de 28 pacientes fueron incluidas en nuestro estudio. La totalidad de ellas presentaba una ecografía compatible con ovario poliquístico. Un 64% (18/28) referían un tipo menstrual de opsomenorrea. La edad media fue de 31.5±4.5 años. Su índice de masa corporal fue de 26±8.5. Los valores de las gonadotropinas basales fueron de 5.6±2.0 UI/L para la FSH y de 7.3±4.6 UI/L para la LH. Los niveles de testosterona fueron de 1,06±0,4 ng/ml. Durante el tratamiento de estimulación ovárica se necesitó una dosis media de FSH recombinante (FSHr) de 1776±597 UI. La media de los días de estimulación fue de 10.1±1.7 con una media de los días en los que se utilizó el antagonista de la GnRH de 4.6±1.6. Los valores del estradiol el día 3º de estimulación fueron de 180.7±82.5 pg/ml y el día de administración de la HCG fueron de 1957.3±1010 pg/ml. El número de ovocitos obtenidos fue de 12.4±6.5 con una tasa media de fecundación del 72%. Dos pacientes fueron canceladas; una por bajo número de folículos reclutados y otra por asincronía folicular. No se observó ningún caso de ovulación espontánea por un pico endógeno de LH. De las 26 pacientes en las que se realizó

una captación ovocitaria se observó un caso de fallo de fecundación tras una inseminación mediante FIV. De las 25 pacientes en las que se realizó transferencia, se consiguió gestación en 12 (48%). La tasa de implantación fue del 24%. En 4 de la gestaciones se observó la presencia de más de un saco gestacional (33,3%). La tasa de aborto fue del 8%. En dos pacientes fue necesario realizar coasting, consiguiéndose gestación en uno de los casos. Ninguna de las pacientes presentó un cuadro de SHO severo que requiriese ingreso hospitalario. No se observó ningún acontecimiento adverso de importancia al uso de los GnRHant.

DISCUSION

El SOP es una de las endocrinopatías más frecuentes en las mujeres y representa una importante causa de infertilidad en las mismas. Aunque el tratamiento con citrato de clomifeno se sigue considerando de primera elección en estas pacientes, cada vez son más los casos que necesitan el uso de gonadotropinas para una estimulación ovárica y la aplicación de protocolos de FIV. Estos tratamientos son con frecuencia difíciles de controlar por la elevada incidencia de alta respuesta a la estimulación, lo que conlleva un elevado riesgo aparición de un SHO severo (10).

La administración de análogos de la GnRH en pacientes que van a ser sometidas a tratamientos de FIV es una práctica rutinaria para prevenir la aparición de picos prematuros de LH. Además, se ha descrito una mayor tasa de gestación con una mejor calidad ovocitaria y menor porcentaje de abortos cuando estos fármacos son usados en pacientes con SOP. Una de las posibles explicaciones propuestas para explicar este hallazgo estaría relacionada con la disminución de los niveles de LH endógenos que se encuentran muy elevados en estas pacientes (11).

Aunque la reciente introducción de los GnRHant ha estado rodeada de cierta polémica por las menores tasas de implantación y gestación encontradas cuando se comparaban con los agonistas de la GnRH en los primeros estudio clínicos realizados, existe plena seguridad sobre el uso de estos fármacos en los tratamientos de estimulación ovárica controlada (12). Además, el empleo cada vez más frecuente de los mismos hace que estas diferencias descritas en los primeros estudios realizados vayan desapareciendo. Quizá, se hace necesario el encontrar indicaciones concretas para su uso en ciertos grupos de pacientes, que potencie su empleo en clínica de forma rutinaria así como una flexibilización de su uso.

Uno de los grupos en los que pensamos podría estar indicada su aplicación sería en las pacientes con SOP. Dos factores podrían aconsejar su empleo: 1) la potente inhibición en la secreción hipofisaria de LH que se ha observado (13). 2) la menor incidencia en la aparición de SHO observado con el empleo de los antagonistas (14).

No obstante, también existen dudas sobre la aplicación de estos fármacos en estas pacientes basándose en los desequilibrios hormonales que se pueden producir a nivel del líquido folicular. Nuestro grupo demostró una menor concentración de estradiol folicular en las pacientes en las que se empleaba los GnRHant aunque no se observó ninguna variación en la concentración de testosterona intrafolicular (15). Se podría especular que esto podría tener un efecto nocivo sobre el ovocito en estas pacientes en las que ya existe un claro desequilibrio de base entre los niveles de estrógenos y andrógenos a favor de estos últimos. Un aumento del cociente a favor de la testosterona se ha relacionado con una disminución de la madurez ovocitaria y una menor tasa de fecundación. Además, aunque se ha descrito una menor incidencia de SHO en estas pacientes, en un estudio publicado por nuestro grupo se observaron mayores niveles del Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular (VEGF) tanto en suero como en líquido folicular de las pacientes en que usaban estos fármacos (16). El VEGF es el principal mediador del SHO por lo que esto podría cuestionar la efectividad de los antagonistas para prevenir la aparición del SHO.

A pesar de las limitaciones de ser un estudio retrospectivo este trabajo demuestra que los antagonistas pueden ser una buena alternativa para pacientes con SOP. Desde Enero hasta Octubre del 2002 hemos estado empleando los GnRHant en este grupo de mujeres y basándonos en las tasas de fecundación, gestación e implantación encontradas parece no confirmarse una disminución en la calidad ovocitaria y embrionaria que produjese unos peores resultados de los ciclos de FIV.

Las curvas de estradiol a lo largo de la estimulación se mantuvieron en rangos de seguridad siendo necesaria la realización de coasting sólo en dos pacientes. Esto está de acuerdo con la mayoría de los trabajos que describen unas menores tasas de estradiol en estas pacientes y podría explicar la menor incidencia de SHO encontrado. Aunque con las limitaciones de todo estudio retrospectivo, pensamos que es importante el hecho de que ninguna de estas pacientes tuvo un SHO severo que necesitase ingreso hospitalario.

La gonadotropina empleada en estas pacientes fue FSHr. Aunque existen diferentes opiniones sobre el

empleo de LH en este grupo de pacientes (17), en nuestro grupo realizamos la estimulación de estas pacientes sólo con FSHr como primera elección. El no haber observado ningún efecto secundario importante con el empleo del GnRHant al igual que la ausencia de ovulación prematura refuerza la idea de la seguridad en el empleo de estos fármacos.

En conclusión, pensamos que la combinación de un tratamiento de estimulación ovárica con FSHr junto con el uso de un GnRHant puede representar una buena alternativa en pacientes diagnosticadas de SOP y que requieren la realización de un tratamiento de FIV. En la actualidad estamos desarrollando un estudio prospectivo y randomizado comparando el uso de GnRHant frente a agonistas de la GnRH que esperamos confirme este primer estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. **McCartney CR, Eagleson CA, Marshall JC.:** Regulation of gonadotrophin secretion: implications for polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med* 2002; 20:317-26.
2. **Jacobs HS.:** Polycystic ovaries syndrome. *Gynecol Endocrinol* 1987; 1: 113-31.
3. **Hughes E, Collins J, Vandekerckhove P.:** Gonadotrophin releasing hormone analogue as an adjunct to gonadotrophin therapy for clomiphene-resistant polycystic ovarian syndrome Cochrane review. In *The Cochrane Library*, Issue 4. Update Software; 2002.
4. **Vegetti W, Testa G, Ragni G, Parazzini F, Crosignani PG.:** Ovarian stimulation with low-dose pure follicle-stimulating hormone in polycystic ovarian syndrome anovulatory patients: effect of long-term pretreatment with gonadotrophin-releasing hormone analogue. *Gynecol Obstet Invest* 1998; 45:186-89.
5. **Olivennes F, Cunha-Filho JS, Fanchin R, Bouchard P, Frydman R.:** The use of GnRH antagonists in ovarian stimulation. *Hum Reprod Update* 2002; 8:279-90.
6. **Reissmann T, Felberbaum R, Diedrich K, Engel J, Comaru-Schally AM, Schally AV.:** Development and applications of luteinizing hormone-releasing hormone antagonists in the treatment of infertility: an overview. *Hum Reprod* 1995; 10:1974-81
7. **Ludwig M, Katalinic A, Diedrich K.:** Use of GnRH antagonists in ovarian stimulation for assisted reproductive technologies compared to the long protocol. Meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2001; 265:175-82
8. **Fauser BC, de Jong D, Olivennes F, Wramsby H, Tay C, Itskovitz-Eldor J, 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.
9. **Isaza V, García-Velasco JA, Aragonés M, Remohí J, Simón C, Pellicer A.:** Oocyte and embryo quality after coasting: the experience from oocyte donation. *Hum Reprod* 2002; 17:1777-82.
 10. **Macklon SN, Fauser B.:** Síndrome del ovario poliquístico. Inducción de la ovulación con gonadotropinas. En: Remohí J, Pellicer A, Simón C, Navarro J. *Reproducción Humana* 2002; 13.
 11. **Buckett WN, Tan SL.:** Use of luteinizing hormone releasing agonists in polycystic ovary syndrome. *Bailliers Clin Gynaecol.* 1998; 12:593-06.
 12. **Al-lhany H, Aboulghar M.:** GnRH antagonist in assisted reproduction: a Cochrane review. *Hum Reprod* 2002; 17:874-75.
 13. **Van Loenen A, Huirne J, Schats R, Hompes P, Lambalk C.:** GnRH agonist, antagonist and assisted conception. *Sem Reprod Med* 2002; 20: 349-64.
 14. **Ludwig M, Felderbaum RE, Diedrich K.:** Antagonista de la GnRH. En: Remohí J, Pellicer A, Simón C, Navarro J. *Reproducción Humana* 2002; 21.
 15. **García-Velasco JA, Isaza V, Vidal C, Landazabal A, Remohi J, Simon C, Pellicer A.:** Human ovarian steroid secretion in vivo: effects of GnRH agonist versus antagonist (cetorelix). *Hum Reprod.* 2001; 16:1533-39.
 16. **Requena A, García-Velasco JA, Villasante A, Aragonés M, Scheffer R, Pellicer A.:** Effect of GnRH antagonist on VEGF during ovarian stimulation cycles. ASRM 2002- 58th Annual Meeting of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril* 2002; 76 (3): 283
 17. **Filicori M.:** LH and ovulation induction. *Hum Reprod* 2001; 16:803-5.