

## Los antagonistas de la GnRH, administrados desde el primer día de la estimulación ovárica para FIV, una buena alternativa en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

*GnRH antagonists, administered since first day of ovarian stimulation for IVF are a good alternative for PCOS patients*

Sánchez-Gutiérrez M, Vaño-Valls B, Marin-Palazón M, Romeu M, Duque C, Monzó A, Romeu A

Unidad de Reproducción Asistida Humana (Servicio de Ginecología y Obstetricia). Hospital Universitario La Fe, Valencia.

### **Resumen**

*El tratamiento de infertilidad asociado al SOP no es sencillo dado que cuando las pacientes reciben gonadotrofinas a las dosis convencionales se observan bajas tasas de gestación, mayor índice de hiperestimulación ovárica, embarazos múltiples y tasa de aborto. Algunos aspectos de la fisiopatología del SOP apoyan una supresión precoz de la LH con el fin de mejorar los resultados. Parece lógico que el tratamiento con antagonistas esté indicado en pacientes que presentan anovulación crónica.*

*En este estudio, se pretende valorar en relación con el SOP, los resultados de un ciclo de estimulación ovárica para FIV empleando antagonistas de la GnRH desde el inicio de la misma con el fin de suprimir la LH en etapas precoces del tratamiento en este tipo de pacientes.*

*Material y Método: Se ha estudiado de forma prospectiva un total de 49 pacientes diagnosticadas SOP según los criterios de Róterdam, con edades comprendidas entre 23 y 36 años de edad (29,76±3,2). Dichas mujeres fueron estimuladas con gonadotrofinas para un ciclo de FIV. Las curvas de glucemia realizadas fueron normales en todos los casos, pero un 14,3% presentó un hiperinsulinismo asociado. La estimulación de estas pacientes se inició el segundo día del ciclo con dosis de FSH recombinante entre 150 y 200 UI asociadas a 0,25 mg/día de antagonista de GnRH desde el primer día de estimulación. Se controló la respuesta de las pacientes mediante frecuentes.*

*Resultados: La tasa de cancelación fue de un 14,3%. La causa de cancelación fue en un 6% de los ciclos por falta de respuesta ovárica y en un 2% por riesgo de hiperestimulación ovárica. Durante el tratamiento de estimulación ovárica se necesitó una dosis media total de 1497±544 UI de FSHr. La media de días de estimulación con gonadotropinas fue de 7,83±1,6. La cifra media de estradiol previo a la administración de HCG fue de 2108,2 ± 856 pg/ml y el número de folículos > 16 mm fue de 8,33 ± 4,28. El grosor de la línea endometrial el día de HCG osciló entre 8 y 13 mm. Excepto en las 7 pacientes canceladas, todas las demás fueron sometidas a punción folicular. En un 14,3% de los casos se realizó un FIV, en el 18,4% un FIV/ICSI y en un 67,3% se realizó un ICSI. La media de ovocitos obtenidos tras la punción folicular fue de 13,3 ± 7,2, de los cuales la media de ovocitos maduros (me-*

**Correspondencia:** Dra. Marina Sánchez Gutiérrez  
Calle San Vicente de Paul, num 27, pta 30  
46019 Valencia

tafase II) fue de  $7,55 \pm 5,4$ . La tasa de fecundación de FIV fue de un  $57,7 \pm 33,8\%$  y la tasa de fecundación de ICSI fue de un  $67,3 \pm 25\%$ . En el 63,3% de las pacientes se transfirieron 2 embriones, en el 4,1% 3 embriones y en el 4,1% se transfirió 1 sólo embrión. El 75% de los embriones transferidos eran de buena calidad según nuestros criterios. La tasa de gestación clínica por ciclo iniciado fue del 18,4%, y del 25% por punción realizada.

Aunque los resultados reproductivos en esta serie han sido bajos, es suficientemente significativo que no se haya producido ningún caso de hiperestimulación. Este protocolo de estimulación debe ser mejorado, pero el hecho de que los antagonistas de GnRH produzcan una supresión precoz de la LH durante la estimulación, parece ser una alternativa interesante en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

**Palabras clave:** FIV. SOP. Antagonistas GnRH.

### **Summary**

**Introduction:** Problems about inducing ovulation in women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) are well recognized. Polycystic ovaries have been reported to be high sensitive to gonadotrophins, and women present higher risk of multiple follicular development leading to frequent cycle cancellation. Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) and multiple pregnancy are more frequent in these women too. These complications have been related to elevated levels of androgens and luteinizing hormone (LH) commonly seen in PCOS. GnRH antagonists, whom strongly suppress LH levels, seem to be an alternative when stimulating PCOS women for IVF.

*The aim of this study was to ascertain whether or not the use of GnRH antagonist beginning on the first stimulation day introduces any benefit in this group of patients.*

**Material and methods:** In a prospective study 49 patients between 23 and 36 ( $29,76 \pm 3,2$ ) year old diagnosed of PCOS according 2003 Rotterdam criteria have been included. These women participated in a controlled ovarian stimulation for IVF, ICSI or IVF/ICSI. Hyperinsulinism was present in 14,3% of them. Ovarian stimulation was achieved with a daily dose of recombinant FSH (150-200 UI) associated to 0.25mg/day of a GnRH antagonist (ganirelix) administrated since first day of stimulation (cycle second day).

**Results:** A 14,3% of the cycles were cancelled, 2% because of ovarian hyperstimulation risk and 6% because of poor ovarian response. During the treatment, were used  $1497 \pm 544$  UI of FSHr, that were administrated in  $7.83 \pm 1,6$  days. Estradiol level before hCG administration was  $2108 \pm 856$  pg/ml, and the number of follicles > 16 mm seen by ecography were  $8,33 \pm 4,28$ . In 14,3% of the cases the cycle ended with a IVF, in 18,4% with IVF/ICSI and in 67,3% with ICSI. The number of oocytes retrieved were  $13,3 \pm 7,2$  and the metaphase II obtained were  $7,55 \pm 5,4$ . IVF fecundation rate was  $57,7 \pm 33,8\%$  and ICSI fecundation rate was  $67,3 \pm 25\%$ . Two embryos were transferred in 63,3% of cases, 3 embryos in 4,1% and one embryo in the reminder 4,1% of cases. The 75% of embryos transferred was embryos of good quality. The clinical pregnancy rate by initiated cycle was 18,4% and in cycles with oocytes retrieval was 25%. None patient presented ovarian hyperstimulation syndrome. Even though the resulting pregnancy rate has been low in this series, it appears significant enough that no cases of ovarian hyperstimulation syndrome occurred. The stimulation protocol must be certainly improved, but the fact that GnRH antagonist suppresses LH early in the cycle seems to be an interesting alternative in PCOS.

**Key words:** IVF. PCOS. Antagonist GnRH.

## **INTRODUCCIÓN**

Para definir la existencia de un Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) se han de cumplir 2 de los criterios siguientes (Criterios de Róterdam) (1): signos bioquímicos o clínicos de hiperandrogenismo, oligoanovulación y ecografía indicativa de ovario po-

liquístico (presencia de 12 o más folículos en cada ovario de 2-9 mm de diámetro o volumen ovárico incrementado: > 10 ml) (2).

El tratamiento de la esterilidad asociada al SOP no es sencillo dado que, cuando las pacientes reciben gonadotrofinas a las dosis convencionales, se observan bajas tasas de gestación, frecuente desarrollo de gran

número de folículos, mayor cantidad de embarazos múltiples y un aumento de la tasa de abortos (3). Estos hallazgos se relacionan con la alteración hormonal que presentan estas pacientes, que parece atenuarse cuando se disminuyen los niveles de LH. Por estas razones se esperarían mejores resultados con la disminución de los niveles circulantes de LH.

El objetivo del uso de los análogos antagonistas de GnRH, es, al igual que el de los agonistas, tanto evitar niveles circulantes elevados de LH como que se produzca un pico de LH prematuro en el curso de una estimulación ovárica controlada. Los utilizados en la actualidad son el ganilerix y el cetrorelix. Producen una inmediata, supresión rápida y reversible de la secreción de gonadotropinas, gracias a la inhibición competitiva del receptor de la GnRH. El bloqueo es inmediato, sin estimulación gonadotropa inicial. Con este tratamiento, la concentración en plasma de LH cae un 70% (52-91%) y la concentración de FSH un 30% (23-61%) (4). La duración y amplitud de la caída de gonadotropinas es dosis dependiente (5). Bajo el tratamiento con antagonistas se ha apreciado desarrollo de menor cantidad de folículos el día de administración de hCG. El número de ovocitos recuperados posteriormente tiende a ser menor. Una explicación para este hecho es la supresión del ciclo natural de reclutamiento folicular iniciado por la FSH, al comenzar la administración del antagonista (6-9). Sin embargo, no se han encontrado diferencias respecto al porcentaje de ovocitos metafase II obtenidos, tasa de fecundación y calidad embrionaria respecto a los análogos agonistas (8, 9).

Esto permite su uso en la hiperestimulación ovárica controlada sin los inconvenientes de los análogos agonistas: aumento de la duración de tratamiento, aparición de efectos secundarios durante este tiempo (cefalea, sequedad vaginal, sofocos) y aumento de riesgo de que se produzca un síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) (10). Destaca la disminución del riesgo de hiperestimulación ovárica al poder emplear un análogo de la GnRH para inducir la maduración ovocitaria evitando el empleo de hCG, que favorece la formación de múltiples cuerpos lúteos, al mantener concentraciones elevadas y estimular la luteinización de folículos de diámetro medio que podrían ovular, factores todos ellos relacionados con un incremento en el riesgo de desarrollar SHO (11).

Fue evidenciado, que las células granulosas de mujeres anovuladoras con síndrome de ovario poliquístico adquieren receptores para la LH precozmente, en comparación con las mujeres normales (12). Esto podría contribuir a una luteinización precoz, disminuyendo la calidad biológica de los ovocitos.

En función de este aspecto fisiopatológico, parece oportuno inhibir precozmente la liberación de LH y, en consecuencia, que el tratamiento con antagonistas desde el principio de la estimulación esté indicado en pacientes con SOP y con anovulación crónica.

El **objetivo** de este estudio ha sido valorar, en pacientes diagnosticadas de SOP, los resultados de un ciclo de estimulación ovárica para FIV empleando antagonistas de la GnRH desde el inicio de la misma, con el fin de suprimir la LH en etapas precoces del tratamiento.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Un total de 49 pacientes diagnosticadas de SOP de edad comprendida entre 23 y 36 años ( $29,76 \pm 3,2$ ), con un IMC de  $25,4 \pm 4,99$  y una media de  $5,88 \pm 3,09$  años de esterilidad han sido estudiadas de forma prospectiva.

Dichas mujeres siguieron un tratamiento de estimulación ovárica controlada para un ciclo de FIV, IC-SI O FIV/ICSI. Los niveles circulantes de gonadotropinas en el tercer día del ciclo fueron de  $5,4 \pm 2,4$  UI/L para la FSH y de  $7,6 \pm 4$  UI/L para la LH con un cociente LH/FSH de  $1,5 \pm 0,92$ . Los niveles basales de prolactina fueron de  $18,8 \pm 12,2$  ng/ml y los de progesterona del día 22 de ciclo de  $2,21 \pm 3,81$  ng/ml. La prueba de tolerancia oral a la glucosa (75 g de glucosa oral) fueron normales en todos los casos, pero un 14,3% presentaron un hiperinsulinismo asociado.

La estimulación ovárica de estas pacientes se inició en el segundo día del ciclo y para ello fue empleada FSH recombinante (Puregon®, Lab. Organón, Barcelona) a dosis diarias iniciales de 150 o 200 UI; simultáneamente al inicio de la estimulación se inició la administración de 0,25 mg/día de antagonista de GnRH (Orgalutran®, Lab. Organón, Barcelona), independientemente del número y tamaño de los folículos visibles en la ecografía y del nivel circulante de estradiol.

Durante la estimulación se llevó a cabo el control de las pacientes mediante determinaciones del nivel de estradiol circulante y ecografías seriadas valorando el número total de folículos mayores a 10 mm, el diámetro del folículo mayor y el grosor del endometrio. El primero de estos controles se realizó al quinto día de la estimulación, repitiéndose los controles cada 1 ó 2 días hasta la administración de hCG. Las dosis diarias de gonadotropinas fueron o no modificadas, en función de la respuesta ovárica individual observada.

Una vez alcanzado el desarrollo folicular adecuado se administró una dosis única 250 µg de hCG

(Ovitrelle®, Lab. Serono. Madrid) para inducir la maduración final del ovocito. Se consideró adecuada la utilización de hCG cuando al menos 3 de los folículos en desarrollo presentaron un diámetro medio de 17 o más milímetros. El mismo día se determinó el nivel circulante de estradiol y se evaluó por ecografía el grosor del endometrio.

El tratamiento fue suspendido y la administración de hCG cancelada cuando se cumplió alguno de los siguientes criterios: menos de tres folículos maduros o más de 20 o nivel circulante de estradiol superior a 3.500 pg/mL.

La captación ovocitaria se realizó 36 horas después de la administración de la hCG, bajo anestesia general, como fue previamente descrito (13).

Tras la fecundación se llevó a cabo un estudio detallado de los embriones resultantes dos días después de la administración de hCG (día+2) y se clasificaron de acuerdo con la clasificación descrita por Lucinda L Veeck (14), modificada, en los siguientes grados:

✓ Embriones de grado 1 (g1): No muestran fragmentación de las blastómeras. El tamaño de las mismas es similar, simétrico y no ser multinucleadas. La forma del embrión es esférica.

✓ Embrión grado 2 (g2): Presenta escasa fragmentación (hasta un 15%).

✓ Embrión grado 3 (g3): Presenta fragmentación variable (escasa o hasta un 30%), las blastómeras suelen ser muy desiguales, y la textura es de aspecto rugoso. La forma del embrión puede ser no esférica (elíptica, en forma de pera, etc). Es un embrión de mala calidad.

✓ Embrión de grado 4 (g4): Presenta más de un 60% de fragmentación. Las blastómeras son desiguales y a menudo algo oscuras y rugosas. La forma puede no ser esférica. Es un embrión de mala calidad.

✓ Embrión grado 5 (g5): Un embrión completamente fragmentado, que ha sufrido atresia y está casi completamente degenerado. Es de muy mala calidad. Nunca se transfiere.

En el presente estudio los embriones fueron valorados dos días después de la punción (día +2), considerándose:

1. Embriones de buena calidad: embriones con  $\geq 4$  células de grado 1 o grado 2.

2. Embriones de calidad media: embriones con 2 ó 3 células de grado 1 o grado 2.

3. Embriones de mala calidad: embriones con cualquier número de células, grado 3, 4 ó 5.

El número máximo de embriones transferidos fue de tres y dicho proceso se realizó como fue descrito (13), a las 48 o 72 horas de la captación ovocitaria y fue guiado por ecografía abdominal.

El soporte de fase lútea se realizó con progesterona natural micronizada (Progeffik, Lab. EFFIK, Madrid) a dosis de 400mg al día por vía vaginal.

## RESULTADOS

La tasa de cancelación fue de un 14,3%. La causa de cancelación fue en un 6% de los ciclos por falta de respuesta ovárica, en un 2% por riesgo de hiperestimulación ovárica, en un 4% de los casos por causas ajenas al proceso clínico, en general aspectos socio-familiares de las pacientes.

En las pacientes incluidas en el estudio, aparte del diagnóstico de SOP, el 8,2% presentaban patología tubárica asociada.

La valoración de la muestra seminal, de acuerdo con los criterios de la O.M.S, se presenta en la tabla 1.

**Tabla 1**

*Diagnósticos de los varones del estudio en función del seminograma*

DIAGNÓSTICO	Nº VARONES (%)
Semen normal	10,2%
Oligozoospermia severa	2%
Azoospermia	4,1%
Astenozoospermia moderada	24,5%
Astenozoospermia severa	14,3%
Oligoastenozoospermia moderada	4,1%
Oligoastenozoospermia severa	38,8%

Durante el tratamiento de estimulación ovárica se necesitó una dosis media total de  $1497 \pm 544$  UI de FSHr. La media de días de estimulación con gonadotropinas fue de  $7,83 \pm 1,6$  días oscilando entre 4 y 9 días.

Las características de la estimulación y la respuesta a la misma se resumen en la tabla 2.

La cifra media de estradiol previo a la administración de HCG fue de  $2108,2 \pm 856$  pg/ml. El grosor de la línea endometrial el día de HCG osciló entre 8 y 13 mm. Excepto las 7 pacientes canceladas, en todas las demás se practicó la punción folicular. En un 14,3% de los casos se realizó una FIV clásica, en el 18,4% parte de los ovocitos fueron inseminados y parte microinyectados (FIV/ICSI) y en un 67,3% se realizó una ICSI.

**Tabla 2**  
*Características de la estimulación*

Días de estímulo	7,83 ± 1,6
Dosis total de FSH (mUI/ml)	1497 ± 544
Nº total de folículos > 16 mm	8,33 ± 4,28
Diámetro del folículo mayor	19,36 ± 1,3
Estradiol de día de hCG (pg/ml)	2108,2 ± 856
Línea endometrial el día de hCG (mm)	10,9 ± 1,6

Las cifras medias de estradiol y progesterona en día 0, +2 y +3 se reflejan en la tabla 3.

La media de folículos puncionados por ciclo iniciado en este estudio fue de 16,85 ± 7,4.

La media de ovocitos obtenidos tras la punción folicular fue de 13,3 ± 7,2, de los cuales la media de ovocitos maduros (metafase II) fue de 7,55 ± 5,4.

**Tabla 3**

*media ± desviación estándar de estradiol y progesterona tras la estimulación*

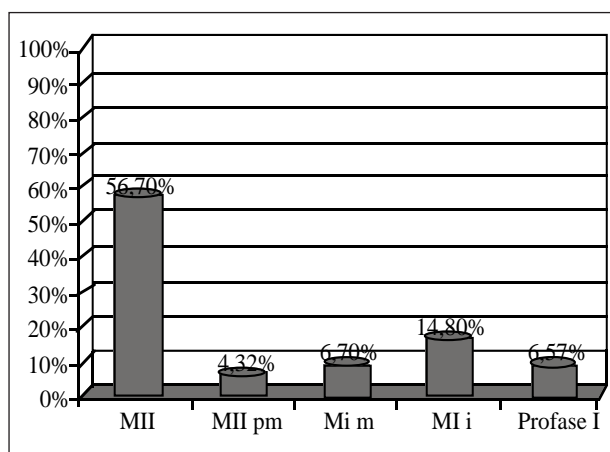
	<b>ESTRADIOL (pg/ml)</b>	<b>PROGESTERONA (ng/ml)</b>
DÍA 0	1871,6 ± 970	12,1 ± 8,2
DÍA +2	1566,4 ± 716	56,82 ± 28,01
DÍA +3	2056,7 ± 667,3	87,3 ± 47,3

De 674 folículos puncionados se obtuvo un total de 532 ovocitos. El porcentaje de ovocitos obtenidos en cada fase de maduración se presenta en el gráfico 1.

La tasa de fecundación de FIV clásica fue de un 57,7 ± 33,8% y la tasa de fecundación mediante ICSI fue de un 67,3 ± 25%. Las muestras de semen fueron obtenidas de eyaculado en el momento de la punción folicular siendo dos de ellas de donante (una por teratozoospermia y otra por azoospermia) En el otro caso de azoospermia se utilizó semen congelado obtenido tras biopsia testicular. El REM medio de las muestras de semen utilizadas fue de 21,27 ± 26,5.

En cuatro de las pacientes de las que fueron obtenidos ovocitos no se pudo realizar la transferencia: en dos casos por fallo de fecundación, en uno por anomalías embrionarias y en el caso restante por detención del desarrollo embrionario.

El número medio de embriones transferidos por ciclo fue de 2 ± 0,33. En el 88,9% de las pacientes fueron transferidos 2 embriones, en el 5,6% lo fueron



**Gráfico 1**

*Clasificación de ovocitos obtenidos*

3 embriones y en el 5,6% restante se transfirió 1 sólo embrión. El 75% de los primeros embriones transferidos y el 67,6% de los segundos eran de buena calidad según los criterios del centro.

Las tasas de gestación clínica (constatada por visualización de latido cardiaco por ecografía) fueron del 18,4% por ciclo iniciado, del 22,5% por punción y del 25% por transferencia. Las tasas de gestación en nuestro centro en esa misma época fueron del 22,7% por ciclo iniciado y del 24,9% por punción.

## DISCUSIÓN

Muchos estudios han demostrado la eficacia de los análogos antagonistas de la GnRH para inhibir el aumento de LH durante una estimulación ovárica controlada. Se consideran ahora fármacos seguros y tan efectivos como los análogos agonistas, y con ventajas ya conocidas. La administración de los antagonistas a partir del hallazgo de un folículo con diámetro máximo > 14 mm frena eficazmente el aumento de LH en casi todas las pacientes. Esta es la posología habitual de este fármaco.

Existen datos experimentales que apoyan la idea de que la administración precoz de antagonistas en pacientes diagnosticadas de síndrome de ovario poliquístico puede ayudar a evitar tanto la luteinización precoz de los folículos como la cancelación de los ciclos por riesgo de hiperestimulación ovárica.

Al comenzar la administración del antagonista se modifica el reclutamiento folicular que, en el ciclo natural, se produce por elevación del nivel circulante de FSH durante la transición luteo/folicular. Así, bajo

el tratamiento con antagonistas se ha apreciado desarrollo de menor cantidad de folículos el día de administración de hCG.

Los análogos antagonistas de la GnRH tienen un efecto significativo sobre la esteroidogénesis del folículo, observándose menor concentración de estradiol en el líquido folicular en estas pacientes (15). El nivel de estradiol sérico puede ser también significativamente menor, lo cual puede afectar al crecimiento folicular. Se aprecia así una disminución del número de ovocitos obtenidos, como antes se ha dicho, pero no del porcentaje de ovocitos en estadio de metafase II. En resumen, parece poder afirmarse que estos factores reducen el riesgo de síndrome de hiperestimulación y podrían, además, mejorar la receptividad endometrial (16).

Karen.E, en un estudio anterior al nuestro pero con menor cantidad de pacientes y con un protocolo similar con ganirelix desde el primer día de la estimulación en pacientes con SOP, ya concluyó en su eficacia para suprimir los niveles de LH y para disminuir las cancelaciones por riesgo de hiperestimulación ovárica, mejorando las tasas de gestación aunque no de forma estadísticamente significativa (17). Existen otros estudios como el de Kolibianakis (18), que estudia ciclos de estimulación con análogos antagonistas de la GnRH en pacientes con SOP, pero administrando el análogo con folículo mayor de 15 mm. Los resultados obtenidos respecto a las características de la estimulación son similares a los del presente estudio, pero en éste, la tasa de cancelación por riesgo de hiperestimulación es menor.

Estos hallazgos pueden indicar que nuestro protocolo de estimulación es comparable a otros con análogos antagonistas de la GnRH respecto a los resultados reproductivos, pero que la supresión precoz de LH en pacientes con SOP disminuye su riesgo fundamental: la hiperestimulación ovárica, ganando seguridad.

Las pacientes con mayor IMC y con resistencia a la insulina pueden tener peores resultados y más riesgo, según Kolibianakis observa con su protocolo de estimulación.

Respecto a la utilización de agonistas de la GnRH en pacientes con SOP, varios estudios los han comparado con ciclos con antagonistas administrados a partir de un folículo mayor de 14 mm encontrando resultados reproductivos similares y tasas hiperestimulación ovárica parecidas (19) pero mayores a las halladas en este estudio.

Distintos estudios han señalado las ventajas de utilizar antagonistas en estas pacientes (20, 21): menor duración del tratamiento con gonadotropinas, menor dosis de éstas, desarrollo de menor cantidad de folículos y disminución del riesgo de hiperestimulación.

Hwang (22) realizó un estudio similar al nuestro en 2004. En su estimulación comenzó la administración de 0,25 mg de cetrorelix el 3<sup>er</sup> día de ciclo, disminuyendo a la mitad la dosis entre el 4<sup>o</sup> y 9<sup>o</sup> día. Los días de estímulo, la dosis total de FSH, al igual que los ovocitos obtenidos y la tasa de fecundación fueron similares a los de nuestro estudio. Comparó también este protocolo con uno con agonista en protocolo largo: la duración del estímulo, la dosis de FSH total utilizada y el nivel de estradiol el día de hCG resultaron significativamente menores en los ciclos con antagonista. No observó diferencias en la cantidad de síndromes de hiperestimulación padecidos (8%). En este estudio no se produjo ninguno, tan sólo un 2% de cancelaciones por riesgo de hiperestimulación.

En nuestro protocolo de estimulación se mantiene la dosis de 0,25 mg/día hasta el día de hCG, lo que puede que ayude a inhibir aún más la LH y a disminuir la incidencia de SHO. Elkind-Hirsch et al (13) presentaron también un estudio demostrando la efectividad del uso de los antagonistas desde el 2<sup>o</sup> día de ciclo en pacientes con SOP pero para inseminación artificial.

Con el desarrollo de este estudio preliminar podemos concluir que en pacientes con síndrome de ovario poliquístico puede resultar beneficioso un protocolo de estimulación con antagonistas de la GnRH desde el 2<sup>o</sup> día de ciclo. Los resultados reproductivos son comparables a otros protocolos con agonistas y antagonistas en protocolo variable, pero el número de cancelaciones por riesgo de hiperestimulación ovárica disminuyen visiblemente, por lo que se gana en seguridad para estas pacientes con la misma efectividad. No obstante, nuevos estudios deben ser realizados, en nuestra opinión, para determinar la conveniencia o no de ajustar la dosis de FSH en función de la situación del ovario al inicio del ciclo y de asociar o no pequeñas dosis de LH.

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Azziz R.:** The Rotterdam 2003 criteria for defining pcos: con (or how to define a syndrome) *J Clin Endocrin Metab.* 2006; 2153.
2. **Vidal C, Fernández M, Simón C, Gaytan J, Pellicer A, Remohi J.:** Planteamiento de reproducción en el síndrome de ovarios poliquísticos. *Manual práctico de esterilidad y reproducción humana.* 2005. 15-23.
3. **Barnes RB.:** The patogénesis of polycystic ovary syndrome: lessons from ovarian stimulation studies. *J. Endocrinol Invest.* 1998; 21: 567-79.
4. **Judith A, Huirne F, Cornelis B Lambalk.:** Gonadotropin-releasing-hormone-receptor antagonist. *Lancet* 2001; 358: 1793-803.

5. **Sharpless JL, Supko JG, Martín KA, Hall JE.:** Disappearance of endogenous luteinizing hormone is prolonged in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 688-94.
6. **Albano C, Felferbaum RE, Smitz J, Riethmuller-Winzen H, Engel J, Diedrich K, et al.:** European Cetorelix Study Group. Ovarian stimulation with hMG: results of a prospective randomised phase III European study comparing the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-antagonist cetorelix and the LHRH-agonist buserelin. *Hum Reprod* 2000; 15: 526-31.
7. **Borm G, Mannaerts B.:** The European Orgalutran Study Group. Treatment with the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone is effective, safe and convenient: results of a controlled, randomized, multicentre trial. *Hum Reprod* 2000; 15: 1490-98.
8. **The European and Middle East Orgalutran Study Group.** Comparable clinical outcome using the GnRH antagonist ganirelix or a long protocol of the GnRH agonist triptorelin for the prevention of premature LH surges in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Hum Reprod* 2001; 16: 644-51.
9. **Fluker M, Crifo J, Leader A, et al.:** The North American Ganirelix Study Group. Efficacy and safety of ganirelix acetate (Antagon/Orgalutran) versus leuprolide acetate in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 2001; 75: 38-45.
10. **Olivenes F, Cunha-Filho JS, Fanchin S, Bouchard P, Frydman R.:** The use of GnRh antagonist in ovarian stimulation. *Human Reprod Update* 2002; 8: 279-90.
11. **Requena A, Giles J, Martínez-Salazar J, García-Velasco JA.:** Uso del antagonista de la GnRh en un protocolo de estimulación ovárica para FIV en pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico. *Revista iberoamericana de fertilidad*. 2003 Ene-Feb 20(1): 15-19.
12. **Franks S, Mason H, Willis D.:** Follicular dynamic in the polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2000; 163: 49-52.
13. **Moraga R, Saucedo E, García-Gimeno T, Rodenas JJ, Monzó A, Romeu A.:** Estudio comparativo entre dos protocolos de supresión hipofisaria en hiperestimulación ovárica controlada para fecundación in vitro. *Rev Iberoam Fert*, 2003; 20: 223-229.
14. **Lucinda L.Veeck.:** The Morfological assesment of human oocytes ang early concepti. *Laboratory Diagnosis and Treatment of Infertility*. 1990; 353-369.
15. **García Velasco JA, Isaza V, Vidal C, Landazabal A, Remohí J, Simón C, Pellicer A.:** Human ovarian steroid secretion in vivo: effects of GnRH agonist versus antagonist (cetorelix). *Hum Reprod* 2001; 16: 2533-39.
16. **Simon C, Gacia-Velasco JA, Valbuena D et al.:** Increasing uterine receptivity by decreasing oestradiol levels during the preimplantation period in high responders with the use of a follicle-stimulating hormone step-down regimen. *Fertil-Steril* 1998; 70: 234-39.
17. **Elkind-Hirsch KE, Webster BW, Brown CP, Vernon MW.:** Concurrent ganirelix and follitropin beta therapy is an effective and safe regimen for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2003 Mar; 79(3): 603-7.
18. **Efstratios Kolibianakis, Konstantinos ZiKopoulos, Carola Albano, Michel Camus and cols.:** Reproductive outcome of polycystic ovarian syndrome patients treated with GnRH antagonist and recombinant FSH for IVF/ICSI. *Reproductive BioMedicine Online*. 2003; 7: 313-318.
19. **Mustafa Bahceci, Ulun Ulug, Izar Ben-Shlomo and cols.:** Use of a GnRH antagonist in cotrolled ovarian hyperstimulation for asisted conception in women with polycystic ovary disease. *J Reprod Med*. 2005; 50: 84-90.
20. **Felberbaum R, Diedrich K.:** Ovarian stimulation for in vitro fertilization/intracytoplasmatic sperm injection with gonadotrophin-releasing hormone analogues: Agonist and antagonist. *Hum Reprod (suppl 1)* 1999; 14: 207-221.
21. **Ludwig M, Katalinic A, 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.
22. **Jiann-Loung Hwang, Kok-Min Seow, Yu-Hung Lin, Lee-Wen Huang and cols.:** Ovarian stimulation by concomitant administration of cetorelix acetate and hMG following Diane 35 pre-treatment for patients with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized study. *Hum Reprod*. 2004; 19: 1993-2000.