

Maduración final con agonista de GnRH en ciclos con antagonistas de GnRH y FSHr en donantes de ovocitos

Triggering of final oocyte maturation with GnRH agonist in GnRH antagonist and FSHr stimulation cycles in oocyte donors

Iglesias Cortit L, Lafont M, Antich M, Blanch X, Brosa M.

FERTILAB-Institut Catala de Fertilitat. IOM Institut. 08017 Barcelona. España

Resumen

Objetivo: Estudiar la respuesta ovárica, eficacia y efectos secundarios del protocolo de FSHr, Antagonistas, y Agonistas de GnRH para la maduración final del folículo, en donantes de ovocitos.

Material y Métodos: Se estudian 27 donantes con protocolo de FSHr, (125-300 UI/día) Antagonistas (Cetrorelix o Ganirelix 0.25 mg) y agonistas (Triptorelina 0.2 mg o Leuprorelina 2 mg) para maduración final del folículo.

Las receptoras fueron 28. Llevaron a cabo frenación ovárica con agonistas de GnRH, y preparación endometrial con estrógenos mediante parche, tratamiento oral a dosis progresiva y progesterona por vía vaginal a partir del día de la punción de la donante.

Resultados: La media de ovocitos totales recuperados fue de 23,5 (+- 19) y de ovocitos MII fue de 22 (+- 16.9), tasa de ovocitos MII 93%, Tasa de Fertilización 72,1%, Tasa de Implantación 36%, Embarazos Clínicos 50%, Embarazos Bioquímicos 25%, Aborto 3,5% Embarazo Gemelar 14,1%.

Conclusiones: A tenor de estos resultados podemos afirmar que el uso de este protocolo en donantes es totalmente válido, ya que la recuperación de ovocitos, la calidad de los mismos, y la tasa de gestación, es parecida a otros protocolos usados anteriormente. Además tiene la ventaja de disminuir el riesgo de aparición de hiperestimulación ovárica y sus consecuencias, de vital importancia en las donantes de ovocitos.

Palabras Clave: Donación ovocitos. Fecundación In Vitro. Antagonistas. Agonistas GnRH. Síndrome de Hiperestimulación ovárica.

Summary

Objective: To assess the efficiency of the regime with FSHr, Antagonists, and Agonists for the final stimulation of the ovarian follicle in oocyte donors and the possibility of diminishing the hyperstimulation syndrome.

Correspondencia: Dr. D. Luis Iglesias Cortit
Pº San Gervasio 50-5º-4ª
08022 BARCELONA
liglesiasc@meditex.es

Material and Methods: We have carried out an observational study in 27 patients, oocyte donors, with FSHr regime (125-300 UI/day), Antagonists (Cetrorelix or Ganirelix 0.25 mg) and Agonists (Triptorelin 0.2 mg or Leuprorelin 2 mg) for the final follicular maturation.

The recipient patients were 28. They received treatment with GnRH agonists, endometrial preparation with patch estrogens, plus oral estrogens with progressive dose and vaginal progesterone from the day of the oocyte retrieval.

Results: The average oocytes retrieved were 23.5 (SD +/- 19) and the MII oocytes 22 (+- 16.9). The rate of MII oocytes was 93%, Fertilization Rate 72.1%, Implantation Rate 36%, Clinical Pregnancy by Transfer 50%, Biochemical Pregnancy 25%, Miscarriage 3.8% and Twin Pregnancy 7.1%.

Conclusions: In view of these results, we can conclude that the use of this protocol among oocyte donors is entirely valid, because the retrieval of oocytes, their quality and the pregnancy rate is similar to other protocols previously used. It also has the advantage of diminishing the risk of ovarian hyperstimulation, which is extremely important in this group of patients.

Key words: Oocyte donation. In vitro fertilization. Antagonist. GnRH agonist. Hiperstimulation syndrome.

INTRODUCCIÓN

La introducción de Antagonistas de GnRH en los protocolos de inducción de la ovulación ha permitido el uso de Agonistas para provocar la ovulación en sustitución de la HCG (1)

En nuestra experiencia, y llevados por las primeras publicaciones con estos protocolos (2) donde se demostraba que existía una drástica disminución de LH a las pocas horas de haber administrado el agonista, y por tanto, una lógica protección frente a la hiperestimulación ovárica y a sus graves consecuencias, iniciamos el uso de dicho protocolo en Donantes de ovocitos.

Nuestra experiencia inicial nos animó a continuar con este protocolo, al obtener tasas de gestación adecuadas en Receptoras de ovocitos

OBJETIVO

Estudiar la respuesta ovárica y la eficacia de este protocolo en donantes de ovocitos así como la evolución clínica posterior al tratamiento.

MÉTODO

Se llevó a cabo un estudio observacional en 27 donantes de ovocitos con riesgo de alta respuesta a la estimulación ovárica.

El protocolo de estimulación ovárica se llevó a cabo con FSHr, a dosis de 125-300 UI diarias, iniciando el 2º o 3º día del ciclo, y Antagonista de la GnRH (Cetrorelix o Ganirelix 0,25 mg/día) a partir del mo-

mento en que se observaban folículos de al menos 14 mm.y/o Estradiol > 400 pgr/ml.

La maduración final se llevo a cabo con Agonistas de la GnRH (Leuprorelina 2 mg. o Triptorelina 0,2 mg) por vía subcutánea, cuando en la ecografía se observaban folículos de 18-20 mm.

La aspiración folicular se realizó 36 horas después de la administración del agonista.

Se advirtió a las pacientes de ponerse en contacto con el Centro en caso de la aparición de síntomas de hiperestimulación (Distensión o dolor abdominal, náuseas o vómitos, oliguria etc.).

Las receptoras en número de 28, llevaron a cabo frenación ovárica con agonistas de GnRH y preparación endometrial mediante estradiol en dosis progresivas por vía oral y también transdérmica y progesterona por vía vaginal a partir del día de la punción de la donante.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos se expresan en la tabla 1.

El grupo estudiado lo constituyen 27 pacientes donantes de ovocitos.

Dichos ovocitos una vez fecundados se transfirieron a 28 receptoras. La edad media de las donantes fue de 28 años (+- 5.6).

En las donantes se obtuvo una media de 23,5 (+ - 19) ovocitos con una media de 22 (+-16,9) ovocitos M II lo que supone una de tasa de 93% de ovocitos maduros.

La tasa de fertilización fue de 72,1%.

La tasa de implantación en las receptoras fue de

Tabla 1

Donantes de ovocitos: Protocolo FSHr, Antagonistas y agonistas de GNRH para inducción de la ovulación

	MEDIA	D E+ -
Nº Donantes	27	
Edad	28	5,6
Ovocitos recuperados	23,5	19
Ovocitos MII	22	16,9
Tasa MII	93%	
Tasa fertilización	72,1%	
Tasa implantación	36%	
Embriones transferidos	2,5	0,7
Embarazos clínicos	50%	
Embarazos bioquímicos	25%	
Tasa abortos	3,5%	
Embarazos 2 sacos	14,1%	
Días FSH	12,5	3,5
Dosis FSH	2512,5	

36%. Con una media de embriones transferidos de 2,5 (+ - 0,7).

La tasa de embarazos clínicos fué 50% por transferencia. Con una tasa de embarazos bioquímicos de 25%, tasa de abortos del 3,5% y tasa de embarazo gemelar de 14,1%.

La media de 17 beta estradiol el día de la administración del agonista fue de 1907 pcgs./ml.

La mayoría de ovocitos fueron fecundados mediante ICSI, al menos el 50% de ellos.

La media de días de tratamiento con FSHr fue de 12,5 (+ - 3,5) y la dosis media de FSH fue de 2512,5 UI.

No se observaron síntomas de Hiperestimulación ovárica moderada o grave en ninguna de las donantes estudiadas.

COMENTARIOS

Hemos comprobado, a tenor de los resultados obtenidos, que la estimulación con FSHr, más Antagonistas para frenar la LH, y la maduración final con un Agonista de GnRH es adecuada por varios aspectos favorables.

En primer lugar, se ha conseguido una tasa de gestaciones, en las receptoras de dichos embriones (50%), superponibles a varias publicaciones iniciales de nuestro entorno (3-5) y que pueden considerarse óptimas.

Igualmente las tasas de fertilización e implantación son aceptables.

En los estudios previos en que se aplicaba este protocolo a las pacientes de Fecundación in Vitro, se había descrito un alarmante descenso en la tasa de

gestación (6) probablemente debido a una luteolisis prematura inducida por el agonista, ya descrita por Gerris J. y cols en 1995 (2) y más recientemente por Babayof R (7) y Griesinger G (6).

Dichos autores conseguían el mismo número de ovocitos que en los demás protocolos, pero un descenso de la tasa de embarazos y un aumento de abortos de 1^{er} trimestre.

En nuestro grupo nos ha llamado la atención la alta tasa de embarazos bioquímicos (25%), sin que de momento hallemos una explicación al fenómeno.

Actualmente existen estudios que refieren tasas de embarazos normales (55%) en pacientes con este mismo protocolo (FSHr, antagonista y agonista para la maduración final), siendo ellas mismas las receptoras de sus propios embriones (2, 8), suplementando la fase luteínica con HCG a pequeñas dosis (500-100 UI).

Esto abriría un nuevo panorama para la aplicación de este tipo de tratamiento de forma más general.

Otro aspecto a considerar es la aparición de Síndrome de Hiperestimulación Ovárica grave. En este grupo no hemos hallado ninguna a pesar de haber donantes con un alto índice de respuesta.

Por lo que estamos de acuerdo con Krause y Ohlinger (8), en que con este protocolo de estimulación ovárica la incidencia de hiperestimulaciones ováricas graves es mucho menor y si se presentan, los síntomas son más leves.

Este hallazgo es importante, ya que en las donantes de ovocitos, las hiperestimulaciones ováricas graves pueden ser más problemáticas (chicas jóvenes, problemática familiar y laboral etc.)

Otra ventaja, ya puesta de manifiesto con anterioridad, es el acortamiento de la duración de la estimulación gracias al uso de antagonistas (9), con relación al protocolo largo.

Por todo ello, a pesar de las publicaciones de Humadian (10) y Kolibianakis (1) en 2005 en que concluían que este tipo de protocolo se debía desechar a causa de la baja tasa de embarazos, nosotros consideramos que resulta totalmente válida su aplicación a las donantes de ovocitos.

CONCLUSIÓN

Consideramos que la estimulación de las donantes de ovocitos mediante el protocolo de FSHr, Antagonistas, y estimulación final con Agonistas, consigue un alto índice de gestación, (50%) en el grupo estudiado.

Evita en gran parte la aparición de hiperestimulación ovárica grave.

Hace que la duración del tratamiento se acorte en relación con los protocolos largos con agonistas, sin resultar afectada la recuperación, ni la calidad de los ovocitos.

Por todo ello consideramos muy adecuado este protocolo en las donantes de ovocitos, principalmente si se sospecha que pueden tener riesgo de hiperestimulación ovárica (p.e. ovario poliquístico).

BIBLIOGRAFÍA

1. **Kolibianakis EM, Schulze-Mosgau A, Schroer A, van Steirteghem A, Devroey P, Diedrich K, and Griesinger G.:** 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 (10): 2887-2892.
2. **Gerris J, De Vits A, Joostens M, Van Royen E.:** Triggering of ovulation in human menopausal gonadotrophin-stimulated cycles: comparison between intravenously administered gonadotrophin-releasing hormone (100 and 500 micrograms), GnRH agonist (buserelin, 500 mcgms) and human chorionic gonadotrophin (10,000 IU), *Hum Reprod*, 1995; 10 (1): 50-62.
3. **Dolz M, Díaz-García Donato V, Martín V, Moreno X, Galiana N, Benavent M.:** Protocolo con antagonistas de la GnRH y maduración final con agonista en un programa de donación de ovocitos. *Rev. Iberoam. de Fertil. y Reprod Humana*, 2006; 18(4): 166.
4. **De la Fuente PE, García Ochoa C, Rodríguez LM, Duque P, Gutiérrez C, Vázquez M, Mendez R, Lorenzana B.:** Efecto de los agonistas GNRH utilizados para provocar el pico de LH en pacientes con riesgo de SHO, sometidas a tratamiento con protocolo de antagonistas en el programa de FIV. *Rev. Iberoam. de Fertil. y Reprod. Humana*, 2006 18(4): 167.
5. **Chávez M, Acevedo-Martín B, Gómez-Palomares JL, Manzanares M, Hernandez ER, Ricciarelli E.:** Los agonistas de la GNRH inducen luteolisis, pero no comprometen la capacidad implantatoria del embrión. *Rev. Iberoam. de Fertil. y Reprod. Humana*, 2006; 18(4): 166.
6. **Griesinger G, Diedrich K, Devroey P, Kolibianakis EM.:** GnRH agonist for triggering final oocyte maturation in the GnRH antagonist ovarian hyperstimulation protocol: a systematic review and meta-analysis *Hum. Reprod. Update*, 2005; Oct. 27.
7. **Babayof R, Margalioth EJ, Huleihel M, Amash A, Zylber-Haran E, Gal M, Brooks B, Mimoni T, Eldar-Geva T.:** Serum inhibin A, VEGF and TNF alpha levels after triggering oocyte maturation with GnRH agonist compared with HCG in women with polycystic ovaries undergoing IVF treatment: a prospective randomized trial. *Hum. Reprod.* 2006; 21 (5): 1260-5.
8. **Krause BT, Ohlinger R.:** Safety and efficacy of low dose hCG for luteal support after triggering ovulation with a GnRH agonist in cases of polyfollicular development. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2006; 126(1): 67-92.
9. **Albano C, Felberbaum RE, Smitz J, Rietmuller-Winzen H, Engel J, Diedrich K, Devroey P.:** Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) –antagonist cetrorelix and the LHRH– agonist buserelin. *European Cetrorelix Study Group. Hum. Reprod.* 2000; 15(3): 526-31.
10. **Humaidan P, Ejdrup- Bredkjear H, Bungum L, Grondahl ML, Vestergaard L, and Yding Andersen.:** GnRH agonist (Buserelin) or hCG for ovulation induction in GnRH antagonist IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study. *Hum. Reprod.* 2005; 20 (5): 1213-1220.