



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO



INSTITUTO DE CIENCIAS DE REPRODUCCION HUMANA “VIDA”

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PUERTA DE HIERRO

**“CALIDAD OVOCITARIA Y EMBRIONARIA EN CICLOS DISPARADOS
CON AGONISTAS DE GnRH: ESTUDIO COMPARATIVO”**

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE

LA ESPECIALIDAD EN:

BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

Presenta:

DRA. ILIANA NAVARRO CÁRDENAS.

ASESORES ACADÉMICOS:

DR. EFRAÍN PÉREZ PEÑA

DR. FRANCISCO ROJAS ROMERO.

COLABORADORES:

BIOL. ANA KARINA ROBLES MURILLO

BIOL. ANTONIO VIDAL PASCUAL RODRÍGUEZ.

Zapopan, Jalisco

febrero del 2012.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS:

A DIOS:

Por darme vida, salud y fuerzas suficientes para recorrer este largo camino.

A MIS PADRES:

Por apoyarme en todo momento y alentarme cada día para seguir adelante y cumplir todas las metas que me he propuesto.

A MI ESPOSO:

Por amarme como yo a él y ser mi complemento.

A MIS MAESTROS:

El Dr. Efraín Pérez Peña, por darme la oportunidad de ingresar al Instituto VIDA, por sus enseñanzas que me hicieron crecer como profesionista y ser una mejor persona.

Al Dr. Francisco Rojas, Por ser un gran maestro, con un corazón enorme, admirable en su trato con las pacientes y apoyar a sus alumnos en todo momento.

A LOS BIÓLOGOS:

Antonio Vidal Pascual por su disponibilidad y entusiasmo en la docencia.

Karina Robles por ser una gran amiga, accesible y dispuesta a ayudarme en todo momento.

A MIS COMPAÑEROS:

Por darme la oportunidad de conocerlos y convivir. Por tantos buenos momentos que compartimos.

INDICE:

RESUMEN:	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
ANTECEDENTES:	2
OBJETIVOS:	10
HIPÓTESIS:	11
JUSTIFICACIÓN:	11
MATERIAL Y MÉTODOS:	11
TIPO DE ESTUDIO:	11
METODOLOGÍA:	11
PROTOCOLOS DE ESTIMULACIÓN:	12
CRITERIOS DE INCLUSIÓN:	14
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:	14
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:	14
RESULTADOS:	15
CONCLUSIONES:	15
DISCUSIÓN:	15
ANEXOS:	
CUADRO1:	18
CUADRO2:	20
CUADRO 3:	22
FIGURA 1:	19
GRÁFICO 1 y 2:	23
GRÁFICO 3:	24
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:	25

RESUMEN:

Definimos como Reproducción Asistida al conjunto de técnicas de manipulación de gametos o embriones para complementar el contacto sexual logrando la fertilización, división embrionaria e implantación. Se dividen en técnicas de baja, moderada y alta complejidad. Entre las técnicas de mediana y alta complejidad, se incluyen la Fertilización In Vitro y la Inyección Intracitoplasmática de espermatozoides. Es necesario programar un ciclo de estimulación ovárica controlada previamente, para obtener alrededor de 10 ovocitos de buena calidad. Actualmente existe mayor entendimiento de los mecanismos de la ovulación y el ciclo endometrial mejorando los resultados considerablemente.

Existe gran variedad de medicamentos utilizados para optimizar un ciclo: HMG, FSHr, LHR, análogos de GnRH, etc. El síndrome de hiperestimulación ovárica, es una complicación de la reproducción asistida. En su presentación severa aumenta significativamente la morbilidad y raramente la mortalidad. Los pacientes de riesgo son jóvenes, delgadas, con síndrome de ovarios poliquísticos, hiperinsulinemia, poliquistosis ovárica ultrasonográfica y antecedente de hiperestimulación. Entre las alternativas que se tienen para prevenir su desarrollo se incluyen la cancelación del ciclo, el "Coasting" y el disparo final con Agonistas de GnRH. El mecanismo mediante el cual, ésta última previene el desarrollo de dicho síndrome es induciendo el aumento endógeno de LH, FSH, supresión hipofisiaria posterior y apoptosis temprana del cuerpo lúteo. Existen numerosos estudios que evalúan el disparo final con Agonistas de GnRH para prevenir el SHO. No reportan diferencias significativas entre el grupo control y de estudio; sin embargo aumenta la tasa de embarazos químicos y abortos tempranos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

¿Disminuye la tasa de recuperación, la calidad ovocitaria, embrionaria y la tasa de fertilización en pacientes en las que se realiza el disparo final (triggering) con Agonistas de GnRH?

INTRODUCCIÓN (ANTECEDENTES):

Se define como Reproducción Asistida al conjunto de técnicas en las que se manipulan gametos o embriones para complementar el contacto sexual y así lograr la fertilización, división embrionaria e implantación. Se dividen en técnicas de baja, moderada y alta complejidad. Existen distintas implicaciones médicas, éticas, psicológicas, religiosas; entre otras, para cada procedimiento.

El nacimiento de Louise Joy Brown (25 de Julio de 1978) concebida gracias a la fertilización in vitro (FIV) realizada por Steptoe & Edwards (1978), sentó el parte aguas en el desarrollo de las técnicas en reproducción asistida (Steptoe, P. & Edwards, R. 1978).¹

Hoy en día, las técnicas de reproducción asistida brindan una esperanza y la posibilidad de conseguir un embarazo a parejas infértiles. De 1978 a la fecha, se han registrado más de cinco millones de niños nacidos mediante éstas, confirmando así su efectividad. Existen indicaciones precisas para cada procedimiento y cada vez la aceptación es mayor. Actualmente cada año se realizan más de un millón de ciclos en el mundo.

Entre las técnicas de mediana y alta complejidad más utilizadas, se incluyen la Fertilización In Vitro (FIV) y la Inyección Intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI por sus siglas en inglés). Para realizarlas en laboratorio, es necesario programar un ciclo de estimulación ovárica controlada previamente, tanto en pacientes anovulatorias como ovulatorias, con la finalidad de obtener un número de 6 a 10 óvulos, con ciertas variaciones de acuerdo a condiciones y situaciones especiales de cada paciente. Además del número, es importante obtener ovocitos maduros y de buena calidad a partir de una cohorte folicular de crecimiento sincrónico. Actualmente existe un mayor entendimiento de los mecanismos involucrados en la ovulación y en el ciclo endometrial por lo que los resultados han mejorado considerablemente.

Se cuenta con una variedad de sustancias que se pueden combinar para optimizar un ciclo. Entre los medicamentos utilizados para inducir el crecimiento folicular, la maduración final y evitar luteinización prematura, se incluyen:

1.- Hormona Menopáusicas Humana, que como su nombre lo indica, se obtiene a partir de orina de mujeres en etapa de la menopausia; de éstas se derivan las altamente purificadas con una proporción de FSH/LH 9:1. Su función es estimular el crecimiento de una cohorte folicular.

2.- Gonadotrofinas obtenidas con tecnología recombinante como la FSHr, LHr y las nuevas preparaciones en las que se combinan ambas o se alarga su duración. Su utilidad es la misma que la de las menotropinas pero con la certeza de que NO existen variaciones en la dosis.^{2, 3, 4.}

3.- Los análogos de GnRH, tanto agonistas como antagonistas. Estos se utilizan para evitar el desarrollo de un pico prematuro de LH que obligaría a cancelar un ciclo.

Los agonistas de GnRH se implementaron inicialmente para suprimir la acción de la hipófisis y evitar la luteinización prematura y su influencia adversa en la calidad de los ovocitos, embriones e implantación; dicho efecto, se presentaba en alrededor del 30% de los ciclos y con el uso de estos medicamentos disminuyó hasta el 2%. Su unión a los receptores tiene un efecto estimulador inmediato

(flare up) con una fase subsecuente inhibitoria en la cual se disminuye la cantidad de receptores gonadotróficos en la membrana celular (down regulation)²

El agonista se une por un periodo de tiempo considerable; es decir, para que se restablezca la función de la hipófisis tienen que pasar alrededor de dos semanas posteriores a la interrupción de la aplicación y para que la función ovárica se presente nuevamente por completo, hasta seis semanas⁵. El esquema en el que se han utilizado es largo, iniciando en el día 21 del ciclo previo con su aplicación y continuando hasta el día de la administración de hCG. Este esquema es el que ha dado mejores resultados y hasta el momento no ha sido superado por los cortos ciclos de antagonistas⁶. Otro de los esquemas con agonistas es el corto, diseñado para pacientes con baja respuesta ovárica con el cual se pretende la supresión hipofisiaria en menor grado y aprovechar el efecto de flare up de las gonadotropinas endógenas.

Los agonistas de GnRH también se han utilizado en pacientes con alto riesgo de desarrollar síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)^{7,8,9}, al inducir la maduración folicular con una inyección al final de un protocolo con antagonistas de GnRH sustituyendo la aplicación de la hCG; sin embargo, en numerosos estudios se han reportado tasas de embarazo inferiores^{10, 11}.

Los antagonistas de GnRH se unen completamente a los receptores previniendo la excreción endógena de la hormona liberadora de gonadotropinas y la estimulación de la glándula pituitaria, este efecto es inmediatamente después a su administración. A diferencia de los agonistas, estos preservan la respuesta de la glándula pituitaria⁵. En ciclos con antagonistas, la ovulación o la maduración ovocitaria final puede inducirse mediante una variedad de medicamentos entre los cuales se encuentran los agonistas de GnRH de acción corta.

4.- hCG urinaria y recombinante: El principal uso que se les da a estos medicamentos es la maduración final e inducción de ovulación por su gran afinidad y capacidad de unión a los receptores de LH. El inicio de su acción es aproximadamente a las 32- 36 horas extendiéndose a más de siete días posterior a que sean administrados. Su vida media tan larga y su alta afinidad por los receptores da como resultado un riesgo mayor de que se presente el SHO⁵.

El síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) es una complicación de grado variable que se presenta en la estimulación ovárica controlada. En todos los ciclos se presenta algún grado de hiperestimulación; sin embargo, en su presentación severa conlleva el aumento significativo tanto de la morbilidad y raramente de la mortalidad. Las pacientes con mayor riesgo son jóvenes, delgadas, con síndrome de ovarios poliquísticos, hiperinsulinemia, poliquistosis ovárica detectada mediante USG sin evidencia clínica o bioquímica del síndrome en sí o con antecedente de SHO en ciclos previos¹³. Se asocia a crecimiento ovárico masivo, ascitis, hidrotórax, torción ovárica, disfunción hepática, tromboembolismo, desequilibrio hidroelectrolítico oliguria y falla renal¹⁴. A lo largo del tiempo se han elaborado clasificaciones de dicho síndrome, siendo la más actual la de Rizk y Aboulghar, 1999. En esta se omite el estadio leve, ya que la mayoría de las pacientes en TRA lo presentan, el estadio moderado consiste en disconfort, dolor, náuseas, distensión y evidencia ultrasonográfica de ascitis con perfil hematológico normal. El estadio severo lo divide en grados A, B y C conforme la severidad va aumentando¹². La incidencia en su presentación severa es menor al 2%, pero por su incremento en los ciclos de EOC, lo convierte en un problema médico importante para el especialista en fertilidad¹³. Un indicador de

riesgo muy valioso, es el nivel de estradiol sérico y se recomienda que se determine durante el ciclo de EOC.

3

Niveles por encima de 3500pg/ml sugiere que es necesario iniciar acciones preventivas¹⁴. Existen varias alternativas que se pueden adoptar cuando en un ciclo se predice una respuesta exagerada. Entre estas podemos incluir la cancelación del ciclo, que aunque es la opción más segura, implica desgaste tanto económico como emocional para la paciente. Otra alternativa es el “Coasting” que consiste en el cese de la administración de gonadotropinas por uno o más días con la finalidad de disminuir el estradiol a niveles seguros para posteriormente realizar el disparo con hCG. Aunque con esta maniobra se disminuye el riesgo de SHO, también disminuye la calidad ovocitaria, las tasas de implantación y embarazo principalmente cuando se hace de manera prolongada.¹⁵

Desde inicios de los noventa hasta la actualidad, numerosos estudios han confirmado que el uso de Agonistas de GnRH en el disparo final, reduce significativamente el SHO con un porcentaje de presentación tardía al momento de existir un embarazo en evolución. El mecanismo mediante el cual previene el desarrollo de dicho síndrome no ha sido totalmente dilucidado. Se cree que posterior a la aplicación de la dosis del Agonista se induce un aumento endógeno tanto de LH como de FSH que resulta en la maduración ovocitaria final y la supresión hipofisiaria posterior con inducción de apoptosis del cuerpo lúteo¹⁶ Las pacientes que son tratadas bajo este régimen se encuentran totalmente asintomáticas alrededor de los siete días posteriores a la captura ovocitaria. Sin embargo en algunos estudios se ha demostrado que , además de reducir las tasas de embarazo, incrementan los embarazos químicos y los abortos tempranos secundario a la alteración hormonal¹⁷, fase lútea y endometrio deficientes¹⁸. El pico de LH inducido por GnRHa, consiste en dos fases con una duración aproximada de 24 a 36 horas, lo que permite la reducción significativa del total de gonadotropinas liberadas por la hipófisis en menor tiempo. El efecto de la LH endógena también juega un rol importante en la regulación de ciertos factores de crecimiento que promueven la angiogénesis en la implantación embrionaria y en el desarrollo del SHO. Sin embargo los estudios reportados hasta el momento son contradictorios.^{19,20,21} En contraste, en estudios aleatorizados y análisis retrospectivos de cohorte realizados en donadoras de ovocitos, además de observar una disminución marcada en la presentación de síndrome de hiperestimulación ovárica no hubo diferencias significativas en el número de ovocitos recolectados, el porcentaje de ovocitos maduros y la tasa de fertilización y la tasa de implantación en las receptoras no se vio afectada^{22,23}. En un metanálisis realizado por Griesinger et al. en Luebeck, Alemania, en el cual se reunieron 23 publicaciones de las bases de datos de Medline, Cochrane y Embase de 1996 al 2005, se concluyó que no hubo diferencias significativas en cuanto a parámetros de calidad ovocitaria y embrionaria, sin embargo hubo una reducción significativa en la tasa de embarazos clínicos²⁴. Hay nuevas corrientes que promueven el uso de agonistas de GnRH para el disparo final con aumento en la dosis de hormonas esteroideas para soporte lúteo como estrategia para disminuir las tasas de fallo¹². Otros grupos promueven la congelación de ovocitos o embriones para transferencia en un ciclo posterior con preparación endometrial^{14,25}. Griesinger y colaboradores realizaron un estudio prospectivo observacional en Luebeck, Alemania en un hospital universitario de tercer nivel en un periodo comprendido de diciembre del 2004 a septiembre del 2006 . Se incluyeron 20 pacientes con alto riesgo de SHO. Posterior al disparo con Ag. GnRH y la recolección ovocitaria, éstos se vitrificaron en estadio de pronúcleos

(2PN) para descongelarlos en un ciclo posterior y transferir los embriones con previa preparación endometrial.

4

La tasa acumulativa de embarazo fue del 36.8% y no hubo casos de SHO moderada o severa.²⁶ Posteriormente el mismo autor, realizó otro estudio prospectivo observacional, esta vez multicéntrico, en el que se incluyeron 51 pacientes en alto riesgo de desarrollo de SHO reclutadas de junio del 2008 a junio del 2009. El seguimiento se continuó si se conseguía el embarazo hasta junio del 2010. Utilizó la misma estrategia de maduración final que en el estudio mencionado anteriormente. En 4 centros los ovocitos en estadio 2PN se preservaron mediante congelación lenta y sólo en uno mediante vitrificación. Del total de las pacientes, a 48 se les realizaron transferencias de embriones descongelados y la tasa acumulativa de nacimientos vivos fue de 37.3%. En una paciente se presentó SHO grado III y en tres más SHO grado II²⁷.

Otro parámetro que debe ser evaluado, en pacientes con maduración ovocitaria final con Agonistas de GnRH, es la calidad tanto ovocitaria como embrionaria. En los mamíferos, incluyendo al ser humano, los ovocitos permanecen detenidos en la profase de la primera división meiótica, hasta que la mujer alcanza la madurez sexual. Si se da el estímulo hormonal adecuado, los ovocitos entran en la etapa final de la primera división meiótica a medida que se presente la maduración y crecimiento folicular.

La elevación de LH estimula la luteinización de la granulosa y la síntesis de progesterona que produce la elevación de FSH a la mitad del ciclo. La LH es determinante para que se reanude la meiosis, el ovocito detenido en profase I rompe la vesícula germinal e inicia la alineación de los cromosomas, que se ensamblan en el huso meiótico. . El ovocito ahora se encuentra e metafase I (MI), no se observa núcleo ni cuerpo polar (CP), posteriormente ocurre la primera división meiótica, extruyendo el primer cuerpo polar, el cual está conformado por un conjunto de cromosomas homólogos rodeados de poco citoplasma. A este estadio se le denomina metafase II. En este estado es en el que sobreviene la ovulación en respuesta al pico de la LH. El ovocito permanece detenido en metafase II hasta que ocurre la fertilización y la meiosis II se completa con la extrusión del segundo cuerpo polar.²⁸

Los cambios, tanto a nivel citoplasmático como nuclear, no siempre son sincrónicos ni ocurren con el mismo grado de maduración. Ovocitos con maduración nuclear en metafase II podrían presentar deficiencias en su maduración citoplasmática y esto comprometería el desarrollo adecuado del embrión.

El grado de madurez del complejo cúmulo - corona radiata - ovocito (CCCO), se ha utilizado como indicador de la madurez ovocitaria, aunque puede haber diferencias en la sincronía entre ellos en los ciclos de EOC. Esto puede deberse a diferencias de sensibilidad de las células del complejo cúmulo-corona y del núcleo ovocitario a la maduración inducida por las gonadotropinas²⁹.

La clasificación ovocitaria mediante la evaluación del CCCO, es subjetiva y no siempre corresponde al estado de maduración real. Se lleva a cabo una vez que los ovocitos han sido limpiados y aislados en medio de cultivo y parafina. La más utilizada es la de tres grados (Cuadro 1):

- Grado I.- ovocitos con cúmulo y corona expandida y laxa, en ocasiones se observa un corpúsculo polar y corresponde a la metafase II (MII).
- Grado II.- el cumulo y la corona se encuentran en un estado intermedio de compactación corresponde a la metafase I.
- Grado III.- El cúmulo y la corona se encuentran muy compactos, se relaciona con ovocitos en estado de vesícula germinal.

Existen clasificaciones que se dividen hasta en cinco o seis grados. El grado IV correspondería a ovocitos post maduros con cúmulo muy expandido, pequeños grupos de células y la corona radiada irregular e incompleta. El Grado V.- a ovocitos atrésicos con muy poco o ausencia de cúmulo, corona muy irregular y ovoplasma obscuro.

Esta clasificación, además de permitirnos elegir los ovocitos adecuados, nos ayuda a realizar la fertilización en el momento idóneo, ya sea que se encuentren en MII y proceder casi de inmediato, o que se aprecien inmaduros y se tenga que aplazar hasta conseguir que avancen de estadio.

En el caso de los ovocitos que se destinan a ICSI (inyección intra citoplasmática de espermatozoides), deben desnudarse mediante método químico y mecánico para eliminar las células de la granulosa y poder evaluar el estadio de madurez. Se consideran ovocitos maduros aquellos que han extrudido el primer cuerpo polar, es decir en Metafase II (MII) y son aptos para ICSI; ovocitos de mala calidad, los que se encuentran en Metafase I (MI), profase I (vesícula germinal) y atrésicos.

En el laboratorio de embriología se evalúan los siguientes parámetros ovocitarios:

1.-Alteraciones morfológicas citoplasmáticas

- Agrupación de organelos/granulosidades localizados en el centro del ovocito
- Agregación de retículo endoplasmático liso, vacuolas, inclusiones citoplasmáticas

2.-Alteraciones morfológicas extra citoplasmáticas

- exudados en el espacio perivitelino
- Anomalías de la zona pelúcida (mayor a 17 μm y densa)
- espacio perivitelino aumentado y con inclusiones
- Tamaño aumentado o fragmentación del primer corpúsculo polar

De los parámetros mencionados, parece más evidente que las alteraciones citoplasmáticas severas podrían ser perjudiciales para el desarrollo embrionario y su potencial de implantación, estos dimorfismos pueden estar condicionados por factores intrínsecos como la edad o extrínsecos como las alteraciones endócrinas o efectos de la estimulación ovárica.

Después de la inseminación, una vez que se lleva a cabo la fertilización, es posible apreciar el cigoto y discernir entre la fertilización normal y fallos o alteraciones

en la fecundación. Los cambios implicados en este proceso cada vez toman más relevancia en la valoración final.

6

El abordaje de la calidad embrionaria puede hacerse mediante distintos parámetros, el más utilizado es la morfología (Cuadro 2). Criterios como el consumo metabólico en estudio de aneuploidías entre otros, han demostrado eficacia; sin embargo, la valoración morfológica sigue siendo la más extensa y eficaz.

Otro aspecto importante es establecer los intervalos de tiempo exactos en los que deben observarse los cigotos y embriones, para registrar las características morfológicas relacionadas a cada estadio de desarrollo, en el laboratorio han establecido observaciones en día 1, día 2, día 3, día 5 y 6.

INTERVALO POST INSEMINACION D+1 (*Figura1*):^{28,29}.

Es este, se valora la presencia de 2 pronúcleos y el margen de horario para observarlos es entre las 16 y 20 horas. Posterior a este lapso se corre el riesgo de que cambien de tamaño. Los parámetros evaluados son:

a) Alteraciones morfológicas.

-Corpúsculos polares.

Número.- Importante para evaluar ploidías.

Apariencia.- Tamaño y fragmentación.

-Pronúcleos.

Número.- Debe contener dos pronúcleos y se evalúa en conjunto con los corpúsculos polares.

Apariencia.- Se han propuesto distintos esquemas de gradación, como el de Tesarik y Greco en 1999 o el de Scott en el 2000; sin embargo aún no se encuentra un consenso en la bibliografía cuando se trata de relacionar los distintos patrones con las tasas de implantación.

Existen tres características morfológicas que sí parecen relacionarse con bajas tasas de implantación: Un solo precursor nucleolar en un pronúcleo, pronúcleos separados o pronúcleos de tamaño desigual.

-Halo citoplasmático.

Es la presencia de un área cortical más clara en una parte o todo el citoplasma. Su presencia es positiva al no ser excesiva e indica una mejor calidad embrionaria.

b) División temprana.

Los preembriones se observan nuevamente entre las 25 y 27 horas post inseminación y se evalúa la división celular en correlación con la morfología. En algunos estudios los resultados son contradictorios por lo que se propone como un parámetro para decidir entre embriones de calidad similar.

VALORACIÓN EN D+2 y D+3 (Figura 1):^{28,29}.

El intervalo de observación post inseminación en D+2 es de las 44 a 47 horas y en D+3 de las 67 a 71 horas.

Se observa y valora:

-Número celular y ritmo de división.

-Fragmentación celular

La presencia de fragmentos es común en los embriones humanos y no siempre se correlaciona con una tasa de implantación baja. Cuando el grado de fragmentación no supera del 20 al 25%, la implantación no se ve comprometida. También interesan el tamaño y la distribución de los mismos. Se evidencian cinco grupos de calidad embrionaria según el grado de fragmentación:

- I - 0%
- II - 5 -10%
- III - 15 - 30%
- IV- 35 - 45%
- V- 50 % o más.

- Desigualdad en el tamaño de los blastómeros

Un preembrión con divisiones sincrónicas y simétricas, presentará dos, cuatro, ocho o dieciséis células de tamaño similar. La desigualdad de tamaño se asocia con disminución en la capacidad implantatoria. Al superar el 20% la diferencia de tamaños entre la blastómera más grande y la más pequeña las probabilidades de implantación disminuyen. Cuando las divisiones celulares no son sincrónicas habla de que se encuentran en ciclos de división distintos; sin embargo, esta desigualdad puede ser compatible con una buena clasificación.

- Contornos del blastómero.

El contorno irregular puede indicar una alteración fisiológica o que se encuentra en división.

-Visualización de núcleos y grado de multinucleación.

La presencia de dos o más núcleos o de micronúcleos en una célula se correlaciona directamente con un incremento de anomalías cromosómicas embrionaria y bajas tasas de implantación.

-Anillo citoplasmático.

Si se observa al citoplasma retraído dejando un anillo translúcido amplio y sin organelos en la periferia se relaciona con un proceso de lisis celular.

-Vacuolización.

Se asocia con disminución en el potencial de desarrollo. Las vacuolas que miden menos de 5µm no comprometen el desarrollo del preembrión.

- Zona pelúcida.

Si la silueta se encuentra redondeada con un grosor aproximado de $17\mu\text{m}$, heterogénea y de aspecto translúcido se concluye que es una zona pelúcida sana.

8

-Grado de adhesión/compactación.

La compactación temprana es un signo de activación embrionaria que conlleva a la formación de uniones intercelulares y el inicio de la polarización embrionaria. Se distinguen dos grados: 1.- Inicio de adhesión y 2.- Compactación.

-Moteado.

Indica activación citoplasmática y ocurre en el momento fisiológico de la activación embrionaria en D+3. El aspecto normal es en “piel de naranja”.

Es posible agrupar los embriones en función de la tasa de implantación, en D+2, según el número de células observadas, de mejor a peor. En D+3, la valoración es dependiente del ritmo de división entre éste y un día anterior.

De todos los parámetros mencionados anteriormente, los incluidos en el sistema de clasificación embrionaria son los siguientes:

- Número celular en transferencias D+2
- Ritmo de división celular en D+3
- Porcentaje de fragmentación celular.
- Desigualdad en el tamaño de los blastómeros.
- Multinucleación.
- Halo citoplasmático en D+3
- Presencia de vacuolas
- Grosor de la zona pelúcida.

VALORACIÓN EN ESTADIO DE MORULA (Figura 1).- ^{28,29}.

Puede realizarse en D+4 (94- 98 hr.), D+5 (112 -120hr) o D+6 (136 -140hr). Los parámetros a evaluar son:

-Compactación.

Se presenta alrededor del día 4, la apariencia es de una masa de células compactada debido a fuertes uniones entre las células. Esto corresponde a un preembrión ya especializado. Si es parcial, el pronóstico es peor.

-Organización del blastocisto.

Sucede en el día 5 o 6. Los embriones con un ritmo más lento pueden llegar a este estadio en días posteriores y tienen mal pronóstico.

-Grado de expansión del blastocelo.

En pocas horas el blastocisto es capaz de expandirse considerablemente con adelgazamiento de la zona pelúcida. La expansión tiene buen pronóstico.

-Zona pelúcida.

Su grosor presenta grandes variaciones a lo largo del desarrollo del blastocisto. A mayor adelgazamiento mejor pronóstico.

-Trofoectodermo.

Esta estructura constituye la pared del blastocele, el número, la forma y el grado de cohesión ayuda a clasificar el blastocisto en tres categorías: 1- Epitelio homogéneo con células elípticas, 2- Epitelio irregular, 3- Epitelio irregular con células escasas. Cuando es subóptimo no disminuye importantemente la tasa de implantación, siempre y cuando la masa celular interna tenga morfología normal.

- Masa celular interna.

Debe tener forma ovalada y las células deben estar compactas. El tamaño varía entre 1.900 y 3.800µm

-Fragmentación y vacuolización.

Son indicativos de apoptosis, su presencia es incompatible con un buen pronóstico.

La aparición del blastocele con una sola cavidad y expansión adecuada en el día 5 habla de buen pronóstico. Un factor desfavorable sería la aparición del blastocisto después del día 6.

Para diferenciar entre embriones de calidad morfológica similar, hay que tomar en cuenta la compactación en el día cuatro.

Se puede concluir que la valoración de un preembrión aislada no es lo correcto. La clasificación debe realizarse tras varias observaciones a lo largo del desarrollo preimplantacional.

Con todo lo mencionado anteriormente, los preembriones se clasifican en cuatro categorías de acuerdo al potencial de implantación esperado.

- A) Óptima calidad con máxima capacidad de implantación.
- B) Buena calidad con elevada capacidad de implantación.
- C) Calidad regular con probabilidad de implantación media.
- D) Mala calidad con probabilidad de implantación baja ^{28,29}.

De todo lo mencionado anteriormente, en cuanto a calidad ovocitaria y embrionaria, cada centro de reproducción asistida en el mundo, selecciona los parámetros que utilizará como base para la práctica diaria, de tal manera que el análisis se simplifique en la medida de lo posible pero sin comprometer la evaluación y por consiguiente los resultados finales de cada ciclo realizado. ^{28,29}.

OBJETIVOS:

-General:

Comparar la tasa de recuperación, tasa de fertilización, calidad ovocitaria y embrionaria entre ciclos de antagonistas disparados con GnRH α y hCG en el Instituto Vida Guadalajara.

-Específicos:

-Determinar la tasa de recuperación ovocitaria en pacientes disparadas con GnRH α .

-Determinar la tasa de recuperación ovocitaria en pacientes disparadas con hCG.

-Determinar la tasa de fertilización en pacientes disparadas con GnRH α

-Determinar la tasa de fertilización en paciente disparadas con hCG

-Determinar la calidad tanto ovocitaria como embrionaria en pacientes disparadas con GnRH α .

-Determinar la calidad ovocitaria y embrionaria en pacientes disparadas con GnRH α .

-Comparar los resultados arrojados del análisis de los parámetros anteriormente mencionados de ambos grupos de pacientes.

HIPÓTESIS:

Los ciclos de estimulación ovárica controlada con antagonistas y disparo final con Agonistas de GnRH, utilizados en pacientes con riesgo de desarrollar SHO, tienen tasas de recuperación, calidad ovocitaria, fertilización y calidad embrionaria similares a ciclos disparados con hCG.

JUSTIFICACIÓN:

El síndrome de hiperestimulación ovárica es una entidad, que si bien no se presenta de manera frecuente en estimulación ovárica controlada, es preocupante por la morbi- mortalidad que representa. Es importante conocer si uno de los métodos recientemente implementados para prevenirlo, el cual consiste en el disparo final con agonistas de GnRH, da los mismos resultados que al realizar el disparo con hCG.

En el Instituto de Ciencias de Reproducción Humana Vida éste método es de reciente implementación por lo que sería conveniente conocer los resultados que se pueden ofrecer a las pacientes que acuden a realizarse ciclos de mediana y alta complejidad.

MATERIAL Y MÉTODOS:

-TIPO DE ESTUDIO.- Es un estudio observacional, transversal y analítico.

-METODOLOGÍA:

Espacio:

Instituto de Ciencias en Reproducción Humana Vida Guadalajara.

Tiempo:

Periodo comprendido del mes de diciembre del 2010 al mes de septiembre del 2011.

Universo de pacientes:

Las pacientes se dividieron en dos grupos:

1.- Pacientes que se sometieron a ciclos de estimulación ovárica controlada con antagonistas en las que se realizó el disparo final con GnRHa cumpliendo los criterios de inclusión.

2.- Pacientes que se sometieron a ciclos de estimulación ovárica controlada con antagonistas en las que se realizó el disparo final con hCG de características comparables con el primer grupo mencionado.

Tamaño de la muestra:

Por ser una técnica de reciente implementación en el Instituto de Ciencias de reproducción Humana Vida no se predeterminó un número de pacientes.

Análisis Estadístico:

Se obtuvieron los promedios de ambos grupos, desviación estándar y se compararon por medio de la prueba T STUDENT de una cola ($P < 0.5$).

PROTOSCOLOS DE ESTIMULACIÓN:

Protocolo de estimulación ovárica: En todos los casos del grupo de estudio, la estimulación ovárica controlada se inició en segundo día del ciclo con FSHr (Gonal F) y HMG (Merapur). Se realizaron ciclos cortos con antagonistas de GnRH (cetrotide dosis diaria 0.25mg). La aplicación de GnRHa (Gonapeptyl daily 0.2mg) como disparo final se decidió al encontrar un desarrollo folicular total por ciclo mayor a 20 folículos entre 10 y 20 mm de diámetro. La captura de ovocitos se realizó 36 horas después, bajo anestesia general intravenosa, los ovocitos pasaron al laboratorio de embriología para ser decumulados e iniciar el análisis de calidad ovocitaria. Posteriormente se inseminaron mediante ICSI. El análisis de calidad embrionaria que se tomó en cuenta para este estudio fue el de día 3, según los criterios utilizados en el Instituto Vida Guadalajara.

Calidad ovocitaria (Cuadro 1):

- Grado I.- ovocitos con cúmulo y corona expandida y laxa, en ocasiones se observa un corpúsculo polar y corresponde a la metafase II (MII).
- Grado II.- el cumulo y la corona se encuentran en un estado intermedio de compactación corresponde a la metafase I.
- Grado III.- El cúmulo y la corona se encuentran muy compactos, se relaciona con ovocitos en estado de vesícula germinal.

Clasificación de calidad embrionaria del Instituto Vida Guadalajara(Cuadro 2):

GRADO DE FRAGMENTACIÓN:

- 1.- 0%
- 2.- 5 A 10%
- 3.- 15 A 30%
- 4.- 35 A 45%
- 5.- 50% o mayor.

TIPO DE FRAGMENTACIÓN:

- I.- Asociada a una blastómera
- II.-Fragmentos en la periferia
- III.-Fragmentos entre las blastómeras
- IV.-Fragmentos grandes, no es posible diferenciar entre fragmentos y blastómeras.
- V.-Fragmentos grandes necróticos.

NUCLEACIÓN DE LAS BLASTÓMERAS:

- Sin núcleo
- Mononucleadas
- Binucleadas
- Multinucleadas
- Micronucleadas

TAMAÑO DE LAS BLASTÓMERAS:

- Simétricas
- Asimétricas.

COMPACTACIÓN:

- Principios de compactación

- Compactación moderada
- Compactado.

Criterios de inclusión:

- Indicación de ICSI
- Estimulación en ciclo con Antagonistas
- Pacientes que al final de la EOC desarrollaron > de 20 folículos de > 10mm.

Criterios de exclusión:

- Pacientes seleccionadas para realizar sólo FIV.
- Pacientes de edad mayor a 40 años.
- Pacientes incluidas en el programa de ovodonación
- Pacientes con FSH elevada.

Criterios de eliminación:

- Pacientes en las que se canceló el ciclo de EOC antes de la punción folicular.

RESULTADOS:

Ambos grupos , disparados con Agonistas y disparadas con hCG, fueron similares en cuanto a número de pacientes y edad de las mismas (Cuadro 3).

No se presentaron diferencias significativas en los días de administración de gonadotropinas 10.55 ± 2.10 vs 9.55 ± 1.23 P:0.11, cantidad de HMG utilizada 552.27 ± 150.93 vs 538.64 ± 185.98 P:0.43, número de folículos recuperados (gráfico1) 16.91 ± 6.02 vs 14.55 ± 3.60 P:0.15 , número de ovocitos maduros (Gráfico 2) 9.1 ± 5.58 vs 9.45 ± 5.48 P:0.45, número de ovocitos fertilizados 8.27 ± 3.77 vs 8.18 ± 2.25 P:0.47, número de embriones grado I y II (Gráfico 3) 4.30 ± 2.37 vs 3.82 ± 2.04 P: 0.32 y número de embriones transferidos 2.20 ± 0.87 vs 2.82 ± 0.57 P: 0.05.

Hubieron diferencias significativas en el total de FSHr utilizado, 1425 ± 387.74 vs 1734 ± 352.47 P:0.04, número de ovocitos esperados (Gráfico 1) 20.73 ± 9.40 vs 12.82 ± 3.81 P:0.01 y número de embriones congelados 4.45 ± 3.89 vs 2.82 ± 0.57 P:0.03.

CONCLUSIONES:

La calidad ovocitaria, el número de ovocitos recuperados, la tasa de fertilización y la calidad embrionaria no se ven afectados al realizar el disparo final con Agonistas de GnRH en pacientes con riesgo de desarrollar SHO, los resultados son comparables a los obtenidos en ciclos disparados con hCG.

El tamaño de la muestra que se obtuvo es pequeño, por ser un método de reciente implementación en nuestra clínica, por lo que es necesario incluir una mayor cantidad de pacientes para que los resultados tengan significancia estadística.

DISCUSIÓN:

En diversos estudios, como los de Ron –El 2000, Di Luigi 2010, Herrero 2011 se proponen estrategias para la prevención del SHO; sin embargo, ninguna ha probado ser completamente efectiva debido a que se afecta la tasa de embarazos. Anteriormente se sugería que los protocolos de EOC con antagonistas de GnRH prevenían la aparición del SHO sin embargo, el disparo final es realizado con hCG y esta hormona contribuye en el desarrollo de dicho síndrome.

Una de las ventajas en el uso de protocolos con Antagonistas en pacientes de alto riesgo es que nos permite ampliamente el uso de Agonistas de GnRH para el disparo final como método potencialmente efectivo en la prevención de SHO.

De las preocupaciones más grandes que surgen con respecto a los resultados que se pudieran obtener con esta estrategia es si la calidad ovocitaria y embrionaria se ven afectadas. Nuestro estudio ha demostrado que el uso de GnRH Ag. para el disparo final en protocolos de EOC no afecta ni la calidad ovocitaria, ni la fertilización y desarrollo embrionario. Resultados similares fueron reportados en un metanálisis, de 23 estudios prospectivos aleatorizados, publicado por Griesinger en el 2007. Cabe señalar que la literatura publicada hasta el momento, afirma que el disparo final con GnRH Ag. provoca un aumento de LH

endógena encargada de la maduración final de los ovocitos, sin embargo su vida media es más corta por la inducción de luteólisis temprana, misma que previene el SHO pero a la vez disminuye las tasas de embarazo.

15

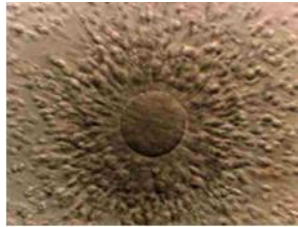

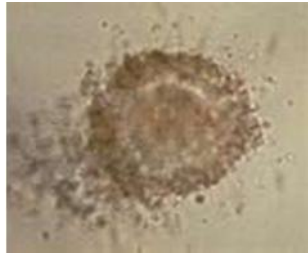

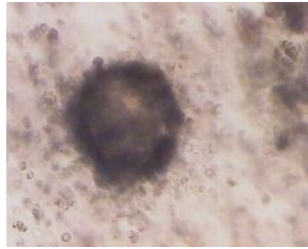

Por esta razón no ha tenido la aceptación ni difusión suficiente a nivel mundial. Debido a que las tasas de implantación y embarazo pueden verse afectadas por múltiples factores, éstos parámetros no fueron evaluados en nuestro estudio. Recientemente se están implementando nuevas estrategias para conseguir éxito en los ciclos disparados con agonistas de GnRH, entre las que se incluyen la congelación de embriones en estado de pronúcleos (Manzanares 2010, Griesinger 2011) y el soporte lúteo post transferencia con mayores dosis de progesterona. Los mejores resultados se han obtenido con “la congelación total y transferencia embrionaria posterior”, reportándose tasas de embarazo similares a los ciclos con disparo final con hCG. Daniel Bodri publicó en el 2009, un estudio realizado en donadoras en los que se compararon 2077 ciclos disparados con hCG vs GnRH Ag. No reportó diferencias significativas en cuanto a la calidad ovocitaria, embrionaria, tasa de embarazos ni nacidos vivos en receptoras de dichos embriones, disminuyendo el riesgo de SHO en las donadoras.

En conclusión, a pesar de que el tamaño de muestra de nuestro estudio es pequeña apoya a la evidencia existente que demuestra que los ciclos de EOC disparados con GnRH Ag. no se ven afectados en el desarrollo ovocitario y embrionario y si disminuye el riesgo de SHO. Por lo que debe considerarse como alternativa en aquellas pacientes con riesgo de hiperestimulación. Es importante considerar que aunque en este estudio no se evaluó la tasa de implantación ni de embarazo, de acuerdo a la literatura revisada, se obtienen mejores resultados al NO transferir los embriones en fresco y esperar un ciclo posterior con preparación endometrial y transferencia de embriones congelados/ descongelados. Es necesario elaborar un protocolo de investigación con un tamaño de muestra mayor y en el que se incluyan tasas de implantación y embarazo, para obtener resultados de mayor peso estadístico.

ANEXOS:

Cuadro 1. Evaluación de la expansión del complejo Cúmulo-Corona-Ovocito y su relación con la madurez ovocitaria.

GRADO DE MADUREZ OVOCITARIA

GRADO 1	<p>-Cúmulo y corona expandida laxa, en ocasiones se observa un corpúsculo polar .</p> <p>-Corresponde a un ovocito en metafase II .</p>		
GRADO 2	<p>-El cumulo y la corona se encuentran en un estado intermedio de compactación</p> <p>-Corresponde a un ovocito en metafase I.</p>		
GRADO 3	<p>-El cúmulo y la corona se encuentran muy compactos,</p> <p>-Corresponde a ovocitos en estado de vesícula germinal o profase.</p>		

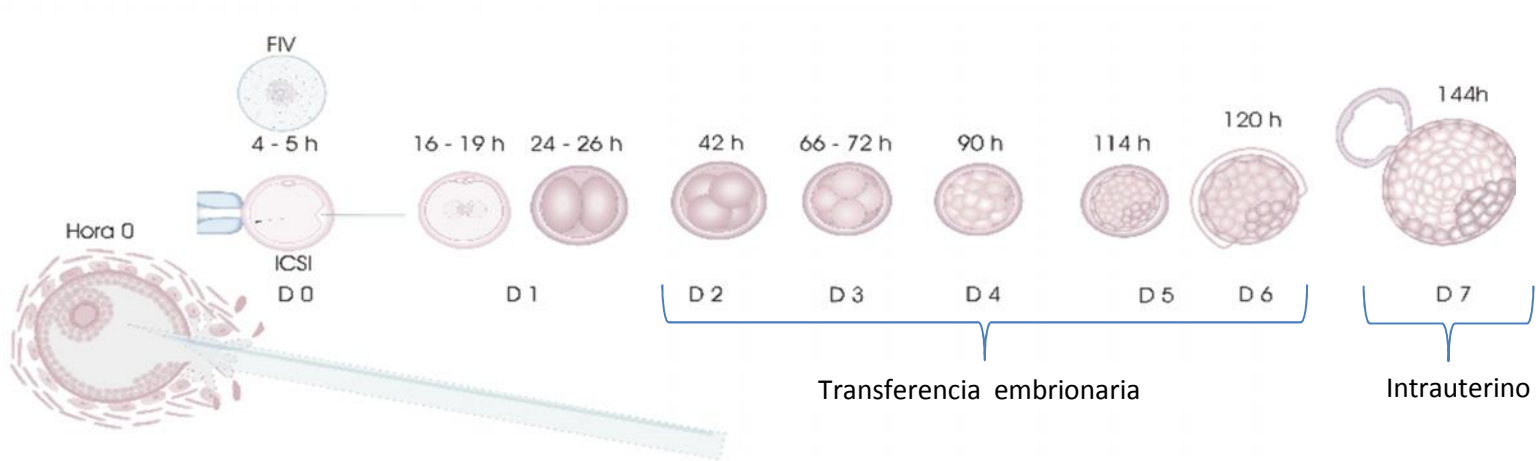





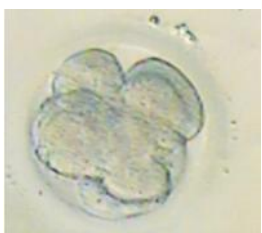












FIGURA 1. Secuencia cronológica de los eventos registrados en un procedimiento de FIV o ICSI, en cuanto al desarrollo embrionario. Día 0 (D0), aspiración folicular y fertilización; Día 1 (D1) evaluación de la fertilización y división temprana; Día 2 (D2) estadio de división embrionaria en 4 células; Día 3 (D3) estadio de división embrionaria en 8 células; Día 4 (D4) estadio de mórula; Día 5 (D5) formación de blastocisto temprano; Día 6 (D6) blastocisto tardío; Día 7 (D7) eclosión del blastocisto que ocurre después de la TE.

Cuadro 2. Características morfológicas observadas durante la evaluación de la fertilización y desarrollo embrionario

CALIDAD EMBRIONARIA

Fertilización	Grado de Fragmentación:	Tipo de Fragmentación	Nucleación de blastómeras	Tamaño de blastómeras	Compactación
<p>Normal (2/2)</p> 	<p>1. 0%</p> 	<p>I.- Asociada a 1 blastómera.</p> 	<p>Mononucleadas.</p> 	<p>Simétrico.</p> 	<p>Principios /compactación.</p> 
<p>Retención cuerpo polar</p> 	<p>2. 5-10%</p> 	<p>II. - Fragn. en periferia.</p> 	<p>Binucleadas.</p> 		
<p>Activación (1/1)</p> 	<p>3. 15- 30%</p> 	<p>III.- Fragn. ÷ blastómeras.</p> 	<p>Multinucleadas.</p> 	<p>Asimétrico.</p> 	<p>Compactación moderada</p> 
<p>Singamia</p>	<p>4. 35- 45%</p>				



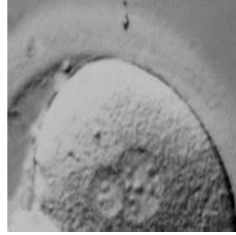
Polispermia



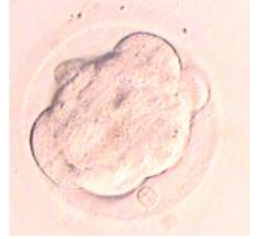
**IV.- Fragn. grandes,
NO dif. fragmentos y
blastómeras + necrosis**



Micronucleadas



Compactado.



Fragmentación

5. =/>50%



Cuadro 3.- Características del grupo de estudio vs grupo control

	AGONISTA	HCG	p
Edad	30.55 ± 3.14	30.36 ± 3.70	0.45 NS
No. De pacientes	11	11	
No. De ciclos iniciados	11	11	
No. Ciclos completos	9	11	
Dosis total de rFSH	1425.00 ± 387.74	1734.09 ± 352.47	0.04
Dosis total de hMG	552.27 ± 150.93	538.64 ± 185.98	0.43 NS
Días de administración de rFSH	10.55 ± 2.10	9.55 ± 1.23	0.11 NS
No. De folículos esperados	20.73 ± 9.40	12.82 ± 3.81	0.01
No. De folículos recuperados	16.91 ± 6.02	14.55 ± 3.60	0.15 NS
No. De ciclos con ICSI	10 (90.9 %)	9 (81.8 %)	0.17 NS
No. Ovocitos maduros	9.1 ± 4.59	9.45 ± 5.48	0.46 NS
No. Ovocitos fertilizados	8.27 ± 3.77	8.18 ± 2.25	0.47 NS
No. De embriones grado I y II	4.78 ± 1.99	3.82 ± 2.04	0.16 NS
No. Embriones congelados	4.45 ± 3.89	1.82 ± 1.64	0.03
No. Embriones transferidos	2.20 ± 0.87	2.82 ± 0.57	0.05 NS

Media ± desv. estándar

p < 0.05

Gráfico 1. Comparación del número de ovocitos esperados y recuperados Ambos grupos.

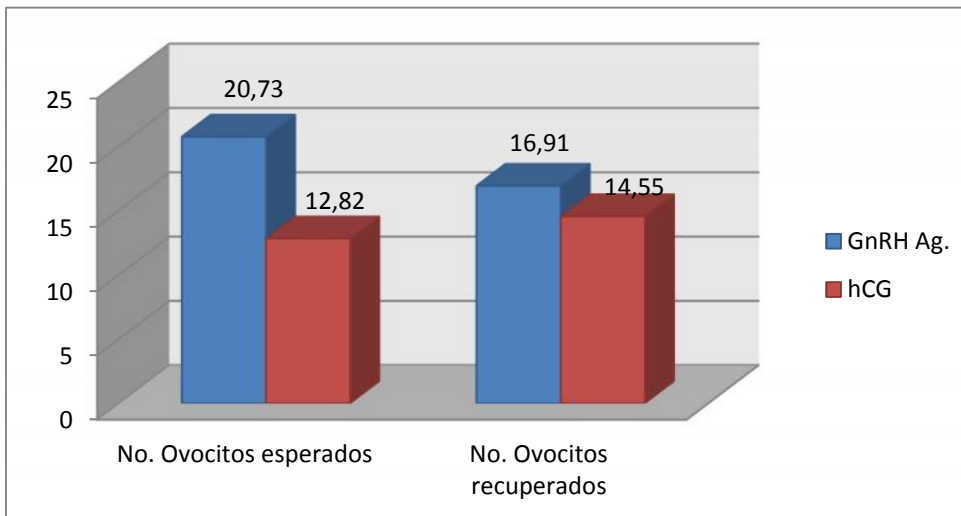
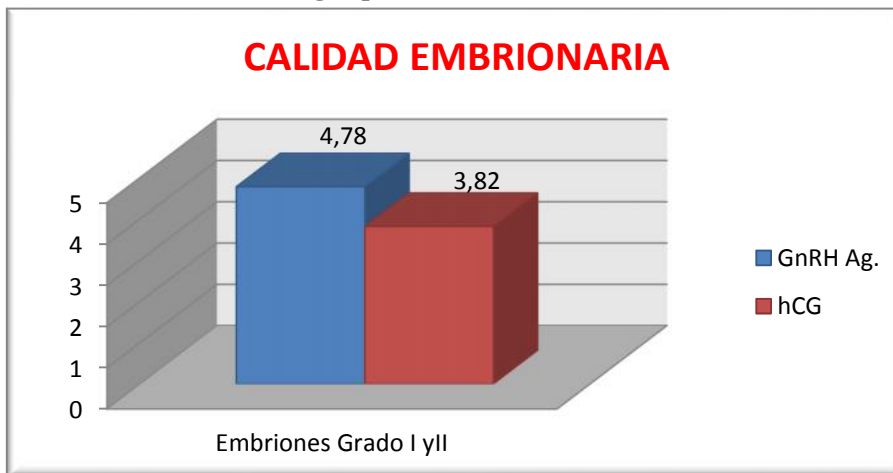


Gráfico 2.- Comparación del número promedio de ovocitos maduros en ambos grupos.



Gráfico 3. Comparación del número promedio de embriones de buena calidad en En ambos grupos.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- ¹ Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of human embryo. *Lancet* 1978; 336.
- ² Agostinetti R. Administration of follitropin alfa and lutropin alfa combined in a single injection: a feasibility assessment. *Reprod Biol Endocrinol* 2009; 7: 48.
- ³ Behr B, Heijnen. Corifollitropin alfa versus recombinant FSH treatment in a GnRH protocol: equal efficacy in terms of oocyte and embryo quality. *Hum Reprod* 2009;24(Suppl1):i1-i2 (0-003)
- ⁴ Hillensejo T, von Mauw E. A comparison of corifollitropin vs recombinant FSH in a GnRH antagonist protocol for controlled ovarian stimulation in women weighing 60 Kg or less. *Hum Reprod* 2009; 24: i1-i2 (0-004)
- ⁵ Ron – El R, Raziell A, Schachter M, Strassburger D, Kasterstein E, Friedler S. Induction of ovulation after GnRH antagonists. *Hum Reprod Update* 2000; 6: 318 -321.
- ⁶ Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, 2009, Issue 3, Art. No. CD001750. DOI: 10.1002/14651858.CD001750.pub4
- ⁷ Gerris J, De Vits A, Joostens M, Van Royen E. triggering of ovulation in human menopausal gonadotropin stimulated cycles: Comparison between intravenously administered gonadotropin-releasing hormone (100 and 500 µg), GnRH agonist (buserelin, 500 µg) and human chorionic gonadotropin (10,000 IU) *Hum Reprod* 1995;10:56-62
- ⁸ Buckett WM, Bentick B, Shaw RW. Induction of the endogenous gonadotropin surge for oocyte maturation with intranasal gonadotropin-releasing hormone analogue (Buserelin) effective minimal dose. *Hum Reprod* 1998;13:811-814
- ⁹ Humaidan P, Papanikolaou EG, Tarlatzis BC. GnRHa to trigger final oocyte maturation: a time to reconsider. *Hum Reprod* 2009;24:2389-94
- ¹⁰ Kolibiankis EM, Schultze-Mosgau A, Schroeder A, van Steirteghem A, Devroey P, Diedrich K, et al. 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: 2887-92
- ¹¹ Griesinger G, Dierdrich K, Devroey P, Kolibiankis EM. GnRH agonist for triggering final oocyte maturation in the GnRH antagonist ovarian hyperstimulation protocol: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2006;12-159-168
- ¹² Aboulghar MA, Mansour RT. Ovarian hyperstimulation syndrome: classifications and critical analysis of preventive measures. *Hum Reprod Update* 2003. 9: 275-288.
- ¹³ Engmann L, Di Luigi A, Schmidt D, Nulsen J, Maier D, Benadiva C. The use of gonadotropin-releasing hormones (GnRH) agonist to induce oocyte maturation after cotreatment with GnRH antagonist in high risk patients undergoing in vitro fertilization prevents the risk of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized controlled study. *Fert ster* 2008, 89: 84-91.
- ¹⁴ Manzanares MA, Gómez – Palomares JL, Ricciarelli E, Hernández ER. Triggering ovulation with gonadotropin – releasing hormone agonis in in vitro fertilization patients with polycystic ovaries does not cause ovarian hyperstimulation syndrome despite very high estradiol levels. *Fer Ster* 2010, 93:1215 -1219.
- ¹⁵ Di Luigi AJ, Engmann L, Schmidt DW, Maier DB, Nulsen JC, Benadiva CA. Gonadotropin – releasing hormone agonist to induce final oocyte maturation prevents the development of ovarian hyperstimulation syndrome in high – risk patients and leads to improved clinical outcomes compared with coasting. *Fert Ster* 2010,94: 1111-1114.

- ¹⁶ Acevedo B, Gómez Palomares JL, Ricciarelli E, Hernández ER. Triggering ovulation with gonadotropin – releasing hormone agonists does not compromise embryo implantation rates. *Fert Ster* 2006. 86: 1682-1687.
- ¹⁷ Kolibianakis EM, Schultze – Mosgau A, Schroer A, van Steirteghem A, Devroey P, Diedrich k, Griesinger G. A lower pregnancy rate can be expected when GnRH agonist is used for triggering final oocyte maturation instead of HCG in patients undergoing IVF with GnRH antagonist. *Hum Reprod* 2005. 20: 2887 -2892.
- ¹⁸ Humaidan P, Papanikolaou EG, Tarlatzis BC. GnRHa to a trigger final oocyte maturation: a time to reconsider. *Hum Reprod* 2009. 24: 2389 – 2394.
- ¹⁹ 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 α 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: 1260- 1265.
- ²⁰ Humaidan P, Westergaard LG, Mikkelsen AL, Fukuda M, Andersern CY. Levels of the epidermal Growth Factor – like peptide amharegulin in follicular fluid reflect the mode of triggering ovulation: a comparison between gonadotropin – releasing hormone agonist and urinary human chorionic gonadotropin. *Fert Ster* 2011. In press: 1-4.
- ²¹ Cerrillo M, Pacheco A, Rodríguez S, Gómez R, Delgado F, Pellicer A, García- Velasco JA. Effect of GnRH agonist and hCG treatment on VEGF, angiopoietin – 2, and VE- cadherin: trying to explain the link to ovarian hyperstimulation syndrome. *Fert Ster* 2011. In Press: 1-3.
- ²² Bodri D, Guillén JJ, Trullenque M, Schwenn K, Esteve K, Esteve C, Coll O. Early ovarian hyperstimulation syndrome is completely prevented by gonadotropin releasing – hormone agonist triggering in high – risk oocyte donor cycles: a prospective, luteal- phase follow-up study. *Fert Ster* 2010, 93: 2418 -2420.
- ²³ Bodri D, Guillén, Galindo A, Mataró D, Pujol A, Coll O. Triggering with human chorionic gonadotropin or gonadotropin – releasing hormone agonist in gonadotropin – releasing hormone antagonist – treated oocyte donor cycles: findings of a large retrospective cohort study. *Fert Ster* 2009. 91: 365 -371.
- ²⁴ Griesinger G, Diedrich K, Kolibianakis EM. GnRH agonist for triggering oocyte maturation in the GnRH antagonist ovarian hyperstimulation protocol: a systematic review and meta – analysis. *Hum Reprod Update* 2006. 12: 159 -168.
- ²⁵ Herrero L, Pareja S, Losada C, Cobo AC, Pellicer A, García – Velasco JA. Avoiding The use of human Chorionic gonadotropin combined with oocyte vitrification and GnRH agonist triggering versus coasting: a new strategy to avoid ovarian hyperstimulation síndrome. *Fert Ster* 2011, 95: 1137 -1140.
- ²⁶ Griesinger G, von Otte S, Schorer A, Ludwig AK, Al –Hasani S, Schultze – Mosgau A. Elective cryopreservation of all pronuclear oocytes after GnRH agonist triggering of final maturation in patients at risk of developing OHSS: a prospective proof of concept study. *Hum Reprod* 2007.22: 1348 -1352.
- ²⁷ Griesinger G, Schultz L, Broessner A, Frambach T, Kissler S. Ovarian Hyperstimulation syndrome prevention by gonadotropin – releasing hormone agonist triggering of final oocyte maturation in a gonadotropin – releasing hormone antagonist protocol in combination with a freeze – all strategy: a prospective multicentric study. *Fert Ster* 2011. In press 1-6.
- ²⁸ Ahumada A, Jiménez M, Mauri AL, Roblero L, Sepúlveda MS, Bernal A, Coco R, López T. Manual de procedimientos de laboratorio de reproducción asistida. Red LARA, 1998. 1-10.
- ²⁹ Ardoy M, Calderón G, Cuadros J, Figueroa MJ, Herrer R, Moreno JM, Ortiz A, Prados F, Rodríguez L, Santaló J, de los Santos MJ, Ten J, Torelló MJ, Cuadernos de embriología clínica. ASEBIR, 2008. 8 -18.

SUMMARY:

Assisted Reproduction is defined as the set of techniques in which gametes or embryos are manipulated to complement sexual contact and thus to achieve fertilization, embryo splitting and implantation. Techniques are divided into low, moderate and high complexity. Each has specific indications and the acceptance is growing worldwide. Among the techniques of medium and high complexity most commonly used include In Vitro Fertilization (IVF) and Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI). It is necessary to program a cycle of controlled ovarian stimulation before, in order to get a number from 6 to 10 mature oocytes and good quality. There is now a greater understanding of the mechanisms involved in ovulation and endometrial cycle so that the results have improved considerably.

It has a variety of medications that can be combined to optimize a cycle, among which include: HMG, rFSH, LHR, and GnRH analogues among others. Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) is a complication of variable degree occurs in controlled ovarian stimulation. In severe presentation involves a significant increase in morbidity and rarely mortality. Patients at greatest risk are young, thin, polycystic ovarian syndrome, hyperinsulinemic status, polycystic detected by ultrasound or with a history of OHSS in previous cycles. There are several alternatives that can be taken when a cycle is predicted an exaggerated response. These may include cancellation of the cycle, "Coasting" and the use of GnRH agonists in the triggering. It is believed that the mechanism by which the latter referred to treatment option prevents the development of this syndrome is by inducing an increase in both endogenous LH and FSH which results in final oocyte maturation and subsequent pituitary suppression with an early induction of apoptosis in the corpus luteum. There have been numerous studies assessing the reduction of the presentation of OHSS and secondly; egg quality, embryonic and pregnancy rate in patients with risk of developing OHSS and oocyte donors as compared to groups patients triggered with hCG. In the majority concluded that there are not significant differences in both groups in terms of oocyte quality / embryonic, but there is a higher pregnancy rate of chemical and early abortions