

Facultad de Medicina



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
BIOLOGIA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA
HOSPITAL ANGELES DEL PEDREGAL**

**INDUCCION DE LA MADURACION FINAL DE LA OVULACION:
UNA COMPARACIÓN ENTRE EL USO DE AGONISTAS DE LA
GNRH CONTRA EL USO DE HORMONA GONADOTROPINA
CORIONICA HUMANA RECOMBINANTE.**

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO ACADEMICO DE
**ESPECIALISTA EN BIOLOGIA DE LA REPRODUCCIÓN
HUMANA**

PRESENTA:
DR. HORACIO JAVIER ALVARADO DELGADO

ASESOR:
DR. HECTOR SALVADOR GODOY MORALES
Profesor Titular del Curso de Biología de la Reproducción Humana
Hospital Ángeles del Pedregal

México D.F., Abril de 2013



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.

DEDICATORIA

Primero que nada a mi mama que siempre ha estado conmigo en las buenas y en las malas, apoyándome en todo momento y en mis locuras de querer seguir estudiando.

A mi sobrino Kamilo, que como si fuera mi hijo, estos esfuerzos van por ti.. te amo.

A L. Bueno B. , que apareció en mi vida y se ha convertido en mi luz, mi fuerza para seguir adelante, siempre apoyándome en todo. Te amo.

A mi asesor, mi maestro Dr. Godoy, muchas gracias por sus enseñanzas, su apoyo tanto en el ámbito profesional, como en el personal.

A mis compañeras Liz y Sara, que siempre estuvieron conmigo apoyándome y ayudándome cuando más necesitaba a un amigo, sin ustedes a lo mejor hubiera renunciado.

Y por último a la persona que más admiro y que ya está en el cielo, mi abuelito Américo, que desde que estaba muy chiquito me apoyo en todos los sentidos, te extraño mucho.

Índice

Portada.....	1
Dedicatoria.....	2
Introducción.....	4
Material y Métodos.....	7
Resultados.....	9
Discusión.....	11
Conclusión.....	13
Bibliografía.....	14

INDUCCIÓN DE LA MADURACION FINAL DE LA OVULACION: UNA COMPARACION ENTRE EL USO DE AGONISTAS DE LA HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINAS CONTRA EL USO DE HORMONA GONADOTROPINA CORIONICA HUMANA RECOMBINANTE

INTRODUCCION

La elevación de la Hormona Luteinizante (LH) es esencial para los estadios finales de la maduración ovular, además, estimula la ruptura del folículo y la expulsión del ovocito y su captura por la trompa de Falopio, y promueve la luteinización para formar un cuerpo lúteo activo. Estos efectos son esenciales para que ocurra la concepción⁽¹⁾.

La hormona Gonadotropina Coriónica Humana (hCG) se ha utilizado para la inducción de la maduración final del ovocito en ciclos de reproducción asistida durante décadas, dando como resultado el desarrollo de múltiples cuerpos lúteos, un efecto luteotrófico sostenido y niveles suprafisiológicos de estradiol y progesterona, los cuales se ha sugerido pueden causar un efecto negativo sobre la calidad embrionaria y la receptividad endometrial ⁽²⁾. La hormona LH y la hCG se fijan al mismo receptor (LH/hCG), ya que comparten la misma subunidad α y una similitud de 85% en la subunidad β ; debido a lo

anterior originan el mismo efecto; sin embargo la vida media de la hCG es mayor de 24 hrs y de la LH es de 60 minutos⁽³⁾.

El uso de agonistas de Hormona Liberadora de Gonadotropinas (GnRH) para la inducción de ovulación empezó a tomar interés a finales de década de los 80's y principios de los 90's. Sin embargo, su uso no fue posible con el uso simultáneo de agonistas de GnRH para la regulación a la baja en protocolos de inducción de ovulación⁽⁴⁾. Con la reciente introducción de protocolos de inducción de la ovulación con antagonistas de GnRH para la prevención del surgimiento prematuro de LH, se ha hecho posible el uso de inducción de ovulación con agonistas de GnRH. Este concepto se basa en el hecho de que el efecto supresivo de los antagonistas de GnRH puede revertirse con la administración de agonistas de GnRH. El agonista de GnRH es capaz de desplazar el antagonista de su receptor e inducir una activación inicial del receptor, conduciendo a la secreción de FSH y LH⁽⁵⁾.

Como una alternativa al uso de la hCG, un bolo de agonista de la GnRH, se ha usado para estimular la secreción endógena de LH (y FSH), para simular la secreción a medio ciclo de gonadotropinas hipofisarias, de una manera similar al surgimiento de LH en un ciclo natural. Los agonistas de GnRH han mostrado la misma efectividad que la hCG para la estimulación de la ovulación^(4,6). Una posible ventaja de la LH inducida por GnRH sobre la de hCG es que también hay estímulo de la Hormona Folículo Estimulante (FSH) en medio ciclo, el cual se cree promueve a la formación de receptores

de LH en las células de la granulosa luteinizadas, mejorando así la función del cuerpo lúteo. Por otra parte la FSH específicamente promueve la maduración nuclear, reactiva la meiosis y la expansión del cúmulo^(5,6,7) .

En un ciclo natural, no estimulado, la LH se secreta en 3 fases: una fase ascendente rápida de 14 horas, una fase de meseta de 14 horas y una fase de descenso de 20 horas; por el contrario, la LH inducida con un bolo de agonista de GnRH, tiene dos fases: una fase inicial ascendente corta (>4hrs) y una fase descendente lenta (>20hrs) en total 24 – 36 hrs. Aunque es mas larga la duración, un ciclo inducido con agonistas de GnRH estimula efectivamente la ovulación y la maduración final del ovocito^(2,8). Otro aspecto importante en los ciclos inducidos con agonistas de GnRH es la inducción de un surgimiento de FSH comparable con el ciclo natural, así como que con el surgimiento de LH. El mecanismo exacto del surgimiento de FSH en un ciclo natural, aun no esta claramente entendido⁽⁹⁾.

Con la introducción de antagonistas de GnRH, se ha iniciado la posibilidad de usar los agonistas de GnRH para inducir la maduración folicular final. Aunque este tratamiento es un nuevo paradigma que muestra una deficiencia de fase lútea, que necesita agregar soporte⁽³⁾ . La luteólisis que ocurre después del uso de agonistas es debida al malfuncionamiento del cuerpo lúteo con soporte inadecuado de estrógenos y progesterona. Aún así el uso de estrógeno y progesterona como soporte de fase lútea no tiene buenos resultados⁽⁵⁾.

En particular, la inducción con agonistas de GnRH previene el síndrome de hiperestimulación ovárica y suprime los efectos colaterales de la privación prolongada de estrógenos. Se ha observado una menor tasa de embarazo con el uso de antagonistas de GnRH versus hCG_(4,5,6,9). Aunque el número capturado de ovocitos maduros (MII) es mayor. La tasa de pérdida gestacional en mujeres tratadas GnRH es mayor.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó el presente estudio observacional, transversal, prospectivo en la Unidad de Reproducción Asistida del Hospital Ángeles del Pedregal, en el cual se comparó el uso de hCG recombinante contra el uso de triptorelina para la inducción de la maduración final del ovocito. Se incluyeron en el estudio, un total de 116 pacientes, en un periodo de tiempo de Mayo 2011 a Mayo del 2012.

Pacientes

Los criterios de inclusión fueron: Niveles normales de FSH (<10 mUI/mL) y Hormona Antimulleriana (0.5 ng/mL), ciclos menstruales normales, y que no tenga diagnóstico de síndrome de ovarios poliquísticos.

Estimulación Ovárica

La estimulación ovárica se realizó con Hormona Folículo Estimulante recombinante (FSHr) (Gonal F®) en dosis de 225 a 300 UI, realizando un ultrasonido pélvico vía vaginal para monitoreo de crecimiento folicular el día 6 del ciclo de estimulación para cambiar dosis de acuerdo a respuesta. En el momento de observar folículos mayores de 14 cm, se agrega antagonista de GnRH, cetrorelix 0.25(Cetrotide®). Se decide realizar disparo ovular cuando se encuentran folículos mayores de 18cm . En forma aleatoria se aplicó triptorelina (gonapeptyl® 200 ug), y hCGr (Ovidrel® 500) para el disparo ovular. Se realiza captura ovular 34 horas posteriores a la aplicación de gonapeptyl® 34 hrs, y 36 hrs posteriores a la aplicación de ovidrel®. Posteriormente se realizó FIV, ICSI o IMSI. Los embriones se transfirieron en el día 2, 3 ó 5 del ciclo. Se transfirieron un máximo de 3 embriones. Todas las pacientes recibieron soporte de fase lútea vía vaginal con progesterona 400 mg cada 12 hrs (gestageno®), el cual se inicia el día de la captura ovular.

La Tasa de fertilización se definió como la como la cantidad de embriones fertilizados y la tasa de embarazo se definió como la presencia de saco intrauterino con latido posterior a una prueba de embarazo positiva

Estadística

Todos los valores se concentraron en una base de datos en el programa Excel, y posteriormente se analizaron usando el programa SPSS, Las diferencias estadísticas fueron evaluadas usando la pruebas de t-Student y la prueba de ANOVA, según sea el caso. Un valor de $P < 0.05$ se consideró como estadísticamente significativo.

Resultados

De un total de 116 pacientes, se separaron aleatoriamente; se realizó disparo ovular en 58 pacientes con triptorelina y en 58 pacientes con hCG.

La edad promedio del grupo de triptorelina fue de 34.3 ± 4.5 años y de la hCG de 30.8 ± 6.6 . El número de ovocitos capturados en promedio fue de 15.74 ± 9.3 y de 10.1 ± 7.9 , para la triptorelina y al hCG respectivamente.

La dosis de FSH exógena requerida por paciente es de 2304.26 ± 730.12 para el grupo de triptorelina y de 3057 ± 831.45 para el grupo de hCG. La dosis de antagonista requerida por para paciente fue de 0.96 ± 0.26 para el grupo de triptorelina y de 0.99 ± 0.37 para el grupo de hCG; con una

duración de la estimulación de 10.72 ± 1.25 días, y 11.34 ± 1.93 días, respectivamente.

Se capturaron en promedio 15.74 ± 9.3 ovocitos en el grupo que se disparó con triptorelina y 10.1 ± 7.9 para la hCGr. Se obtuvieron en promedio 0.07 ovocitos en vesícula germinal, 0.24 fragmentados, 1.31 degenerados, 2.34 en MI y 11.67 ovocitos en MII en el grupo de la triptorelina y 0.07 en vesícula germinal, 0.12 fragmentados, 0.47 degenerados, 1.34 en MI y 8.12 MII en el grupo de la hCG, comparando los ovocitos maduros en MII en ambos grupos se obtuvo un valor de $P = 0.02$ (Tabla 1). La tasa de fertilización fue de 87% para el grupo de la triptorelina y de 84.7% para el grupo de la hCG, la tasa de embarazo fue de 13% y de 24% para el grupo de la triptorelina y de la hCG respectivamente (Tabla 2).

Ovocitos	Triptorelina	rhCG	P*
Capturados	15.74 +- 9.3	10.1 +- 7.9	0.03
Vesícula	0.07	0.07	0.157
Germinal			
Fragmentados	0.24	0.12	0.9
Degenerados	1.31	0.47	0.04
MI	2.34	1.34	0.04
MIII	11.67	8.12	0.02

Tabla 1. Comparación entre el uso del disparo ovular con Agonista de la GnRH contra hCG recombinante, En cuanto a los ovocitos obtenidos.

*Se calculó usando la prueba de ANOVA, $P > 0.05$ se considera como estadísticamente significativo

	Triptorelina	hCG	P*
Tasa de Fertilización	87%	84.7%	0.12
Tasa de Embarazo	13%	24%	0.05

Tabla 2. Comparación entre el grupo de los agonistas de GnRH y hCGr en cuanto a resultados reproductivos

*Se calculo usando la prueba de t-student, P >0.05 se considera estadísticamente significativo

Discusión

En este estudio se demuestra que la maduración final de ovocitos con agonistas de GnRH, seguidos de pretratamiento con antagonistas, resulta en una mayor proporción de ovocitos maduros, comparado con la inducción de maduración final con hCG. Aunque a pesar de obtener un mayor número de ovocitos maduros, la tasa de embarazo fue mas baja en el grupo de la hCG.

Griesigner y col. Realizaron un metaanálisis de 23 diferentes estudios, no encontrando diferencia estadísticamente significativa en el número de ovocitos capturados, sin embargo, nosotros obtuvimos una mayor cantidad de ovocitos capturados (15.75 ± 9.3 vs 10.1 ± 7.9 , P 0.03, en el grupo de agonista de GnRH versus el grupo de hCG₍₄₎).

Obtuvimos un mayor número de ovocitos maduros capturados MII (11.67 vs 8.12) con un resultado estadísticamente significativo, al igual que Huamanid et.al., 2005, quienes realizaron un estudio con 122 pacientes, y aleatoriamente realizaron disparo ovular con agonistas y antagonistas, y obtuvieron mayor cantidad de ovocitos MII en el grupo de agonista de GnRH versus hCG (84 ± 18 vs $68 \pm 22\%$ $p < 0.02$, respectivamente. Sin embargo otro estudio de Fauser y col. (2002), quienes incluyeron 47 ciclos de ICSI en donde se comparó el uso de agonistas y hCG, y se observó que no había diferencia entre ambos grupos en el porcentaje de ovocitos MII capturados^(2,6).

Actualmente hay muy pocos estudios sobre la capacidad ovulatoria de los agonistas de GnRH seguidos de agonistas de GnRH (Felberbaum et al, Olivennes et al, Iskovitz et al, Fauser et al, Beckers et al). Todos los estudios mencionados muestran efectividad del uso de agonistas de GnRH en la elevación de LH, seguidos de tratamiento con antagonistas de GnRH⁽¹⁻¹⁴⁾.

En diferentes estudios, se ha demostrado que, al igual que el estudio realizado en nuestra Unidad de Medicina Reproductiva, una baja tasa de embarazo en ciclos en fresco con el uso de agonistas de GnRH, debido a una deficiencia de fase lútea, posiblemente se debe a efectos negativos indirectos sobre el endometrio. En un estudio retrospectivo de Oitskobitz et al, 18 de 19 pacientes mostraron una baja tasa de implantación. MAFM et al realizaron un metaanálisis de 11 publicaciones en donde se compara el uso de hCG y agonistas de GnRH, encontrando una tasa más baja de embarazo en el

grupo de agonistas (OR=0.45,95% CI 0.31 a 0.65, I2 55%, P-0.03), lo anterior sugiere que en el grupo de hCG se observó una tasa de embarazo de 30% vs 22% para el grupo de agonistas de GnRH. Este resultado es comparativo al encontrado en nuestro estudio, en donde se encontró una tasa mas baja de embarazo⁽¹⁵⁾.

MAMF et al, en su metanálisis de 11 publicaciones existentes sobre el uso de agonistas de GnRH vs hCG para disparo ovular, encontraron una diferencia significativa de incidencia más baja de Síndrome de Hiperestimulación ovárica (OHSS), encontraron una diferencia significativa de incidencia mas baja de OHSS con el uso de agonistas vs hCG en ciclos en fresco (OR 0.10, CI 0.01 a 0.82, I2: 0%, p 0.74), sin embargo, en nuestro estudio sólo se observó una paciente con Síndrome de Hiperestimulación ovárica, en el grupo de disparo con hCGr y ninguna paciente en el grupo de agonistas de GnRH, por lo que es necesario incrementar el número de pacientes incluidas en el estudio, para poder llegar a una conclusión en relación a este rubro⁽¹⁶⁾.

Conclusión

Con el uso de triptorelina para maduración final, se obtiene mayor cantidad de ovocitos maduros MII sin embargo, la tasa de embarazo es mas baja.

Es necesario continuar estudios comparando el uso de agonistas de GnRH y de hCG que incluyan una mayor muestra de pacientes para alcanzar conclusiones precisas y específicas.

Bibliografía

1. Humaidan P., Papanikolaou E., Tariatzis B., GnRHa to trigger final oocyte maturation: a time to reconsider. *Human Reproduction* 2009, 24(10) 2389 – 94.
2. Humaidan P., Ejdrup Bredkaer H., Bungum L, Bungum M., Grondahl M., Westergaard L., Yding Andersen C. GnRH agonist (buserelin) or hCG for ovulation induction in GnRH antagonis IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study. *Human Reproduction* 2005 20(5) 1213 – 20.
3. Pirard C., Donnez J., Loumaye E. GnRH agonist as luteal phase support in assisted reproduction technique cycles: results of a pilot study. *Human Reproduction* 2006 21 (7) 1894 – 1900.
4. Griesinger G., Diedrich K., Devroey P., Kolibianakis E., GnRH agonist for triggering final oocyte maturation in the GnRH antagonist ovarian hyperstimulation protocol: a systematic review and meta – analysis. *Human Reproduction Update* 2006; 12 (2) 159 – 168

5. Eldar – Geva T. Similar outcome for cryopreserved embryo transfer following GnRH – antagonist/GnRH – agonist, GnRH – antagonist/hCG or long protocol ovarian stimulation. *Reproductive Biomedicine Online*, 2007; 14 (2) 148 – 154.
6. Fauser B., de Jong D., Olivennes F., Wramsby H., Tay C., Itskovitz – Eldor J., van Hooren G. Endocrine Profiles after Triggering of Final Oocyte Maturation with GnRH Agonist after Cotreatment with the GnRH Antagonist Ganirelix during Ovarian Hyperstimulation for in Vitro Fertilization. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2002 87: 709 – 715.
7. Castillo J., Dolz M., Bienvenido E., Abad L., Casañ E., Bonilla – Musoles F. Cycles triggered with GnRh agonist: exploring low – dose hCG for luteal support.. *Reproductive Biomedicine Online*, 2010 20: 175 – 181.
8. Engmann L., Siano L., Schmidt D., Nulsen J., Maier D., Benadiva C. GnRH agonist to induce oocyte maturation during IVF in patients at high risk OHSS. *Reproductive Medicine Online*. 2006, 13(5): 639 – 644.
9. Melo M., Busso C., Bellver J., Alama P., Garrido N., Meseguer M., Pellicer A., Remohi J., GnRH agonist versus recombinant HCG in an oocyte donation programme: a randomized, prospective, controlled, assessor – blind study. *Reproductive Biomedicine Online*. 2009. 19(4): 486 – 492.
10. Griesinger G., Kolibianakis E., Papanikolaou E., Diedrich K., Van Steireghem A., Devorey P., Ejdrup – Bredkjaer H., Humaidan P. Triggering of final oocyte maturation with gonadotropin – relasing

- hormone agonist or human chorionic gonadotropin. Live Birth after frozen – thawed embryo replacement cycles. *Fertility and Sterility* 2007, 88 (3):616 – 621.
11. Bodri D., Guillen J., Galindo A., Mataró D., Pujol A., Coll O. Triggering with human chorionic gonadotropin or a gonadotropin releasing hormone agonist in gonadotropin – releasing hormone antagonist – treated oocyte donor cycles: findings of a large retrospective cohort study. *Fertility and Sterility*; 2009, 91 (2) 365 – 371.
 12. Acevedo B., Gomez – Palomares J., Ricciarelli E., Hernandez E. Triggering ovulation with gonadotropin – releasing hormone agonist does not compromise embryo implantation rates.
 13. Griesinger G., von Otte S., Schroer A., Ludwig A., Diedrich K., Hasani S., Schultze A. Elective cryopreservation of all pronuclear oocytes after GnRH agonist triggering of final oocyte maturation in patients at risk of developing OHSS: a prospective, observational proof – of – concept study. *Human Reproduction*; 2007, 22(5) 1348 – 52.
 14. Manzanares M., Gomez – Palomares J., Ricciarelli E., Hernandez E. Triggering ovulation with gonadotropin – releasing hormone agonist in in vitro fertilization patients with polycystic ovaries does not cause ovarian hyperstimulation syndrome despite very high estradiol levels. *Fertility and Sterility*; 2010, 93 (4): 1215 – 19.
 15. Kolibianakis E., Schultze A., Schroer A., van Steirteghem A., Devroey P., Diedrich K., 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 antagonist. *Human Reproduction*; 2005, 20 (10): 2887 – 892.

16. Youssef M., Van der Veen F., Al – Inany H., Griesinger G., Mochtar M., Aboufoutouh I., Khattab S., van Wely M. Gonadotropin – releasing hormone agonist versus HCG oocyte triggering in antagonist assisted reproductive technology cycles (Review). *The Cochrane Collaboration*, 2001. Issue 1.