



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

Instituto Nacional de Perinatología

ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

**“AGONISTA de GnRH VS hCG COMO INDUCTOR DE LA MADURACIÓN
OVOCITARIA: INFLUENCIA EN LAS TASAS DE OVOCITOS MADUROS
Y DE FERTILIZACIÓN.”**

T E S I S

Que para obtener el Título de:

ESPECIALISTA EN

“BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA”

PRESENTA:

Dra. Rosa Margarita Jiménez Esquivel

Dra. Patricia Aguayo González

**PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

Dr. Juan Carlos Barros Delgadillo

DIRECTOR DE TESIS

M.C. Cinthya Muñoz Manrique

ASESOR METODOLÓGICO



INPer

CIUDAD DE MÉXICO

2019



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

**“AGONISTA de GnRH VS hCG COMO INDUCTOR DE LA MADURACIÓN
OVOCITARIA: INFLUENCIA EN LAS TASAS DE OVOCITOS
MADUROS Y DE FERTILIZACIÓN.”**



Dra. Viridiana Gorbea Chávez

Directora de Educación en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”



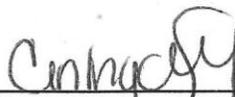
Dra. Patricia Aguayo González

Profesora Titular del Curso de Especialización en
Biología de la Reproducción Humana
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”



Dr. Juan Carlos Barros Delgadillo

Director de tesis
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”



M.C. Cinthya Muñoz Manrique
Asesor Metodológico

“AGONISTA de GnRH VS hCG COMO INDUCTOR DE LA MADURACIÓN OVOCITARIA: INFLUENCIA EN LAS TASAS DE OVOCITOS MADUROS Y DE FERTILIZACIÓN.”

RESUMEN

Introducción: Con la finalidad de reducir el riesgo de presentar el Síndrome de Hiperestimulación ovárica (SHEO), en los últimos años se ha investigado y utilizado a los aGnRH para la maduración final ovocitaria y la inducción de la ovulación en los ciclos de FIV/ICSI sin comprometer el resultado reproductivo final. Aún existe dudas en cuanto a la cantidad y calidad de la maduración de los ovocitos recuperados después del disparo con aGnRH y su impacto en las tasas de embarazo.

Objetivo: Comparar los resultados de la Hiperestimulación Ovárica Controlada (HOC) en ciclos de FIV/ICSI en los que se indujo la ovulación con aGnRH vs. hCG respecto al número total de ovocitos maduros recuperados y la tasa de fertilización.

Material y métodos: Se realizó un estudio transversal, comparativo y retrolectivo, en donde la población del estudio consistió en un grupo de pacientes con diagnóstico de infertilidad que fueron candidatas y que ingresaron a un ciclo de Fertilización in Vitro durante el periodo comprendido entre Febrero del 2014 y Noviembre del 2017. Se compararon dos grupos de pacientes: el grupo 1 fueron aquellas pacientes en quienes se indicó como inductor de ovulación un aGnRH; el grupo 2 se conformó por pacientes que ingresaron en el mismo ciclo de FIV/ICSI de las pacientes en el grupo 1 pero que cuya inducción de ovulación se realizó con hCG y que fueran de una edad igual o similar a las del grupo 1 en un rango de ± 2 años.

Resultados: Se incluyeron en el análisis un total 93 pacientes, de las cuales 31 pacientes conformaron el grupo 1 (inducción de ovulación con aGnRH) y 62 pacientes el grupo 2 (inducción de ovulación con hCG). El porcentaje de ovocitos maduros por número de ovocitos totales capturados fue de 82.9% y 85.6% en el grupo 1 y 2 respectivamente con una p de 0.045, sin diferencia estadística. La tasa de fertilización por ovocitos totales capturados y por ovocitos maduros capturados no alcanzó diferencia significativa entre los grupos.

Conclusiones: En los grupos estudiados, se encontró una proporción de ovocitos maduros (metafase II) y una tasa de fertilización sin diferencia significativa entre los grupos. La inducción de la maduración final ovocitaria en los ciclos de FIV/ICSI puede realizarse mediante aGnRH sin comprometer los resultados de la reproducción asistida, es decir, se pueden obtener la misma proporción de ovocitos maduros y fertilizados en comparación a los ciclos donde se utiliza hCG como inductor final de maduración.

Palabras clave: hiperestimulación ovárica controlada, protocolos de estimulación, inductor de la ovulación, agonista de la hormona liberadora de gonadotropinas, hormona gonadotropina coriónica humana, FIV / ICSI, ovocitos maduros.

ABSTRACT

Background: In order to reduce the risk of presenting ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS), GnRH agonist trigger has been investigated and used in recent years for the final oocyte maturation and the induction of ovulation in IVF / ICSI cycles, without compromising the final reproductive results. There are still doubts regarding the quantity and quality of the maturation of the oocytes recovered after the trigger with GnRH agonist and its impact on pregnancy rates.

Objective: We want to compare the results of Controlled Ovarian Hyperstimulation in IVF / ICSI cycles in which ovulation was trigger with GnRH_a vs. hCG with respect to the total number of mature oocytes recovered and the rate of fertilization.

Material and Methods: It is a cross-sectional, comparative and retrolective study. The population consisted of a group of patients diagnosed with infertility who were candidates and who entered in a IVF cycle during the period between February 2014 and November 2017. Two groups of patients were compared: group 1 were those patients that use GnRH agonist to induce oocyte maturation; group 2 was formed by patients who entered the same IVF / ICSI cycle of patients in group 1 but whose oocyte maturation was performed with hCG and who were of an age equal or similar to those of the group 1 in a range of \pm 2 years.

Results: A total of 93 patients were included in the analysis, of which 31 patients were in group 1 (triggering with GnRH agonist) and 62 patients in group 2 (triggering with hCG). The percentage of mature oocytes per number of total oocytes captured was 82.9% and 85.6% in group 1 and group 2 respectively with a *p value* of 0.045, without statistical

difference. The rate of fertilization by total oocytes captured and by mature oocytes captured did not reach significant difference between the groups.

Conclusions: In this study, we found no difference between the groups in the proportion of mature oocytes (metaphase II) and a fertilization rate. The induction of the final oocyte maturation in the IVF / ICSI cycles can be performed by GnRH agonist without compromising the results of assisted reproduction, that is, obtaining the same proportion of mature and fertilized oocytes compared to the cycles where hCG is used as final maturation inducer.

Key words: controlled ovarian hyperstimulation, stimulation protocols, trigger, gonadotropin-releasing hormone agonist, human chorionic gonadotropin hormone, IVF / ICSI, mature oocytes.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO) es la principal complicación que se puede presentar en un ciclo de fertilización in vitro (FIV). Tiene una incidencia del 0.18% al 1.40% de acuerdo a lo más recientemente reportado por la *European Society of Human Reproduction and Embriology* (ESHRE).¹ La mejor estrategia para prevenir el SHEO es la identificación de las pacientes con alto riesgo de presentarlo (hiperrespondedoras), y adaptar el protocolo de Hiperestimulación ovárica controlada (HOC), en cuanto a tipo y dosis de gonadotropina utilizada en cada paciente.

Además de lo anterior, también se ha demostrado que el tipo de medicamento utilizado para lograr la Inducción de ovulación (inducir el pico de LH y terminar de madurar el folículo) al final de la HOC, también influye en la frecuencia de presentación del SHEO; para lo cual convencionalmente se ha utilizado la Gonadotropina Coriónica humana (hCG).

Con la finalidad de reducir el riesgo de presentar esta complicación, en los últimos años se ha investigado y utilizado una estrategia alternativa al uso de hCG para la maduración final ovocitaria y la inducción de la ovulación en los ciclos de FIV/ICSI sin comprometer el resultado reproductivo. Esta estrategia hace uso de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (aGnRH) para lograr esta maduración final y la inducción de la ovulación.² El disparo con aGnRH sólo es posible en los ciclos de FIV/ICSI en los cuales se haya usado como adyuvante un antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (antGnRH). Los aGnRH tienen un coeficiente de afinidad dos a cinco veces superior que la GnRH endógena para el receptor de GnRH; por lo que en un ciclo

con este protocolo, el bolo de aGnRH va a desplazar al antagonista de GnRH del receptor y producirá un efecto flare-up (aumento de la liberación) de gonadotropinas, lo que activará la maduración ovocitaria.³ El aumento de las gonadotropinas en este caso se dará en 2 fases y tendrá una duración corta de 24-36 hrs en comparación a un ciclo natural que tiene 3 fases y dura 48 hrs.⁴ Este menor tiempo de incremento de gonadotropinas en el ciclo disparado con aGnRH reducirá el total de LH circulante comparado con un ciclo natural o un ciclo disparado con hCG, donde la actividad de LH se prolongará hasta 6-10 días posterior al disparo, por lo cual el riesgo de presentar el SHEO con un disparo con aGnRH es menor al disminuir la liberación péptidos vasoactivos como el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF); pero por otra parte esto provocará un formación y función deficiente del cuerpo lúteo; con la consiguiente necesidad de un cambio en el protocolo de soporte de fase lútea convencional.⁵

Si bien existen ya en la literatura reportes que avalan el uso de los aGnRH vs. hCG en los ciclos de FIV/ICSI con el fin de disminuir el riesgo de SHEO, todavía queda algo de duda en cuanto a la cantidad y calidad de la maduración de los ovocitos recuperados después del disparo con aGnRH y su impacto en las tasas de embarazo. Son varios los autores que han estudiado este tema^{2,3} demostrando la mayoría de ellos tasas de ovocitos maduros recuperados y tasas de fertilización comparables con los ciclos disparados con hCG, y algunos autores han reportado mayores tasas de maduración ovocitaria en ciclos de FIV/ICSI disparados con aGnRH.¹⁶ El grupo de Humaidan et al⁶, sugiere que en un ciclo donde se induce la ovulación con hCG, el bolo de esta hormona representa una señal suprafisiológica para la maduración ovocitaria, comparados con aquellos donde se induce con aGnRH, que simulan más un ciclo natural, así suponiendo

que dosis suprafisiológicas de gonadotropinas pueden tener impactos negativos sobre los ovocitos y los embriones además de los efectos deletéreos sobre el endometrio y el proceso de implantación. ⁶

En diferentes estudios se ha observado que en ciclos donde se dispara con aGnRH el adecuado soporte de fase lútea es indispensable para lograr el éxito, ya que por su mecanismo de acción ya descrito anteriormente, si se administra el soporte de fase lútea convencional usado en ciclos con hCG, las tasas de embarazo y nacido vivo disminuyen, pero si se administra alguno de los esquemas propuestos para soporte de fase lútea en ciclos donde se induce ovulación con aGnRH, las tasas de embarazo y nacido vivo se equiparan a los de ciclos con hCG, y hasta se han descrito mejores tasas de éxito utilizando un aGnRH. ^{7,8}. El cambio en el esquema de soporte de fase lútea en ciclos con uso de aGnRH está indicado, ya que la actividad corta del pico de la LH producida por el disparo de aGnRH no es suficiente para mantener el cuerpo lúteo durante toda la fase lútea del ciclo y por ende se han observado menores tasas de implantación y mayores tasas de abortos tempranos. ⁸

En el servicio Reproducción Asistida donde se realizó el presente trabajo, se ha utilizado desde el año 2014 los aGnRH en pacientes hiperrespondedoras para disminuir el riesgo de SHEO, es por eso que a manera de reporte de experiencia institucional; el objetivo primario de este estudio será comparar los resultados de la Hiperestimulación Ovárica Controlada en ciclos de FIV/ICSI en los que se indujo la ovulación con aGnRH vs hCG respecto a la proporción de ovocitos maduros recuperados y la tasa de fertilización; y como objetivo secundario se analizarán las variables resultantes del ciclo de HOC como

son el número de folículos totales al final de la estimulación, folículos maduros, ovocitos capturados, tasa de implantación, tasa de embarazo clínico, tasa de embarazo en curso, recién nacido vivo y tasa de aborto.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal, comparativo y retrolectivo, en donde la población del estudio consistió en un grupo de pacientes con diagnóstico de infertilidad que fueron candidatas y que ingresaron a un ciclo de Fertilización in Vitro durante el periodo comprendido entre Febrero del 2014 y Noviembre del 2017. La información se obtuvo de la revisión de los expedientes hospitalarios de las pacientes y de los registros institucionales de los ciclos de FIV del servicio de Reproducción Asistida.

Se compararon dos grupos de pacientes: el grupo 1 fueron aquellas pacientes que realizaron un ciclo de FIV/ICSI que llegaron a la captura ovocitaria, con o sin transferencia embrionaria, en quienes se indicó como inductor de ovulación un aGnRH; el grupo 2 se conformó por pacientes que ingresaron en el mismo ciclo de FIV/ICSI de las pacientes en el grupo 1 pero que cuya inducción de ovulación se realizó con hCG y que fueran de una edad igual o similar a las del grupo de estudio en un rango de ± 2 años. En los criterios de inclusión el grupo 1 se conformó por todas las pacientes que realizaron un ciclo de FIV/ICSI en quienes la inducción de ovulación se realizó con un aGnRH y en quienes se realizó captura ovocitaria con o sin posterior transferencia de embriones ya sea en el mismo ciclo de estimulación (transferencia en fresco) o con transferencia de embriones congelados en un ciclo posterior. El grupo 2 se conformó por dos pacientes por cada paciente incluida en el grupo 1, con un rango de edad de \pm dos años en relación a la paciente del grupo 1 y que hubiesen completado el ciclo de FIV/ICSI hasta la captura ovocitaria con o sin posterior transferencia embrionaria en el mismo ciclo que la paciente del grupo 1, pero en quienes la inducción de ovulación se realizó con hCG. Se excluyeron aquellas pacientes quienes no hayan llegado a la captura ovocitaria en el ciclo de estimulación. Los criterios de eliminación fueron aquellas pacientes en donde la

información contenida en los expedientes físicos y/o electrónicos, así como la de los registros de ciclos de FIV/ICSI estuviera incompleta.

Se incluyó un total de 96 pacientes, de las cuales una paciente fue excluida del análisis por no haber llegado a la captura ovocitaria y dos por no cumplir con una edad semejante a la que se estaba comparando. Al final el total de pacientes incluidas para análisis fue de 93 mujeres, que se sometieron a un ciclo de FIV/ICSI en el periodo de Febrero del 2014 a Noviembre del 2017, de las cuales 31 pacientes conformaron el grupo 1 (inducción de ovulación con aGnRH) y 62 pacientes el grupo 2 (inducción de ovulación con hCG).

ANALISIS ESTADÍSTICO

Se realizó el análisis estadístico utilizando el programa STATA versión 12. La descripción de las variables se hizo mediante media y desviación estándar, así como frecuencias y porcentajes, de acuerdo al tipo de variable. Se usaron pruebas no paramétricas para comparar variables numéricas (U Mann-Whitney) y categóricas (chi cuadrada y exacta de Fisher) entre grupo de disparo. Se consideró asociación significativa al observar un nivel de significancia (p) menor a 0.05 y un intervalo de confianza al 95% sin cruzar la unidad.

RESULTADOS

Se incluyeron en el análisis un total de 93 pacientes, 31 mujeres conformaron el grupo 1 (inducción de la ovulación con aGnRH) y 62 mujeres el grupo 2 (inducción de la ovulación con hCG). En el análisis bivariado se encontraron los siguientes resultados:

El promedio de edad del grupo de aGnRH fue de 33.54 ± 3.42 y del grupo de hCG de 33.70 ± 3.38 lo cual no mostró diferencia estadísticamente significativa. El resto de los parámetros demográficos analizados como IMC, tipo de infertilidad (primaria o secundaria), tiempo de infertilidad y factor alterado (endocrino-ovárico, tubo-peritoneal, uterino, masculino, presencia de endometriosis moderada a severa, factor mixto o factor no identificable) tampoco mostraron diferencia estadísticamente significativa. La causa más frecuente de infertilidad por factor alterado en ambos grupos fue el factor mixto con 58.05% y 61.29% respectivamente. El factor masculino sólo estuvo presente en el grupo 2 (8.06%). Las características demográficas se muestran en la [Tabla 1](#).

Tabla 1. Datos demográficos de acuerdo con grupo de estudio

	aGnRH	hCG	p
Edad	33.54 ± 3.42	33.70 ± 3.38	0.829
IMC	25.37 ± 2.6	26.01484 ± 3.00	0.308
Tipo de infertilidad			
<i>Primaria</i>	19 (61.29%)	42 (67.74%)	0.537
<i>Secundaria</i>	12 (38.71%)	20 (32.26%)	
Tiempo de infertilidad	7.23 ± 2.72	6.97 ± 4.03	0.748
Factor alterado			0.166
<i>Endocrino-ovárico</i>	9 (29.03%)	12 (19.35%)	
<i>Tubo-peritoneal</i>	2 (6.45%)	6 (9.68%)	
<i>Uterino</i>	0	0	
<i>Masculino</i>	0	5 (8.06%)	
<i>Endometriosis</i>	0	1 (1.61%)	
<i>Mixto</i>	18 (58.05%)	38 (61.29%)	
<i>No Identificado</i>	2 (6.45%)	0	

El análogo más usado en el protocolo de estimulación ovárica fue el antagonista de GnRH en protocolo flexible, sólo en 5 pacientes del grupo 2 (8.06%) se utilizó el protocolo agonista flare y en una paciente el agonista largo, sin encontrar diferencia significativa. En cuanto al protocolo de estimulación, el tipo de gonadotropina más usada para la estimulación en el grupo 1 fue FSH recombinante (FSHr) en el 54.8%; y en el grupo 2 la mayoría utilizó la combinación de FSHr y menotropinas (hMG) en el 61.29% sin observarse una diferencia entre ambos grupos.

De acuerdo a el día en que se realizó la administración del inductor de ovulación, se encontró diferencia significativa entre los grupos, siendo en el día 12.3 en el grupo de aGnRH y 11.7 en el grupo de hCG.

Tabla 2. Protocolo de estimulación ovárica de acuerdo al grupo.

	aGnRH	hCG	<i>p</i>
Protocolo de EO			
<i>Antagonista</i>	31 (100%)	56 (90.32%)	0.217
<i>Agonista Flare</i>	0	5 (8.06%)	
<i>Agonista largo</i>	0	1 (1.61%)	
Gonadotropina usada			0.071
<i>FSH r</i>	17 (54.84%)	24 (38.7%)	
<i>HMG</i>	1 (3.23%)	0	
<i>Ambas</i>	13 (41.94%)	38 (61.29%)	
Dosis total de gonadotropina	1995.05 ± 744.7	2243.15 ± 691.5	0.1154
Días de estimulación.	9.8 ± 1.6	9.3 ± 1.2	0.1017
Día de disparo	12.3 ± 1.6	11.7 ± 1.08	0.0230
Nivel de estradiol	3988.3 ± 1813.9	1541.7 ± 757.6	< 0.01
Nivel de Progesterona	1.36 ± 0.69	1.00 ± 0.51	0.0051
Nivel de LH	0.57 ± 0.67	0.78 ± 0.73	0.1875

En cuanto a los niveles hormonales séricos registrados el día de la inducción, hubo diferencia significativa tanto en los niveles de estradiol como en los de progesterona entre ambos grupos: siendo el nivel de estradiol en el grupo 1 y 2 de 3988.3 y 1541.7 pg/ml respectivamente; y el de progesterona de 1.36 y 1.00 ng/ml en el grupo 1 y 2 respectivamente. Ambos valores estadísticamente significativos con una $p < 0.05$. No hubo diferencia en cuanto a los niveles de LH. En la [tabla 2](#) se puede observar el resumen de las características de la hiperestimulación ovárica controlada.

En cuanto a los resultados de la hiperestimulación ovárica ([tabla 3](#)) se puede observar que sólo se dejaron de transferir pacientes en el grupo de aGnRH, además de que en este grupo se encontró un mayor número de folículos totales, folículos maduros (mayores de 18 mm), ovocitos totales capturados y ovocitos maduros en comparación con el grupo de hCG, con diferencia estadísticamente significativa. El porcentaje de ovocitos maduros por número de ovocitos totales capturados fue de 82.9% y 85.6% en el grupo 1 y 2 respectivamente con una p de 0.45.

El número de folículos totales desarrollados se dividió en 3 categorías (<7 , 7-14 y > 14 folículos totales). En cuanto al número de ovocitos maduros recuperados de acuerdo a estas categorías no se encontró diferencia significativa entre los grupos. No hubo diferencia en cuanto al tipo de fertilización asistida utilizada.

Tabla 3. Resultados de la Hiperestimulación Ovárica Controlada

	aGnRH	hCG	p
Pacientes sin TE	4 (12.9 %)	0	0.011
Núm. folículos total	27.6 ± 13.4	12.7 ± 7.4	<0.01
Núm. Folículos >18 mm	10.5 ± 6.2	4.9 ± 3.1	<0.01
Núm. Ovocitos totales capturados	15.2 ± 7.7	7.9 ± 5.1	<0.01
Núm. Ovocitos maduros	12.52 ± 6.36	6.77 ± 4.63	<0.01
Ovocitos maduros por capturados (%)	82.99 ± 21.56	85.64 ± 18.25	0.4567
Núm. Ovocitos maduros por categoría folículos totales			
<7	0	2.25 ± 1.4	-
7-14	6.3 ± 2.5	6 ± 2.6	0.8358
>14	13.2 ± 6.3	10.8 ± 5.2	0.1536
Tipo Fertilización			0.735
FIV	18 (58.06%)	32 (51.61%)	50 (53.76%)
ICSI	12 (38.71%)	25 (40.32%)	37 (39.78%)
PICSI	1 (3.23%)	5 (8.06%)	6 (6.45%)

En la [tabla 4](#) se analizan los resultados de la fertilización asistida. La tasa de fertilización por ovocitos totales capturados y por ovocitos maduros capturados no alcanzó diferencia significativa entre los grupos.

De los ciclos disparados con aGnRH (31), 19 se transfirieron en fresco y en 12 ciclos se pospuso la transferencia por diferentes circunstancias, la mayoría de ellas por riesgo de falla de implantación o riesgo de SHEO. De estos 12 ciclos, 4 no se han transferido hasta la fecha. De los 8 ciclos transferidos con embriones desvitrificados, se logró el embarazo clínico en 3 pacientes (37.5%), obteniendo todas un recién nacido vivo.

Todas las pacientes del grupo de hCG se transfirieron en fresco.

No se encontró diferencia significativa en la tasa de implantación, tasa de embarazo clínico, tasa de embarazo en curso, recién nacido vivo y tasa de aborto entre los grupos.

Tabla 4. Resultados de Fertilización Asistida con transferencia en fresco

	aGnRH	hCG	<i>p</i>
Número de pacientes transferidas en fresco	19	62	
Número ovocitos fertilizados	11.1 ± 6.01	5.74 ± 4.07	< 0.01
Tasa de ovocitos fertilizados por ovocitos capturados (%)	74.2 ± 23.9	73.4 ± 23.1	0.870
Tasa de ovocitos fertilizados por ovocitos maduros (%)	88.9 ± 14.3	85.3 ± 18.6	0.3581
Tasa de implantación (%)	5 (18.52)	12 (35.19)	0.121
Tasa de embarazo clínico (%)	4 (14.81)	16 (29.63)	0.145
Tasa de embarazo en curso (%)	4 (14.81)	15 (27.78)	0.194
Tasa de nacido vivo (%)	4 (14.81)	16 (29.63)	0.145
Tasa de aborto (%)	1 (3.7)	4 (7.41)	0.514

DISCUSIÓN

En este trabajo las pacientes de cada grupo de estudio se parearon por edad, con el fin de controlar una de las variables pronósticas de éxito en reproducción asistida, ya que como se sabe, la edad es el principal factor que influye sobre la fertilidad.⁹ Así podemos observar que ambos grupos tuvieron una edad promedio de 33 años. Además de la edad, las pacientes que se eligieron para el estudio llevaron a cabo su ciclo de FIV/ICSI durante el mismo periodo de tiempo, con esto podemos inferir que los medicamentos utilizados durante la HOC fueron los mismos disponibles en ese mismo lapso de tiempo, así como las mismas condiciones de laboratorio de FIV y los mismos médicos que tomaron las decisiones durante el ciclo, esto con el objetivo de controlar variables externas o confesoras que pudieran alterar los resultados del ciclo de reproducción asistida.

El objetivo primario del presente trabajo fue comparar los resultados de la HOC en ciclos de FIV/ICSI en los que se indujo la ovulación con aGnRH vs. hCG respecto a los ovocitos maduros recuperados y la tasa de fertilización. Debido a que en la literatura se ha mencionado que el disparo con aGnRH pudiera influir en el número y maduración de los ovocitos recuperados, así como en su calidad y por consiguiente en la tasa de fertilización,^{3,7,11} ideamos la realización del presente trabajo, ya que cada vez con más frecuencia se decide realizar la inducción de la ovulación con aGnRH en aquellas pacientes con un alto número de folículos desarrollados y/o un elevado nivel de estradiol sérico (>3,500 pg/dl). Encontramos que no hubo diferencia en ninguno de los dos objetivos primarios, por lo tanto, la inducción de la ovulación con aGnRH se podría utilizar asertivamente sin comprometer los resultados de la fertilización in vitro.

Desde el año de 1973, Nakano et al¹⁰, en Japón, demostraron que la ovulación podía ser inducida con una molécula sintética de GnRH, pero debido a los pobres resultados obtenidos con esta práctica, no fue hasta 30 años después que se comprobó su verdadero uso en los ciclos de HOC.

En el año 2009 se creó “The Copenhagen GnRH Agonist Triggering Workshop Group” que resultó en una extensa revisión de la literatura, seguida de varias publicaciones utilizando el concepto del disparo con aGnRH¹¹ con la finalidad de asegurar el uso de este inductor para la maduración final ovocitaria, con buenos resultados reproductivos y como una estrategia para la prevención del SHEO. A partir de entonces se hizo énfasis en el adecuado soporte de fase lútea¹², que no podía ser el mismo utilizado de manera convencional para los ciclos de HOC donde la maduración ovocitaria se realizaba con hCG, ya que la falta de éxito se debía a la deficiencia de progesterona posterior a la captura ovocitaria que no es compensada por la relativa corta duración del pico de LH creado por el disparo con aGnRH^{13,14}.

La ventaja del uso de aGnRH como inductor de la madurez final ovocitaria en ciclos de FIV vs hCG se ha visto claramente sustentada como método para prevenir el SHEO. En el inicio del uso del aGnRH como inductor de la madurez ovocitaria se encontraron tasas de embarazo disminuidas en comparación con los ciclos en los cuales se utilizaba hCG. Los malos resultados en cuanto a tasas de implantación y embarazo se asociaban ya sea por una disminución de la madurez ovocitaria y por consiguiente de su calidad, inducida por el aGnRH o por un inadecuado soporte de fase lútea en estos ciclos. Este último tema ha quedado bien sustentado en la literatura, sin embargo otros autores han encontrado

tasas de ovocitos maduros y tasas de fertilización comparables entre los grupos, pero aún quedan interrogantes en este tema. ^{17,18,19}

Como era de esperarse, hubo una diferencia de estradiol promedio entre ambos grupos, siendo de 3988.3 pg/ml en el grupo de aGnRH y de 1541.7 pg/ml en el grupo de hCG, lo cual se asoció con un mayor número de folículos totales al final de la estimulación en el grupo de aGnRH (con un rango de 10 a 53 folículos totales) en comparación con el grupo de hCG (con un rango de 2 a 36 folículos), así como mayor número de ovocitos recuperados y fertilizados. Es por eso que con el afán de aclarar la acción del aGnRH sobre la calidad y madurez ovocitaria, se realizó una proporción del total de ovocitos maduros y de fertilizados dependiendo del número de ovocitos capturados para cada grupo y así poder comparar realmente las proporciones entre los grupos, que no mostraron una diferencia real: 82.9% y 85.6% respectivamente, como lo han demostrado otros autores. ^{17,18,19}

En el presente estudio se encontró una tendencia a favor del grupo de hCG en los resultados de embarazo clínico, en curso y recién nacido vivo, lo cual teniendo en cuenta que la proporción de ovocitos maduros recuperados y la tasa de fertilización fue muy similar entre los grupos, podría explicarse por el aumento significativo de los niveles séricos de estradiol en el grupo de aGnRH al final de la estimulación ovárica. En cuanto al nivel de progesterona el día de aplicación del inductor de ovulación, aunque sí hubo diferencia significativa entre los grupos, el promedio en ambos grupos no fue superior a 1.5 ng/ml; nivel que ha sido asociado en la mayoría de las publicaciones acerca del tema con un pobre pronóstico en la implantación.

CONCLUSIONES

En los grupos estudiados, se encontró una proporción de ovocitos maduros (metafase II) y una tasa de fertilización sin diferencia significativa entre los grupos.

La inducción de la maduración final ovocitaria en los ciclos de FIV/ICSI puede realizarse mediante aGnRH sin comprometer los resultados de la reproducción asistida, es decir, se pueden obtener la misma proporción de ovocitos maduros y fertilizados en comparación a los ciclos donde se utiliza hCG como inductor final de maduración.

Una de las limitantes del presente trabajo y de sus conclusiones es la naturaleza retrospectiva del mismo y una muestra analizada reducida en cada uno de los grupos, por lo que se sugiere la realización de trabajos prospectivos y con una mayor muestra de ciclos incluidos para poder hacer extensivas las conclusiones.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Kupka MS, Ferraretti AP, de Mouzon J, et al; European IVF-Monitoring Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology. Assisted reproductive technology in Europe, 2010: results generated from European registers by Hum Reprod. 2014 Oct 10;29(10):2099-113
- 2.- Dosouto C, Haahr T, Humaidan P. Gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) trigger – State of the art. Reprod Biol. 2017 Mar;17(1):1-8.
- 3.- Kol S, Humaidan P. GnRH agonist triggering: recent developments. Reprod Biomed Online. 2013 Mar;26(3):226-30..
- 4.- Fauser BC, De Jong D, Olivennes F, et al. Endocrine profiles after triggering of final oocyte maturation with GnRH agonist after cotreatment with the GnRH antagonist ganirelix during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:709–15,
- 5.- Bodri D, Sunkara SK, Coomarasamy A. Gonadotropin-releasing hormone agonists versus antagonists for controlled ovarian hyperstimulation in oocyte donors: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril 2011;95:164–9
- 6.- Humaidan P, Westergaard LG, Mikkelsen AL, et al. Levels of the epidermal growth factor-like peptide amphiregulin in follicular fluid reflect the mode of triggering ovulation: a

comparison between gonadotrophin releasing hormone agonist and urinary human chorionic gonadotrophin. *Fertil Steril* 2011;95:2034–8.

7.- Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Oct 31;(10):CD008046.

8.- Kol S, Humaidan P, Alsbjerg B, Engmann L, Benadiva C, Garcia-Velasco JA, et al. The updated cochrane review 2014 on GnRH agonist trigger: repeating the same errors. *Reprod Biomed Online* 2015;30:563–5.

9.- Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, et al. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update.* 2006 Nov-Dec;12(6):685-718..

10.- Nakano R, Mizuno T, Kotsuji F, et al. “Triggering” of ovulation after infusion of synthetic luteinizing hormone releasing factor (LRF). *Acta Obstet Gynecol Scand* 1973; 52: 269-272.

11.- Humaidan P, Kol S, Papanikolaou EG; Copenhagen GnRH Agonist Triggering Workshop Group. GnRH agonist for triggering of final oocyte maturation: time for a change of practice? *Hum Reprod Update.* 2011 Jul-Aug;17(4):510-24.

12.- Humaidan P, Engmann L, Benadiva C. Luteal phase supplementation aftergonadotropin-releasing hormone agonist trigger in fresh embryo transfer: the American versus European approaches. *Fertil Steril* 2015;103:879–85

13.- Humaidan P, Polyzos NP, Alsbjerg B, et al. GnRHa trigger and individualized luteal phase hCG support according to ovarian response to stimulation: two prospective randomized controlled multi-centre studies in IVF patients. *Hum Reprod Oxf Engl* 2013;28:2511–21

14.- Papanikolaou EG, Verpoest W, Fatemi H, et al. A novel method of luteal supplementation with recombinant luteinizing hormone when a gonadotropin-releasing hormone agonist is used instead of human chorionic gonadotropin for ovulation triggering: a randomized prospective proof of concept study. *Fertil Steril* 2011;95:1174–7,

15.- Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, et al. Gonadotropin- releasing hormone agonist combined with a reduced dose of human chorionic gonadotropin for final oocyte maturation in fresh autologous cycles of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2008;90:231–3,

16.- Humaidan, P, Polyzos, N.P. Human chorionicgonadotropin vs. gonadotropin-releasing hormone agonist trigger in assisted reproductive technology- ‘the king is dead, long live the king!’. *Fertility and Sterility*,2014, 102, 339–341

17.- 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. 2006 Mar-Apr;12(2):159-68. Epub 2005 Oct 27.

18.- Sismanoglu A, Tekin HI, Erden HF, et al. Ovulation triggering with GnRH agonist vs. hCG in the same egg donor population undergoing donor oocyte cycles with GnRH antagonist: a prospective randomized cross-over trial. J Assist Reprod Genet. 2009 May;26(5):251-6.

19.- Humaidan P, Bredkjaer HE, Bungum L, et al. GnRH agonist (buserelin) or hCG for ovulation induction in GnRH antagonist IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study. Hum Reprod. 2005 May;20(5):1213-20. Epub 2005 Mar 10.