

Editores

**Newton Eduardo Busso
Antonio Pellicer**

Inducción de la ovulación

Segunda edición



booksmedicos.org



Editores asociados

Élvio Tognotti

Cristiano Eduardo Busso

Leopoldo de Oliveira Tso

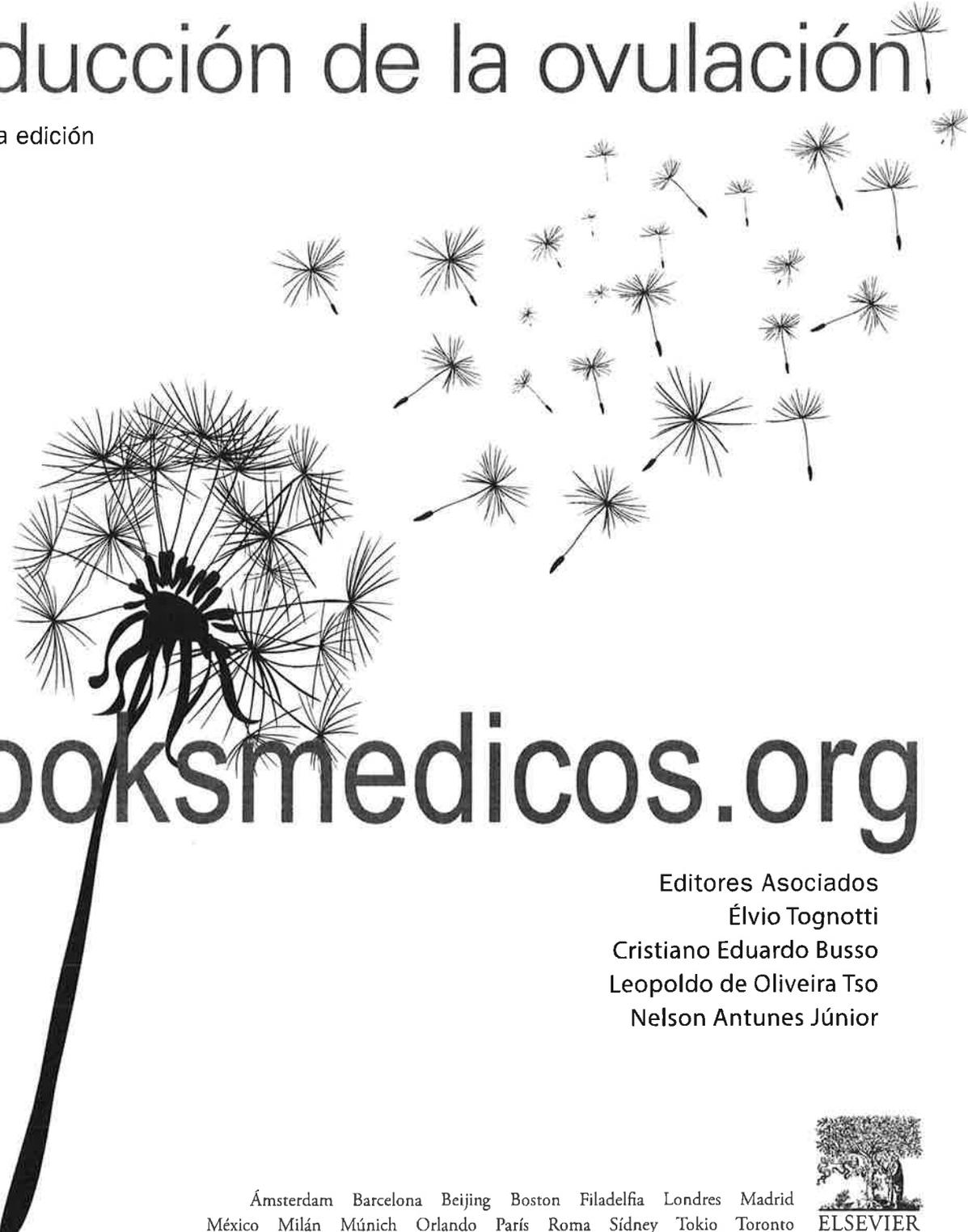
Nelson Antunes Júnior

Editores

Newton Eduardo Busso
Antonio Pellicer

Inducción de la ovulación

Segunda edición



booksmedicos.org

Editores Asociados
Élvio Tognotti
Cristiano Eduardo Busso
Leopoldo de Oliveira Tso
Nelson Antunes Júnior

Ámsterdam Barcelona Beijing Boston Filadelfia Londres Madrid
México Milán Múnich Orlando París Roma Sidney Tokio Toronto



ELSEVIER



ELSEVIER

Edición en español de la segunda edición de la obra original en portugués de Brasil *Indução da ovulação* / Newton Eduardo Busso, Antonio Pellicer. 2.ed. – São Paulo: Silvestre Escrita Especial, 2011.

Copyright © MMXI da Busso, Newton Eduardo.
This edition of *Indução da Ovulação* is published by arrangement with the Authors.

Traducción

Santiago Madero García

Revisión científica:

Dr. Cristiano Eduardo Busso

© 2014 Elsevier España, S.L.
Travessera de Gràcia, 17-21 – 08021 Barcelona, España

Fotocopiar es un delito. (Art. 270 C.P.)

Para que existan libros es necesario el trabajo de un importante colectivo (autores, traductores, dibujantes, correctores, impresores, editores...). El principal beneficiario de ese esfuerzo es el lector que aprovecha su contenido.

Quien fotocopia un libro, en las circunstancias previstas por la ley, delinque y contribuye a la «no» existencia de nuevas ediciones. Además, a corto plazo, encarece el precio de las ya existentes.

Este libro está legalmente protegido por los derechos de propiedad intelectual. Cualquier uso, fuera de los límites establecidos por la legislación vigente, sin el consentimiento del editor, es ilegal. Esto se aplica en particular a la reproducción, fotocopia, traducción, grabación o cualquier otro sistema de recuperación de almacenaje de información.

ISBN edición original: 978-1-4557-0370-8
ISBN edición española impresa: 978-84-9022-135-8
ISBN edición española electrónica: 978-84-9022-489-2

Depósito legal edición impresa: B. 24315-2013
Depósito legal edición electrónica: B. 24314-2013

Advertencia

La medicina es un área en constante evolución. Aunque deben seguirse unas precauciones de seguridad estándar, a medida que aumenten nuestros conocimientos gracias a la investigación básica y clínica habrá que introducir cambios en los tratamientos y en los fármacos. En consecuencia, se recomienda a los lectores que analicen los últimos datos aportados por los fabricantes sobre cada fármaco para comprobar la dosis recomendada, la vía y duración de la administración y las contraindicaciones. Es responsabilidad ineludible del médico determinar la dosis y el tratamiento más indicado para cada paciente en función de su experiencia y del conocimiento de cada caso concreto. Ni los editores ni los directores asumen responsabilidad alguna por los daños que pudieran generarse a personas o propiedades como consecuencia del contenido de esta obra.

El editor

Soporte de la fase lútea en la fecundación *in vitro*



Ana Belén Casas
Daniela Galliano
Gemma Castellón
Claudia Glina
Antonio Pellicer Martínez
Agustín Ballesteros

1. INTRODUCCIÓN

En un ciclo menstrual natural, el pico de hormona luteinizante (LH, *luteinizing hormone*) provoca la ovulación del folículo dominante y su posterior transformación en cuerpo lúteo, principal responsable de la producción de progesterona que acondicionará el endometrio durante la fase lútea con el fin de favorecer una posible gestación¹. En caso de producirse esta, la gonadotropina coriónica humana (hCG, *human chorionic gonadotropin*) producida por la placenta continuará la estimulación del cuerpo lúteo hasta la semana 10 de gestación.

Durante el proceso de la fecundación *in vitro* (FIV), la estimulación ovárica con gonadotropinas exógenas induce el crecimiento de múltiples folículos antrales, los cuales, tras la punción ovárica, se transformarán a su vez en cuerpos lúteos productores de progesterona.

Sin embargo, la supresión de la secreción endógena de LH secundaria al uso de análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*) impide que esta actúe sobre los cuerpos lúteos, provocando así una fase lútea de menor duración y niveles hormonales insuficientes para conseguir a nivel endometrial la implantación embrionaria. Por ello, para compensar este déficit, es necesario suplementar la fase lútea, cuyo soporte vendrá dado en gran medida por el tipo de fármacos utilizados para la inducción de la ovulación.

2. INDUCCIÓN CON hCG

La hCG, ya sea en forma urinaria o recombinante, es el fármaco de elección para desencadenar la ovulación en los tratamientos de reproducción asistida. Esto se debe a su

similitud con la LH en cuanto a su estructura molecular (comparten la subunidad α) y a su efecto de refuerzo de la fase lútea.

Como ya hemos avanzado anteriormente, el uso de análogos (tanto agonistas como antagonistas) de la GnRH suprime la acción luteinizante de la LH endógena, lo cual nos obliga a suplementar la fase lútea en ciclos de FIV. En numerosos estudios se han evaluado las tasas de implantación, gestación (clínica o a término) y aborto en pacientes tratadas con progesterona vaginal o intramuscular, o hCG, en comparación con el placebo o con la ausencia de tratamiento, y en la mayoría de ellos se han evidenciado mejores resultados en los ciclos con refuerzo farmacológico²⁻⁵. Tanto en el metaanálisis de Pritts⁶, que recoge resultados de 30 estudios con protocolos de ciclo largo con agonistas, como en las revisiones de Hubayter⁷ y Fatemi⁸, que incluyen estudios con agonistas y con antagonistas, se ha demostrado, por un lado, la clara superioridad de los resultados con la suplementación (ya sea con progestágenos o con hCG) y, por otro, la necesidad de dicha suplementación con independencia del protocolo de supresión hipofisaria empleado.

En la revisión Cochrane actualizada por Daya y Gunby en 2008, se determinó en los ciclos con soporte mediante hCG la existencia de un efecto beneficioso, en comparación con el placebo o con la ausencia de tratamiento, en términos de gestación en curso con un cociente de posibilidades (OR, *odds ratio*) de 2,38 y un intervalo de confianza (IC) del 95% de 1,32 a 4,29, además de un descenso en las tasas de aborto con un OR de 0,12 y un IC del 95% de 0,03-0,50. Respecto al uso de progesterona, se

observó un incremento significativo en las tasas de gestación (OR: 1,34; IC del 95%: 1,01-1,79), aunque no hubo diferencias en cuanto a las tasas de aborto⁹.

Al hilo de lo anterior, la fisiología del ciclo menstrual podría sugerirnos que, en teoría, podríamos conseguir un soporte de la fase lútea (SFL) mejor con la hCG, que es muy similar a la LH endógena¹⁰ en su estructura y en su función; sin embargo, ni en los seis estudios comparativos de hCG intramuscular (i.m.) frente a la progesterona i.m., ni en los cuatro que evaluaban la hCG i.m. frente a la progesterona vaginal, todos ellos en la revisión de Pritts, se observaron diferencias en lo relativo a la implantación, la gestación o el aborto⁶. En lo que también coinciden el resto de los estudios, metaanálisis y revisiones consultados es en el incremento del riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) con el uso de hCG que puede llegar a ser incluso más de dos veces mayor que con la progesterona^{6, 8, 9}.

Dada la mayor seguridad e idéntica eficacia de la progesterona frente a la hCG, la siguiente cuestión que nos planteamos es la elección de la mejor vía de administración. La progesterona oral es cómoda pero produce demasiada somnolencia y su eficacia en el SFL es dudosa según lo observado en los estudios de comparación con la administración vaginal e intramuscular^{6, 8}. A grandes rasgos, la forma vaginal respecto a la intramuscular no muestra diferencias en las tasas de éxito, y la vaginal es la preferida por las pacientes por su mayor comodidad frente a la intramuscular, que logra mejores concentraciones séricas aunque, por el contrario, puede ocasionar abscesos, hematomas y, en casos muy puntuales, neumonía eosinofílica^{7, 8, 11, 12}. Sin embargo, en las revisiones de Pritts y Daya destacan los mejores resultados en las tasas de gestación y de recién nacido vivo a favor de la forma intramuscular, aunque sin diferencias en cuanto a las tasas de aborto o de gestación clínica. En cambio, todos los estudios coinciden en la inexistencia de diferencias entre las distintas formas de administración de la progesterona vaginal (gel, óvulos y otros).

La literatura médica aún no ha definido con exactitud ni la dosis adecuada en cada una de las vías de administración de la progesterona ni la duración ideal del SFL, y aunque en la mayoría de los estudios se ha suplementado hasta un período de 7 a 11 semanas de gestación, todavía no se han establecido con exactitud los momentos más adecuados para el inicio y el final del SFL. Un punto en el que sí encontramos consenso en la mayoría de publicaciones es en referencia a la adición de hCG al SFL con progestágenos, una estrategia que no aporta efectos beneficiosos adicionales y que sí produce un incremento en el riesgo de SHO en pacientes con una respuesta excesiva⁷.

Respecto al uso de estrógenos junto a la progesterona para el SFL, los resultados obtenidos hasta la fecha en los estudios realizados han sido heterogéneos; no obstante, ni en el metaanálisis de Gelbaya ni en el más reciente de Jee se han encontrado efectos beneficiosos sobre las tasas de gestación con la adición de estrógenos en los ciclos con agonistas o con antagonistas, por lo que se requieren estudios adicionales para profundizar en este controvertido punto^{13, 14}.

Un nuevo enfoque que hay que tener en cuenta en el futuro respecto al SFL es el uso de agonistas, con la administración de una dosis única de 0,1 ml de triptorelina el sexto día tras la punción, además de la progesterona. El mecanismo de acción de este protocolo, investigado especialmente por Tesarik y Pirard, es aún desconocido, pero diferentes hipótesis apuntan a una acción tanto a nivel hipofisario, con estimulación de la LH endógena, como a nivel endometrial a través de los receptores locales de la GnRH¹⁵⁻¹⁷. En un metaanálisis efectuado por Oliveira se demostraron tasas mejores de gestación con el uso de agonistas para el SFL en ciclos con antagonistas, mientras que no hubo diferencias estadísticamente significativas en los ciclos con agonistas¹⁸, lo cual parece sugerir que esta podría convertirse en una interesante opción de futuro a pesar de que aún no se ha determinado el perfil de las pacientes en las que podría tener utilidad.

3. INDUCCIÓN CON AGONISTAS DE LA GnRH

Solo en los ciclos de antagonistas tenemos la opción de desencadenar la ovulación mediante una dosis única de agonistas de la GnRH, gracias a su efecto *flare up* que da lugar a un aumento de la producción de hormona foliculoestimulante (FSH, *follicle-stimulating hormone*) y LH. La inducción con agonistas constituye una buena alternativa a la hCG para prevenir el SHO en las pacientes con una respuesta excesiva, pero tiene una duración menor y lleva emparejado un déficit mayor de la fase lútea en comparación con la hCG¹⁹.

Aunque no se han realizado estudios para determinar qué régimen de SFL es el más adecuado tras desencadenar la ovulación con agonistas, sí hay numerosos estudios en los que se han evaluado las diferentes opciones, tal como se detalla a continuación.

Una de las primeras opciones utilizadas fue la combinación de progesterona y estrógenos (oral o parches). Engmann utilizó una combinación de progesterona i.m. y estrógenos logrando buenas tasas de gestación; sin embargo, estos resultados no fueron reproducidos con un esquema de medicación similar en un estudio realizado por Babayof, en el que, además, se observó una tasa de aborto en el primer trimestre muy elevada, lo cual demuestra que

son necesarios estudios con mayor número de pacientes para poder establecer conclusiones²¹.

Otra posibilidad para el SFL tras la inducción de la ovulación mediante agonistas, propuesta por algunos autores, es la suplementación con una o varias dosis de hCG. Humaidan realizó un estudio preliminar en el que se administró una dosis de 1.500 UI de hCG el día de la punción para el SFL mediante progesterona y estrógenos, y se observaron buenas tasas tanto de implantación como de recién nacido vivo, mientras que solo se registró un caso de hiperestimulación en las 12 pacientes, todas ellas de riesgo²². Posteriormente, el mismo grupo realizó un estudio aleatorizado con dicho protocolo para su comparación con el protocolo convencional de ovulación mediante hCG, sin que se observaran diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las tasas de gestación y aborto, aunque sí en cuanto al riesgo de SHO, ya que en el grupo de ovulación con agonistas no se registró ningún caso de SHO, mientras que en el de ovulación con hCG hubo dos casos²³.

Otra posible opción respecto a la hCG podría ser la administración de dosis múltiples, tal como ha publicado recientemente el grupo de Castillo con buenos resultados; estos investigadores administraron hCG los días 1, 4 y 7 tras la punción, pero son necesarios más estudios para determinar su eficacia y su seguridad.

El uso de LH recombinante para el SFL es otra de las vías en fase de investigación, aunque por el momento solo disponemos de un estudio de Papanikolaou en el que se usaron dosis repetidas de LH; los resultados fueron prometedores, pero deben ser confirmados por otros estudios de mayor envergadura²³. Recordar, finalmente, que una última opción que habrá que considerar en investigaciones futuras sería el SFL en los ciclos con agonistas, tal como ya comentamos respecto a la hCG; sin embargo, como solo disponemos de los datos del estudio de Pirard, son necesarios nuevos estudios para establecer conclusiones definitivas al respecto¹⁶.

4. CONCLUSIONES

El SFL en los ciclos de FIV, tanto con agonistas como con antagonistas, es básico para una preparación endometrial correcta y para unas tasas de éxito adecuadas. En los ciclos con inducción de la ovulación con hCG, tanto la hCG como los progestágenos han demostrado una eficacia idéntica en el SFL, siendo los progestágenos el tratamiento de elección dado su mejor perfil de seguridad frente al riesgo de hiperestimulación ovárica asociado a la hCG. Las tasas de éxito son similares entre la progesterona vaginal y la intramuscular, y la primera es la preferida por las pacientes. Aún queda por determinar tanto la dosis

adecuada de los progestágenos como la duración del SFL. No se han observado diferencias en las tasas de gestación entre los diferentes protocolos de SFL con progesterona sola, progesterona más hCG o solo hCG. Asimismo, aún no se ha dilucidado el papel de los estrógenos y los agonistas en el SFL. Respecto a la ovulación mediante el uso de agonistas, pese a que en la bibliografía se plantean varias alternativas, queda por determinar cuál puede ser el protocolo más adecuado de suplementación de la fase lútea.

BIBLIOGRAFÍA

1. Devoto L, Kohen P, Muñoz A, Strauss JF III. Human corpus luteum physiology and the luteal-phase dysfunction associated with ovarian stimulation. *Reprod Biomed Online* 2009;18(Suppl 2):19-24. Abate A, Brigandi A, Abate FG, Manti F, Unfer V, Perino M. Luteal phase support with 17alpha-hydroxyprogesterone versus unsupported cycles in in vitro fertilization: a comparative randomized study. *Gynecol Obstet Invest* 1999;48(2):78-80.
2. Abate A, Perino M, Abate FG, Brigandi A, Costabile L, Manti F. Intramuscular versus vaginal administration of progesterone for luteal phase support after in vitro fertilization and embryo transfer. A comparative randomized study. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1999;26(3-4):203-6.
3. Artini PG, Volpe A, Angioni S, Galassi MC, Battaglia C, Genazzani AR. A comparative, randomized study of three different progesterone support of the luteal phase following IVF/ET program. *J Endocrinol Invest* 1995 Jan;18(1):51-6.
4. Herman A, Ron-El R, Golan A, Raziel A, Soffer Y, Caspi E. Pregnancy rate and ovarian hyperstimulation after luteal human chorionic gonadotropin in in vitro fertilization stimulated with gonadotropin-releasing hormone analog and menotropins. *Fertil Steril* 1990 Jan;53(1):92-6.
5. Beckers NG, Laven JS, Eijkemans MJ, Fauser BC. Follicular and luteal phase characteristics following early cessation of gonadotrophin-releasing hormone agonist during ovarian stimulation for in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 2000 Jan;15(1):43-9.
6. Pritts EA, Atwood AK. Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. *Hum Reprod* 2002;17(9):2287-99.
7. Hubayter ZR, Muasher SJ. Luteal supplementation in in vitro fertilization: more questions than answers. *Fertil Steril* 2008 Apr;89(4):749-58.
8. Fatemi HM, Popovic-Todorovic B, Papanikolaou E, Donoso P, Devroey P. An update of luteal phase support in stimulated IVF cycles. *Hum Reprod Update* 2007 Nov-Dec;13(6):581-90.
9. Daya S, Gunby JL. Withdrawn: Luteal phase support in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Jul;16(3).
10. Speroff L. *Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad*. 7ed. New York: Lippincott, Williams & Wilkins; 2007. p.1247-8.
11. Bouckaert Y, Robert F, Englert Y, de Backer D, De Vuyst P, Delbaere A. Acute eosinophilic pneumonia associated with intramuscular administration of progesterone as luteal phase support after IVF: case report. *Hum Reprod* 2004 Aug;19(8):1806-10.

12. Veysman B, Vlahos I, Oshva L. Pneumonitis and eosinophilia after in vitro fertilization treatment. *Ann Emerg Med* 2006 May;47(5):472-5.
13. Jee BC, Suh CS, Kim SH, Kim YB, Moon SY. Effects of estradiol supplementation during the luteal phase of in vitro fertilization cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2010 Feb;93(2):428-36.
14. Gelbaya TA, Kyrgiou M, Tsompou I, Nardo LG. The use of estradiol for luteal phase support in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles: a systematic review and metaanalysis. *Fertil Steril* 2008 Dec;90(6):2116-25.
15. Tesarik J, Hazout A, Mendoza C. Enhancement of embryo developmental potential by a single administration of GnRH agonist at the time of implantation. *Hum Reprod* 2004;19:1176-80.
16. Pirard C, Donnez J, Loumaye E. GnRH agonist as novel luteal support: results of a randomized, parallel group, feasibility study using intranasal administration of buserelin. *Hum Reprod* 2005;20:1798-804.
17. Tesarik J, Hazout A, Mendoza-Tesarik R, Mendoza N, Mendoza C. Beneficial effect of luteal-phase GnRH agonist administration on embryo implantation after ICSI in both GnRH agonist- and antagonist-treated ovarian stimulation cycles. *Hum Reprod* 2006 Oct;21(10):2572-9.
18. Oliveira JB, Baruffi R, Petersen CG, Mauri AL, Cavagna M, Franco JG Jr. Administration of single-dose GnRH agonist in the luteal phase in ICSI cycles: a meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol* 2010 Sep 8;8:107.
19. Kolibianakis EM, Schultze-Mosgau 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 antagonists. *Hum Reprod* 2005 Oct;20(10):2887-92.
20. Humaidan P, Papanikolaou EG, Tarlatzis BC. GnRH to trigger final oocyte maturation: a time to reconsider. *Hum Reprod* 2009;24(10):2389-94.
21. Humaidan P. Luteal phase rescue in high-risk OHSS patients by GnRHa triggering in combination with low-dose HCG: a pilot study. *Reprod Biomed Online* 2009 May;18(5):630-4.
22. Humaidan P, Ejdrup Bredkjaer H, Westergaard LG, Yding Andersen C. 1,500 IU human chorionic gonadotropin administered at oocyte retrieval rescues the luteal phase when gonadotropin-releasing hormone is used for ovulation induction: a prospective, randomized, controlled study. *Fertil Steril* 2010 Feb;93(3):847-54.
23. Papanikolaou EG, Verpoest W, Fatemi H, Tarlatzis B, Devroey P, Tournaye H. 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(3):1174-7.