

Inducción de ovulación en ciclos con antagonistas de GnRh: Interacción entre la curva de estradiol y el tamaño folicular

Martín A Vilela, Laura Ponte, Roberto Inza, Guillermo Marconi

Instituto de Ginecología y Fertilidad (IFER) - Buenos Aires - Argentina
Reproducción 2009;24:4-9

Resumen

Introducción: el objetivo es evaluar los resultados de FIV según la curva del estradiol, tamaño folicular al administrar antagonistas de GnRh y su interacción. **Material y métodos:** investigación prospectiva de cohorte. Ciclos de FIV con antagonistas de GnRh (años 2003-2004). Categorización de pacientes: normal / mal pronóstico (Edad ≥ 39 ; FSH ≥ 12). Categorización del patrón de la curva de estradiol post-antagonista: Grupo I: caída $>15\%$ ($n=54$); Grupo II: meseta ($n=186$); Grupo III: aumento $>15\%$ ($n=416$). Clasificación según tamaño del folículo dominante al iniciar antagonistas (Grupo A: ≤ 14 mm; B: 15-16mm; C: 17-18mm; D: ≥ 19 mm). Parámetros evaluados: tasa de embarazo clínico (TEC), calidad embrionaria, ovocitos metafase 2. Análisis estadístico: ANOVA-Chi 2 (datos categóricos), t test (datos paramétricos). **Resultados:** $N=656$ pacientes, TEC global: 35.5%. El número ovocitos metafase 2 y la calidad embrionaria no fueron afectados por las variables evaluadas. Discriminando según el patrón de curva de estradiol, la TEC fue similar en pacientes de buen pronóstico (TEC = 48.7, 38.5 y 41.3% para los grupos I, II y III respectivamente, NS; $n=402$), pero significativamente menor en el grupo I en las de mal pronóstico (TEC = 6.7, 29.9 y 26.5% para los grupos I, II y III respectivamente; $p<0.05$; $n=254$). Correlacionando con tamaño de folículo dominante, la TEC fue significativamente superior al iniciar antagonistas con folículos de 15-16 mm (TEC= 24, 40.2, 32.9 y 33.3% para los grupos A,B,C,D respectivamente; grupo B vs. A+C+D: OR 1.45; IC95% 1.04-2.02). No se encontró interac-

ción estadística al ajustar esta relación por la curva del estradiol, aunque éste tiende a caer mayormente al iniciar antagonistas con mayores tamaños foliculares ($p=0.08$). **Conclusión:** El patrón de la curva de estradiol después de la administración de antagonistas de GnRh no afecta la calidad ovocitaria ni embrionaria ni la tasa de embarazo, excepto en pacientes de mal pronóstico cuando ocurre una caída de más del 15%. Comenzar la administración del antagonista con folículos entre 15-16 milímetros actúa como predictor positivo y esto no se modifica al ajustar por el patrón de la curva del estradiol.

Palabras claves: antagonistas de GnRh, estradiol, tamaño del folículo, FIV, hiperestimulación ovárica.

Estradiol curve pattern, dominant follicle size and their interaction in cycles with GnRh antagonists

Summary

Introduction: GnRh antagonists are widely employed in modern stimulation protocols for IVF since their pregnancy rates are almost equal to those achieved with GnRH agonists. Nevertheless, some features of the stimulated cycles like the moment to begin with antagonists or the estradiol curve pattern after its administration remain under a learning curve. The objective of this investigation is to evaluate IVF cycle outcome using the estradiol curve pattern and the follicle size when GnRh antagonists were administered and their interaction, in patients with normal or poor prognosis. **Material and Methods:** We selected a prospective cohort of patients stimulated with gonadotropins and GnRh antagonist to prevent LH surge between 2003 and 2004. Patients were classified as normal or poor prognosis (\geq

Correspondencia: Martín A Vilela
E-mail: marvilela@yahoo.com

39 years old or basal $FSH \geq 12$). They were further categorized by the pattern of the estradiol curve (Group A: drop in the estradiol curve; Group B: plateau; Group C: rise) defining drop or rise as a decrease or increase of more than 15% in the second day of antagonist administration respectively. Patients were additionally categorized by the size of dominant follicle when starting administration of the antagonist (Group A: dominant follicle 14 mm or less mean diameter; Group B: 15-16 mm, Group C: 17-18 mm, Group D: 19 mm or more). Clinical pregnancy rate (PR) was the primary endpoint. Secondary endpoints were: Embryo quality, metaphase 2 oocytes. Statistical analysis was performed with χ^2 and ANOVA tests for categorical data and t test for continuous parametric data. **Results:** From 656 patients stimulated, the overall clinical PR was 35.5%. The mean number of ampoules of antagonists administered were 2.9 ± 0.9 per patient. Categorized by estradiol curve pattern, patients distribution was: Group A: 54, Group B: 186 and Group C: 416. Between these groups, there were no difference in PR when they belonged to the normal prognosis group (PR= 48.7, 38.5 and 41.3% for groups A, B and C, respectively; $n=402$), but there was a significant decrease in PR when estradiol curve dropped in the poor prognosis group (PR= 6.7, 29.9 and 26.5% for groups A, B and C, respectively, $p < 0.05$; $n=254$). Correlated with dominant follicle size, clinical PR was significantly enhanced when the antagonists was started between 15-16 mm mean follicle diameter compared to the other sizes groups (clinical PR= 24, 40.2, 32.9 and 33.3% for groups A, B, C and D respectively; OR 1.45; IC95%: 1.04-2.02 for group B vs. groups A+C+D). No statistical interaction was observed when analyzing the relation between follicle size and clinical PR adjusted by the estradiol curve pattern, though estradiol tended to drop more frequently when the antagonist was started with larger follicle sizes ($p=0.08$). Number of oocytes metaphase 2 and embryo quality were not affected by the estradiol curve pattern neither the follicle size when starting antagonists. **Conclusion:** Estradiol curve pattern after GnRh antagonist administration does not affect oocyte nor embryo quality, but a decrease of more than 15 % may worsen clinical pregnancy rate in poor prognosis patients. Although follicle mean diameter between 15 and 16 mm

when starting antagonist administration operates as a positive prognosis factor, the interaction between follicle size and clinical pregnancy rate was not modified when adjusting by estradiol curve pattern.

Key words: GnRh Antagonists GnRh, estradiol, follicle size, IVF, ovarian hyperstimulation.

Introducción

El uso de antagonistas de GnRh se ha extendido ampliamente en los protocolos de estimulación para fertilización *in vitro* (FIV) dado que sus tasas de embarazo son equivalentes a los protocolos que utilizan agonistas de GnRh. Durante la estimulación ovárica los niveles de estradiol séricos son uno de los parámetros utilizados para evaluar el crecimiento y maduración folicular. Comparados con los agonistas, los antagonistas se asocian con niveles menores de estradiol al día de la hCG.¹ Se observan diferentes patrones de la curva de estradiol entre ambos protocolos.^{2,3}

Dentro de las ventajas que ofrecen el uso de antagonistas, se incluye una adecuada inhibición de la ovulación espontánea sin disminuir la respuesta ovárica. Esta última característica es una de las desventajas de los agonistas. No obstante, algunas características de estos ciclos, como el momento ideal para el inicio de su administración o el patrón de la curva de estradiol luego de su administración permanecen aún bajo un proceso de curva de aprendizaje. Algunos autores⁴ han sugerido que una declinación en la curva de estradiol luego de la administración de antagonistas puede resultar en un factor de mal pronóstico en ciclos de estimulación para donación de ovocitos. En nuestro centro, dado el amplio volumen de pacientes que realizan fertilización *in vitro*, hemos desarrollado una amplia experiencia en los esquemas con antagonistas GnRh, utilizando tanto Ganirelix como Cetrorelix.

Por lo tanto, nos propusimos como objetivo evaluar los resultados de FIV en ciclos con antagonistas GnRh discriminando según:

- a) El tamaño folicular al comenzar su administración.
- b) La curva de estradiol luego de la administración del antagonista.
- c) La interacción entre ambas variables.

Material y métodos

En un diseño prospectivo de cohorte se seleccionaron todos los procedimientos de FIV con antagonistas GnRh en esquema flexible realizados en el IFER durante el período comprendido entre enero del 2003 y junio del 2005.

Los **criterios de inclusión** fueron:

- Procedimientos que llegaron a transferencia en fresco
- Estimulaciones realizadas exclusivamente con gonadotrofinas recombinantes (FSH rec) con dosis entre 150 y 300 Unidades diarias, según las características de cada paciente (edad, reserva ovárica, antecedentes clínicos, etc).
- Se **excluyeron ciclos** con las siguientes características
- Pacientes con ovario poliquístico o estimuladas con una dosis menor a 150 Unidades diarias de FSH.
- Pacientes con riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica que obligara a diferir la transferencia.
- Ciclos cancelados por mala respuesta (es decir, que no llegaron a la captación ovocítica).
- Ciclos estimulados con citrato de clomifeno o HMG o letrozole.

Selección de pacientes

1- Determinación del folículo dominante:

Se dividieron 4 grupos en base al tamaño de folículo dominante al momento de iniciar antagonistas (se considera folículo dominante a aquel de mayor tamaño de toda la cohorte folicular):

- **Grupo A:** ≤ 14 mm.
- **Grupo B:** 15-16 mm.
- **Grupo C:** 17-18 mm.
- **Grupo D:** ≥ 19 mm.

2- Determinación de la curva de estradiol:

El patrón de la curva de estradiol luego de administrar antagonistas GnRh fue dividido en los siguientes grupos pronósticos (comparación del nivel de estradiol a las 24 horas luego del inicio de antagonistas):

- **A: Grupo caída:** cuando el valor de estradiol cayó más de un 15 % respecto del valor previo a la administración del antagonista.
- **B: Grupo meseta:** cuando esta variación no fue superior ni inferior al 15%.

- **C: Grupo aumento:** cuando el valor de estradiol aumentó más del 15% respecto del valor previo.

Para la evaluación de la curva de estradiol se hizo un análisis global y, a su vez, se realizó un análisis por separado de las pacientes dividiéndolas en 2 grandes grupos en base a la edad y los valores basales (día 2 a 5) de FSH:

- **Buen pronóstico:** Menores de 39 años y FSH hasta 12 mUI/ml
- **Mal pronóstico:** Mayor o igual 39 años con FSH mayor a 12 mUI/ml

Parámetros evaluados

Para todos los grupos fueron:

- Tasa de embarazo clínico.
- N° ovocitos captados / Metafase 2.
- Calidad embrionaria (se consideró buena calidad embrionaria a aquella en la que se transfiriera al menos 1 embrión clase 3 o 4).

El **análisis estadístico** se realizó mediante χ^2 y ANOVA para datos categóricos y t test para datos continuos paramétricos.

Resultados

Se evaluó un total de 656 pacientes que utilizaron un promedio de 2.9 ± 0.9 ampollas de antagonistas GnRh. Del total de pacientes, 233 lograron el embarazo (tasa de embarazo clínico global: 35.5 %). 402 pacientes correspondieron al grupo de pronóstico normal y 252 al de mal pronóstico, siendo las tasas de embarazo para estos grupos de 41.3 % y 26.3 %, respectivamente.

1- Determinación del folículo dominante:

La distribución de las pacientes según el tamaño del folículo dominante al comenzar antagonistas fue:

- Grupo A (≤ 14 mm):** 54 pacientes (8.2%).
- Grupo B (15-16 mm):** 296 pacientes (45.1%).
- Grupo C (17-18 mm):** 222 pacientes (33.8%).
- Grupo D (≥ 19 mm):** 84 pacientes (12.8%).

En la Tabla 1 podemos observar que no hubo diferencias significativas en la calidad embrionaria lograda por estos grupos de pacientes.

Sin embargo, el grupo B presentó una tasa de embarazo significativamente mayor que los otros grupos (Tabla 2).

Tabla 1.

	% buena calidad embrionaria (al menos 1 embrión clase 3 ó 4)
≤ 14 mm	59.2 %
15 - 16 mm	69.2 %
17 - 18 mm	69.8 %
≥ 19 mm	65.5 %

Tabla 2.

Tamaño folicular (n)	Grupo A (≤ 14 mm) (n=54)	Grupo B (15 - 16 mm) (n=296)	Grupo C (17 - 18 mm) (n=222)	Grupo D (≥ 19 mm) (n=84)	
Tasa de embarazo clínico (n) %	13 (24%)	119 (40%)	73 (32.9%)	28 (33.3%)	OR 1.45 (1.04 - 2.02) Grupo B vs A, C, D

2- Determinación de la curva de estradiol:

La distribución de las pacientes según el patrón de la curva de estradiol en toda la muestra analizada fue:

- A. (grupo caída): 54 pacientes (8.2%).
 B. (grupo meseta): 186 pacientes (28.3%).
 C. (grupo aumento): 416 pacientes (63.4%).

En la Tabla 3 observamos que no hubo diferencias significativas en el número de ovocitos captados, ovocitos metafase 2 y porcentaje de buena calidad embrionaria entre los diferentes grupos en toda la muestra analizada.

Tabla 3.

	Ovocitos captados	Ovocitos M2	% buena calidad embrionaria
Grupo A (caída)	8.3 ± 5.4	6.5 ± 4.8	64.8 %
Grupo B (meseta)	8.5 ± 5.8	6.5 ± 4.5	62.4 %
Grupo C (aumento)	8.6 ± 5.6	6.4 ± 4.0	71.1 %

Como puede observarse en la Tabla 4, no se encontraron diferencias significativas en las tasas de embarazo en base al comportamiento de la curva de estradiol en el análisis global de las pacientes estudiadas.

Tabla 4.

Grupo Buen pronóstico	Grupo A (caída) (n=54)	Grupo B (meseta) (n=186)	Grupo C (aumento) (n=416)	Total (n=656)	
Tasa de embarazo clínico (n) %	20 (37.03)	65 (34.9)	148 (35.7)	233 (35.3)	A vs B vs C=NS

Cuando discriminamos a estas pacientes según su pronóstico, en el grupo de buen pronóstico tampoco se encontraron diferencias significativas en las tasas de embarazo en base al comportamiento de la curva de estradiol. En cambio se observó una tasa de embarazo significativamente menor en aquellas pacientes del grupo de mal pronóstico cuando la curva de estradiol cae por debajo del 15% (grupo A) luego de la administración de antagonistas. Estos resultados pueden observarse en las Tablas 5 y 6.

Tabla 5.

Grupo Buen pronóstico					
Grupo Buen pronóstico	Grupo A (caída) (n=39)	Grupo B (meseta) (n=109)	Grupo C (aumento) (n=251)	Total (n=402)	
Tasa de embarazo clínico (n) %	19 (48.7)	42 (38.5)	105 (41.3)	166 (41.3)	A vs B vs C=NS

Tabla 6.

Grupo Mal pronóstico					
Grupo Mal pronóstico	Grupo A (caída) (n=15)	Grupo B (meseta) (n=77)	Grupo C (aumento) (n=162)	Total (n=254)	
Tasa de embarazo clínico (n) %	1 (6.7)	23 (29.9)	43 (26.5)	67 (26.4)	p<0.05 A vs B p<0.05 A vs C

Finalmente, en la Tabla 7 se muestra la interacción entre la curva de estradiol, no observándose diferencias significativas en los valores, pero se percibe una mayor tendencia a la caída del estradiol cuando se inicia antagonistas con folículos de mayor tamaño.

Tabla 7.

Folículo dominante al iniciar antagonistas Interacción con el patrón de la curva de estradiol

Folículo dominante	Categoría			Total
	1	2	3	
≤ 14 mm	2 3.70	14 25.93	38 70.37	54 100.00
15 - 16 mm	22 7.43	72 24.32	202 68.24	296 100.00
17 - 18 mm	19 8.56	73 32.88	130 58.56	222 100.00
≥ 19 mm	11 13.10	27 32.14	46 54.76	84 100.00
Total	54	186	416	656 Chi2 p=0.08

Discusión

El monitoreo de la curva de estradiol constituye, junto con la ecografía, uno de los parámetros fundamentales en el seguimiento de una hiperestimulación ovárica para un procedimiento de fertilización *in vitro*. Hasta el advenimiento de los antagonistas GnRh, un descenso en los valores de estradiol se consideraba un factor de mal pronóstico, especialmente en los ciclos con agonistas GnRh, dado que esto implicaba una posible ovulación espontánea o una luteinización prematura de los folículos. En cualquiera de los dos casos esto determinaba prácticamente la cancelación del ciclo de estimulación.

La inclusión de los antagonistas GnRh permitió realizar estímulos menos agresivos dado que se evitaban muchísimas aplicaciones (sobretudo en comparación con los agonistas) y en muchos casos se acortaban los días de estimulación. Sin embargo, se comenzó a observar que en algunos casos los valores de estradiol descendían a partir del momento de la administración de antagonistas, lo cual generaba una incógnita en el pronóstico de las primeras pacientes que recibían esta medicación. El correr de los meses nos llevó a arribar a una primera sensación empírica de que ese descenso transitorio no implicaba un mal pronóstico en estos ciclos, a diferencia de los ciclos sin antagonistas. Yu-Hung-Lin y col, no observaron diferencias en las tasas de embarazo ni en la cantidad ni calidad de ovocitos comparando a las pacientes con descenso, meseta o elevación del estradiol.⁵ De manera interesante este autor presenta una caída del estradiol en el 30.2 % de las pacientes, mucho menor que la observada en nuestra población, donde fue sólo del 8.2 %. Es probable que esta diferencia se deba a que en ese trabajo incluyó a todas las pacientes estimuladas con citrato de clomifeno en combinación con gonadotrofinas, mientras que nuestra experiencia incluye sólo pacientes estimuladas con gonadotrofinas. Otros autores como Schapiro y col,⁶ también presentaron una baja proporción de caída en los niveles de estradiol en ciclos con gonadotrofinas y antagonistas, al igual que nosotros, aunque en nuestro caso obtuvimos un tamaño muestral significativamente superior.

Los resultados de nuestra investigación demuestran que, en términos generales, la curva de estra-

diol después de la administración de antagonistas GnRh no afecta la calidad ovocitaria ni embrionaria. Sin embargo, cuando discriminamos las pacientes entre las de normal y mal pronóstico observamos que la tasa de embarazo no ve afectado su pronóstico en base al comportamiento de la curva de estradiol cuando se trata de pacientes de normal pronóstico. Por el contrario, en pacientes mayores de 39 años o con valores basales de FSH mayores de 12 mUI/ml observamos una tasa de embarazo significativamente menor cuando el valor de estradiol cae por debajo del 15% posterior a la administración de antagonistas GnRh. Esta observación no ha sido publicada hasta el momento en el resto de la literatura médica.

Por otra parte, hemos utilizado desde el principio esquemas flexibles de antagonistas GnRh. Esto significa: no comenzar la administración de éstos de manera fija en el día 6 de la estimulación, sino ante determinado tamaño de los folículos. Esta conducta nos creó otro interrogante respecto de cuál sería el tamaño más apropiado del folículo dominante para comenzar con los antagonistas de manera tal de lograr un equilibrio entre el menor uso de éstos -por una cuestión de costo para la paciente y también evitar la caída de estradiol- y el riesgo de una posible ovulación. Nuestra experiencia mostró que comenzar la administración del antagonista con folículos entre 15-16 milímetros actúa como predictor positivo, siendo la tasa de embarazo un 45% superior en comparación a cuando se inicia con tamaños foliculares menores o mayores.

Finalmente, un tercer interrogante se planteó en cuanto a cómo se comporta la curva de estradiol respecto de los diferentes tamaños foliculares con los que se inicia la administración de antagonistas. ¿Es más probable que descienda con un tamaño folicular mayor? En este punto nuestros resultados tampoco mostraron diferencias significativas respecto a los diferentes tamaños foliculares, aunque se observa una tendencia a mayor caída del estradiol cuando se inicia la administración de antagonistas con tamaños foliculares mayores, quizá debiéndose confirmar esto cuando logremos un mayor tamaño muestral.

En síntesis, podemos concluir que:

- Comenzar la administración del antagonista con folículos entre 15-16 milímetros actúa co-

mo predictor positivo, siendo las tasas de embarazo un 45% superiores en comparación a cuando se inicia con tamaños foliculares menores o mayores.

- El patrón de la curva de estradiol después de la administración de antagonistas GnRh no afecta la calidad ovocitaria ni embrionaria.
- El patrón de la curva de estradiol después de la administración de antagonistas GnRh no afecta la tasa de embarazo **en pacientes de buen pronóstico**.
- Un descenso mayor al 15% en la curva de estradiol **en pacientes de mal pronóstico** empeora significativamente las chances de embarazo.
- Si bien no existe una interacción estadísticamente significativa, se observa una tendencia a mayor caída del estradiol cuando se inicia la administración de antagonistas con tamaños foliculares mayores.

Referencias

1. Al-Inany H, Aboulghar M. GnRH antagonist in assisted reproduction: a Cochrane review. Hum Reprod 2002;12:874-885.
2. The European Orgalutran Study Group. Treatment with the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone is effective, safe and convenient results of a controlled, randomized, multicentre trial. Hum Reprod 2000;14:1490-1498.
3. The European Middle East Orgalutran Study Group. Comparable clinical outcome using the GnRH agonist ganirelix or a long protocol of the GnRH agonist triptorelix for the prevention of premature LH surges in women undergoing ovarian stimulation. Hum Reprod 2001;16:644-651.
4. Lindheim S, Morales A. GnRh Antagonists followed by a decline in serum estradiol results in adverse outcome in donor oocyte cycles. Hum Reprod 2003;18:2048-2051.
5. Yu-Hung Lin, Kok-Min Seow, Heng-Ju Chen, Lee-Wen Huang, Jiann-Loung Hwang, Chi-Ruey Tzeng. Impact of estradiol patterns in clomiphene citrate/human menopausal gonadotropin/cetrorelix protocol. Gynecol Endocrinol 2007;23:45-49.
6. Shapiro D, Mitchell-Leef D, Carter M, Nagy Z. Ganirelix acetate use in normal and poor-prognosis patients and the impact of estradiol patterns. Fertil Steril 2005; 83:666-670.

Ciudad de Buenos Aires

Centro de Reproducción Hospital Italiano



Diagnóstico y tratamiento
de la pareja estéril.
Endoscopia en reproducción.
Fertilización asistida de alta y
baja complejidad.
Aborto habitual.

Jefe de Servicio: Dr. Roberto Testa
Jefe de Sección Reproducción: Dr. Sebastián Gogorza

Gascón 450 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Tel. Fax: (054) 4958-4546
gineco@hospitalitaliano.org.ar