

18. Aurrekoetxea I, Ruiz-Sanz JI, Ruiz del Agua A, Navarro R, Hernández ML, Matorras R, Prieto B, Ruiz-Larrea MB. Serum oxidizability and antioxidant status in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2010; 94:1279-86.

19. Tatone C, Amicarelli F, Carbone C, Monteleone P, Caserta D, Marci R, Artini PG, Piomboni P, Focarelli R. Cellular and molecular aspects of ovarian follicle ageing. *Hum Reprod Update* 2008; 14:131-142.

20. Carbone M, Tatone C, Delle Monache S, Marci R, Caserta D, Colonna R, Amicarelli F. Antioxidant enzymatic defenses in human follicular fluid: characterization and age-dependent changes. *Mol Hum Reprod* 2003; 11:639-643.

21. Vega M, Castillo T, Retamales I, Las Heras J, Devoto L, Videla LA. Steroidogenic capacity and oxidative stress-related parameters in human cell regression. *Free Rad Biol Med* 1994; 17:493-499.

Trabajo original

Uso de anticonceptivos orales (ACO) como pretratamiento en protocolos de estímulo con antagonistas GnRH: estudio prospectivo aleatorizado

Oral contraceptive pretreatment (OCP) achieves better pregnancy rates in IVF (in vitro fertilization) antagonists GnRH flexible protocols: a prospective randomized study

Dres. Luciana Porrati, Martín Vilela, María Inés Viglierchio, Alberto Valcarcel, Eduardo Lombardi †, Guillermo Marconi

Instituto de Ginecología y Fertilidad (IFER), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

E-mail: ifer@ifer.com.ar; lucianaporatti@botmail.com

Resumen

Objetivo: comparar resultados de FIV (fertilización in vitro) con pretratamiento con ACO y sin él.

Diseño: estudio prospectivo, aleatorizado.

Metodología: 150 pacientes con indicación de FIV.

Inclusión: Mujeres <39 años, 1º FIV, FSH <12 mUI/ml.

Exclusión: SOP (síndrome de ovario poliquístico), cirugía ovárica o TESE (biopsia testicular).

Grupo A (N=75): pretratamiento con 0,02 mg de etinilestradiol y 0,1 mg de levonorgestrel durante 21 días en ciclo previo. Estimulación: FSH recombinante 200 UI/día desde el día 2-3 del ciclo.

Grupo B (N=75): igual esquema, sin pretratamiento.

Ambos grupos: antagonistas de GnRH (cetorelix 0,25 mg subcutáneo, protocolo flexible), comenzando con folículo de 14 mm, continuando diariamente hasta día de hCG (250 µg).

Análisis estadístico: test de χ^2 , t-test.

Resultados: se asignaron 75 pacientes a cada grupo. Se cancelaron 7 ciclos (4 grupo A y 3 grupo B). No se observó diferencia significativa en dosis de gonadotropinas, Nº de días de estímulo, ovocitos captados, tasa de fertilización, Nº de embriones, tasa de embriones de buena calidad, ni tasa de implantación.

La tasa de embarazo fue significativamente mayor en el grupo A.

Conclusión: el tratamiento previo con ACO en ciclos de estimulación con antagonistas de GnRH no afecta el número ni la calidad de los ovocitos. En nuestra experiencia, aumentó significativamente la tasa de embarazo.

Permite, además, programar el ciclo sin interferir con la respuesta ovárica. Constituye una herramienta valiosa en este tipo de protocolos de estimulación ovárica.

Palabras clave: antagonistas GnRH, FIV, estimulación ovárica, anticonceptivos en ciclo previo.

Abstract

Objective: To compare IVF performance in antagonist GnRH cycles with and without oral contraceptive pre-treatment.

Design: Prospective, randomized, controlled study.

Material and Methods

150 patients with IVF indication.

Inclusion criteria: Age ≤ 39 , first IVF attempt, FSH ≤ 12 mIU/ml. **Exclusion criteria:** PC (polycystic ovarian syndrome), ovarian surgery and TESE (testicular biopsy).

Group A (N=75): April® (0.02 mg etinilestradiol – 0.1 mg levonorgestrel) for 21 days in the preceding cycle. Follicular development was induced rFSH of 200 IU/day from cycle day 2-3.

Group B (N=75): Same stimulation protocol, non OCP pre-treatment.

Both groups received GnRH antagonist (Cetrorelix 0.25 mg) in a flexible protocol starting when leading follicle reached 14 mm. Continuing daily until day of hCG administration (250 µg).

Statistical analysis: χ^2 tests, t-test.

Results

75 patients were assigned to each group. 7 patients were cancelled (4 patients in group A and 3 patients in group B). There were no difference between total gonadotrophin and stimulation days between both groups, oocytes retrieved, fertilization rate, total number of embryos achieved, and good embryo quality rate. Clinical pregnancy rate was significantly higher in OC (group A). Implantation rate did not reached statistical difference between groups.

Conclusion

Contraceptive pre-treatment facilitates cycle scheduling for IVF and does not affect ovarian response. Moreover, though the number and quality of oocytes and embryos have no significant difference, in good responder patients oral contraceptive pretreatment seems to have a beneficial effect in clinical pregnancy rate. The present study suggests that oral contraceptive pretreatment achieves better pregnancy rates in IVF antagonists GnRH flexible protocols.

Key words: GnRH Antagonists, IVF, ovarian-stimulation, OC pretreatment.

Introducción

Los anticonceptivos orales (ACO) pueden utilizarse en procedimientos de FIV como pretratamiento para facilitar su programación, de acuerdo con las posibilidades tanto de médicos como de pacientes. Sin embargo, su efecto sobre el resultado de dichos ciclos es controvertido^{1,2}.

Por otra parte, la utilización de antagonistas en protocolos de estímulos de fertilización asistida presenta un gran número de ventajas, por ejemplo³:

- Supresión hipofisaria inmediata y eficaz.
- Posibilidad de evaluar el perfil basal del ciclo de tratamiento.
- No existe riesgo de iniciar el estímulo ante un embarazo inadvertido.
- Menor tasa de cancelación por riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (SSHO).
- Menor tasa de SSHO severo.
- Índices de escapes de LH similares a estímulos de largo fase lútea.
- Reducción significativa de la duración del tratamiento.
- Menor dosis total de gonadotrofinas.
- Procedimientos menos costosos.
- Menos efectos colaterales.

Es por esto que realizamos un estudio prospectivo, aleatorizado, para comparar los resultados en ciclos de FIV en protocolos de estímulo con antagonistas de GnRH, con pretratamiento con ACO y sin él.

Materiales y métodos

Se seleccionaron en forma aleatoria 150 pacientes con indicación de FIV.

Criterios de inclusión: <39 años, FIV primer intento, FSH <12 mUI/ml.

Se excluyeron las pacientes con SOP, cirugía ovárica previa o realización de TESE.

Se dividió a las pacientes en dos grupos:

- Grupo A (N=75):
 1. Tratamiento con 0,02 mg de etinilestradiol y 0,1 mg de levonorgestrel durante un lapso variable entre 18 y 24 días en el ciclo previo.
 2. FSH recombinante (rFSH) 225 UI/día desde el día 2-3 del ciclo.
 3. Antagonistas de GnRH (cetrorelix 0,25 mg subcutáneo, protocolo flexible), comenzando con folículo de 14 mm, continuando diariamente hasta el día de la aplicación de hCG.
 4. hCG 10.000 UI con 2 o más folículos de 18 mm.
- Grupo B (N=75): igual esquema de estímulo, sin pretratamiento.

El objetivo primario del trabajo fue evaluar la tasa de embarazo en ambos grupos y como objetivos secundarios, se evaluaron días de estímulo, dosis de gonadotrofinas, número de ovocitos MII, tasa de fertilización, embriones de buena calidad y tasa de implantación.

El análisis estadístico se efectuó mediante test de χ^2 para los datos categóricos y t-test para datos paramétricos.

Resultados

Se asignaron 75 pacientes a cada grupo. Se cancelaron 7 ciclos (4 grupo A y 3 grupo B).

No se observó diferencia significativa en la dosis de gonadotrofinas utilizadas ni en el número de días de estímulo entre ambos grupos (Tabla I).

El número de ovocitos captados, el número de ovocitos maduros, la tasa de fertilización, el número de embriones totales y de buena calidad, no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos (Tabla II).

La tasa de implantación fue similar en ambos grupos (Tabla III).

La tasa de embarazo fue significativamente mayor en el grupo A (Tabla III).

DATOS	CON ACO	SIN ACO	P	DIFERENCIA
N	71	72		
N° DÍAS	10,3 +/- 1,7	10,3 +/- 1,4	1	NS
UI GONADOTROFINAS	2360 +/- 748	2233 +/- 499	0,27	NS

Tabla I

DATOS	CON ACO	SIN ACO	P	DIFERENCIA
OVOCITOS TOTALES	10,1 +/- 6	11,9 +/- 7,7	0,15	NS
N° MII	7,4 +/- 4,7	9,1 +/- 5,9	0,059	NS
TOTAL EMBRIONES	5,2 +/- 3,6	6,2 +/- 3,9	0,14	NS
% FERTILIZACIÓN	72,3	76,6	0,73	NS
% CLASE III-IV	48,8	64,9	0,1	NS

Tabla II

DATOS	CON ACO	SIN ACO	P	DIFERENCIA
EMBRIONES TRANSFERIDOS	2,5 +/- 1	2,5 +/- 0,9	1	NS
TASA EMBARAZO CLÍNICO	56,3 (40)	37,5 (27)	0,047	S
TASA DE IMPLANTACIÓN	20,7	15,8	0,63	NS

Tabla III

Discusión

En nuestro Instituto, hace ya muchos años, el esquema de inducción con antagonistas en ciclos de FIV es uno de los más utilizados. Son muchos los beneficios:

- Regímenes menos invasivos.
- Tratamiento programado y corto.
- Pocos estudios.
- Pocas consultas.
- Menos inyecciones.
- Mínimos síntomas.
- Mayor comodidad.
- Menor costo.

Finalmente, esto permite que el tratamiento sea costo-efectivo, realizando un ciclo más *patient-friendly*^{4,5}.

La utilización de ACO en el ciclo previo se suma a los beneficios de los antagonistas de GnRH, ya que permite programar el ciclo de manera efectiva para el médico y la paciente, sin afectar su resultado⁶.

Conclusión

El tratamiento previo con ACO en ciclos de estimulación con antagonistas de GnRH no afecta el número, la calidad ovocitaria, ni la tasa de embarazo. Incluso, en nuestra experiencia, esta última aumentó.

Permite, además, programar el ciclo sin interferir con la respuesta ovárica; es por esto que consideramos que constituye una herramienta valiosa en este tipo de protocolos de estimulación ovárica.

Referencias

1. Biljan MM, Mahutte NG, Dean N, Hemmings R, Bissonnette F, Tan SL. Pretreatment with an oral contraceptive is effective in reducing the incidence of functional ovarian cyst formation during pituitary suppression by gonadotropin-releasing hormone analogues. *J Assist Reprod Genet* 1998; 15(10):599-604.
2. Barmat LI, Chantilis SJ, Hurst BS, Dickey RP. A randomized prospective trial comparing gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist/recombinant follicle-stimulating hormone (rFSH) versus GnRH-agonist/rFSH in women pretreated with oral contraceptives before in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2005; 83(2):321-330.
3. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception: a Cochrane review. *Reprod Biomed Online* 2007; 14(5):640-649.
4. Flisser E, Scott RT, Copperman AB. Patient-friendly IVF: how should it be defined? *Fertil Steril* 2007; 88(3):547-549.
5. Londra L, Inza R, Lombardi E y cols. GnRh antagonist versus GnRh agonist in good prognosis IVF patients. En: Abstracts of the 19th Annual Meeting of the ESHRE, Madrid, Spain, June 2003. *Human Reproduction* 2003; 18(suppl. 1):330.
6. Rombauts L, Healy D, Norman RJ. A comparative randomized trial to assess the impact of oral contraceptive pretreatment on follicular growth and hormone profiles in GnRH antagonist-treated patients; Orgalutran Scheduling Study Group. *Hum Reprod* 2006; 21(1):95-103.