

Acta Médica

Grupo Ángeles

Volumen **1**
Volume

Número **4**
Number




Octubre-Diciembre **2003**
October-December

Artículo:




Estudio comparativo de la utilidad de la gonadotropina coriónica recombinante vs urinaria en un programa de reproducción asistida

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Grupo Ángeles Servicios de Salud

**Otras secciones de
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



Medigraphic.com



Estudio comparativo de la utilidad de la gonadotropina coriónica recombinante vs urinaria en un programa de reproducción asistida

Julián Ruiz Anguas,* Alberto Kably Ambe,* Esperanza Carballo Mondragón,*
Carlos Quesnel García-Benítez,* Samuel Karchmer Krivitsky*

Resumen

Introducción: Las tendencias actuales en los esquemas terapéuticos para la estimulación ovárica e inducción de la ovulación recomiendan el uso de medicamentos recombinantes. Durante más de 25 años la gonadotropina coriónica humana (hCG) ha sido utilizada como un análogo para reproducir el pico de hormona luteinizante (LH) e inducir la maduración folicular final y por lo tanto la ovulación en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida.

Objetivo: Comparar eficacia y eficiencia de la hCG recombinante contra la hCG urinaria, en función de inducir la maduración final del ovocito, tasas de captura, fertilización, segmentación y embarazo.

Material y métodos: Estudio retrospectivo con 197 pacientes que ingresaron a fertilización *in vitro* en los que se aplicó hCG urinaria o recombinante. Las variables estudiadas fueron: tasas de captura, fertilización, segmentación y embarazo, así como calidad y madurez ovocitarias. Análisis estadístico a través de prueba t de Student y U de Mann-Whitney.

Resultados: Se compararon grupos: 1) hCG recombinante (72 pacientes) y 2) hCG urinaria (125 pacientes), el grupo dos presentó una mayor cantidad de ovocitos capturados (10.68 vs 12.82 ovocitos $p < 0.05$), en calidad y madurez ovocitarias no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos.

No existieron diferencias en las tasas de fertilización (55.25% vs 56.54% $p = 0.557$) ni de segmentación (80.77% vs 81.25% $p = 0.980$). Las tasas de embarazo sin diferencias entre ambos grupos (32% vs 28% $p = 0.179$).

Discusión: No hubo diferencias estadísticas entre ambos grupos, únicamente un mayor número de ovocitos capturados por paciente en el grupo con hCG urinaria, por lo que la hCG recombinante no ofrece mejores ventajas sobre la hCG urinaria.

Palabras clave: Fertilización *in vitro*, gonadotropina coriónica humana, inducción de ovulación.

Summary

Introduction: One of the objectives in stimulation programs for IVF (*In Vitro* Fertilization) is the use of recombinant drugs. During the last 25 years, the Human Chorionic Gonadotrophin (hCG) has been used as LH (Luteinizing Hormone) analogue in order to induce final follicular maturation and ovulation in assisted reproduction programs.

Objective: To compare the efficiency of urinary hCG (hCGu) vs recombinant hCG (hCGr) in inducing final follicular maturation, oocyte retrieval, fertilization, and pregnancy rates.

Material and methods: We include 197 patients in a retrospective study that have undergone IVF and used hCGu or hCGr. The analyzed variables were: oocyte quality and maturity, fertilization, pregnancy and oocyte retrieval rates. The statistical analysis was performed through "t" Student, and Mann-Whitney "U".

Results: Both groups were compared: 1) hCGr ($n = 72$) and hCGu ($n = 125$). In the second group we observed an increase in the number of retrieved oocytes (10.68 vs 12.82; $p < 0.05$). The oocyte quality and maturity was similar in both groups. No statistical difference was observed in fertilization (55.25% vs 56.54%; $p = 0.557$) or segmentation rates (80.77% vs 81.25%; $p = 0.980$). Pregnancy rates were similar in both groups (32% vs 28%, $p = 0.179$).

Discussion: There was no significant difference in the statistical analysis between groups. We only observed a better oocyte retrieval per patient in the hCGu group. Finally, we suggest that the recombinant hCG does not offer better results than the urinary hCG.

Key words: *In vitro* fertilization, human chorionic gonadotrophin, induced ovulation.

* Centro Especializado para la Atención de la Mujer. Unidad de Reproducción Asistida. Hospital Ángeles de las Lomas.

Correspondencia:

Dr. Julián Ruiz Anguas

Correo electrónico: drjruiz@prodigy.net.mx. CEPAM@infosel.com

Aceptado: 10-11-2003.

INTRODUCCIÓN

Durante la fase folicular en el ciclo menstrual, deben de presentarse una serie de eventos secuenciales que permitan lograr un número adecuado de folículos, su desarrollo y maduración final antes de la ovulación.

Los primeros signos visibles de desarrollo folicular son un incremento en el tamaño ovocitario y las células de la granulosa se transforman en células cuboidales, al mismo tiempo que comienzan a aparecer las uniones GAP que permiten el paso de nutrientes entre las células de la granulosa y el ovocito.¹

Durante la etapa de folículo preantral existe una proliferación de células de la granulosa, el ovocito aumenta de tamaño, y se desarrolla la zona pelúcida alrededor de éste, en esta etapa la hormona folículo estimulante (FSH) crea un efecto sinérgico con los estrógenos promoviendo la formación de receptores de FSH, bajo esta influencia de FSH y estrógenos, hay un incremento en la producción de líquido folicular que se acumula en el espacio intercelular en las células de la granulosa que al coalescer forman una cavidad dando origen al folículo antral.¹

En el folículo preovulatorio las células de la granulosa presentan inclusiones lipídicas, mientras que las de la teca se vuelven vacuoladas y con una gran vascularidad. El folículo preovulatorio produce niveles crecientes de estradiol especialmente durante la fase folicular tardía, lo cual induce el pico de la hormona luteinizante (LH) que a su vez condiciona a nivel ovocitario la continuación de la meiosis, y a nivel folicular la luteinización de las células de la granulosa, expansión del cúmulo, incremento acelerado del líquido folicular y la síntesis de proteínas y eicosanoides esenciales.²

La ruptura folicular se ve favorecida por un aumento en la presión intrafolicular y por cambios degenerativos en las fibras de colágena de las paredes foliculares condicionando su adelgazamiento.¹ Autores como Yoshimura y cols,³ han descrito que estos cambios son producidos a través de enzimas proteolíticas que a su vez son estimuladas por FSH, LH y progesterona.

La gonadotropina coriónica humana pertenece a un grupo de hormonas diméricas en las que se incluyen la LH, FSH y hormona estimulante de tiroides (TSH), que se caracterizan por tener una subunidad α en común, mientras que la unidad β es única para cada una de ellas y le confiere especificidad por su receptor.⁴ La subunidad α de la hCG es codificada por un gen único que se encuentra en el cromosoma 6, mientras que la subunidad β es codificada por 6 genes en el cromosoma 19.⁴

Existe una gran similitud entre la hCG y LH, por lo que ambas hormonas pueden estimular al mismo receptor. Durante más de 25 años la hCG urinaria ha sido utilizada

como un análogo para favorecer el pico de LH a mitad del ciclo e inducir maduración folicular final y por lo tanto la ovulación en mujeres que son sometidas a técnicas de reproducción asistida.⁵ Sin embargo, las preparaciones urinarias se han asociado a ciertas desventajas, como son poca pureza, lo que la restringe a la vía intramuscular en su administración, y una gran variabilidad entre los diferentes lotes, que pueden influir sobre los resultados clínicos.⁴

La gonadotropina coriónica alfa (Ovidrel® Serono Lab) es una hormona recombinante obtenida a través de ingeniería genética logrando la codificación de las subunidades α y β de la hCG a partir de la transfección de genes en el ovario de hámster chino.⁴

La pureza de este producto facilita su cuantificación, disminuyendo la variabilidad entre lotes, y permite la aplicación subcutánea, la hCG recombinante (hCG r) ha demostrado estimular la fase lútea e inducir la maduración folicular final en mujeres que son sometidas a programas de reproducción asistida.^{5,6}

Autores como Chang y cols⁴ al comparar la gonadotropina coriónica humana recombinante a dosis de 250 μ g y 500 μ g contra gonadotropina coriónica humana urinaria (hCG u) 10,000 UI, no observaron diferencias en cuanto a número de ovocitos capturados, número de ovocitos fertilizados, y tasa de segmentación entre ambos grupos.

El trabajo del grupo de estudio internacional de la gonadotropina coriónica humana recombinante compara los resultados en función de embarazo, niveles de progesterona, efectos adversos e incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica en 198 mujeres, observando que no existía diferencia entre el grupo que utilizó hCG urinaria y el grupo de hCG recombinante, con la excepción que en este último la tolerabilidad al medicamento fue mejor.⁵

El objetivo del presente estudio es comparar la eficacia y eficiencia de la hCG recombinante contra la hCG urinaria, en función de inducir la maduración final del ovocito, así como la calidad y capacidad fertilizante ovocitarias y la tasa de embarazo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron de manera retrospectiva los expedientes de las pacientes que ingresaron al programa de FIVTE-ICSI en la Clínica de Reproducción Asistida del Centro Especializado para la Atención de la Mujer en un periodo comprendido entre enero 2001 a diciembre 2002, incluyendo 197 pacientes, la edad promedio de las pacientes fue de 34.87 ± 4.68 años.

Los criterios de exclusión fueron: 1) Pacientes que iniciaron ciclos de estimulación, pero que no se aplicaron hCG. 2) Pacientes que iniciaron ciclo, pero se cancelaron antes de la aplicación de hCG.

Las pacientes fueron estimuladas con FSH recombinante (Gonal F® Lab Serono), utilizando el protocolo largo de fase lútea, o protocolo corto iniciando el día 21 del ciclo previo con acetato de leuprolide 0.5 mg/día. (Lucrin Kitt® Lab. Abott), o con esquema multidosis de antagonistas de GnRH Cetrorelix (Cetrotide® Lab. Serono).

Los criterios para la administración de hCG (Profasi® 10,000 UI u Ovidrel® 250 µg Lab Serono) fueron al observar 2 o más folículos mayores de 18 mm y al menos 1 folículo de 17 mm, la captura ovular se realizó 36 h posterior a la aplicación de la hCG.

Los ovocitos aspirados fueron colocados en medio P1 suplementado con 10% de Synthetical serum substitute (SSS® Irvine Scientific) durante un periodo de 4-6 h, a 37°C y 5% de CO₂ con una humedad del 99%, posteriormente se llevó a cabo la inseminación y se mantuvieron en incubación a 37°C con 5% de CO₂ y humedad al 99%. La calidad ovocitaria fue valorada basándose en el cuerpo polar, espacio perivitelino e inclusiones citoplasmáticas⁸ determinándose 4 categorías: Grado 4, óvulos que presentaron cuerpo polar y espacio perivitelino normales; Grado 3, cuerpo polar fragmentado con espacio perivitelino normal; Grado 2, cuerpo polar normal, pero espacio perivitelino alargado; Grado 1, óvulos con alteraciones tanto en el espacio perivitelino como en el cuerpo polar. La madurez ovocitaria se catalogó en base al estadio de la meiosis en que se obtuvieron: Profase, metafase I, metafase II.

La fertilización se corroboró entre 15 y 17 h post inseminación, verificando la presencia de 2 pronúcleos. La segmentación se verificó a las 48 y 72 h.

La calidad embrionaria se basó en el porcentaje de fragmentos observados, simetría y número de blastómeras estableciendo 4 grupos: Grado 1, embrión con blastómeras simétricas y pares, sin la presencia de fragmentos, Grado 2, embrión con blastómeras asimétricas o impares y con frag-

mentos que ocupan menos del 10% del volumen embrionario, Grado 3, embrión con blastómeras asimétricas o impares con un 10-50% de fragmentos, y Grado 4, embrión con más del 50% de su volumen con fragmentos.⁸

La transferencia embrionaria se realizó en el día 3 post-captura bajo guía ultrasonográfica, previo aseo cervical con Human Tubal Fluid (HTF). El soporte de fase lútea se llevó a cabo con progesterona IM (Cuerpo Lúteo F® Lab Astra) 100 mg IM cada 12 h realizándose determinación de hCG 14 días post-transferencia.

El análisis estadístico se realizó a través la prueba de t de Student y U de Mann-Whitney para comparar las medias de los valores, observando que un valor de $p < 0.05$ fue considerado como estadísticamente significativo, utilizando el programa estadístico (SPSS® Microsoft Co.)

RESULTADOS

En cuanto al diagnóstico de la infertilidad y los protocolos utilizados para la estimulación ovárica se muestran en las figuras 1 y 2. La tasa de embarazo por transferencia en toda la población fue del 29.4%. Las pacientes fueron divididas en dos grupos de acuerdo al tipo de hCG que se utilizó para inducir la maduración ovocitaria final: 1) hCG recombinante (72 pacientes) 2) hCG urinaria (125 pacientes).

Al realizar el análisis estadístico entre ambos grupos se observó que la edad fue similar (Figura 3), mientras que los niveles de FSH y LH basales eran estadísticamente mayores en las pacientes que utilizaron hCG recombinante (7.9 mUI/mL y 5.6 mUI/mL vs 6.3 mUI/mL y 4.6 mUI/mL respectivamente), y los niveles de estradiol basal y preovulatorio fueron mayores en las pacientes con hCG humana, este último sin diferencia significativa (Cuadro I).

Cuadro I. Características hormonales de las pacientes antes de aplicación de hGC.			
	hGC recombinante	hGC urinaria	P
FSH basal (UI/L)	7.9	6.32	0.001
LH basal (UI/L)	5.6	4.63	0.010
Estradiol basal (pg/mL)	55.74	56.44	0.048
Estradiol preovulatorio (pg/mL)	3926.21	4284.06	0.783*

* Sin diferencia estadística

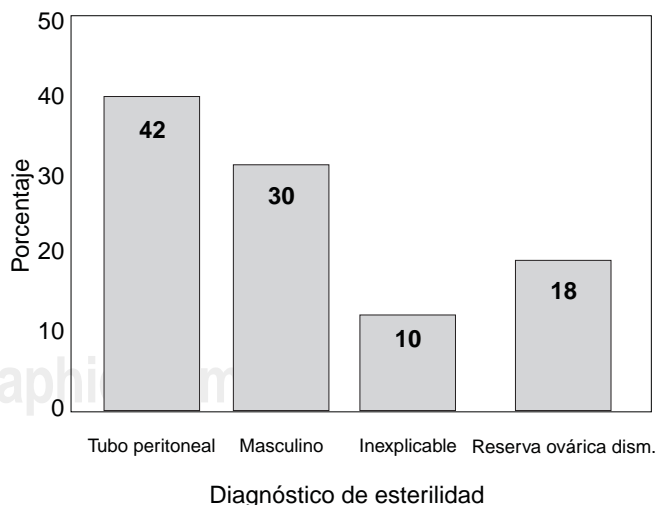
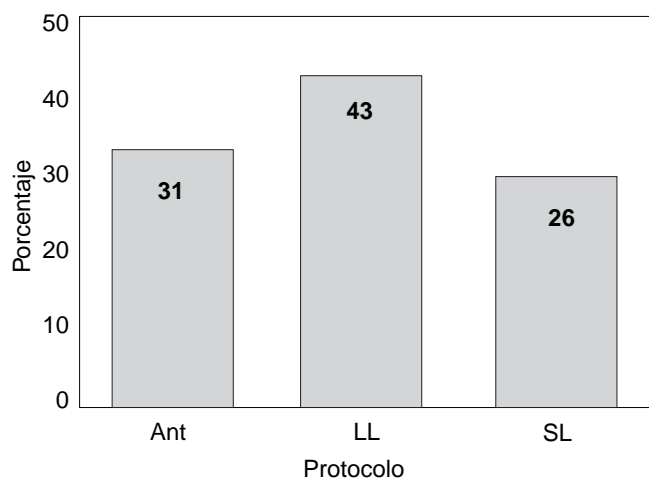


Figura 1. Diagnóstico de esterilidad.



Ant - Antagonistas
LL - Protocolo largo fase lútea
SL - Protocolo corto

Figura 2. Protocolo de estimulación.

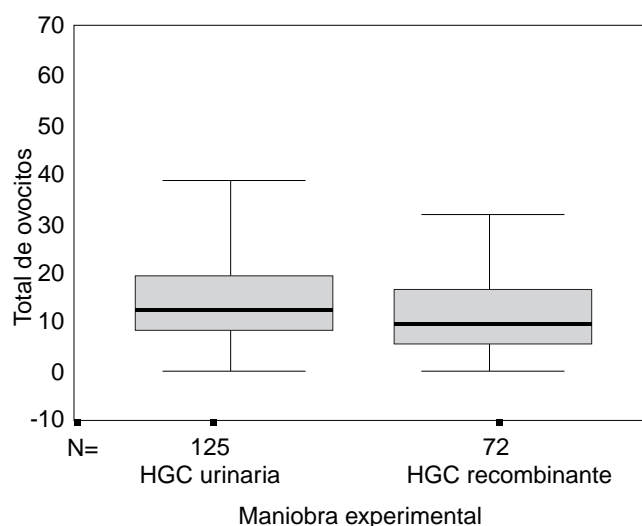


Figura 4. Ovocitos totales obtenidos (hCG recombinante vs hCG urinaria).

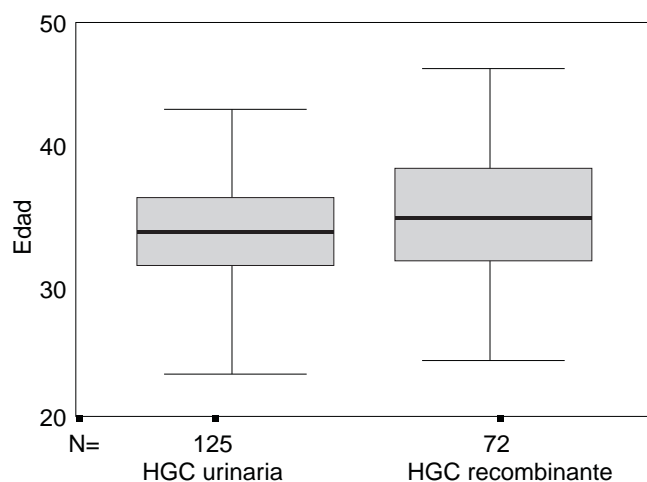


Figura 3. Edad de pacientes (hCG recombinante vs hCG urinaria).

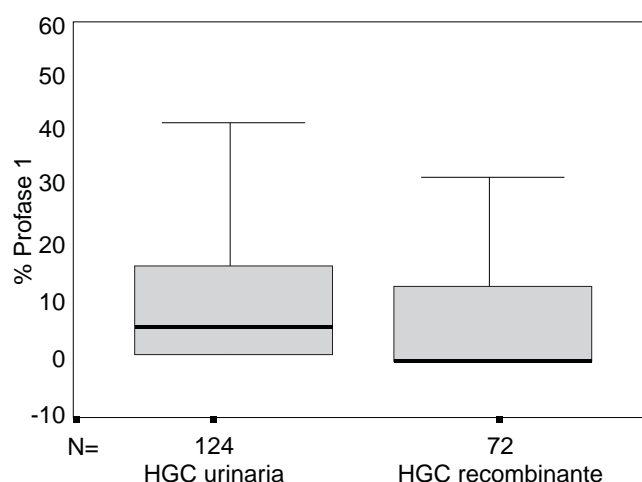


Figura 5. Ovocitos en etapa de profase I.

Al comparar ambos grupos se observó un mayor número de ovocitos capturados en el grupo que utilizó hCG urinaria (12.82 vs 10.68) con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) (Figura 4).

En relación a la madurez de los ovocitos inmediatamente después de su captura e incubación se observó que no existieron diferencias significativas entre ambos grupos, al comparar el porcentaje de ovocitos en Profase, Metafase I y Metafase II, al igual que el porcentaje de ovocitos degenerados fue similar en ambos grupos (Figuras 5 a 8).

Una vez clasificados los ovocitos en función de su madurez, se procedió a valorar la calidad ovocitaria, observando que morfológicamente presentaban una calidad similar en las pacientes que se usó hCG recombinante y urinaria (1.76 vs 1.54) (Figura 9). Posterior a la inseminación de los ovocitos se valoró la tasa de fertilización entre 15 y 17 h, siendo ésta del 55.25% para los ovocitos de pacientes que utilizaron hCG recombinante, y del 56.54% para las pacientes con hCG urinaria, no observando diferencias significativas ($p = 0.557$) (Figura 10), e igualmente la tasa de segmentación fue valorada a las 48 y 72 h, sien-

do ésta de 80.77% y de 81.25% para recombinante y urinaria respectivamente, sin observar diferencias significativas ($p = 0.980$) (Figura 11).

Finalmente al analizar las tasas de embarazo en función del tipo de hCG utilizada, se observó una tasa del 32% en la hCG recombinante en relación a 28% con hCG urinaria, pero estadísticamente sin diferencia ($p = 0.179$) (Figura 12). El número de embriones transferidos al igual que el día de transferencia fue similar en ambos grupos (Figura 13).

DISCUSIÓN

Una de las tendencias actuales en los esquemas terapéuticos para la estimulación ovárica e inducción de ovula-

ción es el uso de medicamentos recombinantes obtenidos a través de ingeniería genética, ya que la pureza de éstos es notablemente mayor en relación a los obtenidos a través de orina de mujeres menopáusicas, ofreciendo una menor o nula variación entre lotes, y una mejor y más homogénea respuesta.

Dentro de los medicamentos que se utilizan cotidianamente en los centros de reproducción asistida es la hCG, la hCG tiene un valor preponderante para simular el pico de LH e inducir la madurez final de los ovocitos.

Estudios recientes han reportado mejores tasas de fertilización y de segmentación con el uso de hCG recombinante a dosis de 500 μg ,⁴ mientras que algunos otros reportan que

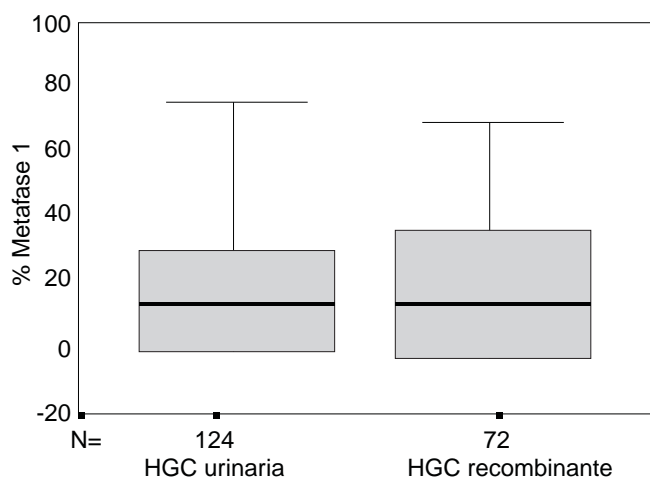


Figura 6. Ovocitos en etapa de metafase I.

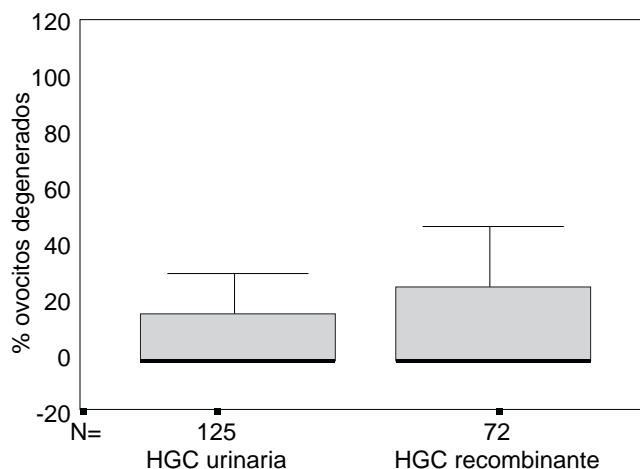


Figura 8. Porcentaje de ovocitos degenerados al momento de la captura.

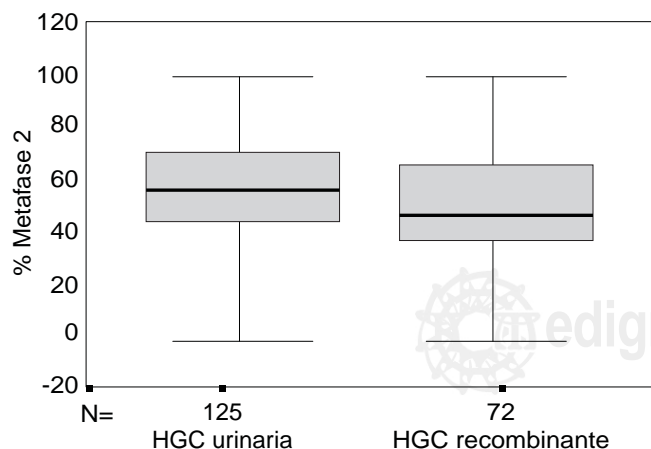


Figura 7. Ovocitos en etapa de metafase II.

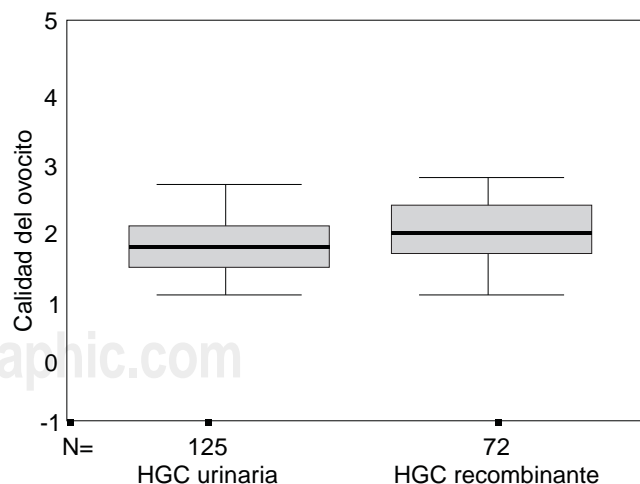


Figura 9. Calidad ovocitaria.

no hay diferencias en cuanto al uso de hCG recombinante o urinaria.^{5,6}

En México recientemente la hCG recombinante ha sido introducida al mercado para su uso como sustituto de la hCG urinaria que tradicionalmente se ha utilizado, por lo que en el presente estudio se decidió comparar su utilidad.

El grupo de pacientes estudiadas no presentaron diferencias significativas en cuanto a edad, sin embargo los niveles de LH y FSH basales fueron mayores en las pacientes que utilizaron hCG recombinante, pero estos valores no fueron lo suficientemente elevados como para sospechar una falla ovárica prematura o influir sobre la

respuesta ovárica durante el ciclo de hiperestimulación con FSH recombinante.

Sin embargo, la cantidad de ovocitos capturados fue estadísticamente mayor en las pacientes que utilizaron hCG urinaria (12.82 vs 10.68) estos datos coinciden con lo reportado por el estudio de Lois⁹ en el que también observó una tasa menor de captura ovocitaria en pacientes que utilizaron hCG recombinante (13.2 vs 11.9).

Al analizar la calidad y madurez de los ovocitos capturados no se observaron diferencias significativas entre uno y otro grupo, datos que coinciden ampliamente con los

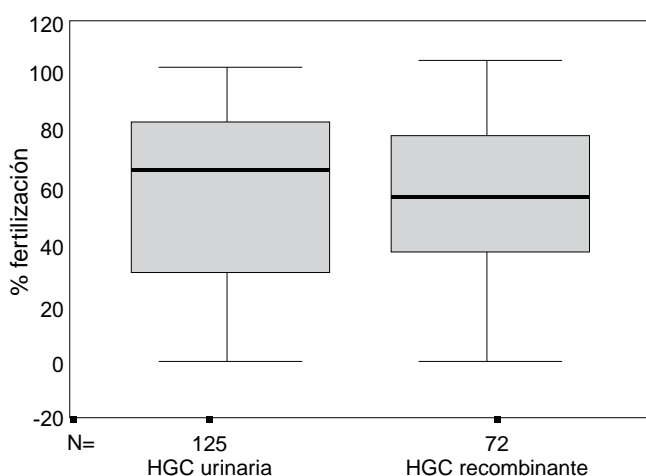


Figura 10. Tasa de fertilización (hCG recombinante vs hCG urinaria).

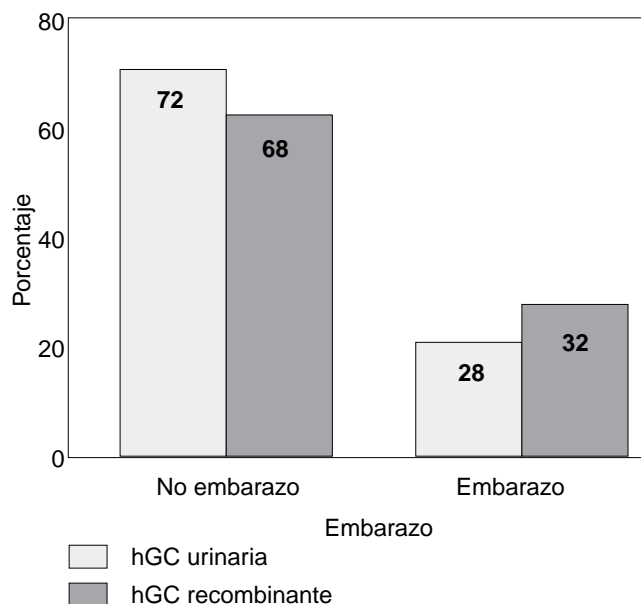


Figura 12. Tasa de embarazo.

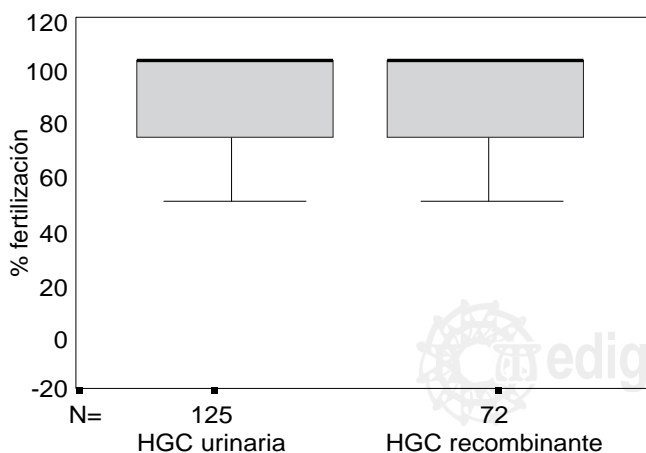


Figura 11. Tasa de segmentación (hCG recombinante vs hCG urinaria).

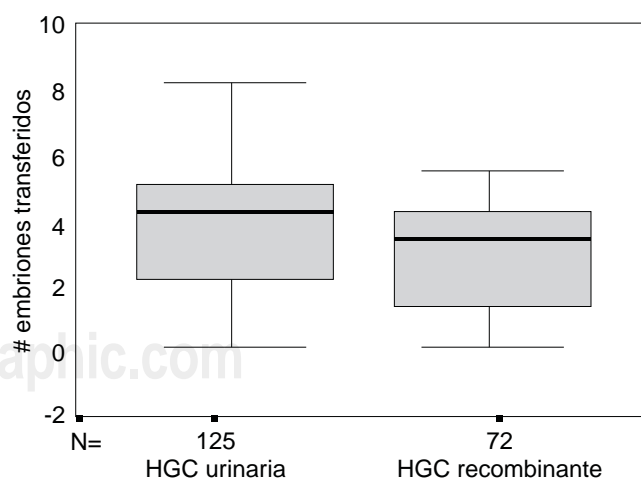


Figura 13. Número de embriones transferidos.

resultados obtenidos en otros estudios reportados en la literatura.^{4,5}

También se compararon las tasas de fertilización, segmentación y embarazo sin encontrar diferencias estadísticas entre los grupos, coincidiendo con reportes en la literatura.^{5,6} Sin embargo, existen autores como Mathew¹⁰ que reporta mayores tasas de captura, ovocitos en Metafase II y tasas de embarazo al utilizar hCG urinaria.

Con base en los resultados obtenidos en el presente estudio se concluye que el uso de hCG recombinante a dosis de 250 µg no ofrece mayores ventajas sobre la hCG urinaria (10,000 UI) en relación a las tasas de captura, fertilización, segmentación y embarazo.

REFERENCIAS

1. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Chapter 6 Regulation of the Menstrual Cycle. In: Speroff L, Glass RH, Kase NG eds. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 4th edition. Baltimore: Williams and Wilkins, 1989.
2. Rebar RW. Chap 9 The normal Menstrual cycle. In: Keye WR, Chang RJ, Rebar RW, Soules MR eds. *Infertility evaluation and treatment*. Philadelphia: Saunders Co., 1995: 85-97.
3. Yoshimura Y, Sentulli R, Aflos SJ, Fuji S. The effects of proteolytic enzymes on *in vitro* ovulation in the rabbit. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 468-73.
4. Chang P, Kenley S, Burns T, Denton G, Currie K, DeVane G, O'Dea L et al. Recombinant Human chorionic gonadotrophin (rhCG) in assisted reproductive technology: Results of a clinical trial comparing two dose of rhCG (Ovidrel®) to urinary hCG (Profasi®) for induction of final follicular maturation in *in vitro* fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2001; 76: 67-74.
5. The International Recombinant Chorionic Gonadotrophin Study Group. Induction ovulation in World Health Organization group II anovulatory women undergoing follicular stimulation with recombinant human follicle-stimulating hormone: A comparison of recombinant human chorionic gonadotrophin (rhCG) and urinary hCG. *Fertil Steril* 2001; 75: 1111-8.
6. The European Recombinant Human Chorionic Gonadotrophin study Group. Induction of final follicular maturation and early luteinization in women undergoing ovulation induction for assisted reproduction treatment- rhCG versus urinary hCG. *Hum Reprod* 2000; 15: 1446-51.
7. Driscoll GL, Tyler JP, Hangan JT, Fisher PR, Birdsall MA, Knight DC. A prospective randomized controlled doubled blind, double dummy comparison of recombinant and urinary hCG for inducing oocyte maturation and follicular luteinization in ovarian stimulation. *Hum Reprod* 2000; 15: 1305-10.
8. De Vries J. Section 5: The oocyte/Practice. In: Bras M, Lens JW, Piederiet MH, Rijnders PM, Verveld M. *IVF Lab Laboratory aspects of in vitro fertilization*. Edit. Organon, 1996:95-110.
9. Krysa LW, Thorsell LP, Iwazko M, Palmer M, Opsahl MS, Blauer KL. Metaphase II oocyte recovery using subcutaneous Ovidrel® versus subcutaneous hCG. *Fertil Steril* 2002; 78(Suppl 1): 252.
10. Retzliff MG, Jackson KV, Fox JH, Ginsburg ES, Racowsky C. Use of recombinant hCG results in reduced IVF pregnancy rates compared to non-recombinant hCG. *Fertil Steril* 2002; 78(Suppl 1): 44.

