



VNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA (Q̄ 人)  
Facultat de Medicina i Odontologia

Departamento de Medicina

Programa de Doctorado 3139 en Medicina

# Utilidad del Acetato de Medroxiprogesterona en fase folicular para la supresión hipofisaria en donantes de óvulos

**TESIS DOCTORAL**

**Presentada por:**

Paloma Gemma Badía Agustí

**Dirigida por:**

Dr. D. Juan Giles Jiménez

Dra. Dña. Pilar Alamá Faubel

Dr. D. Ernesto Bosch Aparicio

**Tutor:**

Prof. Dr. D. José A. Remohí Giménez

Valencia, Julio 2021



**Lugar de realización:**

Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI), Valencia.

**Facultad a la que está adscrita:**

Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Valencia.

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología.

**Título:**

Utilidad del Acetato de Medroxiprogesterona en fase folicular para la supresión hipofisaria en donantes de óvulos.

**Autora:**

Paloma Gemma Badía Agustí.

Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia.

**Directores:**

Dr. D. Juan Giles Jiménez.

Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI).

Dra. Dña. Pilar Alamá Faubel.

Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI).

Dr. D. Ernesto Bosch Aparicio.

Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI).

**Tutor:**

Prof. Dr. D. José Alejandro Remohí Giménez.

Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI). Universidad de Valencia.







**Dr. D. Juan Giles Jiménez**, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia. Responsable de la gestión del estudio de “Utilidad del Acetato de Medroxiprogesterona para la prevención de la luteinización precoz en donantes de óvulos” , en IVI Valencia.

**CERTIFICA:**

Que la presente memoria de investigación titulada:

**Utilidad del acetato de Medroxiprogesterona en fase folicular para la supresión hipofisaria en donantes de óvulos**

Ha sido realizada íntegramente por Paloma Gemma Badía Agustí bajo mi tutela y supervisión. Dicho trabajo está concluido y reúne todos los requisitos para su presentación y defensa como Tesis Doctoral ante un tribunal.

Y para que así conste a efectos oportunos, firmo la presente certificación en Valencia a 15 de Julio de 2021.

Fdo. Dr. D. Juan Giles Jiménez.





**Dra. Dña. Pilar Alamá Faubel** , Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia. Directora de ovodonación en IVI Valencia

**CERTIFICA:**

Que la presente memoria de investigación titulada:

**Utilidad del acetato de Medroxiprogesterona en fase folicular para la supresión hipofisaria en donantes de óvulos**

Ha sido realizada íntegramente por Paloma Gemma Badía Agustí bajo mi tutela y supervisión. Dicho trabajo está concluido y reúne todos los requisitos para su presentación y defensa como Tesis Doctoral ante un tribunal.

Y para que así conste a efectos oportunos, firmo la presente certificación en Valencia a 15 de Julio de 2021.

A handwritten signature in blue ink, consisting of a large, stylized 'P' and 'A' followed by a horizontal line extending to the right.

Fdo. Dra. Dña. Pilar Alamá Faubel





**Dr. D Ernesto Bosch Aparicio**, Doctor en Medicina y Cirugía por la universidad de Valencia. Director de IVI Valencia.

**CERTIFICA:**

Que la presente memoria de investigación titulada:

**Utilidad del acetato de Medroxiprogesterona en fase folicular para la supresión hipofisaria en donantes de óvulos**

Ha sido realizada íntegramente por Paloma Gemma Badía Agustí bajo mi tutela y supervisión. Dicho trabajo está concluido y reúne todos los requisitos para su presentación y defensa como Tesis Doctoral ante un tribunal.

Y para que así conste a efectos oportunos, firmo la presente certificación en Valencia a 15 de Julio de 2021.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Ernesto Bosch Aparicio', written in a cursive style.

Fdo. Dr. D. Ernesto Bosch Aparicio





**Prof. Dr. D. José A. Remohí Giménez**, Catedrático del Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia. Doctor en Medicina y Cirugía por la universidad de Valencia. Fundador y copresidente del Instituto Valenciano de Infertilidad.

**CERTIFICA:**

Que la presente memoria de investigación titulada:

**Utilidad del acetato de Medroxiprogesterona en fase folicular para la supresión hipofisaria en donantes de óvulos**

Ha sido realizada íntegramente por Paloma Gemma Badía Agustí bajo mi tutela y supervisión. Dicho trabajo está concluido y reúne todos los requisitos para su presentación y defensa como Tesis Doctoral ante un tribunal.

Y para que así conste a efectos oportunos, firmo la presente certificación en Valencia a 15 de Julio de 2021.

Fdo. Prof. Dr. D José A. Remohí Giménez





## *Agradecimientos*

En primer lugar quiero agradecer al Doctor D. Juan Giles Jiménez y a la Doctora Dña. Pilar Alamá Faubel por darme la posibilidad de realizar esta tesis bajo su dirección y supervisión. Agradecer su valiosa ayuda y sus contribuciones a la elaboración de esta tesis doctoral.

Así mismo agradecer al Profesor Doctor D. José Remohí Giménez y al Doctor D. Ernesto Bosch Aparicio por otorgarme el honor de realizar esta tesis doctoral en la prestigiosa institución de IVI Valencia.

Quiero también agradecer el excelente trabajo del Dr. Marcos Meseguer y de la Dra. Pilar Gámiz, y transmitirles mi admiración hacia su labor e investigaciones.

Agradecer a la Dra. Nerea Ruiz Sacedón por inculcarme la motivación a investigar y a ser una buena profesional desde el primer día de residencia.

Quiero también mostrar mi agradecimiento al Dr. Josep Sanchis Pla, por transmitirme su instinto de superación y por el apoyo que me ha dado desde el primer día.

Por último agradecer a mi familia la paciencia y comprensión que ha tenido conmigo durante estos años, pero sobre todo agradecer el cariño y la confianza que han depositado en mí desde siempre.

*En especial quiero dedicar este trabajo a mi pequeña Julie, gracias por acompañarme en este camino que has llenado de alegría y emoción y gracias por regalarme tu sonrisa infinita.*



# ÍNDICE

<b>Índice de figuras.....</b>	<b>17</b>
<b>Índice de tablas.....</b>	<b>19</b>
<b>Listado de abreviaturas, siglas y acrónimos.....</b>	<b>21</b>
<b>1.INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>25</b>
1.1 Fisiología del ciclo ovárico.....	26
1.2 Protocolos de estimulación ovárica y el papel de los análogos de la GnRH .....	31
1.2.1 Estimulación ovárica en las diferentes fases del ciclo.....	32
1.3 Vitricificación ovocitaria y embrionaria: cambios en la práctica clínica .....	36
1.4 Gestágenos.....	38
1.4.1 Generalidades.....	38
1.4.2 Mecanismo de acción .....	39
1.4.3 Clasificación de los gestágenos .....	42
1.4.4 Papel de la progesterona en la liberación hipofisaria de LH .....	45
1.4.5 Utilidad de los gestágenos para prevenir la liberación prematura del pico de LH en los ciclos de estimulación ovárica .....	49
1.4.6 Indicaciones.....	55
1.5 Donación ovocitaria.....	59
<b>2. HIPÓTESIS.....</b>	<b>65</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>67</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>71</b>
4.1 Población a estudio .....	71
4.2 Aleatorización .....	72
4.3 Protocolo de estudio .....	72
4.4 Definición de resultados .....	80
4.5 Tamaño de la muestra .....	81
4.6 Análisis estadístico .....	82
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>85</b>
5.1 Características de las donantes de ovocitos .....	86
5.2 Estimulación ovárica, desarrollo folicular y rendimiento ovocitario .....	87
5.3 Perfil hormonal en suero .....	91

5.4 Perfil hormonal en líquido folicular .....	95
5.5 Luteinización precoz .....	95
5.6 Síndrome de hiperestimulación ovárica .....	95
5.7 Eventos adversos y efectos secundarios .....	96
5.8 Características de las receptoras y resultados gestacionales.....	97
5.9 Evaluación del grado de satisfacción .....	100
5.10 Análisis de la calidad embrionaria con Time-lapse .....	102
5.11 Comparativa del coste .....	104
6. DISCUSIÓN.....	107
6.1 Número de ovocitos y ovocitos metafase II .....	107
6.2 Duración de la estimulación y consumo de gonadotropinas .....	108
6.3 Número de blastocistos y tasa de fecundación .....	108
6.4 Resultados reproductivos .....	108
6.5 Supresión hipofisaria .....	110
6.6 Valores séricos hormonales .....	113
6.7 Valores hormonales en líquido folicular .....	115
6.8 Síndrome de hiperestimulación ovárica .....	115
6.9 Grado de satisfacción de las donantes .....	116
6.10 Análisis y comparativa de los estudios más relevantes de PPOS en donantes..	117
6.11 Limitaciones del estudio .....	124
6.12 Perspectiva actual y futura .....	125
7. CONCLUSIÓN.....	129
8. BIBLIOGRAFÍA.....	133
9. ANEXO.....	14
9.1 <b>Artículo original:</b> Medroxyprogesterone acetate is a useful alternative to a gonadotropin-releasing hormone antagonist in oocyte donation: a randomized, controlled trial .....	14

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama del proceso de reclutamiento inicial y cíclico .....	26
Figura 2. El ciclo ovárico: fase folicular .....	27
Figura 3. El ciclo ovárico: fase ovulatoria.....	29
Figura 4. El ciclo ovárico: fase lútea .....	30
Figura 5. Protocolo dosis múltiple con antagonistas de la GnRH.....	32
Figura 6. Protocolo corto y protocolo largo con agonistas de la GnRH.....	32
Figura 7. Olas de crecimiento folicular .....	34
Figura 8. Clasificación de los gestágenos.....	42
Figura 9. Patrón de secreción de GnRH .....	46
Figura 10. Esquema del protocolo con gestágenos.....	56
Figura 11. Cronograma de tratamiento con anticonceptivos hormonales .....	74
Figura 12. Cronograma de tratamiento sin anticonceptivos hormonales .....	74
Figura 13. Protocolo de preparación endometrial en ciclo natural.....	79
Figura 14. Protocolo de preparación endometrial en ciclo sustituido. ....	79
Figura 15. Diagrama de flujo de participación de las donantes.....	85
Figura 16. Número de ovocitos aspirados. ....	88
Figura 17. Número de ovocitos MII .....	88
Figura 18. Tasa ovocitos metafase II .....	88
Figura 19. Recuento de folículos antrales previo a la estimulación ovárica. ....	89
Figura 20. Número total de folículos.....	90

Figura 21. Número de folículos > 13 mm .....	90
Figura 22. Volumen folicular total .....	91
Figura 23. Perfil sérico hormonal .....	92
Figura 24. Porcentaje de donantes que consideró que el tratamiento no-inyectable tiene muy alta importancia .....	100
Figura 25. Proporción de respuestas con alto grado de satisfacción para cada pregunta .....	101

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Efecto progestagénico a nivel endometrial y antigonadotrópico de varios progestágenos. ....	40
Tabla 2. Características basales de las donantes de ovocitos .....	86
Tabla 3. Toma previa de anticonceptivo .....	87
Tabla 4. Características de la estimulación ovárica en las donantes de ovocitos.....	87
Tabla 5. Valores hormonales el día de la inducción de la ovulación .....	93
Tabla 6. Valores hormonales postpunción .....	94
Tabla 7. Perfil hormonal en el líquido folicular. ....	95
Tabla 8. Características basales de las receptoras. ....	97
Tabla 9. Características del ciclo de las receptoras y resultados gestacionales de ciclos en fresco.....	98
Tabla 10. Resultados gestacionales con embriones vitrificados.....	99





## LISTADO DE ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRÓNIMOS

- AAG: Acontecimiento adverso grave
- ACO: Anticonceptivos orales
- AEMPS: Agencia española de medicamentos y productos sanitarios
- AMH: Hormona antimülleriana
- AMP: Acetato de medroxiprogesterona
- ASEBIR: Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción
- CEIm: Comité de ética de la investigación con medicamentos
- ECA: Ensayo clínico aleatorizado
- E<sub>2</sub>: Estradiol
- FIV: Fecundación in vitro
- FSH: Hormona folículo estimulante
- FSHr: Hormona folículo estimulante recombinante
- GnRH: Hormona liberadora de gonadotropina
- hCG: Gonadotropina coriónica humana
- hMG: Gonadotropina menopáusica humana o menotropina
- ICSI: Inyección intracitoplasmática de espermatozoides (“Intracitoplasm sperm injection”)
- IGF-1: Factor de crecimiento insulínico tipo 1
- IMC: Índice de masa corporal
- ITT: Análisis por intención de tratar (“intention to treat”)
- LH: Hormona luteinizante
- MCI: Masa celular interna
- P<sub>4</sub>: Progesterona
- PF: Preservación de la fertilidad
- PGT: Diagnóstico genético preimplantacional (“preimplantational genetic test”)
- PPOS: Protocolo de supresión hipofisaria con gestágenos (“progestin-primed ovarian stimulation”)
- PR: Receptor de progesterona
- PRA: Receptor A de progesterona
- PRB: Receptor B de progesterona

RNV: Recién nacido vivo

R o ®: Marca registrada

SEF: Sociedad española de fertilidad

SEM: Error estándar de la media

SHO: Síndrome de hiperestimulación ovárica

SIHRA: Sistema de Información de Reproducción Humana Asistida

SOP: Síndrome de ovarios poliquísticos

TCG: Test de compatibilidad genética

TC: Transferencia de embriones congelados

TF: Transferencia de embriones en fresco

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular

VHB: Virus de la hepatitis B

VHC: Virus de la hepatitis C

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

# Introducción

---



# 1. INTRODUCCIÓN

La fecundación in vitro (FIV) es una técnica de reproducción asistida que consiste en la fecundación del ovocito en condiciones de cultivo in vitro, previa obtención y preparación de los gametos, para posteriormente transferir los embriones a la cavidad uterina.

La fecundación in vitro surgió de la necesidad de resolver situaciones de infertilidad derivadas de problemas en las trompas de Falopio, comprobándose posteriormente el éxito de la técnica en otros casos de infertilidad, como en la endometriosis, la esterilidad de origen desconocido, el factor masculino, situaciones de fallo ovárico precoz y baja respuesta ovárica, entre otras (Calhaz-Jorge et al., 2020).

El primer nacimiento por fecundación in vitro se consiguió en 1978, gracias a las investigaciones de Patrick Steptoe y Robert Edwards. Tras décadas de investigación, el 25 de junio de 1978 en Reino unido, nació la primera “bebé probeta”, Louise Brown (Steptoe & Edwards, 1978). En España se consiguió el primer nacimiento mediante FIV el 12 de julio de 1984.

En sus inicios, la fecundación in vitro, estaba limitada a la obtención de un único ovocito obtenido de un ciclo natural y las técnicas de laboratorio eran muy limitadas (Cavagna et al., 2011; Steptoe & Edwards, 1978). Durante los años 80 se introdujeron protocolos de estimulación ovárica más eficientes, que permitieron la obtención de mayor número de ovocitos y embriones, consiguiendo por tanto un aumento en la tasa de embarazo. En esta década también se desarrollaron técnicas de criopreservación y descongelación de embriones y se realizaron con éxito los primeros ciclos de donación de ovocitos. Desde la década de los noventa los avances han sido múltiples, con la mejora de las técnicas de laboratorio, la optimización de los protocolos de estimulación ovárica, así como los protocolos de congelación de embriones, ovocitos, tejido ovárico y testicular, y la introducción de nuevas técnicas, destacando la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI “Intracitoplasm sperm injection”) y el diagnóstico genético preimplantacional (PGT) (Mendiola et al., 2005).

## 1.1 Fisiología del ciclo ovárico

En el ciclo ovárico se distinguen tres fases: la fase folicular, en la que se produce el reclutamiento y la maduración del folículo dominante, la fase de ovulación caracterizada por la liberación del óvulo y la fase lútea distinguida por la formación y mantenimiento del cuerpo lúteo. El control de la maduración folicular y de la ovulación se lleva a cabo por el eje hipotalámico- hipofisario-ovárico.

Durante la fase folicular, se llevan a cabo una serie de acciones secuenciales que conducen al folículo destinado a ovular hacia la ovulación que tiene lugar a mitad del ciclo ovárico. El reclutamiento del folículo que posteriormente ovulará, se produce durante los primeros días del ciclo en respuesta a la hormona folículo estimulante o FSH, liberada por la hipófisis en respuesta a la GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas). Previo a este reclutamiento, existe un desarrollo precoz de los folículos de inicio continuo e independiente de la influencia de las gonadotropinas, con una duración aproximada de 85 días. La cohorte de folículos en desarrollo finalmente alcanza un estadio en el que, a menos que sean reclutados por la hormona foliculoestimulante (FSH), tendrán como destino la atresia.

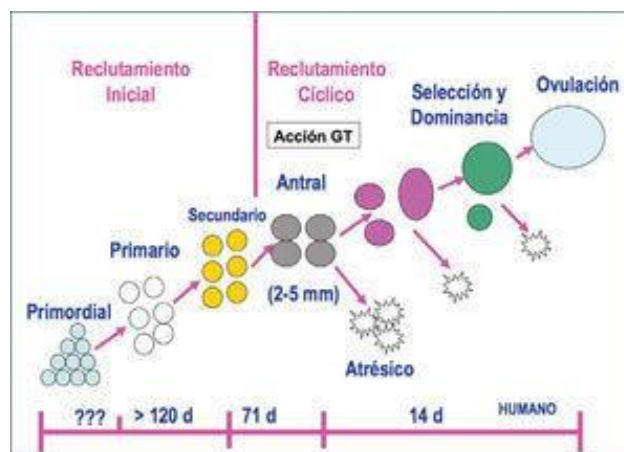


FIGURA 1. Diagrama del proceso de reclutamiento inicial y cíclico.

(David Vantman & Margarita Vega, 2010)

La selección del folículo dominante se establece entre el quinto y séptimo día de ciclo. Las células de la granulosa del folículo preantral tienen la capacidad de sintetizar tres clases de esteroides, sin embargo, se producen significativamente más estrógenos que andrógenos o progestágenos.

Las concentraciones de estradiol aumentan de manera continua y por retroalimentación negativa, ejercen una influencia cada vez mayor sobre la liberación de FSH. Mientras que los estrógenos ejercen una influencia positiva en la acción de la FSH en el folículo que madura, la relación de retroalimentación negativa con la FSH en el eje hipotalámico-hipofisario sirve para retirar el soporte gonadotropínico de los demás folículos menos desarrollados.

Al mismo tiempo que la elevación del estradiol dirige la reducción de las concentraciones de FSH, ejerce una retroalimentación positiva sobre la secreción de LH (Mcgee & Hsueh, 2000). Para que el folículo dominante sea capaz de responder al pico ovulatorio y convertirse en un cuerpo lúteo viable, las células de la granulosa deben adquirir receptores para la LH. La FSH, coordinada principalmente por los estrógenos y los péptidos autocrinos-paracrinos locales, induce el desarrollo de receptores para LH en las células de la granulosa de los grandes folículos antrales (Speroff & Fritz, 2005).

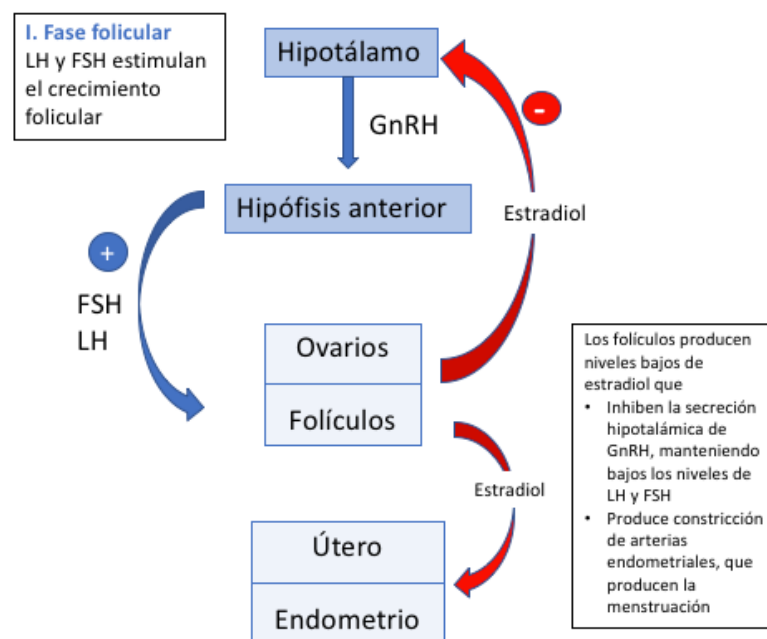


FIGURA 2. El ciclo ovárico: Fase folicular.

(*The Ovarian Cycle, the Menstrual Cycle, and Menopause . Biology for Majors II, n.d.*)

El folículo preovulatorio a medida que va madurando produce cantidades cada vez mayores de estrógenos. Durante la fase folicular tardía los estrógenos aumentan hasta alcanzar un pico aproximadamente a las 24-36h previas a la ovulación. Cuando se alcanzan las concentraciones máximas de estradiol se inicia el pico de LH. La LH, actuando a través de sus propios receptores, promueve la luteinización de la granulosa en el folículo dominante teniendo como resultado la producción de progesterona.

La elevación preovulatoria de la progesterona facilita la retroalimentación positiva de los estrógenos y puede ser necesaria para inducir el pico de FSH. Según publicaciones recientes, parece ser que la elevación de la progesterona en fase folicular tardía es la responsable de generar el pico de LH y por tanto la ovulación y que el papel de los estrógenos en la liberación del pico de LH ha sido malinterpretado (Dozortsev et al., 2020).

El crecimiento del folículo da paso a su protrusión desde la superficie de la corteza ovárica. El pico de LH inicia la continuación de la meiosis en el ovocito, la luteinización de la granulosa y la síntesis de progesterona y prostaglandinas en el seno del folículo. La progesterona potencia la actividad de enzimas proteolíticas responsables junto con las prostaglandinas, de la digestión y ruptura de la pared folicular. Con la ruptura del folículo maduro se produce la liberación del ovocito, proceso conocido como ovulación (Speroff & Fritz, 2005).



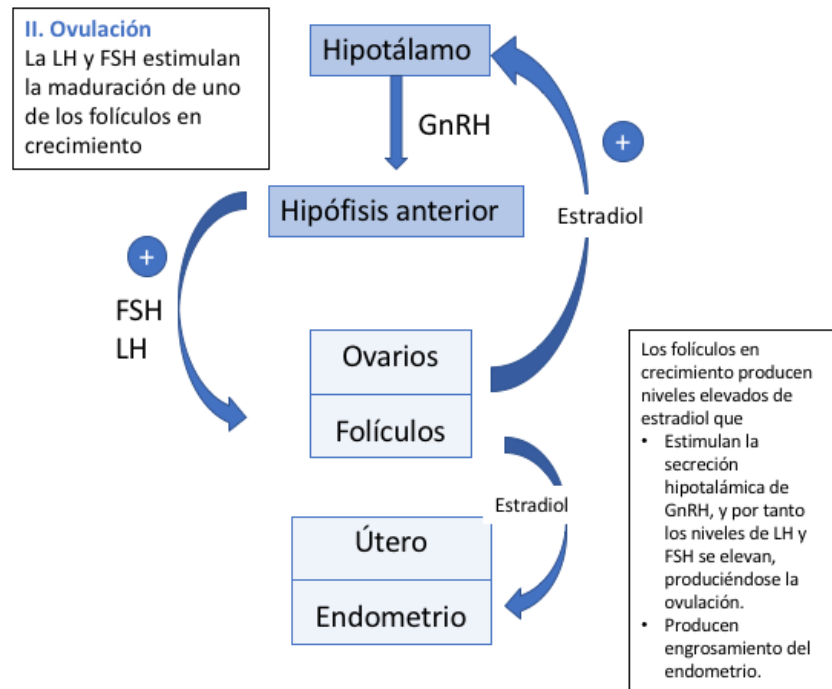


FIGURA 3. El ciclo ovárico: Fase ovulatoria.

(*The Ovarian Cycle, the Menstrual Cycle, and Menopause . Biology for Majors II, n.d.*)

Una vez liberado el ovocito, el resto del folículo que queda en el ovario es atravesado por capilares y fibroblastos de la teca. Bajo la acción de la progesterona, se produce la luteinización de las células de la granulosa y la formación del cuerpo lúteo, dando comienzo a la fase lútea.

En esta fase las concentraciones de progesterona normalmente aumentan de manera pronunciada tras la ovulación, alcanzando el pico máximo 8 días tras el pico de LH. La progesterona, el estradiol y la Inhibina A actúan de manera central para suprimir las gonadotropinas y el nuevo crecimiento folicular.

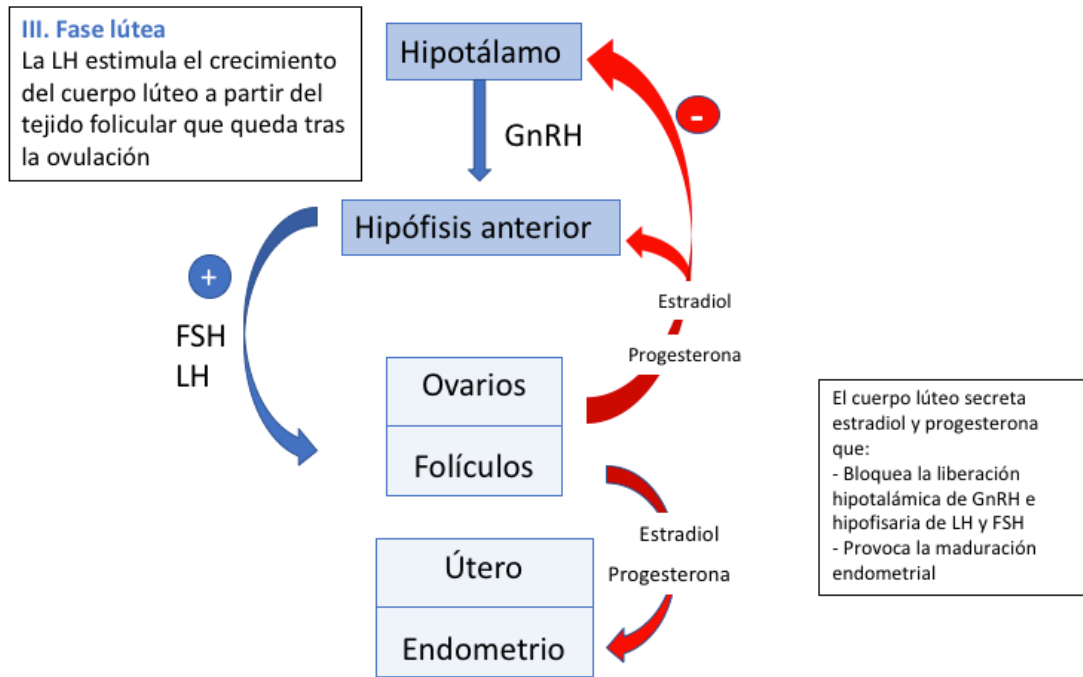


FIGURA 4. El ciclo ovárico: Fase lútea.

(*The Ovarian Cycle, the Menstrual Cycle, and Menopause . Biology for Majors II, n.d.*)

El cuerpo lúteo rápidamente degenera 9-11 días después de la ovulación y su degeneración provoca la disminución de la concentración circulante de estradiol, progesterona e Inhibina. La reducción de estradiol y progesterona provoca un incremento progresivo y rápido de la frecuencia de la secreción pulsátil de GnRH y evita la supresión por retroalimentación negativa sobre la hipófisis. La reducción de Inhibina A elimina la influencia supresora sobre la secreción de FSH en la hipófisis.

La eliminación de Inhibina A y estradiol y los pulsos crecientes de GnRH se combinan para permitir una secreción mayor de FSH respecto a la de LH, con un incremento de la frecuencia de la secreción episódica. El incremento de la FSH es esencial para rescatar de la atresia a un grupo de folículos preparados de 70 días de edad aproximadamente, lo que permite que empiece a emerger un folículo dominante (Speroff & Fritz, 2005).

## **1.2 Protocolos de estimulación ovárica y el papel de los análogos de la GnRH**

Inicialmente la fecundación in vitro se realizaba en ciclo natural, con la obtención de un único ovocito por ciclo (Cavagna et al., 2011). El ciclo natural hace referencia al ciclo espontáneo de la mujer, sin estímulo exógeno que promueva el desarrollo folicular. Los inconvenientes asociados a este tipo de ciclo, principalmente la baja tasa de éxito y la alta tasa de cancelación, promovieron su rápida sustitución por los protocolos de estimulación ovárica, que permitieron mejorar la eficacia del tratamiento al obtener un mayor número de ovocitos y por tanto mayor número de embriones para transferir (Pirtea et al., 2019).

La estimulación ovárica implica tres procesos: el desarrollo folicular múltiple, el bloqueo hipofisario para evitar el pico prematuro de LH y la inducción final de la ovulación.

En los protocolos convencionales de estimulación ovárica, con el objetivo de reclutar múltiples folículos, se administran gonadotropinas de forma exógena, manteniendo los niveles de FSH y LH por encima de los valores normales. El incremento precoz en los niveles de esteroides sexuales, producido por el crecimiento simultáneo de múltiples folículos, puede producir una elevación inapropiada (a destiempo) de la LH, provocando la ovulación precoz y por lo tanto finalizando el ciclo de forma prematura. Las intervenciones farmacológicas dirigidas a bloquear la liberación hipofisaria del pico de LH facilitan el control del ciclo, disminuyen la tasa de cancelación y aumentan los porcentajes de éxito al permitir al clínico recuperar los ovocitos antes de que la ovulación tenga lugar. Durante las tres últimas décadas, se ha recurrido con este fin al uso de análogos de la GnRH, tradicionalmente agonistas y más recientemente antagonistas, pero su uso asocia ciertas desventajas como el coste y la vía de administración. Una vez los folículos han alcanzado el tamaño adecuado, se induce la maduración final y la ovulación de forma controlada, mediante la administración de un bolo de un agonista de la GnRH, hCG (hormona biológicamente similar a la LH con mayor vida media) o ambos (Cavagna et al., 2011).

### 1.2.1 Estimulación ovárica en las diferentes fases del ciclo

Existen diferentes tipos de protocolos de estimulación ovárica en diferentes fases del ciclo, y se seleccionan en función de las características de la paciente y del objetivo del tratamiento.

#### a. Estimulación ovárica en fase folicular: estimulación ovárica convencional

Los protocolos de estimulación ovárica convencionales comienzan al inicio de la fase folicular, en los protocolos cortos con agonistas o antagonistas, o tras la desensibilización hipofisaria en los protocolos largos con agonistas, aprovechando la “primera” ola de crecimiento de folículos antrales. Aunque los protocolos convencionales son los más frecuentemente utilizados existen otros tipos de estimulaciones ováricas.

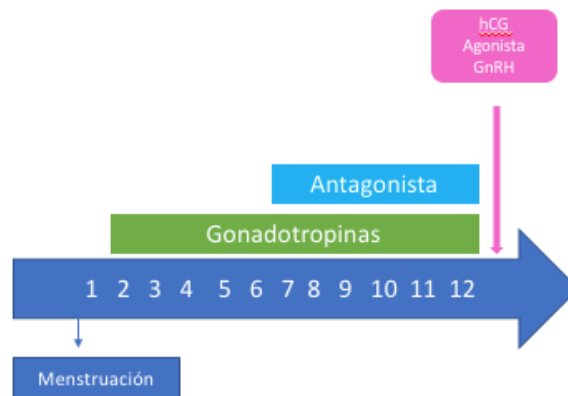


FIGURA 5. Protocolo dosis múltiple con antagonistas de la GnRH.

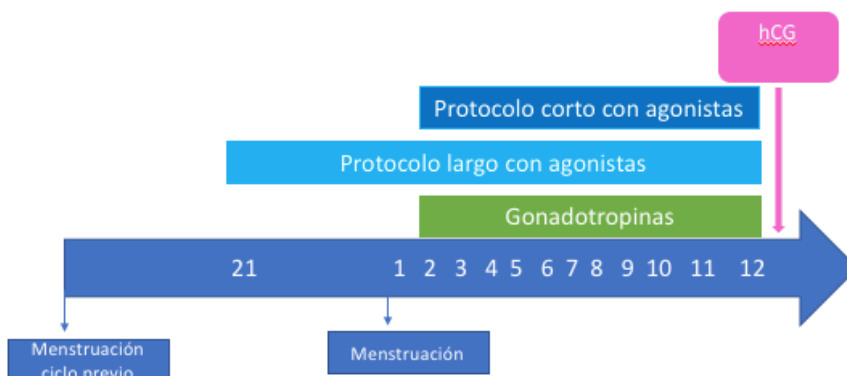


FIGURA 6. Protocolo corto y protocolo largo con agonistas de la GnRH.

*b. Estimulación ovárica en fase lútea*

La estimulación ovárica en fase lútea tiene el objetivo de rescatar aquellas olas de crecimiento folicular que tienen lugar en fase lútea. A pesar de que inicialmente se pensaba que el crecimiento de folículos antrales estaba limitado a la fase folicular del ciclo, con los años se descubrió la existencia de diferentes olas de crecimiento en un mismo ciclo. En 1986 Gougeon describió la existencia de “olas” de crecimiento folicular en mujeres, como la entrada continua de folículos preantrales en estadio de reposo a la fase de crecimiento (Gougeon, 1986). Posteriormente, estudios realizados en animales, demostraron la existencia de dichas olas de crecimiento sincrónico de un grupo de folículos con la selección final de 1 o 2 de ellos para crecimiento preferente. En concreto el ciclo estral bovino se empleó como modelo para estudiar el ciclo ovárico de la mujer. El “ciclo estral” se define como el periodo de tiempo que transcurre entre dos ovulaciones. Las vacas durante este periodo presentan de 2 a 3 olas de crecimiento folicular, las cuales emergen a intervalos regulares y son precedidas de un aumento de FSH, siendo la última de ellas ovulatoria y las anteriores anovulatorias (Adams et al., 1995; Sirois et al., 1988).

En 2003 Baerwald, con el fin de estudiar estas olas de crecimiento en mujeres, realizó un estudio prospectivo en el que demostró la existencia de 2-3 olas de crecimiento folicular (el 68% de las mujeres presentaba dos olas de crecimiento y el 32% presentaba tres), la primera de ellas de inicio en fase folicular y por tanto ovulatoria y la otra u otras en fase lútea y por tanto anovulatorias (Baerwald et al., 2003). Este estudio rebatió de nuevo la idea de que una sola cohorte de folículos antrales crece durante la fase folicular.

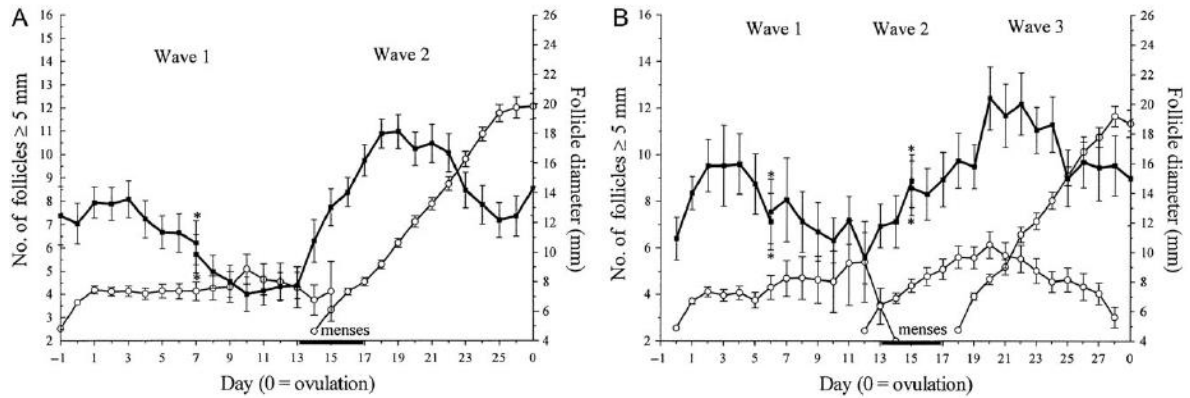


FIGURA 7. Olas de crecimiento folicular.

Perfiles diarios (media  $\pm$ SEM) del número de folículos iguales o mayores a 5 mm detectados (■) y el diámetro del folículo más grande de cada ola (O) para mujeres que exhiben (A) dos ondas (n : 34) y (B) tres ondas (n: 16) durante un intervalo interovulatorio. Los asteriscos indican la superposición de datos del número de folículos (Baerwald et al., 2003) .

A raíz de estos estudios que evidenciaron que la foliculogénesis es un proceso discontinuo e independiente del ciclo menstrual, surgieron los protocolos de estimulación en fase lútea. Inicialmente estos protocolos se emplearon en la preservación de la fertilidad (PF) urgente en pacientes oncológicas (Decanter & Robin, 2013; Maman et al., 2011; Nayak & Wakim, 2011), aplicándose más recientemente fuera de este contexto en pacientes normrespondedoras (Buendgen et al., 2013; Martínez et al., 2014; N. Wang et al., 2016) y con baja respuesta (Li et al., 2016).

Estudios realizados sobre estimulación en fase lútea evidenciaron que la estimulación en esta fase del ciclo presentaba la misma tasa de ovocitos maduros, fecundación y desarrollo embrionario (Buendgen et al., 2013; Martínez et al., 2014) que la estimulación convencional, realizada en fase folicular, así como similar tasa de gestación clínica o tasa de implantación (Martínez et al., 2014; N. Wang et al., 2016). A pesar de que la estimulación en fase lútea no ha demostrado un claro beneficio en pacientes normrespondedoras, parece que aporta un beneficio en mujeres con baja respuesta en las cuales se asocia a mayor número de ovocitos y de embriones de alta calidad, menor tasa de cancelación y similar tasa de implantación (Li et al., 2016), sin que ello se asocie a un incremento de embriones aneuploides (Ubaldi et al., 2016) en comparación con los obtenidos en la estimulación convencional.

La estimulación en fase lútea se puede realizar de forma exclusiva tras la ovulación, o bien de forma secuencial, después de un ciclo de estimulación ovárica en fase folicular (doble estimulación o DuoStim). Es importante resaltar que en las estimulaciones en fase lútea, la vitrificación de toda la cohorte (ovocitaria o embrionaria), estrategia conocida como “freeze all”, es necesaria debido al efecto deletéreo de la progesterona sobre el endometrio.

*c. Estimulación ovárica de comienzo aleatorio “Random Start Stimulation”*

Existen situaciones en las que no es posible demorar el inicio de la estimulación ovárica, como es el caso de la PF por motivos oncológicos, o bien aquellos casos en los que no es posible demorarlo por motivos personales (imposibilidad de asistir otro día a la consulta o necesidad de hacer el tratamiento en un momento determinado, viajes, etc.). Los protocolos de estimulación ovárica de comienzo aleatorio son aquellos que se inician con independencia del ciclo ovárico. Publicaciones sobre estos protocolos reportan que no existen diferencias en el número de ovocitos obtenidos con independencia del momento de inicio de la estimulación ovárica (Bedoschi et al., 2010; Buendgen et al., 2013a; Cakmak et al., 2013; Martínez et al., 2014b; Sönmezer et al., 2011; von Wolff et al., 2009)(Pereira et al., 2017).

Actualmente el mayor conocimiento de la fisiología ovárica ha facilitado el desarrollo de nuevos enfoques en los protocolos de estimulación ovárica. Simultáneamente las mejoras en el campo de la vitrificación de embriones y ovocitos han permitido un avance manifiesto hacia un nuevo concepto de desarticulación total entre la estimulación y la transferencia embrionaria.

### 1.3 Vitrificación ovocitaria y embrionaria: cambios en la práctica clínica

Previa a la instauración de la vitrificación como método rutinario de preservación de embriones y ovocitos en los laboratorios de embriología clínica, ésta se realizaba mediante la técnica de “congelación clásica” .

La congelación clásica o lenta es un método que enfría lentamente las células, pudiendo producir alteraciones en la estructura celular de los óvulos y los embriones y por tanto reduciendo las tasas de implantación con respecto a las de embriones “frescos” o no congelados. La congelación clásica se utilizaba de forma rutinaria, con una tasa de supervivencia embrionaria en torno al 60-80% (Agüera et al., 2012; Mínguez et al., 2012). A pesar de presentar una tasa de supervivencia aceptable con embriones, este procedimiento pierde su eficacia en los protocolos de congelación de ovocitos. La estructura y características del ovocito humano son las responsables de la mala respuesta a la congelación y posterior descongelación, presentando una tasa de supervivencia en torno al 60% y una tasa de gestación en torno al 20% (Oktay et al., 2006). A diferencia del embrión, el ovocito es una célula de gran tamaño (150 micras aproximadamente) con elevado contenido de agua y relación área-volumen pequeña. La deshidratación extrema que tiene lugar durante la congelación lenta genera un encogimiento de la célula y el descenso de temperatura genera alteraciones en el citoesqueleto del ovocito. Además, el ovocito MII tiene los cromosomas localizados en el huso y están desprovistos de membrana celular, lo que le confiere una especial inestabilidad (J. Hunter et al., 1990; J. E. Hunter et al., 1990).

La vitrificación, a diferencia de la congelación clásica, enfría de forma ultrarrápida impidiendo la formación de hielo a partir del agua que contienen las células, responsable del daño celular, manteniendo la calidad y las propiedades biológicas tras la desvitrificación. A día de hoy la criopreservación de ovocitos y embriones con la técnica de la vitrificación tiene una tasa de supervivencia superior al 90% con unas tasas de gestación iguales o superiores a las obtenidas en fresco, con menor tasa de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) y de embarazo ectópico (Hoff et al., 1983; Cobo et al., 2008; Rienzi et al., 2010).



Los buenos resultados derivados de la vitrificación han cambiado por completo algunos aspectos de la práctica clínica y han permitido el desarrollo e implantación de nuevas áreas en reproducción asistida en las que se recurre con frecuencia a la vitrificación ovocitaria y embrionaria, como son:

- Creación de bancos de ovocitos para donación.
- Preservación de la fertilidad por motivo social y oncológico.
- Razones médicas:
  - Acumular ovocitos en casos de baja respuesta.
  - Diferir la transferencia en casos de progesterona elevada el día de la inducción de la ovulación, sangrado o presencia de patología endometrial.
  - Pacientes con riesgo de SHO, posibilidad de diferir la transferencia.
- Vitrificación de ovocitos como alternativa a la creación y congelación embrionaria: motivos religiosos, éticos y legales.
- Análisis genético preimplantacional (PGT).
- Planificación del tratamiento y posibilidad de segmentarlo: estimulación y captación/transferencia.

## 1.4 Gestágenos

### 1.4.1 Generalidades

Los gestágenos son un grupo de hormonas esteroideas que ejercen numerosas acciones fisiológicas. El término gestágeno comprende tanto a la hormona endógena progesterona como a los esteroides sintéticos que la imitan.

La progesterona es el único gestágeno de origen natural y en la mujer es producido principalmente por el cuerpo lúteo, la placenta, y en menor cantidad puede sintetizarse en las glándulas adrenales y en el hígado.

Las principales acciones fisiológicas incluyen el efecto sobre el desarrollo, siendo la principal responsable del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, acciones neuroendocrinas sobre el control de la ovulación, preparación del tracto genital para la fertilización e implantación, y efectos sobre el metabolismo de minerales, carbohidratos, proteínas y lípidos (Brunton et al 2011)(Li et al., 2016; N. Wang et al., 2016).

Además de la progesterona, hay un amplio espectro de esteroides sintéticos con acciones similares a la progesterona. Las propiedades farmacológicas de los gestágenos varían en función de la molécula de la que derivan (progesterona o testosterona), y pequeñas diferencias estructurales conllevan grandes cambios en su actividad. Un requisito esencial para que cualquier compuesto tenga una actividad similar a la de la progesterona es la capacidad para unirse a los receptores de progesterona (PR).

Los gestágenos son un grupo de fármacos ampliamente utilizados en ginecología, debido a que presentan numerosas acciones fisiológicas. Destaca su frecuente uso en la anticoncepción y en la terapia hormonal sustitutiva (en combinación con estrógenos). En el campo de la obstetricia son empleados en los casos de amenaza de aborto secundaria a insuficiencia de cuerpo lúteo y en la amenaza de parto prematuro por sus propiedades tocolíticas. En ginecología han sido ampliamente utilizados en el tratamiento de alteraciones menstruales, miomas uterinos y endometriosis.

En reproducción asistida son comúnmente utilizados como soporte de la fase lútea y recientemente han sido introducidos como supresores del pico de LH en los tratamientos de estimulación ovárica. Los antagonistas de los receptores de progesterona también están disponibles, siendo el principal uso de los antiprogestágenos el aborto farmacológico y los miomas uterinos.

Debido a las características intrínsecas de la progesterona (su rápido metabolismo, efectividad dependiente de presentación galénica, y la elevada dosis requerida si es administrada vía oral (vo) o vía vaginal (vv)), la mayoría de los fármacos empleados incluyen gestágenos sintéticos, ya que estos se utilizan a menor dosis debido a que sus características estructurales les confieren una inactivación enlentecida.

#### 1.4.2 Mecanismo de acción

Las diferentes acciones de los gestágenos se llevan a cabo a través de interacciones genómicas con los receptores de progesterona (PRs) y a través de interacciones no genómicas rápidas a través de la unión a diferentes zonas de la membrana que puedan activar (Buendgen et al., 2013b; Li et al., 2016; Martínez et al., 2014a; N. Wang et al., 2016).

Existen dos isoformas del receptor de progesterona, A y B, codificadas por un único gen, y poseen una actividad biológica diferente. En la mayoría de las células, el receptor B (PRB) media las actividades estimuladoras de la progesterona. El receptor A de progesterona (PRA) inhibe de forma potente esta acción y es también un inhibidor transcripcional de otros receptores esteroideos. El PRA inhibe no solo la actividad del PRB, sino también la del receptor estrogénico, androgénico, y del receptor glucocorticoide y mineralocorticoide. En la mayoría de los tejidos, la acción biológica de los gestágenos depende de la presencia de estrógenos, ya que estos juegan un papel principal en la inducción de los receptores de progesterona (RP) (Kuang et al., 2014), es decir, están regulados al alza por el estrógeno, mientras que la progesterona regula a la baja sus propios receptores (Chabbert-Buffeta et al., 2000).

Además, debido a su estructura química, los gestágenos pueden unirse a otros miembros de la superfamilia de los receptores nucleares, como los receptores de andrógenos, receptores de glucocorticoides, y receptores de mineralocorticoides, actuando como agonistas o antagonistas. Es por ello que debido a su estructura, los diferentes gestágenos difieren en el patrón de actividad hormonal.

Todos los gestágenos tienen en común el “efecto progestagénico” que consiste en la inducción de un cambio característico madurativo en el endometrio tras el efecto proliferativo estrogénico (Schindler et al 2003), pero además poseen efectos biológicos muy diferentes entre ellos. La actividad gestagénica final depende de la ruta y del momento de administración. A menudo esta actividad se expresa como la diferencia en la dosis requerida para la transformación endometrial, llamada “dosis de transformación”, y varía ampliamente entre los diferentes gestágenos (Tabla 1) (Kuang et al., 2015; Y. Wang et al., 2016; Zhu et al., 2015).

Otro efecto de los progestágenos es la capacidad de inhibir la ovulación. En el campo de anticoncepción, los gestágenos se han seleccionado en función de la dosis necesaria para inhibir la ovulación. Por ejemplo, el acetato de medroxiprogesterona (AMP) inhibe la ovulación a una dosis de 10 mg/día mientras que se requieren 300 mg/día de progesterona para obtener el mismo efecto (Tabla 1). A lo largo de los años, los gestágenos de origen sintético se han utilizado en la práctica clínica de manera mucho más amplia que la progesterona en sí misma, ya que al requerirse una dosis más baja para obtener el mismo efecto implica menor coste (Beguería et al., 2019b; Schindler et al., 2003; Y. Wang et al., 2016).

<b>Progestágeno</b>	<b>Dosis transformación (mg/ciclo)</b>	<b>Dosis transformación (mg/día)</b>	<b>Dosis inhibitoria ovulación (mg/día)</b>
Progesterona	4200	200-300	300
Didrogesterona	140	10-20	> 30
Medrogestona	60	10	10
Acetato medroxiprogesterona	80	5-10	10
Acetato ciproterona	20	1	1
Acetato noretisterona	30-60	-	0.5
Levonorgestrel	6	0.15	0.05
Dienogest	6	-	1
Acetato nomegestrol	100	5	5
Drospirenona	50	-	2

*Tabla 1. Efecto progestagénico a nivel endometrial y antigonadotrópico (dosis para la inhibición de la ovulación) de varios progestágenos. Adaptación de Schindler et al., 2003.*

Conocer la farmacodinamia es de vital importancia ya que, dependiendo de la vía de administración, los gestágenos pueden ejercer diferentes efectos debido a las diferencias en su metabolismo. Además existen diferencias en la capacidad de absorción de todos los individuos, y estas variaciones interpersonales podrían deberse a un porcentaje variable de absorción, aclaramiento y diferente distribución en el tejido graso (Benítez M. et al., 2001).

La progesterona administrada vía oral presenta gran variabilidad en la absorción y biodisponibilidad en un mismo sujeto, y ésta se encuentra limitada por una alta y rápida biotransformación hepática que es superior al 80%. La progesterona vía oral es inactivada rápidamente por el amplio metabolismo intestinal y hepático que presenta la molécula, estimándose una biodisponibilidad de aproximadamente el 25%. Esta biodisponibilidad mejora notablemente si se trata de progesterona micronizada en combinación con un vehículo lipofílico debido a que la reducción del tamaño de las partículas de progesterona por micronización aumenta su disolución en el intestino e incrementa los niveles plasmáticos de la progesterona.

La vida media de los diferentes componentes está determinada por su unión a las proteínas plasmáticas, y en plasma la progesterona se une a la albúmina y a la globulina de unión a corticosteroides (CBG o transcortina), pero no muestra unión apreciable a la globulina de unión a esteroides sexuales (SHBG). La vida media de la progesterona natural es de 5 minutos aproximadamente y se metaboliza principalmente en el hígado (primer paso) a través del sistema citocromo p450 por hidroxilación oxidativa hasta generar metabolitos hidroxilados y sus conjugados, sulfato y glucurónido, que se eliminan a través de la orina y un 20% a través de las heces. La administración de progesterona por vía vaginal no requiere del primer paso hepático, presentando mayor biodisponibilidad que al administrarse por vía oral y su biotransformación ocurre también en riñón, cerebro, útero y piel.

Derivado de la rápida inactivación de la progesterona administrada vía oral, los derivados sintéticos fueron desarrollados con el fin de mejorar su biodisponibilidad en los tejidos. Los gestágenos sintéticos vía oral son rápidamente absorbidos alcanzando una concentración sérica máxima a las 2-5 h, tienen una vida media más prolongada que la progesterona (por ejemplo, el AMP tiene una vida media de 24h), y presentan niveles

estables en plasma cuando se usa durante periodos prolongados (Orizaba-Chávez B et al., 2013; Schindler et al., 2003).

### 1.4.3 Clasificación de los gestágenos

Existen diversas clasificaciones de los gestágenos:

- Según el momento de introducción en el mercado: La clasificación de gestágenos de primera, segunda o tercera generación se basa en el momento de introducción en el mercado, con independencia de sus características y eficacia.
- Según la derivación estructural: Esta clasificación divide los gestágenos sintéticos en estranos, gonanos y pregnanos en función de la derivación estructural (Seifer & Speroff, 1999). Pese a que tradicionalmente se ha utilizado esta clasificación en la actualidad se prefiere clasificar a los gestágenos sintéticos en dos categorías: los derivados de la 19-nortestosterona y los derivados de la 17-hidroxiprogesterona.

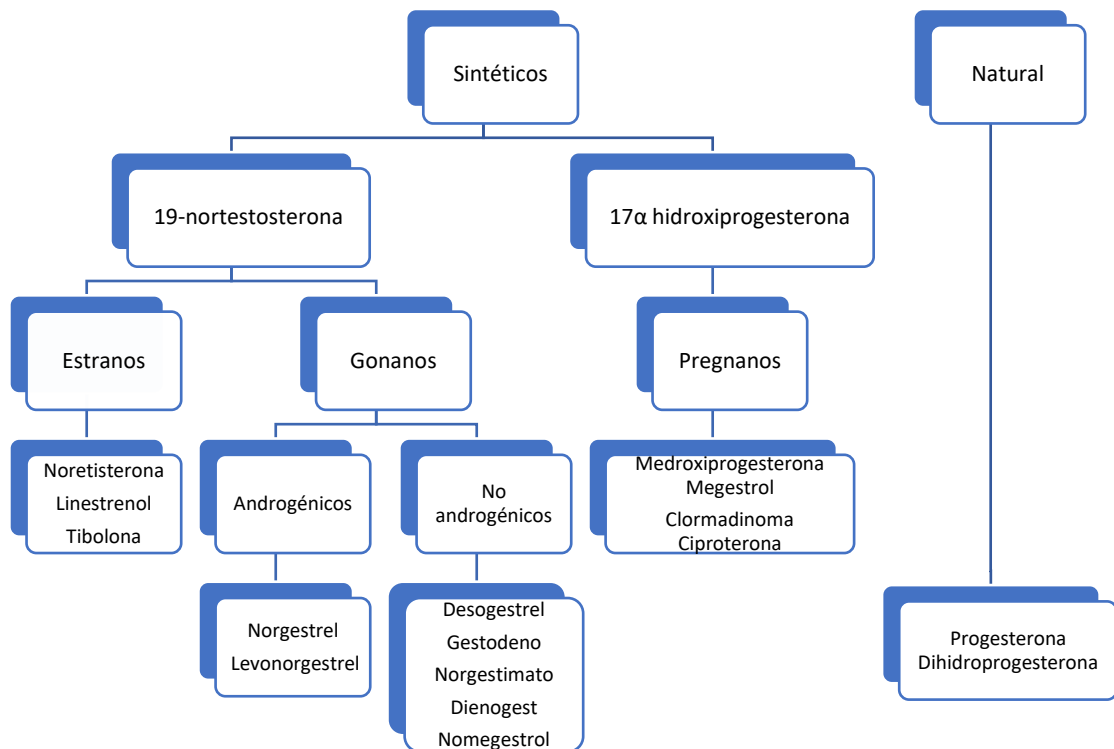


FIGURA 8. Clasificación de los gestágenos.

## **Progesterona**

La progesterona es el único gestágeno de origen natural. Cuando se descubrió la progesterona se comprobó que sólo tenía actividad clínica si era administrada por vía parenteral. Actualmente está disponible en forma micronizada, lo que la hace útil por vía oral, pudiendo emplearse también vía vaginal. La retroprogesterona es un isómero de la progesterona. Ambas moléculas poseen efectos metabólicos neutros, sin presentar acción androgénica, lo cual es ventajoso con respecto a la mayoría de los gestágenos sintéticos. La principal desventaja de la progesterona es su baja potencia gestagénica, requiriéndose dosis altas para conseguir un efecto significativo, lo cual le resta cierta utilidad en la clínica.

## **Gestágenos derivados de la testosterona**

Los 19-norderivados se obtienen mediante la modificación de la molécula de noretisterona y tienen en común la adición del grupo etinilo en el carbono 17 y la falta del carbono 19 (Rock, Pincus & García 1956).

Mediante la adición de diversos radicales a la molécula noretisterona se obtuvieron los 19-norderivados de primera generación o estranos. Los estranos se caracterizan por presentar cierta acción estrogénica, variable según cada molécula, además de la acción gestagénica y androgénica. El efecto androgénico es debido a su procedencia de la testosterona y es responsable de importantes efectos adversos. A este grupo pertenecen la noretisterona y acetato de noretisterona, el noretinodrel, linestrenol, etinodiol, norgestrienona, etinerona y la tibolona, entre otros.

Con la finalidad de disminuir la actividad androgénica de estos primeros 19-norderivados, se realizó la sustitución del radical metilo del carbono "13" por otros radicales dando lugar a los gonanos. Los gonanos se caracterizan por tener una actividad gestagénica muy intensa, lo que les hace ideales para su uso en anticoncepción oral. A pesar de esta modificación estructural, algunos de ellos conservan actividad androgénica (Carr 1998), por lo que desde el punto de vista clínico se dividen en dos grupos:

androgénicos y no androgénicos. Dentro del grupo de los gonanos con acción androgénica encontramos el norgestrel y su isómero activo, el levonorgestrel.

En el grupo de los gonanos no androgénicos se encuentran el norgestimato, el desogestrel y el gestodeno. Recientemente se han incorporado a este grupo nuevos gestágenos: el dienogest y el nomegestrol.

### Gestágenos derivados de la progesterona

Los gestágenos sintéticos que tienen su origen en la molécula de progesterona, se obtienen mediante la adición de un grupo acetilo en el carbono “17”, y se conocen generalmente con el nombre de pregnanos. En este grupo encontramos la clormadinona, medroxiprogesterona, ciproterona y nomegestrol.

Los pregnanos se caracterizan por tener una actividad gestagénica más potente que la de la progesterona, pero menor que la de los 19-norderivados. También tienen un cierto grado de actividad androgénica, si bien es mucho menor que la que tienen los 19-norderivados.

El acetato de medroxiprogesterona (AMP) es un agonista potente del receptor de la progesterona con afinidad y eficacia similares a la progesterona. Actúa como agonista en los receptores de progesterona, andrógenos y glucocorticoides. A pesar de su afinidad de unión al receptor de aldosterona, el AMP no tiene actividad mineralocorticoide o antimineralocorticoide. Sin embargo, presenta una considerable actividad glucocorticoide mediada por la unión al receptor glucocorticoide, que causa una regulación al alza del receptor de trombina y estimula la actividad procoaguladora. El AMP no presenta acción antiandrogénica, si bien tiene propiedades androgénicas débiles (Kuhl H, 2011). El AMP no presenta primer paso hepático tras la administración oral, presentando una biodisponibilidad del 100% aproximadamente. La concentración máxima en plasma se adquiere a las 2-4h tras la administración oral. El AMP no tiene afinidad para unirse a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) y globulina fijadora de corticoides (CBG), y en suero se une a la albúmina en un 88%. Es metabolizado extensamente por el hígado siendo los pasos más importantes de su



metabolismo las reacciones de hidroxilación, y se han identificado al menos 16 metabolitos del AMP (Schindler et al., 2003).

La mayor parte de los metabolitos del AMP son excretados en la orina como conjugados glucurónidos y sólo pequeñas cantidades son excretadas como sulfatos. La vida media de eliminación del AMP tras la administración oral se ha descrito de 11.6 a 16.6 horas y hasta 33 horas (Kuhl H, 2011).

## Otros gestágenos

Dienogest es un gestágeno “híbrido” ya que combina las propiedades de la familia de la 19-nortestosterona y los derivados de la progesterona (Foster & Wilde 1998). El dienogest presenta actividad antiandrogénica.

La Drospirenona (DRSP), deriva de la 17-alfa-espironolactona y debe sus especiales propiedades a su estructura molecular, que le confiere la capacidad de contrarrestar la estimulación de la aldosterona inducida por los estrógenos (Oelkers et al 1991, Oelkers et al 1995). En el ciclo normal, esta función la desempeña la progesterona.

### 1.4.4 Papel de la progesterona en la liberación hipofisaria de LH

Múltiples estudios han sido realizados con el fin de conocer la señal exacta que induce la liberación hipofisaria del pico de LH responsable de la ovulación; sin embargo, el desencadenante exacto sigue sin estar claro. Se han identificado diferentes elementos reguladores en la liberación de las gonadotropinas, siendo los principales la GnRH, los esteroides ováricos (estradiol y progesterona) y varios factores reguladores como las citoquinas, leucotrienos, glucocorticoides, el estímulo adrenérgico y dopaminérgico, entre otros.

La GnRH es liberada de forma pulsátil por las neuronas hipotalámicas del núcleo arcuato al sistema circulatorio portal hipofisario, en dirección hacia la hipófisis, donde estimula la liberación de gonadotropinas, FSH y LH. Las gonadotropinas se sintetizan en el retículo endoplasmático rugoso de las células gonadotropas hipofisarias, donde son

empaquetadas en forma de gránulos secretores y almacenadas hasta su posterior liberación al torrente circulatorio.

El patrón de secreción de gonadotropinas está controlado por la amplitud y la frecuencia de los pulsos de GnRH, así como por la retroalimentación de andrógenos y estrógenos (Chabbert buffeta 2000) (Speroff & Fritz, 2005) .

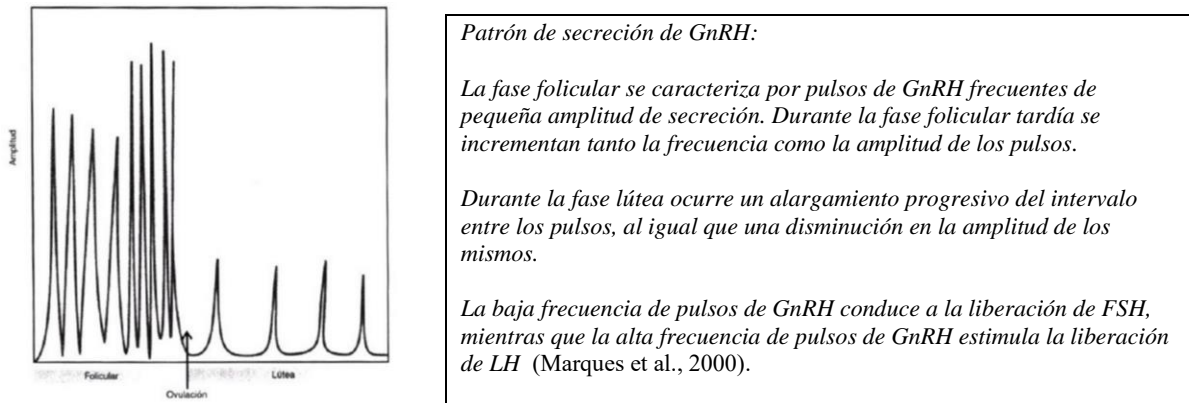


FIGURA 9. Patrón de secreción de GnRH

El principal elemento regulador de la liberación de gonadotropinas es la retroalimentación que ejercen los esteroides ováricos a nivel hipofisario. Los dos esteroides principales secretados por el ovario son el estradiol, en la fase folicular, y la progesterona, en la fase lútea. Sin embargo, el papel de cada uno no se limita a una determinada etapa del ciclo menstrual, y ambos son reguladores importantes de la secreción de gonadotropinas durante todo el ciclo (Messinis et al., 2014). El estradiol es producido por las células de la granulosa del folículo en desarrollo y es el principal regulador de la retroalimentación negativa a nivel hipotalámico. Es interesante resaltar que las neuronas GnRH no poseen receptores esteroideos, y que la señal parece transmitirse a través del sistema de interneuronas, responsable de la transmisión de las señales inductoras del pico de LH al sistema neurosecretor de GnRH (Harris et al., 1999).

Los estrógenos ejercen dos efectos distintos en función del momento del ciclo. En la fase folicular temprana, a bajas concentraciones, ejercen una retroalimentación negativa sobre la liberación de gonadotropinas. Debido a la exposición prolongada a niveles elevados de estradiol según la teoría actual, la retroalimentación cambia de

negativa a positiva, produciéndose la liberación del pico de GnRH, que sirve como señal de inicio de la cascada ovulatoria con la liberación del pico de LH.

El cambio de la retroalimentación negativa hacia positiva ocurre tanto a nivel hipotalámico como a nivel hipofisario. A nivel hipofisario existe un aumento en la sensibilidad a la GnRH (Lasley et al., 1975) debido a que el estradiol produce un aumento del número de receptores de GnRH (Laws et al., 1990). Sin embargo, también es posible que exista un aumento de la disponibilidad de GnRH secundaria a la inhibición de su metabolismo, como se ha mostrado en monos y células hipofisarias de ratas (Danforth et al., 1990). A nivel hipotalámico, el efecto es directo a través del neuropéptido Kisspeptina, que estimula de forma potente y directa la secreción de GnRH y por tanto de LH. La Kisspeptina es producida por las neuronas Kisspeptina, localizadas en el núcleo ventral anterior periventricular, y poseen receptores para estrógenos y progesterona (Messinis et al., 2014; Stephens et al., 2015; Tena-Sempere, 2009).

Según publicaciones recientes, es controvertido si los niveles elevados de estradiol son los responsables principales de la liberación del pico de LH a mitad de ciclo (Dozortsev et al., 2020). Un estudio prospectivo aleatorizado ha demostrado claramente que la administración continuada de letrozol durante la fase folicular, con una supresión bien documentada del estradiol, no alteró el momento de ovulación en mujeres que menstruaban normalmente. Esta observación llevó a los autores a concluir que el papel del estradiol en la ovulación ha sido malinterpretado (Hurst et al., 2015).

La progesterona es producida por los ovarios principalmente durante la fase lútea y es la hormona responsable de preparar el endometrio para la implantación (Hoff et al., 1983). Sin embargo, la progesterona también es liberada durante la fase folicular y ejerce un papel fundamental en la liberación de LH, ya que parece que contribuye a la acción sensibilizante del estradiol sobre la hipófisis y a la aparición de la oleada de LH (Hoff et al., 1983). Existen diferentes estudios que demuestran este papel facilitador, demostrando el aumento de progesterona horas previas al pico de LH (Hoff et al., 1983) o la liberación del pico de LH tras la administración de progesterona en mujeres con estímulo estrogénico previo (Liu Yen 1983).

La progesterona tiene la capacidad de estimular o inhibir el pico preovulatorio de LH en función del tiempo y de la dosis. Cuando la progesterona se introduce tras una adecuada sensibilización estrogénica, evento que sucede de forma fisiológica en el ciclo ovárico previo a la ovulación, la progesterona facilita la retroalimentación positiva, en una acción directa sobre la hipófisis y en presencia de concentraciones subliminales de estradiol puede inducir un pico de LH característico.

Sin embargo, cuando se administra antes del estímulo estrogénico o a dosis altas, la progesterona bloquea la liberación del pico de LH de mitad del ciclo, inhibiendo por tanto la ovulación. Su efecto inhibitorio sobre el crecimiento folicular ha sido la base del diseño de los anticonceptivos que contienen sólo progestágenos (Evans et al., 2002).

Los mecanismos exactos por los cuales la progesterona interactúa con el estradiol para regular la liberación de LH no se conocen completamente. Diversos análisis han sugerido que la generación de la oleada de LH se caracteriza por un período dependiente del estradiol, durante el cual se lee la señal de estradiol, y un período independiente del mismo, durante el cual la señal se transmite a través de una cascada de eventos neuronales al sistema neurosecretor de la GnRH, con la liberación de una oleada de GnRH y la consiguiente liberación de LH.

No obstante, los cambios en los niveles de progesterona causan modificaciones drásticas en la frecuencia del pulso de la GnRH: su eliminación induce una aceleración del generador de pulsos, mientras que su administración ralentiza la frecuencia del pulso, modificándose en consecuencia la secreción de LH (Chabbert-Buffeta et al., 2000). De hecho, la administración de progesterona en fase folicular parece disminuir la frecuencia de los pulsos de la LH, aumenta la amplitud del pulso y reduce las concentraciones medias de LH en el plasma en comparación con las de las mujeres no tratadas (Soules et al., 1984).

Un estudio recientemente publicado (Dozortsev et al., 2020) cuestiona el papel del estradiol como desencadenante de la ovulación y propone a la progesterona como desencadenante fisiológico del aumento de gonadotropinas preovulatorio. Al final de la fase folicular existe un incremento en la producción de progesterona por parte de las células de la granulosa que hipotéticamente actúa como señal hacia el hipotálamo y le

informa que el óvulo está preparado para ser liberado. Por lo que es esta elevación de progesterona al final de la fase folicular, la que supuestamente estimula la liberación de gonadotropinas. Sin embargo, el papel de la progesterona como desencadenante de la ovulación sigue sin reconocerse, probablemente debido a su extendida asociación con su función anticonceptiva (inhibidor de la ovulación) y su papel exacto sobre el pico de LH es desconocido. Un artículo recientemente publicado defiende que posiblemente otras moléculas desconocidas o conocidas por otras acciones, formen parte de la generación del pico de LH (Ata et al., 2021).

#### 1.4.5 Utilidad de los gestágenos para prevenir la liberación prematura del pico de LH en los ciclos de estimulación ovárica

A raíz de la publicación de los estudios sobre la estimulación en fase lútea en los que se evidenció la supresión consistente del pico de LH (Kuang et al., 2015; Zhu et al., 2015, 2016, 2017), surgió la duda sobre si la progesterona exógena podría ser utilizada en los ciclos de estimulación ovárica con el objetivo de inhibir la ovulación.

Estudios en fase lútea demuestran que los niveles de progesterona endógena son suficientes para bloquear el pico de LH sin que ello comprometa el resultado de los ciclos, si bien es obligatoria la vitrificación ovocitaria o embrionaria, dado que el uso de progesterona altera la receptividad endometrial (Marques et al., 2000) (Massin, 2017).

Basado en estos trabajos se comprobó posteriormente que la administración en fase folicular de progesterona natural micronizada o acetato de medroxiprogesterona (AMP) por vía oral desde el inicio de la estimulación ovárica resulta una alternativa eficaz en la prevención del pico de LH y del SHO con resultados similares a los protocolos convencionales (Beguería et al., 2019) (Zhu et al., 2015, 2016, 2017b). El motivo por el cual la mayoría de estudios se han realizado con AMP es debido a que presenta ciertas ventajas respecto a la progesterona, como son su efecto ligeramente androgénico y que no interfiere en la medición de la progesterona endógena. Posteriormente se han realizado estudios con didrogesterona comprobando su eficacia y seguridad (J. Huang et al., 2019; Yu et al., 2018)(Zhu et al., 2017a), y estos sugieren resultados similares en cuanto a respuesta ovárica y resultados gestacionales, al comparar la didrogesterona con AMP y

progesterona micronizada (Ata et al., 2021)(J. Huang et al., 2019; Yu et al., 2018; Zhu et al., 2017a).

En los protocolos de supresión hipofisaria con gestágenos, denominados en inglés como “progestin-primed ovarian stimulation” (PPOS), la exposición endometrial temprana a la progesterona provoca el avance del mismo y cambia el periodo receptivo, produciéndose una asincronía embrionario-endometrial, siendo necesario por tanto, criopreservar toda la cohorte embrionaria derivada del ciclo (Hoff et al., 1983).

#### *1.4.5.1 Eficacia del protocolo de supresión hipofisaria con gestágenos*

Los estudios publicados demuestran la efectividad de los gestágenos en el bloqueo de la liberación hipofisaria del pico de LH, sin que ello afecte al número de ovocitos ni a la calidad embrionaria (Kuang et al., 2014; La Marca et al., 2019; N. Wang et al., 2016). En los protocolos de estimulación ovárica en los que existe un ambiente gestagénico se precisa aplicar una política “freeze all” debido al efecto deletéreo que estos ejercen sobre el endometrio.

En general, la duración de la estimulación, el consumo de gonadotropinas y el rendimiento ovocitario es similar con los gestágenos en comparación con los análogos de la GnRH. Sin embargo, al analizar por separado el protocolo de primación con gestágenos (PPOS) frente al protocolo con agonistas de la GnRH, se evidencia una menor duración y menor consumo de gonadotropinas con PPOS al compararlo con el protocolo largo con agonistas de la GnRH (diferencia media: -644 IC 95% = -746 a -550 UI), probablemente debido a la inhibición hipofisaria profunda ejercida por los agonistas en este tipo de protocolo. Por otra parte, al comparar los PPOS con el protocolo corto con agonistas de la GnRH (Kuang et al., 2015; Y. Wang et al., 2016; Zhu et al., 2015), los PPOS presentaron mayor duración de estimulación y mayor consumo de gonadotropinas (diferencia media: 433 IC 95% = 311 - 555 UI), probablemente debido al efecto “flare up” de los agonistas de la GnRH responsable de un aumento inicial de la producción endógena de FSH (Ata et al., 2021).

En cuanto a los resultados reproductivos, en general, las tasas de recién nacido vivo (RNV), gestación clínica y gestación en curso por transferencia embrionaria son

similares entre gestágenos y análogos de la GnRH (Kuang et al., 2015) (Zhu et al., 2016) (Ata et al., 2021)(N. Wang et al., 2016). Sin embargo, análisis de sensibilidad que incluyen mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) evidencian mayor tasa de gestación clínica por transferencia embrionaria en los protocolos con gestágenos al compararlos con el protocolo corto con agonistas de la GnRH (Ata et al., 2021).

A pesar de que la mayoría de estudios disponibles sobre gestágenos (PPOS) demuestran su eficacia y no inferioridad respecto a la estimulación convencional, en cuanto al número de ovocitos obtenidos, número de embriones y tasa de embarazo (La Marca et al, 2019), un estudio reciente (Beguería et al., 2019) asocia el uso de gestágenos (AMP) en la estimulación de las donantes de óvulos a peores resultados reproductivos, en cuanto a la tasa de gestación bioquímica (44% vs 57%), tasa de gestación clínica (31% vs 46%) y tasa de gestación en curso en las receptoras de óvulos (27% vs 40%), siendo estas diferencias significativas a pesar de que el número de ovocitos obtenidos fue similar; sin embargo, cabe mencionar que este estudio no fue diseñado con este propósito al tratarse de un estudio de no inferioridad cuyo objetivo primario era comparar el número de ovocitos MII obtenidos y las receptoras no fueron aleatorizadas, por lo que los resultados reproductivos de las receptoras deben ser interpretados con extrema cautela. Por otra parte en este estudio la tasa de RNV fue similar en ambos grupos (no se encontraron diferencias significativas: 22% vs 31%  $p= 0.10$ ). En contraste, y siguiendo la línea anterior al estudio de Beguería, ha sido publicado recientemente un estudio retrospectivo que reporta una similar tasa de implantación de los blastocistos de donante provenientes de PPOS y del protocolo de estimulación ovárica convencional, con similar tasa de RNV (Yildiz et al., 2019).

La tasa de aborto , tasa de embarazo múltiple y riesgo de gestación ectópica son similares entre gestágenos y análogos de la GnRH (Kuang et al., 2015; Shen et al., 2020; N. Wang et al., 2016; Zhu et al., 2016).

La evidencia disponible hasta la fecha, ofrece resultados favorables en cuanto al uso de gestágenos en estimulación ovárica. Sin embargo, todavía existe cierta preocupación acerca de la exposición prolongada de los folículos en crecimiento a la progesterona.

Estudios en animales sugirieron un posible efecto deletéreo de la progesterona respecto a la formación de blastocistos (Silva, 2000; Zavareh et al., 2009). Sin embargo, estudios en humanos en fase lútea y en estimulaciones de inicio aleatorio muestran resultados tranquilizadores (Rashtian & Zhang, 2018; Sighinolfi et al., 2018). Estudios publicados previamente ratifican que la elevación de progesterona en fase folicular tardía no ejerce efectos adversos sobre ovocitos o calidad embrionaria (Melo et al., 2006; Venetis et al., 2013)(Shapiro et al., 2010) siempre que la transferencia se realice en un ciclo en diferido. No obstante, algunas publicaciones recientes han puesto en duda esta afirmación sugiriendo que la elevación de la concentración de progesterona el día de la inducción de la maduración ovocitaria parece disminuir significativamente la formación de blastocistos de alta calidad (B. Huang et al., 2016; Vanni et al., 2017). Del mismo modo, se ha sugerido que la elevación de la progesterona el día de la administración de hCG afecta a la tasa acumulada de nacimiento por ovocito obtenido (Bu et al., 2014), a pesar de que estos resultados parecen derivar del efecto deletéreo de la progesterona sobre el endometrio.

#### *1.4.5.2 Seguridad del protocolo de primación con gestágenos*

La reciente incorporación de los gestágenos a los protocolos de estimulación ovárica ha generado dudas acerca de la seguridad de los mismos. El estado euploide de los embriones es un marcador objetivo de calidad ovocitaria y embrionaria y un estudio prospectivo reciente pone de manifiesto que no existen diferencias en el número de embriones euploides en comparación con los protocolos convencionales con antagonistas de la GnRH (La Marca et al., 2020).

En cuanto a los resultados obstétricos y neonatales, los datos disponibles son tranquilizadores. En un estudio retrospectivo reciente en el que se compara el PPOS con Didrogesterona frente al protocolo corto con agonistas de la GnRH no se encontraron diferencias significativas en cuanto a resultados neonatales como bajo peso al nacer, parto pretérmino, pequeño para edad gestacional y malformaciones congénitas mayores (Huang et al., 2019). Además, un metaanálisis recientemente publicado que incluye 9274 pacientes, evidencia que los progestágenos en comparación con los análogos de la GnRH, no presentan un mayor riesgo de malformaciones congénitas (OR 0.92; 95% CI 0.63–1.34;  $p = 0.65$ ) o de bajo peso al nacimiento (OR 1.06; 95%CI 0.95–1.18;  $p = 0.29$ ) y sí



una tendencia hacia una menor incidencia de parto prematuro (OR 0.90; 95% CI 0.80–1.02;  $p = 0.10$ ) (Zolfaroli et al., 2020).

#### *1.4.5.3 Ventajas de los gestágenos frente a los análogos de la GnRH en la supresión del pico de LH. Coste efectividad del protocolo de supresión hipofisaria con gestágenos*

Tradicionalmente se ha recurrido al empleo de los análogos de la GnRH para suprimir el pico de LH durante la estimulación ovárica, sin embargo, el uso de los análogos de la GnRH presenta ciertos inconvenientes y limitaciones relacionados con la aparición de numerosos efectos adversos.

Los agonistas de la GnRH presentan dificultad en alcanzar una desensibilización hipofisaria mantenida (“down regulation”) y se asocian con mayor riesgo de SHO tras el uso de hCG (Zhu et al., 2015). Además, la administración continuada de éstos produce su acumulación en la circulación periférica, con la aparición de posibles efectos extrahipofisarios, como la formación de quistes ováricos funcionales probablemente asociados al efecto “flare up”, reportados con una frecuencia del 2-40% (Mehta & Anand Kumar, 1999). Otras desventajas de los agonistas incluyen el mayor coste derivado del mayor tiempo de tratamiento, y la mayor exposición a un estado de hipoestrogenismo secundario a la supresión hipofisaria, con la presentación de síntomas menopáusicos por las pacientes.

En cuanto a los antagonistas, se han publicado estudios que comparan la efectividad de ambos (antagonistas vs agonistas) y demuestran menor número de ovocitos recuperados y significativamente menor número de embriones obtenidos cuando se utilizan los antagonistas (Wang et al., 2017). Más allá de esto, la tasa de cancelación por ciclo también parece mayor si se utilizan estos protocolos (Kahyaoglu et al., 2017) y se ha descrito un riesgo incrementado en la liberación prematura de LH a pesar del uso de antagonistas, especialmente en mujeres con baja reserva ovárica y de edad avanzada (0.34-38%)(Bosch et al., 2003; Reichman et al., 2014). Además de estos efectos, tanto los agonistas como los antagonistas de la GnRH presentan una vía de administración incómoda y difícil para la paciente y su coste es elevado.

Todas estas desventajas han promovido la búsqueda de nuevas y mejores alternativas para la supresión hipofisaria, emergiendo recientemente los gestágenos como alternativa a los análogos. Las principales ventajas de los gestágenos frente a los análogos son su menor coste y su vía de administración.

La vía de administración de los gestágenos es principalmente oral, lo cual facilita la adherencia al tratamiento por parte de las pacientes, en cambio, los análogos de la GnRH presentan una vía de administración subcutánea, incómoda y difícil (Kuang et al., 2015; Antonio La Marca & Capuzzo, 2019).

La ventaja económica de los gestágenos radica en su bajo coste si los comparamos con los análogos de la GnRH. El coste de los análogos en un ciclo de estimulación ovárica varía desde 190 a 320 euros mientras que el coste de los gestágenos es mucho menor, por ejemplo, con AMP el gasto total es de aproximadamente 10-15 euros por ciclo. A pesar de que algunos estudios mencionan mayor duración en los ciclos PPOS con el consiguiente mayor gasto de gonadotropinas, las diferencias no fueron significativas en la mayoría de ellos (Ata et al., 2021).

La rentabilidad de los gestágenos frente a los análogos ha sido destacada en un artículo reciente en los casos en los que todo se criopreserva (“freeze all”) y en aquellos casos de altas respondedoras candidatas a realizar “freeze all” por riesgo elevado de SHO. En ciclos con indicación para transferencia embrionaria en fresco los gestágenos no resultan coste-efectivos, dado que su empleo precisa la vitrificación embrionaria y un ciclo posterior para transferir los embriones vitrificados, y menos aún si son necesarias transferencias adicionales por ausencia de gestación. En aquellos ciclos en los que no se realice transferencia en fresco, como el PGT o la donación ovocitaria, sí resultan más coste-efectivos que los antagonistas de la GnRH, pero no que los protocolos cortos con agonistas de la GnRH (Evans et al., 2019).

### 1.4.6. Indicaciones

Hasta la fecha los protocolos que incluyen gestágenos en fase folicular han sido empleados con éxito en pacientes normoovuladoras, SOP, endometriosis, donantes y bajas respondedoras (Holesh & Lord, 2018; Messinis et al., 2014; Stephens et al., 2015)(Beguiría et al., 2019; H. Guo et al., 2017; Martínez et al., 2019; Tena-Sempere, 2009; Yildiz et al., 2019).

Teniendo en cuenta que la inclusión de los progestágenos en los protocolos de estimulación ovárica implica la necesidad de vitrificar ovocitos o embriones para una posterior transferencia, sería pues recomendable su uso en aquellas situaciones en las que no se fuese a realizar transferencia embrionaria en fresco (La Marca & Capuzzo, 2019; Massin, 2017):

- Donantes de ovocitos
- Preservación de la fertilidad
- Ciclos para diagnóstico genético preimplantacional (PGT)
- Protocolos de estimulación ovárica no convencionales. Duostim
- Pacientes con alto riesgo de SHO (no candidatas a transferencia en fresco)
- Ciclos de segmentación ovárica

#### *1.4.6.1 Protocolo de supresión hipofisaria con gestágenos (PPOS “progesterin-primed ovarian stimulation”)*

La administración del gestágeno comienza el primer día de estimulación ovárica y se mantiene hasta el día de la inducción de la ovulación (Figura 10). Para desencadenar la ovulación pueden emplearse indistintamente un agonista de la GnRH (Beguiría et al., 2019a; Martínez et al., 2019; Yildiz et al., 2019) o hCG (Dong et al., 2017; Kuang et al., 2015) con iguales resultados, resultando preferible los primeros dado que se minimiza el riesgo de SHO.

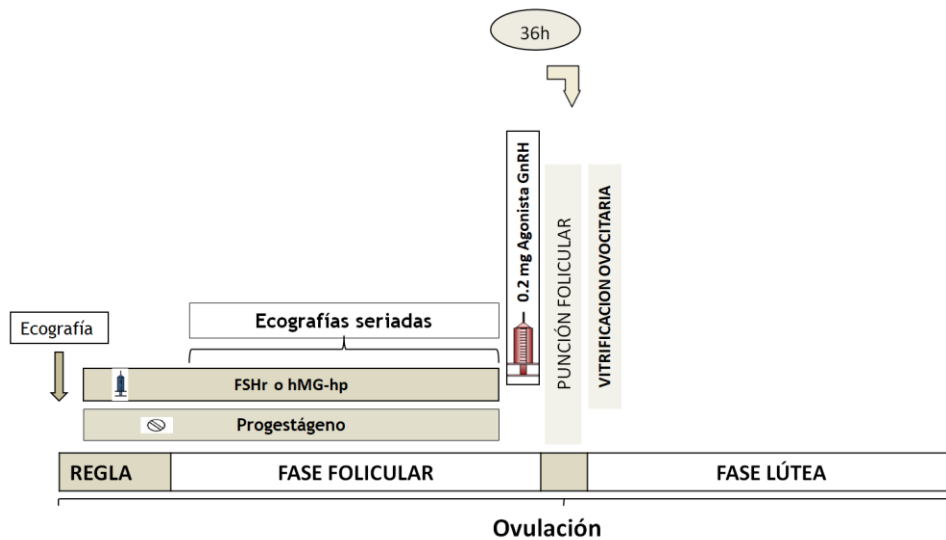


FIGURA 10. Esquema del protocolo con gestágenos

Respecto al empleo de gonadotropinas, pese a que los estudios iniciales recomendaban el empleo de actividad LH, dada la mayor supresión de la LH endógena que parecían producir los progestágenos, un reciente metaanálisis no muestra diferencias en términos de resultados en función de la gonadotropina empleada durante la estimulación ovárica (Mochtar et al., 2017).

#### 1.4.6.2 Tipo de gestágeno a utilizar

Se han realizado diferentes estudios que evidencian la efectividad de diferentes gestágenos y la posibilidad de emplearlos en los protocolos de estimulación a fin de suprimir la liberación hipofisaria de LH.

Se han publicado estudios con acetato de medroxiprogesterona (AMP) en pacientes normorrespondedoras (Dong et al., 2017; Kuang et al., 2015), SOP (Y. Wang et al., 2016) y bajas respondedoras (Q. Chen et al., 2017). La progesterona micronizada (Utrogestan®) también ha sido estudiada en pacientes normorrespondedoras (Zhu et al., 2015, 2017b) y SOP (Zhu et al., 2016), sin embargo existe una mayor tendencia al uso de AMP respecto a la progesterona micronizada debido a que el primero presenta una potencia gestagénica moderada-fuerte, menor acción androgénica y no interfiere en las

mediciones de la progesterona endógena, no obstante en algunos estudios el AMP se ha asociado a mayor consumo de gonadotropinas y mayor duración de la estimulación debido a que ejerce mayor bloqueo hipofisario en comparación con el protocolo de estimulación convencional (Kuang et al., 2015) (H. Y. Guo et al., 2016).

Posteriormente se ha evaluado la efectividad de otros gestágenos como la didrogesterona la cual transmite gran seguridad debido a su extendido uso en la amenaza de aborto, aborto recurrente y como soporte de fase lútea. Se ha comparado recientemente dentro del protocolo de primación con gestágenos con el AMP (Yu et al., 2018) y con la progesterona micronizada (Zhu et al., 2017a), sin encontrarse diferencias significativas.

En una revisión recientemente publicada (Ata et al., 2021) se analizan 4 estudios que comparan diferentes gestágenos, dos de ellos comparan AMP 10 mg/día frente a didrogesterona 20 mg/día (J. Huang et al., 2019; Yu et al., 2018), uno compara AMP 10 mg/día con progesterona micronizada 200 mg/día (Y. chun Guo et al., 2019) y otro compara la didrogesterona 20 mg/día con progesterona micronizada 100 mg/día (Zhu et al., 2017a).

Al comparar AMP frente didrogesterona no se encontraron diferencias en cuanto a la duración, consumo de gonadotropinas, número de ovocitos recuperados ni número de metafase II. Sin embargo, los autores de los dos estudios reportaron de forma individual un mayor consumo de gonadotropinas asociado al uso de AMP y ambos lo atribuyen a que didrogesterona ejerce una supresión endógena de LH menor que el AMP (J. Huang et al., 2019; Yu et al., 2018).

En cuanto a los resultados clínicos, no se encontraron diferencias en cuanto a la tasa de gestación clínica por mujer que inicia la estimulación, tasa gestación clínica por transferencia embrionaria, tasa de RNV, embarazo múltiple, aborto o gestación ectópica. Por lo tanto, la evidencia disponible, aunque es de baja calidad, sugiere que el AMP y la didrogesterona presentan similares resultados reproductivos y clínicos, sin embargo hace hincapié en que hacen falta más estudios.

Al analizar la progesterona natural micronizada (Utrogestan<sup>®</sup>), un estudio retrospectivo que comparaba AMP 10 mg/día frente a la progesterona natural

micronizada 200 mg/día reportó similar duración de estimulación, consumo de gonadotropinas y número de ovocitos obtenidos (Y. chun Guo et al., 2019). En cuanto a los resultados clínicos reporta una tasa de gestación en curso y gestación clínica por transferencia embrionaria similar en ambos grupos, sin embargo este estudio no reporta datos acerca del número de metafase II, tasa de RNV por mujer, RNV o gestación en curso por mujer, o RNV por transferencia. La tasa de aborto, tasa de gestación múltiple por transferencia embrionaria y riesgo de gestación ectópica también eran similares.

Del mismo modo, en el estudio que comparó didrogesterona con progesterona natural micronizada (Utrogestan<sup>®</sup>) no se encontraron diferencias entre ambos grupos respecto a la duración de la estimulación, consumo de gonadotropinas, número de ovocitos obtenidos y número de MII (Zhu et al., 2017a). La tasa de gestación en curso, y gestación clínica fue similar en ambos grupos sin embargo no reportan datos sobre RNV por mujer, RNV o gestación en curso por mujer o tasa de RNV por transferencia embrionaria. La tasa de aborto, tasa de gestación múltiple y riesgo de gestación ectópica fue similar en ambos grupos

Por lo tanto, hasta la fecha, no existe ningún estudio que demuestre la superioridad de un gestágeno respecto a otros en los protocolos de supresión hipofisaria con gestágenos (PPOS).

## 1.5 Donación ovocitaria

La donación de ovocitos es una técnica de reproducción asistida en la que el gameto femenino es aportado por una mujer diferente a la que posteriormente recibirá el embrión fecundado (Santalla et al., 2008).

España es un país líder en las donaciones, no sólo de gametos, sino también de órganos y tejidos. La donación de gametos es una necesidad y ha ido creciendo a lo largo de los años. Según las estadísticas que maneja nuestra Sociedad Española de Fertilidad (SEF), se produce en alrededor de un tercio de los tratamientos de reproducción asistida que se hacen en nuestro país. Según el último informe publicado por el Registro Nacional de Actividad 2018-Registro SEF, en el año 2018 se realizaron 10.157 transferencias embrionarias procedentes de 16.355 ciclos de recepción de ovocitos (62,1%).

### 1.5.1 Indicaciones

La donación de ovocitos se ha convertido en un tratamiento cada vez más habitual para el manejo de diversas causas de infertilidad, tales como (Bonilla Musoles, 2009; Pereña, 2014; Lindheim et al., 2001; Nadal J., 2004):

- Fallo ovárico primario
- Fallo ovárico precoz
- Menopausia
- Fallos repetidos de FIV (baja o nula respuesta a la estimulación ovárica, fallo repetido en captación de ovocitos/ ovarios inaccesibles, fallos repetidos de fecundación , fallos repetidos de implantación)
- Portadoras de alteraciones genéticas, como por ejemplo el síndrome de X-frágil
- Abortos de repetición (mala calidad ovocitaria debido a alteraciones cromosómicas)
- Edad. El éxito de las técnicas de reproducción asistida es inversamente proporcional a la edad de la mujer, al disminuir la calidad ovocitaria y aumentar las alteraciones cromosómicas y número de abortos. Según estadísticas no existen gestaciones procedentes de FIV por encima de 45 años con ovocitos propios y son muy escasas por encima de 40 años (Templeton et al., 1996).

### 1.5.2 Proceso de donación de ovocitos

El programa de donación de óvulos comprende el conjunto de técnicas de reproducción asistida mediante las cuales una mujer de forma voluntaria dona sus ovocitos, a través de un proceso de estimulación ovárica y obtención de los mismos mediante una punción ovocitaria, para que posteriormente sean fecundados en el laboratorio, ya sea con el semen de la pareja de la mujer receptora o un semen de donante, y una vez conseguida la fecundación y el desarrollo embrionario, los embriones sean transferidos al útero de la mujer receptora, que previamente debe de haberse preparado para recibir ese embrión, con el fin de que la mujer receptora tenga un hijo sano.

#### I. Donantes:

- Requisitos: La Ley 14/ 2006 en su artículo 5, punto 6, determina que las donantes de óvulos (Pereña, 2014):
  - Deben tener entre 18 y 35 años y disponer de plena capacidad de obrar. La edad límite máxima no está establecida por la Ley 14/2006, sino por el Real Decreto 412/1996.
  - Tienen que estar informadas y dar su consentimiento por escrito previamente, de tal forma que la donación altruista esté basada en el conocimiento de todo el proceso incluyendo las implicaciones éticas y legales que conlleva y deberá conocer que no tendrá derecho legal alguno en el futuro sobre el nuevo ser.
  - Han de ser anónimas respecto a las mujeres receptoras y viceversa.
  - Las donantes tienen que estar sanas y no tener historia sugestiva de enfermedad hereditaria ni antecedentes familiares de cromosomopatías, genopatías o metabolopatías.
  - No haber generado más de seis hijos vivos en España.
  - Las donantes deben tener marcadores serológicos negativos para VIH 1 y 2, VHB, VHC y sífilis.
  - Se llevará a cabo una evaluación de la carga genética en relación a la existencia de genes autosómicos recesivos de acuerdo al conocimiento científico y a la prevalencia conocida de la etnia de la donante.



- En algunas circunstancias se requerirán test adicionales, dependiendo de la historia clínica de la donante o del riesgo de transmisión de enfermedades conocidas y presentes en la familia.

Estimulación en donantes:

- La elección del protocolo de estimulación ovárica para estas mujeres, se basa principalmente en la reserva ovárica de la paciente, índice de masa corporal y respuesta a ciclos previos, teniendo en cuenta que las donantes de óvulos son mujeres jóvenes, en la mayoría de casos con fertilidad comprobada.
- La elección de la gonadotropina para la inducción del desarrollo folicular debe depender de la disponibilidad, la conveniencia, la experiencia previa y los costes del tratamiento.
- Con el fin de suprimir la hipófisis y evitar la liberación prematura de LH, tradicionalmente se han empleado los análogos de la GnRH, agonistas y más recientemente antagonistas, los cuales son de elección debido a su menor asociación con el SHO. Recientemente se han introducido los gestágenos como alternativa a los análogos en la supresión hipofisaria, los cuales han captado el interés de los facultativos debido a su bajo coste, su fácil administración vía oral y su similar eficacia respecto a los antagonistas de la GnRH, ya que hay estudios que demuestran que el uso de los progestágenos en donantes de ovocitos no empeora la calidad de los ovocitos ni disminuye la tasa de gestación posterior en comparación con éstos (Martínez et al., 2019; Yildiz et al., 2019).

## II. Receptoras:

La preparación endometrial es imprescindible para el éxito de esta técnica, ya que el endometrio de la receptora debe tener una receptividad óptima para la implantación (Jun et al., 2004)(Navot et al., 1989). Para que el endometrio alcance ese estado de receptividad es necesario reproducir las condiciones de un ciclo ovárico ovulatorio normal mediante la administración exógena de estrógenos y progesterona en caso de realizarse en ciclo sustituido. En pacientes con función ovárica, la transferencia

embrionaria puede realizarse durante ciclos naturales sin reemplazo hormonal, sin embargo, en donaciones en fresco es más difícil sincronizar con la donante por lo que esta modalidad no es utilizada habitualmente. La preparación endometrial en la receptora, junto con una adecuada sincronización entre donante y receptora, son dos factores clave del éxito de esta técnica. Existen diferentes protocolos de preparación endometrial y no existe suficiente evidencia para recomendar un protocolo en particular según la revisión de la Cochrane de 2020 (Glujovsky et al., 2020).

# Hipótesis y Objetivos

---



## 2. HIPÓTESIS

La administración en fase folicular de AMP previene la liberación prematura del pico de LH con eficacia similar a los antagonistas de la GnRH y permite obtener resultados clínicos similares en donación ovocitaria.



### 3. OBJETIVOS

Objetivo principal:

- Comparar el número de ovocitos y ovocitos metafase II (MII) procedentes de donantes que han recibido estimulación ovárica con FSHr y en las que se ha empleado para la supresión hipofisaria, un antagonista de la GnRH vs AMP.

Objetivos secundarios:

- Comparar los resultados clínicos que se detallan a continuación entre los dos grupos de donantes:
  - o Incidencia de la liberación prematura de LH.
  - o Incidencia del síndrome de hiperestimulación ovárica.
  - o Días de estimulación y dosis de gonadotropinas administrada.
  - o Comparación efectos secundarios entre ambos protocolos de donantes.
  - o Análisis del perfil hormonal sérico: estradiol, progesterona y LH.
  - o Análisis del perfil hormonal en el líquido folicular.
  - o Análisis de la calidad embrionaria mediante tecnología Time-lapse.
- Comparar el coste de cada protocolo
- Evaluar el grado de satisfacción de las donantes en función del protocolo utilizado, con el fin de valorar la comodidad de empleo.





# Material y Métodos

---



## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

Este ensayo clínico de fase III, de no inferioridad, prospectivo, aleatorizado, controlado abierto, de grupos paralelos, se llevó a cabo en IVI VALENCIA entre octubre de 2017 y junio de 2019, con el objetivo de comparar la administración de AMP 10 mg/día frente a ganirelix 0,25 mg/día en ciclos de estimulación ovárica en donantes de óvulos.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC IVI VALENCIA), y fue autorizado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

El estudio se registró con el número de EudraCT 2017-002341-30 y el número de registro de ClinicalTrials.gov NCT03300960. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todas las participantes.

Se recogieron datos retrospectivos de ciclos de donación de ovocitos en los que las donantes fueron estimuladas con AMP en la fase folicular frente al protocolo convencional de antagonistas de GnRH (ganirelix). Para ello, se obtuvo la aprobación del Comité de Revisión Institucional y la autorización del Comité de Ética.

### 4.1 Población a estudio

A las donantes de ovocitos (n = 318) sometidas a un ciclo de estimulación ovárica se les asignó un tratamiento con FSH recombinante (FSHr) y AMP 10 mg/día o ganirelix 0,25 mg/día.

Las donantes de ovocitos eran mujeres sanas de 18 a 35 años, con ciclos menstruales regulares, sin enfermedades hereditarias ni cromosómicas, un índice de masa corporal de 18 a 28 kg/m<sup>2</sup>, con cariotipo normal, ausencia de enfermedades de transmisión sexual y con reserva ovárica normal, definida como nivel de hormona

antimülleriana (AMH) >10 pmol /l o recuento de folículos antrales > 12 folículos en ambos ovarios al comienzo del ciclo.

Previo a la inclusión se realizó un examen ginecológico para confirmar la normalidad anatómica de los órganos pélvicos. Todas las donantes se sometieron a una evaluación psicológica con el fin de evaluar los antecedentes personales y familiares, los trastornos de adaptación, los trastornos emocionales y psicológicos y el abuso de sustancias / trastornos del comportamiento / alimentarios.

No fueron aceptadas en el estudio, donantes que hubieran participado en otro ensayo clínico en los 3 meses anteriores.

## 4.2 Aleatorización

Antes de comenzar la estimulación ovárica, las donantes fueron aleatorizadas en dos grupos en una proporción de 1:1 para recibir AMP 10 mg/día o ganirelix 0,25 mg/día. La tabla de aleatorización se obtuvo mediante una aplicación informática ([www.randomization.com](http://www.randomization.com)). El cegamiento no fue posible en el caso de pacientes ni médicos debido a la diferente forma de administración de los fármacos en evaluación (oral vs inyectable); sin embargo, el investigador principal y los estadísticos fueron cegados durante el análisis estadístico y la evaluación de datos.

## 4.3 Protocolo de estudio

### 4.3.1 Estimulación ovárica en donantes

La estimulación ovárica se inició en el segundo o tercer día del ciclo menstrual, o después de un período de lavado de 5 días en el caso de haber tomado anticonceptivos durante el ciclo previo.

La dosis inicial de FSHr (folitropina alfa BEMFOLA®, Gedeon Richter Ibérica) fue de 150-225 UI dependiendo de la edad, el IMC y la reserva ovárica (A. La Marca & Sunkara, 2014; Nardo et al., 2009).

A los sujetos se les asignó AMP (Progevera® 10 mg, Pfizer, España) o ganirelix (Orgalutran® 0,25 mg / 50 ml, Merck Sharp & Dohme Limited, Reino Unido). El AMP se administró por vía oral en una sola dosis diaria desde el día de inicio de la estimulación hasta el día de la inducción de la ovulación (inclusive). En el grupo control, se inició la administración diaria de 0,25 mg de ganirelix cuando el folículo principal había alcanzado los 13 mm y se continuó hasta el día de la inducción de la ovulación inclusive.

La ecografía transvaginal para seguimiento del crecimiento folicular, y la extracción de suero para análisis de estradiol (E<sub>2</sub>), LH y progesterona (P<sub>4</sub>), se realizó el primer día de estimulación ovárica, los días 5, 7 y 9 de estimulación, el día de la administración de triptorelina y dos o tres días después de la punción folicular. En cada revisión se registró el diámetro medio de cada folículo > 10 mm, excepto después de la punción folicular, en la que se registró el tamaño de ambos ovarios.

La inducción de la ovulación se realizó en todos los casos con un solo bolo de 0,2 mg de Triptorelina s.c. (Decapeptyl®. 0,1 mg, Ipsen, Francia) tan pronto como ≥ 8 folículos alcanzaron ≥17 mm de diámetro, y fue seguido por la punción ovárica 36h después, según la práctica habitual.

Para la captación ovocitaria, primero se aspiró el folículo más grande y el líquido folicular se almacenó a -80°C para su posterior análisis una vez que se aisló el complejo cúmulo-ovocito. Las medidas hormonales registradas en suero también se determinaron en líquido folicular.

#### 4.3.2 Cronograma de tratamiento en donantes

##### A. Donantes con anticonceptivos hormonales

Las pacientes realizaron la visita 0 tomando anticonceptivos. En esa visita, firmaron el consentimiento y fueron aleatorizadas. Todas ellas regresaron a la clínica, al

5º día de suspender el último comprimido de anticonceptivo (Visita 1), o para iniciar el tratamiento de estimulación ovárica y para la realización de la analítica basal.


Pacientes con ACOs 	Visita basal	Periodo de tratamiento					Seguimiento posterior	
		Nº visita	V. 0	V. 1	V. 2	V. 3	V. 4	V. 5
Día	Día del 28 al 3	5º día desde fin de ACOs	Día 5º de estimulación	Día 7º de estimulación y sucesivas	Inducción de la ovulación	36h tras inducción. Punción	Control postpunción (2-3 días)	Control a los 2-3 días tras regla

Figura 11. Cronograma de tratamiento con anticonceptivos hormonales

## B. Donantes sin anticonceptivos hormonales

En este grupo las participantes acudieron a la clínica el 2º-3º día del ciclo menstrual para realizar en la misma visita lo correspondiente a la visita 0 y visita 1, habiéndoseles explicado previamente la existencia del estudio.


Pacientes sin ACOs 	Visita basal	Periodo de tratamiento					Seguimiento posterior	
		Nº Visita	V.1	V.2	V. 3	V. 4	V. 5	V. 6
Día	Día 2-3 del ciclo	Día 5º de estimulación	Día 7º de estimulación y sucesivas	Inducción de la ovulación	36h tras inducción. Punción	Control postpunción (2-3 días)	Control a los 2-3 días tras regla	

FIGURA 12. Cronograma de tratamiento sin anticonceptivos hormonales

En el cronograma que se muestra se dividen las visitas según el tipo de visita. La visita 0,1,2,5,6,7, hace referencia a visitas individuales. La visita etiquetada como visita 3, podría a su vez desglosarse en otras visitas (3a, 3b..) si la estimulación así lo requirió hasta la visita 4, que sería la visita en la que la donante cumplía criterios para ir a punción y se le entregaba la medicación necesaria para la inducción de la ovulación.

### 4.3.3 Encuesta de satisfacción en donantes

El día de la inducción de la ovulación, se ofreció un cuestionario de 21 preguntas a las donantes, 15 de las cuales evalúan su satisfacción con la información dada por los miembros del personal y con el medicamento utilizado para la estimulación ovárica (cuestionario I). Las preguntas se contestaron en función del grado de satisfacción: muy alto , alto, medio , bajo o muy bajo.

Aquellas donantes del grupo AMP que habían sido estimuladas previamente con el protocolo antagonista, se les entregó un cuestionario adicional con preguntas que comparaban ambos tipos de tratamiento (cuestionario II).

#### **CUESTIONARIO I .**

1. Grado de satisfacción con la información recibida por parte del personal sanitario
2. Grado de satisfacción con la atención recibida y los medios que me han facilitado para poder resolver todas mis dudas sobre el tratamiento recibido
3. Grado de satisfacción con la información y claridad de las explicaciones del prospecto/instrucciones y material complementario de la medicación para la estimulación ovárica
4. Grado de satisfacción con la comodidad con la que puedo transportar (fin de semana, vacaciones) la medicación para la estimulación ovárica
5. Grado de satisfacción con la facilidad para almacenar la medicación para la estimulación ovárica
6. Grado de satisfacción para preparar la medicación para la estimulación ovárica
7. Grado de satisfacción con la facilidad al inyectar la medicación para la estimulación ovárica
8. Grado de satisfacción con el tiempo dedicado para preparar la medicación antes de la administración.
9. Grado de satisfacción para ajustar las dosis del tratamiento y cambiarlas si me equivoco
10. Grado de satisfacción con la duración del tratamiento en días
11. Grado de satisfacción con el número de pinchazos totales del tratamiento
12. Grado de satisfacción en cuanto a la comprensión de las instrucciones de administración de los medicamentos para la estimulación ovárica
13. Grado de satisfacción con el tipo de medicación que uso en cuanto a la seguridad de que la dosis que me inyecto es la que me han prescrito
14. Grado de satisfacción con el tipo de medicación que uso en por la posibilidad de corregir errores que pueda tener en la preparación de la medicación
15. Grado de satisfacción con las interferencias que puede provocar el tratamiento en mis actividades cotidianas

**CUESTIONARIO II. A RELLENAR SOLO EN AQUELLAS PACIENTES QUE HAYAN REALIZADO EL CICLO DE ESTUDIO CON MEDROXIPROGESTERONA Y TUVIESEN UN CICLO PREVIO CON UN PROTOCOLO DE ADMINISTRACIÓN CON TODOS LOS FÁRMACOS INYECTABLES**

Estas preguntas son en referencia al tratamiento que acaba de recibir comparado con el previo que había realizado usando un protocolo de administración con todos los fármacos inyectables. Por tanto, son preguntas comparando ambos tratamientos (el actual frente al previo).

1. Su grado de satisfacción respecto a la preparación y administración de la medicación ha sido con respecto al ciclo previo.
2. Su grado de satisfacción respecto a la duración del tratamiento de este ciclo respecto al previo
3. Su grado de satisfacción respecto al número de pinchazos totales del tratamiento actual respecto al previo
4. Su grado de satisfacción respecto a la interferencia que la administración del tratamiento pueda tener en su actividad diaria, comparando el tratamiento actual respecto al previo
5. Su grado de satisfacción respecto a reacciones locales o molestias de la medicación, comparando el presente tratamiento respecto al previo
6. Si fuese a realizar un nuevo tratamiento de estimulación para donar ovocitos:
  - a. Querría que fuese con la medicación usada en este ciclo
  - b. Querría que fuese con la medicación del ciclo previo.
  - c. Le es indiferente el tipo de medicación que le administrasen.
7. ¿Piensas que el tipo de medicación usado puede influir en la decisión de volver a realizar un nuevo ciclo?
  - a. SI
  - b. NO

#### 4.3.4 Recuperación de ovocitos e ICSI

La punción ovárica se realizó vía transvaginal mediante aspiración folicular. Los ovocitos se lavaron con medio Gamete (Cook Medical<sup>®</sup>, Australia) y se cultivaron con medio de Fertilization (Origio, Cooper Surgical<sup>®</sup>, Dinamarca) al 6% CO<sub>2</sub>, 5% O<sub>2</sub> y 37°C. La denudación se realizó justo antes de la ICSI, 4 horas después de la extracción de los ovocitos, con el uso de procedimientos mecánicos y químicos (pipeteo en 40 UI / mL de hialuronidasa). La ICSI se llevó a cabo en medio de Fertilization (Origio, Cooper Surgical<sup>®</sup>, Dinamarca) a 400 aumentos con el uso de un microscopio Olympus IX7. Finalmente, los ovocitos se colocaron en EmbryoSlides preequilibrados (EmbryoSlide<sup>®</sup>, Vitrolife) hasta la etapa de blastocisto con 28 µL (para EmbryoScope convencional) o 180 µL (para EmbryoScope Plus) de medio de un solo paso (Gems, Genea Biomedx<sup>®</sup>) y 1.6 mL de aceite mineral.



#### 4.3.5 Incubación y selección de embriones

Los embriones se cultivaron individualmente (EmbryoScope convencional) o en grupos de hasta ocho embriones (EmbryoScope Plus) hasta el quinto día de desarrollo. Las imágenes se tomaron automáticamente y en hasta 11 planos focales múltiples cada 10-20 minutos.

El desarrollo del embrión se evaluó en una computadora externa con software para el análisis (estación de trabajo EmbryoViewer™, Vitrolife). La fecundación se evaluó entre 16 y 19 horas después de la ICSI y se confirmó por la presencia de dos pronúcleos y dos cuerpos polares. Los tiempos de división a 2 células (t2), 3 células (t3), 4 células (t4), 5 células (t5), 6 células (t6), 7 células (t7), 8 células (t8), formación de mórula (tM) y de blastocistos (tB), MCI (masa celular interna) y calidad de trofotodermo se anotaron automáticamente mediante la herramienta de anotaciones guiadas incorporada en Embryoviewer. Si ocurrió algún error, se modificó manualmente.

Mientras tanto, los embriólogos experimentados evaluaron los blastocistos teniendo en cuenta la expansión de la cavidad del blastocele, la masa celular interna y la calidad del trofotodermo según los criterios de la Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción (ASEBIR). La clasificación de la masa celular interna tiene en cuenta el tamaño (entre 3800 y 1900μm<sup>2</sup>) y la cohesión entre células. En la graduación del trofotodermo, se evalúa la homogeneización, la cohesión y el número de células que recubren la superficie de la cavidad. Actualmente, la evaluación del trofotodermo se considera más relevante que la MCI. La selección de embriones se realizó mediante la aplicación de un procedimiento de clasificación jerárquica basado en una combinación de clasificación morfológica estándar (ASEBIR) y el algoritmo KIDScore D5 v3 (software EmbryoViewer; Vitrolife). Los embriólogos experimentados calificaron los embriones de A (alta calidad morfológica) a D (baja calidad morfológica) y calificaron de 1 (baja probabilidad de implantación) a 9,9 (alta probabilidad de implantación) por KIDScore D5. El embrión con la puntuación más alta entre aquellos con morfología de buena calidad fue seleccionado para transferir en cada tratamiento.

#### 4.3.6 Preparación endometrial en receptoras

En las donaciones en fresco, de forma paralela al proceso de estimulación ovárica se realizó la preparación endometrial en las receptoras.

La gran mayoría de pacientes realizaron la preparación endometrial con terapia hormonal sustitutiva mediante la administración exógena de hormonas: estrógenos para conseguir el crecimiento endometrial y a continuación añadir progesterona con la donación, para producir la transformación secretora del endometrio (Figura 14). En el ciclo sustituido y en mujeres con función ovárica, con el fin de evitar una ovulación temprana, se suprimió la hipófisis bien mediante la administración diaria de un antagonista de la GnRH desde el día 1-3 del ciclo durante 7 días una vez confirmado el reposo ovárico por ecografía, o bien administrando una sola dosis de agonista de la GnRH de larga duración en la fase lútea previa.

El ciclo sustituido se inició tras la regla, administrando a las receptoras estrógenos orales o transdérmicos desde el día 2-3 del ciclo y aproximadamente 10 días después de iniciar los estrógenos se realizó la medición de los niveles séricos E<sub>2</sub>, P<sub>4</sub> y se determinó el grosor endometrial por ecografía transvaginal (Soares et al., 2005; Vidal et al., 2018). En caso de presentar un grosor adecuado y niveles hormonales adecuados (que confirman la ausencia de crecimiento folicular o bien ovulación espontánea), la receptora estaba preparada para la transferencia y de forma sincronizada con la donante y en función del día de la transferencia, se añadió a los estrógenos, la progesterona micronizada vía vaginal a una dosis de 800 mg / día manteniéndose el tratamiento combinado hasta la semana 12 de gestación o bien hasta descartar embarazo .

La transferencia de embriones se realizó en estadio de blastocisto (5º-6º día de desarrollo embrionario) en todos los casos y la vitrificación de los embriones excedentes se realizó según el protocolo habitual de vitrificación de la clínica. La recomendación en todos los casos fue de transferencia de un único embrión en estadio de blastocisto con el fin de evitar gestaciones múltiples y las posibles complicaciones materno-fetales y obstétricas derivadas de los mismos.

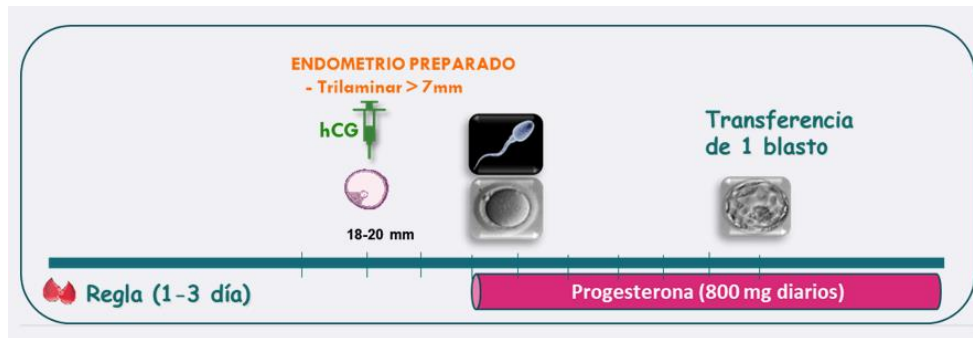


Figura 13. Protocolo de preparación endometrial en ciclo natural.

Se realiza la ecografía tras la menstruación para comprobar reposo ovárico y a partir de los 9-10 días se realizan controles ecográficos para observar el crecimiento endometrial acompañado del desarrollo folicular fisiológico. Una vez el folículo ovulatorio alcanza los 18-20 mm se desencadena la señal ovulatoria mediante hCGr, y se administra progesterona como soporte de fase lútea. La transferencia se realiza en día 5-6 (blastocisto) (Remohí et al., 2017).

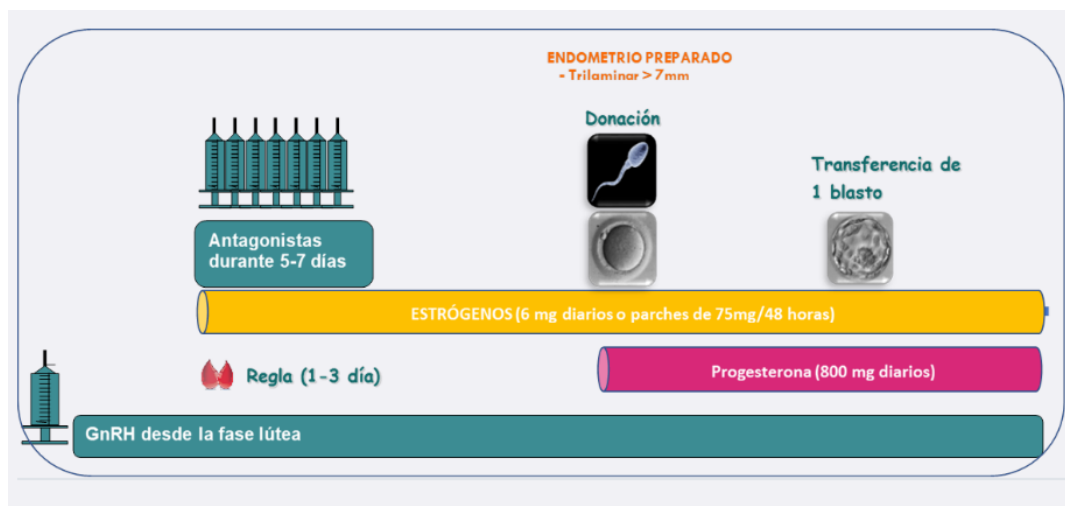


Figura 14. Protocolo de preparación endometrial en ciclo sustituido: Dosis mantenida de estradiol con antagonistas de la GnRH en dosis diaria o agonista de GnRH de depósito.

Se procede a la administración de los estrógenos a partir del inicio de la menstruación. Las pacientes con función ovárica reciben bien un agonista de la GnRH de depósito (acetato de leuprorelina/triptorelina 3.75mg, una dosis) en la mitad de la fase lútea del ciclo previo (día 21), o bien inician de forma simultánea a los estrógenos la administración de antagonistas de la GnRH, 0.25 mg/día durante 5-7 días. Los estrógenos se administran diariamente a dosis de 6 mg/día vía oral o bien en forma de parches de estradiol de 75mg (2 parches cada 48h). Se realizan ecografías el 2-4º día para descartar la presencia de quistes y entre el 10-14 día para monitorizar el crecimiento endometrial. Se considera adecuado un grosor de  $\geq 6$  mm . Una vez conseguido el

endometrio adecuado se inicia la administración de progesterona natural micronizada a dosis de 400mg/12h vv. La transferencia embrionaria se realiza cuando la paciente haya recibido tantos días de progesterona como tiene de desarrollo el embrión a transferir (Remohí et al., 2017).

#### **4.4 Definición de resultados**

El resultado primario fue el número de ovocitos totales obtenidos y ovocitos metafase II (MII) recuperados.

Los objetivos secundarios fueron comparar los parámetros clínicos en los dos grupos de estudio: incidencia de ovulación precoz y SHO; días de estimulación; dosis de gonadotropinas administradas; efectos secundarios; y perfil hormonal en suero y líquido folicular (estradiol, progesterona y LH).

El síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) es una complicación iatrogénica de la fase lútea precoz y/o de la etapa gestacional inicial tras estimulación ovárica, de etiología desconocida. Su aparición se asocia a la presencia de hCG que actúa como factor desencadenante de los mediadores implicados en la fisiopatología. La hCG ocasiona la liberación de unos mediadores como las interleuquinas I y VI, IGF-1, angiotensina II y sobretodo VEGF, que producen un aumento de la permeabilidad vascular con salida de agua y proteínas del espacio intravascular al tercer espacio, provocando una depleción del volumen intravascular responsable de los síntomas del síndrome: hipotensión, oliguria, ascitis, aumento de la viscosidad sanguínea, hiponatremia e hiperkaliemia. El cuadro es limitado y en ausencia de gestación la paciente retorna a la normalidad con la aparición de la menstruación. Existen estrategias encaminadas a la prevención primaria y secundaria del SHO como la inducción de la ovulación con un bolo de agonista de la GnRH (en lugar de hCG) (Bodri et al., 2010; Youssef et al., 2014) o la reducción de la dosis de hCG. En caso de presentar un riesgo elevado de SHO es recomendable vitrificar todos los embriones y diferir la transferencia embrionaria a un ciclo posterior, estrategia que no previene la aparición del SHO pero impide el agravamiento secundario a una eventual gestación. La Sociedad Americana de Medicina Reproductiva sitúa la incidencia de SHO en donantes de ovocitos en 1-2% y afirma que ésta puede ser reducida con el empleo de agonistas de GnRH para la maduración final, y establece esta estrategia como norma en donantes (Comité Práctico

de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva y Comité Práctico de la sociedad de Tecnología Reproductiva Asistida, 2014).

Los resultados secundarios retrospectivos en el grupo de receptoras fueron la tasa de fecundación, la tasa de embarazo clínico, la tasa de embarazo en curso y las tasas de nacidos vivos, definidos como:

- **Tasa de fecundación:** número de ovocitos fecundados del total de ovocitos inseminados.
- **Tasa de embarazo clínico:** presencia de saco gestacional y embrión con frecuencia cardíaca a las 6-7 semanas de gestación.
- **Tasa de embarazo en curso:** presencia de saco gestacional y embrión con frecuencia cardíaca a las 12 semanas de gestación.
- **Tasa de nacidos vivos:** proporción de pacientes con nacidos vivos entre todas las transferencias realizadas..
- **Tasa acumulada de nacidos vivos:** Proporción de recién nacido vivo por ciclo de FIV. Se incluyen las transferencias en fresco y de embriones congelados, y se incluyen las pacientes hasta conseguir embarazo o consumir todos los embriones derivados el ciclo.

## 4.5 Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra se calculó para un ensayo de no inferioridad de dos grupos con una proporción de 1:1, sobre la base de considerar una diferencia de  $\leq 3$  ovocitos como no inferior, en comparación con el bien establecido protocolo de antagonistas de GnRH, con el cual la media de ovocitos obtenidos en donantes de nuestro centro durante 2016 fue de  $21 \pm 10$ . Según este criterio, cada grupo requería 138 sujetos. Asumiendo pérdidas del 15%, se reclutó un total de 318 sujetos.

## **4.6 Análisis estadístico**

Se registró la descripción de las variables cuantitativas continuas en sus parámetros centrales (rango) y valores de dispersión (desviación estándar, p10, p25, p75, p90, máximo y mínimo).

Los dos grupos de estudio se compararon en términos de características basales y demográficas utilizando una prueba t de Student, después de confirmar el supuesto de normalidad mediante la prueba de Levene de igualdad de varianzas. Se aplicó la prueba de Mann-Whitney cuando la distribución no era paramétrica.  $P < 0.05$  se consideró estadísticamente significativa.

# Resultados

---





## 5. RESULTADOS

Se evaluó la elegibilidad de un total de 327 sujetos, de los cuales 318 fueron asignados al azar en dos grupos con una proporción de 1:1. Un total de 161 participantes se sometieron a intervención en el grupo de AMP y 157 en el grupo de ganirelix. De los 318 sujetos originales, 308 completaron la recuperación de ovocitos. En la Figura 15 se presenta un diagrama de flujo de la participación de las donantes.

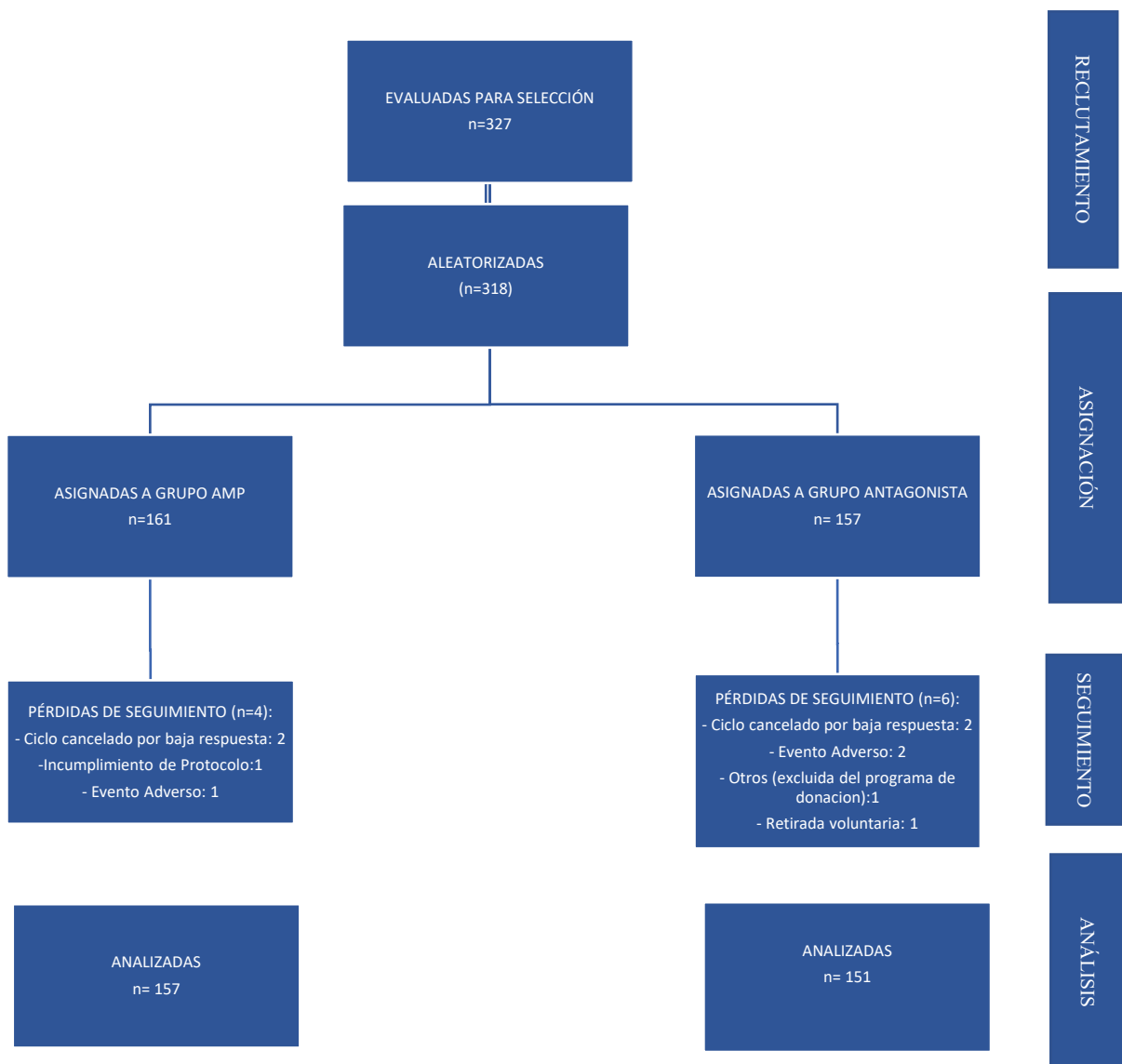


FIGURA 15. Diagrama de flujo de participación de las donantes.

## 5.1 Características de las donantes de ovocitos

En lo referente a las características de las donantes de ovocitos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de estudio. Las características demográficas de la población de donantes se muestran en la Tabla 2.

La edad media de las donantes de ovocitos en el grupo AMP fue de  $24.2 \pm 4.3$  años y de  $24.1 \pm 4.5$  años en el grupo ganirelix ( $p= 0.78$ ). Respecto al índice de masa corporal (IMC), no se encontraron diferencias entre ambos grupos; en el grupo AMP fue de  $22.1 \pm 2.5$  y en el grupo ganirelix de  $22.7 \pm 2.7$  ( $p= 0.07$ ).

En cuanto a la reserva ovárica, los valores de la hormona antimülleriana (AMH) (pmol/l) fueron  $32,6 \pm 16,19$  en el grupo de AMP frente a  $29,5 \pm 14,7$  en el grupo de ganirelix ( $p = 0,119$ ) y el recuento de folículos antrales (RFA) fue  $26,9 \pm 8,1$  en el grupo de AMP vs  $26,3 \pm 8,4$  en el grupo de ganirelix ( $p = 0,57$ ). No hubo por tanto diferencias en la reserva ovárica entre las participantes en ambos grupos de estudio.

Tabla 2 Características basales de las donantes de ovocitos (media  $\pm$  desviación estándar)

	AMP	Ganirelix	P
<i>Donantes de ovocitos</i>			
Edad (años)	24.2 $\pm$ 4.3	24.1 $\pm$ 4.5	0.78
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	22.1 $\pm$ 2.5	22.7 $\pm$ 2.7	0.07
Recuento folículos antrales	26.9 $\pm$ 8.1	26.3 $\pm$ 8.4	0.57
AMH (pmol/l)	32.6 $\pm$ 16.19	29.5 $\pm$ 14.7	0.119

La estimulación ovárica se inició en el segundo o tercer día del ciclo menstrual, o después de un período de lavado de 5 días después de haber tomado la última píldora anticonceptiva. En cuanto a la toma previa de ACOs no se encontraron diferencias entre ambos grupos (Tabla 3). El 70% de las donantes tomaron ACOs (222 donantes), de éstas, el 50.4% procedían del grupo AMP (112) frente al 49.5% que procedían del grupo ganirelix (110).

Tabla 3. Clasificación de las donantes en función de la toma previa de anticonceptivos.

ACO previo	Grupo	N	%	OR (CI95%)	p valor (Fisher)
NO	AMP	49	51.04%	1.024 (0.62-1.70)	1.000
	Ganirelix	47	48.96%		
SI	AMP	112	50.45%		
	Ganirelix	110	49.55%		

## 5.2 Estimulación ovárica, desarrollo folicular y rendimiento ovocitario

Las características de la estimulación ovárica se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Características de la estimulación ovárica en las donantes de ovocitos (media±desviación estándar)

	AMP n=161	Ganirelix n=157	P
Días de estimulación	10.0±1.5	10.1±1.3	0.747
Dosis total de FSH (UI)	1964±431	1973±392	0.841
Foliculos >13 mm	17.1±6.1	16.3±6.1	0.274
Ovocitos recuperados	21.4±11.7	21.2±9.2	0.949
Ovocitos maduros (MII)	16.7±9	16.9±7.7	0.802
Tasa ovocitos maduros (%)	79.0	80.1	0.599

El número de ovocitos recuperados no difirió entre ambos grupos:  $21,4 \pm 11,7$  en el grupo AMP frente a  $21,2 \pm 9,2$  en el grupo ganirelix ( $p = 0,949$ ) (diferencia media  $0,14$  [IC 95% =  $-2,233, 2,517$ ]). De la misma manera, no se observaron diferencias en el número de MII:  $16,7 \pm 9$  en el grupo AMP vs  $16,9 \pm 7,7$  en el grupo de ganirelix ( $P = 0,802$ ) (Diferencia media  $-0,17798$  [IC 95% =  $-2,068, 1,712$ ]). (Figura 16-18).

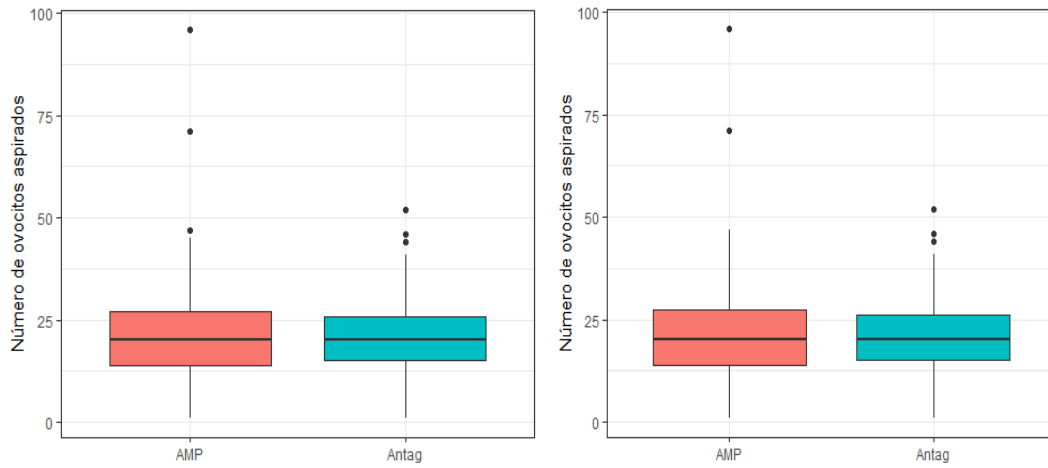


Figura 16 . Número de ovocitos aspirados por ITT a la izquierda, por protocolo a la derecha.

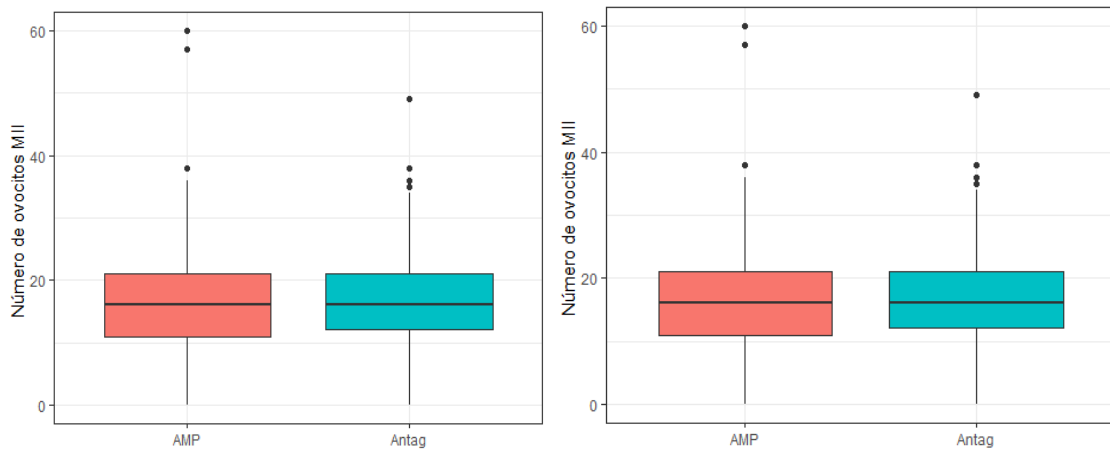


Figura 17. Número de ovocitos MII por ITT a la izquierda, por protocolo a la derecha

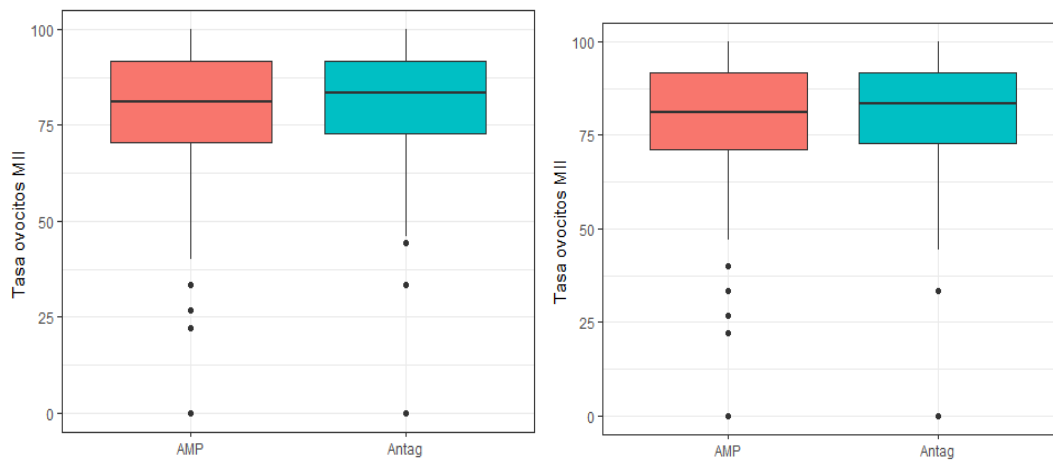


Figura 18: Tasa ovocitos metafase II por ITT a la izquierda, por protocolo a la derecha

En lo que respecta a los días de estimulación y a la dosis total de gonadotropinas administrada no se encontraron diferencias entre ambos grupos, y la tasa de ovocitos maduros fue similar entre ambos grupos, 70% en el grupo AMP y 80.1% en el grupo ganirelix sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0.599$ ).

En lo relativo a la información del estudio sobre los folículos, no se observan diferencias en ninguna de las variables medidas. Al no encontrar diferencias estadísticamente significativas en el promedio de recuento de folículos antrales previo a la estimulación ovárica ( $p= 0.577$ ), ambos grupos se consideraron equivalentes en este sentido.

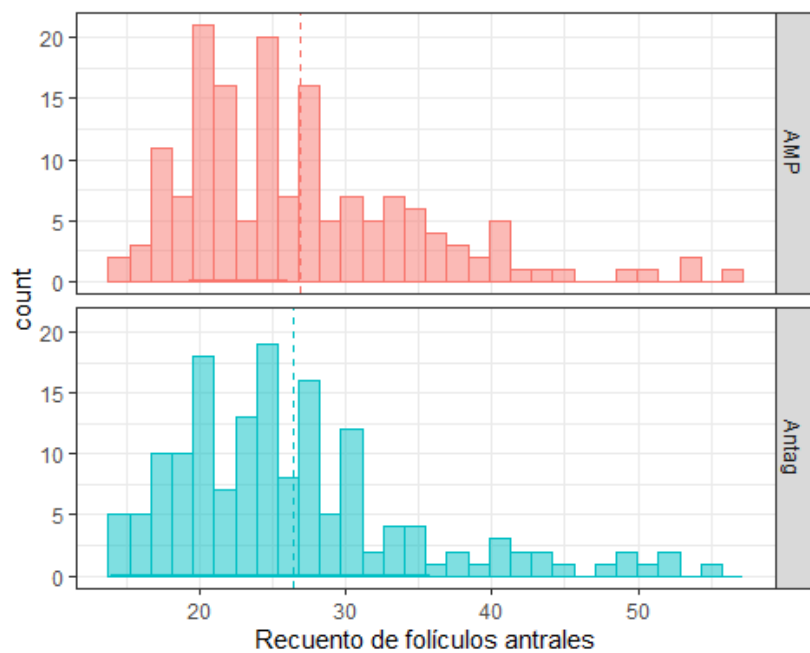


Figura 19. Recuento de folículos antrales grupo AMP (rojo) y grupo ganirelix (azul) previo a estimulación ovárica.

Se consideraron ambos grupos equivalentes, concluyendo que no existe una diferencia estadística en el desarrollo folicular, ni en el número total de folículos ( $p=0.373$ ), ni en el número de folículos mayores a 10 mm ( $p= 0.285$ ), ni a 13 mm ( $p=0.274$ ) y tampoco en el volumen folicular total ( $p= 0.123$ ). (Figura 20-22).

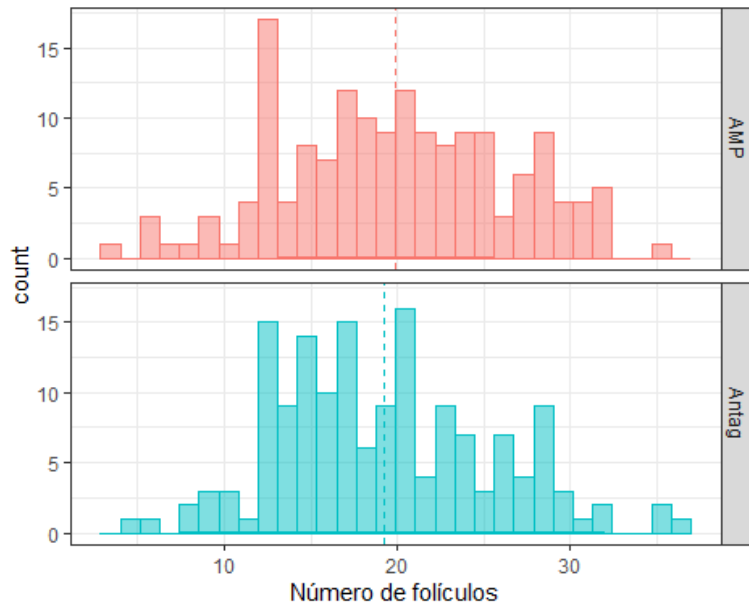


Figura 20. Número total de folículos en el grupo AMP (rojo) y grupo ganirelix (azul).

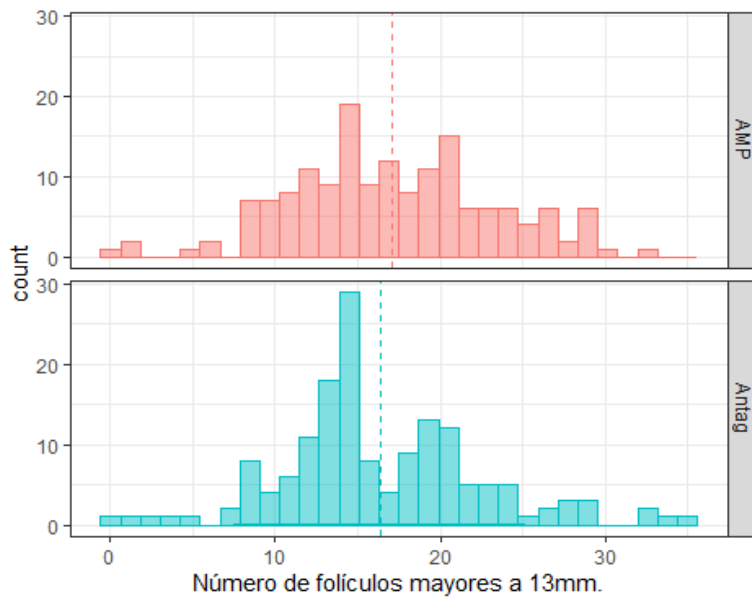


Figura 21. Número de folículos > 13 mm en el grupo AMP (rojo) y en el grupo ganirelix (azul).

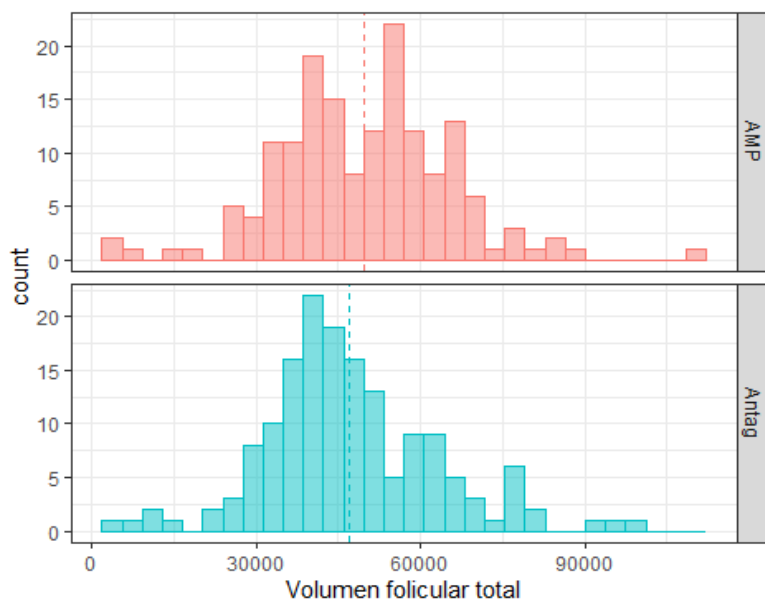


Figura 22. Volumen folicular total en el grupo AMP (rojo) y grupo ganirelix (azul).

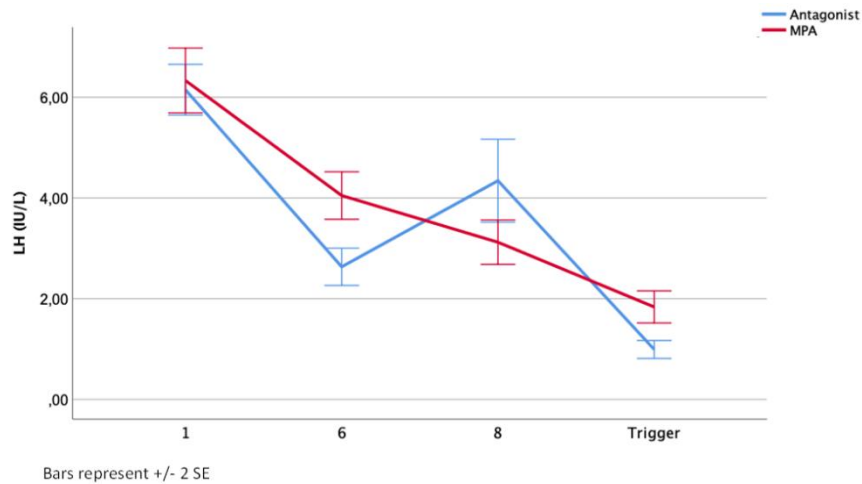
### 5.3 Perfil hormonal en suero

Los valores séricos de LH, E<sub>2</sub> y P<sub>4</sub> determinados en los controles de ambos grupos se presentan en la Figura 23.

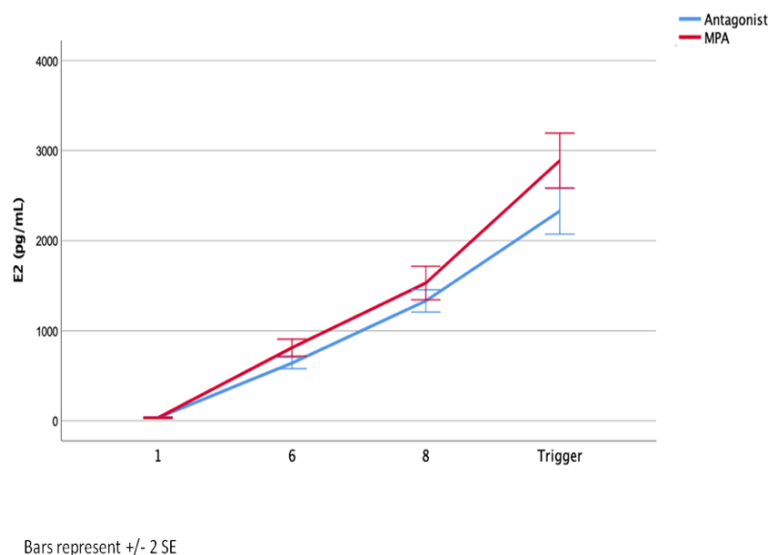
El perfil de LH sérico difirió entre los dos grupos; mientras que hubo un descenso más profundo en el grupo ganirelix durante la primera mitad de la estimulación, con recuperación después del inicio del antagonista de GnRH y un descenso final hacia la inducción, la LH disminuyó de manera constante durante la estimulación en el grupo AMP. Aunque los valores fueron significativamente más altos el día de la inducción en el grupo AMP ( $1.8 \pm 2.0$  vs  $0.9 \pm 1.1$ ,  $p = <0.001$ ), no se observó ovulación temprana en ninguno de los grupos de estudio.

Por otro lado, los perfiles de E<sub>2</sub> y P<sub>4</sub> en suero fueron similares en los dos grupos durante la estimulación.

Figura 23. Perfil sérico hormonal

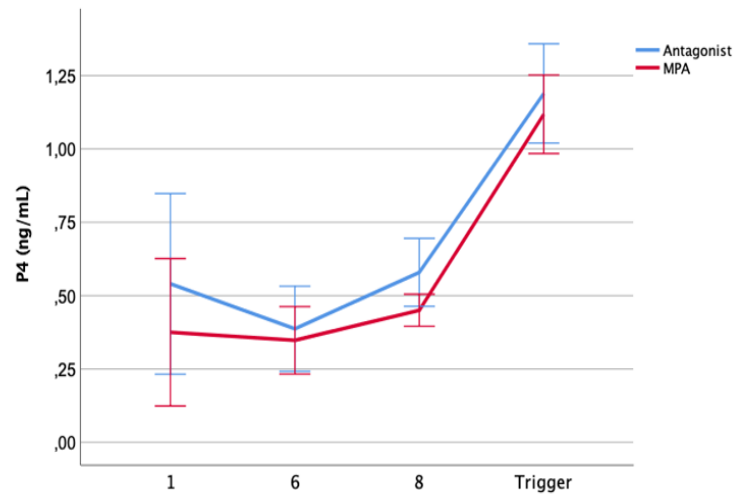


**Perfil sérico de LH.** Los niveles de LH permanecieron bajos durante la estimulación en ambos grupos. Se observa un descenso más profundo en el grupo ganirelix durante la primera mitad de la estimulación, con recuperación después del inicio del antagonista de GnRH y un descenso final hacia la inducción. En el grupo AMP la LH disminuyó de manera constante durante la estimulación. A pesar de que los valores fueron significativamente más altos el día de la inducción en el grupo AMP, no observó ovulación temprana en ninguno de los grupos de estudio.



**Perfil sérico de estradiol.** Los valores de estradiol sérico presentaron un incremento gradual acompañando al desarrollo folicular. El patrón fue similar entre ambos grupos, aunque los niveles de estradiol fueron perceptiblemente más elevados durante la estimulación ovárica y el día del trigger en el grupo AMP.





Bars represent +/- 2 SE

**Perfil sérico de progesterona.** Los niveles de progesterona permanecieron bajos durante la estimulación ovárica, con un ligero ascenso el día del trigger, presentando un perfil similar en ambos grupos.

### Perfil hormonal sérico el día de la inducción de la ovulación

El día del trigger, el grupo AMP presentó niveles mayores de estradiol y LH que el grupo ganirelix. No se encontraron diferencias en los niveles de progesterona (Tabla 5).

Tabla 5. Valores hormonales el día de la inducción de la ovulación

	AMP	Ganirelix	p
E <sub>2</sub> (pg/ml)	2888.4 ± 1918.2	2328.3 ± 1574.9	0.005
LH (mUI/ml)	1.8 ± 2	0.9 ± 1.1	<0.001
P <sub>4</sub> (ng/ml)	1.1 ± 0.8	1.1 ± 1	0.510

### *Perfil hormonal sérico tras punción folicular*

A las 48-72 horas de la punción, se determinaron de nuevo los valores hormonales. El grupo AMP presentó niveles más bajos de LH y progesterona que el grupo ganirelix. No se encontraron diferencias en los niveles de estradiol entre ambos grupos (Tabla 6).

Tabla 6. Valores hormonales postpunción (media  $\pm$  desviación estándar).

	<b>Ganirelix</b>	<b>AMP</b>	<b>p</b>
E <sub>2</sub> (pg/ml)	589.5 $\pm$ 834.6	556 $\pm$ 448	0.185
LH (mUI/ml)	8.3 $\pm$ 9	5.1 $\pm$ 5.7	0.002
P <sub>4</sub> (ng/ml)	0.8 $\pm$ 0.7	0.5 $\pm$ 0.7	0.003

## 5.4 Perfil hormonal en líquido folicular

No se observaron diferencias en las concentraciones de FSH, LH, E<sub>2</sub> y P<sub>4</sub> en el líquido folicular entre ambos grupos (Tabla 7). Los niveles de E<sub>2</sub> y LH fueron mayores en el grupo AMP, sin embargo los niveles de FSH y P<sub>4</sub> fueron mayores en el grupo ganirelix.

Tabla 7. Perfil hormonal en el líquido folicular.

	Ganirelix	AMP	p
E <sub>2</sub> (pg/ml)	315048±331239	321099±230744	0.940
FSH (mUI/ml)	11.2±3.8	10.81±2.7	0.652
LH (mUI/ml)	8.51±5	11.1±5	0.740
P <sub>4</sub> (ng/ml)	6046±2562	5539±2349	0.458

## 5.5 Luteinización precoz

La luteinización precoz aparece si el día de la inducción de la ovulación se observan valores hormonales de progesterona superiores a 1 ng/ml o LH>10 UI.

No se encontraron diferencias en cuanto a la incidencia de luteinización precoz entre ambos grupos, con independencia de la toma de ACO previa.

Es importante destacar que no hubo ningún caso de ovulación precoz en ninguno de los dos grupos a estudio.

## 5.6 Síndrome de hiperestimulación ovárica

Ninguna paciente experimentó SHO moderado o grave durante el estudio en ninguno de los dos grupos.

## 5.7 Eventos adversos y efectos secundarios

De las 318 pacientes aleatorizadas, fueron retiradas del estudio 10 pacientes (tasa de cancelación de  $10/318=0.0314$  ; 3.14%): 4 del grupo de estudio ( $4/161=2.48\%$ ) y 6 del grupo de ganirelix ( $6/157=3.82\%$ ).

Las causas de la cancelación en el grupo AMP fueron en dos pacientes por baja respuesta a la estimulación ovárica, una paciente por un acontecimiento adverso no relacionado con la medicación del estudio (diagnóstico de déficit de vitamina K ) y otra por incumplimiento del protocolo (error en la administración del fármaco a estudio).

En el grupo ganirelix de las seis pacientes canceladas, dos fueron por baja respuesta, dos por aparición de un acontecimiento adverso (una realizó cambio a cetrotide ante la aparición de cefaleas y la otra presentó alteración de hemograma (anemia) no relacionada con la medicación), una por retirada voluntaria y otra por ser excluida del programa de donación (Test de compatibilidad genética alterado).

Solo una paciente del grupo de estudio (AMP) tuvo un acontecimiento adverso grave (AAG), denominado mononucleosis, y éste no estaba relacionado con el fármaco del estudio.

Hasta la fecha, éste es el único estudio con gestágenos que ha reportado los eventos adversos.

## 5.8 Características de las receptoras y resultados gestacionales

En lo referente a las características de las receptoras de ovocitos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de estudio (Tabla 8).

Tabla 8. Características basales de las receptoras (media  $\pm$  desviación estándar).

	AMP	Ganirelix	P
Edad (a)	41.4 $\pm$ 4.1	41.4 $\pm$ 4.0	0.921
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	24.1 $\pm$ 4.9	24 $\pm$ 4.6	0.736
Grosor endometrial (mm)	8.6 $\pm$ 1.6	8.7 $\pm$ 1.8	0.859
Preparación endometrial (días)	18.7 $\pm$ 3.9	18.9 $\pm$ 3.9	0.422

Los ovocitos recuperados de las donantes participantes en el estudio se asignaron a un total de 359 receptoras. De éstas, 183 recibieron ovocitos del grupo AMP: 175 transferencia de embriones en fresco (TF) y 8 ciclos cancelados debido a la ausencia de embriones viables, y 176 recibieron ovocitos de donantes del grupo de estudio de ganirelix: 171 transferencia de embriones en fresco y 5 ciclos cancelados, debido a la ausencia de embriones viables. Posteriormente, en las que no quedaron embarazadas o en las que la gestación no fue evolutiva, se realizaron 84 transferencias de embriones congelados (TC) en el caso del grupo de estudio y 80 en el grupo control. En total se realizaron 259 transferencias de embriones procedentes del grupo AMP (175 TF + 84 TC) y 251 transferencias de embriones procedentes del grupo ganirelix (171TF +80TC).

En lo que respecta a las características del ciclo en las receptoras, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de AMP y ganirelix en términos de tasa de fecundación (81,1% frente a 82,7%, P = 0,368), número de embriones viables, tasa de cancelación o número medio de embriones transferidos (Tabla 9). La transferencia de un solo embrión (SET) se realizó en el 89,9% (233/259) de las receptoras de ovocitos de donantes tratadas con AMP y en el 88% (221/251) de aquellas cuyas donantes pertenecían al grupo ganirelix (p = 0,571).

El resultado del ciclo fue comparable en ambos grupos, con una tasa de nacidos vivos (RNV) del 55,1% y 48,5% ( $p = 0,237$ ) con ovocitos de donantes tratadas con AMP y con ganirelix, respectivamente. La tasa acumulada de recién nacido vivo también fue similar en los dos grupos (74,28% frente a 70,7%,  $p = 0,550$ ) (Tabla 9). No disponemos de datos de nacidos vivos de dos de las pacientes del grupo de AMP con gestación evolutiva, de las que una recibió transferencia embrionaria en fresco y la otra transferencia de embriones congelados (las pacientes vivían fuera de España).

Tabla 9. Características del ciclo de las receptoras (media  $\pm$ SD) y resultados gestacionales de los ciclos en fresco

	AMP n=175	Ganirelix n=171	P
<i>Por transferencia</i>			
Ovocitos donados	12.4 $\pm$ 3.1	12.4 $\pm$ 2.9	0.917
Fecundación (%)	81.1	82.7	0.368
Nº blastocistos viables	4.3 $\pm$ 2.5	4.5 $\pm$ 2.4	0.457
Embriones transferidos	1.1 $\pm$ 0.3	1.1 $\pm$ 0.3	0.268
Tasa de implantación (%)	68.1	62.0	0.847
Tasa de gestación bioquímica, % (n)	72.5 (127)	66.0(113)	0.201
Tasa de gestación clínica % (n)	64.5(113)	57.8 (99)	0.225
Tasa de gestación en curso, % (n)	55.4 (97)	48.5 (83)	0.237
Tasa de aborto % (n)	9.2(16)	9.3 (16)	1.000
Gestación ectópica, % (n)	1.1 (1/113)	1.0 (1/99)	1.000
Tasa de recién nacido vivo, % (n)	55.1 (96)	48.5 (83)	0.237
Tasa acumulada de nacidos vivos	74,2 (130)	70.7 (121)	0.550
<i>Por intención de tratar</i>			
Tasa de gestación bioquímica, % (n)	69.4(127)	64.2 (113)	0.314
Tasa de gestación clínica, % (n)	61.7 (113)	56.2 (99)	0.334
Tasa de gestación en curso, % (n)	53.0 (97)	47.1 (83)	0.292
Tasa de aborto, % (n)	8.7 (16)	9.0 (16)	1.000
Tasa de recién nacido vivo, % (n)	52.7 (96)	47.1 (83)	0.341
Tasa acumulada de nacidos vivos	71.0 (130)	68.7 (121)	0.731

En lo que respecta a las transferencias de embriones vitrificados, en el grupo AMP de las 92 transferencias previstas, se realizaron 84, y 8 fueron canceladas por ausencia de embriones viables. En el grupo ganirelix de las 85 transferencias previstas, se cancelaron 5 por ausencia de embriones viables, y se realizaron 80. (Tabla 10).

Tabla 10. Resultados gestacionales con embriones vitrificados

	<b>AMP n=84</b>	<b>Ganirelix n=80</b>	<b>P</b>
<i>Por transferencia</i>			
Tasa de implantación (%)	49.37	62.84	0.847
Tasa de gestación bioquímica, % (n)	53.57 (45)	67.5 (54)	0.080
Tasa de gestación clínica % (n)	48.81 (41)	58.75 (47)	0.214
Tasa de gestación en curso, % (n)	41.67 (35)	48.75 (39)	0.433
Tasa de aborto % (n)	7.14 (6)	10 (8)	0.585
Tasa de recién nacido vivo, % (n)	40.47 (34)	47.5 (38)	0.433
<i>Por intención de tratar</i>			
	<b>AMP n=92</b>	<b>Ganirelix n=85</b>	
Tasa de gestación bioquímica, % (n)	48.91(45)	63.53 (54)	0.009
Tasa de gestación clínica, % (n)	44.57 (41)	55.29 (47)	0.177
Tasa de gestación en curso, % (n)	38.04 (35)	45.88 (39)	0.360
Tasa de aborto, % (n)	6.59 (6)	9.41 (8)	0.582
Tasa de recién nacido vivo, % (n)	36.95 (34)	44.71 (38)	0.359

## 5.9 Evaluación del grado de satisfacción de las donantes

Otro aspecto que hemos analizado, y que no ha sido reportado previamente en ningún estudio con gestágenos es el nivel de satisfacción de las donantes.

El día de la inducción de la ovulación se ofreció un cuestionario a todas las donantes centrado en su satisfacción con la información dada por los miembros del personal y con el medicamento utilizado para la estimulación ovárica. Se obtuvieron 272 cuestionarios: 134 del grupo AMP y 137 del grupo ganirelix.

En las respuestas directamente relacionadas con la medicación, en todas ellas, las donantes del grupo AMP estaban más satisfechas que las del grupo antagonista. La importancia del tratamiento médico no inyectable fue primordial para el 79% de los donantes en la AMP y el 70% para el grupo antagonista. (Figura 24).

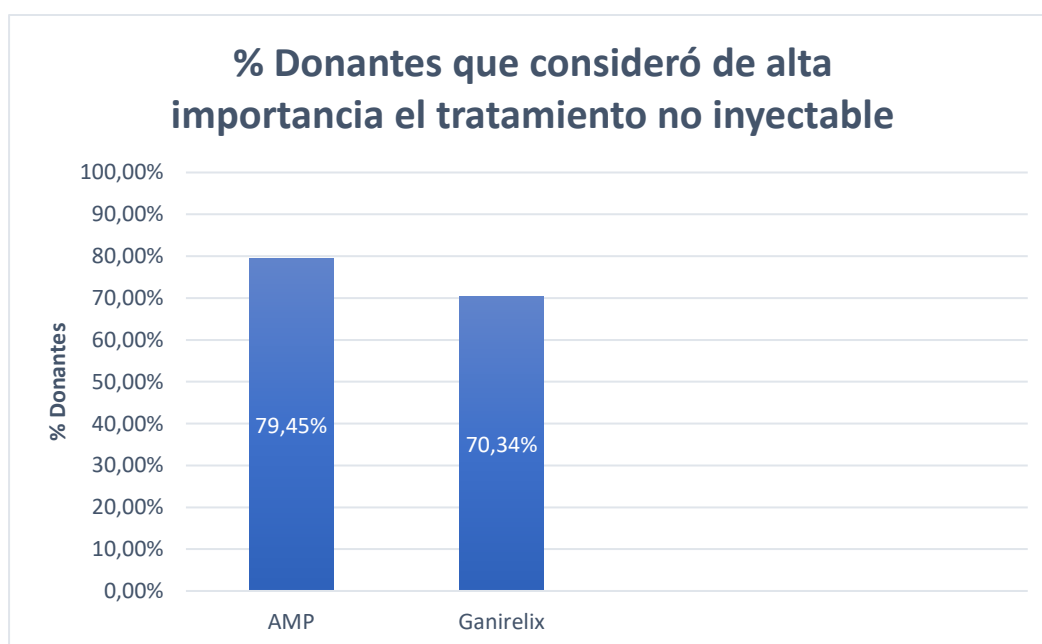


Figura 24. Porcentaje de donantes que consideró que el tratamiento no-inyectable tiene muy alta importancia



En la figura 25 se muestra el grado de satisfacción de las pacientes según el grupo de estudio (preguntas 1-15). En todos los casos en los que se les preguntó sobre la satisfacción de la medicación, el grupo con AMP fue superior al grupo con ganirelix (pregunta 4-15), siendo la diferencia estadísticamente significativa en las preguntas 7,9 y 11.

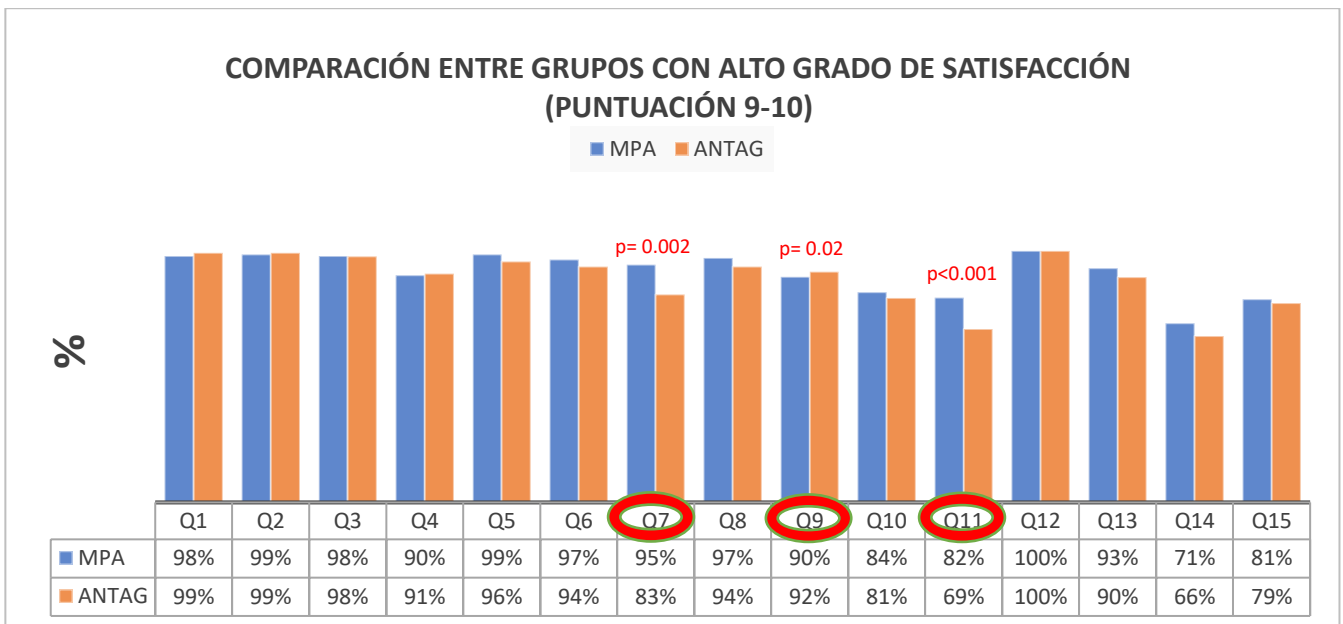


Figura 25. Proporción de respuestas con alto grado de satisfacción para cada pregunta

A las donantes del grupo AMP que habían sido estimuladas con antagonista en un ciclo anterior se les hicieron algunas preguntas adicionales con respecto a la comparación entre los dos tipos de tratamiento (cuestionario II). El nivel de satisfacción con respecto al ciclo anterior fue muy alto en 63,54% y alto en 30,2%; en total 92,74%.

## 5.10 Análisis de la calidad embrionaria con Time-lapse

Analizamos la calidad del embrión usando tecnología Time-lapse y observamos un patrón de crecimiento embrionario inicial muy similar con ambos protocolos; los embriones iniciaron la división y se convirtieron a un ritmo similar hasta la etapa de compactación/blastulación, momento en el cual no se observaron diferencias. En consecuencia los resultados sugieren que el patrón del desarrollo embrionario es muy similar en ambos protocolos. (Tabla 11,12).

Tabla 11. Morfocinética del embrión I

Variable	Grupo	N	Media (horas)	I.C. 95%	p valor
tPB2	Ganirelix	52	6.22	5.41-7.03	0.580
	AMP	51	6.59	5.5-7.68	
tPNf	Ganirelix	167	22.80	22.05-23.55	0.643
	AMP	171	22.60	22.18-23.01	
t2	Ganirelix	173	25.50	24.87-26.12	0.416
	AMP	172	25.19	24.76-25.61	
t3	Ganirelix	174	35.58	34.94-36.22	0.315
	AMP	171	35.13	34.52-35.74	
t4	Ganirelix	174	37.10	36.51-37.70	0.666
	AMP	171	36.92	36.33-37.51	
t5	Ganirelix	174	48.05	47.23-48.87	0.521
	AMP	171	47.68	46.88-48.48	
t6	Ganirelix	169	52.95	51.99-53.92	0.949
	AMP	169	52.91	51.84-53.97	
t7	Ganirelix	161	51.04	52.99-55.08	0.993
	AMP	161	51.04	52.95-55.14	
t8	Ganirelix	158	56.41	55.17-57.66	0.526
	AMP	159	55.86	54.64-57.07	
t9	Ganirelix	45	68.71	66.53-70.88	0.562
	AMP	44	69.75	66.85-72.66	

*tPB2= tiempo de aparición del segundo corpúsculo polar. tPNf= tiempo que tardan en desaparecer los pronúcleos. El resto es el tiempo de división a dos células (t2), a tres células (t3) y así sucesivamente. La media indica el tiempo medio en horas tras la ICSI*

Tabla 12. Morfocinética del embrión II

Variable	Grupo	N	Media (horas)	I.C. 95%	p valor
tSC	Ganirelix	68	80.87	79.18-82.56	0.204
	AMP	70	79.11	76.96-81.26	
tM	Ganirelix	85	85.44	83.96-86.93	0.571
	AMP	85	84.75	82.82-86.68	
tSB	Ganirelix	165	95.84	94.97-96.70	0.855
	AMP	165	95.70	94.56-96.85	
tB	Ganirelix	158	103.49	102.42-104.55	0.984
	AMP	157	103.47	102.43-104.51	
tEB	Ganirelix	68	109.01	107.75-110.26	0.205
	AMP	74	107.78	106.35-109.22	
tHB	Ganirelix	23	110.24	107.88-112.61	0.081
	AMP	16	106.69	103.02-110.36	

*tSC= tiempo que tarda el embrión en empezar a compactar, tM= tiempo en el que alcanza el estadio de mórula compacta, tSB= tiempo que tarda el embrión en llegar a blasto temprano, tB= tiempo que tarda el embrión en llegar a blasto cavitado, tEB= tiempo que tarda el embrión en llegar a blasto expandido y tHB = tiempo que tarda el embrión en llegar a blasto hatched o eclosionado.*

## 5.11 Comparativa del coste

Para cada mujer, los medicamentos recibidos durante el protocolo de estimulación ovárica se registraron hasta la recogida de ovocitos. Todas las donantes recibieron el mismo tipo de gonadotropina para la estimulación (FSHr). La dosis inicial de FSHr (folitropina alfa BEMFOLA<sup>®</sup>, Gedeon Richter Ibérica) fue de 150-225 UI dependiendo de la edad, el IMC y de la reserva ovárica (A. La Marca & Sunkara, 2014; Nardo et al., 2009).

A los sujetos se les asignó AMP (Progevera<sup>®</sup> 10 mg, Pfizer, España) o ganirelix (Orgalutran<sup>®</sup> 0,25 mg / 50 ml, Merck Sharp & Dohme Limited, Reino Unido). El AMP se administró por vía oral en una sola dosis diaria desde el día de inicio de la estimulación hasta el día de inducción de la ovulación (inclusive). En el grupo control, se inició la administración diaria de 0,25 mg de ganirelix cuando el folículo principal había alcanzado los 13 mm y se continuó hasta el día de la inducción de la ovulación inclusive. Como se ha descrito previamente, no se encontraron diferencias a nivel del número de días de estimulación, dosis total de gonadotropinas utilizada ni número de ovocitos obtenidos (Tabla 4), por lo que la diferencia económica radica en el coste del producto utilizado.

El coste por unidad de cada fármaco se calculó de acuerdo con el precio de venta del fabricante y la presentación utilizada en cada grupo del estudio. Los costes aproximados de cada medicamento fueron los siguientes: 4.79 € por caja de AMP de 30 comprimidos (Progevera<sup>®</sup>); 129 € por envase de 5 jeringas de ganirelix (Orgalutran<sup>®</sup>).

En el grupo AMP el fármaco se iniciaba desde el día de ciclo hasta el día de la inducción de la ovulación (media de 10 días). En el grupo ganirelix la introducción del antagonista variaba en función del crecimiento folicular, iniciándose cuando el folículo dominante alcanzaba 13 mm, y se administraba de forma diaria hasta el día de la inducción de la ovulación (media de 5-6 días).

De forma aproximada calculamos que el empleo de AMP supone un ahorro de 124 euros por ciclo, probablemente mayor, debido a que en una caja de AMP van 30 comprimidos, y cada donante emplea aproximadamente 10 comprimidos en cada ciclo.

Aunque aparentemente el empleo de AMP supone un ahorro evidente, el análisis de rentabilidad está en proceso para poder confirmarlo.

# Discusión

---



## 6. DISCUSIÓN

### 6.1 Número de ovocitos y ovocitos metafase II (MII)

El presente ensayo clínico aleatorizado (ECA), que incluye el tamaño de muestra más grande de donantes de ovocitos informado hasta la fecha, demuestra que no se observan diferencias estadísticamente significativas en el número de ovocitos y ovocitos MII obtenidos entre donantes que reciben AMP respecto a las que reciben ganirelix para la supresión hipofisaria, lo cual es consistente con los hallazgos de estudios previos (Beguería et al., 2019; Dong et al., 2017) (Kuang et al., 2015).

A pesar de que la mayoría de estudios sobre PPOS se han realizado comparando los gestágenos con el protocolo corto con agonistas de la GnRH (H. Guo et al., 2017; Kuang et al., 2015; N. Wang et al., 2016), en donantes de ovocitos realizamos la comparativa con el protocolo estándar recomendado en esta población, el protocolo con antagonistas de la GnRH, ya que éste se asocia con un menor riesgo de SHO y esta población es especialmente susceptible de presentar esta complicación al tratarse de pacientes con buena reserva ovárica, al igual que otros estudios de características similares (Beguería et al., 2019; Martínez et al., 2019; Yildiz et al., 2019).

Una revisión sistemática recientemente publicada, realizada sobre diferentes grupos de población (baja respuesta, donantes, PCOS, normorrespondedoras) afirma que existe evidencia de alta calidad que respalda la efectividad de los gestágenos en la obtención de similar número de ovocitos con similar duración y consumo de gonadotropinas respecto a los antagonistas de la GnRH (Ata et al., 2021).

Por otra parte, ha sido publicado recientemente un metaanálisis que evalúa seis estudios comparando PPOS con antagonistas de la GnRH en 2147 donantes de ovocitos y 2260 receptoras, en el que no se han encontrado diferencias en el número de ovocitos obtenidos de las donantes ni en la tasa de gestación clínica en las receptoras (Martínez et al., 2021).

## 6.2 Duración de la estimulación y consumo de gonadotropinas

En lo que respecta a los días de estimulación y a la dosis total de gonadotropinas administradas no se encontraron diferencias entre ambos grupos. Nuestros datos sobre la duración de la estimulación ovárica y la dosis de gonadotropinas están de acuerdo con un ECA previo (Beguiría et al., 2019) que sugirió que el AMP no induce una supresión hipofisaria más fuerte que los protocolos convencionales, al menos en donantes de ovocitos. Sin embargo, en algunos estudios publicados con anterioridad sí que se evidenció mayor duración y/o consumo de gonadotropinas en pacientes normorrespondedoras (Kuang et al., 2015) y pacientes PCOS (Y. Wang et al., 2016), no obstante estos estudios no fueron realizados en donantes.

## 6.3 Número de blastocistos y tasa de fecundación

En nuestro estudio no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en términos de tasa de fecundación (81,1% frente a 82,7,  $p=0,368$ ), número de blastocistos viables, tasa de cancelación o número medio de embriones transferidos.

Además, no hemos objetivado que el AMP cause un efecto deletéreo sobre los ovocitos ni sobre el desarrollo potencial embrionario en pacientes normoovuladoras en concordancia con otras publicaciones (Kuang et al., 2015; Massin, 2017; Y. Wang et al., 2016) (H. Guo et al., 2017).

## 6.4 Resultados reproductivos

De acuerdo con otros dos estudios retrospectivos recientemente publicados (Martínez et al., 2019; Yildiz et al., 2019), no observamos diferencias entre los grupos AMP y ganirelix en cuanto a los resultados reproductivos, por intención de tratar o por protocolo aplicado, todo lo cual contrasta con el ECA de Beguería (Beguiría et al., 2019).

En el estudio de Beguería las receptoras de ovocitos procedentes del grupo AMP presentaron peores resultados gestacionales que aquellas con embriones procedentes del grupo ganirelix, en cuanto a gestación bioquímica (43.8% frente 56.8%  $p=0.023$ ),



gestación clínica (30.7% frente 45.8 %  $p=0.006$ ), gestación en curso (26.7% frente 39.9%  $p=0.015$ ) y tasa de recién nacido vivo (22% frente 30.7 %  $p=0.10$ ). El análisis multinivel por protocolo confirmó la significancia estadística en cuanto a las tasas gestacionales y tasa de recién nacido vivo. Estos resultados no se han confirmado en nuestro estudio, en el que ambos grupos presentan resultados reproductivos similares y superiores a los reportados en el estudio de Beguería. De hecho, si analizamos únicamente el grupo control (ganirelix) de ambos estudios, los resultados en Beguería son notablemente peores a los de nuestro estudio: tasa de gestación bioquímica (57% vs 66%), tasa de gestación clínica (46% vs 57.8%), tasa de gestación en curso (40% vs 48.5%) y tasa de recién nacido vivo (31% vs 48%).

En el estudio de Yildiz, se realizaron los dos ciclos de estimulación ovárica (antagonista / AMP) en cada donante, en un plazo de 6 meses, asegurando de esta forma las mismas características basales de los grupos a estudio y considerándose un estudio que aporta evidencia de alta calidad. En este estudio tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los resultados reproductivos entre ambos grupos: tasa de fecundación (72% vs 81%  $p=0.25$ ), tasa de gestación clínica (63.9% vs 62.9%  $p>0.99$ ) y tasa de gestación en curso (50% vs 48.6%  $p=0.96$ ).

Un reciente metaanálisis sobre la estimulación con gestágenos frente antagonistas de la GnRH en donantes de ovocitos, que incluye los estudios previamente mencionados y el nuestro, entre otros (Beguería et al., 2019; Giles et al., 2021; Martínez et al., 2019; Yildiz et al., 2019), confirma la ausencia de diferencias en cuanto a la tasa de gestación clínica entre las 2260 receptoras (Martínez et al., 2021).

En nuestro estudio resaltar que los resultados reproductivos fueron mejores en el grupo AMP pero no alcanzaron la significación estadística ( $p < 0.05$ ). Por ejemplo la tasa de gestación en curso fue superior en el grupo AMP (55.4% vs 48.5%  $p=0.237$ ), lo que sugiere que los embriones derivados del grupo a estudio parecen tener un mejor potencial de desarrollo. De esta manera, nuestros datos no respaldan un efecto negativo del AMP sobre la calidad de los ovocitos.

De manera similar a los estudios previamente mencionados, no asignamos al azar a nuestras receptoras; a pesar de ello, las características demográficas fueron similares en ambos grupos y comparables a las series publicadas anteriormente.

Por otra parte la tasa de aborto (grupo AMP 9.2% y grupo ganirelix 9.3%  $p=1.000$ ) y la tasa de gestación ectópica (1.1% frente 1.0%  $p= 1.000$ ) fue similar entre ambos grupos, y en línea con las publicaciones anteriores.

En cuanto a nuestras donantes, el número de ovocitos MII obtenidos fue superior al reportado por otros autores, cuyas donantes tenían una reserva ovárica menor (Beguería et al., 2019; Martínez et al., 2019). Entre estudios similares, el mayor número de ovocitos MII que asignamos por receptora (12.4) casi duplica al informado en el ECA anterior (6.7) (Beguería et al., 2019). Además, todos los embriones se transfirieron en la etapa de blastocisto, mientras que en los otros estudios algunos embriones se transfirieron el día 2 o 3 (Beguería et al., 2019; Martínez et al., 2019; Yildiz et al., 2019). Además, realizamos SET en la mayoría de los casos, mientras que en los otros estudios se transfirieron hasta 3 embriones, y nuestra tasa de nacidos vivos es la más alta reportada hasta la fecha en donantes de ovocitos en quienes se realizó la supresión hipofisaria con gestágenos (Beguería et al., 2019, Yildiz et al., 2019; Zhu et al., 2016).

## 6.5 Supresión hipofisaria: prevención de la liberación prematura del pico de LH

Dependiendo del momento de su administración, la progesterona es capaz de bloquear el pico de LH (Le et al., 1997) inhibiendo la transmisión de la señal de estradiol y/o disminuyendo la frecuencia del pulso de GnRH (Q. Chen et al., 2017; Harris et al., 1999; Richter et al., 2001).

Estudios previos confirman que la progesterona administrada en fase folicular ralentiza la frecuencia de pulsos de LH, aumenta la amplitud del pulso y reduce los niveles en plasma de LH, en comparación con mujeres no tratadas (Soules et al., 1984). Varios factores parecen estar involucrados en la retroalimentación negativa de la progesterona sobre la secreción pulsátil de GnRH, como el componente 1 de la membrana del receptor

de progesterona (PgRMC1), los péptidos opioides endógenos (EOP) o las neuronas del área preóptica periventricular (pePOA) (Bashour & Wray, 2012; Petersen et al., 2013; Richter et al., 2001).

Basado en la capacidad de la progesterona para inhibir la ovulación, los gestágenos se han utilizado en protocolos de estimulación ovárica para FIV (siempre que se difiera la transferencia embrionaria), demostrando su eficacia para inhibir el pico de LH y conduciendo a resultados de embarazo similares y un perfil de seguridad similar a los logrados con otros protocolos (Ata et al., 2021; Cimadomo et al., 2018; Antonio La Marca & Capuzzo, 2019; Ortega et al., 2018).

Estudios anteriores ya han demostrado que los protocolos con AMP en pacientes sometidas a estimulación ovárica para FIV son una alternativa segura a la administración de los análogos de la GnRH cuando se busca prevenir la liberación prematura del pico de LH sin afectar adversamente al resultado del embarazo (Q. Chen et al., 2017; Y. Wang et al., 2016; Yu et al., 2018; H. Guo et al., 2017) o reducir el número de embriones euploides obtenido (La Marca et al., 2020); todo lo cual despeja los temores iniciales de un posible efecto negativo de la progesterona en los ovocitos. De la misma manera, en una serie de más de cuatro mil nacidos vivos, la administración de gestágenos no se asoció con un aumento en los resultados neonatales adversos o malformaciones congénitas (N. Wang et al., 2018; Zhu et al., 2017c; Zolfaroli et al., 2020).

En nuestro ensayo clínico decidimos utilizar el AMP en lugar de otro gestágeno sintético debido a las ventajas que presenta: potencia gestagénica moderada-fuerte, levemente androgénico, y no interferencia con la medición de la progesterona endógena (De Lignières, 1999; Goodman et al., 1981; Sitruk-Ware et al., 2013). Sin embargo estudios que comparan el AMP con la didrogesterona o la progesterona micronizada sugieren una respuesta ovárica y resultados gestacionales similares.

Por otra parte, hemos utilizado el AMP a una dosis de 10mg/día debido a que estudios previos en anticoncepción indican que 10 mg de AMP pueden utilizarse para inhibir la ovulación, mientras que 5 mg no son suficientes para inhibirla (Wikström et al., 1984). Nuestro estudio ratifica que el empleo de AMP a dosis de 10 mg/día es eficaz en

la prevención del pico de LH como otros estudios previamente publicados (Ata et al., 2021; Kuang et al., 2015; Yildiz et al., 2019), sin embargo son necesarios más estudios para determinar la dosis óptima de AMP, ya que posteriormente al inicio de este ensayo clínico se han publicado estudios en los que se emplean menores dosis de AMP con resultados satisfactorios (Dong et al., 2017; C. Y. Huang et al., 2018).

El AMP se administró por vía oral en una sola dosis diaria desde el día de inicio de la estimulación hasta el día de inducción de la ovulación (ambos inclusive), con el fin de evitar la aparición de luteinización precoz relacionada con el inicio tardío de la misma, siguiendo la línea de la mayoría de estudios realizados con gestágenos (Kuang et al., 2015) (Beguería et al., 2019; Chen et al., 2018; Dong et al., 2017; Zhu et al., 2016, 2017b) (Y. Wang et al., 2016; Yu et al., 2018; Zhu et al., 2017a). No obstante, en un estudio realizado en donantes de ovocitos, se administró AMP desde el día 7 de estimulación o cuando el folículo dominante alcanzó los 14 mm (Yildiz et al., 2019) con resultados similares a los antagonistas de GnRH. Del mismo modo, un estudio prospectivo aleatorizado, realizado con 50 µm de Etinilestradiol y 1 mg de Noretindrona durante 5 días, desde el día 6-8 hasta el día 10-12 del ciclo con el objetivo de suprimir el pico de LH, evidenció una supresión correcta del pico de LH permitiendo una foliculogénesis adecuada (Letterie, 2000). Estos estudios sugieren que para controlar eficazmente la luteinización precoz no es fundamental iniciar la administración de gestágenos el primer día de estimulación, sin embargo debido a la evidencia escasa disponible son necesarios más estudios para confirmar la eficacia del inicio tardío de los gestágenos para la supresión hipofisaria.

La baja reserva ovárica se presenta como un factor de riesgo conocido de liberación prematura del pico de LH en el protocolo con antagonistas de la GnRH (Reichman et al., 2014). En este estudio el 0.34% de las pacientes presentaron liberación prematura de LH (37 de 10.809 ciclos) y estas pacientes que lo presentaron tenían significativamente mayor edad, mayores niveles de FSH y menor recuento de folículos antrales respecto a las que permanecieron suprimidas.

En lo que respecta a las pacientes con baja respuesta ovárica en las que se ha aplicado el protocolo de supresión hipofisaria con gestágenos con AMP 10 mg/día, se ha descrito una disminución en la incidencia de liberación prematura del pico de LH. En un

estudio que incluye 204 pacientes con baja respuesta y en el que se compara el ciclo natural versus AMP se evidencia una disminución en la incidencia de la liberación prematura del pico de LH (50% en ciclo natural vs 1% con AMP) y en la tasa de ovulación prematura (10.8% en ciclo natural vs 2% con AMP) (Q. Chen et al., 2017).

## 6.6 Valores séricos hormonales

En las donantes, los valores de LH en el día de inducción de la ovulación fueron  $<10$  UI/L y significativamente más bajos que la LH basal en ambos grupos, lo que indica que tanto el AMP como el ganirelix suprimen eficazmente el pico de LH prematuro.

El día de la inducción de la ovulación (Tabla 5), los niveles séricos de LH fueron significativamente más elevados en el grupo de AMP ( $1,8 \pm 2,0$  frente a  $0,9 \pm 1,1$ ,  $p < 0,001$ ), de acuerdo con informes anteriores (Beguería et al., 2019; Martínez et al., 2019). Además, la presencia de valores hormonales de LH más bajos en el grupo AMP después de punción ovárica con respecto al grupo antagonista ( $8.3 \pm 9$  vs  $5.1 \pm 5.7$   $p = 0.002$ ) sugiere que el AMP ejerce una supresión hipofisaria más prolongada (Tabla 6), si bien no hubo diferencias en el número de días desde la punción ovárica a la aparición de la menstruación (5 días de media en ambos grupos).

En el estudio de Martínez 2019, realizado con el objetivo primario de comparar la respuesta endocrina del protocolo PPOS con desogestrel frente al protocolo con antagonistas de la GnRH en donantes de ovocitos, el día del trigger no se encontraron diferencias respecto a los niveles de estradiol ( $2065.3 \pm 1325.1$  vs  $1939.1 \pm 1235.5$  pg/ml  $p = 0.483$ ) o LH ( $0.7 \pm 0.7$  vs  $0.9 \pm 0.9$  mIU/ml  $p = 0.146$ ) entre ambos grupos (antagonista vs PPOS). En cambio los niveles de progesterona fueron significativamente mayores el día del trigger en el grupo antagonista en comparación con el PPOS ( $1.5 \pm 1.2$  vs  $0.9 \pm 0.7$  ng/ml  $p < 0.001$ ). Del mismo modo el día posterior al trigger estos hallazgos persistieron, y se atribuyeron a la supresión profunda y prolongada del desogestrel (en el grupo a estudio todas recibieron ACOs el ciclo previo al inicio de la estimulación y continuaron la toma de desogestrel desde el primer día de estimulación, en cambio en el grupo control el antagonista se inició a los 6-8 días del inicio de la estimulación) (Martínez et al., 2019).

El pico de LH en un ciclo natural (Conti et al., 2012) o liberado por un agonista de la GnRH, juega un papel importante en la maduración de los ovocitos (Hamdine et al., 2014), de tal forma que los protocolos con agonistas de la GnRH pueden conducir a un número menor de ovocitos maduros (Kuang et al., 2015) o resultados gestacionales deficientes cuando el pico LH presenta valores inadecuados (Westergaard & Laursen, 2000). La supresión de LH que observamos no produjo efectos deletéreos a nivel ovocitario o embrionario, ni en términos de resultados gestacionales; sin embargo, el umbral de LH en los protocolos de PPOS aún no se ha determinado claramente (Westergaard & Laursen, 2000).

Cuando se emplearon por primera vez los antagonistas de GnRH en la estimulación ovárica para la FIV, se asumió que la suplementación con actividad LH mejoraría el resultado del embarazo debido a la supresión abrupta de la LH endógena. Sobre la base de los datos actualmente disponibles, parece que la suplementación con LH no es necesaria para todas las pacientes a las que se les administra un antagonista de la GnRH (Tarlitzis et al., 2006). Asimismo, la mayoría de los estudios previos con AMP han utilizado HMG como gonadotropina (Kuang et al., 2015; Wikström et al., 1984) debido a su actividad LH, y han empleado hCG (Kuang et al., 2015) o hCG más triptorelina para la inducción de la ovulación (Dong et al., 2017). Por el contrario, en este estudio hemos utilizado FSHr como gonadotropina, en línea con otros grupos (Beguiría et al., 2019; Yildiz et al., 2019). Para evitar el SHO, se indujo la ovulación con triptorelina, lo cual no se asoció con un menor número de ovocitos o peores resultados obstétricos. Además, algunas de nuestras donantes recibieron pretratamiento con anticonceptivos orales. Es posible que no hayamos identificado un efecto negativo del anticonceptivo debido a la corta duración de la supresión hipofisaria ( $17,6 \pm 3,8$  frente a  $16,9 \pm 3,4$ ,  $p=0,1319$ ), como ponen de relieve estudios previos realizados (Cédrin-Durnerin et al., 2007; Griesinger et al., 2008), y la estimulación ovárica se inició después de un lavado de 5 días, similar al protocolo seguido en otro estudio retrospectivo (Martínez et al., 2019).

## 6.7 Valores hormonales en líquido folicular

Hasta la fecha, este estudio es el primero que se realiza en mujeres tratadas con gestágenos en las que se ha analizado su perfil hormonal en el líquido folicular. Las diferencias en estradiol y LH en el líquido folicular persistieron en ambos grupos, aunque no fueron significativas. Por otro lado, los niveles de FSH y progesterona fueron más bajos en las donantes con AMP. El perfil hormonal de las mujeres tratadas con el antagonista de GnRH estaba en línea con datos anteriores (Vuong et al., 2017).

## 6.8 Síndrome de hiperestimulación ovárica

En donantes de ovocitos con el fin de prevenir el SHO se recomienda inducir la ovulación con un agonista de la GnRH, estrategia que presenta una excelente tasa de captación ovocitaria, la práctica eliminación del SHO y la ausencia de diferencias en las tasas de gestación en receptoras.

En los protocolos con agonistas de la GnRH es necesario inducir la ovulación con hCG, siendo ésta el factor desencadenante del SHO. Sin embargo, tanto en los protocolos con antagonistas de la GnRH como en los protocolos con gestágenos (PPOS) la inducción de la ovulación se puede completar con la sustitución de la hCG por un bolo de GnRH, eliminando prácticamente el riesgo de aparición del SHO.

La evidencia disponible sugiere que la progesterona previene el SHO moderado/severo precoz en la estimulación ovárica controlada en mujeres normorrespondedoras, tanto en estimulación en fase folicular como en fase lútea (Kuang et al., 2014, 2015), y en altas respondedoras (PCOS) (Y. Wang et al., 2016). Sin embargo, cabe mencionar que el empleo de gestágenos no es una estrategia “per se” para prevenir el SHO, sino que su uso, al igual que los antagonistas de la GnRH, permite la maduración final con un análogo de la GnRH, en lugar de emplear hCG, y es esto lo que disminuye el riesgo de SHO.

En una revisión recientemente publicada, al analizar 8 estudios que comparan gestágenos frente a antagonistas de la GnRH, con 1698 mujeres de características heterogéneas, el análisis en grupo sugiere una disminución significativa del riesgo del

SHO con gestágenos (RR 0.53 , 95% CI= 0.36-0.76), no obstante tras retirar del análisis uno de los estudios que reportaba la mayoría de casos de SHO (Eftekhar et al., 2019) (68.3% en el grupo antagonista vs 36% del grupo PPOS), no se encontraron diferencias significativas entre antagonistas y gestágenos (Ata et al., 2021). Cabe mencionar que este estudio se excluyó debido a la elevada tasa de SHO reportada, no acorde a la evidencia disponible (Eftekhar et al., 2019). En él se empleó un protocolo de estimulación suave en pacientes síndrome de ovario poliquístico (SOP) y se desencadenó la ovulación con hCG 1000 UI y Decapeptyl 0.2mg en todos los casos, por lo que la relevancia es limitada.

Acorde con lo previamente publicado, en nuestro estudio no se evidenció ningún caso de SHO en ninguno de los dos grupos a estudio.

## **6.9 Grado de satisfacción de las donantes**

Un aspecto adicional del protocolo con gestágenos que evaluamos por primera vez es el grado de satisfacción de la donante. En todas las respuestas directamente relacionadas con la medicación, los resultados fueron más positivos entre las donantes que recibieron AMP. La importancia del tratamiento médico no inyectable fue primordial para el 79% de los donantes del grupo de AMP y para el 70% en el grupo ganirelix. A las donantes en el grupo de AMP que habían sido estimuladas previamente con el antagonista se les hicieron algunas preguntas adicionales para comparar los dos tratamientos. El nivel de satisfacción fue muy alto respecto al ciclo anterior entre el 63,54% de las donantes y alto entre el 30,2% (un total de 92,74%).

Estos resultados están de acuerdo con los de otro estudio realizado por el grupo IVI (Requena et al., 2013) con el objetivo de evaluar el grado de satisfacción entre las donantes de ovocitos que se sometieron a tratamiento con corifolitropina  $\alpha$  versus inyecciones diarias de FSH durante la primera semana de estimulación ovárica. Los hallazgos mostraron claramente una tendencia positiva hacia la corifolitropina  $\alpha$ , confirmando que la reducción de la medicación subcutánea puede disminuir la carga del tratamiento y aumentar el cumplimiento de los donantes.



## 6.10 Análisis y comparativa de los estudios más relevantes de PPOS en donantes

### Análisis y comparativa del estudio de Beguería (Beguería et al., 2019)

Las características basales de donantes y receptoras son similares entre ambos estudios, sin presentar diferencias apreciables entre ambos grupos, salvo un RFA ligeramente superior en nuestras donantes (21 vs 26). Ambos estudios comparan AMP frente a ganirelix en donantes de ovocitos. En el estudio de Beguería de las 255 posibles candidatas se aleatorizaron 216, y 176 llegaron a punción: 86 del grupo AMP y 87 del grupo ganirelix. En nuestro estudio, de las 327 posibles candidatas, 318 fueron aleatorizadas, 161 AMP y 157 ganirelix, de las cuales 157 y 151 llegaron a punción ovárica.

En cuanto a los resultados derivados de la estimulación ovárica no encontramos grandes diferencias entre ambos estudios. En el ensayo de Beguería la duración media de la estimulación ovárica es de 11 días frente a los 10 días de nuestro estudio, la dosis media utilizada de gonadotropinas 2162-2163 UI frente a las 1964-1973 UI de nuestro estudio. El trigger se realizó en ambos estudios con acetato de triptorelina sc (0.3 mg en Beguería y 0.2mg en nuestro estudio) y la gonadotropina utilizada fue la misma FSHr con diferentes casas comerciales (Gonal-F frente a Bemfola en nuestro estudio). En ambos estudios el número de metafase II obtenido fue equiparable (15.1-14.6. vs 16.7-16.9), sin embargo el número de ovocitos asignado a las donantes en el estudio de Beguería fue la mitad que en nuestro estudio (6.7-6.6. frente 12.4).

En cuanto a los resultados reproductivos, en primer lugar analizamos la tasa de fecundación y la del estudio de Beguería (76% AMP y 74% ganirelix) es menor que la de nuestro estudio (81% AMP y 82% ganirelix). En ambos estudios la inseminación se realizó mediante ICSI en todos los casos. En cuanto a la transferencia embrionaria, en el estudio de Beguería existe mayor tendencia a realizar transferencia de dos embriones (DET 54%) que de uno (SET 45%) y en concreto en el grupo AMP, se realizó DET en un 58% de las transferencias. Además el 60.4% de los embriones fueron transferidos en día 2-3 mientras que el 40% se transfirieron en día 5. En nuestro estudio se realizó SET

en el 89.9% de los embriones procedentes del grupo AMP y el 88% del grupo ganirelix, y todos ellos se transfirieron en etapa de blastocisto (día 5-6).

En el estudio de Beguería las receptoras de ovocitos procedentes del grupo AMP presentaron peores resultados gestacionales que aquellas con embriones procedentes del grupo ganirelix, en cuanto a gestación bioquímica (43.8% frente 56.8%  $p=0.023$ ), tasa de gestación clínica (30.7 % frente 45.8 %  $p=0.006$ ), tasa de gestación en curso (26.7% frente 39.9%  $p=0.015$ ) y tasa de recién nacido vivo (22% frente 30.7 %  $p=0.10$ ). El análisis por protocolo multinivel confirmó los resultados previos sobre las tasas gestacionales y reveló significancia estadística en la tasa de RNV. Estos hallazgos no se han confirmado en nuestro estudio, en el que ambos grupos presentan resultados obstétricos similares y superiores a los reportados en el estudio de Beguería. De hecho si analizamos únicamente el grupo control (ganirelix) de ambos estudios, los resultados en Beguería son notablemente peores: tasa de gestación bioquímica (57 vs 66%), tasa gestación clínica (46% vs 57.8%), gestación en curso (40% vs 48.5%) y tasa de recién nacido vivo (31% vs 48%).

### **Análisis y comparativa del estudio de Yildiz (Yildiz et al., 2019)**

Este estudio se llevó a cabo con donantes de ovocitos (87 donantes) con el objetivo de determinar la efectividad de los gestágenos en la prevención de la ovulación precoz. Cada donante fue estimulada con una dosis fija de FSHr (Gonal) 225 UI desde el día 2-3 de ciclo y con ambos tipos de protocolo durante un periodo de 6 meses: antagonista de la GnRH (cetrotide<sup>®</sup>) y gestágeno (AMP 10mg/día). En este estudio tanto el AMP como el antagonista se iniciaron el día 7 o cuando el folículo dominante alcanzaba los 14 mm (protocolo flexible).

El trigger se realizó con acetato de leuprolida 1 mg. Los ovocitos en fresco se asignaron a 191 receptoras (86 AMP y 105 cetrotide). Los ovocitos recuperados se inseminaron mediante ICSI o se criopreservaron para banco de ovocitos. Los embriones se transfirieron en día 6, y los embriones en estadio de células se transfirieron en día 4.

El propósito del estudio fue evaluar la efectividad de los gestágenos de inicio tardío en la estimulación y compararla con la efectividad del protocolo flexible con antagonistas. Para ello se comparó la duración de la estimulación (11 días) y el consumo de gonadotropinas (2475 vs 2400 UI) sin encontrarse diferencias entre ambos grupos. La duración del antagonista o AMP fue similar en ambos grupos (5 días) sin existir casos de ovulación prematura en ninguno de los grupos. El número de complejo cúmulo-ovocito (AMP 33 vs 26  $p=0.02$ ) y el número de MII obtenidos (AMP 24 vs 21  $p < 0.01$ ) fue superior en el grupo AMP, con resultados reproductivos similares entre ambos grupos (desarrollo embrionario, tasa de implantación, tasa de gestación en curso y tasa de RNV).

Al compararlo con nuestro estudio, existe concordancia en los días de estimulación (11 días), sin embargo la dosis de gonadotropinas empleadas es mayor en el estudio de Yildiz, probablemente debido a que imponen una dosis fija de FSH 225 sin tener en cuenta ningún otro parámetro. En el estudio de Yildiz se inicia el AMP el día 7, sin evidenciarse ovulación precoz, sin embargo el coste del producto es bajo y posiblemente no tenga ninguna repercusión empezarlo más tarde (diferencia de 3-4 días). En cuanto al número de ovocitos y metafase II obtenidos, en el estudio de Yildiz son superiores en el grupo AMP, y en nuestro estudio el número obtenido es muy similar en ambos grupos (ovocitos recuperados 21.4 vs 21.1; y MII 16.7 vs 16.9).

En lo que respecta a los resultados reproductivos, existe concordancia con nuestro estudio ya que no encuentran diferencias en los parámetros estudiados. El número medio de ovocitos asignados por donante (11) es similar al nuestro (12.4) y tampoco se encontraron diferencias en la tasa de fecundación: AMP 72% (63.6- 83.3) vs ganirelix 81% (80-83). En el estudio de Yildiz se realizó transferencia de dos embriones en el 76.7% del grupo AMP y 79% del grupo antagonista. Solo se realizó SET en 8.1% AMP y 1.9% antagonista. La tasa de gestación clínica de ambos estudios también es similar (Yildiz 63.9 % vs 62.9%; nuestro estudio 64.5% vs 57.8%), así como la tasa de gestación en curso (Yildiz 50% vs 48.6% ; nuestro estudio 55.4% vs 48.5%). En el estudio de Yildiz la tasa de RNV la reportan junto a la tasa de gestación en curso debido a que en el momento de publicación 40 gestaciones estaban en curso. En nuestro estudio la tasa de RNV es de 55.1% vs 48.5%.

## Análisis y comparativa del estudio Martínez 2019 (Martínez et al., 2019)

Se trata de un estudio retrospectivo realizado en donantes de ovocitos, en el que se compara el protocolo con gestágenos (desogestrel 75 mcg día- cerazet®) frente al protocolo con antagonistas de la GnRH. Es el primer estudio que emplea este gestágeno con el objetivo de comparar la respuesta endocrina y clínica a la estimulación ovárica con gonadotropinas en ciclos de donación ovocitaria bajo la supresión de LH endógena con antagonista vs desogestrel.

Se incluyeron un total de 404 ciclos: 207 PPOS y 197 antagonista. Las características de las donantes en cuanto a IMC ( $22.4 \pm 2.8$  vs  $22.1 \pm 3$ ), edad ( $26.7 \pm 4.9$  vs  $27.1 \pm 4.8$ ) y reserva ovárica (AMH  $3.7 \pm 2.1$  vs  $4.1 \pm 2.7$  ng/ml) eran similares entre ambos grupos, y también respecto a nuestro estudio (edad  $24.2 \pm 4.3$  vs  $24.1 \pm 4.5$ ; IMC  $22.1 \pm 2.5$  vs  $22.7 \pm 2.7$ ; AMH  $4.56 \pm 2.25$  vs  $4.13 \pm 2.05$  ng/ml).

En el estudio de Martínez la distribución de pacientes se basaba en la sincronización con las necesidades de las receptoras: en el caso de que la donante fuera a iniciar ciclo de forma inmediata, se asignaba al grupo antagonista, mientras que las donantes programadas de un mes en adelante se les administraba desogestrel hasta que la receptora estaba lista para sincronizar. Todas las donantes fueron pretratadas con ACOs combinado durante al menos 14-21 días. Esto es diferente a nuestro estudio en el que se realizó la randomización en proporción 1:1, y todas las donantes no recibieron ACOs previo.

La estimulación ovárica se realizó mediante gonadotropinas exógenas, pero el estudio no describe el tipo de gonadotropina utilizada ni la dosis administrada a cada donante. El grupo antagonista inició el Orgalutran cuando el folículo dominante alcanzaba un tamaño  $> 14$  mm, mientras que el grupo a estudio recibió cerazet desde el primer día de estimulación. Ambos fármacos se administraron hasta el día del trigger que se realizó con Decapeptyl (Triptorelina 0.2mg) en ambos grupos.

El estradiol se evaluó desde el día 6, sin embargo sólo se comparó el valor de LH y progesterona el día del trigger y el día después (+12-14h).

Las receptoras fueron preparadas con VE y progesterona, y los ovocitos inseminados con semen de pareja mediante IVF o ICSI dependiendo de la calidad del semen. En día 3 o 5 se transfirieron 1 o 2 embriones, y los sobrantes se criopreservaron. Se analizaron los resultados de laboratorio y clínicos en los ciclos de receptoras de ovocitos en fresco.

En cuanto a los resultados del ciclo, no se encontraron diferencias entre el grupo antagonista vs PPOS en lo que respecta a los días de estimulación ( $10.5 \pm 2$  vs  $10 \pm 2.6$ ) y número de MII obtenidos ( $15.4 \pm 7.9$  vs  $14.2 \pm 7.4$ ). Estos resultados son comparables a los de nuestro estudio en el que tampoco se encontraron diferencias en los días de estimulación en el grupo AMP frente al antagonista ( $10 \pm 1.5$  vs  $10.1 \pm 1.3$ ) ni en el número de MII obtenidos ( $16.7 \pm 9$  vs  $16.9 \pm 7.7$ ). No se registraron casos de SHO en ninguno de los grupos.

En cuanto a la respuesta endocrina el día del trigger, la progesterona fue menor en el grupo PPOS respecto al grupo antagonista ( $0.9 \pm 0.7$  vs  $1.5 \pm 1.2$  ng/ml  $p < 0.001$ ), mientras que no se encontraron diferencias en los niveles de estradiol o LH entre ambos grupos. El día después del trigger, los niveles de LH permanecieron similares entre ambos grupos (PPOS  $30.2 \pm 22.1$  vs antagonista  $34.3 \pm 24.7$ ), sin embargo los niveles de progesterona fueron más bajos en el grupo PPOS ( $10.8 \pm 6$  vs  $13.4 \pm 7.9$  ng/ml,  $p = 0.002$ ). Los autores defienden que la presencia de niveles más bajos de progesterona en suero podría justificarse debido a que en el grupo PPOS el desogestrel se inició el primer día de estimulación, suprimiendo la LH desde ese día, mientras que en el grupo antagonista éste se inició alrededor del día 6-8 de ciclo. En otro estudio ha sido descrito que los niveles de LH descienden de  $5.3 \pm 0.3$  IU/l el día 1 de ciclo a  $1.5 \pm 0.3$  IU/ml en el día 8 de estimulación, dos días después del inicio del antagonista (Kolibianakis et al., 2004), sin embargo en este estudio no se determinaron los valores de LH al inicio de la estimulación.

Para determinar si la diferencia en los niveles de progesterona tenía algún efecto en los resultados clínicos se compararon las receptoras: 300 recibieron transferencia embrionaria en fresco, 154 procedente de PPOS y 146 de antagonista.

No se encontraron diferencias en el número de ovocitos inseminados (10.6 vs 10.8  $p = 0.374$ ), tasa de fecundación (78.4% vs 77.8%), número de embriones evolutivos

(transferidos y vitrificados) ( $5.2 \pm 2.4$  vs  $5.3 \pm 2.5$  p 0.781) entre ambos grupos (PPOS vs antagonista respectivamente). La media de embriones transferidos fue  $1.25 \pm 0.43$ , y no se encontraron diferencias en la tasa de gestación clínica por transferencia de embriones (TE) en día 3 (50% vs 47.4% p= 0.846) y día 5 (72.6% vs 68.5% p= 0.533) o en la tasa de gestación global (65.6% vs 60.3%). Si lo comparamos con nuestro estudio los resultados son similares en cuanto a tasa de fecundación (AMP 81.1% vs 82.7% ganirelix), y tasa de gestación clínica por TE (AMP 64.5% vs 57.8% ganirelix) teniendo en cuenta que en nuestro estudio todos los embriones se transfirieron en etapa de blastocisto.

El estudio concluye que a pesar de las preocupaciones existentes sobre los posibles efectos adversos del empleo de los gestágenos a corto y largo plazo, sobre la calidad ovocitaria y embrionaria derivados de la publicación de diversos artículos que sugieren que la elevación de la progesterona endógena previa a la captación ovocitaria ejerce un efecto deletéreo sobre el desarrollo y calidad embrionaria en día 3 y 5 (B. Huang et al., 2016; Vanni et al., 2017), así como un descenso en la tasa de uso de estos embriones en día 3 y 5 (Racca et al., 2018) y una caída en la tasa acumulativa de recién nacido vivo en mujeres infértiles sometidas a FIV, en este estudio no se encontraron diferencias entre ambos grupos que respalden estas preocupaciones.

Además determina que la respuesta endocrina al desogestrel difiere a la producida por el antagonista de la GnRH utilizado para el control de la LH endógena, sin que esto suponga un impacto en el número de ovocitos obtenido o de gestaciones clínicas entre receptoras.

Tabla 13. Comparativa de los estudios con gestágenos en donantes de ovocitos: Características del ciclo en donantes

Autor (año)	Diseño del estudio	Grupo estudio	n	Días de estimulación	Dosis total gonadotropinas	N° MII	
Beguiría et al. (2019)	ECA	AMP	86	11.2	2162±495	15±8.3	p=0.344
		Ganirelix	87	11.2	2163± 555	14.6±7	
Yildiz et al. (2019)	Retrospectivo	AMP flexible	87	11	2475 (2250-2475)	24 (17-34)	p<0.01
		Cetrotide	87	11	2400 (2250-2475)	21 (15-28)	
Martínez et al. (2019)	Retrospectivo	Desogestrel	197	10±2.6	ND	15.4±7.9	p=0.129
		Ganirelix	197	10.5±2	ND	14.27.4	
Giles et al. (2021)	ECA	AMP	161	10.0	1964 ±431	16.7±9	p=0.802
		Ganirelix	157	10.1	1973±392	16.9±7.7	

Tabla 14. Comparativa de los estudios con gestágenos en donantes de ovocitos: Resultados reproductivos en Receptoras

Autor (año)	Grupo a estudio	n	N° ovocitos donados	Tasa de fecundación %	Tasa de Gestación Clínica / transferencia n (%)	RNV n (%)		
Beguiría et al. (2019)	AMP	153	6.7±1.2	76	47 (30.7)	p=0.006	31 (22)	p=0.10*
	Ganirelix	155	6.6±1.2	73.8	71 (45.8)		42 (30.7)	
Yildiz et al. (2019)	AMP flexible	86	11(11-12)	72.7 (64-83)	55 (63.9)	p>0.99	43 (50)	p=0.96
	Cetrotide	105	11 (10-12)	81.8 (80-83)	66 (62.9)		51 (48.6)	
Martínez et al. (2019)	Desogestrel	154	10.6 ± 2.5	78.4 (76-81)	101 (65.6)	ND		
	Ganirelix	146	10.8±2.1	77.8 (75-81)	88 (60.3)	ND		
Giles et al. (2021)	AMP	175	12.4±3.1	81.1	113 (64.5)	p=0.225	96 (55.1%)	p= 0.237
	Ganirelix	171	12.4±2.9	82.7	99 (57.8)		83 (48.5 %)	

\* Tras el análisis multivariante por protocolo si que existían diferencias estadísticamente significativas respecto a las tasas de gestación y RNV en Beguiría.

## **6.11 Limitaciones del estudio**

Nuestro estudio es un ECA de no inferioridad cuyo resultado primario fue el número de ovocitos recuperados en lugar de la tasa de nacidos vivos.

Una de las limitaciones del estudio es que el tratamiento no se pudo cegar debido a las diferentes vías de administración del medicamento a estudio, si bien el investigador principal y los estadísticos fueron cegados durante el análisis estadístico y la evaluación de los datos.

Otra limitación a tener en cuenta es que las receptoras de ovocitos no fueron aleatorizadas; sin embargo, a pesar de esto, no se observaron diferencias con respecto a las características basales (Tabla 2) o factor masculino, o en términos de resultados reproductivos.



## 6.12 Perspectiva actual y futura

En la actualidad existe un incremento en la edad a la cual las mujeres deciden ser madres e inician la búsqueda de tratamientos de reproducción asistida para poder conseguirlo. Esta situación ha aumentado la demanda de los procedimientos en los cuales los protocolos con gestágenos pueden jugar un papel importante, como la donación ovocitaria, la preservación de la fertilidad y el diagnóstico genético preimplantatorio, ya que ninguna de estas conlleva la transferencia embrionaria en fresco.

La supresión hipofisaria con PPOS no sólo tiene una eficacia similar a la obtenida con antagonistas de la GnRH, sino que tampoco afecta negativamente al resultado del embarazo o al número de embriones euploides, y no se ha asociado con un aumento en los resultados neonatales adversos o malformaciones congénitas (Zolfaroli et al., 2020). Los datos en la literatura, incluyendo los publicados en nuestro estudio, no apoyan un efecto negativo de los gestágenos sobre la calidad de los ovocitos ni de los embriones.

A pesar de los estudios realizados hasta la fecha, aún no se ha definido el gestágeno de elección ni la dosis más adecuada a la que debe administrarse. Además, es necesario explorar otras vías de administración, como la vía transdérmica o vaginal. Asimismo, la vía subcutánea sugerida por Pirtea es ciertamente digna de explorar, aunque uno de los aspectos que la hacen más atractiva, a saber, la conveniencia de la vía de administración, se perdería en la población donante (Pirtea et al, 2021). De la misma manera, debe investigarse más la utilidad de iniciar PPOS en el día 7 de estimulación o cuando el folículo dominante alcanza un diámetro de 14 mm, de manera similar a los protocolos de antagonistas de GnRH. Las investigaciones futuras sobre este tema deben comparar la eficacia de diferentes gestágenos, así como la dosis mínima efectiva de cada uno de ellos, los posibles efectos secundarios (ya que sólo nuestro estudio ha informado sobre este aspecto) y el grado de satisfacción de la paciente.

En resumen, los gestágenos han demostrado su eficacia como adyuvante de gonadotropinas en términos de respuesta ovárica, resultado reproductivo y seguridad.

Por lo tanto, deben considerarse una herramienta útil en ciclos que no requieren transferencia de embriones frescos, como los ciclos de donación de ovocitos analizados en nuestro ECA, para permitir una mayor personalización del tratamiento y un abordaje más amigable de la estimulación ovárica.

# Conclusión

---



## 7. CONCLUSIÓN

- El empleo de AMP como supresor hipofisario en la estimulación ovárica en donantes de ovocitos proporciona similar número de ovocitos y ovocitos metafase II (MII) respecto a las donantes que emplean un antagonista de la GnRH (ganirelix).
- La administración en fase folicular de AMP previene la liberación prematura del pico de LH con eficacia similar a los antagonistas de la GnRH.
- El AMP comparado con el antagonista de la GnRH (ganirelix) presenta similar:
  - Días de estimulación y dosis de gonadotropinas administrada
  - Perfil endocrinológico
  - Incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica
- El AMP comparado con el antagonista de la GnRH (ganirelix) presenta similares resultados reproductivos en términos de:
  - N° de embriones viables
  - Tasa de RNV y tasa acumulativa de RNV
  - Resultados obstétricos y malformaciones neonatales según la literatura disponible
- El nivel de satisfacción de la donante es mayor con el uso de AMP que con el antagonista de la GnRH.
- El empleo de gestágenos es sugestivo de ser coste-efectivo en donación ovocitaria.

En conclusión, el AMP se puede utilizar con éxito como adyuvante de FSHr durante la estimulación ovárica en los ciclos de donantes de ovocitos desencadenados con un agonista de la GnRH, ya que no da como resultado un número menor de ovocitos MII con resultados reproductivos similares con respecto a ganirelix. Nuestros datos no sugieren asociación con un impacto negativo sobre los ovocitos y reivindican un enfoque más amigable para el paciente y de menor coste.

# Bibliografía

---





## 8. BIBLIOGRAFÍA

### A

Ata, B., Capuzzo, M., Turkgeldi, E., Yildiz, S., & La Marca, A. (2021). Progestins for pituitary suppression during ovarian stimulation for ART: a comprehensive and systematic review including meta-analyses. *Human Reproduction Update*, 27(1), 48–66. <https://doi.org/10.1093/humup/dmaa040>

### B

Baerwald, A. R., Adams, G. P., & Pierson, R. A. (2003). A new model for ovarian follicular development during the human menstrual cycle. *Fertility and Sterility*, 80(1), 116–122. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(03\)00544-2](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(03)00544-2)

Bashour, N. M., & Wray, S. (2012). Progesterone directly and rapidly inhibits GnRH neuronal activity via progesterone receptor membrane component 1. *Endocrinology*, 153(9), 4457–4469. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1122>

Beguería, R., García, D., Vassena, R., & Rodríguez, A. (2019). Medroxyprogesterone acetate versus ganirelix in oocyte donation: a randomized controlled trial. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 34(5), 872–880. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez034>

Benítez M., R., Campodónico Garibaldi, I., Roos T., A., Miller Aguilera, M. E., & Read, E. (2001). Biodisponibilidad y absorción de progesterona micronizada por vía oral en mujeres fértiles con dosis única diaria. *Rev. Chil. Obstet. Ginecol*, 66(4), 255–261.

Bodri, D., Guillén, J. J., Trullenque, M., Schwenn, K., Esteve, C., & Coll, O. (2010). Early ovarian hyperstimulation syndrome is completely prevented by gonadotropin releasing hormone agonist triggering in high-risk oocyte donor cycles: A prospective, luteal-phase follow-up study. *Fertility and Sterility*, 93(7), 2418–2420. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.08.036>

Bonilla Musoles, F. (2009). *Reproducción asistida. Abordaje en la práctica clínica* (E. médica Panamericana (ed.); 1st ed.).

Bu, Z., Zhao, F., Wang, K., Guo, Y., Su, Y., Zhai, J., & Sun, Y. (2014). Serum Progesterone Elevation Adversely Affects Cumulative Live Birth Rate in Different Ovarian Responders during In Vitro Fertilization and Embryo Transfer: A Large Retrospective Study. *PLoS ONE*, 9(6), e100011. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100011>

Buendgen, N. K., Schultze-Mosgau, A., Cordes, T., Diedrich, K., & Griesinger, G. (2013). Initiation of ovarian stimulation independent of the menstrual cycle: A case-control study. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 288(4), 901–904. <https://doi.org/10.1007/s00404-013-2794-z>

### C

Cavagna, M., Paes De Almeida Ferreira Braga, D., Biaggioni Lopes, F., De Cássia Savio Figueira, R., Iaconelli, A., & Borges, E. (2011). The effect of GnRH analogues for pituitary

- suppression on ovarian response in repeated ovarian stimulation cycles. *Archives of Medical Science*, 7(3), 470–475. <https://doi.org/10.5114/aoms.2011.23414>
- Cédric-Durnerin, I., Bständig, B., Parneix, I., Bied-Damon, V., Avril, C., Decanter, C., & Hugues, J. N. (2007). Effects of oral contraceptive, synthetic progestogen or natural estrogen pre-treatments on the hormonal profile and the antral follicle cohort before GnRH antagonist protocol. *Human Reproduction*, 22(1), 109–116. <https://doi.org/10.1093/humrep/del340>
- Chabbert-Buffeta, N., Skinner, D. C., Caraty, A., & Bouchard, P. (2000). Neuroendocrine effects of progesterone. *Steroids*, 65(10–11), 613–620. [https://doi.org/10.1016/S0039-128X\(00\)00187-2](https://doi.org/10.1016/S0039-128X(00)00187-2)
- Chen, Q., Wang, Y., Sun, L., Zhang, S., Chai, W., Hong, Q., Long, H., Wang, L., Lyu, Q., & Kuang, Y. (2017). Controlled ovulation of the dominant follicle using progestin in minimal stimulation in poor responders. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12958-017-0291-0>
- Chen, Y. mei, Qi, Q. rong, Xie, Q. zhen, Yang, Y. fan, Xia, Y., & Zhou, X. dan. (2018). Effect of Progestin-primed Ovarian Stimulation Protocol on Outcomes of Aged Infertile Women Who Failed to Get Pregnant in the First IVF/ ICSI Cycle: A Self-controlled Study. *Current Medical Science*, 38(3), 513–518. <https://doi.org/10.1007/s11596-018-1908-z>
- Cimadomo, D., Vaiarelli, A., Colamaria, S., Trabucco, E., Alviggi, C., Venturella, R., Alviggi, E., Carmelo, R., Rienzi, L., & Ubaldi, F. M. (2018). Luteal phase anovulatory follicles result in the production of competent oocytes: Intra-patient paired casecontrol study comparing follicular versus luteal phase stimulations in the same ovarian cycle. *Human Reproduction*, 33(8), 1442–1448. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey217>
- Cobo, A., Kuwayama, M., Pérez, S., Ruiz, A., Pellicer, A., & Remohí, J. (2008). Comparison of concomitant outcome achieved with fresh and cryopreserved donor oocytes vitrified by the Cryotop method. *Fertility and Sterility*, 89(6), 1657–1664. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.05.050>
- Conti, M., Hsieh, M., Musa Zamah, A., & Oh, J. S. (2012). Novel signaling mechanisms in the ovary during oocyte maturation and ovulation. In *Molecular and Cellular Endocrinology* (Vol. 356, Issues 1–2, pp. 65–73). NIH Public Access. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.11.002>
- ## D
- David Vantman, B., & Margarita Vega, B. (2010). Fisiología reproductiva y cambios evolutivos con la edad de la mujer. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 21(3), 348–362. [https://doi.org/10.1016/s0716-8640\(10\)70545-9](https://doi.org/10.1016/s0716-8640(10)70545-9)
- De Lignières, B. (1999). Oral micronized progesterone. *Clinical Therapeutics*, 21(1), 41–60. [https://doi.org/10.1016/S0149-2918\(00\)88267-3](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(00)88267-3)
- Decanter, C., & Robin, G. (2013). Fertility preservation strategies in young women in case of breast cancer or hematologic malignancy. *Gynecologie Obstetrique et Fertilité*, 41(10), 597–600. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2013.08.007>
- Dong, J., Wang, Y., Chai, W. R., Hong, Q. Q., Wang, N. L., Sun, L. H., Long, H., Wang, L., Tian, H., Lyu, Q. F., Lu, X. F., Chen, Q. J., & Kuang, Y. P. (2017). The pregnancy outcome of progestin-primed ovarian stimulation using 4 versus 10 mg of medroxyprogesterone acetate

per day in infertile women undergoing in vitro fertilisation: a randomised controlled trial. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 124(7), 1048–1055. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14622>

Dozortsev, D., Pellicer, A., & Diamond, M. P. (2020). Progesterone is a physiological trigger of ovulatory gonadotropins. In *Fertility and Sterility* (Vol. 113, Issue 5, pp. 923–924). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.12.024>

## E

Eftekhari, M., Hoseini, M., & Saeed, L. (2019). Progesterone-primed ovarian stimulation in polycystic ovarian syndrome: An RCT. *International Journal of Reproductive BioMedicine*, 17(9), 671–676. <https://doi.org/10.18502/ijrm.v17i9.5103>

Evans, N. P., Richter, T. A., Skinner, D. C., & Robinson, J. E. (2002). Neuroendocrine mechanisms underlying the effects of progesterone on the oestradiol-induced GnRH/LH surge. In *Reproduction (Cambridge, England) Supplement* (Vol. 59, pp. 57–66). <http://europepmc.org/article/MED/12698973>

## G

Giles, J., Alama, P., Gamiz, P., Vidal, C., Badia, P., Pellicer, A., & Bosch, E. (2021). Medroxyprogesterone acetate is a useful alternative to a gonadotropin-releasing hormone antagonist in oocyte donation: a randomized, controlled trial. *Fertility and Sterility*. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.02.036>

Glujovsky, D., Pesce, R., Sueldo, C., Quinteiro Retamar, A. M., Hart, R. J., & Ciapponi, A. (2020). Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10, CD006359. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006359.pub3>

Goodman, R. L., Bittman, E. L., Foster, D. L., & Karsch, F. J. (1981). The endocrine basis of the synergistic suppression of luteinizing hormone by estradiol and progesterone. *Endocrinology*, 109(5), 1414–1417. <https://doi.org/10.1210/endo-109-5-1414>

Gougeon, A. (1986). Dynamics of follicular growth in the human: A model from preliminary results. *Human Reproduction*, 1(2), 81–87. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a136365>

Griesinger, G., Venetis, C. A., Marx, T., Diedrich, K., Tarlatzis, B. C., & Kolibianakis, E. M. (2008). Oral contraceptive pill pretreatment in ovarian stimulation with GnRH antagonists for IVF: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 90(4), 1055–1063. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.07.1354>

Guo, H., Wang, Y., Chen, Q., Chai, W., Sun, L., Ai, A., Fu, Y., Lyu, Q., & Kuang, Y. (2017). Use of medroxyprogesterone acetate in women with ovarian endometriosis undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *Scientific Reports*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12151-7>

Guo, H. Y., Wang, Y., Chen, Q. J., Chai, W. R., Sun, L. H., Ai, A., Fu, Y. L., Lyu, Q. F., & Kuang, Y. P. (2016). Different endometrial preparation protocols yield similar pregnancy outcomes for frozen-thawed embryo transfer in patients with advanced endometriosis. *Journal of Reproduction and Contraception*, 27(1), 1–11. <https://doi.org/10.7669/j.issn.1001-7844.2016.01.0001>

Guo, Y. chun, Chen, P. yu, Li, T. ting, Jia, L., Sun, P., Zhu, W. shan, Deng, C. can, Fang, C., & Liang, X. yan. (2019). Different progestin-primed ovarian stimulation protocols in infertile women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: an analysis of 1188 cycles. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 299(4), 1201–1212. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05065-4>

## H

Hamdine, O., Macklon, N. S., Eijkemans, M. J. C., Laven, J. S. E., Cohlen, B. J., Verhoeff, A., Van Dop, P. A., Bernardus, R. E., Lambalk, C. B., Oosterhuis, G. J. E., Holleboom, C. A. G., Van Den Dool-Maasland, G. C., Verburg, H. J., Van Der Heijden, P. F. M., Blankhart, A., Fauser, B. C. J. M., & Broekmans, F. J. (2014). Elevated early follicular progesterone levels and in vitro fertilization outcomes: A prospective intervention study and meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 102(2). <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.05.002>

Harris, T. G., Sandra, D., Robinson, J. E., Skinner, D. C., & Evans, N. P. (1999). Progesterone can block transmission of the estradiol-induced signal for luteinizing hormone surge generation during a specific period of time immediately after activation of the gonadotropin-releasing hormone surge-generating system. *Endocrinology*, 140(2), 827–834. <https://doi.org/10.1210/endo.140.2.6490>

Hoff, J. ., Quigley, M. ., & Yen, S. S. C. (1983). Hormonal Dynamics at Midcycle: A Reevaluation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 57(4), 792–796. <https://doi.org/10.1210/jcem-57-4-792>

Holesh, J. E., & Lord, M. (2018). Physiology, Ovulation. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28723025>

Huang, B., Ren, X., Wu, L., Zhu, L., Xu, B., Li, Y., Ai, J., & Jin, L. (2016). Elevated Progesterone Levels on the Day of Oocyte Maturation May Affect Top Quality Embryo IVF Cycles. *PLOS ONE*, 11(1), e0145895. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145895>

Huang, C. Y., Chen, G. Y., Shieh, M. L., & Li, H. Y. (2018). An extremely patient-friendly and efficient stimulation protocol for assisted reproductive technology in normal and high responders. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0335-0>

Huang, J., Xie, Q., Lin, J., Lu, X., Zhu, J., Gao, H., Cai, R., & Kuang, Y. (2019). *Progestin-Primed Ovarian Stimulation with Dydrogesterone versus Medroxyprogesterone Acetate in Women with Polycystic Ovarian Syndrome for in vitro Fertilization: A Retrospective Cohort Study*. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S230129>

Hunter, J., Bernard, A. G., Fuller, B. J., & Shaw, R. W. (1990). THE OSMOTIC RESPONSE OF HUMAN AND MOUSE OOCYTES FOLLOWING COOLING-EVIDENCE OF ALTERED MORPHOLOGICAL-CHARACTERISTICS. *Cryoletters*, 11(5), 307–314.

Hunter, J. E., Fuller, B. J., Bernard, A., & Shaw, R. W. (1990). Fertilization of human and mouse oocytes after exposure to low temperature and osmotic stress. *Cryobiology*, 27, 647–648.

Hurst, B. S., Merriam, K. S., Elliot, M., Matthews, M. L., Marshburn, P. B., & Usadi, R. S. (2015). A Sustained Elevated Estradiol is not the Trigger for the Preovulatory Luteinizing Hormone Surge. In *Womens Health Gynecol* (Vol. 1). [www.scientonline.org](http://www.scientonline.org)

## J

Jun, S. H., Racowsky, C., Fox, J. H., & Hornstein, M. D. (2004). The Role of Preparatory Cycles in Ovum Donation Recipients: A Retrospective Study 1. In *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* (Vol. 21, Issue 11).

## K

Kolibianakis, E. M., Zikopoulos, K., Schiettecatte, J., Smits, J., Tournaye, H., Camus, M., Van Steirteghem, A. C., & Devroey, P. (2004). Profound LH suppression after GnRH antagonist administration is associated with a significantly higher ongoing pregnancy rate in IVF. *Human Reproduction*, *19*(11), 2490–2496. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh471>

Kuang, Y., Chen, Q., Fu, Y., Wang, Y., Hong, Q., Lyu, Q., Ai, A., & Shoham, Z. (2015). Medroxyprogesterone acetate is an effective oral alternative for preventing premature luteinizing hormone surges in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, *104*(1), 62–70.e3. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.03.022>

Kuang, Y., Hong, Q., Chen, Q., Lyu, Q., Ai, A., Fu, Y., & Shoham, Z. (2014). Luteal-phase ovarian stimulation is feasible for producing competent oocytes in women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment, with optimal pregnancy outcomes in frozen-thawed embryo transfer cycles. *Fertility and Sterility*, *101*(1), 105–111. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.09.007>

Kuhl H. (2011). Pharmacology of Progestogens. In *J. Reproduktionsmed. Endokrinol* (Vol. 8). [www.gynobergurgl.at](http://www.gynobergurgl.at)

## L

La Marca, A., & Sunkara, S. K. (2014). Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Human Reproduction Update*, *20*(1), 124–140. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt037>

La Marca, Antonio, & Capuzzo, M. (2019). Use of progestins to inhibit spontaneous ovulation during ovarian stimulation: the beginning of a new era? *Reproductive BioMedicine Online*, *39*(2), 321–331. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.03.212>

La Marca, Antonio, Capuzzo, M., Sacchi, S., Imbrogno, M. G., Spinella, F., Varricchio, M. T., Minasi, M. G., Greco, P., Fiorentino, F., & Greco, E. (2020). Comparison of euploidy rates of blastocysts in women treated with progestins or GnRH antagonist to prevent the luteinizing hormone surge during ovarian stimulation. *Human Reproduction*, *35*(6), 1325–1331. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa068>

Le, W. W., Attardi, B., Berghorn, K. A., Blaustein, J., & Hoffman, G. E. (1997). Progesterone blockade of a luteinizing hormone surge blocks luteinizing hormone-releasing hormone Fos activation and activation of its preoptic area afferents. *Brain Research*, *778*(2), 272–280. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(97\)00971-2](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(97)00971-2)

Letterie, G. S. (2000). Inhibition of gonadotropin surge by a brief mid-cycle regimen of ethinyl estradiol and norethindrone: Possible role in in vitro fertilization. *Gynecological Endocrinology*, *14*(1), 1–4. <https://doi.org/10.3109/09513590009167652>

Lindheim, S. R., Chase, J., & Sauer, M. V. (2001). Assessing the influence of payment on motivations of women participating as oocyte donors. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 52(2), 89–92. <https://doi.org/10.1159/000052949>

## M

Maman, E., Meirou, D., Brengauz, M., Raanani, H., Dor, J., & Hourvitz, A. (2011). Luteal phase oocyte retrieval and in vitro maturation is an optional procedure for urgent fertility preservation. *Fertility and Sterility*, 95(1), 64–67. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.06.064>

Martínez, F., Clua, E., Devesa, M., Rodríguez, I., Arroyo, G., González, C., Solé, M., Tur, R., Coroleu, B., & Barri, P. N. (2014). Comparison of starting ovarian stimulation on day 2 versus day 15 of the menstrual cycle in the same oocyte donor and pregnancy rates among the corresponding recipients of vitrified oocytes. *Fertility and Sterility*, 102(5), 1307–1311. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.07.741>

Martinez, F., Racca, A., Rodríguez, I., & Polyzos, N. P. (2021). Ovarian stimulation for oocyte donation: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmab008>

Martínez, F., Rodríguez-Purata, J., Clua, E., Garcia, S., Coroleu, B., & Polyzos, N. (2019). Ovarian response in oocyte donation cycles under LH suppression with GnRH antagonist or desogestrel <pfile:///Users/palomabadiaagusti/Desktop/martinez19.pdf>rogestin: retrospective and comparative study. *Gynecological Endocrinology*, 35(10), 884–889. <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1604662>

Massin, N. (2017). New stimulation regimens: endogenous and exogenous progesterone use to block the LH surge during ovarian stimulation for IVF. *Human Reproduction Update*, 23(2), 211–220. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw047>

Mcgee, E. A., & Hsueh, A. J. W. (2000). Initial and Cyclic Recruitment of Ovarian Follicles\*. In *Endocrine Reviews* (Vol. 21). <https://academic.oup.com/edrv/article/21/2/200/2423956>

Mehta, R. H., & Anand Kumar, T. C. (1999). Can GnRH agonists act directly on the ovary and contribute to cyst formation? Hypothesis I. In *Human Reproduction* (Vol. 15, Issue 3).

Melo, M. A. B., Meseguer, M., Garrido, N., Bosch, E., Pellicer, A., & Remohí, J. (2006). The significance of premature luteinization in an oocyte-donation programme. *Human Reproduction*, 21(6), 1503–1507. <https://doi.org/10.1093/humrep/dei474>

Messinis, I. E., Messini, C. I., & Dafopoulos, K. (2014). Novel aspects of the endocrinology of the menstrual cycle. In *Reproductive BioMedicine Online* (Vol. 28, Issue 6, pp. 714–722). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.02.003>

Mochtar, M. H., Danhof, N. A., Ayeleke, R. O., Van der Veen, F., & van Wely, M. (2017). Recombinant luteinizing hormone (rLH) and recombinant follicle stimulating hormone (rFSH) for ovarian stimulation in IVF/ICSI cycles. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2017, Issue 5). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005070.pub3>

## N

Nadal J. (2004). La donación de óvulos. XXV Congreso Nacional de La SEF.



Nardo, L. G., Gelbaya, T. A., Wilkinson, H., Roberts, S. A., Yates, A., Pemberton, P., & Laing, I. (2009). Circulating basal anti-Müllerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 92(5), 1586–1593. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.08.127>

Navot, D., Anderson, T. L., Droesch, K., Scott, R. T., Kreiner, D., & Rosenwaks, Z. (1989). Hormonal manipulation of endometrial maturation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 68(4), 801–807. <https://doi.org/10.1210/jcem-68-4-801>

Nayak, S. R., & Wakim, A. N. (2011). Random-start gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist-treated cycles with GnRH agonist trigger for fertility preservation. *Fertility and Sterility*, 96(1). <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.04.079>

## O

Orizaba-Chávez B, G, A., & Ocharán-hernández M. (2013). *Farmacocinética de la progesterona*.

Ortega, I., García-Velasco, J. A., & Pellicer, A. (2018). Ovarian manipulation in ART: going beyond physiological standards to provide best clinical outcomes. In *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* (Vol. 35, Issue 10, pp. 1751–1762). Springer New York LLC. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1258-6>

## P

Pereira, N., Voskuilen-Gonzalez, A., Hancock, K., Lekovich, J. P., Schattman, G. L., & Rosenwaks Ronald Perelman, Z. O. (2017). *Random-start ovarian stimulation in women desiring elective cryopreservation of oocytes*. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.06.002>

Pereña, J. N. (2014). La donación de óvulos en España : actualización y puesta a punto The egg donation in Spain: Updating. In *Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana* / (Vol. 31, Issue 2).

Petersen, S. L., Intlekofer, K. A., Moura-Conlon, P. J., Brewer, D. N., Del Pino Sans, J., & Lopez, J. A. (2013). Novel progesterone receptors: Neural localization and possible functions. In *Frontiers in Neuroscience* (Vol. 7, Issue 7 SEP). Frontiers Research Foundation. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00164>

Pirtea, P., Ziegler, D. de, & Ayoubi, J. M. (2021). Assisted reproductive technology: looking beyond the era of gonadotropin-releasing hormone analogues. *Fertility and Sterility*, 0(0). <https://doi.org/10.1016/J.FERTNSTERT.2021.05.110>

## R

Racca, A., Santos-Ribeiro, S., De Munck, N., Mackens, S., Drakopoulos, P., Camus, M., Verheyen, G., Tournaye, H., & Blockeel, C. (2018). Impact of late-follicular phase elevated serum progesterone on cumulative live birth rates: Is there a deleterious effect on embryo quality? *Human Reproduction*, 33(5), 860–868. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey031>

Rashtian, J., & Zhang, J. (2018). *Systems Biology in Reproductive Medicine Luteal-phase ovarian stimulation increases the number of mature oocytes in older women with severe diminished ovarian reserve*. <https://doi.org/10.1080/19396368.2018.1448902>

- Reichman, D. E., Zakarin, L., Chao, K., Meyer, L., Davis, O. K., & Rosenwaks, Z. (2014). Diminished ovarian reserve is the predominant risk factor for gonadotropin-releasing hormone antagonist failure resulting in breakthrough luteinizing hormone surges in in vitro fertilization cycles. *Fertility and Sterility*, *102*(1), 99–102. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.04.010>
- Remohí, J. A., Hidalgo, J. J., Giles, J., Requena, A., & Pellicer, A. (2017). *Infertilidad y Reproducción Asistida. Algoritmos para la toma de decisiones* (Editorial Médica Panamericana S.A (ed.)).
- Requena, A., Cruz, M., Collado, D., Izquierdo, A., Ballesteros, A., Muñoz, M., & García-Velasco, J. A. (2013). Evaluation of the degree of satisfaction in oocyte donors using sustained-release FSH corifollitropin  $\alpha$ . *Reproductive BioMedicine Online*, *26*(3), 253–259. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.11.015>
- Richter, T. A., Spackman, D. S., Robinson, J. E., Dye, S., Harris, T. G., Skinner, D. C., & Evans, N. P. (2001). Role of endogenous opioid peptides in mediating progesterone-induced disruption of the activation and transmission stages of the GnRH surge induction process. *Endocrinology*, *142*(12), 5212–5219. <https://doi.org/10.1210/endo.142.12.8557>
- Rienzi, L., Romano, S., Albricci, L., Maggiulli, R., Capalbo, A., Baroni, E., Colamaria, S., Sapienza, F., & Ubaldi, F. (2010). Embryo development of fresh “versus” vitrified metaphase II oocytes after ICSI: A prospective randomized sibling-oocyte study. *Human Reproduction*, *25*(1), 66–73. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep346>

## S

- Santalla, A., Calderón, M. A., López-Criado, M. S., Fontes, J., López-Jurado, R., & Martínez-Navarro, L. (2008). Donación de ovocitos. In *Clinica e Investigación en Ginecología y Obstetricia* (Vol. 35, Issue 4, pp. 131–137). Ediciones Doyma, S.L. [https://doi.org/10.1016/S0210-573X\(08\)73062-4](https://doi.org/10.1016/S0210-573X(08)73062-4)
- Schindler, A. E., Campagnoli, C., Druckmann, R., Huber, J., Pasqualini, J. R., Schweppe, K. W., & Thijssen, J. H. H. (2003). Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*, *46*(SUPPL. 1), 7. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2003.09.014>
- Seifer, D. B., & Speroff, L. (1999). *Clinical Gynecologic Endocrinology And Infertility* (L. W. & Wilkins (ed.)).
- Shapiro, B. S., Daneshmand, S. T., Garner, F. C., Aguirre, M., Hudson, C., & Thomas, S. (2010). Embryo cryopreservation rescues cycles with premature luteinization. *Fertility and Sterility*, *93*(2), 636–641. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.01.134>
- Shen, X., Gao, H., Chen, Q., Cai, R., Lyu, Q., Wang, Y., Wang, L., & Kuang, Y. (2020). Effect of switching from a progestin-primed ovarian stimulation protocol to a modified ultra-long protocol among women who had 1 progestin-primed ovarian stimulation (PPOS) failure verses those who had 2 PPOS failures. *Medical Science Monitor*, *26*, e918705-1. <https://doi.org/10.12659/MSM.918705>
- Sighinolfi, G., Sunkara, S. K., & La Marca, A. (2018). New strategies of ovarian stimulation based on the concept of ovarian follicular waves: From conventional to random and double stimulation. In *Reproductive BioMedicine Online* (Vol. 37, Issue 4, pp. 489–497). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.07.006>



- Silva, C. (2000). Effects of androgens, progesterone and their antagonists on the developmental competence of in vitro matured bovine oocytes. *J Reprod Fertil*, *119*(2), 261–269. <https://doi.org/10.1530/reprod/119.2.261>
- Sitruk-Ware, R., Nath, A., & Mishell, D. R. (2013). Contraception technology: Past, present and future. *Contraception*, *87*(3), 319–330. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2012.08.002>
- Soares, S. R., Troncoso, C., Bosch, E., Serra, V., Simón, C., Remohí, J., & Pellicer, A. (2005). Age and Uterine Receptiveness: Predicting the Outcome of Oocyte Donation Cycles. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *90*(7), 4399–4404. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2252>
- Soules, M. R., Steiner, R. A., Clifton, D. K., Cohen, N. L., Aksel, S., & Bremner, W. J. (1984). Progesterone modulation of pulsatile luteinizing hormone secretion in normal women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *58*(2), 378–383. <https://doi.org/10.1210/jcem-58-2-378>
- Speroff, L., & Fritz, M. A. (2005). *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility* (Lippincott Williams&Wilkins (ed.); 7th ed.).
- Stephens, S. B. Z., Tolson, K. P., Rouse, M. L., Poling, M. C., Hashimoto-Partyka, M. K., Mellon, P. L., & Kauffman, A. S. (2015). Absent progesterone signaling in kisspeptin neurons disrupts the LH surge and impairs fertility in female mice. *Endocrinology*, *156*(9), 3091–3097. <https://doi.org/10.1210/en.2015-1300>
- Step toe, P. C., & Edwards, R. G. (1978). Birth after the reimplantation of a human embryo. In *Lancet* (Vol. 2, Issue 8085, p. 366). Lancet. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(78\)92957-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(78)92957-4)

## T

- Tarlatzis, B. C., Fauser, B. C., Kolibianakis, E. M., Diedrich, K., Devroey, P., Aboulghar, M., Collins, J., Crosignani, P. G., Griesinger, G., Kol, S., Lan, V. N., Ledger, W., Macklon, N., Millar, R., Olivennes, F., Rombauts, L. J. F., Shapiro, D., Simon, C., Tavaniotou, A., & Tournaye, H. (2006). GnRH antagonists in ovarian stimulation for IVF. In *Human Reproduction Update* (Vol. 12, Issue 4, pp. 333–340). Hum Reprod Update. <https://doi.org/10.1093/humupd/dml001>
- Templeton, A., Morris, J. K., & Parslow, W. (1996). Factors that affect outcome of in-vitro fertilisation treatment. *Lancet*, *348*(9039), 1402–1406. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)05291-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)05291-9)
- Tena-Sempere, M. (2009). Neuroendocrinología de la reproducción: the kisspeptin age. In *Endocrinología y Nutrición* (Vol. 56, Issue 3, pp. 103–105). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S1575-0922\(09\)70838-1](https://doi.org/10.1016/S1575-0922(09)70838-1)

## U

- Ubaldi, F. M., Capalbo, A., Vaiarelli, A., Cimadomo, D., Colamaria, S., Alviggi, C., Trabucco, E., Venturella, R., Vajta, G., & Rienzi, L. (2016). Follicular versus luteal phase ovarian stimulation during the same menstrual cycle (DuoStim) in a reduced ovarian reserve population results in a similar euploid blastocyst formation rate: new insight in ovarian reserve exploitation. *Fertility and Sterility*, *105*(6), 1488-1495.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.03.002>

## V

- Vanni, V. S., Somigliana, E., Reschini, M., Pagliardini, L., Marotta, E., Faulisi, S., Paffoni, A., Vigano, P., Vegetti, W., Candiani, M., & Papaleo, E. (2017). Top quality blastocyst formation rates in relation to progesterone levels on the day of oocyte maturation in GnRH antagonist IVF/ ICSI cycles. *PLoS ONE*, *12*(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176482>
- Venetis, C. A., Kolibianakis, E. M., Bosdou, J. K., & Tarlatzis, B. C. (2013). Progesterone elevation and probability of pregnancy after IVF: a systematic review and meta-analysis of over 60 000 cycles. *Human Reproduction Update*, *19*(5), 433–457. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt014>
- Vidal, C., Giles, J., Garrido, N., Remohí, J., Simón, C., Bellver, J., & Pellicer, A. (2018). GnRH antagonist for endometrial priming in an oocyte donation programme: a prospective, randomized controlled trial. *Reproductive BioMedicine Online*, *37*(4), 415–424. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.06.026>
- Vuong, T. N. L., Ho, M. T., Ha, T. Q., Jensen, M. B., Andersen, C. Y., & Humaidan, P. (2017). Effect of GnRH $\alpha$  ovulation trigger dose on follicular fluid characteristics and granulosa cell gene expression profiles. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, *34*(4), 471–478. <https://doi.org/10.1007/s10815-017-0891-9>

## W

- Wang, N., Lin, J., Zhu, Q., Fan, Y., Wang, Y., Fu, Y., & Kuang, Y. (2018). Comparison of neonatal outcomes and live-birth defects after progestin-primed ovarian stimulation versus conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Medicine*, *97*(34), e11906. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011906>
- Wang, N., Wang, Y., Chen, Q., Dong, J., Tian, H., Fu, Y., Ai, A., Lyu, Q., & Kuang, Y. (2016). Luteal-phase ovarian stimulation vs conventional ovarian stimulation in patients with normal ovarian reserve treated for IVF: A large retrospective cohort study. *Clinical Endocrinology*, *84*(5), 720–728. <https://doi.org/10.1111/cen.12983>
- Wang, Y., Chen, Q., Wang, N., Chen, H., Lyu, Q., & Kuang, Y. (2016). Controlled Ovarian Stimulation Using Medroxyprogesterone Acetate and hMG in Patients With Polycystic Ovary Syndrome Treated for IVF A Double-Blind Randomized Crossover Clinical Trial. *Medicine (United States)*, *95*(9), 1–8. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002939>
- Westergaard, L. G., & Laursen, S. B. (2000). Increased risk of early pregnancy loss by profound suppression of luteinizing hormone during ovarian stimulation in normogonadotrophic women undergoing assisted reproduction. In *Human Reproduction* (Vol. 15, Issue 5).
- Wikström, A., Green, B., & Johansson, E. D. B. (1984). The Plasma Concentration of Medroxyprogesterone Acetate and Ovarian Function During Treatment with Medroxyprogesterone Acetate in 5 and 10 mg Doses. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, *63*(2), 163–168. <https://doi.org/10.3109/00016348409154654>

## Y

- Yildiz, S., Turkgeldi, E., Angun, B., Eraslan, A., Urman, B., & Ata, B. (2019). Comparison of a novel flexible progestin primed ovarian stimulation protocol and the flexible gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol for assisted reproductive technology. *Fertility and Sterility*, *112*(4), 677–683. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.06.009>
- Youssef, M. A. F. M., Van der Veen, F., Al-Inany, H. G., Mochtar, M. H., Griesinger, G., Nagi Moheesen, M., Aboulfoutouh, I., & van Wely, M. (2014). Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2014, Issue 10). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008046.pub4>
- Yu, S., Long, H., Ya-ning Chang, H., Liu, Y., Gao, H., Zhu, J., Quan, X., Lyu, Q., Kuang, Y., & Ai, A. (2018). New application of dydrogesterone as a part of a progestin-primed ovarian stimulation protocol for IVF: a randomized controlled trial including 516 first IVF/ICSI cycles. *33*(2), 229–237. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex367>

## Z

- Zavareh, S., Saberivand, A., & Salehnia, M. (2009). The Effect of Progesterone on the In vitro Maturation and Developmental Competence of Mouse Germinal Vesicle Oocytes. In *Royan Institue International Journal of Fertility and Sterility* (Vol. 3, Issue 1). INTERNATIONAL JOURNAL OF FERTILITY AND STERILITY. [www.SID.ir](http://www.SID.ir)
- Zhu, X., Ye, H., & Fu, Y. (2016). *The Utrogestan and hMG protocol in patients with polycystic ovarian syndrome undergoing controlled ovarian hyperstimulation during IVF/ICSI treatments*. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000004193>
- Zhu, X., Ye, H., & Fu, Y. (2017a). Duphaston and human menopausal gonadotropin protocol in normally ovulatory women undergoing controlled ovarian hyperstimulation during in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatments in combination with embryo cryopreservation. *Clinical Trial Registration Number*, *108*, 505–517. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.017>
- Zhu, X., Ye, H., & Fu, Y. (2017b). Use of Utrogestan during controlled ovarian hyperstimulation in normally ovulating women undergoing in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection treatments in combination with a “freeze all” strategy: a randomized controlled dose-finding stu. *Fertility and Sterility*, *107*(2), 379–386.e4. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.10.030>
- Zhu, X., Ye, H., & Fu, Y. (2017c). Comparison of neonatal outcomes following progesterone use during ovarian stimulation with frozen-thawed embryo transfer. *Scientific Reports*, *7*(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08472-2>
- Zhu, X., Zhang, X., & Fu, Y. (2015). Utrogestan as an Effective Oral Alternative for Preventing Premature Luteinizing Hormone Surges in Women Undergoing Controlled Ovarian Hyperstimulation for in Vitro Fertilization. *Medicine (United States)*, *94*(21). <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000909>
- Zolfaroli, I., Ferriol, G. A., Mora, J. J. H., & Cano, A. (2020). Impact of progestin ovarian stimulation on newborn outcomes: a meta-analysis. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, *37*(5), 1203–1212. <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01755-0>



# Anexo

---



# Medroxyprogesterone acetate is a useful alternative to a gonadotropin-releasing hormone antagonist in oocyte donation: a randomized, controlled trial

Juan Giles, M.D., Ph.D.,<sup>a,b</sup> Pilar Alama, M.D., Ph.D.,<sup>a,b</sup> Pilar Gamiz, Ph.D.,<sup>a,b</sup> Carmen Vidal, M.D., Ph.D.,<sup>a,b</sup> Paloma Badia, M.D., Ph.D.,<sup>a</sup> Antonio Pellicer, M.D., Ph.D.,<sup>b,c,d,e</sup> and Ernesto Bosch, M.D., Ph.D.<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> IVI-RMA, Valencia, Spain, <sup>b</sup> IVI Foundation, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Spain, <sup>c</sup> IVI-RMA, Rome, Italy, <sup>d</sup> Department of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, University of Valencia, Valencia, Spain, and <sup>e</sup> Department of Genomic and Systems Reproductive Medicine, IVI-RMA IVI Foundation, Valencia, Spain

**Objective:** To compare ovarian response and reproductive outcomes in oocyte donors undergoing pituitary suppression with medroxyprogesterone acetate (MPA) versus those undergoing conventional treatment with a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist.

**Design:** A prospective, randomized, controlled trial of cycles was conducted from October 2017 to June 2019 to evaluate ovarian response in terms of the number of oocytes. The reproductive outcomes of the recipients were retrospectively analyzed later.

**Setting:** A university-affiliated private in vitro fertilization center.

**Patient(s):** We randomly divided 318 donors into 2 groups in a 1:1 ratio. The oocytes obtained were assigned to 364 recipients. One hundred sixty-one donors were treated with a daily dose of 10 mg of MPA administered orally from the beginning of ovarian stimulation (OS), and 156 were treated with a GnRH antagonist (initiated once the leading follicle reached a diameter of 13 mm). Transvaginal ultrasound was performed, and serum estradiol, luteinizing hormone, and progesterone levels were recorded during monitoring. The following additional parameters were analyzed: endocrine profile (in follicular fluid), number of metaphase II oocytes, and pregnancy outcome.

**Intervention(s):** The donors included in the study group were stimulated using recombinant follicle-stimulating hormone and MPA at 10 mg/day, simultaneously begun on cycle day 2 or 3. Ovulation was induced using a GnRH agonist when dominant follicles matured. A short protocol with ganirelix at 0.25 mg/day was used for the control group. Oocytes were assigned to the recipients, followed by routine in vitro fertilization procedures in which 1 embryo was usually transferred.

**Main Outcome Measure(s):** The primary outcome measure was the numbers of oocytes and metaphase II oocytes retrieved. The secondary outcomes were the incidence of premature luteinizing hormone surge, serum and follicular fluid hormone profiles, and clinical pregnancy outcomes in the recipient group.

**Result(s):** The number of oocytes retrieved was  $21.4 \pm 11.7$  in the MPA group and  $21.2 \pm 9.2$  in the antagonist group (mean difference 0.14; 95% confidence interval -2.233, 2.517). The total dose of recombinant follicle-stimulating hormone, duration of OS, and endocrine profiles of the serum and follicular fluids were comparable in the 2 groups. No early ovulation was observed in either group. No statistically significant differences with respect to implantation rate (68.1% in the MPA group vs. 62% in the antagonist group), clinical pregnancy rate (64.5% in the MPA group vs. 57.8 in the antagonist group), ongoing pregnancy rate (55.4% in the MPA group vs. 48.5% in the antagonist group), live birth rate (55.1% in the MPA group vs. 48.5% in the antagonist group), or cumulative live birth rate (73.8% in the MPA group vs. 70.7% in the antagonist group) were observed between the groups.

**Conclusion(s):** The administration of MPA resulted in oocyte retrieval rates, endocrine profiles, viable embryo numbers, and pregnancy outcomes similar to those achieved with the GnRH antagonist. Therefore, MPA can be recommended for OS in oocyte donation because it permits a more patient-friendly approach.

**Clinical Trial Registration Number:** NCT03300960. (Fertil Steril® 2021; ■:■-■. ©2021 by American Society for Reproductive Medicine.)

**Key Words:** GnRH antagonist, medroxyprogesterone acetate, oocyte donation, progestin-primed ovarian stimulation, RCT

**Discuss:** You can discuss this article with its authors and other readers at <https://www.fertstertdialog.com/posts/32386>

Received January 30, 2021; revised February 21, 2021; accepted February 23, 2021.

J.G. has nothing to disclose. P.A. has nothing to disclose. P.G. has nothing to disclose. C.V. has nothing to disclose. P.B. has nothing to disclose. A.P. has nothing to disclose. E.B. has nothing to disclose.

Reprint requests: Juan Giles, M.D., Ph.D., IVI-RMA Valencia, Plaza de la Policía Local, 3, Valencia 46015, Spain (E-mail: [juan.giles@ivirma.com](mailto:juan.giles@ivirma.com)).

Fertility and Sterility® Vol. ■, No. ■, ■ 2021 0015-0282/\$36.00

Copyright ©2021 American Society for Reproductive Medicine, Published by Elsevier Inc.

<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.02.036>

Conventional ovarian stimulation (OS) protocols in assisted reproduction techniques include the use of a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analogue (agonist or antagonist) to prevent early luteinization, a frequent cause of cycle cancellation. Nevertheless, the use of GnRH analogues has some disadvantages, including difficulty in achieving desensitization, risk of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) when ovulation is triggered using human chorionic gonadotropin (hCG), increased cancellation rate, and high economic cost (1–3). Hence, there is an interest in exploring new options to prevent a premature peak in luteinizing hormone (LH) level.

The current knowledge of ovarian physiology has highlighted different ways of manipulating ovarian function, which has led to the development of novel OS protocols that have improved the individualization of fertility treatments. In this context, the use of progestins for pituitary suppression has recently been promoted because progesterone (P4) inhibits the LH peak (4) because of its effect on LH pulse frequency and amplitude (5, 6). However, this protocol requires oocyte or embryo vitrification because the endometrium is out of phase when embryo transfer (ET) is performed (7).

Continuous OS with 2 oocyte retrievals in the follicular and luteal phases of the same menstrual cycle (double stimulation) may represent a clinically viable alternative for poor responders (8), with a similar number of euploid blastocysts per injected metaphase II (MII) oocyte after follicular- and luteal-phase stimulation (9). Based on the abovementioned studies, the oral administration of natural micronized P4, medroxyprogesterone acetate (MPA), or dydrogesterone in the follicular phase, from the beginning of OS, has recently been implemented as an effective alternative to conventional protocols for preventing premature LH surge and OHSS, allowing similar results to be obtained (10–14). This new approach is referred to as progestin-primed ovarian stimulation (PPOS).

To date, protocols that include the administration of progestins in the follicular phase have been successfully used in normally ovulating patients (10, 12, 15), those with polycystic ovary syndrome (11, 16) or endometriosis (17), and those with a poor response (18). Recently, an approach for oocyte donation (OD) was indicated; a recent study showed that MPA enabled successful pituitary suppression and yielded a comparable number of MII oocytes but lower live birth rate (LBR) compared with the GnRH antagonist ganirelix (19).

Among new stimulation approaches to OD, the use of progestins taken orally in the follicular phase prevents the need for injecting a GnRH analogue, thus allowing greater patient comfort (a patient-friendly approach) (7) and lower costs (20). Another advantage is that vitrification is avoided because the woman undergoing stimulation is not the recipient of the transfer.

The other reasons to use MPA are its fewer androgenic properties compared with those of other progestins, its moderate-to-strong progestogenic action, and the fact that it does not interfere with the measurement of endogenous P4 produced. A dose of 10 mg/day of MPA is generally sufficient to prevent ovulation (21); in a recent randomized, pro-

spective, controlled trial (RCT) published after the initiation of our study, it was found that a 4-mg dose was sufficient (22).

The present study was designed to evaluate cycle characteristics (MII oocytes as the primary objective) and endocrinologic profiles of oocyte donors receiving MPA as a cotreatment compared with those receiving ganirelix as a control. We also assessed the reproductive outcomes of the corresponding OD cycles.

## MATERIALS AND METHODS

This open-label, parallel-group, phase III, prospective, randomized, noninferiority clinical trial was performed in IVI, Valencia, between October 2017 and June 2019 to compare the effect of the administration of MPA at 10 mg/day versus that of administration of ganirelix at 0.25 mg/day on the eggs donors undergoing OS cycles. The study was approved by the Ethics Committee for Clinical Research (CEIC IVI Valencia) and was authorized by the Spanish Medicines Agency (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). The study was registered with EudraCT (number 2017-002341-30). Written informed consent was obtained from all participants.

Retrospective data were collected from OD cycles in which donors were stimulated using MPA in the follicular phase versus those who were stimulated using the conventional GnRH antagonist protocol. To do this, approval from the Institutional Review Board and authorization from the Ethics Committee were obtained.

### Patient Population

Oocyte donors (n = 318) undergoing an OS cycle were assigned to undergo treatment with recombinant follicle-stimulating hormone (FSH) (rFSH) and either MPA at 10 mg/day or ganirelix at 0.25 mg/day. The oocyte donors were healthy women aged 18–35 years with regular menstrual cycles, no hereditary or chromosomal diseases, a body mass index of 18–28 kg/m<sup>2</sup>, normal karyotype, no sexually transmitted diseases, and a normal ovarian reserve characterized by an antimüllerian hormone level of >10 pmol/L or antral follicle count of >12 follicles in both the ovaries at the beginning of the cycle. A gynecologic examination was performed to confirm anatomic normality of the pelvic organs. All the donors underwent a psychological assessment for the evaluation of their personal background and family history; adjustment disorders; emotional and psychological disorders; and substance abuse, behavioral, or food disorders.

Women were excluded from the study if they had polycystic ovary syndrome, a chronic medical condition (e.g., diabetes, Crohn disease, thyroid disease, hepatitis B, or sexually transmitted diseases), or had participated in another clinical trial in the previous 3 months.

### Randomization

Before starting OS, the donors were randomized into 2 groups in a 1:1 ratio to receive MPA at 10 mg/day or ganirelix at 0.25 mg/day. A randomization table was obtained using a computer application ([www.randomization.com](http://www.randomization.com)). Blinding was



not possible for the patients or physicians because of the different routes of administration of the drugs under evaluation (oral vs. injection); nevertheless, the principal investigator (J.G.) and statisticians were blinded during statistical analysis and data evaluation.

### Study Protocol

Ovarian stimulation was initiated on the second or third day of the menstrual cycle or after a washout period of 5 days after the last contraceptive pill was taken: 50.4% (112/161) in the study group vs. 49.5% (110/157) in the control group ( $P = 1$ ). The initial dose of rFSH (follitropin alfa [Bemfola]; Gedeon Richter Ibérica, Barcelona, Spain) was 150–225 IU, depending on age, body mass index, and the results of ovarian reserve tests (23, 24). The subjects were assigned to receive either MPA (10 mg; Progevera; Pfizer, Madrid, Spain) or ganirelix (0.25 mg/50 mL; Orgalutran; Organon, Madrid, Spain). Medroxyprogesterone acetate was administered orally as a single daily dose throughout stimulation until trigger day (inclusive). Daily doses of 0.25 mg of ganirelix were initiated once the leading follicle reached a diameter of 13 mm and were continued up to and including the day of induction of ovulation. Ovulation induction was performed using a single subcutaneous bolus of 0.2 mg of triptorelin (0.1 mg; decapeptyl, Ipsen, Paris, France) as soon as  $\geq 8$  follicles reached  $\geq 17$  mm in diameter and was followed by oocyte pickup (OPU) 36 hours later. The retrieved oocytes were fertilized by intracytoplasmic sperm injection, and the others were assigned for vitrification.

Transvaginal ultrasound (for the monitoring of follicular growth) and serum extraction (for the analysis of estradiol [E2], LH, and P4 levels) were performed on days 1, 5, 7, and 9 of OS, the day of triptorelin administration, and 2 or 3 days after OPU. The diameter of each follicle of  $>10$  mm was recorded during each checkup, except after OPU, when the size of both the ovaries was recorded.

For OPU, the largest follicle was aspirated first, and the follicular fluid was stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  for later analysis once the cumulus-oocyte complex was isolated. The hormonal measurements recorded in the serum were also recorded in the follicular fluid. Four hours after oocyte retrieval, denudation was performed by mechanical pipetting, after which intracytoplasmic sperm injection was performed. Embryo culture was continued until the blastocyst stage in all the cases.

All the oocyte recipients were under the age of 51 years. The endometrial preparation protocol has been previously described (25, 26). Approximately 10 days after initiating oral or transdermal oestrogens the serum E2 levels and endometrial thickness were measured. The embryos were transferred at the blastocyst stage in all the cases. The vitrification and warming procedures used for surplus embryos were performed as explained in detail previously (27).

### Definition of Outcomes

The primary outcome was the numbers of oocytes and MII oocytes retrieved. The secondary objective was to compare the following clinical results in the 2 donor groups: incidence

of early ovulation and OHSS; days of stimulation; dose of gonadotropins administered; secondary effects; and serum and follicular fluid hormone profiles (E2, P4, and LH). The secondary outcomes in the recipient group were fertilization rate, clinical pregnancy rate, ongoing pregnancy rate, and LBR.

### Sample Size

Sample size was calculated for a noninferiority trial of the 2 groups in a ratio of 1:1; a difference of  $<3$  oocytes was considered noninferior compared with the number of oocytes in the well-established GnRH antagonist protocol, for which the mean oocyte yield in donors at our center was  $21 \pm 10$  in 2016. According to this criterion, each group required 138 subjects. Assuming a loss of 15%, a total of 318 subjects were recruited.

### Statistical Analysis

The description of continuous quantitative variables in their central parameters (range) and dispersion values (standard deviation, p10, p25, p75, p90, maximum, and minimum) were recorded. The 2 study groups were compared in terms of basal and demographic characteristics using a Student's *t*-test after confirming normality assumption using the Levene's test of equality of variances. The Mann-Whitney *U* test was used when the distribution was nonparametric.

## RESULTS

A flowchart of patient participation is presented in Figure 1. A total of 327 subjects were assessed for eligibility, and 318 were randomized into 2 groups in a 1:1 ratio: 161 donors were assigned to receive MPA and 157 to receive ganirelix. A total of 161 participants in the MPA group and 156 in the ganirelix group underwent intervention. Of the 318 original subjects, 308 underwent oocyte retrieval. The demographic characteristics of the donor population are shown in Table 1.

With regard to the ovarian reserve, the antimüllerian hormone levels were  $32.6 \pm 16.19$  pmol/L in the MPA group versus  $29.5 \pm 14.7$  pmol/L in the ganirelix group ( $P = .119$ ), and the antral follicular count was  $26.9 \pm 8.1$  in the MPA group versus  $26.3 \pm 8.4$  in the ganirelix group ( $P = .57$ ). The OS features are shown in Table 2. The number of oocytes retrieved did not differ between the groups:  $21.4 \pm 11.7$  in the MPA group versus  $21.2 \pm 9.2$  in the ganirelix group ( $P = .949$ ; mean difference 0.14; 95% confidence interval  $-2.233, 2.517$ ). Similarly, no differences were observed in the number of MII oocytes retrieved:  $16.7 \pm 9$  in the MPA group versus  $16.9 \pm 7.7$  in the ganirelix group ( $P = .802$ ; mean difference  $-0.17798$ ; 95% confidence interval  $-2.068, 1.712$ ). No differences were observed with respect to any of the other parameters. Only 1 patient in the study group experienced a serious adverse event, namely mononucleosis, and this was not related to the study drug. No patient experienced moderate or severe OHSS during the study.

The serum levels of LH, E2, and P4 determined in the controls of both the groups are presented in Supplemental Figure 1 (available online). The serum LH profiles differed between the 2 groups, whereas there was a more profound

FIGURE 1

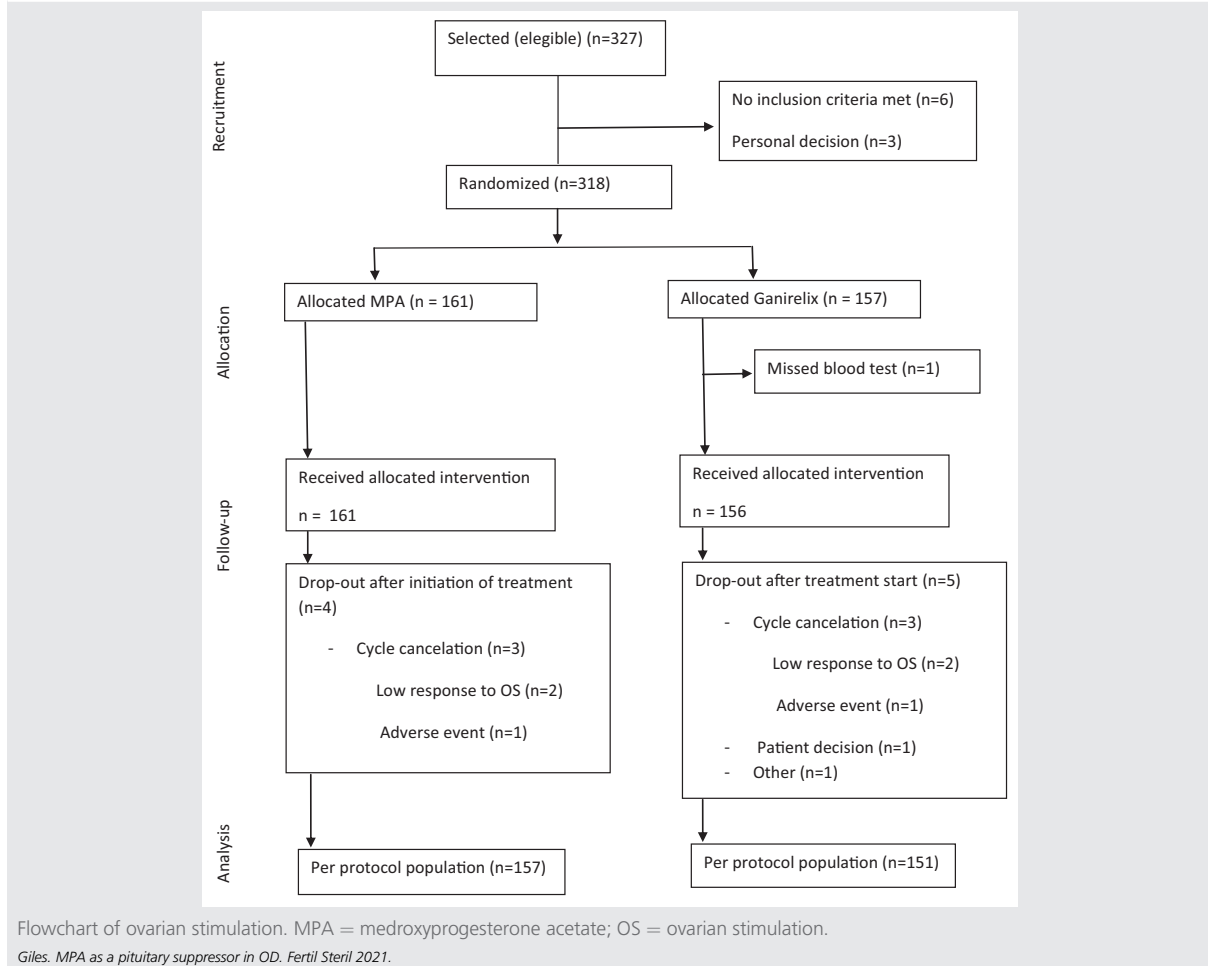


TABLE 1

Baseline characteristics of oocyte donors and recipients			
Characteristic	MPA	Ganirelix	P
Oocyte donors	Oocyte donors		
Age (y)	24.2 ± 4.3	24.1 ± 4.5	.78
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.1 ± 2.5	22.7 ± 2.7	.07
Antral follicular count	26.9 ± 8.1	26.3 ± 8.4	.57
AMH (pmol/L)	32.6 ± 16.1	29.5 ± 14.7	.119
Previous OCP	50.4 (112/161)	49.5 (110/157)	1.000
Oocyte recipients	Recipients		
Age (y)	41.4 ± 4.1	41.4 ± 4.0	.921
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.1 ± 4.9	24 ± 4.6	.736
Endometrial thickness (mm)	8.6 ± 1.6	8.7 ± 1.8	.859
Endometrial preparation (d)	18.7 ± 3.9	18.9 ± 3.9	.422

Note: Values are mean ± SD or % (no.). AMH = antimüllerian hormone; BMI = body mass index; MPA = medroxyprogesterone acetate; OCP = oral contraceptive pill.

Giles. MPA as a pituitary suppressor in OD. *Fertil Steril* 2021.

TABLE 2

Characteristics of different ovarian stimulation protocols for oocyte donors			
Characteristic	MPA n = 161	Ganirelix n = 156	P
Days of stimulation	10.0 ± 1.5	10.1 ± 1.3	.747
Total FSH dose (IU)	1,964 ± 431	1,973 ± 392	.841
No. of follicles >13 mm in diameter	17.1 ± 6.1	16.3 ± 6.1	.274
No. of oocytes retrieved	21.4 ± 11.7	21.2 ± 9.2	.949
No. of mature (MII) oocytes	16.7 ± 9	16.9 ± 7.7	.802
Rate of mature oocytes (%)	79.0	80.1	.599

Note: Values are mean ± SD or %. FSH = follicle-stimulating hormone; MII = metaphase II; MPA = medroxyprogesterone acetate.

Giles. MPA as a pituitary suppressor in OD. *Fertil Steril* 2021.

TABLE 3

Cycle characteristics of recipients			
Characteristic	MPA n = 175	Ganirelix n = 171	P
Per transfer			
No. of oocytes donated	12.4 ± 3.1	12.4 ± 2.9	.917
Fertilization (%)	81.1	82.7	.368
No. of viable blastocysts	4.3 ± 2.5	4.5 ± 2.4	.457
No. of Transferred embryos	1.1 ± 0.3	1.1 ± 0.3	.268
Implantation rate (%)	68.1	62.0	.847
Biochemical pregnancy rate, % (n)	72.5 (127)	66.0 (113)	.201
Clinical pregnancy rate, % (n)	64.5 (113)	57.8 (99)	.225
Ongoing pregnancy rate, % (n)	55.4 (97)	48.5 (83)	.237
Miscarriage rate, % (n)	9.2 (16)	9.3 (16)	1.000
Ectopic pregnancy, % (n)	1.1 (1/113)	1.0 (1/99)	1.000
Live birth rate, % (n)	55.1 (96)	48.5 (83)	.237
Cumulative live birth rate	73.8 (130)	70.7 (121)	.550
Per intention to treat			
Biochemical pregnancy rate, % (n)	69.4 (127)	64.2 (113)	.314
Clinical pregnancy rate, % (n)	61.7 (113)	56.2 (99)	.334
Ongoing pregnancy rate, % (n)	53.0 (97)	47.1 (83)	.292
Miscarriage rate, % (n)	8.7 (16)	9.0 (16)	1.000
Live birth rate, % (n)	52.7 (96)	47.1 (83)	.341
Cumulative live birth rate	70.6 (130)	68.7 (121)	.731

Note: Values are mean ± SD, %, or % (no.). MPA = medroxyprogesterone acetate.  
Giles. MPA as a pituitary suppressor in OD. *Fertil Steril* 2021.

decrease in the antagonist group during the first half of stimulation, with recovery after GnRH antagonist initiation, and a final decrease at the time of triggering, while the LH level decreased steadily throughout stimulation in the MPA group. Although the values were significantly higher on trigger day ( $1.8 \pm 2.0$  mUI/mL vs.  $0.9 \pm 1.1$  mUI/mL,  $P < .001$ ), no early ovulation was observed in either group.

On the other hand, the serum E2 and P4 profiles were similar throughout stimulation in the 2 groups. No differences were observed in the follicular fluid concentrations of FSH, LH, E2, and P4 between the 2 groups (Supplemental Table 1, available online), whereas significantly lower serum hormone levels (E2 and P4) were observed after OPU in the MPA group compared with those after OPU in the antagonist group (Supplemental Table 2, available online).

The oocytes retrieved from the donors enrolled in the study were assigned to a total of 359 recipients; 183 received oocytes from donors in the MPA group (175 fresh ETs and 8 cycles canceled because of the absence of viable embryos), and 176 received oocytes from donors treated with the GnRH antagonist (171 fresh ETs and 5 canceled cycles, also because of the absence of viable embryos). Subsequently, among recipients who did not become pregnant or in whom gestation did not progress, 84 frozen-thawed transfers were performed in the study group and 80 in the control group. No significant differences were observed between the MPA and antagonist groups in terms of fertilization rate (81.1% vs. 82.7%, respectively;  $P = .368$ ), number of viable embryos,

cancellation rate, and mean number of embryos transferred. Single ET was performed in 89.9% (233/259) of recipients of MPA-treated donor oocytes and 88% (221/251) of those whose donors belonged to the ganirelix group ( $P = .571$ ). The cycle outcome was comparable in both the groups, with LBRs of 55.1% and 48.5% with oocytes from MPA- and antagonist-treated donors, respectively ( $P = .237$ ). The cumulative LBR was also similar in the 2 groups (73.8% vs. 70.7%,  $P = .550$ ) (Table 3). We did not have live birth data for 2 patients in the MPA group in whom gestation progressed, 1 of whom underwent fresh ET and the other underwent frozen-thawed ET (both the patients lived outside Spain).

## DISCUSSION

In the present RCT, which included the largest sample size of OD reported to date, no significant differences were observed in the numbers of oocytes and MII oocytes obtained between the donors who received MPA and those who received ganirelix for pituitary suppression. This finding was consistent with the findings of previous studies (19, 22, 28). That said, our data regarding the duration of OS and gonadotropin dose were in agreement with those of a previous RCT (19), which suggested that MPA does not induce stronger pituitary suppression than conventional protocols, at least in oocyte donors (10, 11).

In agreement with 2 other recently published retrospective studies, we observed no differences between the MPA and antagonist groups in terms of reproductive outcomes (clinical pregnancy rate, ongoing pregnancy rate, LBR, and cumulative LBR), intention to treat, or protocol used, all of which were in contrast with an RCT conducted by Begueria et al. (19, 29, 30). Thus, our data did not support a negative effect of MPA on oocyte quality. Similar to the aforementioned studies, we did not randomize our recipients (19, 29, 30); despite this, the demographic characteristics were similar in both the groups and comparable with those in previously published series. With regard to our donors, the number of MII oocytes obtained was higher than those reported by other investigators, whose donors had a lower ovarian reserve (19, 29). When compared with similar studies, the highest number of MII oocytes we assigned per recipient (12.4) was almost twice that reported in the previous RCT (6.7) (19). Moreover, all the embryos were transferred at the blastocyst stage, whereas in the other studies, some embryos were transferred on day 2 or 3 (19, 29, 30). In addition, we performed single ET in most cases, whereas up to 3 embryos were transferred in the other studies. To date, our LBR has been the highest reported value for oocyte donors in whom pituitary suppression is performed using progestins (16, 30).

Depending on the moment of its administration, P4 is capable of blocking the LH surge (31) by inhibiting the transmission of E2 signal and/or decreasing GnRH pulse frequency (6, 32, 33). Several factors seem to be involved in a negative P4 feedback, which is induced by pulsatile GnRH secretion, such as progesterone receptor membrane component 1, endogenous opioid peptides, and periventricular preoptic area neurons (32, 34, 35).

Based on the ability of P4 to inhibit ovulation, progestins have been used in OS protocols for in vitro fertilization (IVF),

demonstrating their efficacy in inhibiting LH peaks and leading to pregnancy outcomes and safety profiles (36–38) similar to those achieved with other protocols. Previous studies have demonstrated that follicular protocols with MPA in patients undergoing OS for IVF are a safe alternative to GnRH antagonist administration for preventing LH surge without adversely affecting pregnancy outcome (11, 13, 18) or reducing the number of euploid embryos obtained (39), all of which challenge the initial fear of a possible negative effect of P4 on oocytes. In the same way, in a series of >4,000 live births, PPOS was not associated with an increase in adverse neonatal outcomes or congenital malformations (40–42). However, the optimal PPOS and minimum effective dose are yet to be determined.

In OD, on the other hand, desogestrel (29) or MPA, initiated either on stimulation day 7 or when the leading follicle reaches 14 mm in diameter (30), has been used, with results similar to those of GnRH antagonists. This implies that to effectively control early luteinization, it is not essential to initiate the administration of progestogen on the first day of stimulation.

In our subjects, the serum LH levels on trigger day were <10 IU/L, significantly lower than basal LH levels in both the groups, which indicated that both MPA and the antagonist effectively suppressed a premature LH surge. On the day of ovulation induction, the serum LH levels were significantly higher in the MPA group ( $1.8 \pm 2.0$  vs.  $0.9 \pm 1.1$  IU/L, respectively,  $P < .001$ ), in line with previous reports. Additionally, the presence of lower hormone levels after OPU in the MPA group than those in the ganirelix group suggested that MPA ensured a more prolonged pituitary suppression.

Luteinizing hormone in a natural cycle (43) or that released because of a GnRH agonist plays an important role in oocyte maturation (44). Protocols with GnRH analogues can lead to a smaller number of mature oocytes (10) or poorer gestational results when the LH peak values are not adequate (45). The LH surge we observed did not have deleterious effects at the oocyte or embryonic level or in terms of gestational outcomes; nevertheless, the LH threshold in PPOS protocols is yet to be clearly determined (45).

When GnRH antagonists were first used for OS in IVF, it was assumed that LH supplementation would improve pregnancy outcomes because of the abrupt suppression of endogenous LH. On the basis of currently available data, it appears that LH supplementation is not necessary for all patients administered a GnRH antagonist (46).

Likewise, most previous studies of MPA have used human menopausal gonadotropin as a gonadotropin (8, 19) because of its LH activity and used hCG (10) or hCG plus triptorelin for triggering (22). In contrast, we used rFSH as a gonadotropin, in line with other studies (19, 30). To avoid OHSS, we induced ovulation using triptorelin, which was not associated with a lower number of oocytes or poorer obstetric outcomes. Moreover, some of our donors underwent pretreatment with oral contraceptive pills. We might not have seen a negative effect of the oral contraceptive pills because of the short duration of pituitary suppression (47, 48) ( $17.6 \pm 3.8$  vs.  $16.9 \pm 3.4$  days,  $P = .1319$ ), and OS was

initiated after a 5-day washout period, similar to the protocol followed in another retrospective study (29).

To our knowledge, our study is the first to be performed among women treated with progestins whose hormonal profiles of the follicular fluid were analyzed. Differences in the E2 and LH levels in the follicular fluid persisted in both the groups, although they were not significant. On the other hand, the FSH and P4 levels were lower in MPA-treated group. The hormonal profiles of women treated with the GnRH antagonist was in line with those reported previously (49).

This was a noninferiority RCT study whose primary outcome was the number of retrieved oocytes rather than LBR. One of the limitations of the study is that the treatment could not be blinded because of the different administration routes of the medications. Another limitation is that the oocyte recipients were not randomized. However, no differences were observed with regard to baseline characteristics (Table 1), male factor, or reproductive outcomes.

## CONCLUSIONS

Medroxyprogesterone acetate can be successfully used as an rFSH adjuvant during OS in OD cycles triggered by a GnRH agonist because it does not result in a lower number of MII oocytes or poorer reproductive outcome compared with ganirelix. Our data suggest no association with a negative impact of MPA on oocytes and offer a more patient-friendly approach with regard to the donor.

**Acknowledgments:** The authors thank the Oocyte Donation Department and IVF Laboratory. The authors also thank the Research and Innovation Department for their continuous support during the study and the Medical Affairs Department, particularly its director, Dr. Antonio Requena, MD, and Dr. M. Cruz, PhD.

## REFERENCES

1. Eibschitz I, Belaisch-Allart JC, Frydman R. In vitro fertilization management and results in stimulated cycles with spontaneous luteinizing hormone discharge. *Fertil Steril* 1986;45:231–6.
2. Xiao JS, Su CM, Zeng XT. Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in supposed normal ovarian responders undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e106854.
3. Kahyaoglu S, Yilmaz B, Isik AZ. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical aspects of ovulation induction agents: a review of the literature. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2017;18:48–55.
4. Richter TA, Robinson JE, Evans NP. Progesterone blocks the estradiol-stimulated luteinizing hormone surge by disrupting activation in response to a stimulatory estradiol signal in the ewe. *Biol Reprod* 2002;67:119–25.
5. Soules MR, Steiner RA, Clifton DK, Cohen NL, Aksel S, Bremner WJ. Progesterone modulation of pulsatile luteinizing hormone secretion in normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:378–83.
6. Chabbert-Buffeta N, Skinner DC, Caraty A, Bouchard P. Neuroendocrine effects of progesterone. *Steroids* 2000;65:613–20.
7. Massin N. New stimulation regimens: endogenous and exogenous progesterone use to block the LH surge during ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod Update* 2017;23:211–20.
8. Kuang Y, Chen Q, Hong Q, Lyu Q, Ai A, Fu Y, et al. Double stimulations during the follicular and luteal phases of poor responders in IVF/CSI programmes (Shanghai protocol). *Reprod Biomed Online* 2014;29:684–91.

9. Ubaldi FM, Capalbo A, Vaiarelli A, Cimadomo D, Colamaria S, Alviggi C, et al. Follicular versus luteal phase ovarian stimulation during the same menstrual cycle (DuoStim) in a reduced ovarian reserve population results in a similar euploid blastocyst formation rate: new insight in ovarian reserve exploitation. *Fertil Steril* 2016;105:1488–95.e1.
10. Kuang Y, Chen Q, Fu Y, Wang Y, Hong Q, Lyu Q, et al. Medroxyprogesterone acetate is an effective oral alternative for preventing premature luteinizing hormone surges in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2015;104:62–70.e3.
11. Wang Y, Chen Q, Wang N, Chen H, Lyu Q, Kuang Y. Controlled ovarian stimulation using medroxyprogesterone acetate and hMG in patients with polycystic ovary syndrome treated for IVF: a double-blind randomized crossover clinical trial. *Medicine* 2016;95:e2939.
12. Zhu X, Zhang X, Fu Y. Utrogestan as an effective oral alternative for preventing premature luteinizing hormone surges in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *Medicine* 2015;94:e909.
13. Yu S, Long H, Chang HY, Liu Y, Gao H, Zhu J, et al. New application of dydrogesterone as a part of a progestin-primed ovarian stimulation protocol for IVF: a randomized controlled trial including 516 first IVF/CSI cycles. *Hum Reprod* 2018;33:229–37.
14. Ata B, Capuzzo M, Turkgeldi E, Yildiz S, La Marca A. Progestins for pituitary suppression during ovarian stimulation for ART: a comprehensive and systematic review including meta-analyses. *Hum Reprod Update* 2021;27:48–66.
15. Zhu X, Ye H, Fu Y. Use of Utrogestan during controlled ovarian hyperstimulation in normally ovulating women undergoing in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection treatments in combination with a “freeze all” strategy: a randomized controlled dose-finding study of 100 mg versus 200 mg. *Fertil Steril* 2017;107:379–86.e4.
16. Zhu X, Ye H, Fu Y. The utrogestan and hMG protocol in patients with polycystic ovarian syndrome undergoing controlled ovarian hyperstimulation during IVF/CSI treatments. *Medicine* 2016;95:e4193.
17. Guo H, Wang Y, Chen Q, Chai W, Sun L, Ai A, et al. Use of medroxyprogesterone acetate in women with ovarian endometriosis undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *Sci Rep* 2017;7:11927.
18. Chen Q, Wang Y, Sun L, Zhang S, Chai W, Hong Q, et al. Controlled ovulation of the dominant follicle using progestin in minimal stimulation in poor responders. *Reprod Biol Endocrinol* 2017;15:1–9.
19. Begueria R, Garcia D, Vassena R, Rodriguez A. Medroxyprogesterone acetate versus ganirelix in oocyte donation: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2019;34:872–80.
20. Evans MB, Parikh T, DeCherney AH, Csokmay JM, Healy MW, Hill MJ. Evaluation of the cost-effectiveness of ovulation suppression with progestins compared with GnRH analogs in assisted reproduction cycles. *Reprod Biomed Online* 2019;38:691–8.
21. Wikstrom A, Green B, Johansson ED. The plasma concentration of medroxyprogesterone acetate and ovarian function during treatment with medroxyprogesterone acetate in 5 and 10 mg doses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984;63:163–8.
22. Dong J, Wang Y, Chai WR, Hong QQ, Wang NL, Sun LH, et al. The pregnancy outcome of progestin-primed ovarian stimulation using 4 versus 10 mg of medroxyprogesterone acetate per day in infertile women undergoing in vitro fertilisation: a randomised controlled trial. *BJOG* 2017;124:1048–1055.
23. Nardo LGGT, Wilkinson H, Roberts SA, Yates A, Pemberton P, Laing I. Circulating basal anti-Müllerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2009;92:1586–93.
24. La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Hum Reprod Update* 2014;20:124–40.
25. Soares SR, Troncoso C, Bosch E, Serra V, Simon C, Remohi J, et al. Age and uterine receptiveness: predicting the outcome of oocyte donation cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4399–404.
26. Vidal C, Giles J, Garrido N, Remohi J, Simon C, Bellver J, et al. GnRH antagonist for endometrial priming in an oocyte donation programme: a prospective, randomized controlled trial. *Reprod Biomed Online* 2018;37:415–24.
27. Cobo A, de los Santos MJ, Castello D, Gamiz P, Campos P, Remohi J. Outcomes of vitrified early cleavage-stage and blastocyst-stage embryos in a cryopreservation program: evaluation of 3,150 warming cycles. *Fertil Steril* 2012;98:1138–46.e1.
28. Crha I, Ventruba P, Filipinska E, Dziakova M, Zakova J, Jeseta M, et al. Medroxyprogesterone acetate use to block LH surge in oocyte donor stimulation. *Ceska Gynkol* 2018;83:11–6.
29. Martinez F, Rodriguez-Purata J, Clua E, Garcia S, Coroleu B, Polyzos N. Ovarian response in oocyte donation cycles under LH suppression with GnRH antagonist or desogestrel progestin: retrospective and comparative study. *Gynecol Endocrinol* 2019;35:884–9.
30. Yildiz S, Turkgeldi E, Angun B, Eraslan A, Urman B, Ata B. Comparison of a novel flexible progestin primed ovarian stimulation protocol and the flexible gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol for assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 2019;112:677–83.
31. Le WW, Attardi B, Berghorn KA, Blaustein J, Hoffman GE. Progesterone blockade of a luteinizing hormone surge blocks luteinizing hormone-releasing hormone Fos activation and activation of its preoptic area afferents. *Brain Res* 1997;778:272–80.
32. Richter TA, Spackman DS, Robinson JE, Dye S, Harris TG, Skinner DC, et al. Role of endogenous opioid peptides in mediating progesterone-induced disruption of the activation and transmission stages of the GnRH surge induction process. *Endocrinology* 2001;142:5212–9.
33. Harris TG, Dye S, Robinson JE, Skinner DC, Evans NP. Progesterone can block transmission of the estradiol-induced signal for luteinizing hormone surge generation during a specific period of time immediately after activation of the gonadotropin-releasing hormone surge-generating system. *Endocrinology* 1999;140:827–34.
34. Bashour NM, Wray S. Progesterone directly and rapidly inhibits GnRH neuronal activity via progesterone receptor membrane component 1. *Endocrinology* 2012;153:4457–69.
35. Petersen SL, Intlekofer KA, Moura-Conlon PJ, Brewer DN, Del Pino Sans J, Lopez JA. Novel progesterone receptors: neural localization and possible functions. *Front Neurosci* 2013;7:164.
36. Cimadomo D, Vaiarelli A, Colamaria S, Trabucco E, Alviggi C, Venturella R, et al. Luteal phase anovulatory follicles result in the production of competent oocytes: intra-patient paired case-control study comparing follicular versus luteal phase stimulations in the same ovarian cycle. *Hum Reprod* 2018;33:1442–8.
37. La Marca A, Capuzzo M. Use of progestins to inhibit spontaneous ovulation during ovarian stimulation: the beginning of a new era? *Reprod Biomed Online* 2019;39:321–31.
38. Ortega I, Garcia-Velasco JA, Pellicer A. Ovarian manipulation in ART: going beyond physiological standards to provide best clinical outcomes. *J Assist Reprod Genet* 2018;35:1751–62.
39. La Marca A, Capuzzo M, Sacchi S, Imbrogno MG, Spinella F, Varricchio MT, et al. Comparison of euploidy rates of blastocysts in women treated with progestins or GnRH antagonist to prevent the luteinizing hormone surge during ovarian stimulation. *Hum Reprod* 2020;35:1325–31.
40. Wang N, Lin J, Zhu Q, Fan Y, Wang Y, Fu Y, et al. Comparison of neonatal outcomes and live-birth defects after progestin-primed ovarian stimulation versus conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization: a large retrospective cohort study. *Medicine* 2018;97:e11906.
41. Zhu X, Ye H, Fu Y. Comparison of neonatal outcomes following progesterone use during ovarian stimulation with frozen-thawed embryo transfer. *Sci Rep* 2017;7:1–8.
42. Zolfaroli I, Ferriol GA, Mora JH, Cano A. Impact of progestin ovarian stimulation on newborn outcomes: a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* 2020;37:1203–12.
43. Conti M, Hsieh M, Zamah AM, Oh JS. Novel signaling mechanisms in the ovary during oocyte maturation and ovulation. *Mol Cell Endocrinol* 2012;356:65–73.
44. Hamdine O, Macklon NS, Eijkemans MJ, Laven JS, Cohlen BJ, Verhoeff A, et al. Elevated early follicular progesterone levels and in vitro fertilization outcomes: a prospective intervention study and meta-analysis. *Fertil Steril* 2014;102:448–54.e1.

ARTICLE IN PRESS

ORIGINAL ARTICLE: ASSISTED REPRODUCTION

45. Westergaard LG, Laursen SB, Andersen CY. Increased risk of early pregnancy loss by profound suppression of luteinizing hormone during ovarian stimulation in normogonadotrophic women undergoing assisted reproduction. *Hum Reprod* 2000;15:1003–8.
46. Tarlatzis BC, Fauser BC, Kolibianakis EM, Diedrich K, Rombauts L, Devroey P. GnRH antagonists in ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod Update* 2006; 12:333–40.
47. Cedrin-Durnerin I, Bstandig B, Parneix I, Bied-Damon V, Avril C, Decanter C, et al. Effects of oral contraceptive, synthetic progestogen or natural estrogen pre-treatments on the hormonal profile and the antral follicle cohort before GnRH antagonist protocol. *Hum Reprod* 2007;22:109–16.
48. Griesinger G, Venetis CA, Marx T, Diedrich K, Tarlatzis BC, Kolibianakis EM. Oral contraceptive pill pretreatment in ovarian stimulation with GnRH antagonists for IVF: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2008;90: 1055–63.
49. Vuong TNL, Ho MT, Ha TQ, Jensen MB, Andersen CY, Humaidan P. Effect of GnRH $\alpha$  ovulation trigger dose on follicular fluid characteristics and granulosa cell gene expression profiles. *J Assist Reprod Genet* 2017;34:471–8.