

Estimulación ovárica controlada utilizando desogestrel vs. Antagonistas de GnRH en donantes de óvulos en córdoba, argentina

Controlled ovarian stimulation using desogestrel vs GnRH antagonists in oocyte donation cycles cordoba, argentina

Kunz María José, Miranda Maurín María Candelaria, Camila Frautschi, Lucas Estofan, Mariana Lofredo, Carolina Garcia, Palena Celina.

¹ Centro Integral de Ginecología, Obstetricia y Reproducción (CIGOR), Córdoba, Argentina

RESUMEN

Pregunta de estudio: ¿El uso de desogestrel como inhibidor del pico de LH afecta los resultados en ciclos de estimulación ovárica?

Respuesta resumida: El uso de desogestrel no afecta negativamente los resultados de ciclos de estimulación ovárica controlada.

Lo que ya se sabe: Los progestágenos como la medroxiprogesterona y la didrogesterona son efectivos como inhibidores del pico de LH. Pocos trabajos en nuestra región comparan el uso de desogestrel con antagonistas de la GnRH.

Diseño del estudio: Estudio retrospectivo de cohorte.

Materiales y Métodos: Se incluyeron 174 pacientes que donaron ovocitos entre enero 2021 y diciembre 2022. Se compararon 45 ciclos de donantes que recibieron 0.075 mg de desogestrel como inhibidor del pico de LH contra 129 ciclos de donantes que recibieron antagonistas de GnRH. Se compararon días de estimulación, dosis de gonadotrofinas, folículos antrales y finales, ovocitos recuperados y ovocitos maduros. Se utilizaron test-t, test de Mann-Whitney

ABSTRACT

Study question: Does the use of desogestrel as an LH surge inhibitor affect the outcomes of ovarian stimulation cycles?

Summary answer: The use of desogestrel does not negatively affect the outcomes of controlled ovarian stimulation cycles.

What is known already: Progestogens such as medroxyprogesterone and dydrogesterone are effective as LH surge inhibitors. Few studies in our region compare the use of desogestrel with GnRH antagonists.

Study design: Retrospective cohort study. **Materials and Methods:** 174 patients who donated oocytes between January 2021 and December 2022 were included. 45 cycles from donors who received 0.075 mg of desogestrel as an LH surge inhibitor were compared with 129 cycles from donors who received GnRH antagonists. Days of stimulation, gonadotropin doses, antral and final follicles, retrieved oocytes, and mature oocytes were compared with t-tests, Mann-Whitney U tests, and chi-square tests. A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

y Chi-Cuadrado. Se consideró $p < 0,05$ como significativa.

Resultados: Los grupos fueron comparables para cantidad de folículos antrales ($18,5 \pm 7,7$ vs $20,5 \pm 7,1$; NS) y cantidad de dosis de gonadotrofinas (2194 ± 528 vs 2318 ± 629 ; NS). Presentaron una leve diferencia en días de estimulación ($9,6 \pm 1,2$ vs $10,1 \pm 1,6$; $p = 0,0453$). Se obtuvieron diferencias significativas a favor de desogestrel en cantidad de folículos finales desarrollados ($16,8 \pm 8,0$ vs $21,7 \pm 9,5$; $p = 0,0030$), ovocitos recuperados ($15,5 \pm 6,8$ vs $18,2 \pm 8,3$; $p = 0,0296$) y ovocitos maduros ($12,7 \pm 6,3$ vs $15,0 \pm 7,1$; $p = 0,0390$).

Limitaciones del estudio Estudio retrospectivo donde pudo haber sesgo respecto a la indicación de una u otra terapéutica. No se analizaron los resultados posteriores al uso de los ovocitos recuperados.

Implicancias de los hallazgos: el desogestrel es una opción válida para inhibir el pico de LH, siendo una opción de fácil acceso y cómodo para la donante por ser de administración vía oral.

Palabras Claves: Antagonista de GnRH; respuesta ovárica, desogestrel, donación de ovocitos, progesterona.

Main Results: *The groups were comparable in terms of antral follicle count (18.5 ± 7.7 vs. 20.5 ± 7.1 ; NS) and gonadotropin dose (2194 ± 528 vs. 2318 ± 629 ; NS). There was a slight difference in the number of days of stimulation (9.6 ± 1.2 vs. 10.1 ± 1.6 ; $p = 0.0453$). Significant differences favoring desogestrel were obtained in the number of final follicles developed (16.8 ± 8.0 vs. 21.7 ± 9.5 ; $p = 0.0030$), oocytes retrieved (15.5 ± 6.8 vs. 18.2 ± 8.3 ; $p = 0.0296$), and mature oocytes (12.7 ± 6.3 vs. 15.0 ± 7.1 ; $p = 0.0390$).*

Limitations: *This was a retrospective study, which may have introduced bias regarding the choice of treatment. Results after the use of retrieved oocytes were not analyzed.*

Wider Implications of the findings: *Desogestrel is a valid option for inhibiting the LH surge, and it is an easily accessible and convenient option for the donor because it is administered orally.*

Keywords: *GnRH antagonist; ovarian response; desogestrel; oocyte donation; progesteron.*

Introducción

La estimulación ovárica controlada comprende la estimulación con gonadotrofinas para el desarrollo multifolicular, la inhibición de la hormona luteinizante (LH) para evitar el pico prematuro y la inducción de la maduración ovocitaria⁽¹⁾.

Una de las estrategias para la inhibición de la luteinización precoz es el uso de los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), ampliamente utilizada para la inhibición hipofisaria a partir de 1984 Su mecanismo de acción se basa en la unión competitiva a los receptores hipofisarios generando una desensibilización progresiva. Este esquema, conocido como protocolo largo e iniciado en fase lútea, presenta como principales desventajas la mayor cantidad de inyecciones requeridas durante el ciclo y el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)^(2,3). En los últimos años, el uso de los antagonistas de GnRH se ha extendido como alternativa para la inhibición del pico de LH. Estos fármacos bloquean de manera inmediata los receptores hipofisarios, lo que se asocia a una mejor aceptación por parte de las donantes debido a la menor cantidad de inyecciones diarias y a la reducción en la incidencia de SHO, aunque su costo puede limitar la accesibilidad en algunos contextos⁽⁴⁾.

Los progestágenos han surgido como una alternativa a los antagonistas de GnRH para la supresión del pico prematuro de LH durante la fase folicular. Su efecto se logra mediante la disminución de la frecuencia del pulso de GnRH y la reducción de la concentración plasmática de LH⁽⁵⁾.

Existen numerosos estudios que comparan diversos progestágenos, como la medroxiprogesterona (MPA), la progesterona micronizada y la didrogestrona.

Algunos han descrito ventajas a favor de los antagonistas de GnRH. Dong, M. y cols en un estudio retrospectivo, observaron un mayor número de ovocitos recuperados y ovocitos en metafase II en ciclos con antagonistas en comparación con MPA⁽⁶⁾. En un estudio de cohorte prospectivo controlado, compararon un protocolo con MPA y hMG frente a un protocolo corto con agonistas de GnRH y hMG, encontrando una mayor duración de la estimulación y una mayor dosis total de hMG en el grupo de MPA, sin diferencias significativas en el número de ovocitos recuperados⁽⁷⁾.

En cuanto a los estudios que comparan didrogestrona con antagonistas de GnRH, se han publicado resultados comparables o discretamente favorables para los antagonistas. Estudios retrospectivos y prospectivos han mostrado dosis de gonadotrofinas similares, con diferencias en los días de estimulación y niveles de estradiol, sin variaciones relevantes en el número de ovocitos recuperados ni ovocitos MII, aunque con mayores requerimientos de gonadotrofinas en los esquemas con didrogestrona^(8,9).

Sin embargo, en nuestro contexto, el desogestrel emerge como una opción atractiva debido a su amplia disponibilidad en nuestra región. Se trata de un progestágeno de fácil acceso, administrado de manera segura por vía oral desde el inicio de la estimulación ovárica, a una dosis de 0,075 mg. Tras su administración, es metabolizado a etonogestrel, un progestágeno selectivo con afinidad por los receptores de progesterona⁽¹⁰⁾.

El objetivo de este estudio es evaluar si el uso de desogestrel es una alternativa viable al protocolo flexible de antagonista de GnRH para suprimir la ovulación prematura en donantes de ovocitos.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo de cohorte en el que se recolectaron datos de donantes que realizaron ciclo de estimulación ovárica controlada para el programa de ovodonación de CIGOR. Se incluyeron 174 donantes que realizaron ciclos de estimulación en un periodo de dos años comprendidos entre enero 2021 y diciembre 2022. Los criterios de inclusión fueron: edad entre 21 y 34 años, un índice de masa corporal (IMC) entre 18 y 33 (kg/m²), hormona antimulleriana (AMH) igual o mayor a 1,5 y recuento de folículos antrales (RFA) igual o mayor a 7. Las donantes se dividieron en dos grupos según si la inhibición del pico de LH fue realizado con progestágenos: Grupo Desogestrel: 45 pacientes; Grupo antagonistas de GnRH: 129 pacientes.

Protocolo de estimulación

Entre los días 2 y 3 del ciclo se realizaron dosaje de estradiol basal y ecografía transvaginal previo al inicio de la estimulación ovárica. En aquellas donantes en las que se usó esquema de antagonistas de GnRH el mismo fue indicado cuando se identificó al menos un folículo igual o mayor a 14 mm y/o estradiol de al menos 500 pg/ml. Se aplicó Cetrorelix 0.25 mg vía subcutánea una vez al día hasta la descarga. En las donantes en las que se realizó ciclo con Progestágenos se administró Desogestrel 0.075 mg 1 comprimido por vía oral desde el inicio de la estimulación ovárica hasta la descarga de la ovulación.

Se realizaron controles ecográficos y de valores de estradiol durante los días de estimulación de todas las pacientes. El criterio para realizar la descarga fue el recuento de 3 folículos mayores a 18 mm. La descarga se hizo con 250 ug Coriogonadotropina o con 0,2 mg de Triptorelina (Gonapeptyl). Se realizó la punción folicular a

las 36 horas con guía ecográfica transvaginal y sistema de bomba de aspiración.

Análisis de datos estadísticos

Se analizó edad, AMH, FSH basal, RFA y finales, dosis de gonadotrofinas utilizadas entre los grupos. Se compararon la cantidad de ovocitos recuperados y proporción de ovocitos maduros (MII).

El análisis estadístico se realizó con el paquete Med Calc (10.2.0.0). Se compararon promedios mediante test-t o test de Mann-Whitney según correspondiera. Se compararon proporciones mediante Chi-cuadrado. Un $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultados

Las donantes del grupo Desogestrel tuvieron un promedio de edad menor siendo esto estadísticamente significativo. No se encontraron diferencias respecto a IMC, AMH, RFA ni dosis de gonadotrofinas utilizadas. Hubo diferencia estadísticamente significativa respecto a los días de estimulación, con medio día más de promedio para Desogestrel (Tabla 1).

En la tabla 2 se analiza la respuesta ovárica a la estimulación. Encontramos diferencias significativas a favor del uso de desogestrel respecto a la cantidad de folículos finales desarrollados, de ovocitos totales obtenidos y de ovocitos maduros recuperados.

Al comparar la proporción de folículos desarrollados en ambos grupos (finales/antrales) los resultados para las pacientes de los grupos Antagonistas y Desogestrel, fue de 91% vs 100% ($p < 0.0001$). El porcentaje de ovocitos totales recuperados (recuperados/finales) fue de 84% vs 89% ($p = 0.0003$) y el porcentaje de ovocitos MII recuperados (MII/ recuperados) fue de 68% vs 73% ($p = 0.0102$) respectivamente.

Tabla 1. Características de las donantes y de los ciclos de estimulación

	Antagonistas	Desogestrel	p
N	129	45	
Edad	27,4 ± 4,3	25,8±3,7	0,0231
IMC	25,0 ± 3,2	25,1 ± 3,5	0,9124
AMH	3,6 ± 2,3	4,05±2,1	0,1755
RFA	18,5 ± 7,7	20,5 ± 7,1	0,0862
Dosis gonadotrofinas (UI)	2194 ± 528	2318 ± 629	0,1998
Días de estimulación	9,6 ± 1,2	10,1 ± 1,6	0,0453

Los valores son promedio ± sd

Tabla 2. Resultados de la estimulación ovárica

	Antagonista	Desogestrel	P
N	129	45	
Folículos finales	16,8 ± 8,0	21,7±9,5	0,0030
Ovocitos totales	15,5±6,8	18,2±8,3	0,0296
Ovocitos MII	12,7±6,3	15,0±7,1	0,0390
Síndrome de Hiperestimulación Ovárica	1	0	

Los valores son promedios±sd.

Discusión

Diversos estudios han evaluado el uso de progestágenos como alternativa a los antagonistas de GnRH para la supresión del pico prematuro de LH durante la estimulación ovárica controlada, con resultados variables según el tipo de progestágeno, la dosis utilizada y la población analizada. En general, la evidencia disponible muestra resultados comparables en términos de número de ovocitos recuperados y ovocitos maduros^(11,12), aunque algunos trabajos describen diferencias en la duración de la estimulación o en las dosis de gonadotrofinas requeridas⁽¹³⁾.

Estudios realizados en donantes de ovocitos y en ciclos de estimulación ovárica controlada han reportado números similares de ovocitos recuperados y ovocitos en metafase II entre ambos esquemas, con variaciones menores en la duración de la estimulación o en las dosis de gonadotrofi-

nas requeridas⁽⁸⁾. En concordancia con estos antecedentes, los resultados de nuestro estudio confirman que el uso de desogestrel no compromete la eficacia del ciclo de estimulación en comparación con los antagonistas de GnRH.

El presente estudio demuestra que el uso de desogestrel como inhibidor del pico prematuro de LH durante la estimulación ovárica controlada en donantes de ovocitos no es inferior al uso de antagonistas de GnRH. Los resultados mostraron un índice mayor en cuanto a folículos finales, ovocitos recuperados y ovocitos MII en el grupo de pacientes con el uso de desogestrel, en comparación con el uso de antagonistas de GnRH. Creemos que el mayor número de folículos finales en el grupo de desogestrel se debe al crecimiento folicular más homogéneo. En el contexto de los tratamientos de reproducción asistida, los progestágenos ayudan a crear un ambiente

folicular más uniforme y predecible. Al inhibir la ovulación, asegura que múltiples folículos puedan ser estimulados para madurar simultáneamente, esto conduce a un desarrollo folicular más consistente y uniforme, mejorando las posibilidades de éxito en la aspiración folicular⁽¹²⁾.

Desde el punto de vista económico y de implementación clínica, el desogestrel presenta ventajas prácticas relevantes en comparación con los antagonistas de GnRH, especialmente en programas de donación de óvulos. Su administración por vía oral y su menor costo relativo podrían contribuir a una reducción de los costos directos asociados al tratamiento. Asimismo, la simplificación del esquema terapéutico, con menor número de inyecciones y menor requerimiento de insumos, podría impactar favorablemente en los costos indirectos y en la logística del tratamiento favoreciendo la adherencia, sin comprometer los resultados de la estimulación ovárica.

Aunque encontramos una diferencia estadísticamente significativa en la cantidad de días de estimulación para desogestrel, esta no es considerada de relevancia clínica.

En el grupo de estudio no se observaron casos de SHEO, a diferencia de un caso de SHEO moderado en el grupo de antagonistas. Otros autores mostraron que el uso de progestágenos como la dihidrogestrona podría tener mejor respuesta a SHEO que el uso de antagonistas⁽⁸⁾.

Este estudio presenta las limitaciones inherentes a su diseño, lo que no permite controlar completamente el sesgo de selección asociado a la indicación de uno u otro esquema de supresión del pico de LH. Los resultados muestran una diferencia entre las edades de ambos grupos lo cual podría influir en el recuento final de ovocitos recuperados, aunque no fue conside-

rado crítico ya que todas las pacientes, al ser donantes, cuentan con buena reserva. Por otro lado, no se realizó un análisis estratificado según el tipo de descarga ovulatoria utilizada ni se evaluó su posible impacto sobre la proporción de ovocitos maduros obtenidos, lo que podría constituir a un factor de confusión. Finalmente, no se analizaron los resultados posteriores al uso de los ovocitos recuperados, tales como tasas de fertilización, desarrollo embrionario, embarazo clínico o nacido vivo, limitando los hallazgos a los resultados del ciclo de estimulación ovárica.

Conclusión

En los ciclos de estimulación ovárica controlada analizados, el uso de desogestrel como inhibidor del pico prematuro de LH no afectó negativamente los resultados de la estimulación ovárica. Los parámetros evaluados, incluyendo días de estimulación, dosis de gonadotrofinas, desarrollo folicular y número de ovocitos recuperados y maduros, fueron comparables e incluso favorables en algunos casos al protocolo con antagonistas de GnRH. Estos hallazgos indican que el desogestrel constituye una alternativa eficaz para la supresión del pico de LH en ciclos de estimulación ovárica en donantes de óvulos.

Agradecimientos

Queremos expresar nuestro agradecimiento al equipo médico de CIGOR por su valiosa contribución en la redacción de este artículo. Su dedicación y experiencia fueron esenciales para llevar a cabo esta investigación.

Un agradecimiento especial a Hernández Mariana, cuyo apoyo en el análisis estadístico fue fundamental para el éxito de este proyecto. Su habilidad y conocimiento hicieron una gran diferencia.

REFERENCIAS

1. Alexandru, P. C. (2020). Progesterone versus GnRH analogues for pituitary suppression during ovarian stimulation for assisted reproductive technology: a systematic review and meta-analysis. Obtenido de Reproductive biomedicine online.
2. Zhang Wanlin, D. X. (7 de May de 2024). Obtenido de Cumulative Live Birth Rates After the First ART Cycle Using Flexible GnRH Antagonist Protocol vs. Standard Long GnRH Agonist Protocol: A Retrospective Cohort Study in Women of Different Ages. Obtenido de <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2020.00287/full>
3. B.C. Tarlatz MD, P. &. (Febrero de 2007). ScienceDirect. Obtenido de GnRH agonists vs antagonists: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521693406001027?via%3Dihub>
4. Duc Thang, L. B. (2024). Non-inferiority of progestin-primed ovarian stimulation versus GnRH antagonist protocol: A propensity score-weighted analysis. Journal of the Formosan Medical Association, 523-529.
5. S. Hendrickx, C. B. (20 de November de 2023). Obtenido de Progestin primed ovarian stimulation using dydrogesterone from day 7 of the cycle onwards in oocyte donation cycles: a longitudinal study. Obtenido de [https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(23\)00831-3/fulltext#](https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(23)00831-3/fulltext#)
6. Dong, M., Sun, L., Huang, L., Wang, F., Zhang, X., & Liu, F. (2021). Fixed Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist Protocol Versus Flexible Progestin-Primed Ovarian Stimulation Protocol in Patients With Asynchronous Follicular Development During Controlled Ovulation Stimulation: A Retrospective Study. *Frontiers in endocrinology*, 12, 690575. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.690575>
7. 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>.
8. Duc Thang, L., Bao Long, H., Thi Thu Trang, D., Ngoc Quy, P., Thi Mai Phuong, G., Thi Hanh, B., Trong Thach, T., Thi Lien Huong, N., Hoang, L., & Hugues, J. N. (2024). Non-inferiority of progestin-primed ovarian stimulation versus GnRH antagonist protocol: A propensity score-weighted analysis. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*, 123(4), 523-529. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2023.12.008>.
9. Iwami, N., Kawamata, M., Ozawa, N., Yamamoto, T., Watanabe, E., Moriwaka, O., & Kamiya, H. (2018). New trial of progestin-primed ovarian stimulation using dydrogesterone versus a typical GnRH antagonist regimen in assisted reproductive technology. *Archives of gynecology and obstetrics*, 298(3), 663-671. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4856-8>
10. B.C. Tarlatzis MD, P. &. (February de 2007). ScienceDirect. Obtenido de GnRH agonists vs antagonists: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521693406001027?via%3Dihub>
11. 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>.
12. 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*, 116(2), 404-412. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.03.022>.

[org/10.1016/j.fertnstert.2021.02.036](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.02.036).

13. Kao, T. C., Hsieh, Y. C., Yang, I. J., Wu, M. Y., Chen, M. J., Yang, J. H., & Chen, S. U. (2023). Progestin-primed ovarian stimulation versus GnRH antagonist protocol

in poor responders: Risk of premature LH surge and outcome of oocyte retrieval. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*, 122(1), 29–35. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2022.08.023>



Esta obra está bajo una licencia de *Creative Commons* Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Reconocimiento – Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial – esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso.