

HMG versus FSH recombinante en donantes de ovocitos: ensayo clínico aleatorizado

Demián Glujovsky, Sandra Miasnik, Sebastián Castillo, Gabriel Fiszbajn, Carlos Sueldo, Sergio Papier

Centro de Estudios en Ginecología y Reproducción (CEGyR)
Reproducción 2009; 24: 141-143

Resumen

Introducción: La administración exógena de gonadotropinas se utiliza cotidianamente en los centros de reproducción asistida para estimular la ovulación. En los años '70 mediante técnicas de purificación se obtuvo una pureza mayor al 95% en las preparaciones de FSH urinaria (FSHu-HP). Debido a su alta pureza, la FSHu-HP puede ser administrada tanto en forma subcutánea como intramuscular. En el año 2000 se introdujo un nuevo producto que consistía en FSHu-HP y LH en iguales dosis (HMG-HP).¹⁻⁵ La mayor pureza llevó a menos reacciones de hipersensibilidad y menos disconfort debido al menor volumen de la inyección. Posteriormente se creó la FSH recombinante (FSHr). Las preparaciones recombinantes tienen como ventaja su estabilidad en solución, lo que constituye un gran avance sobre las preparaciones urinarias que mostraron una declinación de su bioactividad durante su almacenamiento.^{1,3,6} En la actualidad esta forma es muy frecuentemente utilizada en los centros de reproducción debido a la "pureza" de la preparación farmacéutica. Sin embargo, no hay evidencia científica sobre si el efecto del uso de LH puede ser beneficioso o perjudicial en los resultados de reproducción asistida. De acuerdo a la "teoría de las dos células", se necesitan tanto FSH como LH para la producción ovárica de estrógeno y para un desarrollo y maduración folicular normal. Fisiológicamente la LH es necesaria para el desarrollo folicular en mínimas cantidades. Aunque hay autores que reportan el beneficio del efecto de la LH en la fase folicular,⁷ otros refieren que los niveles excesivos de LH en

fase folicular temprana o tardía podrían tener un impacto perjudicial sobre las tasas de fertilización, de implantación y de embarazo.⁸ La revisión sistemática publicada por la Colaboración Cochrane⁹ en 2008 refiere que en pacientes que utilizan ovocitos propios no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el número de ovocitos recuperados, pero la tasa de recién nacidos vivos fue mayor en quienes recibieron hMG. **Objetivo:** Determinar si la estimulación con hormona foliculoestimulante recombinante (FSHr) ofrece una mayor respuesta ovárica que la estimulación con gonadotropina menopáusica humana altamente purificada (HP-hMG) en donantes de ovocitos. **Diseño:** Ensayo clínico aleatorizado. **Material y métodos:** Durante el año 2007 se aleatorizaron 96 donantes de ovocitos que recibieron HMG-HP (*Menopur*®, Ferring, Argentina) o FSHr (*Puregon*®, Organon, Argentina). Todas las donantes realizaron un protocolo de fase lútea con agonistas de GnRH y dosis inicial de gonadotropinas de 300 UI/día. La aleatorización se realizó mediante una tabla de números aleatorios generados por computadora y la asignación se realizó con sobres opacos cerrados. Tanto los embriólogos como los ginecólogos fueron ciegos a la misma. El análisis estadístico fue realizado utilizando *t-test*, Chi cuadrado y, cuando correspondía, *test* de Fisher. Si bien eran necesarias 36 pacientes en cada rama para hallar una diferencia de 4 ovocitos MII y tener un error alfa del 5% y un poder del 80%, se agregaron más pacientes para encontrar diferencias aún menores. **Resultados:** Se asignaron 48 donantes a cada rama, sin diferencias significativas en cuanto a la edad (25+3 años), paridad, participaciones en ciclos previos y niveles hormonales basales. Se cancelaron 4 ciclos

Correspondencia: Demián Glujovsky
E-mail: glujovsky@cegyr.com

en el grupo HMG-HP (3 debido a baja respuesta ovárica y una por hiper-respuesta). No hubieron ciclos cancelados en el grupo rFSH ($p=NS$). Un total de 237 receptoras recibieron ovocitos (2,72 por donante en cada rama). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la dosis total de gonadotropina utilizada (3.318 vs 3.364 UI), estradiol el día de hCG (3.105 vs 3.384 pg/mL), ovocitos totales aspirados (20,8 vs 17,5) y ovocitos metafase II por aspiración (16,2 vs 13,9, $p=0,1$). Las receptoras tampoco tuvieron diferencias basales en cuanto a la edad (41+5 años) y el factor masculino. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de fertilización (74% vs 72%), calidad embrionaria (al menos un embrión de buena calidad transferido: 73 vs 75%), tasa de implantación (23,8% vs 20,3%), tasa de embarazo (40,7% vs 39,5%) o tasa de aborto (7,1% vs 10,5%). **Conclusiones:** Si bien el objetivo principal es aumentar las probabilidades de tener un recién nacido vivo, es pertinente el análisis de costo-efectividad dado que se trata de una práctica que es muy costosa en todas partes del mundo. Dado que un programa de ovodonación puede compartir la cohorte oocitaria entre varias receptoras sin modificar sustancialmente las tasas de éxito,¹⁰ utilizar una droga que permita obtener mayor cantidad de oocitos MII permitiría compartir la cohorte oocitaria entre más receptoras, reduciendo aún más los costos y tiempos de espera. Este trabajo revela que las ovodonantes jóvenes pueden ser satisfactoriamente estimuladas con HMG-HP o rFSH esperando resultados similares.

Palabras claves: FSH, HMG, ovodonación, tasa de embarazo, respuesta ovárica.

HMG and recombinant FSH in voluntary oocyte donors: a randomized controlled trial

Summary

Introduction: The administration of exogenous gonadotropins is used daily in fertility centers to perform a controlled ovarian stimulation. In the seventies, preparations of urinary FSH (HP-uFSH) started to be used, with greater than 95% purity. Because of its high purity, HP-uFSH can

be administered both intramuscularly and subcutaneously. In 2000, HMG-HP appeared (HP-uFSH and LH at the same doses).¹⁻⁵ As the purity was higher, fewer hypersensitivity reactions and less discomfort were found. Then, recombinant FSH (FSHr) appeared in the market. Recombinant preparations have the advantage of its stability in solution, which constitutes a great advance over urinary preparations that showed a decline in their bioactivity during storage.¹⁻³⁻⁶ At present, these are very frequently used in fertility centres, due to the “purity” of the pharmaceutical preparation. However, there is no scientific evidence on whether the effect of LH may be beneficial or detrimental to the outcome of assisted reproduction. According to the “theory of the two cells”, both FSH and LH are required for ovarian estrogen production and a normal follicular development and maturation. Physiologically, LH is necessary for follicular development in small amounts. Although some authors have shown the benefit of LH in the follicular phase⁷, others have reported that excessive levels of LH in early or late follicular phase could have a detrimental impact on fertilization, implantation of pregnancy rates.⁸ The systematic review published by the Cochrane Collaboration⁹ in 2008 reported that in patients using their own oocytes no statistically significant difference was found in the number of oocytes retrieved but live birth rate was higher in those receiving hMG. **Objective:** To determine if performing controlled ovarian hyperstimulation (COH) with recombinant FSH led to higher ovarian response than HP-HMG in voluntary oocyte donors. **Design:** Randomized controlled trial **Material and methods:** In 2007, ninety-six oocyte donors were recruited and randomly assigned to treatment group A with subcutaneous highly purified human menopausal gonadotropin (HP-HMG, *Menopur*[™], Ferring Argentina) or to treatment group B with subcutaneous recombinant follicle stimulant hormone (rFSH, *Puregon*[™], Organon Argentina). All donors received a luteal phase GnRH-agonist protocol and a starting gonadotropin dose of 300 IU/day. The randomization was performed with a computer-generated random numbers table and assignments were placed in sealed serially numbered opaque envelopes. Embryologists and

clinicians handling the recipients were blinded to the treatment allocation. Statistical analysis was done using chi square and t-test when appropriate. Although the calculated sample size was 36 women in each arm to find a difference of 4 MII oocytes between both groups and keep alpha and beta errors at 5% and 20% respectively more subjects were added to find even smaller differences.

Results: Forty-eight donors were allocated to each treatment group, which were similar in terms of donor age (25+3 years), parity, previous participation as donors, and basal hormone levels. Four cycles were cancelled in the HP-hMG group (three due to poor ovarian response and one due to high ovarian response) and no cycles were cancelled in the rFSH group (p=NS). A total of 237 recipients received oocytes (2.72 recipients per donor in each group). No statistically significant differences were found between rFSH and HP-hMG groups in total gonadotropin dose used (3,318 vs 3,364 IU), peak estradiol levels (3,105 vs 3,384 pg/mL), total oocytes per retrieval (20.8 vs 17.5) and MII oocytes per retrieval (16.2 vs 13.9, p=0.10). Recipients in both groups were similar in terms of age (41+5 years) and male factor. No statistically significant differences were found in fertilization rate (74% vs 72%), embryo quality (at least one top embryo was transferred: 73 vs 75%), implantation rate (23.8% vs 20.3%), pregnancy rate (40.7% vs 39.5%) or miscarriage rate (7.1% vs 10.5%). **Conclusions:** While the main goal is to increase the probability of a live newborn, the cost-effectiveness of a practice that is very expensive everywhere in the world is relevant. Since a donor oocyte program may share the oocyte cohort among several recipients without substantially modifying the rates of success,¹⁰ using a drug that produces more MII oocytes would allow sharing the oocyte cohort among more recipients, further reducing costs and waiting time. This trial revealed that young oocyte donors

could be satisfactorily stimulated with HMG-HP or rFSH and to expect a similar clinical outcome.

Keywords: FSH, HMG, pregnancy rate, ovodonación, ovarian response.

Referencias

1. Zwart-van Rijkom JE, Broekmans FJ, and Leufkens HG. From HMG through purified urinary FSH preparations to recombinant FSH: a substitution study. *Hum Reprod* 2002; 17(4): 857-865.
2. Bergh C. What are the clinical benefits of recombinant gonadotrophins? Recombinant follicle stimulating hormone. *Hum Reprod* 1999; 14(6): 1418-1420.
3. Balen AH, Hayden CJ, and Rutherford AJ. What are the clinical benefits of recombinant gonadotrophins? Clinical efficacy of recombinant gonadotrophins. *Hum Reprod* 1999; 14(6): 1411-1417.
4. Kilani Z, et al. A prospective, randomized, controlled trial comparing highly purified hMG with recombinant FSH in women undergoing ICSI: ovarian response and clinical outcomes. *Hum Reprod* 2003; 18(6): 1194-1199.
5. Rashidi BH, et al. The effect of HMG and recombinant human FSH on oocyte quality: a randomized single-blind clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 120(2): 190-194.
6. Meniru GI. What are the clinical benefits of recombinant gonadotrophins? Is Puregon a "good" or "super" drug? *Hum Reprod* 1999; 14(6): 1409-1411.
7. Tesarik J, and Mendoza C. Effects of exogenous LH administration during ovarian stimulation of pituitary down-regulated young oocyte donors on oocyte yield and developmental competence. *Hum Reprod* 2002; 17(12): 3129-3137.
8. Kolibianakis EM, et al. Exposure to high levels of luteinizing hormone and estradiol in the early follicular phase of gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles is associated with a reduced chance of pregnancy. *Fertil Steril* 2003; 79(4): 873-880.
9. Coomarasamy A, et al. Urinary hMG versus recombinant FSH for controlled ovarian hyperstimulation following an agonist long down-regulation protocol in IVF or ICSI treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2008; 23(2): 310-315.
10. Glujovsky D, et al. Practice of sharing donated oocytes among several recipients. *Fertil Steril* 2006; 86(6): 1786-1788.