Artículo original
Ginecol Obstet Mex. 2018 junio;86(6):383-388.

Resultados en ciclos de FIV-ICSI adicionando hormona luteinizante recombinante a la hormona folículo estimulante recombinante con menotropinas durante la estimulación ovárica en pacientes mayores de 35 años

Results in IVF-ICSI cycles adding luteinizing hormone recombinant to follicle stimulating hormone recombinant with menotropins during ovarian stimulation in patients over 35 years-old.

Jorge Luis Lezama-Ruvalcaba,[1] Carlos Gerardo Salazar-López Ortiz,[2] Sergio Téllez-Velasco,[3] Natyeli Bahena-Espinoza [4]

Resumen

OBJETIVO: Evaluar los resultados en ciclos de FIV-ICSI de dos protocolos de estimulación ovárica en mujeres mayores de 35 años e investigar si agregar hormona luteinizante recombinante a FSH-r en un protocolo de estimulación mejora la respuesta ovárica y, en consecuencia, las tasas de embarazo en este grupo poblacional.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio longitudinal, observacional y retrospectivo efectuado en pacientes de la Clínica de Reproducción Hisparep del Hospital Español con diagnóstico de infertilidad, mayores de 35 años, que recibieron un ciclo de hiperestimulación ovárica controlada con FIV-ICSI durante el periodo 2014-2016. El análisis estadístico se efectuó con la prueba de t de Student para muestras independientes. Los estudios se analizaron con el paquete estadístico SPSS IBM, versión 22.

RESULTADOS: Se analizaron 201 mujeres con infertilidad, mayores de 35 años. El grupo 1 (n = 101) de FIV-ICSI recibió estimulación con hormona folículo estimulante recombinante y hormona luteinizante recombinante 2:1 con menotropinas (Pergoveris® y Merapur®) a partir del segundo día del ciclo. El grupo 2 (n = 100) recibió hormona folículo estimulante recombinante y menotropinas (Gonal F® y Merapur®); en ambos esquemas se utilizó antagonista de GnRH a partir del día 7 del ciclo. La media de ovocitos aspirados fue de 7.5 en el grupo 1 y 9.1 en el grupo 2 (p = 0.058). La media de ovocitos maduros fue 6.2 en el Grupo 1 *vs* 7.4 en el grupo 2 (p = 0.085). La tasa de fecundación en el grupo 1 fue de 57 *vs* 67% en el grupo 2 (p = 0.045). En el grupo 1 la tasa de implantación por embrión transferido en fresco fue 24.1 *vs* 10.3% en el Grupo 2 (p = 0.40), la tasa de recién nacido vivo fue de 30% en el Grupo 1 *vs* 20.6% en el Grupo 2. La media de embriones vitrificados en el Grupo 1 fue 1.47 *vs* 1.38 en el Grupo 2.

CONCLUSIONES: La probable ventaja de la complementación con hormona folículo estimulante recombinante durante la estimulación ovárica en mujeres mayores de 35 años es de interés y se requiere su evaluación en estudios posteriores.

PALABRAS CLAVE: FIV-ICSI; hormona folículo estimulante recombinante (FSHr); hormona luteinizante recombinante (LHr); estimulación ovárica, menotropinas.

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate the reproductive effects when recombinant luteinizing hormone is added and to compare two stimulation schemes by number of aspirated oocytes, mature oocytes, fertilization and implantation rates, live newborn and number of vitrified embryos.

[1] Residente de Biología de la Reproducción Humana.
[2] Titular del curso de Biología de la Reproducción Humana y director médico.
[3] Médico adjunto al Curso de posgrado y adscrito encargado de la Clínica.
[4] Médico adscrito.
Clínica de Reproducción Asistida HISPAREP, Hospital Español, Ciudad de México.

Recibido: febrero 2018

Aceptado: marzo 2018

Correspondencia
Jorge Luis Lezama Ruvalcaba
dr.jorgelezama@hotmail.com

Este artículo debe citarse como
Lezama-Ruvalcaba JL, Salazar-López Ortíz CG, Téllez-Velasco S, Bahena-Espinoza N. Resultados en ciclos de FIV-ICSI adicionando hormona luteinizante recombinante a la hormona folículo estimulante recombinante con menotropinas durante la estimulación ovárica en pacientes mayores de 35 años. Ginecol Obstet Mex. 2018 junio;86(6):383-388.
DOI: https://doi.org/10.24245/gom.v86i4.2005

MATERIALS AND METHODS: Longitudinal, observational and retrospective study carried out in patients of the Hisparep Reproduction Clinic of the Spanish Hospital with diagnosis of infertility, over 35 years old, who received a controlled ovarian hyperstimulation cycle with IVF-ICSI during the period 2014-2016. The statistical analysis was carried out with the Student t test for independent samples. The studies were analyzed with the IBM SPSS statistical package, version 22.

RESULTS: We analyzed 201 women with infertility, over 35 years of age. Group 1 (n = 101) of IVF-ICSI received stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone and recombinant luteinizing hormone 2: 1 with menotropins (Pergoveris® and Merapur®) from the second day of the cycle. Group 2 (n = 100) received recombinant follicle stimulating hormone and menotropins (Gonal F® and Merapur®); in both schemes, GnRH antagonist was used from day 7 of the cycle. The average number of aspirated oocytes was 7.5 in Group 1 and 9.1 in Group 2 (p = 0.058). Mean mature oocytes were 6.2 in Group 1 vs 7.4 in Group 2 (p = 0.085). The fertilization rate in group 1 was 57 vs. 67% in Group 2 (p = 0.045). In Group 1 the implantation rate per embryo transferred fresh was 24.1 vs 10.3% in Group 2 (p = 0.40), the live newborn rate was 30% in Group 1 vs 20.6% in Group 2. The mean number of vitrified embryos in Group 1 was 1.47 vs 1.38 in Group 2.

CONCLUSIONS: The probable advantage of supplementation with recombinant follicle-stimulating hormone during ovarian stimulation in women over 35 years of age is of interest and its evaluation is required in subsequent studies.

KEYWORDS: IVF;ICSI; FSHr; LHr; Ovarian stimulation, menotropins

ANTECEDENTES

El tratamiento de reproducción para parejas infértiles ha evolucionado rápidamente desde el nacimiento de Louise Brown, el primer humano nacido mediante fertilización in vitro. Elegir el esquema de estimulación ovárica con mejor respuesta folicular, de la forma más fisiológica posible, es un paso decisivo en este proceso. Los regímenes de estimulación ovárica han mejorado.[1]

Puesto que en las mujeres de 35 años o más las tasas de embarazo disminuyen considerablemente es frecuente que recurran a tratamientos de reproducción asistida, principalmente FIV o ICSI.

La hormona luteinizante (LH) es decisiva para la maduración de los ovocitos en el ciclo menstrual natural; por lo tanto, las bajas concentraciones de esta hormona en los ciclos de fertilización in vitro se han asociado con mala calidad embrionaria y menor número de embriones disponibles para crioconservación.[2]

En estadios tempranos de la foliculogénesis, el receptor de LH coexiste en las células de la teca y cuando se estimula la LH la capa celular actúa como productor de andrógenos. Más tarde, en presencia de estrógeno, la FSH estimula la expresión del receptor de LH en las células de la granulosa que van a tener respuesta a la hormona luteinizante.[3]

Sólo 1% de los receptores de la hormona luteinizante necesita ser ocupado para conducir una esteroidogénesis ovárica adecuada para la reproducción. Si bien la mayoría de las pacientes con concentraciones normales de gonadotropinas tienen concentraciones endógenas adecuadas de LH, las ventajas potenciales de la hormona

DOI: https://doi.org/10.24245/gom.v86i4.2005

luteinizante exógena adicional en las técnicas de reproducción son motivo de controversia.[4]

Además de la FSH, la hormona luteinizante puede administrarse en diferentes formas, incluidas la asociación de LH recombinante (LH-r) a FSH recombinante (FSH-r) o menotropinas (hMG).[5]

A partir de 1993 la hormona luteinizante recombinante ha estado disponible para ensayos clínicos y, más recientemente (2001), para su prescripción. Para comparar sus acciones con la LH hipofisaria se efectuaron estudios farmacocinéticos con LH-r y la obtenida de orina de mujeres menopáusicas. La curva de tiempo de concentración media, la distribución de volumen en estados estacionarios fue similar en los tres tipos de LH. Las semividas de distribución fueron, aproximadamente, de 0.7 horas, y las semividas terminales de alrededor de 10 horas.

En el año 2007, la formulación 2:1 de FSH recombinante (FSHr, folitropina alfa) y la hormona luteinizante recombinante (LHr, lutropina alfa) salieron a la venta en la Unión Europea, y está indicada para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia severa de LH y FSH (concentración de LH en suero inferior a 1.2 unidades internacionales en un litro); Pergoveris®, Merck-Serono, Ginebra, Suiza.[5]

Hasta la fecha, sigue sin disponerse de evidencia confirmada disponible de cuál gonadotropina o asociación con ésta es más efectiva al efectuar estimulación ovárica controlada en ciclos de fertilización in vitro.[6] La complementación con hormona luteinizante recombinante en ciclos de FIV-ICSI es motivo de controversia en pacientes a quienes se indica estimulación ovárica porque se carece de datos concluyentes acerca del tipo de población en quien la LH podría ser benéfica, el tipo de protocolo de estimulación y en qué fase de la estimulación debe iniciarse.[7]

Está demostrado que en mujeres de 35 años o más la implantación es marcadamente mayor en quienes reciben LH-r que en quienes solo reciben FSH-r. Bosch efectuó un ensayo, en un protocolo de estimulación, con antagonista de GnRH y confirmó este hallazgo y encontró mejores resultados clínicos y mayor número de mujeres embarazadas de 36 a 39 años, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.[8] En términos de tasas de embarazo en pacientes infértiles mayores de 35 años que reciben hiperestimulación ovárica controlada se sugiere una ventaja con la administración conjunta de LH, FSH. [9]

Desde el punto de vista fisiológico la acción sinérgica de las gonadotropinas FSH y LH promueve el crecimiento de ovocitos de buena calidad y el endometrial normal y concentraciones normales de progesterona en la fase lútea. [10]

En contraste, otros investigadores no reportan ninguna ventaja con la hormona luteinizante recombinante en pacientes similares. Por lo tanto, sigue siendo poco claro si ciertos subgrupos (como las mujeres mayores de 35 años) pueden beneficiarse de la adición de LH-r a FSH-r.[11]

Los protocolos de técnicas de reproducción asistida que utilizan agonistas de GnRH se consideraron el patrón de referencia de las dos últimas décadas; los antagonistas de la GnRH ofrecen el control del aumento endógeno de LH de una manera rápida y más conveniente.

Los antagonistas causan una supresión inmediata de las gonadotropinas, sin el efecto *flare-up*; mientras que los agonistas actúan a través de la regulación negativa, los antagonistas bloquean específicamente los receptores de GnRH e inducen la disminución de las concentraciones séricas de LH y la baja menos pronunciada en la secreción de FSH. La consecuencia obvia son las bajas concentraciones de LH y FSH.[12]

Se han efectuado varios estudios para investigar si la adición de LHr a FSHr mejora el resultado del ciclo. Esos estudios reportan resultados contradictorios y sólo unos pocos analizan esta cuestión en esquemas con antagonistas GnRH.

El objetivo de este estudio consistió en evaluar los resultados en ciclos de FIV-ICSI de dos protocolos de estimulación ovárica en mujeres mayores de 35 años e investigar si agregar hormona luteinizante recombinante a FSH-r en un protocolo de estimulación mejora la respuesta ovárica y, en consecuencia, las tasas de embarazo en este grupo poblacional.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio longitudinal, observacional y retrospectivo efectuado en pacientes de la Clínica de Reproducción Hisparep del Hospital Español con diagnóstico de infertilidad, mayores de 35 años, que recibieron un ciclo de hiperestimulación ovárica controlada con FIV-ICSI durante el periodo 2014-2016. El análisis estadístico se efectuó con la prueba de t de Student para muestras independientes. Los estudios se analizaron con el paquete estadístico SPSS IBM, versión 22.

Para fines de estudio las pacientes se dividieron en dos grupos: en el 1 se incluyeron las mayores de 35 años que recibieron ciclo de estimulación ovárica y FIV-ICSI con FSH recombinante y LH recombinante con hMG (Pergoveris® y Merapur®). En el grupo 2 participaron pacientes mayores de 35 años que recibieron ciclo de estimulación ovárica y FIV-ICSI con FSH-r con hMG (Gonal F® y Merapur®).

Se compararon los resultados reproductivos, incluidos el número de ovocitos recuperados, ovocitos maduros, tasa de fecundación, implantación, recién nacido vivo y número de embriones vitrificados.

RESULTADOS

Se analizaron 201 pacientes que recibieron ciclo de FIV-ICSI, con los siguientes esquemas de estimulación ovárica: en 101 pacientes (grupo 1) se utilizó FSH-r + LH-r con hMG (Pergoveris® y Merapur®) y en 100 pacientes (grupo 2) se recurrió a FSH-r + hMG (Gonal F® y Merapur®) a partir del segundo día del inicio del ciclo.

La dosis total de menotropinas (Merapur®) indicadas en ambos grupos fue similar (1211 unidades en el grupo 1 y 1208 en el grupo 2).

En cuanto a la dosis total de FSH-r utilizada no hubo diferencia significativa: $p > 0.05$ (1453 en el grupo 1 *vs* 1550 en el grupo 2).

La edad de las pacientes fue mayor de 35 años, con características similares; se excluyeron las de menor edad, con diagnóstico de endometriosis, ovario poliquístico y con índice de masa corporal arriba de 30 kg/m^2.

En el día de la aspiración folicular se obtuvo una media de 7.5 ovocitos en el grupo 1 (Pergoveris® y Merapur®) y 9.1 ovocitos para el grupo 2 (Gonal F® y Merapur®). Fue ligeramente mayor para el grupo 2 ($p = 0.058$).

Por lo que se refiere al número de ovocitos maduros se observó la misma tendencia, con un número mayor en el grupo 2 (7.4 *vs* 6.2) ($p = 0.085$).

Por lo que hace a la tasa de fecundación hubo un incremento similar en el grupo 2 (67 *vs* 57%) $p = 0.045$. Hay que tener en cuenta que durante el proceso de fecundación interviene la integridad del gameto masculino (espermatozoide) y no en todos los pacientes masculinos se contó con fragmentación del ADN espermático.

Se efectuó transferencia embrionaria en fresco en 20 pacientes del grupo 1 y en 58 del grupo

DOI: https://doi.org/10.24245/gom.v86i4.2005

2; se obtuvo una de tasa media de implantación mayor en el grupo 1 (Pergoveris® y Merapur®) (24.1 *vs* 10.3%) p = 0.40.

De 20 pacientes a quienes se hizo trasferencia en fresco del grupo 1, hubo 6 recién nacidos vivos, de los que dos embriones se trasfirieron en día 3 y 4 embriones en día 5, con 30% de recién nacido vivo. De las 58 pacientes a quienes se trasfirió en fresco del grupo 2, hubo 12 recién nacidos vivos, de los que dos embriones se trasfirieron en día 5 y 10 embriones en día 3, con 20.6% de recién nacido vivo**.**

Al final del proceso de fertilización in vitro se vitrificaron los embriones que no se trasfirieron y que morfológicamente contaban con características para su vitrificación, en el grupo 1 (Pergoveris® y Merapur®) hubo mayor número de embriones para vitrificar (p=0.96) para poder utilizarlos en un ciclo posterior de preparación endometrial y trasferencia embrionaria.

En el grupo 1 no hubo ningún caso de aborto, en el grupo 2 hubo 2 abortos durante el primer trimestre.

DISCUSIÓN

La edad materna avanzada, como causa de infertilidad, se asocia con baja respuesta ovárica en los ciclos de reproducción asistida, mala calidad ovocitaria y embrionaria, falla en la implantación, riesgo aumentado de cromosomopatías y aborto durante el primer trimestre de la gestación.

La estimulación ovárica tiene interés particular en pacientes mayores de 35 años y pobres respondedoras, donde se ha propuesto que agregar LH recombinante aumenta la respuesta ovocitaria, la calidad folicular y, por ende, incrementa la posibilidad de fecundación, buen desarrollo embrionario, mayores tasas de implantación y poder tener un hijo vivo y sano en casa.

Tanto FSH y LH son necesarias para el crecimiento y maduración folicular óptimo. La LH causa un remodelado folicular y reinicia la actividad meiótica en el ovocito. Además de iniciar la proteólisis en la pared del folículo para su ruptura y liberación del ovocito.

En este estudio se compararon los dos esquemas de estimulación ovárica en pacientes mayores de 35 años, en el primer esquema Pergoveris® y Merapur® y en el segundo grupo se estimuló con Gonal F® y Merapur®. Los resultados de la aspiración folicular, en cuanto a número de ovocitos aspirados, cantidad de ovocitos maduros y tasa de fecundación fue mayor en el grupo 2, donde no se utilizó LHr; sin embargo, en las pacientes a quienes se trasfirieron embriones en fresco tuvieron mayor tasa de implantación y porcentaje de embarazo en el grupo 1, donde se utilizó LHr desde el inicio de la estimulación.

En un metanálisis reciente, que analizó siete estudios clínicos, los investigadores encontraron significativamente mayor tasa de implantación y embarazo clínico en mujeres mayores de 35 años tratadas con FSH-r y LH-r comparadas con las que solo recibieron FSH,[5] lo que concuerda con nuestro estudio donde se observó una tendencia a mayor tasa de implantación en trasferencias en fresco y recién nacido vivo en el grupo 1.

En las pacientes que vitrificaron embriones hubo mayor número en el grupo 1, por lo que sí podría mejorarse la calidad embrionaria y receptividad endometrial con LH-r en pacientes mayores de 35 años.

Si bien es motivo de controversia la ventaja de la complementación con LH-r y nuestros resultados no fueron estadísticamente significativos, la tendencia es que habrá mejores resultados al final del tratamiento reproductivo con esta combinación en la estimulación ovárica en mujeres mayores de 35 años. Sin embargo, hace falta

mayor número de estudios con mayor cantidad de pacientes con estas características.

CONCLUSIONES

Las pacientes mayores de 35 años en quienes se indican técnicas de reproducción asistida son un reto para los especialistas en reproducción: si bien hay pacientes que no reaccionan favorablemente a la estimulación ovárica, otras lo consiguen con la indicación de medicamentos modificados con recombinación genética y las distintas formas de estimulación donde se utiliza LH recombinante desde el inicio del ciclo en protocolos con antagonista de GnRH.

La FSH recombinante a la que se agrega LH recombinante en la relación 2:1 además de combinarlo con menotropinas, quizá mejore la calidad del gameto femenino (ovocito) en etapas donde la reserva folicular de la mujer comienza a disminuir, así como su respuesta a la estimulación y calidad ovocitaria, confiriendo posibles ventajas en los resultados reproductivos, sobre todo en tasa de implantación, mayor número de embriones para vitrificar y recién nacido en ciclos trasferidos en fresco.

REFERENCIAS

1. Maia MC, Approbato MS, da Silva TM, et al. Use of recombinant luteinizing hormone for controlled ovarian hyperstimulation in infertile patients. JBRA Assisted Reproduction 2016;20(2):78-81. doi: 10.5935/1518-0557.20160018.
2. Humaidan P, Schertz J, Fischer R. Efficacy and Safety of Pergoveris in Assisted Reproductive Technology-ESPART: rationale and design of a randomised controlled trial in poor ovarian responders undergoing IVF/ICSI treatment. BMJ Open. 2015 Jul 3;5(7):e008297. http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008297.
3. Revelli A. Assisted reproduction technologies. Outcome of in vitro fertilization in patients with proven poor ovarian responsiveness after early vs mid-follicular LH exposure: a prospective, randomized, controlled study. J Assist Reprod Genet 2012; 29:869-75. doi.org/10.1007/s10815-012-9804-0.
4. Hill MJ, Levens ED, Levy G, Ryan ME, Csokmay JM, DeCherney AH, Whitcomb BW. The use of recombinant luteinizing hormone in patients undergoing assisted reproductive techniques with advanced reproductive age: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2012 May;97:1108-1114. DOI: https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.01.130.
5. Behre H, Howles CM, Longobardi S. Randomized trial comparing luteinizing hormone supplementation timing strategies in older women undergoing ovarian stimulation. Reproductive BioMedicine 2015;31:339-46. DOI: https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.06.002.
6. Revelli A, Pettinau G, Basso G, et al. Controlled Ovarian Stimulation with recombinant-FSH plus recombinant-LH vs. human Menopausal Gonadotropin based on the number of retrieved oocytes: results from a routine clinical practice in a real-life population. Reprod Biol Endocrinol 2015; 13:77. https://doi.org/10.1186/s12958-015-0080-6.
7. Lehert Ph, Kolibianakis EM, Venetis Ca, et al. Recombinant human follicle-stimulating hormone (r-hFSH) plus recombinant luteinizing hormone versus r-hFSH alone for ovarian stimulation during assisted reproductive technology: systematic review and meta-analysis. Lehert et al. Reproductive Biology and Endocrinology 2014;12:17. https://doi.org/10.1186/1477-7827-12-17.
8. Bosch E. Comment on "Recombinant LH supplementation to a standard GnRH antagonist protocol in women of 35 years old or older undergoing IVF/ICSI: a randomized controlled multicenter study". Hum Reprod. 2014 Mar;29(3):636-7. https://pdfs.semanticscholar.org/87ad/d8bd3df69eecadc0480cfba8caca1ac68b69.pdf
9. Moro F, Scarinci E, Palla C, et al. Highly purified hMG versus recombinant FSH plus recombinant LH in intrauterine insemination cycles in women ≥35 years: a RCT. Hum Reprod. 2015 Jan;30(1):179-85. doi: 10.1093/humrep/deu302.
10. Carone D, Caropreso C, Vitti A, et al. Efficacy of different gonadotropin combinations to support ovulation induction in who type I anovulation infertility: Clinical evidences of human recombinant FSH/human recombinant LH in a 2:1 ratio and highly purified human menopausal gonadotropin stimulation protocols. Center of Reproduction and Andrology (CREA), Taranto, Italy. J. Endocrinol. Invest. 2012;35:996-1002. https://link.springer.com/article/10.3275/8657.
11. Schwarze JE, Crosby JA, Zegers-Hochschild F. Addition of neither recombinant nor urinary luteinizing hormone was associated with an improvement in the outcome of autologous in vitro fertilization/intracytoplasmatic sperm injection cycles under regular clinical settings: a multicenter observational analysis. Fertil Steril. 2016 Dec;106(7):1714-1717.e1. doi: https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(16)62793-0/fulltext
12. Vuong TN, Phung HT, Ho MT. Recombinant follicle-stimulating hormone and recombinant luteinizing hormone versus recombinant follicle-stimulating hormone alone during GnRH antagonist ovarian stimulation in patients aged ≥35 years: a randomized controlled trial. Hum Reprod. 2015 May;30(5):1188-95. doi: 10.1093/humrep/dev038.

DOI: https://doi.org/10.24245/gom.v86i4.2005