Artículo original
Ginecol Obstet Mex. 2017 noviembre;85(11):727-734.

Utilidad de un esquema combinado de FSH + LH recombinantes *versus* FSH recombinante sola en ciclos de fertilización in vitro

Kably-Ambe A,[1] Carballo-Mondragón E,[2] Durán-Monterrosas L,[3] Roque-Sánchez AM[4]

Resumen

OBJETIVO: comparar el efecto de añadir LH recombinante a ciclos de estimulación para reproducción asistida *versus* ciclos solo estimulados con FSH recombinante (FSHr).

MATERIALES Y MÉTODOS: estudio retrospectivo, comparativo, observacional y transversal de ciclos de fertilización in vitro efectuados en el Centro Mexicano de Fertilidad del CEPAM divididos en dos grupos, según el tipo de gonadotropina administrada.

RESULTADOS: se estudiaron 529 ciclos en los que el desarrollo folicular y la cantidad de ovocitos fueron mayores en el grupo estimulado solo con FSHr. Sin embargo, el porcentaje de ovocitos en metafase II fue mayor en el grupo con LHr. La tasa de embarazo fue mayor en el grupo estimulado con LHr.

CONCLUSION: la ventaja de añadir LHr a ciclos de estimulación en reproducción asistida se refleja en mayores tasas de embarazo.

PALABRAS CLAVE: fertilización in vitro, LH recombinante, tasa de embarazo.

Ginecol Obstet Mex. 2017 Nov;85(11):727-734.

Recombinant FSH *versus* recombinant FSH + LH during GnRH antagonist ovarian stimulation for in vitro fertilization.

Kably-Ambe A,[1] Carballo-Mondragón E,[2] Durán-Monterrosas L,[3] Roque-Sánchez AM[4]

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate the effect of adding recombinant LH to IVF GnRH cycles compared to recombinant FSH stimulated cycles.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective, observational, cross-sectional study of 486 cycles of in vitro fertilization was done in the

[1] Director.
[2] Directora del laboratorio.
[3] Adscrita al laboratorio.
[4] Coordinador clínico.
Centro Mexicano de Fertilidad CEPAM, Hospital Ángeles Lomas, Huixquilucan, Estado de México.

Recibido: enero 2017

Aceptado: mayo 2017

Correspondencia
Dr. Alberto Kably Ambe
cepam1999@gmail.com

Este artículo debe citarse como
Kably-Ambe A, Carballo-Mondragón E, Durán-Monterrosas L, Roque-Sánchez AM. Utilidad de un esquema combinado de FSH + LH recombinantes *versus* FSH recombinante sola en ciclos de fertilización in vitro. Ginecol Obstet Mex. 2017 nov;85(11):727-734.
DOI: https://doi.org/10.24245/gom.v85i10.1345

Centro Mexicano de Fertilidad of CEPAM (Hospital Angeles Lomas). We included 529 cases where it was used a stimulation protocol GnRH antagonist flexible scheme and analyzed depending on the utilized gonadotropin scheme.

RESULTS: 529 cycles were studied in which the follicular development and the number of oocytes were higher in the group stimulated with FSHr alone. However, the percentage of oocytes in metaphase II was higher in the group with LHr. The pregnancy rate was higher in the group stimulated with LHr.

CONCLUSION: There is a benefit of adding rLH to IVF GnRH antagonist stimulation protocols resulting in higher pregnancy rates.

KEYWORDS: In vitro fertilization; recombinant LH; pregnancy rate

[1] Director.
[2] Directora del laboratorio.
[3] Adscrita al laboratorio.
[4] Coordinador clínico.
Centro Mexicano de Fertilidad CEPAM, Hospital Ángeles Lomas, Huixquilucan, Estado de México.

Correspondence
Dr. Alberto Kably Ambe
cepam1999@gmail.com

ANTECEDENTES

A pesar del conocimiento intrínseco del desarrollo folicular en su fase temprana y tardía y la aceptación de la necesidad fisiológica de interacción de la FSH con la LH para culminar la madurez ovocitaria adecuada, siguen apareciendo artículos de debate acerca de la utilidad de la LH en protocolos de estimulación ovárica controlada para fertilización in vitro.[1,2]

La necesidad de utilizar LH en los ciclos de estimulación ovárica para fertilización in vitro, después de varias décadas, sigue siendo motivo de discusión. Esta controversia ubica la utilidad de esta hormona desde imprescindible hasta innecesaria. Por ejemplo, se ha dicho que añadir LH a ciclos estimulados con FSH no parece tener diferencia alguna con la sola utilización de FSH.[1,3,8] Sin embargo, existen reportes que muestran mejoría en la calidad ovocitaria y mayor cantidad de embriones a transferir cuando se agrega LH.[2,4,5]

También se ha propuesto que la LH puede ser eficaz para prevenir el síndrome de hiperestimulación ovárica y disminuir la posibilidad de elevación prematura de la progesterona al final de la estimulación, mediante el incremento de la formación intraovárica de estrógenos y el estímulo de la producción de testosterona y androstenediona en las células tecales. La mayor parte de los estudios concuerda en el efecto benéfico de añadir LH en pacientes mayores de 35 años y en las pobres respondedoras.

Acerca del origen de la LH se ha sugerido una respuesta diferente cuando se utiliza LH urinaria *vs* recombinante al evaluar variables como: número, calidad de ovocitos, embriones y la tasa de implantación y embarazo.[6,8] En la actualidad, se dispone de un número muy importante de preparados comerciales que van desde menotropinas urinarias, purificadas y recombinantes solas o, bien, la combinación de ambas en una sola preparación.[3,7,11]

El objetivo de este estudio es evaluar si la FSHr más LHr es superior a FSHr exclusivamente, en función del número y calidad de los ovocitos y de las tasas de embarazo y concentraciones de estradiol.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, comparativo, observacional y transversal realizado en pacientes del Centro Mexicano de Fertilidad del CEPAM en donde se efectuaron procedimientos para fertilización in vitro. Para fines de estudio, las pacientes se dividieron en dos grupos. Grupo 1 (n = 210) estimulación ovárica con FSH recombinante y LH recombinante (Pergoveris Merck Serono). Grupo 2 (n = 319) estimulación ovárica solo con FSH recombinante (Gonal-F. Merck Serono). Ambos grupos con antagonista en esquema flexible.

Los criterios de inclusión fueron: parejas con infertilidad que requerían fertilización in vitro por cualquier indicación. Se excluyeron los casos en quienes la estimulación ovárica se efectuó con cualquier otro esquema.

Para su análisis, cada grupo se subdividió en cuatro subgrupos según la edad. Grupo A: menores de 29 años; B: 30 a 34 años; C: 35 a 39 años y D: mayores de 40 años. Y se analizó como variable principal el porcentaje de embarazo según la edad y tipo de estimulación ovárica.

Para la hiperestimulación ovárica se aplicó un protocolo antagonista flexible; la estimulación se inició con gonadotropinas. El Grupo 1 recibió: FSH recombinante + LH recombinante (Pergoveris Merck Serono) el día 3 del ciclo. Grupo 2: FSH recombinante (Gonal F Merck Serono) en día 3 del ciclo. Para la captura ovular se hizo una punción folicular guiada por ultrasonido 34-36 horas después de la inyección única de hCGr (Ovidrel Merck Serono) por vía subcutánea.

La inseminación de los ovocitos se efectuó 4 y 6 horas posteriores a su recuperación. La fertilización se verificó a las 18 horas postinseminación. La transferencia embrionaria se llevó a cabo con catéter blando de Cook (Echotip) y guía utlrasonográfica entre los días 3 y 5, según la calidad y número de embriones. El soporte de la fase lútea se llevó a cabo con progesterona intramuscular a las dosis de 100 y 200 mg por vía vaginal, diariamente.

Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de χ^2 y se consideró diferencia estadísticamente significativa a un valor de $p < 0.05$. Los cálculos se realizaron con el programa de cómputo JMP (SAS Institute 2014).

RESULTADOS

Se estudiaron 529 ciclos en los que el desarrollo folicular y la cantidad de ovocitos fueron mayores en el grupo estimulado solo con FSHr. Las características clínicas generales de ambos grupos se resumen en el **Cuadro 1**. No hubo diferencias en edad e IMC entre ambos grupos. Las concentraciones de estradiol el día del disparo fueron mayores en las pacientes estimuladas solo con FSHr.

El desarrollo folicular y la cantidad de ovocitos obtenidos fueron mayores en el grupo estimulado solo con FSH recombinante. Sin embargo, el

Cuadro 1. Características clínicas generales de ambos grupos

Grupo	FSHr + LHr	FSHr	p
n	210	319	-
Edad (años)	35.18 ± 5.23	35.11 ± 4.38	-
IMC (kg/m^2)	23.89 ± 4.89	23.69 ± 3.4	-
FSH basal (mUI/mL)	7.16	6.39	-
LH basal (mUI/mL)	5.30	4.74	-
E_2 basal (pg/mL)	55.47	52.27	-
LH disparo (mUI/mL)	3.06	2.80	-
P_4 disparo (ng/dL)	1.88	1.89	-
Pico de estradiol (pg/mL)	2041.70	2497.35	0.013

porcentaje de ovocitos en metafase II fue mayor en el grupo con LH recombinante. **Cuadro 2**

Cuando se analizaron los subgrupos según la edad, se encontró que el más frecuente de estimulación en ambos fue el de 35 a 39 años. Las concentraciones de estradiol el día del disparo fueron mayores en el grupo de FSH recombinante, con límites de 1646.32 y 3116.29 pg/mL, por grupo de edad.

El grupo con mayor número de ovocitos obtenidos fue el estimulado con FSH recombinante menor de 29 años; sin embargo, el porcentaje de fertilización y segmentación es mayor en el grupo estimulado con LH recombinante, en el mismo grupo de edad. Las características clínicas de cada grupo se encuentran en los **Cuadros 3 y 4**.

El porcentaje de fertilización con respecto a los grupos de edad es mejor en los grupos con LH recombinante, más aún en el grupo de mayores de 40 años. **Figura 1.** A pesar de este hallazgo en el porcentaje de segmentación, no se observó diferencia entre los grupos. Los resultados del ciclo para ambos grupos se reportan en los **Cuadros 5 y 6.**

En esta muestra se encontró un gran porcentaje de varones con factor masculino (**Cuadro 7**). En el grupo de FSHr + LHr hubo mayor porcentaje de casos con factor masculino severo que en el grupo de FSH, pero la diferencia entre grupos no fue significativa.

Cuadro 2. Resultados por grupo de estimulación

Grupo	FSH r + LHr	FSH r	p
Folículos aspirados	15.23	17.73	0.02
Total de ovocitos	8.03	9.81	0.09
Metafase II (%)	72.38	68.54	0.04
Fertilización (%)	64.10	57.75	0.007
Segmentación (%)	73.77	74.05	0.500
Embriones transferidos	2.22	2.41	0.01
Día de transferencia	3.33	3.12	0.002

En cuanto al día de transferencia, se observó una tendencia mayor en día 5 para el grupo de LH recombinante (**Figura 2**) y la tasa de embarazo fue mayor en el grupo de menores de 29 años que utilizó FSH recombinante más LH recombinante. **Figura 3**

El grupo al que se agregó LH recombinante tuvo mejor tasa de embarazo con respecto al que solo se le administró FSH recombinante en todos los subgrupos.

Al analizar los embriones vitrificados no se encontró diferencia en el número total aunque se transfirieron menos embriones en el grupo de FSHr más LHr; por lo tanto, se vitrificaron más sin encontrar diferencia significativa.

DISCUSIÓN

La aplicación de LH durante la estimulación ovárica sigue siendo motivo de controversia. Para una adecuada respuesta en la esteroidogénesis se necesitan menos de 1% de los receptores foliculares de LH. Por esto las concentraciones normales de LH (1 -10 UI/L) deben ser suficientes para esta función. El efecto de incluir LH en los protocolos de estimulación ovárica ha demostrado ventajas en la calidad de los ovocitos, en la tasa de embarazo, sobre todo en mujeres mayores de 35 años o bajas respondedoras.

Si bien el desarrollo folicular puede alcanzarse solo con estimulación con FSH, la función de la LH es necesaria para conseguir la maduración folicular y la fertilización ovocitaria. Un estudio llevado a cabo por la OMS dterminó que 75 UI de LHr es la dosis suficiente para promover el desarrollo folicular óptimo.[5,9,10] En este estudio la

Cuadro 3. Características clínicas por edad. Grupo 1 FSHr + LHr

Grupo por edad	Menores de 29 años	30-34 años	35-39 años	Mayores de 40 años
n	20	68	88	34
Media de edad	26.35 ± 2.23	32.18 ± 1.44	37.05 ± 1.37	41.73 ± 7.53
IMC (kg/m^2)	24.46 ± 5.93	23.94 ±6.08	23.78 ± 4.14	23.78 ± 3.6
FSH basal (mUI/mL)	5.37	7.03	7.67	7.06
LH basal (mUI/mL)	3.54	4.98	6.18	4.62
E_2 basal (pg/mL)	65.2	53.7	56.31	51.04
LH disparo (mUI/mL)	2.19	3.38	2.82	3.58
P_4 disparo (ng/dL)	1.71	1.93	1.83	1.97
Pico de estradiol (pg/mL)	2788.6	1912.9	2046.8	1846.9
Días de estimulación	11.8	11.43	11.55	11.15
Ovocitos totales	12.8	8.21	7.45	6.38
Metafase II	7.7	5.81	5.3	4.38

Cuadro 4. Características clínicas por edad. Grupo 2. FSHr

Grupo por edad	< 29 años	30 – 34 años	35 – 39 años	> 40 años
n	44	89	149	37
Media de edad	27.3 ± 2.04	32.8 ± 1.21	37.13 ± 1.26	41.84 ± 1.83
IMC (kg/m^2)	22.5 ± 3.74	23.02 ± 2.96	24.13 ± 3.37	24.73 ± 3.67
FSH basal (mUI/mL)	5.99	6.1	6.44	7.37
LH basal (mUI/mL)	4.46	6.01	4.17	4.51
E_2 basal (pg/mL)	42.62	54.04	54.41	49.28
LH disparo (mUI/mL)	1.97	2.88	2.84	3.42
P_4 disparo (ng/dL)	2.08	1.83	1.95	1.51
Pico estradiol (pg/mL)	3116.29	2797.93	2346.36	1646.32
Días de estimulación	11.48	11.36	11.67	11.64
Ovocitos totales	15.82	10.42	8.8	5.3
Metafase II	11	6.76	6.21	3.84

dosis utilizada fue 75 UI de LHr, sin considerar el concepto de ventana de LH que mencionan algunos autores de 0.5 a 1.2 UI /L, con la ventaja de que la LH no es solo de pacientes con menores concentraciones de esta hormona.[9]

La cantidad de ovocitos capturados en el grupo en el que se añadió LHr fue menor en relación con el que sólo se utilizó FHSr para la estimulación, un resultado similar a la mayor parte de los estudios analizados. Si embargo, los ciclos con LHr muestran mejor calidad ovocitaria que los ciclos solo con FSH, que favorece la tasa de embarazo en todos los subgrupos de estimulación con LHr, sin importar el grupo de edad. Un hallazgo de este estudio son las tasas de fertilización entre 52 y 73%, quizá debido al alto número de casos encontrados en ambos grupos con alteración en el factor masculino

De igual manera, los ciclos estimulados con LHr muestran valores de progesterona más bajos

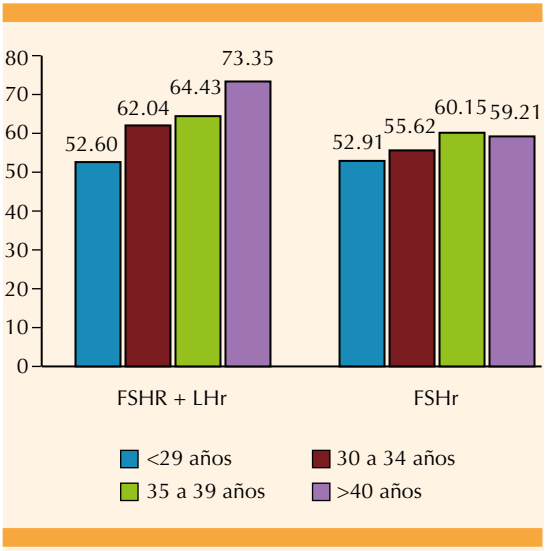


Figura 1. Porcentaje de fertilización por grupo de edad.

Cuadro 5. Porcentaje de parejas con alteración del factor masculino por grupos de estimulación

	FSHr + LHr	FSHr
Porcentaje de FM	67.06	52.6
IMC (kg/m^2)	43.9	30

en el día del disparo. La hormona luteinizante estimula la conversión de progesterona a andrógenos, que posteriormente serán aromatizados a andrógenos; con beneficio en la calidad del endometrio y disminución del riesgo de incremento prematuro de progesterona.

De acuerdo con los resultados de este ensayo, la tasa de embarazo en pacientes estimuladas en un protocolo asociado con LH-r es mayor. Esta ventaja se observa en todos los grupos de edad y no solo en mujeres mayores de 35 años o en las bajas respondedoras. Sin embargo, el carácter retrospectivo de este estudio es una limitante para establecer causalidad; por esto se necesitan estudios prospectivos que evalúen esa asociación

CONCLUSIÓN

La tasa de embarazo en pacientes estimuladas en un protocolo asociado con LH recombinante es mayor.

Cuadro 6. Resultados del ciclo por edad. Grupo 1

Grupo por edad	Menores de 29 años	30-34 años	35-39 años	Mayores de 40 años
Porcentaje de fertilización	52.6	62.04	64.43	73.35
Porcentaje de segmentación	61.39	74.77	75.94	73.35
Cantidad de embriones transferidos	2.08	2.23	2.2	2.32
Cantidad de embriones vitrificados	3.14	2.55	2.83	2.5
Calidad embrionaria	1.28	1.35	1.41	1.33

Cuadro 7. Resultados del ciclo por grupo de edad. Grupo 2

Grupo por edad	Menores de 29 años	30-34 años	35-39 años	Mayores de 40 años
Porcentaje de fertilización	52.91	55.62	60.15	59.21
Porcentaje de segmentación	59.95	75.47	75.83	82.38
Cantidad de embriones transferidos	2.61	2.29	2.43	2.39
Cantidad de embriones vitrificados	3.45	2.25	1.75	2
Calidad embrionaria	1.51	1.33	1.45	1.38

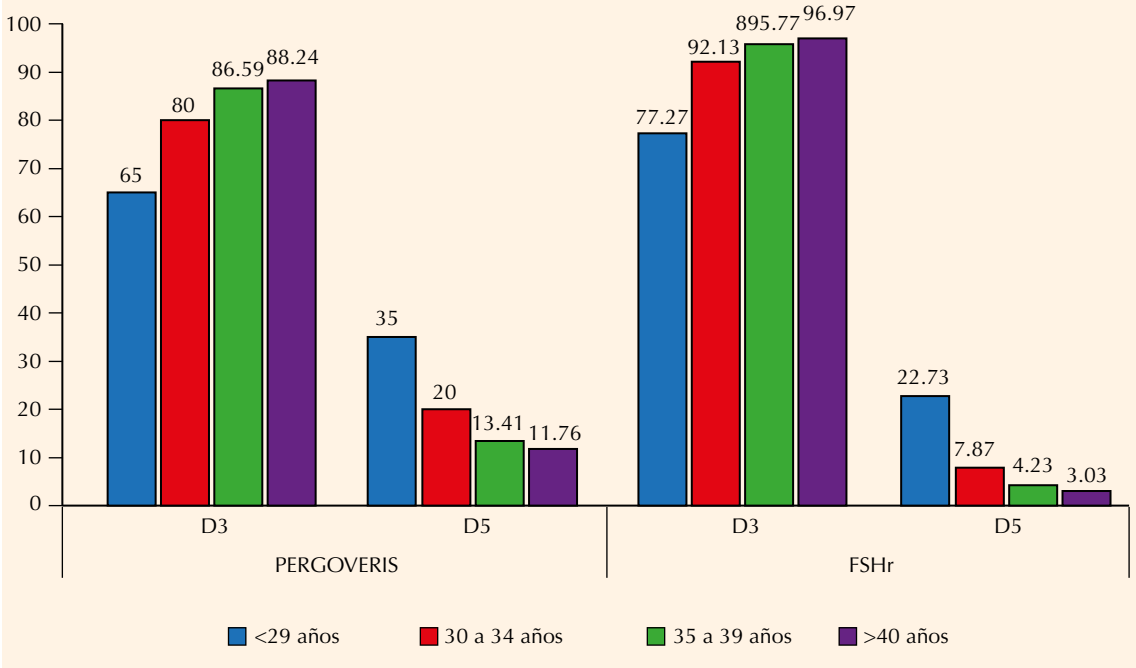


Figura 2. Día de transferencia por grupo de edad.

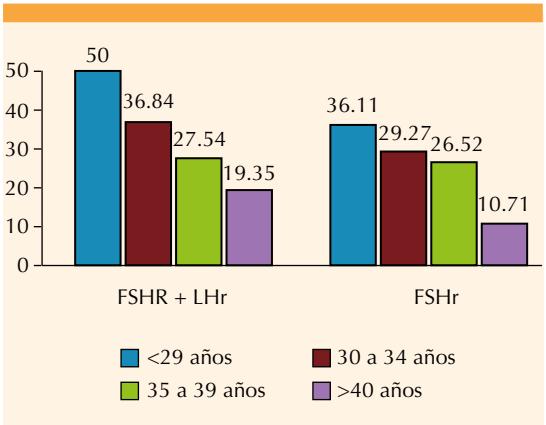


Figura 3. Porcentaje de embarazo por grupo de edad.

REFERENCIAS

1. Hill M, Levens E, Levy G, Ryan M, Csokmay J, DeCherney A, Whitcomb B. 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;97:1108-14.
2. Huddleston H, Jackson K, Doyle J. Racowsky C. hMG increases the yield of mature oocytes and excellent-quality embryos in patients with a previos cycle having a high incidence of oocyte immaturity. Fertil Steril 2009;92:946-9.
3. Requena et al. Endocrine profile following stimulation with recombinant follicle stimulating hormone and luteinizing hormone versus highly purified human menopausal gonadotropin. Reproductive Biology and Endocrinology 2014 12:10.
4. Filicori M. Use o luteinizing hormone in the treatment of infertility: time for reassesment? Fertil Steril 2003; 79:253-5.
5. Marrs R. Meldrum D, Muasher S. Schoolcraft W, Werlin L, Keely E. Randomized trial to compare the effect of recombinant human FSH (follitropin alfa) with or withou recombinant human LH in women undergoing assisted reproduction treatment. 2003;8:175-82.
6. Nyvoe A, Devroey P, Arce JC. Clinical outcome following stimulation with highly purified hMG or recombination FSH in patients undergoing IVF: a randomized assessor-blind controlled trial. Human Reproduction 2006; 21:3217-27.

7. Faremi H.M, Blockeel C, Devroey P. Ovarian Stimulation: Today and Tomorrow. Curr Pharma Bio, 2012;13:1-6.
8. Pacchiarotti A, Sbracia M, Frega A, Selman H, Rinaldi L, Pacchiarotti A. Urinary hMG (Meropur) versus recombinant FSH plus recombinant LH (Pergoveris) in IVF: a multicenter, prospective, randomized controlled trial. Fertil Steril 2010; 94:1467-69.
9. Fisher R. Understanding the role of LH: myths and facts. Reprod Biomed 2007;15:468-77.
10. Kovacs P, Kovats T, Kaali S. Results with early follicular phase recombinant luteinizing hormone supplementation during stimulation for in vitro fertilization. 2010 Fertil Steril 93;2:475-79.
11. Agostineto R. Administration of follitropin alfa and lutropin alfa combined in a single injection: a feasibility assessment. Reprod Biomed Online 2009 7:48-52.

AVISO PARA LOS AUTORES

Ginecología y Obstetricia de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: **www.revisionporpares.com** podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.