

¿CON O SIN LH?

Cuando han pasado más de 30 años desde el primer nacimiento de una niña tras un proceso de fertilización *in vitro* en el mundo y la primera niña nacida en España mediante este procedimiento acaba de cumplir 25 años, nadie discute la pertinencia de este tipo de tratamientos no sólo en parejas o mujeres afectas de problemas de subfertilidad sino incluso en la gran pléyade de indicaciones que se han abierto ulteriormente.

Aunque los primeros nacimientos tuvieron lugar en ciclos no estimulados e inicialmente se pensó que la estimulación ovárica constituía un obstáculo para la consecución de embarazos a término, es evidente que la llamada hiperestimulación ovárica controlada (HOC) es hoy una parte inherente de los tratamientos de reproducción asistida. Los ciclos no estimulados no son eficientes a la hora de lograr embarazos tal como, por otra parte, demostraron los pioneros de la FIV.

Una vez admitida la necesidad de la HOC, el siguiente paso es dar con el protocolo ideal. En este sentido, existen varios debates abiertos. La utilización de agonistas o antagonistas de la GnRH, el apoyo de la fase lútea, el diseño de protocolos diferentes durante la estimulación (cortos, largos) y la utilización de diferentes preparados de gonadotropinas. Buscamos el protocolo ideal. Aquel que obtiene las mayores tasas de embarazo con los menores efectos secundarios y la máxima seguridad como objetivos primarios.

En este sentido, la historia del desarrollo de gonadotropinas ha discurrido paralela a la evolución y mejora de las técnicas de reproducción asistida. Y tal desarrollo ha seguido una línea doble. Por una parte, se ha perseguido la obtención de gonadotropinas libres de proteínas con capacidad antigénica, con el fin de aumentar la seguridad y facilitar su administración. Por otra, se ha intentado separar la acción FSH de la LH de las gonadotropinas originales, en un intento de minimizar los efectos deletéreos que la LH podía provocar durante la estimulación ovárica controlada. El término "purificación" hace, pues, referencia tanto a la eliminación de proteínas urinarias sin acción gonadotropa y con capacidad antigénica, como a la eliminación del efecto LH.

En la actualidad y gracias a la disponibilidad de productos recombinantes con acción pura FSH y LH un nuevo debate se ha suscitado: ¿es necesaria o recomendable la administración de LH (o productos con acción LH) durante los protocolos de estimulación en los tratamientos de reproducción asistida? Si lo es, ¿existe algún subgrupo de pacientes que pudieran beneficiarse de tal acción? Si existen tales pacientes, ¿tenemos algún modo de identificarlas?

Es innegable que tanto la FSH como la LH juegan un papel complementario y sinérgico en el crecimiento y maduración folicular en la estimulación ovárica fisiológica. Ambas gonadotropinas son necesarias para una correcta maduración folicular y, por tanto, una producción óptima de estradiol. Estudios practicados en casos de hipogonadismo hipogonadotropo han demostrado de forma incontrovertible que la FSH es suficiente para promover el crecimiento folicular, pero la función folicular requiere la acción sinérgica de FSH y LH. Sin embargo, niveles excesivos de LH son perjudiciales para un

adecuado desarrollo folicular como puede verse en mujeres afectas de un síndrome de ovario poliquístico o en estudios realizados tanto en animales como en humanos en los que la administración de dosis excesivas de LH conducía a un inadecuado desarrollo folicular. Es el llamado efecto ventana que Balasch y Fábregues acuñaron ya hace algunos años (1).

A pesar de que la acción sinérgica y complementaria de la FSH y la LH está fuera de discusión en la estimulación ovárica fisiológica (en este sentido el hipogonadismo hipogonadotrofo representa el modelo ideal), el papel de la administración de LH en los ciclos de HOC en los ciclos de reproducción asistida continúa siendo muy controvertido. La discusión está establecida en la necesidad o no de la administración de LH, o productos con efecto LH, en la HOC de mujeres normogonadotropas, que constituyen, por otra parte, la mayor parte de pacientes que atendemos día a día.

Además, la utilización de análogos (agonistas desde los años 80 o, más recientemente, antagonistas) de la GnRH con el fin de evitar una luteinización prematura es la norma en los protocolos actualmente utilizados. Aunque mediante diferentes vías, tanto unos como otros, inhiben la biosíntesis hipofisaria endógena de FSH y LH. En este sentido, algunos estudios iniciales (2) sugirieron que algunas mujeres normogonadotropas sometidas a un tratamiento inhibitorio mediante análogos, podrían presentar una supresión en los niveles de LH endógena lo que, en teoría, podría redundar en una simulación de un estado de hipogonadismo hipogonadotrofo y, por ende, en la necesidad de administración de ambas gonadotropinas (FSH y LH).

Sin embargo, los hechos no parecen confirmar tal aserto.

Otros autores sugirieron que los llamados “niveles basales” de LH existentes en mujeres sometidas a tratamientos mediante agonistas y FSH son suficientes para permitir un adecuado desarrollo folicular en mujeres normogonadotropas (3, 4). Esos niveles basales de LH permitirían, por tanto, obtener un número de ovocitos de calidad óptima traduciendo una foliculogénesis adecuada. De hecho, es muy probable que niveles muy bajos de LH sean suficientes para permitir un adecuado desarrollo folicular en los protocolos de estimulación ovárica por cuanto se ha demostrado que la ocupación de menos del 1% de receptores LH es suficiente para que la gonadotropina ejerza su acción (5). Actualmente, estamos en condiciones de asegurar que el tratamiento con análogos de la GnRH no conlleva, habitualmente, la supresión absoluta de los niveles endógenos de LH.

La experiencia ha demostrado que la FSH es, en la mayor parte de ciclos de estimulación ovárica, suficiente para lograr una foliculogénesis óptima. En este sentido, si la supresión de la LH endógena por parte de los análogos fuese tan “profunda” y perjudicial, la progresiva utilización de gonadotropinas “libres de acción LH” a lo largo de los últimos años hubiese redundado en peores resultados. Sin embargo, ha ocurrido lo contrario.

Existen múltiples publicaciones que han comparado parámetros como la calidad ovocitaria, número de ovocitos obtenidos, dosis de gonadotropinas administradas, etc. en un intento de conocer la pauta de estimulación ideal y el protocolo adecuado. Sin embargo, únicamente los estudios randomizados y adecuadamente diseñados en los que se evalúa la tasa de nacidos vivos tras la utilización de diferentes protocolos nos pueden permitir responder a la pregunta que ahora nos planteamos: ¿la administración de LH (o efecto LH) supone una mejora en los protocolos de estimulación en términos de consecución de embarazo?

Lo cierto es que los datos derivados de tales estudios no han conseguido demostrar que la adición de efecto LH mejore los resultados, considerando al

menos la población general. Dos recientes meta-análisis han evaluado los resultados (en términos de nacidos vivos) comparando la administración de FSH recombinante (FSHr) frente a la de FSHr más LH recombinante (LHr) (6, 7). Añadiendo los resultados de dos randomizados publicados con posterioridad a dichos meta-análisis (8, 9) y no incluidos por tanto en los mismos, lo cierto es que no se han podido demostrar que la adición de LHr mejore los resultados frente a la administración única de FSHr (OR 1,01; IC 95% 0,79-1,30). Tal ausencia de diferencias se mantiene tanto en ciclos con agonistas como antagonistas de la GnRH e incluso separando aquellos ciclos en los que la administración de LHr se realizaba la principio de la estimulación ovárica o mediada la fase folicular. Tampoco la comparación de resultados en función de la edad aportó diferencia alguna.

Del mismo modo, la comparación entre la utilización de FSH frente a la de una gonadotropina “con efecto” LH (HMG) tampoco ha ofrecido resultados concluyentes. Dos meta-análisis (10, 11) con inclusión de más de 12 estudios no demostraron diferencias (OR 1,07; IC 95% 0,94-1,22). Otro meta-análisis recientemente publicado (12) refiere un incremento de embarazos mediante la utilización de HMG (efecto LH) frente a la FSH (OR 1,17; IC 95% 1,03-1,34). Sin embargo, la inclusión de los ensayos de ambos meta-análisis con los publicados posteriormente (13) no ofrece diferencias entre ambos tratamientos (OR 0,95; IC 95% 0,81-1,10).

Aunque la no obtención de diferencias en cualquier estudio comparativo ha de ser analizada con precaución, por cuanto puede ser debido a una casuística escasa, lo cierto es que existe ya una pléyade de trabajos en los que podemos basar nuestras afirmaciones.

A pesar de que no existe el “protocolo de estimulación ideal y generalizable” parece que la población general de mujeres sometidas a estimulación ovárica no se beneficia de la adición de LH o efecto LH en los protocolos de estimulación. De hecho, los pasos dados en el desarrollo de gonadotropinas han pretendido aumentar las posibilidades de embarazo por ciclo aislando el efecto FSH.

Si el objetivo de “todos” (incluyendo aquí tanto a especialistas en reproducción asistida como a la industria farmacéutica) ha sido conseguir un producto estable, seguro, consistente que contuviera FSH que se suponía (y supone) es necesario y suficiente para estimular el folículo ovárico, cabe preguntarse ¿por qué y para qué queremos añadir ahora LH (o efecto LH)?

La pregunta admite diferentes respuestas.

Existen varios subgrupos poblacionales en los que el resultado de la hiperestimulación ovárica controlada es pobre. El ejemplo más claro es el colectivo de mujeres añosas. También cabe incluir aquellas mujeres que sin entrar en la categoría anterior presentan una respuesta pobre a la estimulación ovárica realizada mediante la administración de FSH.

Y es aquí, en las pobres respondedoras en general (sea por edad o por otra circunstancia) en las que se plantea que acaso la FSH no fuera suficiente. Y es aquí donde se presentan como definitivos resultados de estudios observacionales.

¿EXISTE ALGÚN SUBGRUPO POBLACIONAL QUE PUDIERA BENEFICIARSE DE LA ADICIÓN DE LA LH?

Es evidente que, si tal subgrupo existe (excluidos los casos de hipogonadismo hipogonadotrofo) debe ser cuantitativamente pequeño. De otra forma no se entendería el progresivo aumento en las tasas de gestación obtenido a medida que se han administrado formas más puras y consistentes de FSH. Esto es, los

resultados obtenidos en los ciclos en los que se ha utilizado únicamente FSH como gonadotropina hubiesen sido peores (lo cual no ha ocurrido).

En un intento por identificar aquellas pacientes que sí pudieran beneficiarse de la adición de LH a los protocolos de estimulación se han realizado diferentes estudios observacionales que han sugerido que ciertas mujeres pudieran necesitar la administración conjunta de FSH y LH en los protocolos de estimulación. Entre los grupos que han sido mencionados se incluyen mujeres mayores, pobres respondedoras y mujeres en las que la administración de análogos de la GnRH provoca tal nivel de supresión hipofisaria que remedaría una situación semejante a la de un hipogonadismo hipogonadotropo. En este sentido, merece la pena destacar el trabajo de Marrs et al. (14). Comparando diferentes parámetros entre 212 mujeres que recibieron FSHr más LHr y 219 que recibieron sólo FSHr, no encontraron diferencias entre ambos grupos. Sin embargo, cuando subdividieron las mujeres en función de la edad, observaron que en aquellas mayores de 35 años, las tasas gestacionales eran superiores tras la administración conjunta de ambas gonadotropinas. De esta forma, Marrs et al. identificaron un subgrupo poblacional que, teóricamente pudiera beneficiarse de la utilización de LH.

Lo cierto es que tales sugerencias no han sido corroboradas en ensayos prospectivos y adecuadamente diseñados.

En teoría, la supresión hipofisaria provocada por los análogos de la GnRH podría provocar una supresión tal de los niveles endógenos de LH (y FSH) que remedaría la situación de un hipogonadismo hipogonadotropo y por tanto exigiría la administración exógena de ambas gonadotropinas (y no sólo de la FSH).

En esta línea argumental, la determinación de los niveles endógenos de LH podría servirnos para conocer el pronóstico reproductivo, por una parte, y, por otra, para identificar aquel subgrupo poblacional que pudiera beneficiarse de la administración exógena de LH.

En cuanto a la relación de los niveles endógenos de LH y el pronóstico reproductivo, se ha demostrado que los niveles endógenos de LH determinados en plasma no predicen la respuesta ovárica y no se relacionan con las tasas de implantación y el pronóstico reproductivo (3, 15). En esta línea argumental, un reciente meta-análisis (16) ha confirmado que los niveles endógenos de LH determinados en suero no se correlacionan con el pronóstico reproductivo y por tanto, un nivel bajo de LH no puede ser utilizado como argumento para la administración exógena de esta gonadotropina. El meta-análisis mencionado sugiere que la suplementación de LH (sea en forma recombinante o urinaria) no puede ser justificada en base a un supuesto peor pronóstico reproductivo en mujeres con niveles bajos de LH endógena.

CONCLUSIONES

La mejora de los protocolos de estimulación ovárica con incremento en las tasas de embarazo ha seguido un curso paralelo al aislamiento del efecto FSH de los preparados de gonadotropinas. A medida que se han ido consiguiendo preparados más “puros” (en el doble sentido de libres de proteínas sin acción estimuladora y con capacidad antigénica, por una parte y libres de acción LH, por otra) los resultados han sido indiscutible y generalmente, mejores.

La administración indiscriminada de gonadotropinas con contenido o efecto LH en los protocolos de estimulación ovárica controlada no es beneficiosa en la mayor parte de ciclos. Es más, puede ser perjudicial en muchos de ellos. Por tanto, y a la luz de la evidencia actualmente disponible no se puede abo-

gar por la administración de gonadotropinas con contenido a efecto LH en base a supuestas mejoras en la calidad embrionaria no traducidas en tasas gestacionales superiores.

Es posible, no obstante, que exista un grupo de mujeres que requieran la administración de LH junto con la FSH para una adecuada estimulación ovárica. Sin embargo, la identificación de tal población no puede basarse en los bajos niveles de LH medidos en plasma que, como ha sido demostrado, no se asocian a un peor pronóstico reproductivo. Es probable que determinaciones realizadas a nivel de líquido folicular nos puedan dar una pista más certera sobre qué tipo de ciclos, si los hay, pueden beneficiarse de la administración conjunta de FSH y LH. Solamente estudios bien diseñados puedan dar respuesta a la cuestión que planteamos en el título de este editorial.

Lo cierto es que, hasta la fecha, no hemos sido capaces de demostrar que con la administración de LH mejoremos las cosas.

Prof. Gorka Barrenetxea Ziarrusta
Jefe de Servicio de Ginecología, Obstetricia y Reproducción Asistida.
Quirón Bilbao
Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea

BIBLIOGRAFÍA

1. Balasch J, Fabregues F: Is luteinizing hormone needed for optimal ovulation induction? *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2002; 14: 265-74.
2. Westergaard LG, Laursen SB, Yding C, Andersen C.: Increased risk of early pregnancy loss by profound suppression of luteinizing hormone during ovarian stimulation in IVF treated normogonadotrophic women. *Hum Reprod*, 2000; 15: 1003-8.
3. Peñarrubia J, Fabregues F, Creus M, Manau D, Casamitjana R, Quimera M, Carmona F, Vanrell JA, Balash LH.: serum levels during ovarian stimulation as predictors of ovarian response and assisted reproduction outcome in down-regulated women stimulated with recombinant FSH. *Hum Reprod*, 2003; 18: 2689-97.
4. Tarlatzis B, Tavmergen E, Szamatowicz M, Barash A, Amit A, Levitas E, Shoham Z.: The use of recombinant human LH (lutotropin alfa) in the late stimulation phase of assisted reproduction cycles: a double-blind, randomized, prospective study. *Hum Reprod*, 2006; 21: 90-94.
5. Chappel SC, Howles C.: Reevaluation of the roles of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in the ovulatory process. *Hum Reprod*, 1991; 6: 1206-12.
6. Kolibianakis EM, Kalogeropoulou L, Griesinger G, Papanikolaou EG, Papadimas J, Bontis J, Tarlatzis BC.: Among patients treated with FSH and GnRH analogues for in vitro fertilization, is the addition of recombinant LH associated with the probability of live birth? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2007; 13: 445-52.
7. Mochtar MH, Van der Veen F, Ziech M, van Wely: Recombinant luteinizing hormone (LH) for controlled ovarian hyperstimulation in assisted reproductive cycles (review). *The Cochrane collaboration*, 2009; John Wiley & sons Ltd. www.thecochranelibrary.com.
8. Barrenetxea G, Agirregoikoa JA, Jiménez MR, López de Larruzeta A, Ganzabal T, Carbonero K.: Ovarian response and pregnancy outcome in poor-responder women: a randomized controlled trial on the effect of luteinizing hormone supplementation on in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril*, 2008; 89: 546-53.
9. Nyboe Andersen AN, Humaidan P, Fried G, Hausken J, Antila L, Bangsboll S, Rasmussen PE, Lindenberg S, Ejdrup Bredkjaer H, Meinertz H.: Recombinant LH supplementation to recombinant FSH during the final days of controlled ovarian

- stimulation for in vitro fertilization. A multicentre, prospective, randomized, controlled trial. *Hum Reprod*, 2008; 23: 427-34.
10. Al-Inany H, Aboulghar M, Mansour R, Sero nur G.: Meta-analysis of recombinant versus urinary-derived FSH: an update. *Hum Reprod*, 2003; 18: 305-13.
 11. Van Wely M, Westergaard LG, Bossuyt PMM, van der Veen F.: Human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle stimulation hormone for ovarian stimulation in assisted reproduction cycles. *The Cochrane Collaboration*, 2006; 1: 1-23.
 12. Coomarasamy A, Afnan M, Cheema D, Van der Veen F, Bossuyt PMM, van Wely M.: 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: 310-5.
 13. Nakagawa K, Shirei O, Kojima R, Sugawara K, Horikawa T, Ito M, Irahara M, Saito H.: Recombinant-follicle stimulating hormone is more effective than urinary human menopausal gonadotropin in ovarian hyperstimulation for assisted reproductive technology treatment. *Reprod Med Biol*, 2007; 6: 27-32.
 14. Marrs R, Meldrum D, Muasher S, Schoolcraft W, Werlin L, Kelly E.: Randomized trial to compare effect of recombinant human FSH (follitropin alfa) with or without recombinant LH in women undergoing assisted reproduction treatment. *Reprod BioMed Online*, 2004; 8: 175-82.
 15. Balasch J, Vidal E, Peñarrubia J, Casamitjana R, Carmona F, Creus M et al.: Supresión of LH during ovarian stimulation: análisis threshold values and effects on ovarian response and the outcome of assisted reproduction in down-regulated women stimulated with recombinant FSH. *Hum Reprod*, 2001; 16: 1636-43.
 16. Kolibianakis EM, Collins J, Tarlatzis B, Papanikolaou E, Devroey P.: Are endogenous LH levels during ovarian stimulation for IVF using GnRH analogues associated with the probability of ongoing pregnancy? A systematic review. *Hum Reprod Update*, 2006; 12: 1: 3-12.