

### ¿PODEMOS MEJORAR EL PRONÓSTICO DE UNA PACIENTE CON UN SUPLEMENTO DE LH RECOMBINANTE?

La entrada de la LH recombinante (LH-r) en el arsenal terapéutico disponible para la práctica de una estimulación ovárica para FIV-ICSI, ha dado lugar a un intenso e interesantísimo debate científico acerca del posible beneficio de su administración como suplemento a la FSH. Prueba de ello es la publicación de numerosos estudios que analizan este aspecto, hasta el punto de que parecen existir autores detractores de la LH-r frente a otros defensores a ultranza de su uso. La comercialización de este compuesto por parte de un solo laboratorio, ha añadido un tinte comercial a este tema, haciendo que sea imprescindible una reflexión objetiva y estrictamente científica sobre la conveniencia o no de emplear LH-r en la estimulación ovárica para FIV-ICSI, y si es así, en qué casos.

El papel fisiológico de la LH en el desarrollo folicular y la maduración ovocitaria está fuera de toda duda, tal y como se ha demostrado tanto en el modelo animal en experimentos con roedores a los que se eliminó la función del receptor para LH (1), como en estudios realizados sobre pacientes con hipogonadismo hipogonadotorpo (2, 3). Sin embargo, y a pesar de que el empleo de análogos de la GnRH, tanto agonistas como antagonistas, induce niveles séricos de LH comparables a los de pacientes con déficit gonadotrópico, es clásicamente sabido que la ocupación de apenas el 1% de los receptores para LH es suficiente para lograr un desarrollo folicular adecuado y una maduración ovocitaria óptima (4).

En la última década se han sucedido, sin embargo, estudios que alertan sobre el impacto negativo que niveles de LH sérica muy disminuidos durante la fase folicular pueden causar sobre el pronóstico del ciclo, afectando principalmente a la maduración del ovocito y su fecundación. A pesar de ello, se ha visto que la determinación de LH sérica a lo largo de la fase folicular no se relaciona con el resultado del ciclo en términos de gestación evolutiva tanto en ciclos con agonistas de la GnRH (5), como con antagonistas (6).

Otros autores han comparado los resultados del ciclo en estimulación con FSH-r sola frente a FSH-r con LH-r. A modo de resumen, los datos de estos estudios sugieren que el suplemento de LH-r no aporta ventajas a las pacientes jóvenes (de hasta 35 años), mientras que puede resultar beneficioso cuando se aporta en pacientes mayores de 35 años. Una aproximación más individualizada, demuestra que en pacientes en las que la respuesta a la estimulación con FSH-r resulta escasa, o en aquellas en que se observa una detención en el desarrollo folicular, el suplemento de LH-r aporta mayores beneficios que el aumento en la dosis de FSH-r. A este respecto, recomiendo la lectura de la última revisión Cochrane sobre este tema (7).

La importancia de estos datos estriba en que el grupo de población que, según las evidencias disponibles hasta la fecha, puede beneficiarse de un suplemento de LH-r constituye un amplio porcentaje de las pacientes que se someten a un ciclo de FIV-ICSI. Según datos de nuestra Sociedad, en el año 2004, el porcentaje de mujeres mayores de 35 años que siguieron un trata-

miento de FIV-ICSI en nuestro país fue del 54,6%. Sin embargo, la discriminación a partir de un criterio de edad cronológica, puede resultar, cuando menos, imprecisa. El mensaje que se puede percibir a partir de los estudios publicados hasta la fecha, es que son aquellas pacientes en las que existe una disminución de la reserva ovárica, las que realmente verán mejorado su pronóstico al añadir LH-r en la estimulación ovárica.

Existen diversas evidencias fisiológicas que pueden explicar este hecho. El declinar de la función ovárica, además de conllevar la disminución de la reserva folicular, se acompaña de una serie de cambios a nivel endocrinológico. El más consistente y reconocido es un aumento de los niveles de FSH en el inicio de la fase folicular, no acompañado de un aumento de los niveles de LH (8). Pero no es este el único: A lo largo de la edad fértil de la mujer, se produce una disminución progresiva de los niveles circulantes de andrógenos que oscila desde un 50% en el caso de la testosterona libre, hasta un 77% en el del sulfato de dehidroepiandrosterodiona (9). Además, se ha demostrado que con el envejecimiento del ovario disminuye la capacidad de aportar sustrato androgénico para su conversión a estradiol en respuesta a la FSH-r (10).

Vemos por tanto, que la fisiología nos demuestra que las condiciones hormonales en las que una paciente con reserva ovárica disminuida afronta una estimulación ovárica, son diferentes a las de la paciente joven, y nosotros debemos adecuar el protocolo de estimulación a estas circunstancias. El papel fisiológico de la LH aumentando la producción de andrógenos por parte de las células de la teca, puede restaurar este ambiente folicular, y aproximar así, las opciones de estas pacientes a las de aquellas que conservan una buena reserva ovárica.

Así pues, nos encontramos ante el reto de definir la población que puede mejorar su rendimiento en un ciclo de estimulación ovárica para FIV-ICSI mediante la administración de un suplemento de LH-r. Disponemos hasta la fecha de una serie de evidencias clínicas y fisiológicas que nos marcan el camino a seguir. Se trata, además, de un grupo de población cada vez más importante en el ámbito de la Reproducción Asistida. Es nuestra obligación optimizar al máximo las posibilidades de cada paciente, y esto se hace más importante, si cabe, cuando se trata de pacientes en las cuales el tiempo juega muy en su contra.

**Ernesto Bosch**

Instituto Valenciano de Infertilidad.  
Valencia. España.

1. **Pakarainen T, Zhang FP, Nurmi L, Poutanen M, Huhtaniemi I.:** Knockout of luteinizing hormone receptor abolishes the effects of follicle-stimulating hormone on preovulatory maturation and ovulation of mouse graafian follicles. *Mol Endocrinol.* 2005 ;19: 2591-602.
2. **The European Recombinant Human LH Study Group.:** Recombinant human luteinizing hormone (LH) to support recombinant follicle stimulating hormone (FSH)-induced follicular development in LH- and FSH -deficient anovulatory women: a dosing study *J Clin Endocrinol Metab,* 1998; 83: 1507-1514.
3. **Burgues S.:** Spanish Collaborative Group on Female Hypogonadotropic Hypogonadism. The effectiveness and safety of recombinant human LH to support follicular development induced by recombinant human FSH in WHO group I anovulation: evidence from a multicentre study in Spain. *Hum Reprod.* 2001; 16: 2525-32.
4. **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.

5. **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: 3-12. Review.
6. **Bosch E, Escudero E, Crespo J, Simón C, Remohí J, Pellicer A.:** Serum luteinizing hormone in patients undergoing ovarian stimulation with gonadotropin-releasing hormone antagonists and recombinant follicle-stimulating hormone and its relationship with cycle outcome. *Fertil Steril.* 2005; 84: 1529-32.
7. **Mochtar MH, Van der Veen , Ziech M, van Wely M.:** Recombinant Luteinizing Hormone (rLH) for controlled ovarian hyperstimulation in assisted reproductive cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007, Apr 18;(2).
8. **Klein NA, Battaglia DE, Fujimoto VY, Davis GS, Bremner WJ, Soules MR.:** Reproductive aging: accelerated ovarian follicular development associated with a monotropic follicle-stimulating hormone rise in normal older women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 8: 1038-45.
9. **Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR.:** Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 3847-53.
10. **Welt CK, Jimenez Y, Sluss PM, Smith PC, Hall JE.:** Control of estradiol secretion in reproductive ageing. *Hum Reprod.* 2006; 21: 2189-93.