

Técnicas de Reproducción Asistida

Comparación de distintos protocolos de estimulación ovárica en mujeres con reserva ovárica normal. Papel de la LH-recombinante

Comparison of different ovarian stimulation protocols in women with normal reserve. The role of the LH-Recombinant

Noemi Galindo, Ana Monzó, Ana Moreno, Neus Roig, Mónica Romeu, José M^a Rubio, Alberto Romeu.

Servicio de Ginecología (Reproducción Humana). Hospital Universitario La Fe. Valencia

Resumen

Introducción: Los antagonistas GnRH producen una supresión hipofisaria brusca e intensa que podría estar en relación con las menores tasas de gestación. El aumento de las dosis de FSH o la adición de LH recombinante al iniciar la supresión con antagonistas podría ofrecer alguna ventaja.

Objetivos: Comparar distintos protocolos de estimulación para FIV bajo supresión hipofisaria con antagonistas de GnRH (GnRH-ant) o con supresión con agonistas en protocolo largo (GnRH-a)

Material y métodos: 433 pacientes menores de 38 años, con FSH basal <10 U/L, tratadas con dosis inicial de 200-300 UI/día de FSH. Grupo Control: GnRH-a, n=299. Grupo Estudio: GnRH-ant, n=134. Tres subgrupos: Grupo E0 (n=85): FSH a dosis constante durante toda la estimulación. Grupo E1 (n=22): aumento de la dosis de FSH en 75-150 UI/día a partir de la administración del antagonista. Grupo E2 (n=27): asociación de 75 UI/día de LHr a partir de la administración del antagonista.

Resultados: Los días de estimulación, los niveles de estradiol el día de hCG, la dosis total de FSH y el número de folículos menor 10 mm, fueron significativamente mayores en el Grupo Control, y la dosis total de FSH entre los ciclos con antagonistas en el grupo E1. No hubo diferencias significativas en el resto de parámetros analizados ni en la tasa de gestación clínica por grupo de tratamiento.

Conclusiones: La utilización de antagonistas de la GnRH para la supresión hipofisaria, en pacientes con reserva ovárica normal, proporciona resultados comparables a los obtenidos con agonistas. Aumentar la dosis de FSH al asociar el antagonista presenta una tendencia a mejorar la tasa de gestación clínica. La asociación de LH no mejora los resultados de la FIV en mujeres con reserva ovárica normal.

Palabras clave: Agonistas GnRH. Antagonistas GnRH. LH-recombinante. Reserva ovárica normal.

Correspondencia: Dra. Noemi Galindo
Servicio de Ginecología (Reproducción Humana)
Hospital Universitario La Fe
Avda. Campanar, 21
46009 Valencia. España.

Summary

Introduction: GnRH antagonists produce a sudden and intense pituitary suppression that could be related to lower pregnancy rates. Increasing the dose of FSH or the addition of recombinant LH at the beginning of the suppression with antagonists may offer some advantages.

Objectives: To compare different stimulation protocols for IVF under pituitary suppression with GnRH antagonist (GnRH-ant) or with suppression with agonists in long protocol (GnRH-a)

433 patients younger than 38 years old, with basal FSH <10 U/L, treated with initial dose of 200-300 IU /day of FSH. Control group: GnRH-a, n = 299. Study group: GnRH-ant, n = 134. Three sub-groups: Group E0 (n = 85): constant dose of FSH throughout the stimulation. Group E1 (n = 22): increasing dose of FSH in 75-150 IU /day after the antagonist administration. Group E2 (n = 27): Association of 75 IU / day of LHR after antagonist administration.

Results: Days of stimulation, estradiol levels on the hCG day, total dose of FSH and number of follicles lower than 10 mm were significantly greater in the control group. Total dose of FSH between the cycles with antagonists were significantly greater in group E1. There were no significant differences in other studied parameters, as well as in clinical pregnancy rate per treatment group.

Conclusions: The use of GnRH antagonists for pituitary suppression in patients with normal ovarian reserve, provides results that are similar to those obtained with agonists. Increasing the dose of FSH when the antagonist is associated has a tendency to improve clinical pregnancy rate. Association of LH does not improve outcomes of IVF in women with normal ovarian reserve.

Key words: GnRH agonists. GnRH antagonists. LH-recombinant. Normal ovarian reserve.

INTRODUCCIÓN

Hasta el momento, existen controversias acerca de las posibles ventajas del uso de antagonistas frente a agonistas de GnRH en ciclos de hiperestimulación ovárica controlada. Los meta-análisis publicados al respecto no han demostrado diferencias significativas a favor de los antagonistas en términos de tasas de gestación tras FIV (1,2).

Con el protocolo largo de agonistas la supresión de gonadotropinas endógenas no es total, persistiendo unos niveles bajos de FSH y LH menores a los de un ciclo menstrual natural pero la mayoría de las veces suficientes (3); en cambio, la supresión de las gonadotropinas con antagonistas es más potente y casi inmediata y, a pesar de la compensación de las bajas concentraciones endógenas de FSH mediante la administración de FSH exógena en la estimulación, las concentraciones de LH podrían no ser suficientes para la adecuada maduración folicular y desarrollo endometrial.

Recientemente, ha sido introducida en la práctica clínica la asociación de LH recombinante (LH-r) en los tratamientos de hiperestimulación ovárica controlada sin haberse definido la secuencia óptima ni las cantidades de FSH y LH que hay que administrar, pero es probable que varíen con los objetivos del tratamiento y la endocrinología de las distintas mujeres (4-6).

Aunque su papel no está bien definido, hay autores (7) que defienden su uso, aduciendo una relación entre éste y una mejor calidad embrionaria pero, por el contrario, aún no se ha obtenido ningún indicio consistente sobre la suplementación del ciclo con LH-r (8) y es probable que su efecto tan sólo pueda aplicarse a ciertos subgrupos de mujeres, bajas respondedoras (9-11) y con más de 35 años de edad (12-14) aunque se deben realizar estudios amplios para confirmarlo.

En este estudio se pretende comparar, en pacientes con pronóstico de respuesta ovárica normal, los resultados entre ciclos estimulados con gonadotropinas para FIV suprimidos con agonistas (Grupo Control) frente a los suprimidos con antagonistas (Grupo Estudio) y, por otra parte, aceptando que los antagonistas inducen una supresión gonadotropa más profunda se intenta comprobar si el aumento de las dosis de FSH recombinante (FSH-r) o la adición de LH recombinante (LH-r) cuando se inicia la administración de antagonistas podría tener alguna ventaja.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio es el resultado de la revisión retrospectiva de 433 ciclos estimulados con gonadotropinas para FIV en pacientes con pronóstico de re-

puesta ovárica normal de acuerdo a la práctica habitual del centro. Todas las estimulaciones ováricas se llevaron a cabo entre enero y diciembre del 2007.

Para establecer un pronóstico de respuesta ovárica normal, los criterios utilizados fueron: mujeres de 18 a 38 años de edad con esterilidad primaria o secundaria de al menos un año de evolución y FSH en tercer día de ciclo menor de 10UI/L. En todas ellas, la dosis inicial de la estimulación ovárica fue de 200-300 UI/día de FSH-r.

El Grupo Control estuvo formado por 299 ciclos cuya inhibición hipofisaria se realizó mediante la administración de un agonista de GnRH a partir de la mitad de la fase lútea (día 22 del ciclo) anterior al ciclo de hiperestimulación ovárica controlada. Los agonistas utilizados fueron Triptorelina ((Decapeptyl®: Ipsen Farma, Barcelona) o Leuprorelina (Procrin®: Abbott, Madrid) a dosis diaria subcutánea de 0,1 y 0,5 mg respectivamente y Nafarelina (Synarel®: Seid, Barcelona) a dosis intranasal de 200µg cada 12 horas. La estimulación ovárica se inició el tercer día del ciclo, tras comprobar la supresión hipofisaria con niveles de estradiol menores a 50 pg/ml y ausencia de folículos de diámetro superior a 10 mm, administrando diariamente FSH-r (Puregon®, Laboratorios Shering-Plough, Barcelona o Gonal® F, Laboratorios Merck-Serono, Madrid) hasta la administración de hCG a dosis iniciales de 200-300 UI de FSH-r, ajustándolas según la respuesta ovárica a los 5 ó 6 días de tratamiento (protocolo estándar largo de GnRH-a) (Figura 1).

El **Grupo de Estudio** estuvo constituido por 134 ciclos cuya supresión hipofisaria se realizó con antagonistas de GnRH. Tras la administración diaria de FSH-r, a dosis de 200-300 UI/ a partir del día 3 del ciclo menstrual hasta la administración de hCG, se realizó la supresión hipofisaria con GnRH-ant cuando el folículo dominante alcanzó 14 mm de diámetro o el nivel circulante de estradiol superó 400 pg/mL y se mantuvo hasta el día de administración de la hCG. La dosis diaria fue de 0.25 mg/día vía subcutánea y los antagonistas utilizados fueron Cetorelix (Cetrotide(r), Laboratorios Merck-Serono, Madrid) o Ganirelix (Orgalutran(r), Laboratorios Organon-Shering-Plough, Barcelona). A partir de la administración del antagonista el Grupo Estudio se dividió en 3 subgrupos:

- **Grupo E0:** niveles constantes de FSH. (n=85)

- **Grupo E1:** niveles de FSH en aumento en 75-150 UI/día en función del número total de folículos mayores de 10mm. (n=22)

- **Grupo E2:** asociación de 75 UI/día de LH-r (Luveris(r), Laboratorios Merck-Serono, Madrid). (n=27)

El esquema de los protocolos de tratamiento empleados se muestra en la Figura 1.

En todos los casos se indujo la ovulación con hCG administrando 250 mcg de Ovitrelle® s.c. (Laboratorios Merck-Serono, Madrid) cuando ecográficamente se visualizó la presencia de al menos 3 folículos de diámetro medio igual o mayor a 17 mm y se

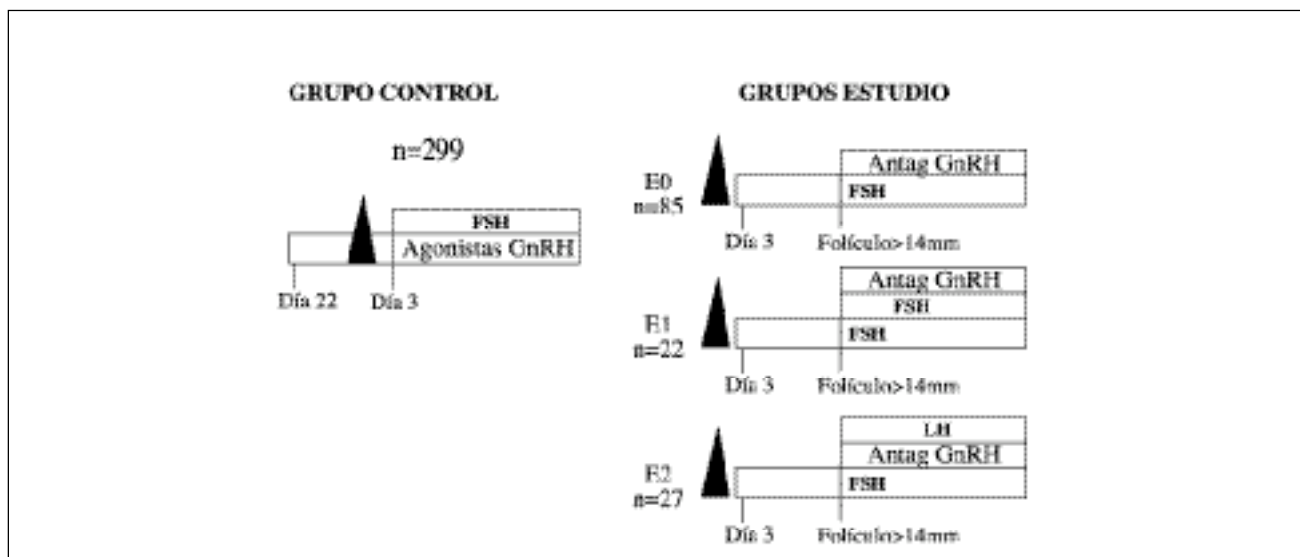


Figura 1

Esquema de los protocolos de estimulación ovárica utilizados

consideró criterio de cancelación del ciclo, y en consecuencia no se administró la hCG, cuando se observó menos de 3 folículos mayores de 16 mm de diámetro medio, niveles de estradiol > 3500 pg/ml o > 20 folículos de diámetro \geq 16 mm.

La recuperación de los ovocitos se llevó a cabo por punción y aspiración folicular a las 36 horas de la administración de hCG y la transferencia embrionaria se realizó dos días después de la punción ovárica, siendo transferido intraútero un máximo de dos embriones en todos los casos, excepto en 9 de ellos, en los que no se obtuvo ningún embrión de buena calidad; en éstos, considerando la edad de la paciente y que no era su primer ciclo de tratamiento se transfirió 3 embriones.

Dos semanas después se solicitó una β hCG y en caso de resultar positiva se realizó una ecografía vaginal para la confirmación de embarazo, considerando gestación clínica cuando se visualizó latido cardíaco fetal.

El apoyo de la fase lútea se realizó con 400 mg/día de progesterona natural micronizada vía vaginal a partir de la transferencia embrionaria hasta la semana 10 de gestación.

La asignación de los tratamientos de todas las pacientes se realizó de forma aleatoria, correspondiendo a un primer ciclo el 80,8%, a un segundo ciclo 13,4% y a un tercer o cuarto ciclo, éste en el caso de alguna cancelación previa, el 5,8% de los ciclos. La distribución del número de ciclos fue homogénea entre los diferentes grupos y subgrupos.

Análisis estadístico

Se utilizó el programa PIERA para la recuperación de los datos de las pacientes y el programa SPSS (versión 12.0) para Windows para realizar el análisis estadístico.

Se realizó un test de Kolmogorov-Smirnoff para comprobar que todas las variables estudiadas se ajustaban a una distribución normal. Para comparaciones entre dos grupos se aplicó el test de t de Student. Las comparaciones entre más de dos grupos se realizaron mediante el test de ANOVA, y en caso de observar diferencias estadísticamente significativas, se realizaron comparaciones múltiples mediante el test de Bonferroni. Para analizar posibles diferencias entre variables cualitativas, se realizó el test de χ^2 y las correlaciones lineales entre parámetros clínicos y/o analíticos se obtuvieron en cada grupo con el test de correlación de Pearson o Spearman. Se consideró significación estadística cuando los valores de p fueron menores de 0,05.

RESULTADOS

Todos los grupos fueron homogéneos en cuanto a características de las pacientes, siendo similares en cuanto a: edad de la paciente (media total: 33.00 ± 3.005 años) y de la pareja (35.69 ± 4.65 años), IMC (23.68 ± 3.96 kg/m²). 72,7% de las pacientes presentaban función reproductora normal y 63% de las parejas fueron diagnosticadas de oligoastenozoospermia u oligoastenozoospermia severa.

Al analizar las características de la estimulación y comparar el Grupo Control con el Grupo Estudio se observaron diferencias estadísticamente significativas en los días de estimulación y de fase folicular y en el total de FSH, siendo mayor en el Grupo Control. La media de días de estimulación en el Grupo Control fueron 9.90 ± 1.75 días y de 8.81 ± 3.09 días en el Grupo Estudio ($p=0.000$), siendo la dosis total de FSH de 2326.59 ± 563.78 UI en el Grupo Control y de 2103.46 ± 613.60 UI en el Grupo Estudio ($p=0.000$).

Al estudiar estas mismas variables en los tres subgrupos de antagonistas no se observó diferencias significativas en los días de estímulo y fase folicular. Obviamente, por diseño experimental, la dosis total de FSH fue significativamente mayor en el Grupo E1 que en los Grupos E0 y E2 ($p=0.000$).

En cuanto a los parámetros ecográficos no se observó diferencias significativas entre el Grupo Control y el de Estudio en el número de folículos totales, folículos de 10 a 13 mm, folículos de 14 a 16 mm, folículos mayores de 16 mm y grosor endometrial medido el día de la administración de hCG. En cambio el número de folículos menores de 10 mm fue significativamente mayor en el Grupo Control ($p=0.015$), no observándose diferencias significativas al comparar los 3 subgrupos del Grupo Estudio en este parámetro ni en los otros parámetros ecográficos.

No hubo diferencias significativas en los parámetros analíticos (niveles de estradiol el día de la punción y el de la transferencia y niveles de progesterona el día de la punción y el de transferencia, salvo en los niveles de estradiol el día de hCG siendo de 1854.96 ± 650.45 pg/mL en el Grupo Control y de 1615.42 ± 669.92 pg/mL en el Grupo Estudio ($p=0.002$). Al comparar los 3 subgrupos de Estudio entre ellos no se observó diferencias significativas entre los distintos parámetros analíticos (Tabla 1).

Hubo 15 cancelaciones, siendo 3 de éstas por riesgo de síndrome de hiperestimulación en el Grupo Control, 10 por falta de respuesta ovárica (8 en el Grupo Control y 2 en el Grupo E2), 1 por causa ajena al tratamiento en el Grupo Control y 1 por incumplimiento de tratamiento en el Grupo Control.

Tabla 1
Parámetros analíticos con diferencias significativas

	Grupo	Media	Desviación p estándar
Días estímulo	Control	9.90	1.75 0.000
	Estudio	8.81	3.09
Días fase folicular	Control	12.89	1.56 0.000
	Estudio	11.48	1.36
Dosis total FSH (UI)	Control	2326.59	563.78 0.000
	Estudio	2103.46	613.60
Folículos menores 10	Control	1.08	2.29 0.01
	Estudio	0.62	1.56
E hCG (pg/ml)	Control	1854.96	650.45 0.002
	Estudio	1615.42	669.92

No se evidenciaron diferencias en los parámetros de laboratorio (recuento de espermatozoides móviles, número de ovocitos, número de metafases II, número de embriones transferidos) entre el Grupo Control y el Grupo Estudio, ni entre los diferentes subgrupos del Grupo Estudio.

Aunque la calidad morfológica de los embriones obtenidos aparentemente fue mejor en el grupo de antagonistas las diferencias no fueron significativas al analizar el grupo de antagonistas frente agonistas ($p=0.29$) ni los 4 grupos entre sí ($p=0.79$) (Tabla 2).

En cuanto a las variables de seguridad la prevalencia de embarazo ectópico y la tasa de abortos no re-

sultó significativamente distinta en los grupos de tratamiento considerados.

No hubo ningún caso de Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO), habiendo cancelado por riesgo de hiperestimulación ovárica tres pacientes en el Grupo Control y no se documentó ningún otro acontecimiento adverso en las pacientes incluidas en el estudio.

Las tasas de gestación clínica por ciclo iniciado en el Grupo Control y en el Grupo Estudio fueron de 30.4% ($n= 91$) y de 26,1 % ($n=35$) respectivamente, no resultando significativas las diferencias observadas ($p=0.36$) (Figura 2). Analizando por separado el grupo de antagonistas las tasas de gestación fueron de mayor a menor: 36,4% en el Grupo E1, 24,7% en el Grupo E0 y 22,2% en el Grupo E2. Estas diferencias tampoco alcanzaron significación estadística ($p=0,52$) (Figura 3).

En las pacientes menores de 30 años, la tasa de gestación clínica fue significativamente superior

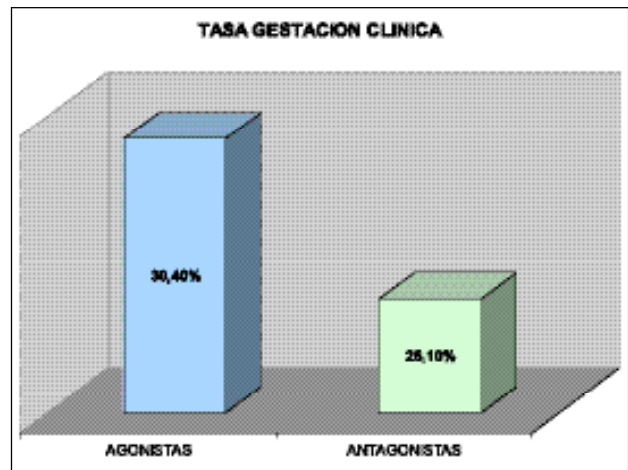


Figura 2

Tasa de gestación clínica entre agonistas y antagonistas

Tabla 2

Calidad embrionaria: chi cuadrado: $p= 0.79$

	Grupo Control	Grupo Estudio	Grupo E0	Grupo E1	Grupo E2
Dos embriones de buena calidad	177(72.2%)	87(79.8%)	56(77.8%)	14(82.4%)	17(85%)
Un embrión de regular-mala calidad+uno de buena calidad	63(25.7%)	21(19.3%)	15(20.8%)	3(17.6%)	3(15%)
Dos embriones de calidad regular o mala	5(2%)	1 (0.9%)	1(1.4%)	0	0

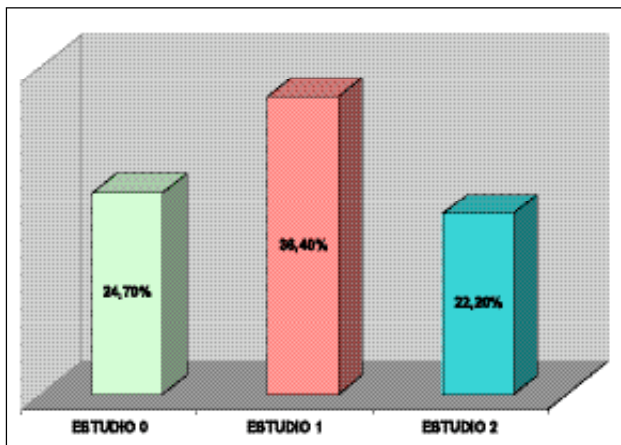


Figura 3

Tasade gestación clínica entre distintos subgrupos de Antagonistas

(38.2%), comparada con las de 30 a 34 años (32,7%) y las de 35 a 39 años (20,6%) ($p= 0.011$) y la tasa de gestación clínica por categoría (buena, regular o mala) de los embriones transferidos obtuvo el mayor porcentaje de embarazos en las transferencias de 2 embriones de buena calidad, donde se obtuvo un 41,3% de gestaciones, representando el 89,3% del total de las gestaciones clínicas. En ningún caso se produjo una gestación cuando se transfirió 2 embriones de mala calidad independientemente del grupo de tratamiento considerado ($p= 0.000$).

DISCUSIÓN

La principal base teórica del presente estudio fue que los antagonistas de GnRH inducen unadiminución más intensa de los niveles circulantes de LH que los agonistas de GnRH y la acción de LH sobre el folículo ovárico en desarrollo consiste, fundamentalmente, en promover la síntesis de andrógenos por las células de la teca, constituyendo éstos el substrato para la formación de estrógenos en las células granulosa y sensibilizar las células granulosa a la acción de la FSH. Es posible que el empleo de antagonistas para la supresión hipofisaria de mujeres que siguen tratamientos con gonadotropinas con el fin de producir una HOC para la práctica de una FIV ocasione una disminución excesiva de los niveles circulantes de LH. En este caso, al menos en determinadas pacientes, la supresión hipofisaria con antagonistas podría resultar detrimental para el resultado del tratamiento mediante FIV, en términos de tasa de gestación.

Un primer aspecto de este estudio fue determinar si existían diferencias entre ciclos en los que la supresión hipofisaria se indujo con agonistas frente aquellos que se indujo con antagonistas y por otra parte, se pretendió valorar si en los ciclos de tratamiento con antagonistas resultaba beneficioso incrementar la dosis de FSH o añadir LH a partir del momento en que se iniciaba la administración del antagonista.

Para ello, han sido analizados retrospectivamente 433 ciclos de FIV distribuidos entre grupo Control (299 ciclos estimulados con FSH-r en los que el bloqueo hipofisario se realizó mediante la administración de GnRH-a en protocolo largo), Grupo E0 (85 ciclos estimulados con FSH-r, en los que la dosis de esta hormona no se modificó hasta suspenderla el día de administración de hCG), Grupo E1 (22 ciclos estimulados con FSH-r, en los que la dosis de esta hormona se incrementó 75 ó 150 UI a partir de la administración de GnRH-ant, en función del número de folículos en desarrollo), Grupo E2 (27 ciclos estimulados con FSH-r, en los que se asoció la administración de 75 UI de LH-r a partir del momento en que se inicia la administración del antagonista).

El adecuado desarrollo de este estudio presentaba, para llegar a conclusiones definitivas, algunos inconvenientes cuyo abordaje es independiente del proyecto y, en consecuencia, al menos de momento, no puede ser resuelto. Uno de ellos era que las gonadotropinas disponibles en el mercado español tienen unas presentaciones definidas; en el caso de la LH-r (Luvris®, Merck-Serono, Madrid) se trata de viales de 75 UI. Su labilidad impide que, una vez reconstituido, pueda ser fraccionado en distintas inyecciones. Quizás la administración de dosis menores y más frecuentes hubiera estado más indicado, habida cuenta de la pulsatilidad fisiológica de la liberación de LH hipofisaria. Por otra parte mencionar que estudios previos relacionados con el presente fueron llevados a cabo con preparados de gonadotropinas en los que, aunque se indica que contienen LH, en realidad la actividad LH se obtiene por sus elevados contenidos de hCG.

Al comparar los parámetros especificados en el apartado de material y métodos entre los ciclos en los que se indujo la supresión hipofisaria con GnRH-a (Grupo Control) con la totalidad de los ciclos en que se indujo con GnRH-ant (Grupo Estudio), se observó la existencia de las siguientes diferencias estadísticamente significativas:

- El número de días de estimulación y el total de unidades de FSH-r administradas hasta la administración de hCG fue significativamente mayor

en el Grupo Control que en el Grupo Estudio ($9,90 \pm 1,75$ días vs $8,81 \pm 3,09$ días, $p:0,00$; $2326 \pm 563,78$ UI vs $2103,46 \pm 613,60$ UI, $p:0,00$)

- El número de folículos antrales de diámetro menor de 10 mm fue significativamente mayor en el Grupo Control que en el Grupo Estudio ($1,08 \pm 2,29$ vs $0,62 \pm 1,56$; $p:0,01$).
- El nivel circulante de estradiol el día en que se administró la hCG fue significativamente mayor en el Grupo Control que en el Grupo Estudio ($1854 \pm 650,45$ pg/mL vs $1615,42 \pm 669,92$ pg/mL; $p:0,02$).

Conviene señalar que no se observó la existencia de diferencias estadísticamente significativas al comparar las tasas de gestación observadas en los respectivos grupos (30,4% vs 26,1%; $p:0,36$)

Estos resultados son contrapuestos a los obtenidos por Orvieto y cols (15), autores que observaron una menor tasas de gestación en los ciclos con antagonista, indicando que el grosor endometrial fue menor que en los ciclos con agonista y que este hallazgo podría suponer una menor receptividad endometrial. En nuestro estudio no fueron observadas diferencias significativas al comparar el grosor endometrial.

Un metaanálisis de Al-Inany y cols (1) en 2006 mostró que las tasas de embarazos fueron significativamente inferiores en el grupo tratado con antagonistas de GnRH, al igual que la duración de la estimulación ovárica, el ciclo total de tratamiento y la cantidad de gonadotropina utilizada. En cambio, Kolibianakis y cols (2) en otro metaanálisis refieren que la probabilidad de RN vivo después de una estimulación para FIV no depende del tipo de análogo usado para la supresión al igual que en nuestro estudio.

Los hallazgos aquí reportados coinciden con los obtenidos por Moralglu y cols (16), en un estudio prospectivo y randomizado que incluyó 93 pacientes estimuladas para FIV bajo supresión hipofisaria con GnRH-a en protocolo largo ($n=48$) o con GnRH-ant ($n=45$) con pauta variable. El grupo tratado con GnRH-a requirió más días de estimulación y más unidades de FSH-r y mostró mayor número de folículos antrales. Sin embargo, no se observaron diferencias en número de ovocitos o embriones obtenidos ni en la tasa de gestación.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los días de fase folicular y estimulación y en el total de FSH empleándose un menor número de días de tratamiento y una cantidad inferior de gonadotropinas en el grupo de antagonistas suponiendo un menor coste del ciclo y un menor riesgo de hiperestimulación no habiendo ninguna cancelación por riesgo de hiperestimulación en este grupo.

En resumen, puede concluirse que, aunque estudios randomizados con mayor número de casos deban ser realizados, la HOC con antagonistas supone menos inyecciones para la mujer y, por lo tanto, mayor confort y menor coste del tratamiento farmacológico sin que por ello se ensombrezca el resultado final del tratamiento, en término de gestaciones clínicas.

Al comparar los 3 protocolos de antagonistas entre sí, con FSH constante (Grupo E0), con aumento de la FSH (Grupo E1) o asociación de LH (Grupo E2) a partir de la administración del antagonista, no se observaron diferencias significativas entre sí en cuanto a las características de la estimulación, salvo la dosis total de FSH utilizada que obviamente es mayor en el subgrupo E1, en el que se aumentó la dosis de FSH al asociar el antagonista. No hubo diferencias significativas en cuanto a parámetros de laboratorio y variables de seguridad.

Al analizar la tasa de gestación clínica entre los diferentes subgrupos con antagonistas se pudo observar, aunque no alcanzó significación estadística, un aumento de tasa de gestación clínica por ciclo iniciado en los ciclos en que se aumentaba la FSH-r frente a los subgrupos con FSH-r constante o asociación de LH ($E1=36,4\%$ vs $E0=24,7\%$ y $E2=22,2\%$; $p:0,52$). Por supuesto, se necesitan más ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados con amplias series de pacientes para probar la presencia o la ausencia de una diferencia significativa puesto que este grupo es el de menor número de ciclos y esto pudiera justificar la falta de significación estadística. Por lo tanto, es posible que al aumentar la FSH al asociar el antagonista podamos conseguir aumentar la tasa de gestaciones clínicas.

Un estudio (17) controlado randomizado multicéntrico en el que se comparó dos grupos de antagonistas, uno con FSH constante y otro con aumento de la FSH al añadir el antagonista, concluyó que incrementar la FSH-r no alteraba la respuesta de estradiol ni mejoraba la implantación ni tasa de embarazo.

En este estudio se observa, que la asociación de LH no aumenta la tasa de gestación ($E2=22,2\%$ vs $E1=36,4\%$ y $E0=24,7\%$; $p:0,52$) pese a hipotetizar que el uso del antagonista podría producir una supresión tan intensa que condicionara una caída importante en las concentraciones de la LH con un efecto deletéreo sobre la maduración ovocitaria, el desarrollo embrionario y la capacidad de implantación que justificara los peores o iguales resultados con antagonistas. Podríamos intuir que las concentraciones de LH endógena en las pacientes del estudio, con reserva ovárica normal, serían suficientes porque en los ciclos en los que no se asocia LH los resultados no empeoran.

Actualmente la efectividad de la administración concurrente de LH-r con FSH-r para la HOC está poco clara. (18)

Nuestros resultados coinciden con la mayoría de los autores en que la concentración de LH endógena es suficiente en los programas de reproducción asistida en pacientes normogonadotróficas y que la estimulación exclusiva con FSH no influye de manera deletérea en la calidad y cantidad ovocitaria (19,20).

Tres meta-análisis (21-23) recientes de estudios aleatorizados controlados de ciclos con análogos de GnRH con suplementación con LH no consiguieron mostrar ninguna diferencia significativa en FIV en cuanto a tasas de implantación y embarazo.

La mayoría de los estudios realizados hasta la fecha sobre los posibles beneficios del empleo de LH-r en estimulación ovárica para FIV se centran en pacientes jóvenes y normoovuladoras, que son las que posiblemente menos requerimientos de LH tengan. A pesar de esto en un estudio prospectivo y aleatorizado llevado a cabo en donantes de ovocitos, población joven y normogonadotrófica, bajo estimulación controlada con antagonistas de la GnRH se observó una mejor tasa de implantación en el grupo que recibió LH-r, directamente relacionada con la mayor cantidad de embriones de buena calidad obtenidos, que a su vez se deriva de la mejor tasa de fecundación y de la mayor proporción de ovocitos maduros. Puede deducirse de este estudio, por tanto, que el suplemento de LH-r ejerció un efecto claramente positivo sobre la calidad de la respuesta ovárica, debido a la mayor síntesis de estradiol y a su acción sobre péptidos y factores de crecimiento implicados en la diferenciación ovocitaria y embrionaria. En este estudio podría quedar la duda sobre si se hubieran obtenido resultados similares a los del grupo LH-r si se hubiera mantenido la dosis de FSH-r, puesto que en este estudio el grupo sin suplementación con LH-r seguía con FSH-r en protocolo step-down (24).

Actualmente no hay indicación de comenzar a administrar de forma concurrente LH-r para la hiperestimulación ovárica controlada en los ciclos de FIV/ICSI en pacientes no seleccionadas, aunque podría ser de utilidad en otro tipo de pacientes.

Con todo lo anteriormente expuesto se puede concluir que la utilización de antagonistas de GnRH para la supresión hipofisaria en pacientes con reserva ovárica normal, proporciona resultados comparables a los obtenidos con agonistas de GnRH y ofrecen algunas ventajas como su seguridad, comodidad y flexibilidad. En protocolos con antagonistas aumentar la dosis de FSH al asociar el antagonista presenta una tendencia a mejorar la tasa de gestación clínica y la

asociación de LH a partir de la administración del antagonista no mejora los resultados en este grupo de pacientes, aunque serían necesarias series más amplias de pacientes seleccionadas y protocolos prospectivos y randomizados para confirmar estos hallazgos.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M.:** Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD001750.
2. **Kolibianakis EM, Collins J, Tarlatzis BC, Devrey P, Diedrich K and Griesinger G.:** Among patients treated for IVF with gonadotrophins and GnRH analogues, is the probability of live birth dependent on the type of analogue used? A systematic review and meta-analysis. *Human Reprod Update*. 2006;12:651-671.
3. **Claus Yding Andersen, M Sc., D. M. Sc.:** Influencia de la LH sobre la maduración ovocitaria, fecundación y desarrollo embrionario temprano. *Cuadernos de Medicina Reproductiva: Papel de la LH:* pag 36.
4. **Loumaye E, Engrand P, Shoham Z, Hillier SG, Baird DT.:** Clinical evidence for an LH "ceiling" effect induced by administration of recombinant human LH during the late follicular phase of stimulated cycles in World Health Organization type I and type II anovulation, *Hum Reprod*. 2003;18(2):314-22.
5. **Loumaye E, Engrand P, Shoham Z, Hillier SG, Baird DT.:** Clinical evidence for an LH ceiling? *Hum Reprod*. 2003;18(12):2719-20.
6. **Filicori M, Cognigni GE, Ciampaglia W.:** What clinical evidence for an LH ceiling? *Hum Reprod*. 2003;18(7):1556-7.
7. **Acevedo B, Sánchez M, Gómez JL, Cuadros J, Ricciarelli E, Hernández ER.:** Luteinizing hormone supplementation increases pregnancy rates in gonadotropin-releasing hormone antagonist donor cycles. *Fertility and Sterility*. 2004;82(2):343-347.
8. **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;18(2):CD005070.
9. **Lisi F, Rinaldi L, Fishel S, Lisi R, Pepe GP, Picconeri MG, et al.:** Use of recombinant LH in a group of unselected IVF patients. *Reproductive Biomedicine Online*. 2002;5(2):104-108.
10. **Ferraretti AP, Gianaroli L, Magli MC, D'Angelo A, Farfalli V, Montanaro N.:** Exogenous luteinizing hormone in controlled ovarian hyperstimulation for assisted reproduction techniques. *Fertility and Sterility*. 2004; 82(6):1521-1526.

11. **De Placido G, Alviggi C, Perino A, Strina I, Lisi F, Fasolino A, et al.:** Grupo Colaborador Italiano en Hormona Luteinizante Recombinante Humana. Recombinant human LH supplementation versus recombinant human FSH (rFSH) step-up protocol during controlled ovarian stimulation in normogonadotrophic women with initial inadequate ovarian response to rFSH. A multicentre, prospective, randomized controlled trial. *Human Reproduction*. 2005;20 (2):390-396.
12. **Claus Yding Andersen, M.Sc., D.M.Sc.:** Influencia de la LH sobre la maduración ovocitaria, fecundación y desarrollo embrionario temprano. *Cuadernos de Medicina Reproductiva*. 2005; Vol 11.Nº 3:27-41.
13. **Marrs R, Meldrum D, Muasher S, Schoolcraft W, Werlin L, Kelly E.:** Randomized trial to compare the effect of recombinant FSH (follitropin alfa) with or without recombinant human LH in women undergoing assisted reproduction treatment. *Reproductive Biomedicine Online*. 2004;8(2):175-185.
14. **De Placido G, Mollo A, Clarizia R, Strina çI, Conforti S, Alviggi C.:** Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist plus recombinant luteinizing hormone vs. a standard GnRH agonist short protocol in patients at risk for poor ovarian response. *Fertil Steril*. 2006;85(1):247-50
15. **Orvieto R, Meltzer S, Rabinson J, Sohav E, Anteby EY, Nahum R.:** GnRH agonist versus GnRH antagonist in ovarian stimulation: the role of endometrial receptivity. *Fertil Steril*. 2008;90(4):1294-6. Epub 2008 Jan 7.
16. **Moraloglu O, Kilic S, karavalcin R, Yuksel B, Tasdemir N, Isik A, Ugur M.:** Comparison of GnRH agonist and antagonists in normoresponder IVF/ICSI in Turkish female patients. *Adv Ther*. 2008;25(3):266-73.
17. **Props. AM, Bates GW, Robinson RD, Arthur NJ, Martin JE, Neal GS.:** A randomized controlled trial of increasing recombinant follicle-stimulating hormone after initiating a gonadotropin-releasing hormone antagonist for in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril*. 2006;86(1):58-63.
18. **Mochtar MH, Van der Veen, Ziech M, van Wely M.:** Hormona luteinizante recombinante (rLH) para la hiperestimulación ovárica controlada en ciclos de reproducción asistida (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
19. **Balasz J, Vidal E, Peñarrubia J, Casamitjana R, Carmona F, Creus M, et al.:** Suppression of LH during ovarian stimulation: analysis 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.
20. **Ruiz Anguas J, Carballo Mondragón E, Anta Jaén E, Díaz Calvillo J, Kably Ambe A.:** Usefulness of luteinizing hormone levels to determine the oocyte quality. *Ginecol Obstet Mex*. 2005; 73(1):28-35.
21. **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;18(2):CD005070.
22. **kolibianakis EM, Kalogeropoulou L, Griesinger G, Papanikolaou EG, Papadimas J, Bonyis 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(5):445-452.
23. **Baruffi RLR et al.:** Recombinant LH supplementation to recombinant FSH during induced ovarian stimulation in the GnRH-antagonist protocol: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2007;14:14-25.
24. **Acevedo B, Sánchez M, Gómez JL, Cuadros J, Ricciardelli E, Hernández ER.:** Luteinizing hormone supplementation increases pregnancy rates in gonadotropin-releasing hormone antagonist donor cycles. *Fertility and Sterility*. 2004;82(2):343-347.