



Efecto de la administración de LH recombinante en día 5 contra día 8 en ciclos de estimulación ovárica

Juan Enrique González-Becerra,¹ Jesús Daniel Moreno-García,² Zoé Gloria Sondón-García,³ Miguel Ángel Regalado-Hernández⁴

RESUMEN

Antecedentes: la estimulación ovárica es un componente decisivo en las técnicas de reproducción asistida. Las concentraciones hormonales suprafisiológicas secundarias a la estimulación con dosis elevadas de hormonas exógenas afectan la receptividad endometrial, la función del cuerpo lúteo, la calidad ovular y embrionaria. Los protocolos de mínima estimulación pueden tener un efecto benéfico en el logro del embarazo.

Objetivos: evaluar la eficacia clínica (tasa de embarazo) del tratamiento con rLH en día 5 (grupo mínima "A") contra día 8 (grupo mínima "B") del ciclo de estimulación ovárica.

Material y método: estudio de cohorte, retrolectivo, piloto. Se integraron dos grupos de 22 pacientes cada uno que recibieron estimulación mínima "A" o "B" (grupo control) en el periodo de abril a agosto de 2010.

Resultados: no hubo diferencia estadísticamente significativa en las variables de: edad, FSH, estradiol y folículos basales. La mediana de folículos maduros al día del disparo, el grupo de mínima "A" 3 vs 2 para mínima B, el número de ovocitos en metafase II: grupo mínima "A" 37/65 (57%) vs 24/38 (63%) en grupo de mínima "B". Las pacientes con embriones calidad 1+ fueron 7 en mínima "A" vs 6 en grupo "B". En el grupo de mínima "A" la tasa de embarazo por ciclo iniciado fue de 27.3% y por transferencia de 37.5%. En el grupo de mínima "B" la tasa de embarazo por ciclo iniciado fue de 22.7% y por paciente al que se le realizó transferencia de 25%.

Conclusiones: recibir el protocolo de estimulación mínima "A" tiene un riesgo de 15% mayor de lograr un embarazo comparado con el grupo de mínima "B" basado en la tasa de embarazo por transferencia. Por el tamaño de la muestra el valor de p fue 0.32.

Palabras clave: LH recombinante en día 5 vs día 8, estimulación ovárica.

ABSTRACT

Background: Ovarian stimulation is a key component in assisted reproduction techniques. Supraphysiological levels sec-

ondary to hormonal stimulation with high doses of exogenous hormones affect endometrial receptivity, the function of the corpus luteum, ovulation and embryo quality. The use of stimulation protocols called "minimal stimulation" may have a beneficial effect in achieving pregnancy.

Objectives: To evaluate the clinical efficacy (pregnancy rate) of rLH treatment on Day 5 (minimum group "A") vs. Day 8 (minimum group "B") of the ovarian stimulation cycle.

Material and Methods: Cohort, retrospective, pilot study. Two groups of 22 patients each who received minimal stimulation "A" or "B" (control group) in the period from April to August 2010.

Results: No statistically significant difference in the following variables: age, FSH, estradiol and basal follicles. The median of mature follicles at the shooting day, the minimum group "A" was 3 vs. 2 for low B, the number of oocytes at metaphase II: Minimum group "A" 37/65 (57%) vs. 24/38 (63%) at minimal group "B". Patients with grade 1+ quality embryos were 7 in minimal group "A" vs. 6 in the minimal group "B". In the minimal group "A", the pregnancy rate per started cycle was 27.3% and 37.5% for transfer, in the minimal group "B", the pregnancy rate per started cycle was 22.7% and per patient transfer which underwent 25%.

Conclusions: Receiving the minimal stimulation protocol "A" has a 15% higher risk of becoming pregnant, compared with minimal group "B" based on pregnancy rate per transfer, for the sample size, the p value was 0.32.

Key words: Recombinant LH (rLH), in day 5 vs day 6, ovarian stimulation.

RÉSUMÉ

Antécédents: La stimulation ovarienne est un élément essentiel dans les techniques de procréation assistée. Concentrations d'hormones supraphysiologiques secondaire à la stimulation avec des doses élevées d'hormones exogènes affectent réceptivité de l'endomètre, la fonction du corps jaune, l'ovulation et la qualité des embryons. Les protocoles de stimulation minimales de stimulation peuvent avoir un effet bénéfique sur la réalisation de la grossesse.

Objectifs: Évaluer l'efficacité clinique (taux de grossesse) de traitement rLH le jour 5 (groupe minimum «A») à jour 8 (groupe minimum «B») du cycle de stimulation ovarienne.

Méthodes: Étude de cohorte rétrospective, pilote. Deux groupes de patients de 22 patients chacun ayant reçu une stimulation minimale «A» ou «B» (groupe de contrôle) dans la période Avril to Août 2010.

Résultats: Il n'y avait aucune différence statistiquement significative dans les variables d'âge, FSH, estradiol et le follicule basal. Follicules matures jour médian de prise de vue, le groupe minimum «A» 3 vs 2 pour la basse B, le nombre d'ovocytes en métaphase II: Groupe minimum «A» 37/65 (57%) contre 24/38 (63 %) dans le groupe minimal «B». Les patients atteints de grade + 1 embryons étaient 7 minimum «A» vs 6 dans le groupe «B». Dans le groupe minimales «A» taux de grossesses par cycles commencés est de 27,3% et de 37,5% par transfert. Le groupe minimum «B», le taux de grossesses par cycles commencés est de 22,7% et par patient qui a subi le transfert de 25%.

Conclusions: La réception de stimulation minimale protocole «A» a un risque 15% plus élevé de tomber enceinte par rapport au groupe minimum «B» sur la base du taux de grossesse par transfert. Pour la taille de l'échantillon valeur p est de 0,32.

Mots-clés: LH 5e vs 8e recombinant, la stimulation ovarienne.

RESUMO

Antecedentes: A estimulação ovariana é um componente vital em técnicas de reprodução assistida. As concentrações de hormona suprafisiológicas secundárias para a estimulação

com doses elevadas de hormonas exógenas afectar a receptividade do endométrio, a função do corpo lúteo, a ovulação e na qualidade dos embriões. Os protocolos de estimulação mínima de estimulação pode ter um efeito benéfico na obtenção de gravidez.

Objetivo: Avaliar a eficácia clínica (taxa de gravidez) tratamento RLH no dia 5 (grupo mínimo "A") ao dia 8 (grupo mínimo "B") ciclo de estimulação ovariana.

Métodos: Estudo de coorte retrospectivo, piloto. Dois grupos de pacientes de 22 pacientes cada, que recebeu estimulação mínima "A" ou "B" (grupo controle) no período de Abril a Agosto de 2010.

Resultados: Não houve diferença estatisticamente significativa nas variáveis de idade, FSH, estradiol e folículo basal. Folículos maduros dia Mediana do disparo, o grupo mínimo "A" 3 vs 2 para baixo B, o número de oócitos em metáfase II: Grupo mínimo "A" 37/65 (57%) contra 24/38 (63 %) no grupo mínima "B". Pacientes com grau 1 + embriões foram sete mínimo "A" vs 6 no grupo "B". No grupo mínimo "A" taxa de gravidez por ciclo iniciado foi de 27,3% e 37,5% por transferência. O grupo mínimo "B" a taxa de gravidez por ciclo iniciado foi de 22,7% e por paciente que foi submetido a transferência de 25%.

Conclusões: O protocolo de estimulação mínima de recepção "A" tem um risco 15% mais elevado de engravidar em comparação com o grupo mínima "B", com base na taxa de gravidez por transferência. Para o tamanho da amostra p valor foi de 0,32.

Palavras-chave: LH recombinante 5 vs 8, a estimulação ovariana.

¹ Biólogo de la Reproducción Humana.

² Biólogo de la Reproducción Humana, jefe de servicio de Reproducción Humana.

³ Bióloga de la Reproducción Humana. Médica adscrita.

⁴ Embriólogo.

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, México, DF.

Correspondencia: Dr. Jesús Daniel Moreno García
Servicio de Reproducción Humana
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE
Félix Cuevas y Av. Coyoacán
México 03100, DF

Recibido: abril 2013.

Aceptado: junio 2013.

Este artículo debe citarse como: González-Becerra JE, Moreno-García JD, Sondón-García ZG, Regalado-Hernández MA. Efecto de la administración de LH recombinante en día 5 contra día 8 en ciclos de estimulación ovárica. Ginecol Obstet Mex 2013;81:440-447.

www.femecoc.org.mx

En las técnicas de reproducción asistida la estimulación ovárica es un componente decisivo. En las últimas tres décadas se ha recurrido a la estimulación ovárica para incrementar el número de ovocitos que de alguna manera compensen la ineficiencia de los procedimientos de fertilización y lograr la selección de uno o más embriones para realizar la transferencia embrionaria.^{1,2} Entre los protocolos más utilizados hoy día están los agonistas de la GnRH, que suprimen el eje hipotálamo-gonadal y utilizan grandes dosis exógenas de hormona folículo estimulante.³ En los protocolos de estimulación ovárica la dosis inicial de hormona folículo estimulante varía de 150 a 450 UI/día; existen varios ensayos clínicos que no han demostrado mejoría en la tasa de embarazo con dosis más elevadas.⁴ El síndrome de hiperestimulación

ovárica es una complicación frecuente en los protocolos con agonista de la GnRH.⁵

En 1996, Edwards y su grupo expusieron por vez primera la necesidad de realizar protocolos de “mínima estimulación”,⁶ y menos riesgo.⁷

Está demostrado que las concentraciones suprafisiológicas hormonales secundarias a la estimulación con dosis elevadas de hormonas exógenas afectan la receptividad endometrial, la función del cuerpo lúteo, la calidad ovular y embrionaria; por esto los protocolos de mínima estimulación pueden tener un efecto benéfico en la capacidad de implantación y logro de embarazo.

Los folículos en crecimiento son cada vez más sensibles y dependientes de las hormonas luteinizante (LH) y folículoestimulante (FSH). De acuerdo con la teoría clásica que afirma que “dos células dos gonadotropinas”, la LH es necesaria para proporcionar a las células de la granulosa los precursores de andrógeno para la biosíntesis de estradiol inducida por FSH.⁸ En la actualidad se comercializa LH recombinante (rLH) combinada con rFSH, como una opción para la hMG.⁹

La introducción de los antagonistas de GnRH a la práctica clínica a fines del decenio de 1990 puso en duda el protocolo convencional de disminución pituitaria del número de receptores con agonistas de GnRH. Estudios posteriores de antagonistas de GnRH mostraron que en las mujeres con gonadotropinas normales, la LH endógena puede suprimirse a tal grado que se vean afectados de forma adversa el crecimiento de los folículos y las tasas de embarazo.¹⁰ En consecuencia, la función de la LH en la estimulación ovárica volvió a ser tema de debate.¹¹

Los inhibidores de la aromatasa de tercera generación son fármacos orales no esteroides capaces de bloquear la conversión de androstenediona a estrona y de testosterona a estradiol. Se dispone de suficiente experiencia clínica en el tratamiento del cáncer de mama; sin embargo, también está indicado para la inducción de ovulación en pacientes con anovulación crónica,¹² o como parte de los protocolos para estimulación ovárica controlada sola o combinada con gonadotropinas.¹³⁻¹⁶ Una de las ventajas potenciales de los inhibidores de aromatasa, como letrozole, es su vida media (40-48 h), los requerimientos de FHS durante la estimulación ovárica controlada^{17,18} y la falta de efecto antiandrógeno en el endometrio, que puede ser de ayuda en un ciclo de fertilización *in vitro*.¹⁹

En un protocolo con antagonista de GnRH para pacientes con baja respuesta, García-Velasco y sus colaboradores, con el propósito de mejorar los resultados clínicos medidos con el logro del embarazo, agregaron letrozole durante los primeros cinco días de estimulación con gonadotropinas.²⁰ El objetivo de este trabajo es evaluar la eficacia clínica, medida como tasa de embarazo, del tratamiento con rLH en día 5 vs día 8 del ciclo de estimulación ovárica.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio de cohorte, retrolectivo, homodémico, piloto efectuado en pacientes femeninas derechohabientes del ISSSTE, con infertilidad primaria o secundaria diagnosticada por la imposibilidad de lograr un embarazo después de un año de tener relaciones sexuales sin protección. Se incluyeron todas las pacientes que habían recibido algún protocolo de estimulación ovárica con rLH con inicio en día 5 y día 8 del ciclo de estimulación ovárica entre los meses de abril a agosto de 2010, que tuvieron expediente clínico completo. Se integraron dos grupos de 22 pacientes cada uno.

Grupo I o esquema de estimulación mínima “A”: estimulación con hormona luteinizante recombinante con inicio en día 5 del ciclo de estimulación ovárica. La estimulación se inicia el día 3 del ciclo menstrual con la administración de letrozole 5 mg VO cada 24 h durante cinco días, al octavo día del ciclo se inicia la aplicación de rFSH (FSH recombinante) a dosis de 150 UI SC cada 24 h y de rLH (LH recombinante) 75 UI SC, ambos medicamentos hasta el día del disparo, el antagonista de GnRH cetorelix se inicia cuando el folículo dominante mide 14 mm y se aplica hasta el día del disparo que se realizó con rHCG (HCG recombinante) a dosis de 500 mcg SC cuando el o los folículos midan 18 mm de diámetro. Se usa ultrasonido endovaginal el segundo día del ciclo y diario a partir del día 8 del ciclo. Figura 1

Grupo II (control) o esquema de estimulación mínima “B”: estimulación con hormona luteinizante recombinante con inicio el día 8 del ciclo de estimulación ovárica. La estimulación se inicia el día 3 del ciclo menstrual con la administración de 5 mg de letrozole por vía oral cada 24 horas durante cinco días, al quinto día del ciclo se inicia la aplicación de rFSH a dosis de 150 UI SC cada 24 h y de 75 UI SC de rLH, ambos medicamentos hasta el día del disparo. El antagonista de GnRH cetorelix se inicia

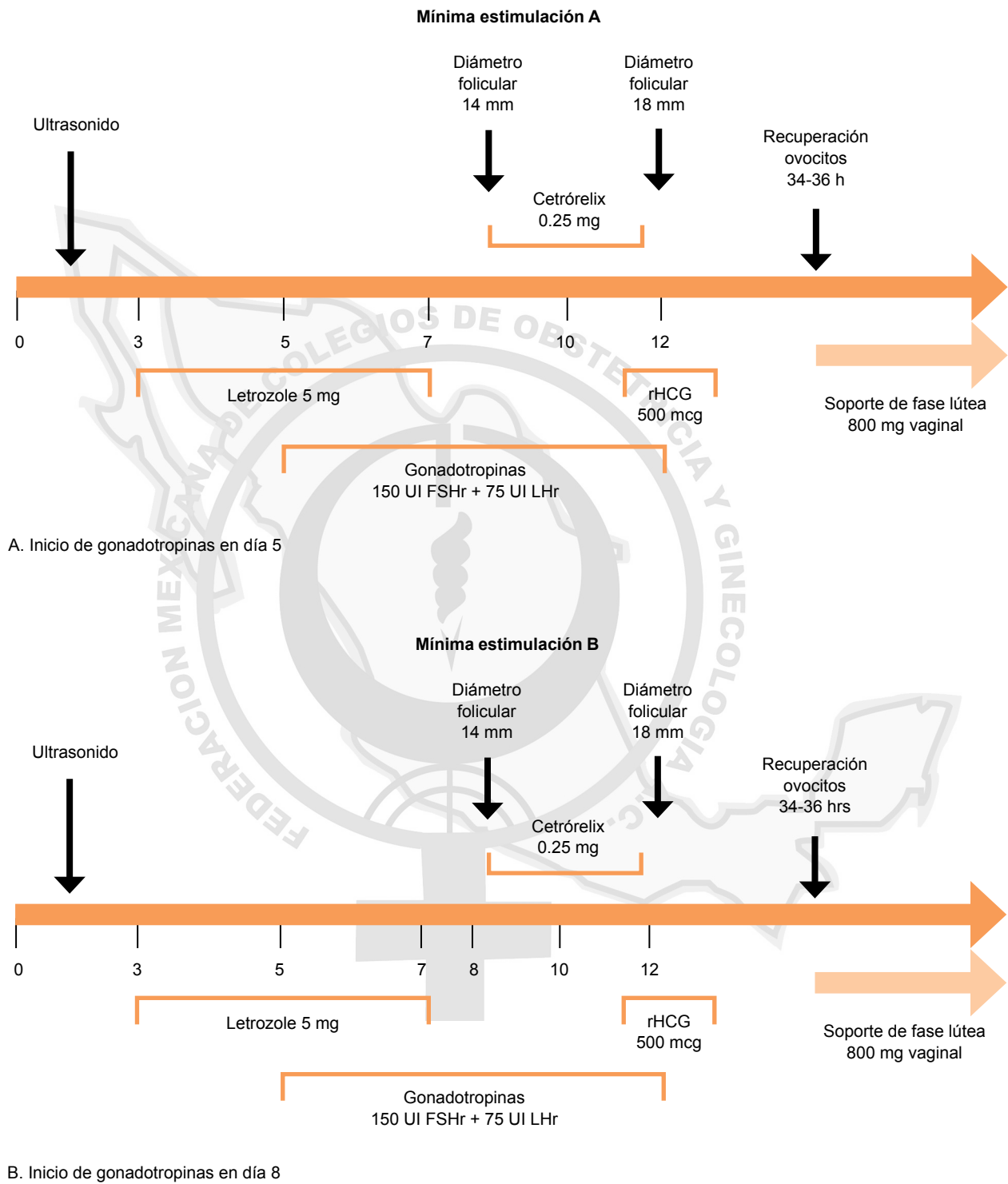
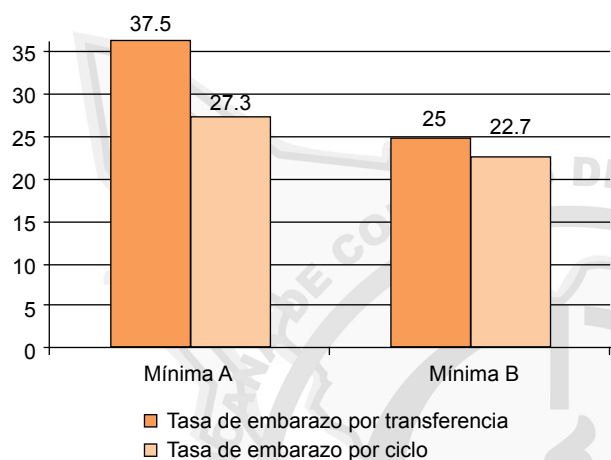


Figura 1. Tasa de embarazo por ciclo, tasa de embarazo por paciente transferida. Reportada en porcentaje.

cuando el folículo dominante mide 14 mm y se aplica hasta el día del disparo que se realizó con rHCG a dosis de 500 mcg SC cuando el o los folículos miden 18 mm de diámetro. El segundo día del ciclo y diario se utiliza ultrasonido endovaginal. Figura 2



RR 1.15 IC 95% (.39-3.35) para lograr embarazo, con valor de $P=0.52$

Figura 2. Resultados con el esquema de mínima estimulación.

Criterios de selección

Criterios de inclusión: pacientes idóneas para técnicas de reproducción asistida que hayan recibido estimulación con hormona luteinizante recombinante iniciada en día 5 o día 8 del ciclo de estimulación ovárica controlada.

Criterios de exclusión: pacientes que no hayan completado el ciclo de estimulación ovárica por abandono. Idóneas para recibir técnicas de reproducción asistida (fertilización *in vitro* o inyección intracitoplásmica de espermatozoides) y que hayan recibido estimulación con hormona luteinizante recombinante iniciada en día diferente al día 5 u 8 del ciclo de estimulación ovárica controlada.

Criterios de eliminación: pacientes con expedientes clínicos incompletos.

La distribución de los datos se evaluó antes del análisis estadístico, con la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. Las medidas de tendencia central y de dispersión se exponen en media y desviación estándar o mediana y mínimos y máximo, según el tipo de distribución de variables cuantitativas (distribución normal y anormal, respectivamente). Se realizó prueba de T Student para

grupos independientes, con variables cuantitativas y distribución normal o U de Mann-Whitney si la distribución fue anormal. Para variables cualitativas se utilizó χ^2 ó exacta de Fisher si en una celda el esperado fuese menor a 5. Se consideró con significación estadística un valor de $p \leq .05$.

RESULTADOS

Se ingresaron 22 pacientes a cada grupo de estimulación. Por el tamaño de la muestra no se encontró p con significación estadística en las variables de: edad del hombre, edad de la mujer, número de folículos antrales, y concentraciones basales de hormona folículo estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH) y estradiol (E2). (Cuadro 1)

La respuesta ovárica a la estimulación tuvo diferencias que fueron estadísticamente no significativas. La duración de la estimulación ovárica hasta alcanzar, al menos, un folículo maduro (≥ 18 mm) fue: la mediana del grupo de mínima "A" 11 vs 12 días del grupo de mínima "B", aunque los mínimos y máximos fueron similares (10 y 13 días). En relación con el desarrollo folicular durante la estimulación ovárica, el número de folículos maduros (diámetro medio folicular de ≥ 18 mm) el día que se decidió el disparo, la mediana del grupo de mínima "A" fue mayor que el de mínima "B" (3 vs 2 folículos). Al comparar el resto de los parámetros tampoco hubo diferencia estadísticamente significativa. (Cuadro 2)

La mediana de ovocitos capturados fue similar en ambos grupos; sin embargo, en el grupo de mínima "A" en una paciente con síndrome de ovario poliquístico y 46 folículos antrales, se obtuvieron 12 ovocitos. (Cuadro 3)

El porcentaje de ovocitos maduros (metafase II) capturados fue mayor en estimulación mínima "B" que en la mínima "A". (Cuadro 4)

El número de pacientes con embriones calidad 1+ fue 7, en mínima A y 6 en mínima B. En el grupo de mínima estimulación "A" se realizó transferencia embrionaria en 16 pacientes y en 20 pacientes del grupo de mínima estimulación B. (Cuadros 5 y 6)

La tasa de embarazo por ciclo iniciado fue de 27.3% (6/22) vs 22.7% (5/22). La tasa de embarazo por paciente con transferencia fue de 37.5% (6/16, 3 pacientes se vitrificaron por pobre desarrollo endometrial, 3 no fertilizaron) vs 20% (5/20, en una paciente no se logró la captura ovular y otra no tuvo ovocitos fertilizados).

Cuadro 1. Características al inicio de la estimulación ovárica de ambos grupos

Variable	Mínima "A" n = 22 Mediana (rango)	Mínima "B" n = 22 Mediana (rango)	U Mann-Whitney P
Edad mujer (años)	37.5 (29-43)	38.5 (26-42)	P = .62
Edad hombre (años)	38 (32-53)	40 (34-49)	P = .30
Folículos antrales basales	6.5 (1-46)	6 (1-27)	P = .12
FSH basal (mUI/mL)	8.15 (3.28-20.2)	7.53 (2.4-18.1)	P = .47
E2 basal (pg/mL)	43.34 (19.89-165.9)	51.3 (20-122.8)	P = .614
LH basal (mUI/mL)	3.66 (0.1-29)	3.16 (0.38-11.4)	P = .37

P = Probabilidad

Cuadro 2. Respuesta ovárica de ambos grupos a la estimulación

Variable	Mínima "A" n = 22 Mediana (rango)	Mínima "B" n = 22 Mediana (rango)	U Mann-Whitney P
Días	11 (10-13)	12 (10-13)	P = .20
Folículos maduros al disparo ≥ 18 mm	3 (1-12)	2 (1-5)	P = .03
Grosor endometrial (mm)	9 (5-13)	9 (6-11)	P = .26
LH disparo (mUI/mL)	1.89 (0 .34-4.28)	2.43 (0.58-46.5)	P = .12
E2 disparo (pg/mL)	712.6 (330.01-567.1)	504 (120-1528.88)	P = .49
P4 disparo (ng/dL)	.7 (0.12-1.6)	1.04 (0.29-2.21)	P = .28

P = Probabilidad

Cuadro 3. Captura ovular

Variable	Mínima "A" n = 15 Mediana (rango)	Mínima "B" n = 15 Mediana (rango)	U Mann-Whitney P
Ovocitos capturados por paciente	3 (1-12)	2 (0-6)	P = .08

P = Probabilidad

Cuadro 4. Características de los ovocitos capturados

Variable	Mínima "A" n = 15 Número (%)	Mínima "B" n = 14 Número (%) P = .28	χ^2 exacta de Fisher P
Ovocitos capturados	65	38	P = .01
Ovocitos metafase II	37 (57)	24 (63)	P = .47
Ovocitos metafase I	25 (38)	14 (37)	P = .27
Ovocitos vesícula germinal	3 (5)	0	P = .34

DISCUSIÓN

Aquí se exponen los resultados de dos tipos de estimulación que ya se describieron en el apartado correspondiente. No

hubo diferencia estadísticamente significativa al comparar los factores pronóstico: edad ($p = .62$), folículos antrales ($p = .12$), estradiol basal ($p = .61$). En cada grupo tres pacientes tuvieron concentraciones de estradiol mayores

Cuadro 5. Embriones obtenidos calidad 1+ (buena calidad)

Variable	Mínima "A" n = 22 n (%)*	Mínima "B" n = 22 n (%)*	χ^2 exacta de Fisher P
Pacientes embriones 1+	7 (31.8)	6 (27.3)	P = .22

Cuadro 6. Embriones transferidos

Variable	Mínima "A" n = 22 n (%)	Mínima "B" n = 22 n (%)	χ^2 exacta de Fisher P
Si se realizó transferencia embrionaria	16 (72.3)	20 (91)	P = .49

P = Probabilidad

a 85 ng/dL. Otro factor de mal pronóstico es la elevación basal de ≥ 10 mUI/mL en ambos grupos. Cuatro de las 22 pacientes tuvieron concentraciones elevadas. Durante los ciclos de estimulación, la complementación con rLH se administró de acuerdo con las concentraciones de LH sérica menores de 1.5 mUI/mL. En ambos grupos sólo una paciente en cada grupo tuvo concentraciones abajo de este corte. La respuesta folicular con base en estas últimas tres características (estradiol, LH y FSH) se esperó semejante.

En el grupo de mínima "A" la cantidad de folículos maduros al día del disparo fue de 1 a 12 y en mínima B fue más estrecha: de 1 a 5 folículos. En el estudio de Popovic-Todorovic y su grupo (2003) se usaron 150 UI SC de FSH y hubo una cantidad de folículos maduros el día del disparo de entre 2 y 41 folículos.

El pico prematuro de LH es de ≥ 10 mUI/mL y el pico prematuro de progesterona ≥ 1.0 ng/mL (Engel y su grupo, 2002, Olivennens y sus colaboradores, 2000). Estos picos prematuros se relacionan con luteinización prematura que afecta la tasa de implantación. En el grupo de mínima "A" ninguna paciente tuvo pico prematuro de LH vs 2/22 pacientes (9%) del grupo de mínima "B". El pico prematuro de progesterona en el grupo de mínima "A" fue en 5/22 pacientes (22.7%) vs 10/22 pacientes (45.5%) del grupo de mínima "B".

Es importante corroborar el comportamiento del desarrollo endometrial porque en tres pacientes del grupo de mínima A se canceló la transferencia por desarrollo endometrial menor a 7 mm de grosor. En el grupo de mínima "B" no se canceló por desarrollo endometrial inadecuado. Hubo mayor captura ovular.

La mediana de ovocitos capturados fue: para mínima "A" de 3 y para el grupo de mínima "B" 2 con límites de 1-12 y de 0-6, respectivamente. En cuanto al número de ovocitos en metafase II capturados: grupo mínima "A" 37/65 (57%) vs 24/38 (63%) en el grupo de mínima "B" una probable explicación es que es más fácil la medición exacta de pocos folículos, como se observa en la estimulación mínima "B".

En el protocolo de mínima estimulación "A" se expuso a los folículos en desarrollo a mayor dosis de gonadotropinas recombinantes que en el grupo de mínima "B" por lo que en respuesta se obtuvo mayor cantidad de ovocitos capturados, con diferencia significativa ($p = .01$); sin embargo, la cantidad de ovocitos metafase II fue similar en ambos grupos; es decir, no hubo diferencia estadísticamente significativa. Otro aspecto importante a evaluar es la calidad embrionaria; los embriones calidad 1+ son de mejor calidad; entre ambos grupos no hubo diferencia en cantidad de pacientes con la capacidad de desarrollar embriones de buena calidad (mínima "A" 7 vs 6 de mínima "B").

La eficacia de los protocolos de estimulación ovárica se midió de acuerdo con la tasa de embarazos por ciclo iniciado y por paciente a la que se le realizó transferencia embrionaria. En el grupo de mínima "A" la tasa de embarazo por ciclo iniciado fue de 27.3% y por transferencia de embriones de 37.5%. En el grupo de mínima "B" la tasa de embarazo por ciclo fue de 22.7% y por paciente a la que se le realizó transferencia de 25%. El protocolo de estimulación mínima "A" tiene una posibilidad de 15% más de lograr un embarazo comparado con el grupo

de mínima "B"; sin embargo, los intervalos de confianza fueron amplios y cruzaron el 1 a ambos lados, por lo que no se logró un valor de p con significación estadística.

Las tasas de embarazo reportadas en ciclos de mínima estimulación varían de 13 a 21% (Hohmann y colaboradores 2003, Heijnen y coautores 20007, Baart y su grupo 2007).

CONCLUSIONES

El inicio temprano de LH y FSH tuvo mejor tasa de embarazo, pero sin diferencia estadística significativa por el tamaño de la muestra. Por lo tanto, los resultados deben tomarse con precaución, por la cantidad de pacientes incluidas en cada grupo. Sin embargo, consideramos que este estudio piloto sirve para el cálculo de la muestra. Para obtener mejor conclusión de eficacia del tipo de estimulación debe realizarse un ensayo clínico controlado, con criterios estrictos de inclusión, exclusión y eliminación.

REFERENCIAS

- Matorras R. Epidemiología de la esterilidad. Actualizaciones de la Sociedad Española de Fertilidad. Sociedad Española de Fertilidad 2000; 7-9.
- Fauser BC, Devroey P, Macklon NS. Multiple birth resulting from ovarian stimulation for subfertility treatment. *Lancet* 2005;365:1807-1816.
- Macklon NS, Stouffer RL, Giudice LC, Fauser BC. The science behind 25 years of ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Endocr Rev* 2006;27:170-207.
- Van Hooff MH, Alberda AT, Huisman GJ, Zeilmaker GH, Leerentveld RA. Doubling the human menopausal gonadotrophin dose in the course of an in-vitro fertilization treatment cycle in low responders: a randomized study. *Hum Reprod* 1993;8:369-373.
- Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. *Hum Reprod Update* 2002;8:559-577.
- Edwards RG, Lobo R, Bouchard P. Time to revolutionize ovarian stimulation. *Hum Reprod* 1996;11:917-919.
- Diedrich K, Ferberbaum F. New approaches to ovarian stimulation. *Hum Reprod* 1998;13(Suppl. 3):1-13.
- Short RV. Steroids in the follicular fluid and the corpus luteum of the mare. A 'two-cell type' theory of ovarian steroid synthesis. *J Endocrinol* 1962;24:59-63.
- Hull M, Corrigan E, Piazzzi A, Loumaye E. Recombinant human luteinizing hormone: an effective new gonadotropin preparation. *Lancet* 1994;344(8918):334-335.
- Ganirelix Dose-Finding Study Group. A double-blind randomized, dose-finding study to assess the efficacy of the gonadotropin-releasing hormone antagonist ganirelix to prevent premature LH surges in women undergoing ovarian stimulation with recombinant FSH. *Human Reproduction* 1998;13:3023-31.
- Levy DP, Navarro JM, Schattman G, Davis OK, Rosenwaks Z. The role of LH in ovarian stimulation. *Human Reproduction* 2000;15:2258-65.
- Mitwally M, Casper R. Use of an aromatase inhibitor for ovulation induction in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2001;75:305-309.
- Al-Fozan H, Al-Khadouri M, Tan SL, Tulandi T. A randomized trial of letrozole versus clomiphene citrate in women undergoing superovulation. *Fertil Steril* 2004;82:1561-1563.
- Biljan M, Tan SL, Tulandi T. Prospective randomized trial comparing letrozole at 2.5 and 5.0 mg on follicular development, endometrial thickness and pregnancy rate in patients undergoing superovulation. *Fertil Steril* 2002;78:S55.
- Mitwally M, Casper R. Aromatase inhibition reduces the gonadotropin dose for ovarian stimulation in unexplained infertility patients. *Hum Reprod* 2003;18:1588-97.
- Mitwally M, Casper R. Aromatase inhibition reduces the dose of gonadotropin required for controlled ovarian stimulation. *J Soc Gynecol Investig* 2004;11:406-15.
- Goswami SK, Das T, Chattopadhyay R, Sawhney V, Kumar J, Chaudhury K, et al. A randomized single-blind controlled trial of letrozole as a low-cost IVF protocol in women with poor ovarian response: a preliminary report. *Hum Reprod* 2004;19:2031-5.
- Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition reduces gonadotrophin dose required for controlled ovarian stimulation in women with unexplained infertility. *Hum Reprod* 2003;18:1588-97.
- Casper RF, Mitwally MF. Review: aromatase inhibitors for ovulation induction. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:760-71.
- Garcia-Velasco JA, Moreno L, Pacheco A, Guillen A, Duque L, Requena A, et al. The aromatase inhibitor letrozole increases the concentration of intraovarian androgens and improves in vitro fertilization outcome in low responder patients: a pilot study. *Fertil Steril* 2005;84:82-7.
- Hohmann F, Macklon N, Fauser B, et al. A randomized comparison of two ovarian stimulation protocols with gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist cotreatment for in vitro fertilization commencing recombinant follicle-stimulation hormone on cycle day 2 or 5 with the standard long GnRH agonist protocol. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:166-173.
- Baart E, Martini E, Eijkemans M, et al. Milder ovarian stimulation for in-vitro fertilization reduces aneuploidy in the human preimplantation embryo: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2007;22:980-988.