



# Estimulación ovárica con gonadotrofinas: comparación entre un protocolo con FSH recombinante más menotropinas y un esquema con FSH más LH recombinantes

Álvaro Santibáñez Morales<sup>1</sup>

Edgar Omar Colín Licea<sup>2</sup>

Esteban Durán Boullosa<sup>2</sup>

Paola Sánchez Serrano<sup>2</sup>

Olga Pashkova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Coordinador médico

<sup>2</sup> Médico Asociado

<sup>3</sup> Jefa del laboratorio de reproducción

Centro de Reproducción PROCREA, México, DF

## RESUMEN

**Antecedentes:** en la actualidad, en reproducción asistida se utilizan diversos esquemas de estimulación ovárica con diferentes resultados clínicos que es interesante comparar.

**Objetivo:** comparar los resultados de ciclos de fertilización in vitro con dos protocolos de estimulación: FHS más LH recombinante, y FSH recombinante más menotropinas.

**Material y método:** estudio observacional y retrospectivo de casos y controles. Se analizaron 38 ciclos, del año 2010 al 2013, en dos grupos (19 en cada grupo). El grupo 1 recibió FSH más LH recombinantes, el grupo 2: FSHr más menotropinas. Las variables estudiadas fueron: días de estimulación, dosis total de gonadotropinas, ovocitos capturados, tasa de fertilización, embriones transferidos, tasa de embarazo y número de embriones vitrificados.

**Resultados:** en el grupo 1 se encontró una cantidad menor de días de estimulación ( $8.5 \pm 1.5$  vs  $9 \pm 1.1$ ) y en el grupo 2 se documentaron mayor dosis total de gonadotropinas ( $1930.2 \pm 346.2$  vs  $2000 \pm 418.8$ ), mayor número de ovocitos capturados ( $8.15 \pm 3.9$  vs  $8.57 \pm 4$ ) con cantidades totales de ovocitos capturados de 163 vs 155; sin significación estadística. Se encontró mayor cantidad de ovocitos fertilizados en el grupo 1 ( $6.15 \pm 2.2$  vs  $5.94 \pm 2.79$ ): 117 vs 113, aunque sin significación estadística. La tasa de embarazo fue de 56.2% en el grupo 1 vs 36.8 en el grupo 2. En el grupo 1 la tasa de fertilización fue: 75.4 vs 69.3%. En el grupo 2 ambas variables tuvieron mejores resultados en el grupo de FSHr más LHR, aunque sin significación estadística.

**Conclusiones:** en el grupo de pacientes que recibieron gonadotropinas recombinantes se alcanzó mejor tasa de embarazo y de fertilización. En técnicas de reproducción asistida las gonadotropinas recombinantes parecen ser superiores a las gonadotropinas urinarias.

**Palabras clave:** estimulación ovárica, infertilidad, LH recombinante, FSH recombinante.

Recibido: 10 de febrero 2014

Aceptado: 3 de abril 2014

## Correspondencia

Dr. Álvaro Santibáñez Morales

Centro de Reproducción PROCREA

alvaro2304 @ hotmail.com

## Este artículo debe citarse como

Santibáñez-Morales A, Colín Licea EO, Durán-Boullosa E, Sánchez-Serrano P, Pashkova O. Estimulación ovárica con gonadotrofinas: comparación entre un protocolo con FSH recombinante más menotropinas y un esquema con FSH más LH recombinantes. Ginecol Obstet Mex 2014;82:307-313.

# Ovarian stimulation with gonadotropins: comparison between recombinant FSH plus Menotropins versus recombinant FSH + LH

## ABSTRACT

**Background:** Nowadays various assisted reproduction ovarian stimulation schemes are used for different clinical outcomes is interesting to compare.

**Objective:** Compare two ovarian stimulation protocols: recombinant FSH + LH versus recombinant FSH + Menotropins.

**Material and methods:** Observational, retrospective study, 38 cycles were analyzed, made from 2010 until 2013, assigned to two groups (n=19 each), group 1 received FSHr + LHR, group 2 received FSHr + menotropins. Study variables were: days of ovarian stimulation, total gonadotropin dose, retrieved oocytes, fertilization rate, pregnancy rate and number of vitrified embryos.

**Results:** Fewer stimulation days ( $8.5 \pm 1.5$  vs  $9 \pm 1.1$ ) were found in group 1 (recombinant gonadotropins). Group 2 (FSHr + Menotropins), had a greater total dose of gonadotropins ( $1930.2 \pm 346.2$  vs  $2000 \pm 418.8$ ) and more retrieved oocytes ( $8.15 \pm 3.9$  vs  $8.57 \pm 4$ ). Group 1 patients had higher pregnancy and fertilization rates (56.2 vs 36.8%, and 75.4 vs 69.3%) respectively, no statistical significance was found.

**Conclusion:** This study found higher pregnancy and fertilization rates in patients treated with recombinant gonadotropins (FSH + LH) for ovarian stimulation.

**Key words:** Ovarian stimulation, infertility, LH recombinant, FSH recombinant

## ANTECEDENTES

El control de la función reproductiva en el humano lo realizan, primordialmente, las hormonas del eje hipotálamo-hipófisis-ovario (HHO), sobre todo la hormona foliculoestimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH); cada una consta de dos subunidades: alfa y beta. La subunidad alfa es común a todas las glicoproteínas (FSH, LH, hormona estimulante del tiroides y gonadotropina coriónica humana HGC),<sup>1</sup> la subunidad beta aporta especificidad química.

La FSH tiene una participación decisiva en la función reproductiva; en las mujeres estimula el crecimiento de un folículo preovulatorio que, por su maduración dependiente de FSH, es capaz de ovular y formar un cuerpo lúteo en respuesta al pico de LH en la mitad del ciclo.<sup>1</sup> Los folículos antrales se vuelven FSH dependientes y se convierten en una cohorte folicular susceptible de estimulación. El destino final de la mayoría de estos folículos será la atresia, excepto por el único folículo dominante que crecerá hasta la maduración final del estado pre-ovulatorio.<sup>2</sup>



Desde la década de 1960 la FSH humana se ha utilizado como agente terapéutico para pacientes con infertilidad. Sus indicaciones principales son la estimulación del desarrollo folicular (para permitir la fertilidad en pacientes con anovulación) y multifolicular en pacientes con ciclos ovulatorios en quienes se realizan técnicas de reproducción asistida: fertilización in vitro.

Existen diversas preparaciones farmacológicas de FSH humana. Inicialmente se utilizaron gonadotrofinas extraídas postmortem de hipófisis humanas, después se extrajeron de la orina de mujeres postmenopáusicas (menotropinas), con cantidades equivalentes de FSH y LH urinarias (75U de FSH y 75 U de LH). En el decenio de 1990 se desarrolló una preparación de FSH urinaria prácticamente carente de actividad LH (menor a 0.7IU) para sustituir a las menotropinas. Hace poco, la tecnología de ADN recombinante permitió producir grandes cantidades de FSH recombinante en líneas celulares de ovario de hámster chino (Gonal-F, Laboratorios Serono, Aubonne, Suiza) que confiere mayor consistencia de dosis de envase a envase y pureza superior.<sup>2</sup>

En la actualidad se dispone de la LH recombinante, mediante tecnología de ingeniería genética (Luveris 75U LHR, Serono).<sup>2</sup> Existen diversos protocolos de estimulación con FSH o LH que utilizan diferentes preparaciones farmacológicas y combinaciones de dosis, todos con el objetivo de alcanzar el desarrollo multifolicular, con agonistas o antagonistas de GnRH en combinación, para evitar la luteinización prematura del ciclo (evitar el pico de LH prematuro). Los agonistas de GnRH inducen una regulación a la baja de receptores de GnRH, los antagonistas bloquean totalmente al receptor de GnRH que hace que desciendan marcadamente las concentraciones de LH y menos de FSH. Está demostrado que la concentración de LH puede interferir con los

resultados de las tasas de reproducción asistida (menor tasa de implantación), un efecto quizás debido a una alteración en el crecimiento y receptividad endometriales.<sup>4</sup>

La teoría de que ambas gonadotropinas (FSH y LH) son necesarias para completar la maduración folicular se remonta 50 años atrás. La importancia de la complementación con LH en ciclos de estimulación ovárica radica en la mejor esteroidogénesis y mayor expresión de receptores de FSH en células de la granulosa (con mayor susceptibilidad a la estimulación por FSH). La complementación con LH es necesaria en pacientes con hipogonadismo hipogonadotrófico; sin embargo, en pacientes con función normal del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, su papel es aún incierto.<sup>5</sup>

El objetivo del estudio es: comparar los resultados de ciclos de estimulación ovárica entre dos protocolos de estimulación que incluyen FSH y LH de fuentes distintas: FSH más LH recombinante *versus* FSH recombinante más menotropinas (que incluye LH urinaria).

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional y retrospectivo de casos y controles. Se revisaron los expedientes de pacientes que recibieron ciclos de estimulación ovárica para FIV-ICSI, del año 2010 a 2013. Se analizaron 38 ciclos que se dividieron en dos grupos: el grupo 1 (n=19) recibió un esquema de estimulación con FSH más LH recombinante (Pergoveris®, Merck; FSHr 150 UI + LHR 75 UI), y el grupo 2 (n=19) recibió: FHSr 150 U (Gonal-F®; Laboratorios Serono, Aubonne, Suiza) más menotropinas (Merapur® 75 U, Ferring, gonadotropina postmenopáusica humana equivalente a 75 U de hormona foliculoestimulante y 75 U de hormona luteinizante), para un total de 225 UI totales de gonadotropinas en ambos grupos.

Los criterios de inclusión de expedientes a revisión fueron: ciclos completos de estimulación ovárica, con esquema de estimulación en los dos protocolos mencionados, que se sometieron a captura ovular, FIV o ICSI de acuerdo con el factor de infertilidad y transferencia de embriones.

A todas las pacientes se les hicieron estudios de infertilidad por factores. Cuando decidieron ingresar al protocolo de ciclo de estimulación ovárica se inhibió el eje HHO con anticonceptivos orales el mes previo al ciclo (etinilestradiol 30 µg-levonorgestrel 150 µg), se tomó perfil hormonal basal (LH, FSH y estradiol) y al corroborar la inhibición del eje hormonal se inició la administración de gonadotrofinas en día 2 del ciclo. Se realizó seguimiento folicular y medición de LH, estradiol y FSH, de manera seriada, cada 3 días, ajustando la dosis diaria de gonadotropinas según los hallazgos, hasta el día de la aplicación de HGC (Ovidrel®, Merck, coriogonadotrofina alfa 250 µg), que se hizo cuando hubo 3 o más folículos de 18 mm. Se utilizó un protocolo con antagonista de GnRH (Cetrotide®, Merck. Cetrorelix 0.25 mg) una dosis diaria, que se inició al encontrar un folículo de 14 mm y hasta el día de disparo con HGC.

La captura ovular se realizó 36 horas después de la aplicación de HGC. La FIV o ICSI se realizaron de acuerdo con el factor de infertilidad y transferencia embrionaria en estadio de embrión en día 3 o blastocisto según la decisión del médico tratante. Se inició el soporte de la fase lútea con progesterona micronizada 200 mg cada 8 horas y prueba de embarazo sérica 12 días después de la transferencia. Enseguida se analizan los resultados.

Las variables estudiadas en ambos grupos fueron: días de estimulación, dosis total de gonadotropinas, ovocitos capturados, tasa de fertilización, embriones transferidos, tasa de embarazo y número de embriones vitrificados. Para el análisis

estadístico de comparación de datos se utilizó la prueba  $\chi^2$  para proporciones, así como prueba U de Mann-Whitney para comparación de muestras independientes.

## RESULTADOS

Los datos demográficos de las pacientes se muestran en los Cuadros 1 y 2. En el grupo 1 la media de edad fue de  $36.9 \pm 3.6$  años, mientras que en el grupo 2 fue de  $35.2 \pm 3.4$  años, sin diferencia significativa entre ambos grupos. En cuanto al IMC, en el grupo 1 fue de  $23.3 \pm 2.1 \text{ kg/m}^2$ , mientras que en el grupo 2 fue de  $23.8 \pm 1.6 \text{ kg/m}^2$ , sin diferencia estadísticamente significativa. Por lo que se refiere a los factores de infertilidad en el grupo 1 se encontró factor masculino en 2 casos (10.5%), factor endocrinoovárico en 7 (36.8%) casos, factor tuboperitoneal en 5 (26.3%), factor

**Cuadro 1.** Características de las pacientes del grupo 1 (FSH + LH recombinantes)

Paciente	Edad	Factor de Infertilidad	Índice de Masa Corporal
1	40	E	21
2	35	E	20
3	41	I	22
4	28	E	21
5	30	I	24
6	33	TP	22
7	42	TP	23
8	39	I	27
9	38	I	24
10	35	E	20
11	36	TP	22
12	35	M, U	25
13	38	M, E	25
14	39	E	27
15	37	TP, U	23
16	40	TP, U	24
17	41	I	26
18	38	I	24
19	37	E	24

Abreviaturas: E: Endocrino-ovárico, TP: Tuboperitoneal, U: Uterino, M: Masculino, I: Idiopático.



**Cuadro 2.** Características de las pacientes del grupo 2 (FSH recombinante + menotropinas)

Paciente	Edad	Factor de Infertilidad	Índice de Masa Corporal
1	38	E	22
2	38	M, E	24
3	35	I	23
4	37	TP, E	27
5	36	I	24
6	37	TP, E	26
7	37	TP	23
8	29	I	22
9	28	M	24
10	36	M	27
11	37	E	23
12	38	TP, E	24
13	34	U	22
14	35	I	24
15	33	TP, E	26
16	32	TP	24
17	40	I	21
18	30	M	23
19	40	TPT	24

Abreviaturas: E: Endocrino-ovárico, TP: Tuboperitoneal, U: Uterino, M: Masculino, I: Idiopático.

no identificado o idiopático en 6 (31.5%), hubo 3 casos (15.7%) con factor uterino identificado.

En el grupo 2 la distribución de factores fue: 7 casos con factor tuboperitoneal (36.8%), 6 casos con factor endocrinoovárico (31.5%), 5 casos con factor no identificado (26.3%), 4 casos con factor masculino (21%) y un caso (5.2%) con factor uterino.

Los resultados de los ciclos de estimulación se encuentran en el Cuadro 3. En el grupo de estimulación con FSH más LH recombinantes se encontró una cantidad menor de días de estimulación ( $8.5 \pm 1.5$  vs.  $9 \pm 1.1$ ), sin significación estadística. En el grupo de FSH recombinante y menotropinas se documentó mayor dosis total de gonadotropinas ( $1930.2 \pm 346.2$  vs  $2000 \pm 418.8$ ) y mayor número de ovocitos capturados

( $8.15 \pm 3.9$  vs  $8.57 \pm 4$ ), con un total de ovocitos capturados de 163 vs 155; sin significación estadística.

En el grupo de FSH más LH recombinantes se encontró mayor cantidad de ovocitos fertilizados ( $6.15 \pm 2.2$  vs  $5.94 \pm 2.79$ ), con un total de ovocitos fertilizados de 117 vs 113, aunque sin significación estadística.

En el grupo 1, de 19 pacientes, se realizó transferencia embrionaria a 16 pacientes porque se cancelaron tres procedimientos debido a la pobre calidad embrionaria. En este grupo se obtuvieron nueve embarazos (tasa de embarazo de 56.2%). En el grupo 2 se realizó transferencia embrionaria a todas las pacientes y se obtuvieron siete embarazos (tasa de 36.8%). La tasa de embarazo fue de 56.2% en el grupo 1 vs 36.8 en el grupo 2; la tasa de fertilización fue de 75.4% en el grupo 1 vs 69.3% en el grupo 2, ambas variables con mejores resultados en el grupo de FSHr más LHR, aunque sin significación estadística.

Se logró realizar vitrificación en 8(42%) de las pacientes del grupo 1, con un total de 27 embriones vitrificados, 17 en día 3 y 10 en etapa de blastocisto. En el grupo 2 se vitrificaron embriones en 12 (63%) de las pacientes, con un total de 40 embriones vitrificados, 4 en etapa de blastocisto y 36 en día 3 de desarrollo.

## DISCUSIÓN

Este estudio se realizó con el propósito de comparar los resultados de los ciclos de estimulación ovárica con FSH + LH en los que la LH proviene de diferentes orígenes: recombinante vs urinaria.

En un metanálisis de Baruffi y su grupo<sup>4</sup> que incluyó cinco estudios con suplementación con LH en estimulación ovárica, se encontró mayor concentración de estradiol el día de disparo ( $p < 0.0001$ ), y mayor número de ovocitos cap-

**Cuadro 3.** Resultados del ciclo de estimulación

	Grupo 1 FSH + LH recombinantes (n=19)	Grupo 2 FHS recombinante + menotropinas (n=19)	Valor p
Edad (años)	36.9 ± 3.6	35.2 ± 3.4	0.11
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	23.3 ± 2.1	23.8 ± 1.6	0.56
Días de estimulación	8.5 ± 1.5	9 ± 1.1	0.26
Dosis total de gonadotropinas (FSH + LH) (UI)	1930.2 ± 346.2	2000 ± 418.8	0.70
Ovocitos capturados	8.15 ± 3.9	8.57 ± 4	0.92
Ovocitos fertilizados	6.15 ± 2.2	5.94 ± 2.79	0.63
Tasa de fertilización	75.4%	69.3%	0.21
Tasa de embarazo	56.2%	36.8%	0.25

Nota: los valores se expresan en promedio ± desviación standard o porcentajes.

turados ( $p = 0.0098$ ), el resto de los resultados no alcanzaron significación estadística. En un estudio con asignación al azar<sup>6</sup> de estimulación ovárica con FSH recombinante con o sin LH recombinante, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las variables del estudio (tasa de embarazo, folículos maduros, folículos capturados, tasa de fertilización). En otro metanálisis realizado por Hill y colaboradores<sup>7</sup> se incluyeron estudios de estimulación con FSH recombinante sola vs FSH más LH recombinantes, en pacientes mayores de 35 años; se reportó mayor tasa de fertilización en el grupo con LH (RM 1.36 IC 95% 1.05-1.78) y mayor tasa de embarazo (RM 1.37 IC 95% 1.03-1.83). Humaidan y sus colaboradores<sup>8</sup> reportan mayor tasa de implantación en pacientes con complementación con LH, sin detrimiento en el resultado de las demás variables, en comparación con las pacientes tratadas con FSH sola. Las pacientes incluidas en este estudio eran mayores de 35 años. En conjunto con estos resultados, nuestro estudio permite inferir una ventaja de la complementación con LH en pacientes mayores de 35 años.

El papel de la LH es aún motivo de controversial en ciclos de estimulación ovárica.<sup>9</sup> Es necesaria para promover secreciones adecuadas de estradiol y permitir la luteinización folicular con

exposición a HGC; es posible sugerir la adición de ésta a todos los protocolos porque es difícil saber con certeza qué pacientes se beneficiarán del tratamiento. En este mismo sentido no hay evidencia de efectos deletéreos de la LH en ciclos de estimulación ovárica.

Las pacientes estudiadas tenían diferentes factores causales de infertilidad (Cuadro 1) que podían alterar la reserva ovárica y las tasas de implantación y embarazo. Se logró la vitrificación de embriones en pacientes de ambos grupos. Las tasas de embarazo son ligeramente menores en ciclos de preparación endometrial con transferencia de embriones vitrificados, en comparación con ciclos de fertilización *in vitro* con embriones en fresco. Esta variable no se analizó porque no formó parte de los objetivos del estudio; todas las transferencias embrionarias se realizaron con embriones en fresco. En este estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables estudiadas; sin embargo, en el grupo de FSH más LH recombinante se observó una tendencia a mayor tasa de embarazo y mayor tasa de fertilización, y menor dosis total de gonadotropinas, menos días de estimulación y mayor número de ovocitos fertilizados. Los resultados son congruentes con lo encontrado en la bibliografía porque está



debidamente documentado que en ciclos de fertilización in vitro las gonadotropinas recombinantes son más eficaces que las urinarias.<sup>9</sup> Como debilidades de nuestro trabajo está su carácter retrospectivo y el número reducido de pacientes en cada grupo.

## CONCLUSIONES

Existen múltiples protocolos de estimulación con gonadotropinas exógenas; sin embargo, no hay evidencia concluyente que apoye más a uno que a otro.<sup>10</sup> Los resultados de este estudio reportan mayores tasas de embarazo y fertilización en el grupo de pacientes que recibieron gonadotropinas recombinantes. El papel de la LH como suplemento en los protocolos de estimulación ovárica podría reservarse a las pacientes mayores de 35 años, en protocolo largo de estimulación con agonistas de GnRH, y las que están en protocolos con antagonistas de GnRH para evitar caídas en las cifras de estradiol. Se necesitan estudios prospectivos y con mayor muestra que puedan determinar el papel de la LH en tratamientos de reproducción asistida.

## REFERENCIAS

1. Vegetti W, Alagna F. FSH and folliculogenesis: from physiology to ovarian stimulation. *Reproductive Biomedicine Online* 2006;12:684-694
2. Le Cotonne JY, Porchet HC, Beltrami V, Khan A, Toon S, Rowland M. Clinical pharmacology of recombinant follicle-stimulating hormone (FSH). I. Comparative pharmacokinetics with urinary human FSH. *Fertility and Sterility* 1998;69:16S-23S.
3. Levi-Setti P, Cavagna M, Bullti C. Recombinant gonadotrophins associated with GnRH antagonist (cetrorelix) in ovarian stimulation for ICSI: Comparison of r-FSH alone and in combination with r-LH. *European Journal of Obstetrics and Gynaecology and Reproductive Biology* 2006;126:212-216.
4. Baruffi R, Petersen CG, Felipe V, Martins AMC, Cornicelli J, Cavagna M, et al. Recombinant LH supplementation to recombinant FSH during induced ovarian stimulation in the GnRH-antagonist protocol: a meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online* 2006;14:14-25.
5. Pacchiarotti A, Sbracia M, Frega A, Selman H, Rinaldi L, Pacchiarotti A. Urinary hMG (Meropur) versus recombinant FSH plus recombinant LH (Pergoveris) in IVF: a multicenter, prospective, randomized controlled trial. *Fertility and Sterility* 2010; 96: 2467-2469.
6. Marrs R, Maeldrum D, Muasher S, Schoolcraft W, Werlin L, Kelly E. Randomized trial to compare the effect of recombinant human FSH (follitropin alfa) with or without recombinant human LH in women undergoing assisted reproduction treatment. *Reproductive Biomedicine Online* 2003;8:175-182.
7. Hill M, Levens E, Levy G, Ryan M, Csokmay J, DeCherney A, Whitcomb W. The use of recombinant luteinizing hormone in patients undergoing assisted reproductive techniques with advanced reproductive age: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility* 2012;97:1108-1114.
8. Humaidan P, Bungum M, Bungum L, Andersen CY. Effects of recombinant LH supplementation in women undergoing assisted reproduction with GnRH agonist down-regulation and stimulation with recombinant FSH: an opening study. *Reproductive Biomedicine Online* 2004;8:635-643.
9. Levi-Setti P, Cavagna M, Baggiani A, Zannoni E, Colombo G, Liprandi V. FSH and LH together in ovarian stimulation. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 2004;115S:S34-S39.
10. Nargund G, Fauser BCJM, Macklon NS, Ombelet W, Nygren K, Frydman R. The ISSSMAAR proposal on terminology for ovarian stimulation for IVF. *Human Reproduction* 2007;22:2801-2804.