



Administración de hormona luteinizante recombinante (LHr) como protocolo de estimulación ovárica controlada en FIV-ICSI

Martínez-Robles IM,¹ González-Ortega C,¹ Saavedra-Campos P,¹ Chavarría-Noriega R,¹ Pérez-Peña E,² Gutiérrez-Gutiérrez AM¹

Resumen

OBJETIVO: determinar el efecto de LH recombinante en el protocolo de estimulación convencional con FSH recombinante en pacientes mayores de 35 años de edad a quienes se realizan procedimientos de FIV-ICSI.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio de casos y controles, retrospectivo, comparativo y observacional efectuado en el Instituto Vida (León, Guanajuato), de septiembre de 2012 a marzo de 2014. Criterio de inclusión: pacientes mayores de 35 años de edad para FIV/ICSI. El grupo de casos recibió 300 UI de FSHr y 150 UI de LHr, y el grupo control sólo 300 UI de FSHr.

RESULTADOS: se registraron 120 pacientes (52 en el grupo de estudio y 68 en el grupo control). Se observó similar número de óvulos maduros y mejor tasa de fertilización (84.6%) en el grupo de FSHr-LHr, con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.01$). Las tasas de embarazo (53.8 vs 35.3%; $p < 0.02$), implantación (26.5 vs 16.3%; $p < 0.02$) y recién nacido vivo (40.4 vs 22.1%; $p < 0.03$) también fueron más altas en el grupo de estudio.

CONCLUSIÓN: la administración de LHr como protocolo de estimulación ovárica controlada con FSHr es eficaz en mujeres mayores de 35 años de edad sometidas a FIV-ICSI, pues aumenta significativamente las tasas de embarazo, implantación y recién nacido vivo.

PALABRAS CLAVE: estimulación ovárica controlada, gonadotropinas, hormona luteinizante, fertilización in vitro, edad avanzada.

Ginecol Obstet Mex. 2016 October;84(10):630-638.

Use of recombinant luteinizing hormone (rLH) in controlled ovarian hyperstimulation for IVF or ICSI.

Martínez-Robles IM,¹ González-Ortega C,¹ Saavedra-Campos P,¹ Chavarría-Noriega R,¹ Pérez-Peña E,² Gutiérrez-Gutiérrez AM¹

Abstract

OBJECTIVE: Determine the effects of LHr in a conventional protocol with FSHr in patients >35 years of age for IVF/ICSI.

¹Instituto de Ciencias en Reproducción Humana VIDA. León, Guanajuato.

²Instituto de Ciencias en Reproducción Humana VIDA. Guadalajara, Jalisco.

Recibido: agosto 2016

Aceptado: agosto 2016

Correspondencia

Dra. Isabela Martínez Robles

dra.mtz.isa@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Martínez-Robles IM, González-Ortega C, Saavedra-Campos P, Chavarría-Noriega R, Pérez-Peña E, Gutiérrez-Gutiérrez AM. Administración de hormona luteinizante recombinante (LHr) como protocolo de estimulación ovárica controlada en FIV-ICSI. Ginecol Obstet Mex. 2016 oct;84(10):630-638.



MATERIAL AND METHODS: Retrospective, comparative and observational study of cases and control, it was performed at Instituto Vida, Leon, Guanajuato from September 2012 to March 2014 in patients >35 years of age. 120 patients were included in their first cycle of IVF/ICSI; 52 patients received 300 UI of FSHr / 150 UI of LHr (study group) and 68 patients received 300 UI of FSHr (control group).

RESULTS: With similar number of mature oocytes, fertilization rate was higher (84.6%) in FSHr/LHr group compared to FSHr group (78.5%) with statistically significant differences ($p < 0.01$). Better pregnancy rate (53.8 vs 35.2%; $p < 0.02$) was also found in the study group, as well as implantation (26.5% vs 16.3%; $p < 0.02$) and birth rate (40.4% vs 22.1%; $p < 0.03$).

CONCLUSION: According to our results, we consider that it's appropriate to use LHr during COH protocols with FSHr in women over 35 years old who will undergo IVF/ICSI due to the increase of pregnancy, implantation and live birth rates.

KEY WORDS: Controlled ovarian stimulation; Gonadotropin; Luteinizing hormone; In vitro fertilization; Advance age

¹Instituto de Ciencias en Reproducción Humana VIDA. León, Guanajuato.

²Instituto de Ciencias en Reproducción Humana VIDA. Guadalajara, Jalisco.

Correspondence

Dra. Isabela Martínez Robles
dra.mtz.isa@gmail.com

ANTECEDENTES

La administración de LH exógena, durante la estimulación ovárica controlada para tratamiento de fertilización in vitro, ha sido un punto de debate desde el advenimiento de las gonadotropinas a las técnicas de reproducción asistida. Está comprobada la necesidad fisiológica de la LH para el adecuado desarrollo folicular,¹ esteroidogénesis y fase periovulatoria (inducción a la ovulación, reanudación de la meiosis, luteinización temprana, producción de progesterona);^{2,3} sin embargo, no existe suficiente evidencia que compruebe la eficacia de indicar LH recombinante en procesos de estimulación ovárica controlada, en pacientes sin hipogonadismo hipogonadotrófico.

Algunos factores que justifican la prescripción de LH exógena en ciclos de estimulación ovárica controlada para fertilización in vitro se asocian con los propios mecanismos de acción de los análogos de GnRH durante el ciclo, polimorfismos en el receptor de LH y mejores

resultados reproductivos en pacientes de edad avanzada.⁴

La prescripción de análogos de GnRH en ciclos de estimulación ovárica controlada disminuye, temporalmente y en algunas ocasiones, la concentración sérica de LH. Se ha demostrado que la disminución mayor de 50% de LH en la fase folicular temprana a media resulta en una menor tasa de embarazo.⁵ La madurez endometrial se altera en mujeres con baja concentración endógena de LH (< 1.2 IU/L), lo que indica una acción directa de ésta en los receptores endometriales, necesarios para el soporte de crecimiento endometrial y receptividad en el periodo de implantación; sin embargo, algunos autores difieren con este hallazgo, pues sugieren que menos de 1% de los receptores activos son necesarios para estimular sus funciones y esas concentraciones bajas han demostrado mantenerse aún después de la aplicación de análogos de GnRH.⁶ Existe un polimorfismo de LH (v-bLh) que varía de 0 a 52% según el grupo étnico estudiado, en quienes

la actividad de LH se encuentra disminuida. Este polimorfismo se ha reportado frecuentemente en mujeres con requerimientos elevados de FSHr para la estimulación ovárica y con menos recuperación de ovocitos.⁷ En la población mexicana se desconoce su incidencia, pero a futuro puede existir la posibilidad de indicar LHR a las pacientes portadoras.

Según la experiencia acumulada en distintos estudios, la administración de LH no provoca ningún beneficio en mujeres jóvenes, con concentraciones normales de gonadotropinas;⁸⁻¹¹ sin embargo, en las pacientes de edad avanzada se ha reportado su eficacia.^{12,13} La potencial ventaja de administrar LH a pacientes de edad avanzada puede explicarse por dos mecanismos diferentes: 1) cambios endocrinos por envejecimiento del ovario e incremento de las concentraciones de FSH en la fase folicular temprana, que no son acompañados por incremento de LH,¹⁴ sino por disminución de los valores basales de andrógenos;^{15,16} 2) capacidad folicular para inducir la síntesis de androstenediona después de administrar FSH exógena, que se encuentra alterada de forma significativa en pacientes mayores, comparada con jóvenes en edad reproductiva.¹⁷

La dosis dependiente de LH folicular incrementa la producción de andrógenos para su posterior aromatización a estrógenos. Este efecto puede restaurar el ambiente folicular de las pacientes de edad avanzada, con la finalidad de mejorar la calidad ovocitaria y embrionaria, además de incrementar la tasa de implantación.¹⁸

Las pacientes de edad avanzada, quienes se someten a programas de reproducción asistida de alta complejidad, representan 57.2% de todos los casos de infertilidad en algunos centros.¹⁹ Cuando éstas no ingresan a programas de donación de óvulos, los porcentajes de gestación disminuyen a medida que aumenta la edad, marcando la necesidad de buscar alternativas

para mejorar sus resultados de estimulación ovárica controlada.

Entre las diversas opciones de administración de LH exógena se encuentran: hormona menopáusica humana (hMG), hormona menopáusica humana ultrapurificada (hMG-HP), hormona luteinizante recombinante o fármacos que simulan su efecto con gonadotropina coriónica recombinante (hGCr). Aunque existen estudios que comparan las diversas alternativas en estimulación ovárica controlada, los resultados han sido poco concluyentes. Sin embargo, hay una tendencia en favor de la prescripción con LH recombinante, que además de ser un producto recombinante, evita la variación de lote a lote e impide impurezas que pueden contener los productos urinarios.^{20,21}

El objetivo de este estudio es determinar el efecto de LH recombinante en el protocolo de estimulación convencional con FSH recombinante en pacientes mayores de 35 años de edad a quienes se realizan procedimientos de FIV-ICSI.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio de casos y controles, retrospectivo, comparativo y observacional efectuado en el Instituto de Ciencias en Reproducción Humana (Vida) de León Guanajuato, de septiembre de 2012 a marzo de 2014.

En septiembre de 2012 inició la administración de FSHr y LHR (2:1) en el Instituto. Previamente, los protocolos de estimulación para pacientes mayores de 35 años de edad consistían solamente en FSHr. Durante el tiempo de estudio se conformaron 2 grupos, asignados a dos protocolos de la siguiente manera: las pacientes del grupo de estudio recibieron FSHr-LHR y la del grupo control sólo FSHr.

Se valoró la duración de la estimulación, ovocitos totales recuperados y ovocitos maduros



(metafase II), tasas de embarazo, implantación, aborto y recién nacido vivo.

Se incluyeron pacientes mayores de 35 años de edad, en su primer ciclo de FIV-ICSI, en quienes la estimulación ovárica fue únicamente con FSHr-LHr (300 UI-150 UI) o, bien, solo con FSHr (300 UI) desde el inicio del ciclo de estimulación. A todas se les realizó histeroscopia diagnóstica previa, con tratamiento de las alteraciones menores identificadas en algunos casos.

Protocolo de estimulación

A todas las pacientes se les verificó el reposo ovárico por medio de ultrasonido vaginal y concentraciones séricas de estradiol (< 50 pg/mL) el día 2 de ciclo, ya fuese espontáneo o inducido. La estimulación ovárica controlada inició con la aplicación diaria de 300 UI de FSHr y 150 UI de LHr (Pergoveris[®], Merck-Serono) o solamente con 300 UI de FSHr (Gonal-f[®], Merck-Serono). Se realizó seguimiento folicular por ultrasonido vaginal el día 5 de estimulación y se inició el protocolo con antagonistas de GnRH, específicamente con Cetrotide[®] (Merck-Serono) a dosis de 0.25 mg/día por vía subcutánea, hasta que dos folículos alcanzaran 14 mm de diámetro (protocolo flexible). Se continuó la vigilancia del desarrollo folicular con ultrasonido vaginal. Se indicó hGCr (Ovidrel[®], Merck-Serono) para maduración folicular, mínimo hasta que dos folículos se encontraran de 18 mm. Se realizó punción transvaginal guiada con ultrasonido para captura ovular 36 a 38 horas después de la administración de hGCr.²²

Inseminación y cultivo embrionario

La preparación del semen, identificación y cultivo de ovocitos y embriones se realizó mediante protocolos preestablecidos para fertilización *in vitro* e ICSI. Después de la captura de ovocitos, se lavaron en HTF con Hepes

(LifeGlobal), se cultivaron en microgotas con 20 μ L de Global for Fertilization (LifeGlobal) suplementado al 5% HSA (LifeGlobal) y se cubrieron con parafina líquida; posteriormente fueron microinyectados según nuestra técnica publicada anteriormente.^{23,24} Todos los ciclos de tratamiento se efectuaron exclusivamente con ICSI para valorar la maduración de los óvulos el día de la aspiración. Los ovocitos inyectados se evaluaron después de 17-20 h para observar la formación de pronúcleos y confirmar la adecuada fertilización. Los cigotos resultantes fueron cultivados en microgotas, con 20 μ L de Global (LifeGlobal) suplementado con HSA (LifeGlobal) al 5%, en ambiente de 6% de CO₂. Se evaluó la morfología embrionaria, establecida por el número y regularidad de los blastómeros, grado de fragmentación y coexistencia de mono o multinucleación.

Transferencia embrionaria

La transferencia embrionaria se realizó en fresco el día 3; los embriones clasificados de mejor calidad fueron seleccionados para su transferencia, de acuerdo con el número y regularidad de los blastómeros y la cantidad de fragmentos extracelulares. La técnica se efectuó con guía ultrasonográfica, con un catéter de Frydman ultrasoft[®] (Laboratoire CCD, France). Las pacientes permanecieron en reposo durante 1 hora después de la transferencia embrionaria.

Soporte lúteo

El tratamiento de soporte de fase lútea consistió en la administración de 50 mg/día de progesterona por vía intramuscular, desde el día 1, durante 8-10 semanas, a menos que la fracción beta hGC resultara negativa. La determinación de la fracción beta hGC se realizó 14 días después de la transferencia embrionaria. El embarazo clínico se definió como la presencia de latido cardíaco fetal por ultrasonido entre las 6-7 semanas.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS versión 14.0, Chicago IL, USA). Para evaluar las diferencias entre grupos se utilizó la prueba t de Student y para comparar las tasas de embarazo, implantación y aborto se requirió la prueba de χ^2 . Se consideró con significación estadística el valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se evaluaron 120 pacientes mayores de 35 años de edad en su primer ciclo de FIV-ICSI. En el grupo de casos se registraron 52 pacientes (inicio de estimulación ovárica controlada con 300 UI de FSHr y 150 UI de LHr) y en el control 68 (estimulación ovárica exclusivamente con 300 UI de FSHr).

Los grupos fueron similares en edad, tiempo y diagnóstico de infertilidad (Cuadro 1). Debido a este equilibrio, las comparaciones fueron válidas al introducir las variables de estudio.

Cuadro 1. Características generales de las pacientes con protocolo de estimulación ovárica controlada con FSHr-LHr o FSHr en monoterapia.

	FSHr-LHr n=52	FSHr n=68
Edad	38.4 ± 2.5	37.6 ± 2.2
Tiempo de infertilidad (años)	5.2 ± 2.7	4.8 ± 2.6
Motivo de FIV		
Factor tubo-peritoneal (%)	6/52 (11.5)	12/68 (17.6)
Factor masculino (%)	13/52 (25)	17/68 (25)
Endometriosis (%)	10/52 (19.2)	8/68 (11.7)
Baja reserva (%)	17/52 (32.6)	19/68 (27.9)
Inexplicable (%)	4/52 (7.6)	8/68 (11.7)
Otros (%)	2/52 (3.8)	4/68 (5.8)
Infertilidad primaria	37/52 (71.1)	52/68 (76.5)
Infertilidad secundaria	15/52 (28.8)	16/68 (23.5)
Número de ciclos previos	0	0

Datos expresados como media ± DS; $p < 0.05$ estadísticamente significativa.

FSHr: hormona folículo estimulante recombinante, LHr: hormona luteinizante recombinante.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los días de estimulación ovárica (8.3 vs 7.9). Se identificó mayor número de ovocitos totales recuperados en las pacientes que recibieron solo FSHr (11.1 ± 4.3 vs 9.3 ± 5.2; $p < 0.05$); sin embargo, cuando se comparó con el número de ovocitos maduros, se obtuvieron resultados similares en ambos grupos. Se observó una tasa de fecundación de 84.6 vs 78.4% en el grupo de estudio y control, respectivamente, con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.01$) (Cuadro 2).

En relación con el número de embriones transferidos, se obtuvo una tasa de embarazo en el grupo de casos de 53.8% versus el grupo control de 35.3%; esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0.02$). De igual forma se obtuvieron mejores tasas de implantación (26.5 vs 16%; $p < 0.02$) y recién nacido vivo (40.4 vs 22.1%; $p < 0.03$) en el grupo que recibió FSHr y LHr. La tasa de aborto fue de 25% en el grupo de estudio y de 37.5% en el grupo control, sin diferencias estadísticamente significativas, al igual que en la tasa de embarazo múltiple (Cuadro 2).

DISCUSIÓN

Se evaluó el efecto de la hormona luteinizante en el protocolo convencional de estimulación ovárica controlada para ciclos de FIV-ICSI en pacientes mayores de 35 años, como una estrategia eficaz para mejorar los resultados reproductivos.

Decidimos implementar este protocolo con LHr, sólo en pacientes mayores de 35 años de edad, porque algunos reportes sugieren que no es efectiva en mujeres jóvenes. Bosch y sus colaboradores²⁵ encontraron que las pacientes menores de 35 años de edad no mostraron ninguna diferencia con la administración de LHr en el protocolo de estimulación ovárica controlada, con una tasa de implantación de 27 vs 28.6% y de embarazo de 37.4 vs 37.4%,

**Cuadro 2.** Resultados clínicos del protocolo de estimulación ovárica controlada.

	FSHr-LHr n=52	FSHr n=68	p
Días de estimulación	8.3 ± 1.4	7.9 ± 1.2	ns
Ovocitos	9.3 ± 5.2	11.1 ± 4.1	p<0.05
Ovocitos MII	7.3 ± 3.7	8.8 ± 4.1	ns
Tasa de fecundación (%)	380/449 (84.6)	473/603(78.4)	p<0.01
Embriones transferidos	2.7 ± 1.2	2.5 ± 0.9	ns
Tasa de gestación (%)	28/52 (53.8)	24/68 (35.2)	p<0.02
Tasa de implantación (%)	38/143 (26.5)	28/170 (16.3)	p<0.02
Tasa de recién nacidos vivos (%)	21/52(40.4)	15/68(22.0)	p<0.03
Tasa de aborto (%)	7/28 (25.0)	9/24(37.5)	ns
Tasa de embarazo múltiple (%)	10/28 (35.7)	4/24 (16.6)	ns

Datos expresados como media ± DS; p<0.05 estadísticamente significativa. FSHr: hormona folículo estimulante recombinante, LHr: hormona luteinizante recombinante.

en pacientes que recibieron FSHr-LHr vs FSHr, respectivamente. En las pacientes mayores de 35 años se observó un aumento significativo en la tasa de gestación (33.5 vs 25.3%) e implantación (26.7 vs 18.6%). Un metanálisis efectuado en 2007 tampoco mostró mejoría en pacientes con concentraciones normales de gonadotrofinas.²⁶ Contrario a esto, otro metanálisis reciente publicó aumento en la tasa de gestación en todas las pacientes que recibieron LH, independientemente de la edad, lo que representa el beneficio más evidente en mujeres con deficiente reacción al medicamento.³⁵

En relación con los días de estimulación ovárica, no encontramos diferencias entre el protocolo de FSHr-LHr (8.3±1.4) y FSHr (7.9±1.2). Otros autores obtuvieron similares resultados con esta variable.²⁶⁻²⁸ Al analizar la cantidad total de óvulos obtenidos se observaron mejores resultados en pacientes a quienes se aplicó FSHr (11.1±4.1), comparada con FSHr-LHr (9.3±5.2) (p<0.05); sin embargo, la cantidad de ovocitos maduros fue igual con ambos protocolos, con 8.4±3.7 para el grupo de FSHr y 7.2±3.9 para el de FSHr-LHr. La mayor parte de los estudios han reportado similar

número de ovocitos recuperados,^{28,29} principalmente el estudio de Bosch y sus colaboradores,²⁵ donde las pacientes de edad avanzada que recibieron FSHr-LHr tuvieron menor cantidad de ovocitos totales, pero al igual que en nuestro estudio, sin diferencias en ovocitos maduros. Está demostrado que la LH puede inducir atresia en algunos folículos (principalmente los de menor tamaño) y mantener intactos aquellos de mejor calidad, incluso se han aplicado dosis elevadas (600 UI/día) para modular el número de óvulos en pacientes con excelente reacción al medicamento.³⁰ La tasa de fertilización aquí obtenida fue mejor en el grupo de FSHr-LHr (84.6%) que en el de FSHr (78.4%) (p<0.01). Esta tendencia de aumentar la tasa de fertilización está descrita en el estudio de Bosch y sus colaboradores,²⁵ quienes reportan 61.2% para el grupo de FSHr versus 68.2% del grupo al que se agregó LHr, también en pacientes mayores de 35 años de edad (p<0.02).

En nuestro estudio encontramos mejor tasa de gestación (53.8%) e implantación (26.5%) con el protocolo de FSHr-LHr versus FSHr (35.9 y 16.3%, respectivamente). Estos resultados son

similares a los encontrados por Matorras y su grupo,²⁸ con mejor tasa de gestación (30.4% vs 18.5) e implantación (18.1 y 11.3%) a favor del protocolo que se adicionó LHR. En 2004, Humaidan y sus colaboradores³¹ obtuvieron mejores resultados en el grupo de LHR de pacientes con buena reserva ovárica, entre 35 y 40 años de edad, en un estudio prospectivo y aleatorizado. Sus tasas de implantación fueron de 36.3 vs 13.3% ($p < 0.05$) en los grupos de FSHr-LHR y FSHr, respectivamente. El estudio de Marrs y sus colaboradores³² reportó aumento en la tasa de embarazo clínico (45 vs 22%; $p < 0.02$), en pacientes a quienes se administró LHR durante el primer ciclo de FIV-ICSI.

Ruvolo y su grupo³³ implementaron el protocolo de FSHr-LHR en pacientes con deficiente reacción a los ciclos de estimulación ovárica y reportaron resultados significativamente mejores en las tasas de gestación e implantación que las del grupo que solo recibió FSHr. Además, en ese estudio evaluaron la tasa de apoptosis de las células del cúmulo de ovocitos procedentes de ambos protocolos de estimulación ovárica controlada y encontraron, con diferencia significativa, menor tasa de apoptosis en las pacientes que recibieron LH. La mejor calidad ovocitaria puede deberse a los mejores resultados reproductivos que se observan en las pacientes que reciben LHR.

Un metanálisis publicado en 2012, que incluyó 7 estudios y 902 ciclos de FIV en pacientes de edad avanzada, a quienes se aplicó FSHr-LHR o FSHr en monoterapia, reportó mejores resultados de gestación (RR 1.37) e implantación (RR 1.36) en las pacientes a quienes se administró LHR,⁴ lo que coincide con nuestros resultados.

En relación con la tasa de embarazos múltiples, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos; sin embargo, se observó una marcada tendencia (35.7 vs 16%) cuando se administró LH, como se describe en

la bibliografía, a consecuencia de una mejor implantación.³⁴

Se ha reportado similar tasa de aborto en pacientes que reciben o no LHR.⁸ Levi-Setti y sus colaboradores¹¹ observaron 14.6% en el grupo que se adicionó LHR y 13.9% en quienes no se aplicó. El estudio aquí realizado tampoco mostró discrepancia entre los grupos: 25 y 37.5%, respectivamente. La tasa de aborto en ambos grupos fue elevada; sin embargo, al considerar la edad de las pacientes (mayores de 35 años) observamos menor tendencia a la pérdida gestacional en el grupo que se aplicó LHR.

CONCLUSIÓN

Con base en los resultados obtenidos, la administración de LHR a los protocolos de estimulación ovárica con FSHr es eficaz en mujeres mayores de 35 años de edad en tratamiento de reproducción asistida para FIV-ICSI, pues aumenta significativamente las tasas de embarazo, implantación y recién nacido vivo.

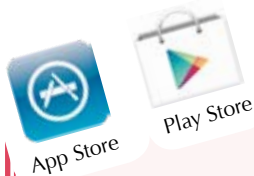
REFERENCIAS

1. Fischer R. Understanding the role of LH: myths and facts. *Reprod Biomed Online* 2007;15:468-477.
2. Sen A, Caiazza F. Oocyte maturation: a story of arrest and release. *Front Biosci (Schol Ed)* 2013;5:451-477.
3. Shoham Z, Schacter M, Loumaye E, Weissman A, MacNamee M, Insler V. The luteinizing hormone surge the final stage in ovulation induction: modern aspects of ovulation triggering. *Fertil Steril* 1995;64:237-251.
4. Hill MJ, Levens ED, Levy G, Ryan ME, et al. The use of recombinant luteinizing hormone in patients undergoing assisted reproductive techniques with advanced reproductive age: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2012;97:1108-1114.
5. Lahoud R, Al-Jefout M, Tyler J. A relative reduction in midfollicular LH concentrations during GnRH agonist IVF/ICSI cycles leads to lower live birth rates. *Hum Reprod* 2010;25:S90.
6. Tesarik J, Hazout A, Mendoza C. Luteinizing hormone affects uterine receptivity independently of ovarian function. *Reprod Biomed Online* 2003;7:59-64.



7. Alviggi C, Clarizia R, Pettersson K, Mollo A, Humaidan P, Strina I, Coppola M, Ranieri A, D'Uva M, De Placido G. Suboptimal response to GnRHa long protocol is associated with a common LH polymorphism. *Reprod Biomed Online* 2009;18:9-14.
8. Cedrin-Durnerin I, Grange-Dujardin D, Laffy A, Parneix I, Massin N, Galey J, et al. Recombinant human LH supplementation during GnRH antagonist administration in IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study. *Hum Reprod* 2004;19:1979-1984.
9. Sauer MV, Thornton MH, Schoolcraft W, Frishman GN. Comparative efficacy and safety of cetrorelix with or without mid-cycle recombinant LH and leuprolide acetate for inhibition of premature LH surges in assisted reproduction. *Reprod Biomed Online* 2004;9:487-493.
10. Griesinger G, Schultze-Mosgau A, Dafopoulos K, Schroeder A, Schroer A, von Otte S. Recombinant luteinizing hormone supplementation to recombinant follicle stimulating hormone induced ovarian hyperstimulation in the GnRH-antagonist multiple-dose protocol. *Hum Reprod* 2005;20:1200-1206.
11. Levi-Setti PE, Cavagna M, Bulletti C. Recombinant gonadotrophins associated with GnRH antagonist (cetrorelix) in ovarian stimulation for ICSI: Comparison of r-FSH alone and in combination with r-LH. *Eur J Obst Gyn Reprod Biol* 2006;126:212-216.
12. Acevedo B. Luteinizing hormone supplementation increases pregnancy rates in gonadotropin-releasing hormone antagonist donor cycles. *Fertil Steril* 2004;82:343-347.
13. De Placido G. Gonadotropin releasing hormone (GnRH) antagonist plus recombinant luteinizing hormone vs. standard GnRH agonist short protocol patients at risk for poor for ovarian response. *Fertil Steril* 2006;85:247-250.
14. 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;81:1038-1045.
15. Zumoff B, Strain GW, Miller LK, Rosner W. Twenty four-hour mean plasma testosterone concentration declines with age in normal premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1429-1430.
16. 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;90:2847-2853.
17. Welt CK, Jimenez Y, Sluss PM, Smith PC, Hall JE. Control of estradiol secretion in reproductive ageing. *Hum Reprod* 2006;21:2189-2193.
18. Bosch E, Pau E, Albert C, Zuzuarregui JL, Remohí J, Pellicer A. Impact of different amounts of LH in controlled ovarian hyperstimulation oocyte donation cycles. *Fertil Steril* 2006;86:S425.
19. European Society of Human Reproduction and Embryology (2010) ART Factsheet. [en línea]. Dirección URL: <www.eshre.eu/ESHRE/English/Guidelines-Legal/ART-factsheet/page.aspx/1061> accessed 08/11/2011.
20. Al-Inany HG, Aboulghar M, Mansour R, Proctor M. Recombinant *versus* urinary human chorionic gonadotrophin for ovulation induction in assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(4):CD003719.
21. Westergaard LW, Bossuyt PMM, van der Veen F, van Wely M. WITHDRAWN: Human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle stimulation hormone for ovarian stimulation in assisted reproductive cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;16(2):CD003973.
22. González OC, Cancino VP, Anaya T FJ, Pérez PE, Gutiérrez G AM. Impacto de la eclosión asistida con láser (técnica en cuartos) en pacientes con pobre pronóstico reproductivo. *Ginecol Obstet Mex* 2015;83:670-679.
23. Gutiérrez G AM, González OC, Cancino VP, Tovar CG, Garza MA, Pérez-Peña E. En: Delgado UJ, Fernández del Castillo C. *Ginecología y Reproducción Humana. Temas seleccionados. Capítulo: Micromanipulación de Gametos. Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia* 2006;46:381-393.
24. González OC, Cancino VP, Pérez TA, Vargas MM, Martínez GS, Pérez Peña E, Gutiérrez G. Inyección intracitoplásmica de espermatozoides morfológicamente seleccionados (IMSI) vs inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI) en pacientes con falla repetida a ICSI. *Ginecol Obstet Mex* 2010;78:652-659.
25. Bosch E, Labarta E, Crespo J, Simón C, Remohí J, Pellicer A. Impact of luteinizing hormone administration on gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles: an age-adjusted analysis. *Fertil Steril* 2011;95:1031-1036.
26. Baruffi R, Mauri AL, Petersen C, Felipe V, Martins A, Cornicelli J, 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.
27. Fabregues F, Creus M, Penarrubia J, Manau D, Vanrell JA, Balasch J. Effects of recombinant human luteinizing hormone supplementation on ovarian stimulation and the implantation rate in down-regulated women of advanced reproductive age. *Fertil Steril* 2006;85:925-931.
28. Matorras R, Prieto B, Exposito A, Mendoza R, Crisol L, Herranz P, et al. Mid-follicular LH supplementation in women 35-39 years undergoing ICSI cycles: a randomized controlled study. *Reprod Biomed Online* 2009;19:879-887.
29. Barrenetxea G, Agirregoikoa JA, Jimeenez MR, de Larruzea AL, Ganzabal T, Carbonero K. Ovarian response and pregnancy outcome in poor responder women: a randomized controlled trial on the effect of luteinizing hormone supplementation on in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2008;89:546-553.

30. Hughes JN, Soussis J, Calderon I, Balasch J, Anderson RA, Romeu A. On behalf of the Recombinant LH Study Group. Does the addition of recombinant LH in WHO group II anovulatory women over-responding to FSH treatment reduce the number of developing follicles? A dose-finding study. *Hum Reprod* 2005;20:629-635.
31. 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. *Reprod Biomed Online* 2004;8:635-643.
32. Marrs R, Meldrum 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. *Reprod Biomed Online* 2004;8:175-182.
33. Ruvolo G, Bosco L, Pane A, Morici G, Cittadini E, Roccheri MC. Lower apoptosis rate in human cumulus cells after administration of recombinant luteinizing hormone to women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization procedures. *Fertil Steril* 2007;87:542-546.
34. Ferraretti AP, Gianaroli L, Magli MC, D'Angelo A, Farfalli V, Montanaro N. Exogenous luteinizing hormone in controlled ovarian hyperstimulation for assisted reproductive techniques. *Fertil and Steril* 2004;82:1521-1526.
35. Philippe Leheret, Efstratios M Kolibianakis, Christos A Venetis, Joan Schertz, Helen Saunders, Pablo Arriagada. Recombinant human follicle-stimulating hormone (r-hFSH) plus recombinant luteinizing hormone versus r-hFSH alone for ovarian stimulation during assisted reproductive technology: systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol* 2014;12:2-14.



AVISO IMPORTANTE

Con el propósito de incrementar el alcance de la revista estamos perfeccionando la página www.ginecologiayobstetricia.org.mx

Ahí se consulta la edición más reciente y su acervo de los últimos 10 años. La página web está permitiendo la participación de ginecoobstetras de otros países y continentes y con el conocimiento de la experiencia de los ginecoobstetras mexicanos.