



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL ANGELES DEL PEDREGAL**

**“SUPLEMENTACIÓN DE LH EXÓGENA EN PACIENTES CON BAJA RESPUESTA
OVÁRICA EN ESTIMULACIÓN OVÁRICA CONTROLADA”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN BIOLOGÍA DE LA
REPRODUCCIÓN HUMANA PRESENTADA POR

DR. MIGUEL ANGEL ESTRADA MALDONADO

ASESOR INVESTIGADOR:

DR. HÉCTOR SALVADOR GODOY MORALES.

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.

JULIO 2018





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“SUPLEMENTACIÓN DE LH EXÓGENA EN PACIENTES CON BAJA RESPUESTA
OVÁRICA EN ESTIMULACIÓN OVÁRICA CONTROLADA”**

DRA. RAQUEL OCAMPO LUJANO

DIRECTORA GENERAL

Hospital Angeles del Pedregal

DR. ENRIQUE JUAN DÍAZ GREENE

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN MÉDICA

Hospital Angeles del Pedregal

DR. HÉCTOR SALVADOR GODOY MORALES

PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD

Hospital Angeles del Pedregal

ÍNDICE

Resumen.....	4
Marco Teórico.....	6
Hipótesis	13
Objetivos	
Objetivo General.....	14
Objetivos específicos.....	14
Material y Métodos.....	15
Selección de muestra.....	16
Criterios de selección	
Criterios de inclusión.....	16
Criterios de exclusión.....	16
Criterios de eliminación.....	17
Procedimiento para obtener la información.....	17
Determinación del tamaño de la muestra	18
Análisis Estadístico.....	19
Aspectos éticos.....	20
Resultados.....	21
Discusión.....	28
Conclusiones.....	31
Anexos	
Bibliografía.....	32

RESUMEN

“SUPLEMENTACIÓN DE LH EXÓGENA EN PACIENTES CON BAJA RESPUESTA OVÁRICA EN ESTIMULACIÓN OVÁRICA CONTROLADA”

Antecedentes

Las parejas infértiles representan aproximadamente el 10% de la población mundial de edad reproductiva y las tecnologías reproductivas asistidas representan actualmente el 1.2% del total de nacidos vivos en los Estados Unidos y hasta el 4% en algunos países europeos. La suplementación de la hormona luteinizante en los tratamientos de reproducción asistida ha sido tema de debate en los últimos 20 años, aún permaneciendo su importancia incierta. La mayoría de las pacientes que se someten a protocolos de estimulación ovárica responderán a las preparaciones de gonadotropina que contienen sólo FSH esto se explica por la teoría del umbral de la LH en la función ovárica donde el folículo ovárico produce una mínima cantidad de LH para la esteroidogénesis, al menos 1% de los receptores LH a pesar de la regulación negativa de la hipófisis. Sin embargo, entre el 10 al 12% de las pacientes pueden no responder adecuadamente a algún tipo de estimulación ovárica.

Objetivos

Determinar la diferencia en cuanto a la captura de ovocitos maduros en pacientes con baja respuesta ovárica en la suplementación de LH exógena.

Materiales y Métodos

Estudio retrospectivo, descriptivo, de corte transversal, en donde se revisaron los protocolos de estimulación de las pacientes que cumplieron con el diagnóstico de baja respuesta ovárica atendidas en la Unidad de Medicina Reproductiva del Hospital Angeles del Pedregal durante el periodo comprendido de septiembre del 2009 a septiembre del 2017.

Resultados

Se involucraron 210 pacientes con edad media de 38 años, de los cuales el 42.9% (90) tuvieron suplementación con LH mientras que el 57.1% (120) no tuvo suplementación. El grupo de suplementación fue el que tuvo más ovocitos estimulados con un promedio de 5 mientras que en el grupo que no tuvo suplementación fue sólo de 4 mientras que una inmensa mayoría no obtuvo ovocitos simulados. Se realizaron pruebas de U de Mann Whitney, encontrando que la única variable que tuvo una diferencia estadísticamente significativa fue la comparación de la Metafase II en cada uno de los grupos.

Conclusión

No existe diferencia en cuanto a la captura de ovocitos maduros en pacientes con baja respuesta ovárica en la suplementación de LH exógena, ya que no se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa, mientras que sí marcó una tendencia en garantizar a tener por lo menos un ovocito en fase de Metafase II lo cual podemos decir que no influyó en la cantidad sino más bien en la calidad.

SUMMARY

" SUPPLEMENTATION OF EXOGENOUS LH IN PATIENTS WITH POOR OVARIAN RESPONSE IN CONTROLLED OVARIAN STIMULATION "

Background

Infertile couples represent approximately 10% of the world population of reproductive age and assisted reproductive technologies currently represent 1.2% of all live births in the United States and up to 4% in some European countries. Luteinizing hormone supplementation in assisted reproduction treatments has been the subject of debate in the last 20 years, although its importance remains uncertain. Most patients who undergo ovarian stimulation protocols will respond to gonadotropin preparations containing only FSH. This is explained by the threshold theory of LH in ovarian function where the ovarian follicle produces a minimal amount of LH for the ovarian function. steroidogenesis, at least 1% of the LH receptors despite the negative regulation of the pituitary gland. However, between 10 and 12% of patients may not respond adequately to some type of ovarian stimulation.

Objective

To determine the difference in the capture of mature oocytes in patients with low ovarian response in exogenous LH supplementation.

Materials and methods

A retrospective, descriptive, cross-sectional study in which the protocols were reviewed to stimulate the patients who met the diagnosis of low ovarian response seen at the Reproductive Medicine Unit of the Angeles del Pedregal Hospital during the period from September 2009 to September 2017

Results

210 patients with mean age of 38 years were involved, of which 42.9% (90) had supplementation with LH while 57.1% (120) had no supplementation. The supplementation group was the one that had more stimulated oocytes with an average of 5 whereas in the group that did not have supplementation it was only 4 while an immense majority did not obtain simulated oocytes. Mann Whitney U tests were performed, finding that the only variable that had a statistically significant difference was the comparison of Metaphase II in each of the groups.

Conclusion

There is no difference in the capture of mature oocytes in patients with low ovarian response in exogenous LH supplementation, since no statistically significant difference was obtained, while it did show a tendency to guarantee having at least one oocyte in phase of Metafase II which we can say that it did not influence the quantity but rather in the quality.

MARCO TEÓRICO

Las parejas infértiles representan aproximadamente el 10% de la población mundial de edad reproductiva y las tecnologías reproductivas asistidas representan actualmente el 1.2% del total de nacidos vivos en los Estados Unidos y hasta el 4% en algunos países europeos (Nygren y Andersen, 2002 Schieve et al., 2009). (4)

La hiperestimulación ovárica controlada es la base del tratamiento para los protocolos de fertilización in vitro (FIV), con la que se obtienen ovocitos para su posterior fertilización. En los últimos años, los protocolos de estimulación ovárica han experimentado múltiples modificaciones todo esto con el objetivo de mejorar las tasas de embarazo.

Existe un grupo determinado de pacientes denominadas “pobre respondedoras” las cuales no logran obtener resultados óptimos posterior a la estimulación, y que influyen tanto en el número de ovocitos capturados, como en el número de embriones para transferencia y por lo tanto en las tasas de embarazo.

Aproximadamente se ha estimado que un 9-24% de pacientes con infertilidad presentan una pobre respuesta ovárica, pero datos recientes concluyen que esta cifra parece haber aumentado ligeramente en la última década. Estas pacientes son en su mayoría de edad avanzada y con una disminución de la reserva ovárica, sin embargo existe un grupo de pacientes pobre respondedoras mas jóvenes con y sin causa identificable, que pudieran tener una etiología endocrinológica. Anteriormente se había propuesto y publicado en la literatura una gran variedad de definiciones para la pobre respuesta ovárica:

- Número de folículos maduros en el día de la administración de gonadotropina coriónica humana (HCG) (<2 a <5).
- Número de ovocitos recuperados (<4 a <6).
- Concentraciones séricas de estradiol (<100 pg / mL en el día 5 de estimulación o <300 a <600 pg / mL el día de HCG).
- Dosis total de gonadotropina utilizada y / o la dosis de estimulación diaria y / o duración prolongada de la estimulación con gonadotropina.

En el año 2011, un grupo de expertos de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología “ESHRE” por sus siglas en inglés, se reunió para establecer criterios simples, claros y reproducibles con el objetivo de unificar la definición a nivel mundial, se llegó a la conclusión que las pacientes con pobre respuesta ovárica deben considerarse con al menos dos de los siguientes criterios:

- Un episodio previo de respuesta ovárica deficiente (≤ 3 ovocitos) con una dosis estándar de medicación.
- Reserva ovárica anormal con RFA <5-7 folículos o AMH <0.5-1.1 ng / mL

- Mujeres mayores de 40 años o que presentan otros factores de riesgo de mala respuesta como cirugía ovárica previa, defectos genéticos, quimioterapia, radioterapia y trastornos autoinmunes.

La edad materna es uno de los principales factores que pueden afectar los resultados de los tratamientos de reproducción asistida, en donde las tasas de éxito disminuyen conforme la edad materna aumenta. (Alviggi et al 2009) (1)

Existe una disminución de la fertilidad secundaria a la edad materna por alteración de factores neuroendocrinos y uterinos, de los cuales el agotamiento en la reserva folicular se considera como causa principal de este problema. De igual forma la edad materna se relaciona con una disminución en la calidad de los ovocitos, pudiendo alterar tanto el núcleo como el citoplasma del ovocito y pudiendo desarrollar aneuploidía. (Broekmans et al. 2009). (4)

La respuesta ovárica a la estimulación puede ser consecuencia de la edad cronológica sin embargo como se mencionó anteriormente también puede ocurrir en pacientes jóvenes. La etiología de la pobre respuesta ovárica es desconocida, se han propuesto diferentes causas entre ellas un origen inmunológico, posterior a una cirugía ovárica, endometriosis severa, enfermedad pélvica inflamatoria, causa iatrógena (quimioterapia-radioterapia) o asociado a un alto índice de masa corporal o consumo de tabaco. (Keay et al., 1997; Buyuk et al., 2011). (4)

Greenhouse y colaboradores (Greenhouse et al., 1998) describieron la presencia de mutaciones de los receptores GDF-9, Connexina 37, FSH y LH, además de alteraciones de la secreción pituitaria de FSH- β . De igual forma se han observado algunas alteraciones endocrinológicas incluyendo: un número disminuido de receptores de FSH (FSH-r) en células de granulosa (Zelevnik et al., 1981), transducción de una señal defectuosa tras unión de FSHr (Hernandez et al., 1992), 2 polimorfismos de FSH-r (Perez Mayorga et al., 2000; Sudo et al., 2002). Estos polimorfismos son dos cambios de un solo nucleótido en el exón 10 del receptor, dando lugar a dos sustituciones de aminoácidos (p.307Thr / Ala y p.680Asn / Ser). (4)

La importancia de identificar a estas pacientes es poder otorgar tratamiento individualizado para mejorar las tasas de éxito, la tasa de cancelación de tratamiento debido a una respuesta deficiente es del 12 al 30% de todos los ciclos estimulados (Al-Azemi et al., 2011). (4) La revisión de la literatura revela que se han implementado múltiples estrategias de estimulación ovárica controlada en este grupo de pacientes incluyendo la adición de LH recombinante durante la estimulación con gonadotropinas.

SUPLEMENTACION DE LH EN PACIENTES BAJA RESPONDEDORAS.

La suplementación de la hormona luteinizante en los tratamientos de reproducción asistida ha sido tema de debate en los últimos 20 años, aún permaneciendo su importancia incierta.

Tanto la FSH y LH tienen un papel fundamental en el ciclo menstrual, la FSH es esencial en el reclutamiento y desarrollo folicular, así mismo para la inducción de múltiples enzimas y hormonas como por ejemplo la aromatasa y la inhibina, que son secuencialmente controladas por la LH y que la requieren para la continua maduración folicular. (2)

La LH estimula la adenilatociclasa y la producción de AMP cíclico para el transporte mitocondrial del colesterol y la esteroidogénesis (Shoham 2002) eventos esenciales para la maduración ovocitaria y la ovulación.

No solo la LH tiene un papel fundamental en la etapa de la periovulación y de la ovulación, si no que también se han encontrado receptores de LH en el endometrio humano, confirmando la teoría de que la LH juega un papel clave en la implantación embrionaria. (Reshef et al 1990, Shemesh 2001). (2)

FISIOLOGIA DE LA HORMONA LUTEINIZANTE

La secreción de LH y FSH se produce de manera ordenada y es crucial para el desarrollo final de un ovocito maduro que puede resultar en el embarazo. (2) La producción endógena de LH es pulsátil y se produce en respuesta a la liberación pulsátil de GnRH del hipotálamo. (3)

Las células de la teca y granulosa en el ovario son los principales sitios de bioactividad LH, aunque los receptores LH también están presentes en sitios extra-gonadal como el útero. Las únicas células en el cuerpo humano que se sabe que tienen receptores para FSH son las células de la granulosa (McGee y Hsueh, 2000). (3)

De acuerdo con la teoría de dos células, dos gonadotropinas, sólo FSH es esencial para desencadenar la formación de folículos antrales y el crecimiento folicular, sin embargo la LH es esencial en la etapa pre-antral (folículo de tamaño <10 mm) para la estimulación de la secreción de andrógenos por las células de la teca. (Shoham, 2002). Los andrógenos difunden entre las células de la granulosa, donde por la acción enzimática de la aromatasas se convierte en estrógeno, esto estimulado por la acción de la FSH (Falck, 1959; Shoham, 2002). Este sinergismo entre LH y FSH es esencial para la esteroidogénesis y para desarrollar la capacidad del folículo de ovular así como la luteinización secundaria al pico de LH a la mitad del ciclo menstrual. (3)

Alrededor de los días 7-9 (diámetro del folículo de aproximadamente 10-12 mm), las células de la granulosa estimuladas por el efecto de la FSH comienzan a desarrollar los receptores de LH en preparación para las etapas finales de la maduración del folículo (Hillier, 2009a). Como tal, LH desempeña un papel cada vez más importante después del día 6 en la regulación de las etapas finales de la maduración de ovocitos. (3)

El aumento de la LH (días 13-14) induce la reanudación de la meiosis I en el ovocito, la luteinización temprana de las células granulosa y teca, la síntesis de progesterona y la producción de prostaglandinas dentro del folículo (Berger y Taymor, 1971). Estas dos sustancias son esenciales para permitir la ruptura de la pared folicular y la liberación eventual del ovocito aproximadamente 38-42 horas después de la oleada o pico de LH. (3)

USO CLÍNICO DE LA HORMONA LUTEINIZANTE

En un inicio se estableció que la suplementación de LH podría tener un efecto significativo en tratamientos de reproducción asistida en dos diferentes grupos, el primero: mujeres con hipogonadismo hipogonadotrópico, Clase 1 de la OMS, las cuales tienen una función neuroendocrina hipofisaria alterada que resulta en concentraciones anormalmente bajas de LH y FSH. Son mujeres típicamente amenorreicas y tienen ovarios pequeños, folículos con desarrollo detenido debido a la

falta de actividad hipotalámica-hipofisaria efectiva. A nivel bioquímico se caracterizan por niveles séricos de LH menores de 1.2 UI/ml, el uso solamente de FSH para inducción de ovulación tiene malos resultados (Lahoud et al, 2006, O Deal et al. 2008), por lo que, tanto la suplementación de FSH y LH resulta ser crítica para mejorar el desarrollo folicular, implantación y embarazo. (2)

El segundo grupo de pacientes cuya secreción de LH endógena está suprimida es cuando se utilizan análogos de la GnRH (agonistas o antagonistas) durante la estimulación ovárica, desarrollando una deficiencia endógena severa de LH. (3)

Se han realizado estudios los cuales establecen que la FSH recombinante es capaz de aumentar el crecimiento folicular de una manera dependiente de la dosis, pero ineficaz para estimular la síntesis de estradiol y androstendiona debido a las concentraciones endógenas extremadamente bajas o casi indetectables de LH (Mannaerts et al., 1991, Shoham et al., 1993). (3)

La mayoría de las pacientes que se someten a protocolos de estimulación ovárica responderán a las preparaciones de gonadotropina que contienen sólo FSH esto se explica por la teoría del umbral de la LH en la función ovárica (Hillier et al. 1994) donde el folículo ovárico produce una mínima cantidad de LH para la esteroidogénesis, al menos 1% de los receptores LH a pesar de la regulación negativa de la hipófisis (2) Sin embargo entre el 10 al 12% de las pacientes pueden no responder adecuadamente a algún tipo de estimulación ovárica. (2)

Existe también un umbral más allá del cual concentraciones excesivamente altas de LH pueden suprimir realmente la actividad de la aromatasa de la granulosa e inhibir el crecimiento celular (Loumaye et al., 2003). El límite máximo de LH depende del momento del ciclo menstrual, pero para el desarrollo óptimo del folículo, esta concentración es típicamente de 1.2 UI/L y 5 UI/L (O'Dea et al., 2008). (3)

ESTIMULACIÓN OVÁRICA CON SUPLEMENTACIÓN DE HORMONA LUTEINIZANTE:

La secreción endógena de LH, mantiene concentraciones fisiológicas de LH, en caso de que se llegara a necesitar una fuente exógena de LH, se puede elegir entre la gonadotropina menopáusica humana urinaria (HMG) o la LH recombinante. (3)

Las gonadotropinas menopáusicas humanas (HMG) son gonadotropinas derivadas de orina que contienen cantidades aproximadamente equivalentes de bioactividad de LH y FSH (aproximadamente 75 UI de cada una), durante muchos años, la HMG fue la única gonadotropina disponible. A pesar de su uso generalizado, se han propuesto varias desventajas de estos compuestos, incluyendo la contaminación de proteínas que conduce a reacciones alérgicas locales e incongruencias de lote a lote, así como limitaciones de suministro. (2)

Existen diferentes estudios que han evaluado el uso de Menotropinas, los cuales muestran resultados similares en protocolos de HMG o solo el uso de FSH recombinante (ovocitos en metafase II, morfología en la zona pelúcida, cuerpos polares, calidad embrionaria). (Jansen et al., 1998, Kilani et al., 2003, Ng et al., 2001, Rashidi et al., 2005). (2)

Numerosos estudios han encontrado que los protocolos de HMG producen menos folículos en desarrollo y por lo tanto de ovocitos (Andersen et al., 2006, Balasch et al., 2003, Bosch et al, 2008, Hompes et al., 2008). A pesar de la presencia de menos folículos, la administración de HMG ha

conducido sistemáticamente a niveles más altos de suero y fluido folicular de estradiol, androstenediona y concentraciones de testosterona, así como menores concentraciones de progesterona en el día de la recuperación de ovocitos (Bosch et al., 2006; 2008, Diedrich et al., 2002, Fleming et al., 1996. Homins et al., 2008) Estos hallazgos sugieren que la LH puede aumentar la calidad y el potencial reproductivo de los ovocitos recuperados.

La administración de LH puede inducir la atresia de folículos más pequeños y los folículos más grandes restantes pueden representar a aquellos con mayor competencia reproductiva (Filicori et al., 2003). También se puede producir una mejor receptividad endometrial, ya que se ha demostrado que las tasas de implantación se correlacionan positivamente con dosis crecientes de LH (Gordon et al., 2001). (2)

Bosch et al. (2008) realizó un ensayo controlado aleatorizado que comparó HMG con FSH-r mientras se usaba un antagonista de GnRH, demostrando una tasa de nacidos vivos 3% mayor en el grupo HMG. Si bien este hallazgo no fue significativo (RR 1,09, IC del 95%: 0,78 a 1,51), la estimación puntual fue consistente con la observada en las tasas de nacidos vivos en los ciclos agonistas de GnRH que utilizaban HMG (3-4%) (Al-Inany et al 2008, Coomarasamy et al., 2008). Mientras que el aumento similar en las tasas de nacidos vivos es notable, los datos sobre el uso de HMG en los ciclos de antagonistas de GnRH es demasiado limitado para hacer conclusiones definitivas. (2)

La LH recombinante es un análogo de la LH endógena y se caracteriza por su alta pureza, precisión de dosificación y consistencia, cuando se administra por vía subcutánea la LH-r tiene una semivida de 24 hrs. (Le Cottonnec et al., 1998) (3). Los estudios farmacodinámicos de LH-r han demostrado que tienen un volumen similar de distribución, semivida y bioactividad a los productos urinarios (Shoham et al. , 2008), estos perfiles no han diferido si la LH-r se administró S.C. o I.M. y no se ha demostrado que afectan la farmacodinámica de FSH cuando se administran simultáneamente. (2) Con el surgimiento de la LH recombinante (LH-r), los protocolos de estimulación han incorporado su uso en lugar de HMG. (2)

En el año 2007, fue lanzado en la Unión Europea el esquema 2:1 de FSH recombinante y LH recombinante (Folitropina alfa y lutropina alfa) llamado Pergoveris (150UI/75UI) indicado para la estimulación ovárica controlada en pacientes con deficiencia severa de LH y FSH (hipogonadismo hipogonadotrópo). (Merck Serono, 2014) (1)

En los últimos 20 años, la suplementación de LH en terapias de estimulación ovárica, ha sido tema de debate, existiendo actualmente evidencia que señala que la suplementación de LH-r a FSH-r puede ser de gran beneficio para pacientes mayores de 35 años. (Griesinger et. Al 2011 Bosch et. Al, Hill et al. 2012, Matorras et al. 2009) (1)

DOSIS NECESARIA DE LH PARA UNA ADECUADA SUPLEMENTACIÓN

Se han realizado estudios en mujeres con hipogonadismo hipogonadotrópo para valorar la cantidad necesaria de suplementación de LH, se sugirió que 75 UI LH-r es una dosis apropiada para impulsar el desarrollo folicular, la producción de estradiol y el desarrollo endometrial (European Recomb Human, 1998).

Aunque esta dosis es suficiente en pacientes hipogonadotróficos, no está claro si las dosis más altas son óptimas en pacientes con reproducción asistida: los estudios de poblaciones normales de reproducción asistida no han demostrado claramente la dosis ideal de LH. (1)

Algunos estudios que utilizan HMG evalúan una dosis 1: 1 de FSH: LH; sin embargo, no utilizaron un enfoque consistente para la cantidad de HMG administrada para generar una recomendación sobre la dosificación, por lo cual se concluye que se necesitan más estudios para determinar si las dosis más altas son beneficiosas o de hecho perjudiciales. (2)

En el otro extremo cuando se cuenta con concentraciones elevadas de LH se ha asociado con mala fertilización, implantación y efectos deletéreos en tasa de embarazo. (2)

Mientras que los niveles insuficientes o bajos de LH resultan en una esteroidogénesis inadecuada (Shoham 2002), los niveles excesivos de LH pueden suprimir la actividad de la aromatasas e inhibir el crecimiento celular (Overes et al, 1992, Shoham 2002, Yong et al 1992). Esta evidencia apoya la teoría de que existe una ventana terapéutica de la LH, en donde por arriba o debajo los resultados reproductivos tienen un impacto negativo (Hillier 1994, Shoham 2002, Tesaril Mendza 2002). (2)

Las pruebas publicadas sugieren que los altos niveles de LH pueden conducir a la atresia folicular y al aborto espontáneo (Howles et al., 1986, Stanger y Yovich, 1985) y han propuesto el concepto de "ventana terapéutica" de la LH para estimular la producción óptima de estradiol y promover el éxito en técnicas de reproducción asistida y la inducción de la ovulación (Kumar y Sait, 2011; Shoham, 2002).

De Placido et al. 2004, realizó un estudio donde que comparó la suplementación de 75 UI o 150 UI de LH-r con FSH-r (folitropina α o folitropina β) en baja respondedoras con el uso de solo FSH-r en respondedoras normales, se recuperaron significativamente más ovocitos de los 150 UI de LH-r más el grupo FSH-r. Concluyendo que en pacientes con baja respuesta se sugiere iniciar 150 UI de LH-r combinado con 300 UI de FSH-r en el día 1 o 6 de estimulación. En caso de requerirse, la FSH-r puede incrementarse hasta una dosis máxima de 450 UI basada en la respuesta clínica. (3)

MOMENTO PARA LA SUPLEMENTACIÓN DE LH

Actualmente no se ha llegado a un consenso sobre cuándo es mejor iniciar la LH durante la estimulación ovárica en estas mujeres. Usualmente el inicio de la suplementación de LH es alrededor del día 6 de estimulación con FSH y esto se basa en que la LH juega un rol esencial en el estadio final de la maduración folicular (Hillier, 2001). (1)

En el año 2012 en Italia, Merck Sorno SA publicó PERSIST por sus siglas en inglés "Pergoveris in stratified treatment for ART" un estudio aleatorizado y controlado, diseñado para la investigación de la estimulación ovárica con el uso de Pergoveris® fórmula 2:1 FSH-r + LH-r iniciando en día 1 o en día 6 en pacientes con edad de 36 a 40 años. Las pacientes fueron sometidos a ciclos agonistas de GnRH.

Se sugiere que la administración de LH-r a partir del día 1 podría conducir a mayores mejoras en la calidad del ovocito, receptividad uterina o ambos en esta población de pacientes que si administrado a partir del día 6.

Como conclusión el estudio PERSIST establece que el impacto potencial de la administración temprana versus posterior de la LH-r durante la estimulación ovárica sobre la calidad del ovocito, la receptividad uterina en mujeres mayores, o ambos, es de interés y debe explorarse en un gran ensayo clínico controlado y aleatorizado.

Hill et al. en el año 2012 publicaron un metaanálisis donde encontraron que la suplementación de LH se asoció con mayores tasas de implantación y embarazo clínico en mujeres de ≥ 35 años en comparación con las que recibieron FSH-r sola; sin embargo, ese estudio no exploró el día óptimo para iniciar la LH durante la estimulación ovárica, con tasas de implantación (odds ratio [OR], 1.36, 95% intervalo de confianza [CI]: 1.05 a 1.78) y de embarazo clínico (OR, 1.37, 95% CI: 1.03 a 1.83) en mujeres mayores de 35 años a las cuales se les administró FSH-r con LH-r comparadas con aquellas que recibieron únicamente FSH sola. (Hill et al., 2012). (1)

Los datos demuestran que las pacientes mayores de 35 años pueden ser más susceptibles a la supresión profunda de la LH en los ciclos antagonistas de la GnRH y, por lo tanto, sean las más propensas a beneficiarse de la LH exógena. También se sugiere que las mujeres de edad avanzada con un mayor riesgo de pérdida del embarazo pueden beneficiarse de la adición de rLH. (2) Los datos de la revisión Cochrane (Mochtar et al., 2007) sugieren que las pobre respondedoras también pueden beneficiarse de la adición de LH-r.

Un reciente metaanálisis de 45 estudios comparando FSH-r + LH-r y FSH-r sola en mujeres sometidas a estimulación ovárica para técnicas de reproducción asistida encontró tasas de embarazo clínico significativamente más altas después de la estimulación ovárica suplementada con LH, tanto en la población general como en pacientes pobre respuesta, en estas pacientes, la suplementación con LH parecía aumentar el número de ovocitos recuperados significativamente, mientras que en la población total el número de ovocitos no difirió significativamente con o sin suplementos de LH. (Lehert et al., 2014). (1)

Por último, diferentes estudios han estimado que el añadir LH puede aumentar en un 45% el costo de la estimulación ovárica a pesar de la reducción en el uso de rFSH por tanto la importancia de identificar aquellas pacientes que mostrarán un beneficio al suplementar con LH-r (Mochtar et al., 2007). (2)

HIPÓTESIS

H1

Existe beneficio en la cantidad de óvulos maduros con la suplementación de LH exógena en pacientes con baja respuesta ovárica.

H0

No Existe beneficio en la cantidad de óvulos maduros con la suplementación de LH exógena en pacientes con baja respuesta ovárica.

OBJETIVOS

Objetivo General:

Determinar la diferencia en cuanto a la captura de ovocitos maduros en pacientes con baja respuesta ovárica en la suplementación de LH exógena.

Objetivos Específicos:

- Determinar el perfil hormonal de las pacientes con baja respuesta ovárica.
- Evaluar el número de ovocitos capturados por paciente bajo suplementación.
- Identificar la cantidad de ovocitos maduros capturados por paciente con suplementación de LH exógena.
- Identificar la cantidad de ovocitos maduros capturados por paciente sin suplementación de LH exógena.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, descriptivo, de corte transversal, en donde se revisaron los protocolos de estimulación de las pacientes que cumplan con el diagnóstico de baja respuesta ovárica atendidas en la Unidad de Medicina Reproductiva del Hospital Angeles del Pedregal durante el periodo comprendido de septiembre del 2009 a septiembre del 2017.

Se evaluaron los expedientes de las pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y se dividieron en dos grupos conforme el tratamiento establecido. Un grupo control que solamente sea suplementada mediante FSH y el grupo caso suplementada con FSH + LH en cualquiera de sus formas.

Se comparó la respuesta ovárica de ambos grupos, así como también la cantidad de ovocitos maduros que fueron recolectados. Para esto se realizaron pruebas de tendencia central, así como también prueba de U de Mann Whitney para identificar las diferencias de tendencia en ambos grupos, con un nivel de significancia de 95 % y una $P < 0.001$. El procesamiento de los datos se realizó con el programa estadístico MDCalc® versión 11.3.0.0

SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Universo de trabajo

Pacientes que cumplieron con los criterios diagnóstico de baja respuesta ovárica atendidas en la Unidad de Medicina Reproductiva del Hospital Ángeles del Pedregal durante el periodo comprendido de Enero del 2014 a Septiembre del 2017.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

- Pacientes con criterios diagnósticos de pobres respondedoras.
- Factor masculino integro.

Criterios de exclusión

- Pacientes que no cuenten con criterios diagnósticos
- Síndrome de ovarios poliquísticos, endometriosis, falla ovárica prematura, Síndrome de hiperestimulación ovárica, alguna contraindicación para el embarazo.
- Patología ovárica, quistes, alergia al medicamento.
- Ciclos de ovodonación, embriodón.

Criterios de eliminación

- Defunción
- Expedientes incompletos

PROCEDIMIENTO PARA OBTENER INFORMACIÓN

Se revisaron los expedientes correspondientes de pacientes con baja respuesta ovárica que hayan cumplido los criterios de inclusión, se registró toda información requerida mediante una hoja de captura de datos para posteriormente vaciarlo a una base de datos mediante Microsoft Excel.

DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se utilizó la fórmula para determinar el tamaño de muestra para casos y controles no pareados:

$$N = \frac{(p_1q_1 + p_2q_2)(K)}{(p_1 - p_2)^2}$$

$$N = \frac{[(0.795)(0.205) + (0.571)(0.429)](10.8)}{(0.795 - 0.571)^2}$$

$$N = \frac{(0.162975) + (0.244959)(10.8)}{(0.224)^2}$$

$$N = \frac{(0.407934)(10.8)}{0.050176}$$

$$N = \frac{(4.4056872)}{0.050176}$$

$$N = 87.804671556$$

Lo que nos da a 88 pacientes por cada grupo de estudio, esto siendo con los valores:

N Tamaño de muestra 87.84

P1	Proporción del factor en estudio en el grupo de casos	79.5%
Q1	1-p1	20.5%
P2	Proporción del factor en estudio en el grupo de controles	57.1%
Q2	1-p2	42.9%
K	$(Z\alpha + Z\beta)^2$	10.8

DESCRIPCIÓN DEL PROGRAMA DE TRABAJO

La primera fase consistió en la revisión y recolección de datos de los expedientes de las pacientes que cumplan con los criterios de inclusión para este estudio, por medio de la hoja de recolección de datos, llenando cada uno de los rubros pertinentes.

La segunda fase consistió en el vaciado de las hojas de recolección de datos a una base de datos de Microsoft Excel para su posterior migración al programa estadístico MDCalc® versión 11.3.0.0 para su análisis estadístico.

La tercera fase consistió en la interpretación y redacción de resultados y conclusiones para el desarrollo de este trabajo en tiempo y forma.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó pruebas de tendencia central, así como también prueba de razón de momios para evaluar la asociación de las variables cualitativas. Se efectuaron pruebas con el método de Chi cuadrada, con un nivel de significancia de 95 % y una $P < 0.001$ para las variables cuantitativas.

El procesamiento de los datos se realizó con el programa estadístico MDCalc® versión 11.3.0.0

ASPECTOS ÉTICOS

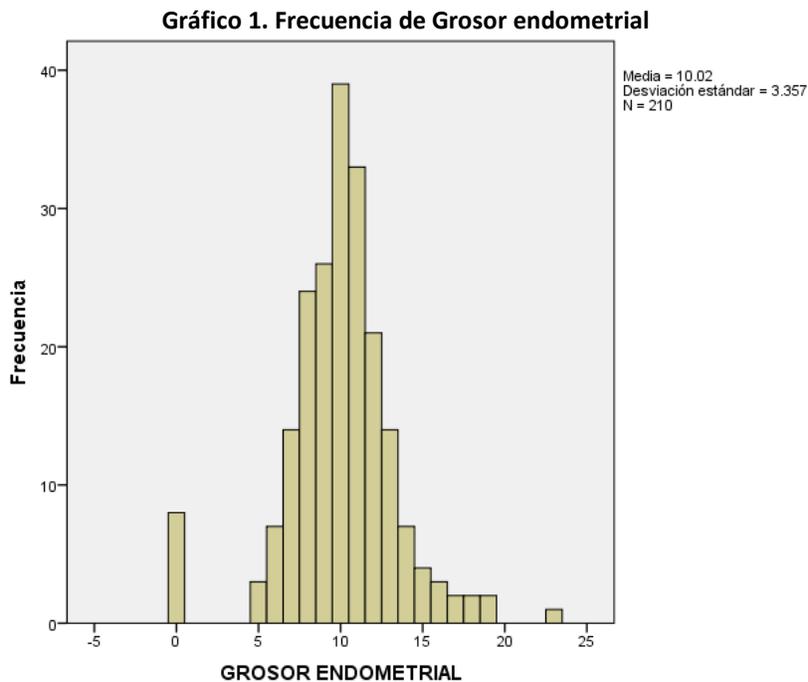
La presente investigación se realizó de acuerdo con lo estipulado en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud y los lineamientos de Helsinki. El protocolo de la investigación se envió, para consideración, comentario, consejo y aprobación al comité de ética de investigación del Hospital Angeles del Pedregal.

La investigación no implicó riesgo a la población ni tiene implicaciones éticas y tampoco existió ningún conflicto de interés con alguna empresa comercial.

RESULTADOS

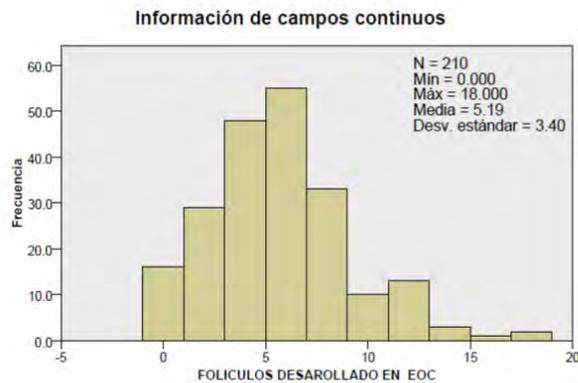
Para el estudio se involucraron 210 pacientes con edad media de 38 años, de los cuales el 42.9% (90) tuvieron suplementación con LH mientras que el 57.1% (120) no tuvo suplementación.

En cuanto a la morfología endometrial del total de las pacientes encontramos que en su gran mayoría presentaban el tipo A representando el 75.2% (158), mientras que el tipo AB y B solamente representó el 10.0% (21) y el 14.8% (31) respectivamente. Todos con un grosor endometrial promedio de 10.02 mm.



De los folículos desarrollados en las pacientes encontramos que se formaron en promedio unos 5 por paciente, mientras que de los capturados durante el recuento fueron de cuatro, siendo un poco mayor las veces de tres a cuatro en estado de Metafase I y solamente la mitad de las veces se encontraba uno en estado Metafase II.

Gráfico 2. Frecuencia de folículos desarrollados en EOC



En cuanto al resultado de la obtención del embarazo encontramos que solamente el 15.2% (32) se pudo producir el embarazo, mientras que el 84.8% (178) no.

En lo que respecta a las diferencias encontradas en ambos grupos encontramos lo siguiente: en cuanto al grupo sin suplementación con LH encontramos que su perfil hormonal fue de AMH fue de 0.791 ng/ml, con una FSH 8.55 mUI/ml, LH de 4.1707 mUI/ml y E2 66.193 pg/ml

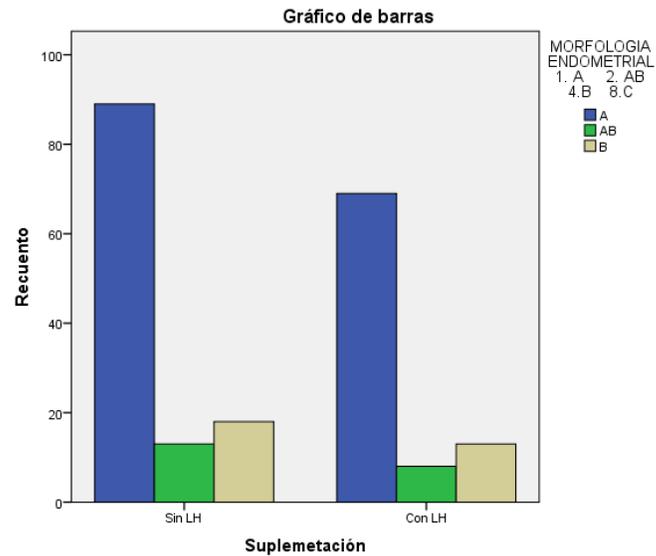
Mientras que en el grupo con suplementación de LH encontramos que su perfil fue el siguiente AMH 0.6433 ng/ml, FSH 7.74 mUI/ml, LH 4.53 mUI/ml, E2 70.47 pg/ml.

Tabla 1. Tabla de Promedios de las Variables

	Toda la Muestra	Sin LH	Con LH
AMH	0.727	0.791	0.643
FSH	8.205	8.553	7.742
LH	4.327	4.171	4.533
E2	68.106	66.195	70.473
Grosor endometrial	10.020	9.62	10.57
Folículos desarrollados	5.19	5.09	5.31
Ovocitos capturados	4.17	4.03	4.36
Metafase I	3.52	3.53	3.51
Metafase II	0.28	0.21	0.37
Inmaduros	0.24	0.17	0.33
Atrésicos	0.16	0.13	0.20

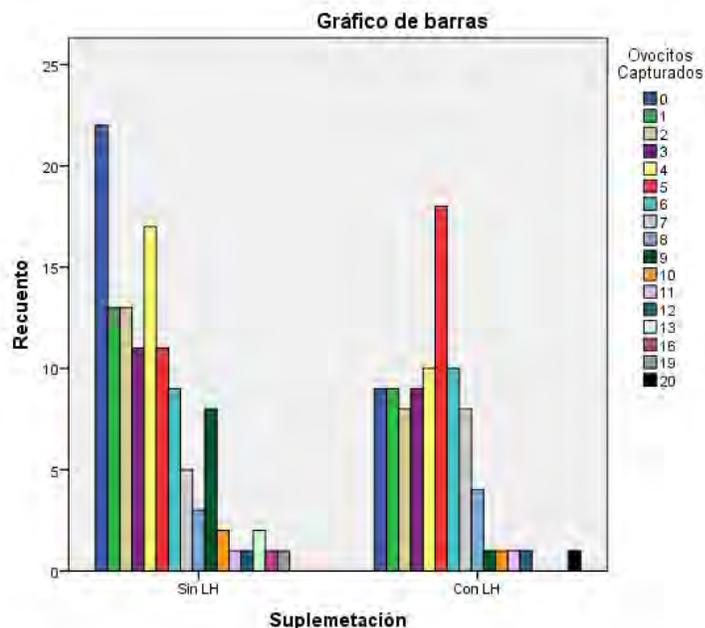
Se realizaron pruebas cruzadas para ver las diferencias obtenidas con la suplementación para este estudio encontrando lo siguiente: de los pacientes que tuvieron morfología tipo A se encontró un mayor número en el grupo sin suplementación 56.3% Vs 43.7%, mismo caso para el tipo AB y B, teniendo poca significancia estadística.

Gráfico 3. Comparación de Morfología Endometrial por grupos.



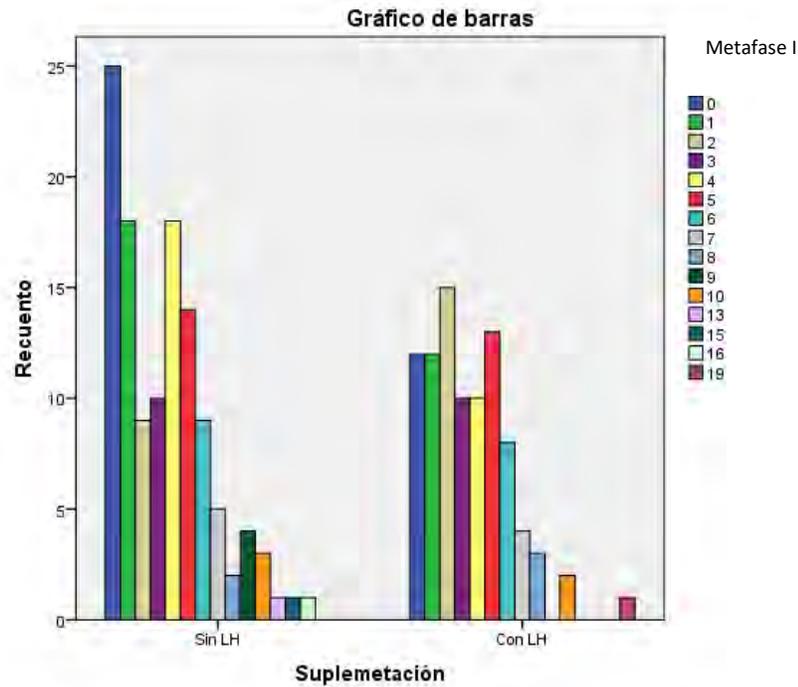
En cuanto a los ovocitos capturados encontramos que en el grupo de suplementación fue el que tuvo más ovocitos estimulados con un promedio de 5 mientras que en el grupo que no tuvo suplementación fue sólo de 4 mientras que una inmensa mayoría no obtuvo ovocitos capturados.

Gráfico 4. Comparación de Ovocitos Capturados por grupo



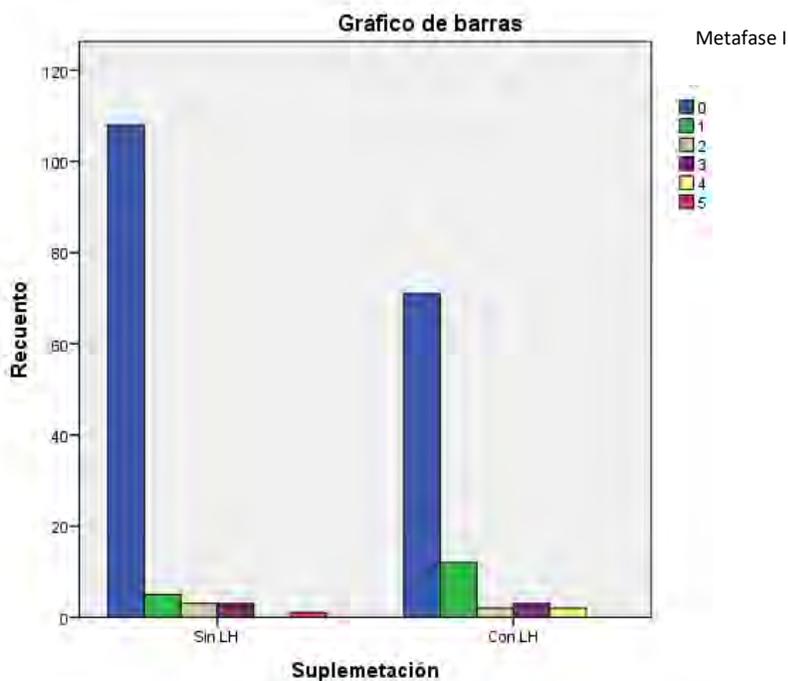
En cuanto al estado de los ovocitos estimulados encontramos que los pacientes que recibieron la suplementación, En promedio dos ovocitos se encontraban en metafase I mientras que los que no recibieron suplementación solamente el 15% tuvo uno o cuatro y el 20.8% no presentó ninguno.

Gráfico 5. Comparación de Estado de Metafase I por grupo



De los ovocitos que fueron capturados que se encontraban en Metafase II, del grupo que recibió la suplementación encontramos que solamente 12 pacientes se pudieron conseguir un ovocito en esta etapa, a comparación de los que no tuvieron suplementación ya que solamente fueron 5 pacientes de los cuales solamente fue un ovocito capturado. Mientras que en ambos grupos su gran mayoría no presentó ninguno (con 85.2% y 90% respectivamente).

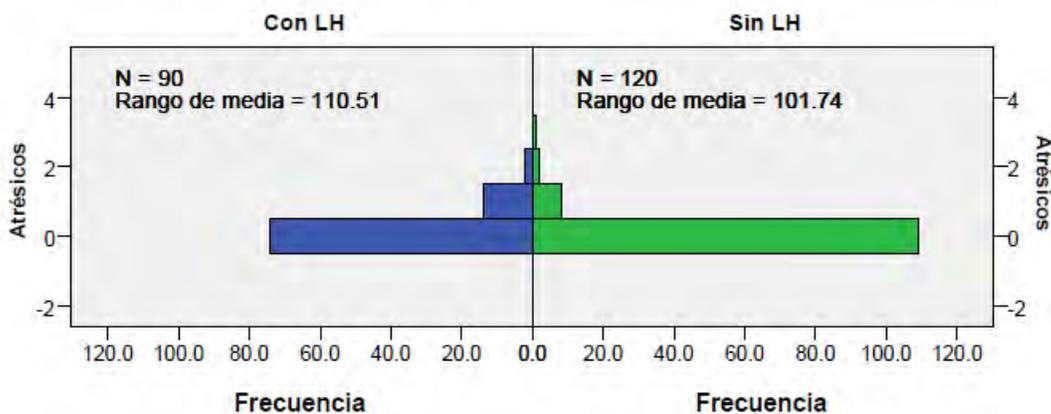
Gráfico 6. Comparación de Estado de Metafase II por grupo



Durante el estudio se contabilizaron los folículos desarrollados en EOC, encontrando lo siguiente: en ambos grupos el número más frecuente de folículo desarrollado fue de cinco.

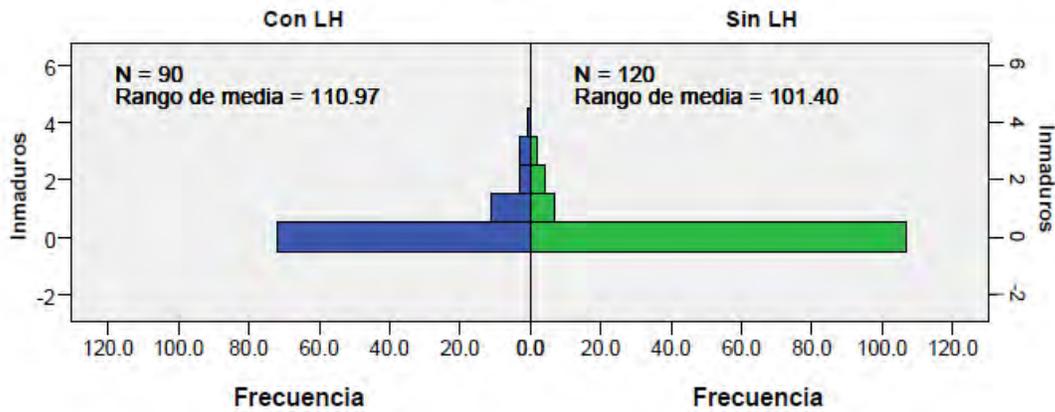
En cuanto a los ovocitos atrésicos del estudio encontramos que a pesar de que en su gran mayoría no se desarrollaron, podemos decir que tuvieron la misma tendencia en ambos grupos, solamente con la diferencia que solamente hubo un caso con tres folículos atrésicos en el grupo de suplementación así como también observamos que en el grupo de suplementación tuvo una tendencia un poco más marcada con respecto a los folículos ya de lo que tuvieron ovocito atrésicos encontramos más en pacientes con suplementación (15.6% VS 6.7%)

Gráfico 6. Comparación de Ovocitos Atrésico por grupo



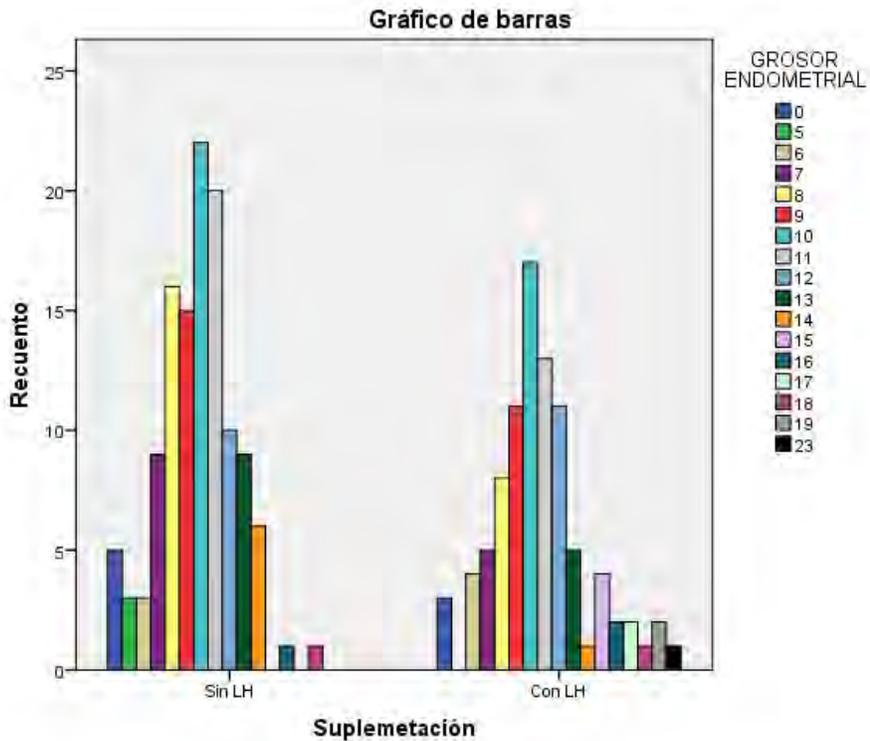
En cuanto al conteo de ovocitos inmaduros encontramos que en su mayoría no fueron encontrados durante la recolección, pero podemos decir que los encontrados en su mayoría fueron en el conteo solamente uno en ambos grupos.

Gráfico 7. Comparación de Ovocitos Inmaduros por grupo



En cuanto al grosor endometrial encontramos que en ambos grupos la prevalencia del grosor que se desarrolló en el estudio fue de 10 a 11mm.

Gráfico 0. Comparación de grosor endometrial por grupo



Se realizaron pruebas de U de Mann-Whitney para verificar la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre cada uno de los grupos, encontrando que la única variable que tuvo una diferencia estadísticamente significativa fue la comparación de la Metafase II en cada uno de los grupos.

Ya que se obtuvo una significancia de 0.031 lo cual indica que la distribución de la variable es diferente en ambos grupos y se puede constatar una tendencia.

DISCUSIÓN

Con los resultados obtenidos en este estudio podemos decir deducir que la suplementación con LH en cualquiera de sus formas no aumenta significativamente el número de ovocitos capturados, ya como fue mencionado anteriormente en el grupo de suplementación con LH en su mayoría solamente fueron capturados 5 ovocitos en comparación de los no tuvieron suplementación que varía ampliamente de 0 a 4.

Esta diferencia no fue estadísticamente significativa (obteniendo una significancia 0.170) lo cual se desprende que se pueden asumir que las varianzas en cuanto a la tendencia son iguales, por lo cual se rechaza la hipótesis alterna y se acepta la nula.

En cuanto al caso para el conteo de folículos desarrollados en ambos grupos, ya que en ambos grupos se desarrollaron en mayoría de 5 folículos por paciente aunque se pudiera ver un poco más disperso en la tendencia en el grupo sin suplementación pero que no tiene la suficiente significancia estadística para poder establecer una diferencia como tal ya que en la prueba de U de Mann Whitney salió con una significancia asintótica de 0.212 lo cual indica que ambos grupos se comportan igual.

Mismo caso para cuando se contabilizó los ovocitos inmaduros y atrésicos ya que los cuales no presentaron diferencia estadísticas (con una significancia de 0.067 y 0.075 respectivamente) a pesar de no ser estadísticamente significativo no podemos dejar de pasar que obtuvieron un número más cercanos a 0.050 lo cual nos deja una ventana abierta a que quizá pudiéramos obtener una tendencia significativa si pudiéramos eliminar el error tipo I agregando más pacientes a la muestra, dejando las puertas abiertas a un posible desarrollo futuro.

Para los ovocitos que fueron encontrados en Metafase I y Metafase II, encontramos una tendencia significativa solamente para Metafase II, (con una significancia de 0.695 y 0.031 respectivamente) lo cual que se encontró una tendencia continua de encontrar al menos un ovocito en este estadio en comparación con los que no tuvieron suplementación, lo cual nos lleva a pensar que suplementación con LH garantiza al menos tener a un ovocito en Metafase II.

Ya como lo constatamos anteriormente, la suplementación no genera más desarrollo de folículos, no se obtiene más ovocitos capturados ni evitan que se encuentren atrésico e inmaduros si nomas bien ayuda a que se encuentren en fase de Metafase II. Lo cual ayuda de gran alivio a ser viable para una fecundación. Aunque éste no marque a alguna tendencia para mejorar la morfología endometrial o la culminación de un embarazo.

Lo cual no descarta el desuso de la suplementación, ya que se ha observado que garantiza a tener en fase los ovocitos para ser fecundados.

Tasa de transferencia embrionaria

En todas la pruebas que se realizaron (coeficientes de contingencia, correlación de Spearman y la prueba Kappa) resultaron con significancia estadística.

Se realizó una razón de momios (Odds ratio) para determinar la tendencia y se encontró una razón positiva lo que en otras palabras se refiere a que si se hace una suplementación existe un 2.852 veces más de posibilidad que ese ovocito termine transferido.

Tablas cruzadas

Resumen de procesamiento de casos

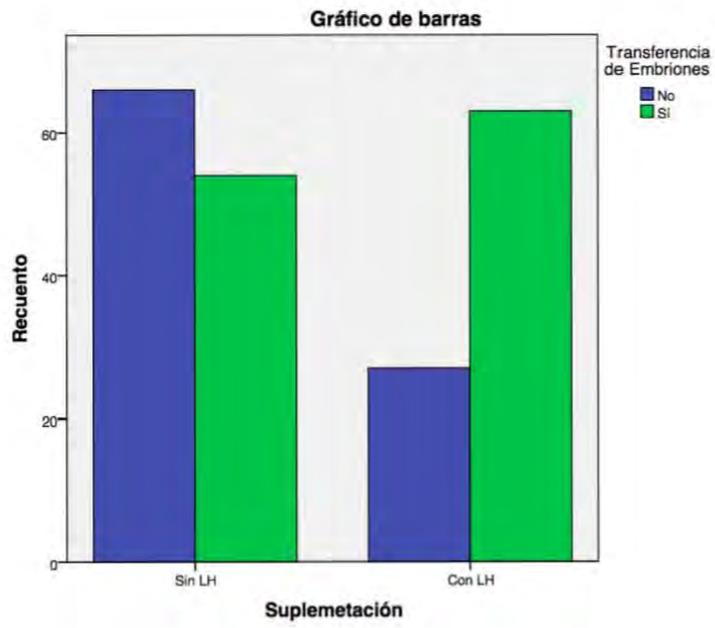
	Casos					
	Válido		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Suplementación * Transferencia de Embriones	210	100.0%	0	0.0%	210	100.0%

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Odds ratio para Suplementación (Sin LH / Con LH)	2.852	1.602	5.077
Para cohorte Transferencia de Embriones = No	1.833	1.286	2.614
Para cohorte Transferencia de Embriones = Sí	.643	.506	.817
N de casos válidos	210		

Suplementación *Transferencia de Embriones tabulación cruzada

			Transferencia de Embriones		Total
			No	Sí	
Suplementación	Sin LH	Recuento	66	54	120
		% dentro de Suplementación	55.0%	45.0%	100.0%
		% dentro de Transferencia de Embriones	71.0%	46.2%	57.1%
	Con LH	Recuento	27	63	90
		% dentro de Suplementación	30.0%	70.0%	100.0%
		% dentro de Transferencia de Embriones	29.0%	53.8%	42.9%
Total	Recuento	93	117	210	
	% dentro de Suplementación	44.3%	55.7%	100.0%	
	% dentro de Transferencia de Embriones	100.0%	100.0%	100.0%	



CONCLUSIÓN

Con esto podemos concluir que no existe diferencia en cuanto a la captura de ovocitos maduros en pacientes con baja respuesta ovárica en la suplementación de LH exógena, ya que no se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa, mientras que sí marcó una tendencia en garantizar a tener por lo menos un ovocito en fase de Metafase II lo cual podemos decir que no influyó en la cantidad sino más bien en la calidad de los mismos.

Garantizando de cierta manera una fecundación más exitosa. Lo cual nos deja las puertas abiertas a seguir indagando en cuanto a los posibles beneficios de la suplementación con LH exógena.

BIBLIOGRAFÍA

1. Behre HM, Howles C, Longobardi S. et al. Randomized trial comparing luteinizing hormone supplementation timing strategies in older women undergoing ovarian stimulation. *Reproductive BioMedicine Online* (2015) 31, 339–346
2. Hill M, Levy G, Levens E et. Al. Does exogenous LH in ovarian stimulation improve assisted reproduction success? An appraisal of the literature. *Reproductive Biomedicine Online* (2012) 24, 261-271
3. Wond PC, Qiao J, Ho C, Ramaraju GA et al. Current opinion on use of luteinizing hormone supplementation in assisted reproduction therapy: an Asian perspective. *Reproductive Biomedicine Online* (2011) 23, 81-90
4. Oehninger S. Poor responders in in vitro fertilization (IVF) therapy: the challenge continues F, V & V IN OBGYN, 2011, 3 (2): 101-108
5. Ubaldi F, Vaiarelli A, D Anna R et. Al Management of Poor Responders in IVF: Is There Anything New? *BioMed Research International* Volume 2014, Article ID 352098, 10 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/352098>
6. Goswami M and Nikolaou D. Is there any Benefit in Adding LH Activity to the FSH Stimulation in Poor Responders?. *Austin J Reprod Med Infertil.* 2015;2(3): 1016.