



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

E INVESTIGACION

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

SERVICIO DE BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA

**"EFECTO DE LA ADMINISTRACION DE LH RECOMBINANTE EN DIA 5
CONTRA DIA 8 EN CICLOS DE ESTIMULACION OVARICA"**

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN:
BILOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA

P R E S E N T A:

DR. JUAN ENRIQUE GONZALEZ BECERRA

ASESOR:

DR. JESUS DANIEL MORENO GARCIA

MEXICO, D.F.

FEBRERO 2011

REGISTRO: 012.2011





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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACION

**EFFECTO DE LA ADMINISTRACION DE LH RECOMBINANTE EN DIA 5
CONTRA DIA 8 EN CICLOS DE ESTIMULACION OVARICA”
CICLOS DE ESTIMULACION OVARICA”**

T E S I S

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN:
BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA**

DRA. AURA ERAZO VALLE SOLIS.
Subdirector de Enseñanza Médica

DR. JESUS DANIEL MORNEO GARCIA
Prof. Titular de la Subespecialidad
Biología de la Reproducción Humana

DR. JESUS DANIEL MORENO GARCIA
Biología de la Reproducción Humana
Asesor de Tesis



DR. JUAN ENRIQUE GONZALEZ BECERRA
Residente de la Subespecialidad Biología de la Reproducción Humana
Autor de Tesis

DEDICATORIA:

A mis padres que amo tanto, María Cristina y Enrique que me dieron el ser y la dicha de ser parte de sus vidas y siempre me han demostrado con ejemplos lo que una persona debe ser para poder trascender de una manera digna.

A mis hermanos Laura, Rosy, José, Antonio, Lupita, Cristy y Dianita que me han llenado de dichas y bendiciones y que también han permitido ser parte de ellos .

AGRADECIMIENTOS:

A DIOS

A MI FAMILIA

A mi novia quien siempre ha estado a mi lado

**Al Dr. Moreno por su enseñanza dentro y fuera de la residencia , y por su apoyo
en el desarrollo de la tesis**

**Y muy especialmente a todos los que de manera directa o indirecta favorecieron mi
desarrollo como persona y como un buen residente.**

INDICE

INTRODUCCION	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	4
MARCO TEORICO.....	5
OBJETIVOS.....	8
HIPOTESIS.....	9
JUSTIFICACION.....	10
METODOLOGIA.....	11
RESULTADOS.....	17
DISCUSION.....	24
CONCLUSIONES.....	27
REFERENCIAS.....	28

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

INTRODUCCION

La infertilidad se define como la incapacidad para concebir tras un año de relaciones sexuales sin protección anticonceptiva. Se conoce que un 10 al 15 % de la población general cursa con algún tipo de infertilidad ¹ y 20% de esta población va a requerir técnicas de reproducción asistida.

La estimulación ovárica ha sido un componente clave en las técnicas de reproducción asistida. Los últimos 30 años la estimulación ovárica se ha aplicado con la idea de incrementar el número de ovocitos para tratar de compensar la ineficiencia de los procedimientos de fertilización y lograr la selección de uno o más embriones para realizar transferencia embrionaria ².

Al día de hoy los protocolos más usados con la aplicación de agonista de la GnRH que suprime el eje hipotálamo-gonadal y utiliza grandes dosis de exógenas de hormona folículo estimulante ³.

En los protocolos de estimulación ovárica la dosis inicial de hormona folículo estimulante varía de 150 a 450 UI/día, hay varios ensayos clínicos que no han demostrado mejoría en la tasa de embarazo al usar dosis más elevadas ⁴.

Los protocolos utilizados actualmente son caros, complejos y pueden requerir semanas de aplicación de medicamento presentando riesgo de hiperrespuesta ovárica por lo que se hace indispensable realizar un seguimiento folicular estrecho.

El síndrome de hiperestimulación ovárica es una complicación que más frecuentemente se presenta en los protocolos donde se usa agonista de la GnRH ⁵, otros efectos negativos es el estrés emocional la tasa de abandono y síntomas abdominales.

En 1996, Edwards et al, fueron los primeros en exponer la necesidad de realizar protocolos de estimulación llamados “mínima estimulación” ⁶. El concepto de estos protocolos es que sean más seguros, amigables en los que los riesgos del tratamiento sean minimizados ⁷.

Existe evidencia que los niveles suprafisiológicos hormonales secundarios a estimulación con dosis elevadas de hormonas exógenas afectan la receptividad

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

endometrial, la función del cuerpo lúteo, la calidad ovular y embrionaria, por lo que el utilizar protocolos de estimulación llamados “mínima estimulación” pueden tener un efecto benéfico en la capacidad de implantación y logro de embarazo.

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

RESUMEN

TITULO: EFECTO DE LA ADMINISTRACION DE LH RECOMBINANTE EN DIA 5 CONTRA DIA 8 EN CICLOS DE ESTIMULACION OVARICA

INTRODUCCION: La estimulación ovárica ha sido un componente clave en las técnicas de reproducción asistida. Niveles suprafisiológicos hormonales secundarios a estimulación con dosis elevadas de hormonas exógenas afectan la receptividad endometrial, la función del cuerpo lúteo, la calidad ovular y embrionaria, por lo que el utilizar protocolos de estimulación llamados “mínima estimulación” pueden tener un efecto benéfico en la capacidad de implantación y logro de embarazo.

OBJETIVOS. Evaluar la eficacia clínica del tratamiento con rLH en día 5 y 8 del ciclo de estimulación ovárica, medida como tasa de embarazo.

MATERIAL Y METODOS: Estudio de cohorte, retrolectivo, homodémico, piloto.

Se integraron dos grupos de 15 pacientes cada uno que hayan recibido estimulación mínima “A” o “B” (grupo control) en el periodo de abril a agosto del 2010.

RESULTADOS: No presentaron valor P con significancia estadística en las variables de: edad de hombre, edad de mujer, número de folículos antrales, hormona folículo estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), estradiol (E2). El número de folículos que alcanzaron la madurez al día del disparo, el grupo de mínima “A” 4 vs 2 para mínima B, el número de ovocitos en metafase II : grupo mínima “A” 37/65 (57%) vs 24/38 (63%) en grupo de mínima “B”. Las pacientes con embriones calidad 1+ fue igual 5 en cada grupo. La mediana de embriones transferidos fue de 2 para el grupo de mínima “A” vs 1 para mínima “B”. En el grupo de mínima “A” la tasa de embarazo por ciclo iniciado fue de 26% y por transferencia de 40%; en el grupo de mínima “B” la tasa de embarazo por ciclo iniciado fue de 20% y por paciente que se le realizó transferencia de 21%.

CONCLUSIONES: El recibir el protocolo de estimulación mínima “A” tiene un riesgo de 86% más de lograr un embarazo comparado con grupo de mínima “B”, por el tamaño de la muestra el valor de P fue 0.32.

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

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La información disponible a la fecha de los tratamientos de estimulación ovárica para fertilización in-vitro no ha demostrado la tasa de eficacia aceptable por lo que se continúa investigando modificaciones a los protocolos establecidos o asociando nuevos fármacos que permitan incrementar el número de ciclos exitosos.

A la fecha no se dispone de suficiente evidencia acerca del efecto que tiene el día de inicio de la aplicación de hormona luteinizante recombinante (rLH) y su asociación con una posible mejoría en términos de tasas de embarazo en ciclos de estimulación ovárica controlada.

Tampoco se dispone de información en nuestra institución, por lo que se plantea el desarrollo de la presente investigación.

¿Cuál es el efecto de la administración de rLH el día 5 del ciclo comparada con el día 8 del ciclo de estimulación ovárica?

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

MARCO TEORICO

A través de los años han existido infinidad de protocolos de estimulación ovárica, combinando diversos medicamentos con la finalidad de lograr una mejor tasa de embarazos

Los folículos en crecimiento son cada vez más sensibles y dependientes de la presencia de la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculoestimulante (FSH) para su desarrollo. Como se describe en la teoría clásica "dos células dos gonadotropinas", la LH es necesaria para proporcionar a las células de la granulosa los precursores de andrógeno para la biosíntesis de estradiol inducida por FSH ⁸.

Se sabe que la LH es necesaria para la reanudación de la meiosis y para la producción de progesterona posterior a la ovulación con objeto de desarrollar el endometrio necesario para una adecuada implantación.

El uso de agonistas de la hormona que libera gonadotropina (GnRH) en la hiperestimulación ovárica controlada (HOC) en ciclos de fertilización asistida se utiliza con la finalidad de prevenir el pico prematuro de LH, mejoró sustancialmente las tasas de embarazo ⁹.

Debido a que este esquema de tratamiento ocasiona una disminución importante del número de receptores, supone el uso necesario de soporte luteínico, ya que la liberación de LH permanece bloqueada durante al menos diez días después de la interrupción del agonista ^{10,11}.

Sin embargo, el reclutamiento folicular no parece estar afectado y se podría lograr el crecimiento folicular adecuado, incluso con preparaciones puras de FSH que carecen de LH, como la rFSH ^{12,13,14}.

El presunto exceso de LH debido a la hiperestimulación ovárica y el desarrollo de productos más purificados, llevó a la industria farmacéutica a la conversión de las gonadotropinas menopáusicas humanas (hMG) que contienen FSH y LH, en FSH recombinante (rFSH) que está desprovista completamente de LH, convirtiéndose en el tratamiento de primera elección en la mayoría de los países europeos. Mientras tanto se

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

ha comenzado a comercializar la LH recombinante (rLH), que ha sido combinada con la rFSH, como una opción para la hMG ¹⁵.

La introducción de los antagonistas de GnRH en la práctica clínica a fines de los años noventa cuestionó el protocolo estándar de disminución pituitaria del número de receptores con agonistas de GnRH. Estudios posteriores sobre los antagonistas de GnRH mostraron que, en las mujeres con gonadotropinas normales, la LH endógena se puede suprimir a tal grado que se vean afectados de forma adversa el crecimiento de los folículos y las tasas de embarazo ¹⁶.

Como consecuencia, la función de la LH en la estimulación ovárica volvió a ser tema de debate ¹⁷. En un metanálisis se encontró un efecto beneficioso de la actividad similar a la LH que indicó que la hMG, en pacientes con gonadotropinas normales y disminución del número de receptores mediante un agonista de GnRH, provoca un aumento significativo de las tasas clínicas de embarazo, en comparación con la rFSH sola en los ciclos ICSI o FIV (cociente de riesgos 1,18; intervalo de confianza del 95%: 1,02 a 1,36) ¹⁸. Al momento se ha abordado el cuestionamiento de la necesidad o no de administrar en forma concurrente rLH con rFSH para la hiperestimulación ovárica controlada en la FIV o la ICSI, en pacientes con disminución del número de receptores mediante un agonista o un antagonista de GnRH.

Otros centros de reproducción utilizan como tratamiento estándar el citrato de clomifeno sin embargo tiene algunas desventajas, incluyendo su vida media de depuración (más de dos semanas) y un efecto negativo sobre endometrio y el moco cervical ¹⁹.

Los inhibidores de la aromatasas de tercera generación son fármacos no esteroideos, que se administran vía oral con capacidad para bloquear de manera efectiva la conversión de androstenediona a estrona y de testosterona a estradiol. Existe extensa experiencia clínica en el tratamiento de cáncer de mama sin embargo también se usa de manera cotidiana para inducción de ovulación en pacientes con anovulación crónica ²⁰, o como parte de los protocolos de para estimulación ovárica controlada solo ^{21,22} o combinado con gonadotropinas ^{23,24}.

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

Los beneficios potenciales de los inhibidores de aromatasa como el letrozole, es su vida media (40-48 hrs) y una disminución de los requerimientos de FHS durante la estimulación ovárica controlada ^{25,26} y una falta de efecto antiandrógeno sobre endometrio que puede ser de ayuna en un ciclo de fertilización in vitro ²⁷.

Garcia-Velasco et al. agregaron letrozole durante los primeros 5 días de estimulación con gonadotropinas en un protocolo con antagonista de GnRH para pacientes con baja respuesta es un intento por mejorar los resultados clínicos medidos en embarazo durante los ciclos de fertilización in-vitro ²⁸.

Los protocolos de estimulación ovárica mínima con uso de rLH en servicio de reproducción humana son los siguientes:

1.- Estimulación con hormona luteinizante recombinante iniciando el día 5 del ciclo de estimulación ovárica : La estimulación se inicia el día 3 del ciclo menstrual con la administración de letrozole 5 mg V.O. cada 24 hrs por 5 días, al 8vo día del ciclo se inicia aplicación tanto de rFSH (FSH recombinante) a dosis de 150 UI SC cada 24 hrs como de rLH (LH recombinante) 75 UI SC, ambos medicamentos hasta el día del disparo, en antagonista de GnRH cetorelix se inicia cuando el folículo dominante mida 14 mm y se aplica hasta el día del disparo que se realizó con rHCG (HCG recombinante) a dosis de 500 mcg SC cuando el o los folículos midan 18 mm de diámetro. Se usará USG endovaginal el segundo día del ciclo y diario a partir del día 8 del ciclo.

2.- Estimulación con hormona luteinizante recombinante iniciando el día 8 del ciclo de estimulación ovárica : La estimulación se inicia el día 3 del ciclo menstrual con la administración de letrozole 5 mg V.O. cada 24 hrs por 5 días, al 5to día del ciclo se inicia aplicación tanto de rFSH (FSH recombinante) a dosis de 150 UI SC cada 24 hrs como de rLH (LH recombinante) 75 UI SC, ambos medicamentos hasta el día del disparo, en antagonista de GnRH cetorelix se inicia cuando el folículo dominante mida 14 mm y se aplica hasta el día del disparo que se realizó con rHCG (HCG recombinante) a dosis de 500 mcg SC cuando el o los folículos midan 18 mm de diámetro. Se usará USG endovaginal el segundo día del ciclo y diario a partir del día 8 del ciclo.

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

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la eficacia clínica del tratamiento con rLH en día 5 y 8 del ciclo de estimulación ovárica, medida como tasa de embarazo.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

Evaluar el número de folículos ≥ 18 mm de diámetro promedio el día del disparo con rHGC

Evaluar el porcentaje de ovocitos capturados en metafase I y II.

Evaluar la calidad embrionaria

Conocer el promedio de embriones transferidos

Identificar el grosor endometrial el día del disparo

Evaluar la tasa de embarazo por transferencia

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

HIPOTESIS

H₀: El tratamiento de rLH iniciado en día 5 de los ciclos proporciona igual tasa de embarazo que el iniciado en día 8 del ciclo de estimulación ovárica.

H₁: El tratamiento de rLH iniciado en día 5 de los ciclos proporciona mejor tasa de embarazo que el iniciado en día 8 del ciclo de estimulación ovárica.

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

JUSTIFICACION

En la población derechohabiente del I.S.S.S.T.E. reportada en el 2008, se encuentran una población fértil (considerada de 18 a 44 años) de 4,522,442.

Al considerar que al menos el 10% de este grupo de edad tendrán infertilidad se estima que la población con esta enfermedad sería aproximadamente de 452,244 pacientes.

De las parejas con infertilidad el 20% requerirán de una técnica de reproducción asistida. Por lo que aprox. 90,448 pacientes serán candidatas a una técnica de reproducción como fertilización in-vitro o ICSI.

En el C.M.N. “20 de Noviembre” del I.S.S.S.T.E. el promedio en los últimos dos años de ciclos de estimulación ovárica controlada es de 150 ciclos por año y de los cuales 40% tienen factores de riesgo para tener una pobre respuesta a la estimulación ovárica y su la tasa de éxito medida como embarazos podría ser tan bajo como el 5%.

Es debida a esta baja tasa de éxito que a la fecha se evalúan modificaciones a los protocolos establecidos con la finalidad de obtener mejores resultados clínicos.

En el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” a partir de abril del 2010 con base en lineamientos internacionales se ha estandarizado el uso de dos protocolos de estimulación ovárica para pacientes con factores de riesgo para baja respuesta mismos que han sido descritos en la sección de antecedentes. Las modificaciones a esos protocolos buscan incrementar la tasa de embarazo, aspecto que pretende documentar este proyecto.

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

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Estudio de cohorte, retrolectivo, homodémico, piloto.

UNIDADES DE OBSERVACION:

Pacientes mujeres derechohabientes al I.S.S.S.T.E. con infertilidad primaria o secundaria diagnosticadas por la imposibilidad de lograr un embarazo después de un año de tener relaciones sexuales sin protección.

Obtención de la información de expedientes físico y electrónico.

Se incluirán todas las pacientes que hayan recibido protocolo de estimulación ovárica con rLH con inicio en día 5 y día 8 del ciclo de estimulación ovárica en el periodo de abril a agosto del 2010, y que cuenten con expediente clínico completo.

DEFINICION DEL GRUPO CONTROL:

Con la finalidad de hacer un análisis comparativo se toma como grupo control al de pacientes que recibieron una estimulación con rLh iniciando el día 8 del ciclo de estimulación ovárica.

Grupo Control:

Estimulación con hormona luteinizante recombinante iniciando el día 8 del ciclo de estimulación ovárica: La estimulación se inicia el día 3 del ciclo menstrual con la administración de letrozole 5 mg V.O. cada 24 hrs por 5 días, al 5to día del ciclo se inicia aplicación tanto de rFSH (FSH recombinante) a dosis de 150 UI SC cada 24 hrs como de rLH (LH recombinante) 75 UI SC, ambos medicamentos hasta el día del disparo, en antagonista de GnRH cetorelix se inicia cuando el folículo dominante mida

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

14 mm y se aplica hasta el día del disparo que se realizó con rHCG (HCG recombinante) a dosis de 500 mcg SC cuando el o los folículos midan 18 mm de diámetro. Se usa USG endovaginal el segundo día del ciclo y diario a partir del día 8 del ciclo.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Criterios de inclusión: Candidatas a técnicas de Reproducción asistida que hayan recibido estimulación con hormona luteinizante recombinante iniciada en día 5 ó día 8 del ciclo de estimulación ovárica controlada.

Criterios de exclusión: Pacientes que no hayan completado el ciclo de estimulación ovárica por abandono. Candidatas a técnicas de Reproducción asistida como Fertilización in-vitro o inyección intracitoplásmica de espermatozoides que hayan recibido estimulación con hormona luteinizante recombinante iniciada en día diferente al día 5 o 8 del ciclo de estimulación ovárica controlada.

Criterios de eliminación: Pacientes con expedientes clínicos incompletos

DESCRIPCION DEL ESTUDIO:

Los protocolos de estimulación ovárica mínima con uso de rLH en servicio de reproducción humana son los siguientes:

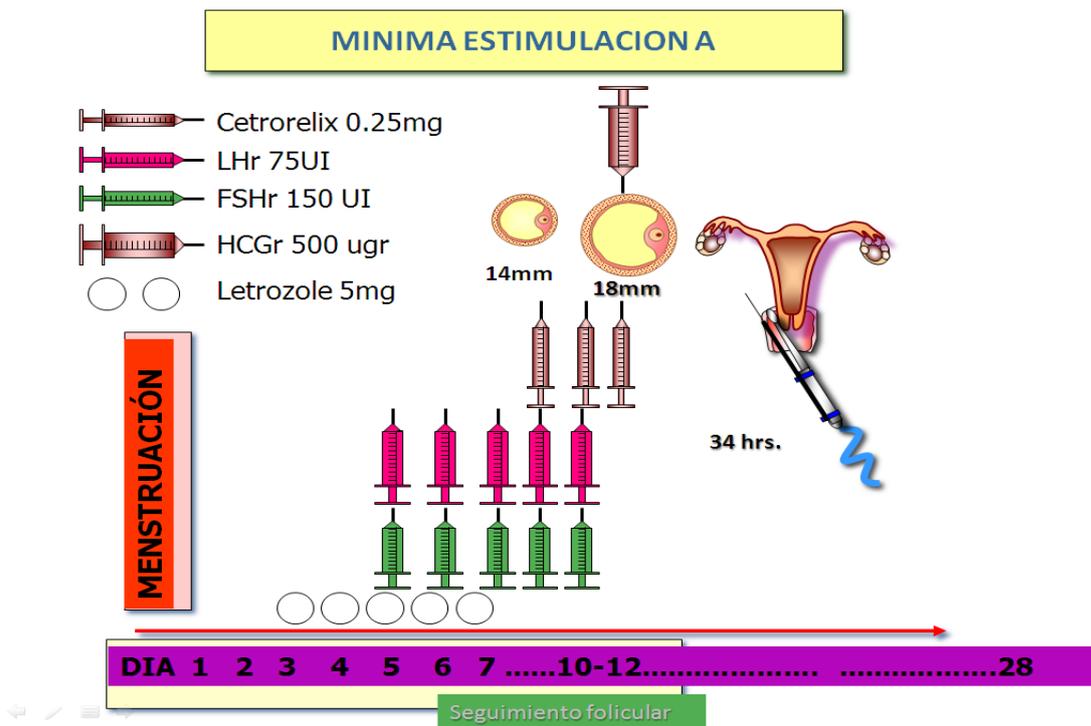
1.- Estimulación con hormona luteinizante recombinante iniciando el día 5 del ciclo de estimulación ovárica : La estimulación se inicia el día 3 del ciclo menstrual con la administración de letrozole 5 mg V.O. cada 24 hrs por 5 días, al 8vo día del ciclo se inicia aplicación tanto de rFSH (FSH recombinante) a dosis de 150 UI SC cada 24 hrs como de rLH (LH recombinante) 75 UI SC, ambos medicamentos hasta el día del disparo, en antagonista de GnRH cetorelix se inicia cuando el folículo dominante mida 14 mm y se aplica hasta el día del disparo que se realizó con rHCG (HCG recombinante) a dosis de 500 mcg SC cuando el o los folículos midan 18 mm de

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

diámetro. Se usará USG endovaginal el segundo día del ciclo y diario a partir del día 8 del ciclo. (ver esquema 1)

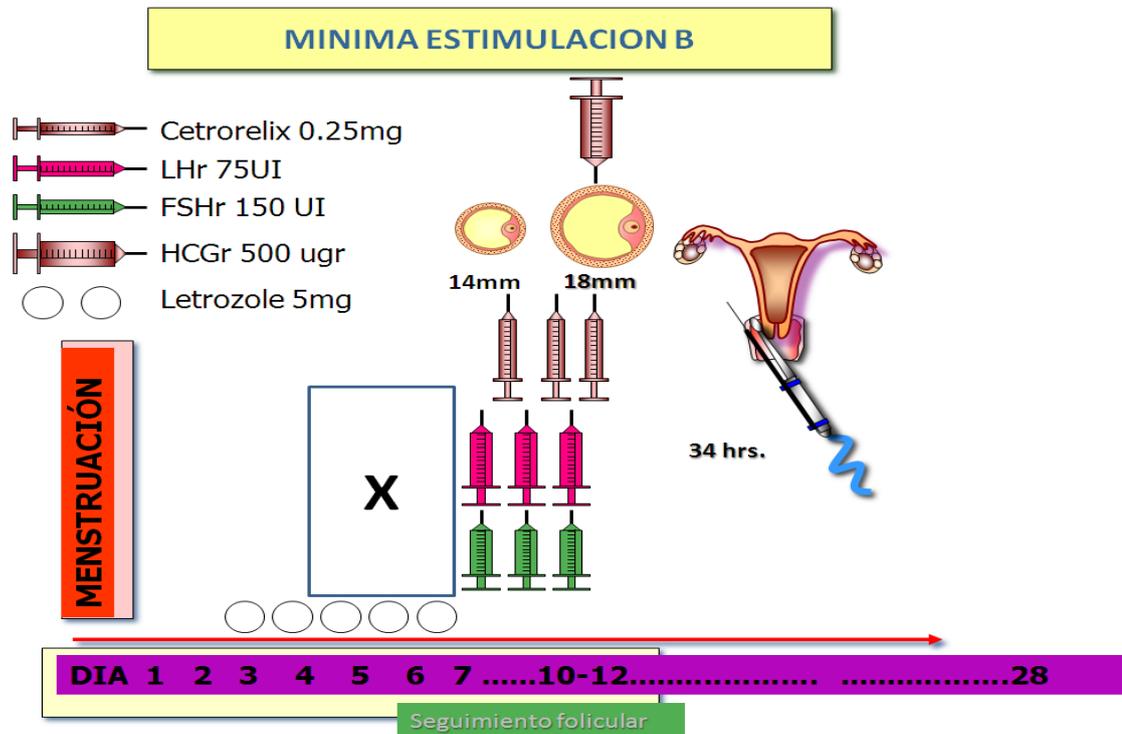
2.- Estimulación con hormona luteinizante recombinante iniciando el día 8 del ciclo de estimulación ovárica : La estimulación se inicia el día 3 del ciclo menstrual con la administración de letrozole 5 mg V.O. cada 24 hrs por 5 días, al 5to día del ciclo se inicia aplicación tanto de rFSH (FSH recombinante) a dosis de 150 UI SC cada 24 hrs como de rLH (LH recombinante) 75 UI SC, ambos medicamentos hasta el día del disparo, en antagonista de GnRH cetorelix se inicia cuando el folículo dominante mida 14 mm y se aplica hasta el día del disparo que se realizó con rHCG (HCG recombinante) a dosis de 500 mcg SC cuando el o los folículos midan 18 mm de diámetro. Se usará USG endovaginal el segundo día del ciclo y diario a partir del día 8 del ciclo. (ver esquema 2)

ESQUEMA 1



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

ESQUEMA 2



Definición de variables y unidades de medida

1. Edad. Unidad: número de años a partir de la fecha de nacimiento, unidad de medición años.
2. Causa de la infertilidad. Factor etiológico de la infertilidad, unidad de medición: nominal (Factor tubárico, factor ovárico, factor masculino, factor neuroendócrino, endometriosis)
3. Determinación basal (2-3er día de menstruación) de FSH: mU/lit. LH: mU/lit, Estradiol pg/ml. Cuantificación en ayuno en día 2 a 3 del ciclo menstrual.
4. Número de folículos antrales basales. Unidad : número
5. Días de duración del ciclo. Unidad : días (de primer día de última menstruación al día del disparo)
6. Folículos > de 18 mm al día de aplicación de rHCG; unidad : número

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

7. Grosor endometrial el día del disparo. Unidad: mm.
8. Ovocitos capturados. Unidad : número
9. Madurez ovular: Ovocitos metafase II y metafase I. Unidad : número
10. Ovocitos fertilizados. Unidad : número
11. Tasa de fertilización. Unidad : porcentaje
12. Tasa de implantación. Unidad: porcentaje
13. Tasa de embarazo. Unidad: porcentaje
14. Embarazo: saco gestacional o presencia de partes fetales (incluso saco de yolk). Unidad: porcentaje.

Características de embriones:

Calificación

Valoración el día que se decida transferir de acuerdo a su evolución.

1+ Número de células adecuadas al día de desarrollo, fragmentación menor 10%

2+ Número de células adecuadas al día de desarrollo; fragmentación 10-25%

3+ Número de células menor al esperado para el día de desarrollo embrionario;
fragmentación menor de 10%

Número de células adecuadas al día de desarrollo embrionario; fragmentación 25-45%

4+ Número de células menor al esperado al día de desarrollo embrionario;
fragmentación 10-45%

5+ Detención en 4 células (día 2 a día 3)

Cualquier embrión con fragmentación mayor a 45%

La tasa de implantación

Se obtendrá del número de sacos observados por ultrasonido dividido por el número de embriones transferidos.

Tasa de embarazos clínicos

Se obtiene del número de embarazos clínicos expresado por 100 ciclos. En el denominador se coloca en este caso ciclos de embriones transferidos.

Tasa de embarazos gemelar

Número de embriones transferidos/número de sacos y/o embriones identificados en ultrasonido después de las 12 semanas de embarazo

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

Para valorar tipo de distribución de las variables se determinara, media, mediana, coeficiente de variación, prueba de kolmogorov-Smirnov.

Si las variables presentan distribución normal se usaran media y desviación estándar

Si las variables presentan distribución anormal se usaran mediana, mínimos y máximos

EFICACIA

Se evaluará en base a la presencia de embarazo clínico

ANALISIS ESTADISTICO:

Se calcularán medidas de frecuencia, tendencia central y dispersión para las diversas variables. Se determinará la distribución normal o no de las variables mediante pruebas de hipótesis para curtosis, sesgo y la prueba de Kolmogorov Smirnov.

La comparación de las variables nominales entre grupos se hará con prueba X^2 o exacta de Fisher según la distribución de las frecuencias. La comparación entre grupos en las variables continuas se llevará a cabo con la prueba t Student en caso de distribución normal y con la prueba de suma de rangos de Wilcoxon en caso de distribución anormal.

Se calcularán medidas de frecuencia como incidencias, asociación riesgo relativo y coeficientes de correlación de Pearson y Spearman según el tipo de distribución.

El análisis estadístico se llevará a cabo con el paquete PASW 18 versión español, se considerará un valor de P con significancia estadística menor de 0.05.

ASPECTOS ETICOS:

Se realizó el registro del protocolo con el comité de Investigación y Ética.

Los pacientes con infertilidad que acuden al servicio de reproducción humana del CMN “20 de Noviembre” cuentan con un consentimiento informado por escrito para su inclusión en los protocolos de tratamiento clínico establecidos.

Debido a que el estudio no realiza intervención alguna en los pacientes y consiste de un diseño de investigación descriptivo retrospectivo que recopila información generada por el tratamiento habitual, no se contempla el diseño de un formato de recolección especial para este proyecto.

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

RESULTADOS

La distribución de los datos se evaluó antes del análisis. El análisis de correlación (Pearson para distribución normal y Spearman para distribución anormal) fue empleado la fuerza y dirección de la asociación entre el tipo de hiperestimulación ovárica y los parámetros del paciente (edad, folículos basales, ovocitos capturados, embriones transferidos o criopreservados).

La asociación entre los resultados de interés del paciente y las características del ciclo (variables continuas) se uso una prueba de estadística basada en el tipo de distribución de las variables: T de Student o Mann-Whitney U. se considero un valor de $P \leq .05$ con significancia estadística.

Al comparar los dos grupos de estimulación ovárica por el tamaño de muestra se uso pruebas para variables con distribución anormal es decir se uso pruebas no paramétricas.

Se ingresaron 15 pacientes a cada grupo de estimulación por tamaño de la muestra no se encontró P con significancia estadística en las variables de: edad de hombre, edad de mujer, número de folículos antrales, hormona folículo estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), estradiol (E2). (Tabla I).

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

Tabla I. Características al inicio de la estimulación ovárica de ambos grupos

	Mínima “A” n =15	Mínima “B” n = 15	U Mann-Whitney
Variable	Mediana (Rango)	Mediana (Rango)	P
Edad mujer (años)	37 (29-41)	38 (26-42)	N.S.
Edad hombre (años)	37 (32-45)	40 (36-49)	N.S.
Folículos antrales basales	8 (2-46)	4 (1-27)	N.S.
FSH basal (mUI/mL)	8.5 (4.2-20.2)	7.7 (2.4-18.1)	N.S.
E2 basal (pg/mL)	42 (22-165.9)	65 (20-122.8)	N.S.
LH basal (mUI/mL)	3.86 (0.1-29)	4.2 (0.38-11.4)	N.S.

P = Probabilidad N..S. = Estadísticamente no significativo

La respuesta ovárica a la estimulación presentó diferencias las cuales fueron estadísticamente no significativas. La duración de la estimulación ovárica hasta alcanzar al menos un folículo maduro (≥ 18 mm) fue: la mediana del grupo de mínima “A” 11 contra 12 días del grupo de mínima “B”, aunque los mínimos y máximos fueron similares (10 y 13 días); en relación al desarrollo folicular que presentaron durante la estimulación ovárica, el número de los folículos que alcanzaron la madurez al día que se decidió el disparo, la mediana del grupo de mínima “A” fue 100% mayor que el de

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

mínima “B”(4 vs 2 folículos). Al comparar el resto de los parámetros tampoco presentaron diferencia estadísticamente significativa. (Tabla II).

Tabla II. Respuesta ovárica de ambos grupos a la estimulación.

	Mínima “A” n =15	Mínima “B” n = 15	U Mann-Whitney
Variable	Mediana (Rango)	Mediana (Rango)	P
Días duración	11 (10-13)	12 (10-13)	N.S.
Folículos maduros al disparo \geq 18 mm	4 (4-12)	2 (1-5)	N.S.
Grosor endometrial (mm)	9 (5-13)	9 (7-11)	N.S.
LH disparo (mUI/mL)	1.89 (0.34-4.28)	2.43 (0.58-46.5)	N.S.
E2 disparo (pg/mL)	712.6 (330.01-567.1)	504 (120-1528.88)	N.S.
P4 disparo (ng/dL)	.84 (0.12-1.6)	1.1 (0.29-2.21)	N.S.

P = Probabilidad

N..S. = Estadísticamente no significativo

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

La mediana de ovocitos capturados fue similar en ambos grupos, sin embargo en el grupo de mínima "A" una paciente con síndrome de ovario poliquísticos que presentaba 46 folículos antrales, se obtuvieron de 12 ovocitos. (Tabla III)

Tabla III. Captura ovular

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

P = Probabilidad

N..S. = Estadísticamente no significativo

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

Tabla IV: Características de los ovocitos capturados.

	Mínima "A" n =15	Mínima "B" n = 14	X² Exacta de Fisher
Variable	Número (%)*	Número (%)*	P
Ovocitos capturados	65	38	N.S.
Ovocitos metafase II	37 (57)	24 (63)	N.S.
Ovocitos metafase I	25 (38)	14 (37)	N.S.
Ovocitos vesícula germinal	3 (5)		N.S.

P = Probabilidad

N..S. = Estadísticamente no significativo

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

El número de pacientes con embriones calidad 1+ fue igual 5 en cada grupo. En el grupo de mínima estimulación “A” que se realizó transferencia fueron 5 de 12 pacientes ya que a 3 se les canceló el procedimiento por pobre desarrollo endometrial (menor 7 mm) vs 5 de 14 pacientes por que en un caso no se logró capturar ovular. (Tabla V).

La mediana de embriones transferidos fue de 2 para el grupo de mínima “A” vs 1 para mínima “B”. (Tabla VI).

Tabla V. Embriones obtenidos calidad 1+ (Buena calidad)

	Mínima “A” n = 12	Mínima “B” n = 14	X² Exacta de Fisher
Variable	Número (%)*	Número (%)*	P
Pacientes embriones 1+	5 (42)	5 (36)	N.S.

P = Probabilidad

N..S. = Estadísticamente no significativo

Tabla VI. Embriones transferidos

	Mínima “A” n = 10	Mínima “B” n = 14
Variable	Mediana(Rango)	Mediana (Rango)
Embriones transferidos	2 (1-3)	1(1-3)

P = Probabilidad

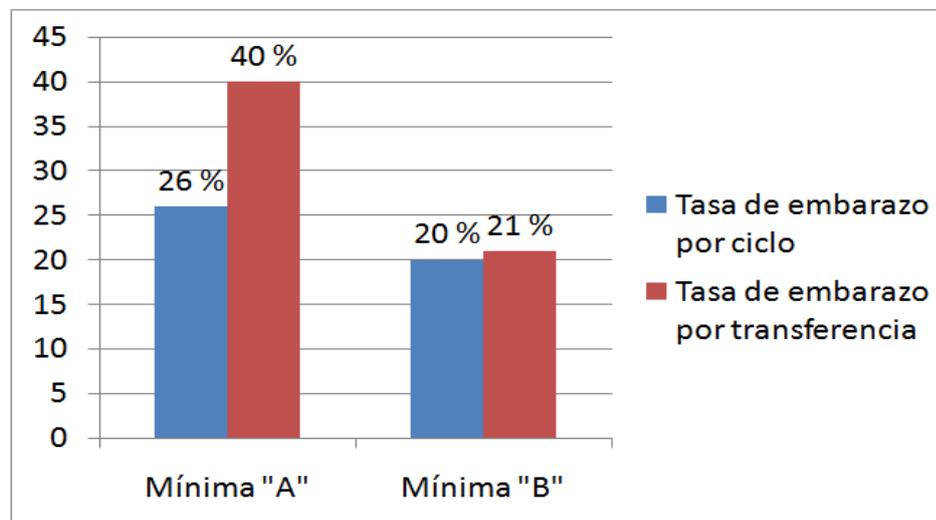
N..S. = Estadísticamente no significativo

La tasa de embarazo por ciclo iniciado fue de 26% (4/15) vs 20% (3/15) y la tasa de embarazo por paciente que se les realizó transferencia fue de 40% (4/10, 3 pacientes se

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

vitrificaron por pobre desarrollo endometrial, 2 no fertilizaron) vs 21% (4/14 una paciente no se logro captura ovular). Grafica 1.

Grafica 1. Tasa de embarazo por ciclo, tasa de embarazo por paciente transferida.



Al comparar los dos tipos de estimulación el esquema de mínima "A" tiene un:

RR 1.86 IC 95% (1.84-6.39) para lograr embarazo, con valor de P= 0.32

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

Al evaluar la tasa de embarazo por transferencia en este estudio piloto, se determinó el tamaño de la muestra para lograr un valor de P con significancia estadística ≤ 0.05 .

Utilizando la fórmula que compara dos proporciones. Fórmula 1.

Fórmula 1: Para determinar tamaño de la muestra.

PROPORCION VS PROPORCION

INTERVALO CRÍTICO

$$\alpha \% \text{ IC} = (P1 - P2) \pm Z \alpha \sqrt{\frac{p1 \cdot q1}{n1} + \frac{p2 \cdot q2}{n2}}$$

$$n = \frac{\left[Z \alpha \sqrt{2 \bar{p} \bar{q}} + 2\beta \sqrt{(p1 \cdot q1) + (p2 \cdot q2)} \right]^2}{(p1 - p2)^2}$$

$$\bar{p} = \frac{p1 \cdot n1 + p2 \cdot n2}{n1 + n2}$$

TAMAÑO DE MUESTRA 88

44 EN CADA GRUPO PARA OBTENER P < 0.05

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

DISCUSION

En este estudio nosotros exponemos la experiencia del servicio de reproducción humana. A partir de abril del 2010 se realizó un cambio en el tipo de estimulación ovárica, en este estudio se exponen los resultados de dos tipos de estimulación que ya se describieron en apartado correspondiente.

Al momento en la literatura no existen estudios clínicos que hayan utilizado este tipo de protocolos de estimulación para que sea factible discutir los efectos con otras referencias.

En el grupo que recibió el esquema de mínima estimulación "A" presenta factores de mejor pronóstico en relación a edad materna con una mediana de 37 vs 38 años en grupo de estimulación mínima "B"; otro aspecto importante para la respuesta folicular a la estimulación es la presencia de folículos antrales, en el esquema de mínima "A" presentaron el doble comparado con el mínima "B," 8 vs 4 folículos.

Un factor pronóstico de buena respuesta a la estimulación es el estradiol sérico basal en ambos grupos presentaron tres pacientes niveles mayores de 85 ng/dl. Otro factor de mal pronóstico es la medición de FSH basal igual o mayor de 10 mUI/mL en ambos grupos 4 de las 15 pacientes presentaron niveles elevados. Durante los ciclos de estimulación la suplementación con rLH se administra en consenso cuando los niveles de LH sérica son menores a 1.5 mUI/ml en ambos grupos solo una en cada uno presento niveles a bajo de este corte. La respuesta folicular en base a estas últimas tres características (estradiol, LH y FSH) se hubiesen esperado semejantes.

El grupo de mínima "A" al día del disparo que presentaron ≤ 3 folículos maduros fueron 6 vs 14 del grupo de mínima "B" lo que correlaciona con la cantidad de folículos

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

basales en ambos grupos, por lo que la comparación es dispar ya que las características basales favorecen al grupo de mínima "A". En el estudio de Popovic-Todorovic et al 2003 usaron 150 UI SC de FSH presentaron un rango de folículos maduros al día del disparo de 2-41 folículos.

La presencia de pico prematuro de LH se ha definido como ≥ 10 mUI/ml y pico prematuro de progesterona ≥ 1.0 ng/ml (Engel et al 2002, Olivennens et al 2000). Estos picos prematuros se relacionan con luteinización prematura afectando la tasa de implantación, en el grupo de mínima "A" 0% presentaron pico prematuro de LH vs 2/15 pacientes (14%) de grupo de mínima "B". La presencia de pico prematuro de progesterona en el grupo de mínima "A" fue en 5/15 pacientes (33.3%) vs 10/15 pacientes (66.6%) del grupo de mínima "B".

Es importante el corroborar el comportamiento del desarrollo endometrial ya que en tres pacientes del grupo de mínima A se realizó cancelación de transferencia por desarrollo endometrial menor a 7 mm de grosor, en el grupo de mínima "B" no se realizó cancelación por desarrollo endometrial inadecuado.

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

El número de pacientes que obtuvieron embriones de buena calidad (definidos como calidad 1+) fueron 5 pacientes en cada grupo, aunque las muestras son pequeñas queda

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

de manifiesto que se debe pasar un umbral en niveles hormonales para afectar el desarrollo y calidad embrionario.

La eficacia de los protocolos de estimulación ovárica se midió en tasa de embarazos por ciclo iniciado y por paciente que se le realizó transferencia embrionaria. En el grupo de mínima "A" la tasa de embarazo por ciclo iniciado fue de 26% y por transferencia de 40%; en el grupo de mínima "B" la tasa de embarazo por ciclo fue de 20% y por paciente que se le realizó transferencia de 21%. El recibir el protocolo de estimulación mínima "A" tiene un riesgo de 86% más de lograr un embarazo comparado con grupo de mínima "B", por el tamaño de la muestra el valor de P fue 0.32 sin significancia estadística.

Las tasas de embarazo reportadas en ciclos de estimulación considerados como de mínima estimulación varían de 13 a 21 % (Hohmann et al 2003, Heijnen et al, 20007, Baart et al 2007).

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

CONCLUSIONES

- El inicio temprano de LH y FSH presento mejor tasa de embarazo pero sin diferencia estadística significativa por el tamaño de la muestra.
- Se deben tomar los resultados con precaución, por número de pacientes incluidas en cada grupo.
- Este estudio piloto sirve para cálculo de la muestra
- Se debe realizar un ensayo clínico controlado con criterios estrictos de inclusión, exclusión y eliminación para obtener una mejor conclusión de eficacia del tipo de estimulación.

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

REFERENCIAS

1. Matorras R. Epidemiología de la esterilidad. Actualizaciones de la Sociedad Española de Fertilidad. Sociedad Española de Fertilidad, 2000;pp:7-9.
- 2.- Fauser BC, Devroey P, Macklon NS. Multiple birth resulting from ovarian stimulation for subfertility treatment. *Lancet* 2005;365:1807–1816.
- 3.- Macklon NS, Stouffer RL, Giudice LC, Fauser BC. The science behind 25 years of ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Endocr Rev* 2006; 27:170–207.
- 4.- van Hooff MH, Alberda AT, Huisman GJ, Zeilmaker GH, Leertveld RA. Doubling the human menopausal gonadotrophin dose in the course of an in-vitro fertilization treatment cycle in low responders: a randomized study. *Hum Reprod* 1993;8:369–373.
- 5.- Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. *Hum Reprod Update* 2002;8:559–577.
- 6.- Edwards RG, Lobo R, Bouchard P. Time to revolutionize ovarian stimulation. *Hum Reprod* 1996;11:917–919.
- 7.- Diedrich K, Ferberbaum F. New approaches to ovarian stimulation. *Hum Reprod* 1998;13(Suppl. 3):1–13.
- 8.- Short RV. Steroids in the follicular fluid and the corpus luteum of the mare. A 'two-cell type' theory of ovarian steroid synthesis. *Journal of Endocrinology* 1962;24:59-63.
- 9.- Porter RN, Smith W, Craft IL, Abdulwahid NA, Jacobs HS. Induction of ovulation for in-vitro fertilisation using busarelin and gonadotropins. *Lancet* 1984;2(8414):1284-5.
- 10.- Broekmans F, Bernardus R, Berkhout G, Schoemaker J. Pituitary and ovarian suppression after early follicular and mid-luteal administration of LHRH agonist in a depot formulation: decapeptyl CR. *Gynecological Endocrinology* 1992;6:153-61.
- 11.- Smitz J, Devroey P, Camus M, et al. The luteal phase and early pregnancy after combined GnRH-agonist/HMG treatment for superovulation in IVF or GIFT. *Human Reproduction* 1988;5:585-90.

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

12.- Chappel SC, Howles C. Reevaluation of the roles of luteinizing hormone and follicle stimulation hormone in the ovulatory process. *Human Reproduction* 1991;6:1206-12.

13.- Daya S. Updated meta-analysis of recombinant follicle-stimulating hormone (FSH) versus urinary FSH for ovarian stimulation in assisted reproduction. *Fertility and Sterility* 2002;77(4):711-4.

14.- Out HJ, Mannaerts BM, Driessen SG, Coelingh Bennink HJ. Recombinant follicle stimulating hormone (rFSH; Puregon) in assisted reproduction: more oocytes, more pregnancies. Results from five comparative studies. *Human Reproduction Update* 1996;2(2):162-71.

15.- Hull M, Corrigan E, Piazzzi A, Loumaye E. Recombinant human luteinizing hormone: an effective new gonadotropin preparation. *Lancet* 1994;344(8918):334-5.

16.- Ganirelix Dose-Finding Study Group. A double-blind randomized, dose-finding study to assess the efficacy of the gonadotropin-releasing hormone antagonist ganirelix to prevent premature LH surges in women undergoing ovarian stimulation with recombinant FSH. *Human Reproduction* 1998;13:3023-31.

17.- Levy DP, Navarro JM, Schattman G, Davis OK, Rosenwaks Z. The role of LH in ovarian stimulation. *Human Reproduction* 2000;15:2258-65.

18.- Van Wely M, Westergaard LG, Bossuyt PMM, van der Veen F. Human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle stimulation hormone for ovarian stimulation in assisted reproductive cycles. In: *The Cochrane Library*, 2, 2002. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. 10.1002/14651858.CD003973.

19.- Gonen Y, Casper RF. Sonographic determination of a possible adverse effect of clomiphene citrate on endometrial growth. *Hum Reprod* 1990;5:670-4.

20.- Mitwally M, Casper R. Use of an aromatase inhibitor for ovulation induction in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2001;75:305-9.

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

- 21.- Al-Fozan H, Al-Khadouri M, Tan SL, Tulandi T. A randomized trial of letrozole versus clomiphene citrate in women undergoing superovulation. *Fertil Steril* 2004;82:1561–3.
- 22.- Biljan M, Tan SL, Tulandi T. Prospective randomized trial comparing letrozole at 2.5 and 5.0 mg on follicular development, endometrial thickness and pregnancy rate in patients undergoing superovulation. *Fertil Steril* 2002;78:S55.
- 23.- . Mitwally M, Casper R. Aromatase inhibition reduces the gonadotropin dose for ovarian stimulation in unexplained infertility patients. *Hum Reprod* 2003;18:1588–97.
- 24.- Mitwally M, Casper R. Aromatase inhibition reduces the dose of gonadotropin required for controlled ovarian stimulation. *J Soc Gynecol Investig* 2004;11:406–15.
- 25.- Goswami SK, Das T, Chattopadhyay R, Sawhney V, Kumar J, Chaudhury K, et al. A randomized single-blind controlled trial of letrozole as a low-cost IVF protocol in women with poor ovarian response: a preliminary report. *Hum Reprod* 2004;19:2031–5.
- 26.- . Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition reduces gonadotrophin dose required for controlled ovarian stimulation in women with unexplained infertility. *Hum Reprod* 2003;18:1588–97.
- 27.- . Casper RF, Mitwally MF. Review: aromatase inhibitors for ovulation induction. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:760–71.
- 28.- Garcia-Velasco JA, Moreno L, Pacheco A, Guillen A, Duque L, Requena A, et al. The aromatase inhibitor letrozole increases the concentration of intraovarian androgens and improves in vitro fertilization outcome in low responder patients: a pilot study. *Fertil Steril* 2005;84:82–7.
- 29.- Popovic T, Loft A, Ejdrup H, Bangsboll S, et al. A prospective randomized clinical trial comparing an individual dose of recombinant FSH based on predictive factors versus a “standard” dose of 150 UI/day in “standar” patients undergoing IVF/ICSI treatment. *Hum Reprod* 2003;18:2275-82.
- 30.- Enjel J, Ludwig M, Felberbaum, et al. Use of cetrorelix in combination with clomipheno citrate and gonadotrophins: a suitable approach to “friendly IVF”? *Hum Reprod* 2002; 17:2022-6.

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

- 31.- Olivennes F, Belaisch-Allart J, Emperaire J, et al. Prospective, randomized, controlled study of in vitro fertilization-embryo transfer with a single dose of a luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) antagonist (cetorelix) or a depot formula of an LH-RH agonist (triptorelin). *Fertil Steril* 2000; 73: 314-20.
- 32.- Lee T, Lin Y, Seow K, et al. Effectiveness of cetorelix for the prevention of premature luteinizing hormone surge during controlled ovarian stimulation using letrozole and gonadotropins; a randomized trial. *Fertil and Steril* 2008; 90:113-20.
- 33.- Hohmann F, Macklon N, Fauser B, et al. A randomized comparison of two ovarian stimulation protocols with gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist cotreatment for in vitro fertilization commencing recombinant follicle-stimulation hormone on cycle day 2 or 5 with the standard long GnRH agonist protocol, *J Clin Endocrinol Metab*, 2003;88;166-173.
- 34.- Baart E, Martini E, Eijkemans M, et al. Milder ovarian stimulation for in-vitro fertilization reduces aneuploidy in the human preimplantation embryo:a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2007;22:980-988.