

Tesis Doctoral

**Papel de la Hormona Luteinizante en
Pacientes Mayores de 34 años con
Estimulación Folicular Múltiple para
Fertilización In Vitro: Primeros
Resultados**

Enrique Javier González Báez

Barcelona, España a Julio del 2004

Papel de la Hormona Luteinizante en Pacientes Mayores de 34 años con Estimulación Folicular Múltiple para Fertilización In Vitro: Primeros Resultados

Universidad Autónoma de Barcelona

Facultad de Medicina

Departamento de Ginecología, Obstetricia, Pediatría y Medicina Preventiva

Director: Julio Herrero García

Autor: Enrique Javier González Báez

Memorias de tesis elaborada para obtener el grado Doctor en Medicina

Barcelona, España a Julio del 2004

Carta de Autorización

El profesor Julio Herrero García del Departamento de Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona, España.

CERTIFICA:

Que **Enrique Javier González Báez** ha realizado bajo mi dirección, el trabajo de investigación que ha dado lugar a la memoria titulada **“Papel de la Hormona Luteinizante en Pacientes Mayores de 34 años con Estimulación Folicular Múltiple para Fertilización In Vitro: Primeros Resultados”**. Dicha memoria está concluida y se considera apta para optar al grado de Doctor en Medicina y que reúne los requisitos para su exposición y defensa ante el tribunal oportuno.

Dr. Julio Herrero García.

Barcelona, España a Julio del 2004

Agradecimientos

A mis padres, hermanos, otros familiares que han estado junto a mí de modo incondicional, por haberme dado la vida, por amarme como me han amado, por haberme dado todo lo que me ha permitido llegar donde he llegado. Por tantos años de esfuerzo, preocupaciones y entrega. Por lucha, vibrar y reír conmigo.

A mi esposa Cristina y mi hijo Enrique por su constante soporte en todo momento, por su comprensión, tolerancia y su infinito amor; a pesar de las horas de dedicación que he puesto en esta memoria. Por permanecer conmigo en todo momento y seguirme al horizonte, donde confluye el sol, la tierra y el mar.

Agradecimientos

La elaboración de un texto como una tesis doctoral es el resultado de un sostenido trabajo a lo largo de muchos años, en los cuales se tiene que tener el convencimiento y el deseo de querer llevar a término lo que desde un inicio se empezó. Para mí, la presente tesis además de ser un trabajo de investigación científica, supone el resultado del trabajo continuo y sistemático unido a los azares y vivencias durante su realización. Confluyen esfuerzos propios y ajenos, amistades y sentimientos. Y además, su resultado final ha dependido desde mucho antes de su inicio, de lo que hemos sido y teniendo a lo largo de nuestra existencia. Intentaré resumir lo que difícilmente lo es, como son los lazos creados a lo largo de los años con aquellas personas cuya ayuda directa o indirecta a dado el fruto de la presente tesis.

Agradecimientos

Al Dr. Julio Herrero García, director de la presente memoria de tesis doctoral; por su apoyo y enseñanza continua en la formación del presente texto. Por el tiempo y esfuerzo que ha invertido en la corrección sistemática de este manuscrito. Por su comprensión, paciencia y estímulo durante este período de tiempo. Por el desarrollo de una gran amistad.

Al Dr. Lluís Cabero i Roura, por su ayuda desinteresada, nobleza de espíritu y de amistad. Por su influencia y motivación imprescindible para la ejecución de este proyecto. De él he aprendido su perfil profesional y humanitario.

Al Dr. Jesús Ancer Rodríguez, por la confianza depositada en mí, para la realización de este proyecto, por el apoyo otorgado desinteresadamente y por la esperanza que vio en mi persona.

Al Dr. Donato Saldívar Rodríguez, al cual considero mi segundo padre, quien creó, moldeó y agrando mi espíritu profesional con su estímulo, apoyo y afecto continuo. Por su profesionalidad e ilusión mantenida a lo largo de los años, que me ha servido de ejemplo. Por su humanidad, filosofía de la vida y altruismo.

A mis maestros, por haberme dedicado su tiempo en mi formación y enseñanza, por haber sembrado en mí diferentes aspectos que recordaré toda mi vida y por su dedicación en la ardua tarea de mi formación como especialista.

Al Dr. Felipe Arturo Morales Martínez, a mi amigo, por hacer de mí un profesional en medicina reproductiva, por todo el tiempo invertido en dicho proyecto y confianza brindada para la ejecución de mis sueños.

A todo el equipo trabajo de la Unidad de Reproducción Asistida del Hospital Materno – infantil Vall d’Hebron Barcelona, España, por haberme permitido el integrarme a ellos, por el tiempo que me brindaron en todo momento y por el apoyo otorgado para la realización de este documento.

Agradecimientos

Por último y no por eso la menos importante, a mí alma mater, Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José E. González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México, por haberme tomado como a un hijo, mi madre la Facultad de Medicina, la cual me toma como una piedra en bruto y me enseñó el arte y la ciencia de la medicina, es la base de mi formación como médico, cirujano y partero; mí padre el Hospital Universitario “Dr. José E. González”, el cual pulió con esmero al médico, cirujano y partero logrando la formación en ginecología y obstetricia, posteriormente en medicina reproductiva; continuando con su empeño me brindado la oportunidad de llevar acabo un sueño; el realizar esta memoria de tesis doctoral.

Cualquiera que hayan sido
nuestros logros, alguien nos ayudo
siempre a alcanzarlos

Althea Gibson

Indice

| | Pag. |
|--|------|
| 1. 0 Introducción | 11 |
| 1. 1 Hormonas Gonadotrópicas | 12 |
| 1. 2 Ciclo Menstrual Humano | 18 |
| 1. 2. 1 Fase Folicular | 20 |
| 1. 2. 2 Fase Ovulatoria | 23 |
| 1. 2. 3 Fase Lútea | 23 |
| 1. 2. 4 Fase Menstrual | 24 |
| 1. 3 Foliculogénesis | 24 |
| 1. 4 Técnicas de Reproducción Asistida | 40 |
| 2. 0 Objetivos | 53 |
| 3. 0 Material y Métodos | 54 |
| 3. 1 Diseño del Estudio | 54 |
| 3. 2 Criterios de Inclusión | 54 |
| 3. 3 Criterios de Exclusión | 54 |
| 3. 4 Criterios de Retirada, Análisis Previsto de la Retirada y Abandonos | 55 |
| 3. 5 Descripción del Tratamiento | 56 |

Indice

| | Pag. |
|--|------|
| 2. 5. 1 Grupo A (Control) | 56 |
| 2. 5. 2 Grupo B (FSH 2 / LH ½) | 57 |
| 2. 5. 3 Grupo C (FSH 4 / LH ¼) | 58 |
| 2. 6 Evaluación de la Respuesta | 60 |
| 2. 6. 1 Variable Principal de Valoración | 60 |
| 2. 7 Número, Tiempo de Visitas y Pruebas Exploratorias | 60 |
| 2. 8 Laboratorio de Embriología | 61 |
| 2. 8. 1 Recuperación de los Ovocitos | 61 |
| 2. 8. 2 Clasificación Morfológica de los Ovocitos | 62 |
| 2. 8. 3 Preparación del Semen | 63 |
| 2. 8. 4 Inseminación o Microinyección | 64 |
| 2. 8. 5 Clasificación Morfológica de los Embriones | 65 |
| 2. 9 Análisis Estadístico | 66 |
| 3. 0 Información a la Paciente | 67 |
| 3. 1 Consentimiento Informado | 70 |
| 3. 2 Cuadernillo de Recogida de Datos 1 | 71 |

Indice

| | Pag. |
|---|------|
| 3. 3 Cuadernillo de Recogida de Datos 2 | 72 |
| 3. 4 Cuadernillo de Recogida de Datos 3 | 73 |
| 4. 0 Resultados | 74 |
| 5. 0 Discusión | 104 |
| 6. 0 Conclusión | 116 |
| 7. 0 Resumen | 117 |
| 8.0 Glosario | 125 |
| 9. 0 Bibliografía | 127 |
| 10. 0 Curriculum Vitae | 149 |

1. 0 Introducción

El desarrollo científico y tecnológico es un producto genuino de la naturaleza humana. El hombre con una inteligencia superior al resto de los habitantes del planeta, se ha visto obligado a descubrir y aventurarse más allá de los límites que percibe a través de sus sentidos. Este espíritu aventurero es el que moviliza al hombre a descubrir los misterios de su propia existencia.

La ciencia nace con el hombre como una herramienta insustituible para descubrir y poner en el conocimiento de todos, la maravilla de nuestra naturaleza.

El hombre es probablemente el único ser con conciencia de poseer una existencia que se inicia en un momento determinado y que está limitada por la muerte. Los seres humanos son probablemente los únicos con capacidad de entender que su existencia está ligada a su pasado y a su futuro.

Desde que P. Steptoe y R. Edwards en 1978, lograron el primer embarazo con técnicas de fecundación in vitro y transferencia de embriones al útero (FIV/TE), la comunidad científica vio la posibilidad de intervenir efectivamente en el proceso reproductivo humano. Miles de parejas infértiles que hasta ese entonces se veían imposibilitadas para tener hijos, recurrieron a estos procedimientos como un camino real y eficiente hacia la paternidad. Una vez más, la ciencia ponía una nueva tecnología al servicio de la humanidad.

A continuación se revisarán algunos aspectos del proceso reproductivo humano y de la tecnología reproductiva actual.

La esterilidad es una patología que afecta al 15 – 20 % de las parejas que viven en los países desarrollados. La tendencia, en estos países, a retrasar la edad de la primera gestación ha provocado una disminución de las tasas de fertilidad.

La Organización Mundial de la Salud estima que en el mundo hay unos 80 millones de parejas con problemas de fertilidad que les impiden tener los hijos que desean. Para estas parejas el hecho de no conseguirlo puede generarles frustración, desesperanza y desilusión.

Las causas de esterilidad son complejas y, generalmente, son una combinación de factores que afectan a ambos miembros de las parejas. Podemos mencionar que un 25 % es de origen masculino, un 25 % corresponde a un factor tubo-peritoneal, 25 % a disfunción ovárica, 5 % a factor cervical, 10 % a anomalías anatómicas y endocrinológicas y un 10 % es de origen desconocido (Speroff., 2000).

La inducción de la ovulación es una de las áreas de mayor éxito en la medicina reproductiva. Los avances recientes en la inducción de la ovulación tiene como resultado una variedad de medicamentos y técnicas que son disponibles para restaurar los ciclos ovulatorios en las mujeres con irregularidad menstrual o amenorrea. La elección de la técnica de estimulación ovárica, sin embargo, depende de las circunstancias individuales de cada mujer en particular y la selección apropiada de pacientes es importante para obtener éxito (The ESHRE Capri Workshop Group, 1995; American Society For Reproductive Medicine, 1998).

1. 1 Hormonas Gonadotrópicas

Las gonadotropinas hipofisarias, la hormona luteinizante (Lutropina - LH) y la hormona folículo estimulante (Folotropina - FSH), son esenciales para la regulación de la función gonadal y reproductora de los seres humanos, los primates subhumanos y otras especies de mamíferos.

En el ovario la hormona luteinizante es esencial para la ovulación porque causa la ruptura del folículo preovulatorio y la liberación del ovocito; además actúa en las células de la teca para la regulación de las concentraciones de las

hormonas esteroideas. La hormona folículo estimulante actúa sobre las células de la granulosa para promover el desarrollo de las células germinales.

Las células responsables de la síntesis y secreción de la LH y FSH se denominan gonadótropos, los cuales se localizan en la hipófisis anterior y representan el 7 – 15 % del total de células de la hipófisis anterior (Childs et al., 1983).

La hormona luteinizante es un heterodímero con un peso molecular aproximado de 29.400 dalton, esta compuesta de dos subunidades denominadas alpha (α) y beta (β). La subunidad α también se denomina subunidad hormonal glucoproteica “común”; porque la hormona luteinizante, hormona folículo estimulante, hormona estimulante de tiroides (TSH) y la hormona gonadotropina coriónica humana (hCG) comparten la misma estructura polipeptídica e indistinguible inmunológicamente. La subunidad α esta compuesta por 92 aminoácidos con un peso molecular de 14.600 dalton. La subunidad β contiene 112 – 114 aminoácidos, con seis puentes disulfuro alcanzando un peso molecular de 14.800 dalton. La subunidad β es única para cada hormona y confiere especificidad biológica e inmunológica.

La estructura bioquímica de la hormona folículo estimulante se corresponde como un dímero glucoproteico formado por dos subunidades proteínicas unidas por enlaces no covalentes (α y β). La molécula además contiene, cuatro cadenas glucídicas unidas por una asparagina; dos de ellas se unen a la subunidad α y otras dos a la subunidad β (Chappel 1995; Thotakura et al., 1995). La molécula glucosilada posee un tamaño total de 35.000 – 45.000 dalton.

En los seres humanos las subunidades de la LH y FSH son codificadas en genes separados y localizados en diferentes cromosomas; el gen correspondiente a la subunidades α esta localizada en el cromosoma 6p21.1-23 y el gen de la subunidad β de la LH humana esta presente en un grupo de genes de LH / hCG- β en el cromosoma 19q13.3 (Naylor et al., 1983).

Jameson et al., 1988; Baenziger et al., 1995 demostraron que la subunidad β de la FSH es codificada por un solo gen localizado en el cromosoma 11p13.

La hormona luteinizante es una glicoproteína con menor contenido de ácido siálico que la hormona folículo estimulante, por lo cual presenta una rápida liberación de la circulación sanguínea; lo cual es reflejado por su vida media de eliminación e inmunorreactividad de 30 minutos comparada con los 149 minutos de vida media de la hormona folículo estimulante.

La expresión de las gonadotropinas (Fig. 1) está modulada por factores hipotalámicos (principalmente por la hormona liberadora de gonadotropinas – GnRH), por factores intrahipofisarios (especialmente por los péptidos, la activina y la folistatina) y por la retroalimentación gonadal (esteroides y péptidos).

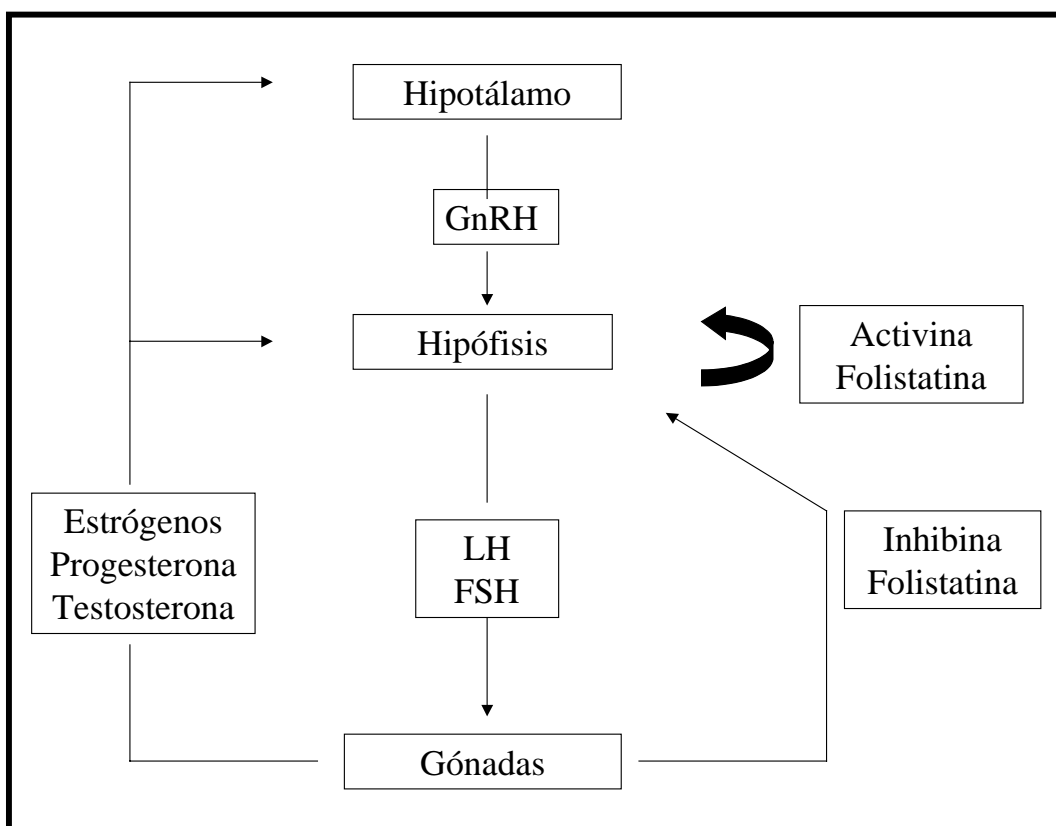


Figura 1.- Eje hipotálamo – hipófisis – gónadas: representación esquemática de los factores hipotalámicos, peptídicos y esteroideos que regulan la biosíntesis y la secreción de las gonadotropinas.

Hayflick et al., 1989 observaron que el hipotálamo controla la expresión de las gonadotropinas mediante la GnRH, un decapeptido confinado por un gen localizado en el brazo corto del cromosoma 8.

Schwanzel – Fukuda et al., 1989 documentaron en los primates la localización de la mayor parte de las neuronas que sintetizan hormona liberadora de gonadotropinas, están en el núcleo arqueado del hipotálamo mediobasal y otras en el área preóptica del hipotálamo anterior.

En 1978 Knobil et al., demostraron por primera vez que es necesario un patrón pulsátil de liberación de GnRH, para aumentar la expresión de gonadotropinas; observando que la exposición continua a la GnRH suprime la función de los gonadótropos.

La frecuencia de los pulsos de la hormona liberadora de gonadotropinas difiere a través del ciclo reproductivo femenino; en la fase folicular temprana se producen cada 94 minutos, en la fase folicular tardía se presentan cada 71 minutos y en la fase lútea tardía son cada 216 minutos (Filicori et al.,1986).

Wildt et al., 1981 observaron que la disminución de la frecuencia de pulsos de GnRH favorece la secreción de la hormona luteinizante y que el aumento de la frecuencia de pulsos estimula la secreción de la hormona folículo estimulante. Las variaciones observadas en la pulsatilidad de la hormona liberadora de gonadotropinas se producen principalmente a través de la modulación del patrón pulsátil “intrínseco” por la retroalimentación de los esteroides gonadales.

En la fase lútea se presenta un aumento de los niveles plasmáticos de progesterona, causando una disminución de la GnRH, por lo que se presenta un aumento de la secreción de FSH en la fase lútea tardía del ciclo menstrual (Haisenleder et al., 1991).

Karla et al., 1992 relacionaron al neuropéptido Y (NPY) con la liberación de las gonadotropinas. López et al., 1991; Rawlings et al., 1996 demostraron que la galanina y el péptido activador de la adenilciclasa intervienen en la liberación de las gonadotropinas.

También se ha observado que los neurotransmisores más importantes en la regulación de la liberación de la hormona luteinizante son la epinefrina (E) y la norepinefrina (NE); el efecto estimulante o inhibitor de las catecolaminas depende completamente del medio esteroideo.

Estudios in vitro han demostrado que la NE es un supresor de la liberación de GnRH en las ratas ovariectomizadas, mientras que estimula la liberación de GnRH y LH en las ratas ovariectomizadas tratadas con estrógenos y progesterona (Taponco et al., 1998).

Existen dos sistemas de retroalimentación gonadal que modulan la biosíntesis y secreción de las gonadotropinas:

1.- Sistema de esteroides gonadales.

2.- Sistema activina – inhibina – folistatina.

El sistema de esteroides gonadales incluye a los estrógenos, la progesterona y a los andrógenos. Gharib et al., 1987 observó que los estrógenos producen una retroalimentación negativa en el hipotálamo, mediante el aumento de la secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas.

También se ha demostrado que los estrógenos producen una retroalimentación positiva en la mitad del ciclo menstrual, caracterizado por el aumento de la secreción de la hormona luteinizante.

Young et al., 1976 observaron que es necesario un estradiol (E₂) sérico de más de 200 pg./ml. sostenido por más de 50 horas para producir una

retroalimentación positiva. Este nivel estrogénico sólo se observa cuando el folículo alcanza un diámetro mayor a 15 mm. (Cahill et al., 1998).

Los efectos de la progesterona (P_4) sobre la secreción de gonadotropinas aún no es bien definida y es posible que dependan de la estimulación estrogénica.

Van Vugt et al., 1984 demostraron que la progesterona produce un aumento en la síntesis de β -endorfinas del hipotálamo; lo cual produce una disminución de la frecuencia de pulsos de GnRH.

Los andrógenos también ejercen sus efectos a nivel del hipotálamo y la hipófisis. Wierman et al., 1990; Gharib et al., 1990 demostraron los efectos de los andrógenos sobre la hipófisis; incrementando la biosíntesis de la hormona folículo estimulante. Urban et al., 1988 documentaron que los andrógenos tienen un efecto inhibitorio sobre el hipotálamo.

En el sistema activina – inhibina – folistatina ha sido demostrado (Vale et al., 1986; Mason et al., 1985) que la inhibina y la activina son péptidos formados por una subunidad α y dos subunidades β homólogas inhibina A ($\alpha\beta_A$) o la inhibina B ($\alpha\beta_B$). La activina esta compuesta por homodímeros o heterodímeros de las subunidades β que forman la activina A ($\beta_A\beta_A$), la activina AB ($\beta_A\beta_B$) o la activina B ($\beta_B\beta_B$). La folistatina es un péptido altamente glucosilado; la cual no esta relacionada estructuralmente con la inhibina ni con la activina.

La inhibina se considera el péptido más importante, porque presenta una acción supresora sobre los gonadótropos. Los niveles séricos de la inhibina están ampliamente regulados durante el ciclo menstrual; durante la fase folicular son bajo, lo que se correlaciona con el aumento de FSH; durante la fase luteínica aumentan de forma aguda y disminuye durante la transición luteínica – folicular, momento en el cual aumenta la FSH (Lenton et al., 1991).

Demura et al., 1993 describieron que la activina estimula la función de los gonadótropos; y que los niveles séricos de activina son relativamente bajos y permanecen estables durante el ciclo reproductivo.

También ha sido documentado (Arisawa et al., 1990; Hsueh et al., 1987) que la activina incrementa la actividad mitógena de las células de la granulosa y en el ovocito; en fase de vesícula germinal, interviene en el reinicio de la meiosis.

Khoury et al., 1995; Kettel et al., 1996 demostraron que la acción de la folistatina consiste en suprimir de forma menos marcada la secreción de la hormona folículo estimulante y además demostraron que los niveles séricos de folistatina son estables a través del ciclo menstrual, lo que sugiere que la folistatina no desempeña un papel significativo en la regulación de las gonadotropinas.

Además ha sido observado que la folistatina exógena inhibe el reinicio de la meiosis en la vesícula germinal (Hsueh et al., 1987).

1. 2 Ciclo Menstrual Humano

El comienzo de la pubertad depende de una serie compleja de acontecimientos que se desarrollan en el interior del encéfalo y parece requerir la participación interactiva de circuitos neuronales y redes gliales así como de señales endocrino – metabólicas periféricas. La progresión del desarrollo puberal y la maduración en las niñas está caracterizada por la menarquia.

La menarquia se define como el primer período menstrual en las niñas; el cual se presenta entre los 9 años y los 16 años con una media de los 12,5 años. El inicio de la menarquia está íntimamente relacionado con el logro de un porcentaje de grasa corporal; por lo tanto la nutrición es el factor fundamental en el momento de la maduración sexual (Zacharias et al., 1969; Maclure et al., 1991; Frish et al., 1974).

Recientemente se ha identificado a la leptina y al factor de crecimiento parecido a la insulina 1 (IGF-1) en el aporte de señales periféricas para la maduración del eje reproductivo y el inicio de la menarquia (Hesse et al., 1994).

Venturoli et al., 1992 observaron que durante los primeros meses y hasta un año después de la menarquia; el eje hipotálamo – hipófisis – ovario (H-H-O) no está completamente sincronizado; por lo que se presentan ciclos anovulatorios con duraciones irregulares.

El intervalo de los períodos menstruales es muy variable, considerando patológico variaciones de más o menos de 7 días respecto a un intervalo medio de 28 días durante los años reproductivos.

El ciclo menstrual tiene la misión de preparar el organismo para conseguir un embarazo con éxito; preparar el cuerpo para la reproducción. El ciclo menstrual puede ser dividido en cuatro fases funcionales:

- Una fase folicular (Subdividida en temprana, intermedia y tardía).
- Una fase ovulatoria (Transición folicular – luteínica).
- Una fase luteínica (Subdividida en temprana, intermedia y tardía).
- Una fase menstrual (Transición luteínica – folicular).

1. 2. 1 Fase Folicular

La primera mitad del ciclo ovárico se denomina fase folicular y se caracteriza por un aumento progresivo en las concentraciones circulantes de estradiol y de inhibina B por el folículo de Graaf en desarrollo. Sin embargo, la foliculogénesis comienza en la fase luteínica tardía del ciclo precedente, desencadenada por el aumento de la FSH aproximadamente 2 días antes del inicio de la menstruación.

Los primeros cambios en el desarrollo folicular, cuando los folículos primordiales abandonan su estado inactivo y restablecen su desarrollo, son independientes de la estimulación con gonadotropinas, mientras que en las últimas fases de la evolución del folículo, durante la etapa antral, el sistema se vuelve extraordinariamente sensible y dependiente de las gonadotropinas.

De forma cíclica, muchos folículos abandonan su fase de reposo y entran en la fase de desarrollo independiente de gonadotropinas, todos con potencial de desarrollar su maduración. Sin embargo, generalmente, un solo folículo logra la evolución definitiva en cada ciclo y se produce un solo ovocito fertilizable. Este sistema cíclico puede dividirse en tres intervalos que se denominan reclutamiento, selección y dominancia.

El reclutamiento es un término utilizado para indicar el proceso por el cual un folículo sale de la población latente para comenzar un patrón característico de crecimiento y desarrollo.

El reclutamiento comienza al final de la fase lútea del ciclo anterior; debido a la disminución de las concentraciones de estradiol y progesterona por la involución del cuerpo lúteo; lo que produce, por efecto de retroalimentación, una acción estimuladora del eje hipotálamo – hipófisis – ovario y una elevación transitoria de las gonadotropinas.

La selección es la culminación de la etapa de reclutamiento y durante este período la cohorte folicular en maduración se reduce a un número equivalente al de la cuota ovulatoria específica para la especie. Esta época crucial marca el punto en el que un folículo crea un ambiente donde sólo él puede madurar adecuadamente y alcanzar la ovulación. Este proceso resulta de dos acciones estrogénicas (Fritz et al., 1982).

1.- La interacción de los estrógenos – FSH dentro del folículo.

2.- El efecto de los estrógenos sobre la secreción hipofisaria de FSH.

Los estrógenos influyen, por un lado, positivamente sobre la acción del folículo en vías de maduración, pero tienen un efecto de retroalimentación negativa sobre la hipófisis. La caída de los niveles de FSH provoca disminución de la actividad de la aromatasas y limita la producción de estrógenos en los folículos menos maduros; creando un microambiente androgénico e induciendo la atresia irreversible del folículo.

El folículo dominante escapa de la supresión de la FSH debido a que presenta mayor número de receptores de FSH ya que la tasa de proliferación de células de la granulosa es superior y en él la acción de la FSH es mayor por la alta concentración de estrógenos dentro del propio folículo o por la acción de péptidos locales (Suzuki et al., 1998).

La dominancia se refiere al estado del folículo destinado a ovular. El folículo seleccionado pasa a ser dominante aproximadamente 1 semana antes de la ovulación (Goodman et al., 1983).

La fase folicular del ciclo menstrual es muy variable, dura aproximadamente 13 días y está destinada a la génesis de un folículo preovulatorio.

El regulador clave del crecimiento folicular y la esteroidogénesis es la hormona folículo estimulante (FSH). Al mismo tiempo, la hormona luteinizante (LH) estimula la producción de andrógenos por las células de la teca. La enzima P450 aromatasa de las células de la granulosa emplean a los andrógenos como sustrato para la producción de estradiol, favoreciendo el desarrollo folicular inducido por la FSH (Fig. 2).

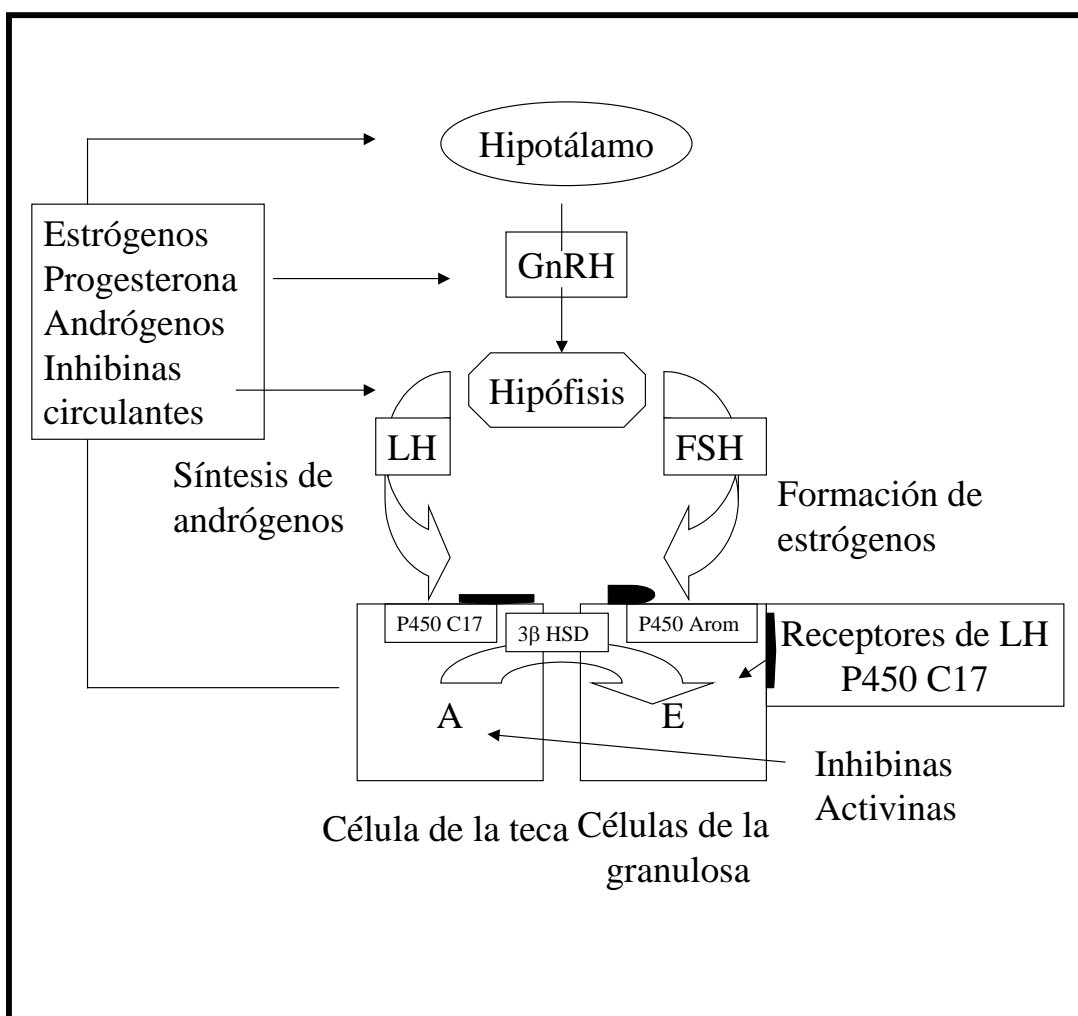


Figura 2.- Representación esquemática de la interacción H-H-O en el control del ciclo menstrual. La liberación pulsátil de LH y FSH, mediada por la GnRH hipotalámica, funciona para inducir la esteroidogénesis de las células de la teca y de la granulosa del ovario y la maduración folicular. La célula de la teca está dotada de receptores LH, los cuales median las enzimas esteroidogénicas P450 inducidas por la LH y la síntesis de andrógenos. La célula de la granulosa multifuncional posee la capacidad de generar receptores para LH mediados por FSH.

Hiller et al., 1995 documentaron que diversos factores autocrinos y paracrinos de origen ovárico modulan los efectos de las gonadotropinas en las células diana; consiguiendo una esteroidogénesis y una diferenciación óptimas de las células de la granulosa durante el ciclo menstrual.

1. 2. 2 Fase Ovulatoria

La ovulación es el evento fundamental del ciclo ovárico y la culminación de los procesos de desarrollo folicular.

Esta fase se caracteriza por un aumento en las concentraciones de estradiol (24 a 36 horas antes de la ovulación); la cual produce una retroalimentación positiva en la glándula hipófisis, estimulando la secreción de la hormona luteinizante (Pauerstein et al., 1978; Fritz et al., 1992).

Usualmente la ovulación ocurre entre 10 a 12 horas después del pico de LH (World Health Organization Task Force Investigators, 1998).

El pico de la hormona luteinizante se asocia con los siguientes eventos:

- 1.- La reanudación de la meiosis en el ovocito, a través de la inhibición del factor inhibidor de la meiosis (OMI).
- 2.- La luteinización de las células de la granulosa.
- 3.- Estimulación de la actividad proteolítica y síntesis de prostaglandinas esenciales para la rotura del folículo.

1. 2. 3 Fase Lutéica

Se considera fase lutéica a la segunda mitad del ciclo ovárico; la cual se caracteriza por un aumento en las concentraciones séricas de progesterona y de inhibina A.

Posterior a la ovulación, el folículo dominante se reorganiza para convertirse en el cuerpo lúteo. Esta glándula endocrina es la mayor fuente de hormonas esteroides sexuales secretadas por el ovario durante la fase postovulatoria del ciclo. El regulador clave de la esteroidogénesis es la hormona luteinizante.

Esta es la fase más constante del ciclo ovárico, con una duración aproximada de 14 días, las variaciones por debajo de 11 días o por encima de 17 días se consideran patológicas. Por lo tanto, el cuerpo lúteo involuciona espontáneamente y es remplazado por el cuerpo albicans.

En esta fase inicia el reclutamiento folicular del siguiente ciclo.

1. 2. 4 Fase Menstrual

También se le denomina transición luteínico – folicular; usualmente la fase menstrual dura aproximadamente de 4 a 6 días. Esta fase representa una secuencia de cambios dinámicos que comprenden la terminación de la función luteínica y una elevación de la hormona folículo estimulante, que a su vez estimula la producción de inhibina B (Roseff et al., 1989; Welt et al., 1997; Hall et al., 1992).

1. 3 Foliculogénesis

Para el desarrollo normal y la esteroidogénesis se requiere una secuencia definida de cambios hormonales.

La iniciación del crecimiento folicular puede ocurrir independientemente de la estimulación de las gonadotropinas (Halpin et al., 1986). No obstante, a menos que sean rescatados por el pico folicular temprano de la hormona folículo estimulante (FSH) estos folículos tempranos se volverán rápidamente atrésicos (Vermesh et al., 1987).

Brown en 1978 demostraron que el folículo inicia su desarrollo solo cuando los valores circulantes de FSH exceden un determinado umbral. Además, el número de folículos que maduran depende del período de tiempo en que los valores de la hormona folículo estimulante se mantengan por encima de dicho umbral.

Armstrong et al., 1979 observaron que las gonadotropinas (FSH y LH) son necesarias para la biosíntesis de estrógenos foliculares. Esta hipótesis se ha denominado “Teoría de las dos células y las dos gonadotropinas” (Fig. 3).

En los folículos humanos a sido documentado que las células de la granulosa sólo tiene receptores para la hormona folículo estimulante y que las células de la teca sólo posee para la hormona luteinizante (Kobayashi et al., 1990).

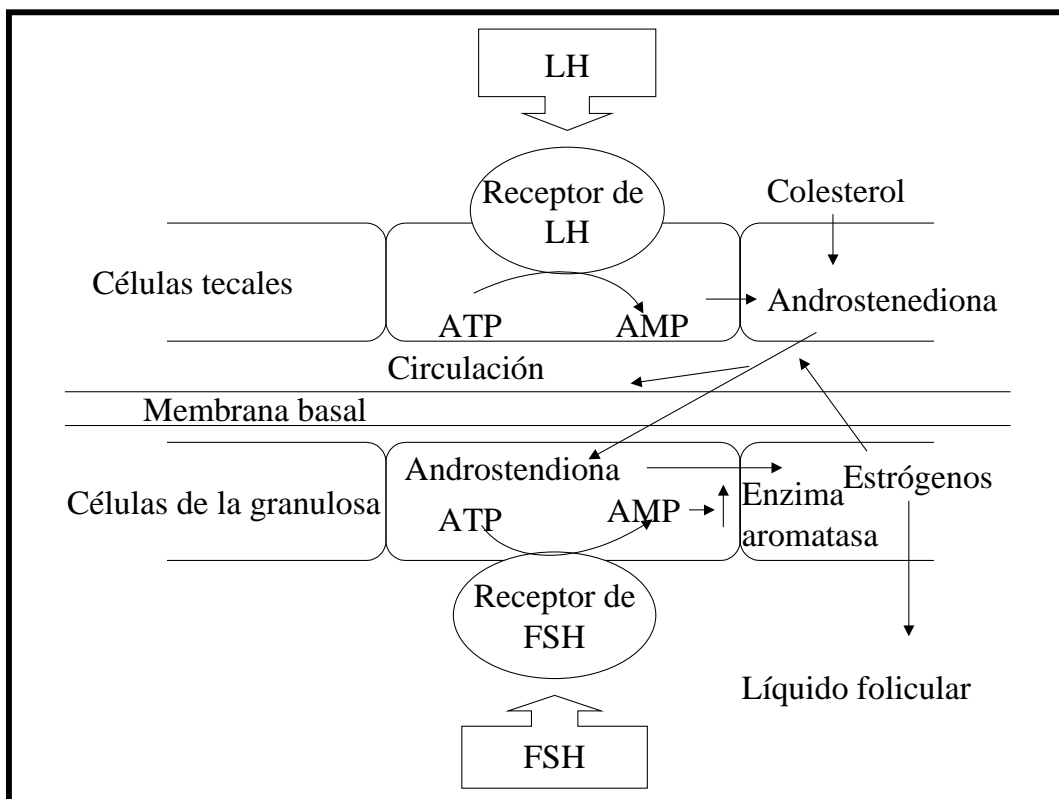


Figura 3.- Hipótesis de las dos células y las dos gonadotropinas acerca de la síntesis folicular de estrógenos.

La hormona luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH) desempeñan papeles diferentes pero igualmente importantes en el desarrollo folicular. La FSH es importante para la maduración temprana de las células de la granulosa, incluso para el desarrollo de receptores de LH; la hormona luteinizante, que actúa inicialmente sobre las células de la teca, promueve la producción de andrógenos a estrógenos. Además, aunque solo se requiere FSH para la foliculogénesis temprana, la esteroidogénesis ovárica completa depende de la LH (Shoham et al., 1993; Schoot et al., 1992). Westergaard et al en un estudio publicado en el 2000 observaron concentraciones de estradiol más elevadas en pacientes con niveles periovulatorios de LH mayor a 3 mIU./ml.

También se ha demostrado que pequeños pero sostenidos incrementos de la LH periférica son necesarios y suficientes para provocar el crecimiento y el desarrollo de los folículos antrales menores hasta el estadio preovulatorio (Ricards et al., 1980; 1982).

Estudios clínicos y básicos revisados por Chappel y Howles (1991) sugieren que la LH durante la fase folicular juega un papel menor, hasta en el desarrollo folicular.

Erickson et al., 1979 documentaron que las células de la granulosa desarrollan receptores para la LH en la fase folicular media y tardía; por lo que, en estas fases la LH junto con la FSH sostienen el desarrollo folicular.

Aunque es esencial cierta cantidad de LH para la síntesis de estradiol y el desarrollo folicular normal, hay estudios publicados que indican que los folículos en desarrollo tienen necesidades finitas de LH. Por encima de este umbral, el desarrollo normal se interrumpe y desemboca en atresia (Hillier et al., 1994).

Diversos estudios han demostrado que las elevaciones de las concentraciones séricas de LH durante la fase folicular del ciclo de estimulación ovárica pueden

disminuir la calidad de los ovocitos y reducir el índice de fecundación y la viabilidad de los embriones (Daya et al., 1995).

La modulación fisiológica de la foliculogénesis en ciclos espontáneos e inducidos con hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) es probablemente relacionada con la acción de la LH sobre los folículos antrales mayores. Los folículos que alcanzan un diámetro de 10 – 12 mm., tienen receptores para LH; en este estadio la FSH y LH son igualmente efectivas para soportar y fomentar la función de las células de la granulosa (Filicori., 2003).

Filicori et al., 1999; 2002 demostraron que la secreción de estrógenos y crecimiento folicular continúa aumentando, aún cuando la FSH es suspendida y reemplaza por la administración de hormona luteinizante recombinante (LH-r) o bajas dosis de gonadotropina coriónica humana (hCG). Esto sugiere que el desarrollo de folículos mayores estimulados con LH es parcial o completamente independiente de la FSH.

Se ha documentado que la presencia de LH en la fase folicular tardía mejora la maduración folicular del ovocito y el desarrollo embrionario (Commenges – Ducos et al., 2002).

El Ganirelix Dose – Finding Study Group en 1998 documentó bajos índices de implantación y embarazo en mujeres con una gran supresión de LH obtenida por altas dosis de antagonistas.

Filicori et al., 2002 observaron que la administración de hormona luteinizante en los métodos de inducción de ovulación durante la fase folicular tardía parece reducir el número de folículos pequeños (menor a 10 mm. de diámetro) que son encontrados justo antes de la maduración final del ovocito.

En un estudio publicado por Goldfarb et al., 2003 documentaron que Crow et al., 1909 describieron por primera vez la función de la glándula pituitaria en la regulación de las gónadas. En la década de los 30 se inició la inducción de la

ovulación en seres humanos con extractos de origen animal; no logrando tener éxito debido probablemente a reacciones inmunológicas a los extractos.

Durante los 60 Gemzell et al., utilizaron extractos de glándula pituitaria de humanos para la inducción de la ovulación en mujeres con diagnóstico de amenorrea hipotalámica. A fines de la década de los años 80 fue prohibida la utilización de estos extractos, por relacionarse con varios casos de la enfermedad de Creutzfeldt – Jacob.

Además, desde 1960 en los métodos de inducción de ovulación se utilizaban cantidades iguales de FSH y LH (75 UI. / 75 UI.), en forma de gonadotropinas menopáusicas humanas (hMG).

La gonadotropina menopáusica humana, también conocida como menotropina; son un extracto de gonadotropinas urinarias de mujeres menopáusicas con escasa actividad específica; el primer embarazo con este producto fue en 1962.

Stokmman., 1993; Giudice et al., 2001 observaron que las menotropinas contienen una combinación fija de actividad de FSH y LH. Sin embargo, la actividad luteinizante de las menotropinas es una combinación de la hormona luteinizante y la hormona gonadotropina coriónica en proporciones variables; lo que contribuye a la variabilidad entre un lote y otro.

La actividad de la hormona folículo estimulante en las menotropinas es cuantificada mediante un bioensayo in vivo o prueba de Steelman Pohley. Este método se utiliza desde 1953 y consiste en aplicar una muestra de cada lote del producto en 150 ratas (estimándolas durante tres días), para posteriormente observar la ganancia de peso de los órganos diana; presentando una variabilidad de hasta un 20 %.

Giudice et al., 1994; Kauffman et al., 1999 documentaron que las menotropinas constituyen el 2 % de las proteínas contenidas en cada vial y el

98 % corresponden a diversas proteínas contaminantes (neurotoxina derivada de los eosinófilos, la proteína I transportadora del factor necrotizante tumoral, inmunoglobulinas, proteína de Tam – Horsfall y la uroquinasa); que pueden ser biológicamente activas.

Li et al., 1993; Harika et al., 1994 describieron reacciones anafilácticas ocasionales debidas a las impurezas (proteínas) presentes en las gonadotropinas menopáusicas humanas.

En las menotropinas la vida media de la LH es mucho más corta que la de la FSH (Yen et al., 1968; 1970); considerando que la FSH exógena está presente hasta 24 horas después de su administración, la hormona luteinizante ya ha sido completamente eliminada al mismo tiempo. Las gonadotropinas menopáusicas humanas fueron la única fuente de hormona luteinizante exógena para las mujeres con hipogonadismo hipogonadotrófico.

Gordon et al., 2001 documentaron que las gonadotropinas menopáusicas humanas (relación FSH 75 UI. / LH 75 UI. por ampula) son necesarias para incrementar el índice de implantación.

Durante 1990 la tecnología de DNA recombinante permite la introducción de gonadotropina recombinante (hormona folículo estimulante) para uso clínico en infertilidad; la cual tiene una vida media similar a la hormona nativa (Schoot et al.,1994).

La FSH-r es producida por células de mamíferos (células de ovario de hámster chino) manipuladas con técnicas de ingeniería genética y en las que se han integrado de forma estable los genes que codifican las subunidades α y β de la FSH.

La actividad específica de la hormona folículo estimulante recombinante (FSH-r) es de 13.700 UI./mg. de proteína; con una pureza del 99,9 %. Por lo que

5,5 microgramos de proteína son equivalentes a 75 UI., con una variabilidad del 1 %.

La primera aplicación de gonadotropinas recombinante (FSH-r) en seres humanos fue en 1991; consiguiéndose el primer embarazo 1993.

Shoham et al., 1993; Schoot et al., 1994 observaron que el período de semieliminación de la FSH-r se puede estimar en 40 horas, con un intervalo de 12 – 70 horas. Además, la aplicación diaria conduce a un estado constante después de cuatro dosis.

La biodisponibilidad absoluta de la hormona folículo estimulante inmunorreactiva posterior a la medicación subcutánea de FSH-r es de 75 – 80 % (Mannaerts et al., 1996).

Las gonadotropinas recombinantes ha supuesto un gran avance en la calidad de los fármacos empleados en reproducción humana. Daya et al., 1999 publicaron un metanálisis, donde observaron un resultado estadísticamente significativo con mayores índices de embarazo en los estudios que emplearon FSH recombinante frente a los que emplearon gonadotropinas urinarias.

Ng et al., 2001 documentaron en un estudio aleatorizado la comparación de los ciclos de ICSI estimulados con FSH-r y hMG; no demostrando diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de ovocitos metafase II recuperados (86.9 % con hMG; 87.4 % con FSH-r) o en calidad de embriones.

Goldfarb et al., 2003 compararon las menotropinas en ciclos de reproducción asistida (ICSI) con la FSH-r; demostrando un índice de implantación del 14 % en el grupo de hMG y del 25 % para el grupo estimulado con FSH-r; además documentaron un índice de embarazo del 50 % para el grupo de FSH-r y del 36,2 % en el grupo de hMG.

También se ha observado que en los ciclos estimulados con FSH-r presentan mayor índice de ovocitos recuperados (Out et al., 1995; Bergh et al., 1997).

Daya et al., 2001; Silverberg et al., 2002 publicaron un estudio de la eficacia clínica de la FSH-r; observando que los ciclos estimulados con FSH-r son clínicamente más económicos y efectivos en comparación con hMG; además documentaron que en mujeres estimuladas con preparados recombinantes, se necesitan menor número de ciclos de reproducción asistida para conseguir un embarazo.

La hormona luteinizante recombinante (LH-r) ha sido utilizada desde 1993 para estudios clínicos, formando una nueva opción de tratamiento y su primer uso fue para la inducción de la ovulación en mujeres con hipogonadismo hipogonadotrófico (Grupo I anovulatorias de la OMS; Agrawal et al., 1997).

En 1996 Kousta et al publicaron el primer embarazo conseguido en una paciente con síndrome de Kallman, que se medicó con FSH-r y LH-r.

La LH-r posee una actividad específica de 20.000 UI./mg. de proteína y una pureza del 99,9 %. Por lo que 3,4 microgramos de proteína son equivalentes a 75 UI.

La biodisponibilidad absoluta posterior a la medicación subcutánea de LH-r es del 50 – 60 % de la dosis inyectada; también a sido documentado que las concentraciones séricas máximas se alcanzan en las 5 horas siguientes a la medicación subcutánea y que la semivida de eliminación es de 18 horas (Le Cottonec et al., 1998^{a,b}).

Aunque la FSH es la principal hormona responsable de la estimulación del crecimiento folicular, se necesita cierta cantidad de LH para conseguir una esteroidogénesis folicular adecuada y desarrollar la capacidad del folículo para ovular y luteinizarse cuando sea expuesto a la hormona gonadotropina coriónica

(Couzinet et al., 1988; Shoham et al., 1991; Schoot et al., 1992; 1994; Balasch et al., 1995; Fox et al., 1997).

La LH también es requerida para una síntesis adecuada de estrógenos (Karnitis et al., 1994; Mannaerts et al., 1991). Fleming et al., 1996; Lloyd et al., 1997 demostraron que los niveles de estradiol, la maduración y fertilización del ovocito mejoran cuando las concentraciones basales de LH son mayores a 0,5 – 1 UI/l.

También ha sido observado que las concentraciones periovulatorias de LH menor a 3 mIU./ml. afectan los índices de fertilización, además de ser asociadas con un aumento del índice de pérdidas tempranas de embarazo. Lo anterior sugiere que un umbral de LH de 3 mIU./ml. es requerido para proveer una maduración y fertilización óptima del ovocito; además de un eficaz desarrollo embrionario (Esposito et al., 2001).

Lisi et al., 2001 describieron que Hull et al., 1994 documentaron que la hormona folículo estimulante recombinante no facilita la esteroidogénesis necesaria hasta en los folículos mayores y cuando agregaban dosis bajas de hormona luteinizante recombinante obtuvieron una secreción adecuada de estradiol valorada por la secreción del moco cervical, grosor endometrial y embarazo.

Zelinski – Wooten et al., 1995 documentaron en primates hembras a las que administraron de manera prolongada un antagonista de GnRH para suprimir la LH, que la LH-r redujo la duración del tratamiento con FSH-r para alcanzar el desarrollo folicular preovulatorio y aumentó en cuatro veces las concentraciones séricas preovulatorias de estradiol.

La LH-r también ha sido utilizada con éxito (Chandrasekher et al., 1994) para inducir la maduración final del ovocito, imitando el pico de LH endógeno.

En un estudio publicado por The European Recombinant Human LH Study Group en 1998 se demostró que la dosis diaria de 75 UI. de LH-r fue efectiva para alcanzar una apropiada secreción de estradiol y un óptimo desarrollo folicular en la mayoría de las pacientes con hipogonadismo hipogonadotrófico.

Tesarik et al., 2002 observaron el efecto de la LH exógena (hMG) durante la estimulación ovárica en mujeres jóvenes con agonistas de GnRH; documentando que la actividad de la LH exógena beneficia a las mujeres con una profunda desensibilización de la hipófisis (LH menor a 1 IU./l.); mejorando la calidad de los ovocitos.

Ludwig et al., 2003 documentaron resultados preliminares sobre el beneficio de suplementación de hormona luteinizante en los ciclos de estimulación ovárica para FIV; observando una reducción en el número de días y dosis total de administración de gonadotropinas, en el grupo de LH.

También se ha observado que la utilización de LH-r en mujeres mayores de 38 años mejora el número de ovocitos metafase II, la calidad de embriones, el índice de implantación y embarazo (Gómez et al., 2003).

En mujeres estimuladas con protocolo largo de agonista de la GnRH y FSH-r que presentan pobre respuesta sobre el día 8 de estimulación, pueden beneficiarse con la administración diaria de 150 UI. de LH-r, iniciando el día 8 de estimulación (Alviggi et al., 2003).

Marrs et al., en un estudio multicéntrico, aleatorizado publicado en el 2003 sobre la eficacia clínica de la LH-r, documentaron que la medicación de LH-r en los protocolos de estimulación ovárica en mujeres igual o mayores a 35 años; mejoran el índice de implantación y embarazo.

Ahora es posible revisar y estudiar la acción precisa de la FSH y LH en el crecimiento y desarrollo folicular.

Los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (α -GnRH) fueron introducidos a finales de la década de los 80, como un método para lograr la desensibilización de la hipófisis e impedir una luteinización prematura (Fauser et al., 1999); además por que los niveles altos de LH en sangre presentan un efecto negativo sobre la calidad de los ovocitos y los embriones con consiguiente impacto en los índices de gestación (Stanger et al., 1985; Loumaye., 1990).

El efecto de regulación negativa del agonista de la GnRH, se relaciona con la frecuencia de administración y con el tiempo prolongado durante el cual el agonista ocupa los receptores de GnRH.

Hughes et al., 1992 publicaron un metanálisis, donde demostraron que los índices de embarazo aumentaron desde la introducción de los agonistas de GnRH; por la mayor posibilidad de recuperar ovocitos.

Gelety et al., 1995 documentaron el efecto estimulante inicial de los agonistas de GnRH (“flare up”); la magnitud de esta respuesta depende de en que momento del ciclo se administre el agonista.

Existen diferentes pautas de tratamiento que utilizan agonistas de GnRH para la estimulación ovárica controlada en los ciclos de reproducción asistida (FIV-TE/ICSI), denominados protocolo largo, protocolo corto y ultracorto.

El protocolo largo es todavía el más frecuentemente utilizado en las clínicas de reproducción asistida por su comodidad para programar el ciclo de tratamiento. Este protocolo consiste en utilizar el agonista de GnRH desde la fase lútea media (21 día ciclo) del ciclo precedente. Las gonadotropinas se inician en el segundo o tercer día del ciclo menstrual, previa ecografía vaginal para descartar la presencia de quistes funcionales y analítica (estradiol) para valorar el grado de desensibilización de la hipófisis. Al cuarto día de estimulación se solicita ecografía vaginal y estradiol; ajustando la dosis de gonadotropinas según la

respuesta ovárica, posteriormente se monitoriza (ecografía y estradiol) cada 48 – 72 horas.

La administración del agonista de GnRH y gonadotropinas continúa hasta que se obtiene un folículo igual o mayor a 18 mm. y dos o más folículos 16 mm., momento en el cual se administra la gonadotropina coriónica humana (hCG). La recuperación del ovocito se programa 35 – 36 horas después de la aplicación de la hormona gonadotropina coriónica (Fig. 4).

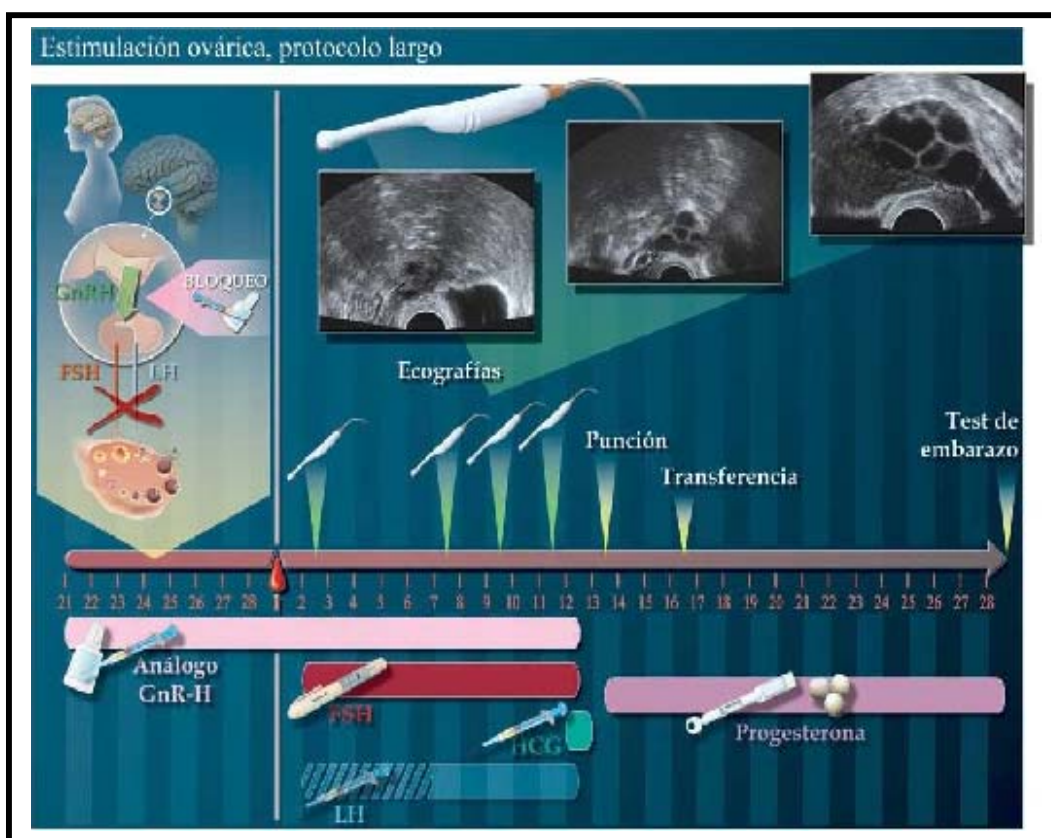


Figura 4.- Esquemización de la estimulación ovárica controlada, protocolo largo de agonista de GnRH (Extraída del Atlas de Reproducción Asistida del Dr. Herrero).

El protocolo corto se emplea sobre todo en pacientes con antecedentes de baja respuesta debido a una edad avanzada o a ciclos previos de FIV-TE cancelados. En este protocolo se aprovecha el efecto estimulante (“flare up”) del

agonista de GnRH, facilitando el reclutamiento folicular y disminuyendo la dosis total de gonadotropinas necesarias.

El inicio del agonista de GnRH es en la fase folicular temprana (1^{er} día ciclo); las gonadotropinas se empiezan al segundo o tercer día ciclo; aumentando el efecto “flare up” del agonista. La desensibilización de la hipófisis se presenta al cuarto o quinto día de tratamiento.

La administración del agonista de GnRH y gonadotropinas continúa hasta la administración de la gonadotropina coriónica humana (hCG); la recuperación del ovocito se programa 35 – 36 horas después (Fig. 5).

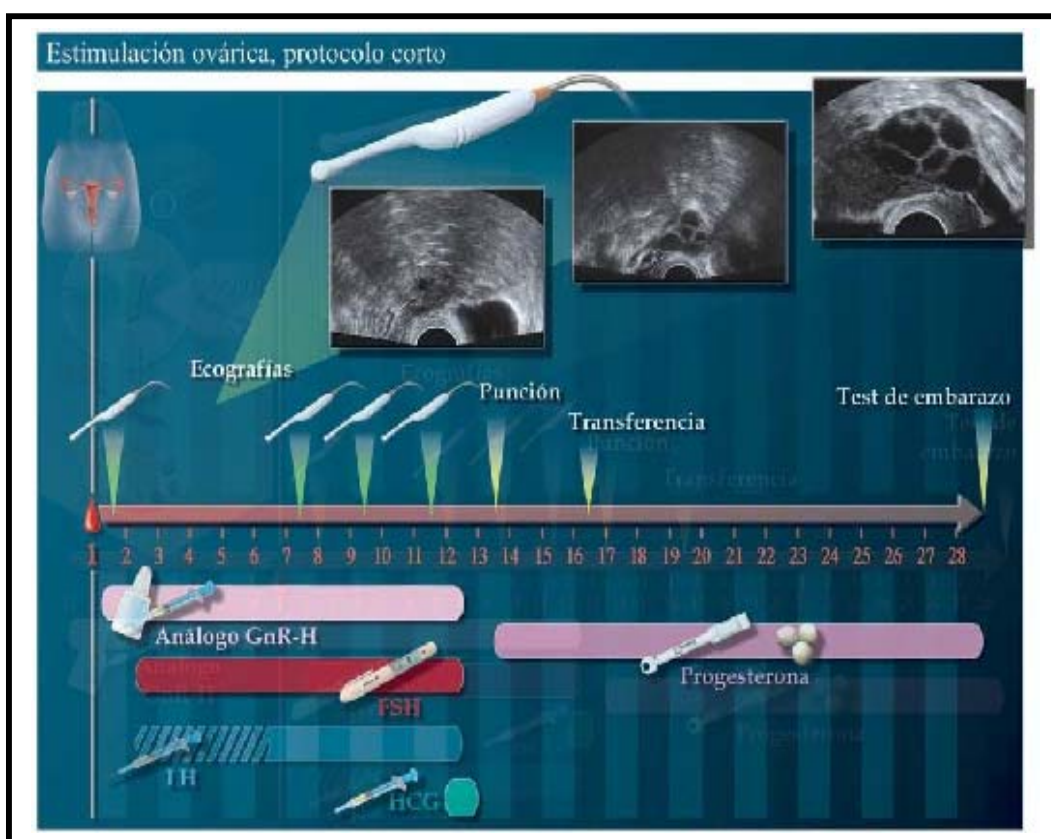


Figura 5.- Esquematización de la estimulación ovárica controlada, protocolo corto de agonista de GnRH (Extraída del Atlas de Reproducción Asistida del Dr. Herrero).

El protocolo ultracorto consiste en la administración del agonista de GnRH de forma subcutánea o intranasal concomitantemente con las gonadotropinas; los agonistas solo se administran por tres días.

En 1972 se sintetizó el primer antagonista de GnRH, tras la sustitución de múltiples aminoácidos de la molécula original; más de diez años han sido necesarios para la incorporación en el campo de la reproducción humana.

El mecanismo de acción de los antagonistas es por medio un bloqueo competitivo de los receptores para la GnRH (Diedrich et al., 1994), el cual es inmediato y no va acompañado del efecto estimulante hipofisario inicial (“flare up”) que se observa en los agonistas de GnRH; lo cual conlleva a una disminución de la duración en los días de tratamiento (Hall., 1993).

Behre et al., 1992; Felberbaum et al., 2000 observaron que el efecto inhibitorio de los antagonistas es más marcado sobre la secreción de la hormona luteinizante en comparación con la secreción de la hormona folículo estimulante.

Se ha documentado la eficacia del antagonista de la GnRH en prevenir los picos prematuros de LH durante los ciclos de estimulación ovárica en FIV-TE (Diedrich et al., 1994; Albano et al., 1996; Felberbaum et al., 2000; Olivennes et al., 2000).

Albano et al., 1997; Olivennes et al., 1995 documentaron que en los ciclos de estimulación ovárica con antagonistas de la GnRH para FIV-TE hay una reducción de hasta un 40 % en el número de ampollas de gonadotropinas utilizadas.

También ha sido demostrado que el uso de antagonista de la GnRH disminuye el número de días de estimulación; además de presentar menor riesgo del síndrome de hiperestimulación ovárica (Albano et al., 2000).

Introducción

De las diferentes pautas de tratamiento con antagonistas de GnRH en los ciclos de FIV-TE son dos las más utilizadas; el protocolo de dosis única y el protocolo de dosis múltiples.

El protocolo de dosis única consiste en la administración de una dosis de 5 mg. del antagonista en la fase folicular tardía o cuando las concentraciones de estradiol plasmático oscilan entre 150 – 200 pg./ml. con un folículo igual o mayor a 14 mm. de diámetro. Una segunda dosis podría ser administrada dos días después si la hormona gonadotropina coriónica no ha sido administrada en ese período de tiempo (Olivennes et al., 1994).

Las ventajas de la dosis única es que suprime el pico de LH sin una completa supresión de la secreción de gonadotropinas endógenas.

En el protocolo de dosis múltiples Rongieres – Bertrand et al., 1999; The European Orgalutran Study Group 2000 observaron que la dosis efectiva es de 0,25 mg. por día; iniciando el sexto o séptimo día de estimulación ovárica (Fig. 6).

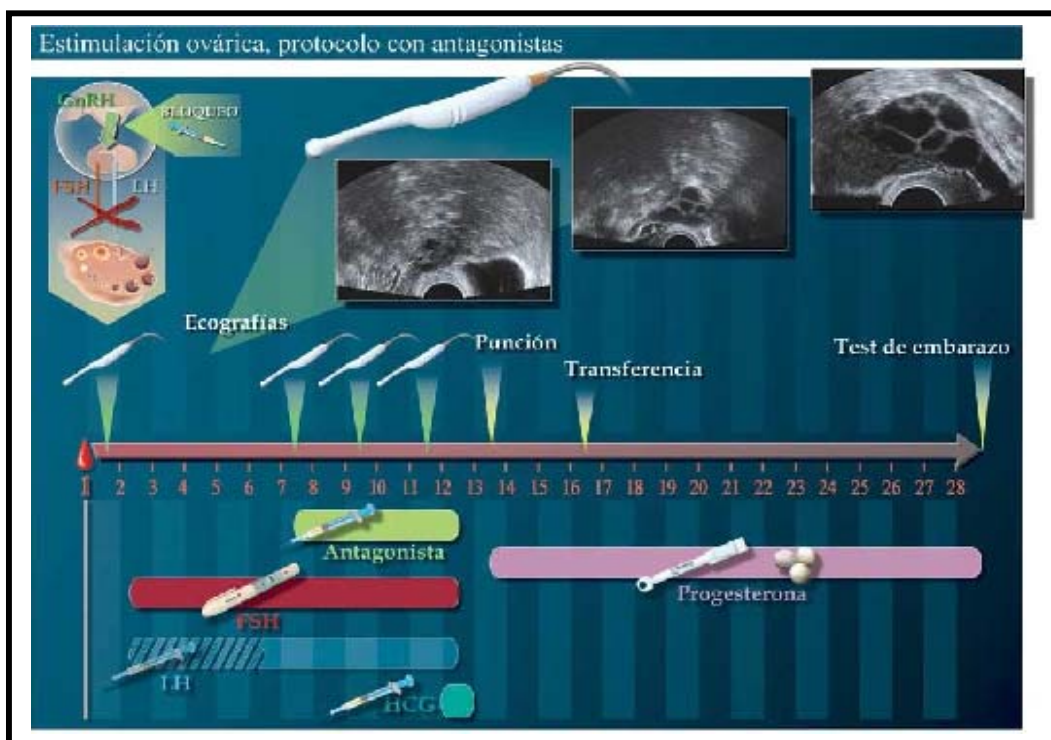


Figura 6.- Esquemización de la estimulación ovárica controlada, protocolo de antagonista de GnRH (Extraída del Atlas de Reproducción Asistida del Dr. Herrero).

Este protocolo permite una supresión de la secreción de LH y además puede inducir una disminución de los niveles de estradiol plasmático cuando se utilizan preparados de gonadotropinas que no contienen actividad de LH.

Diedrich et al., 1994 demostraron que el uso de antagonista de GnRH está especialmente indicado en aquellos tratamientos en los que se necesita que la secreción de gonadotropinas sea inhibida de forma potente y rápida; por lo que uno de sus mayores indicaciones en clínica será en los ciclos de reproducción asistida.

Marci et al., 2002 publicaron un estudio prospectivo, multicéntrico de la evaluación de la eficacia clínica del protocolo de dosis múltiples de antagonistas de la GnRH en comparación con el protocolo largo de agonista de la GnRH en mujeres con baja respuesta, documentando que el uso del antagonista permite mayores índices de embarazo (15 % antagonista contra 5 % agonista) con menor dosis de gonadotropinas. Además observaron menor número de ciclos cancelados en el grupo de antagonistas (5 %) en comparación con el grupo de agonista (20 %).

The European Orgalutran Study Group 2000 comparó la eficacia y seguridad del antagonista de GnRH (ganirelix) frente a un protocolo largo de agonista de GnRH (buserelina); un total de 730 pacientes fueron aleatorizadas en una proporción de 2:1 (ganirelix:buserelina). Observando que la media de días de medicación con análogos de GnRH fue de 5 días con el antagonista frente a 26 días en el grupo de buserelina.

También documentó una disminución en la dosis total de FSH-r usada y en la duración de tratamiento cuando se empleó el antagonista. El índice de implantación y de embarazo fue menor en el grupo tratado con antagonista, aunque estos índices fueron mayores cuando se utilizó los embriones que se habían criopreservado tras el ensayo clínico.

En este estudio se presentó el síndrome de hiperestimulación ovárica en un 2,4 % de las mujeres tratadas con antagonista de GnRH y en un 5,9 % en las mujeres tratadas con el agonista.

García - Velasco et al., 2001 publicaron un estudio comparativo de los efectos del agonista y antagonista sobre la esteroidogénesis ovárica; demostrando que los antagonistas ejercen una acción negativa sobre la esteroidogénesis ovárica. También documentó que el crecimiento folicular, el índice de maduración y fertilización del ovocito son parecidos en ambos grupos de tratamiento.

1. 4 Técnicas de Reproducción Asistida

Se llaman técnicas de reproducción asistida a cualquier manipulación de cualquier entidad del ciclo reproductivo humano (células de la línea germinal, gametos, cigoto o embrión) cuyo destino es la reproducción por métodos no naturales.

Las técnicas de reproducción asistida más utilizadas en cuanto a número de procedimientos realizados en los centros de infertilidad son la inseminación artificial (IA), el coito dirigido (CD) y la fertilización in vitro (FIV).

Hoy en día es habitual la utilización de estimulantes ováricos en mujeres normo – ovuladoras con la finalidad de asegurar el reclutamiento y selección de folículos, así como la ovulación en el ciclo. No obstante es prioritario evitar cualquier efecto indeseable, especialmente embarazo múltiple y el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO).

La inseminación artificial (IA) se define como el depósito de forma no natural de espermatozoides previamente capacitados en el tracto reproductor de la mujer, con el objeto de conseguir una gestación (Fig. 7).

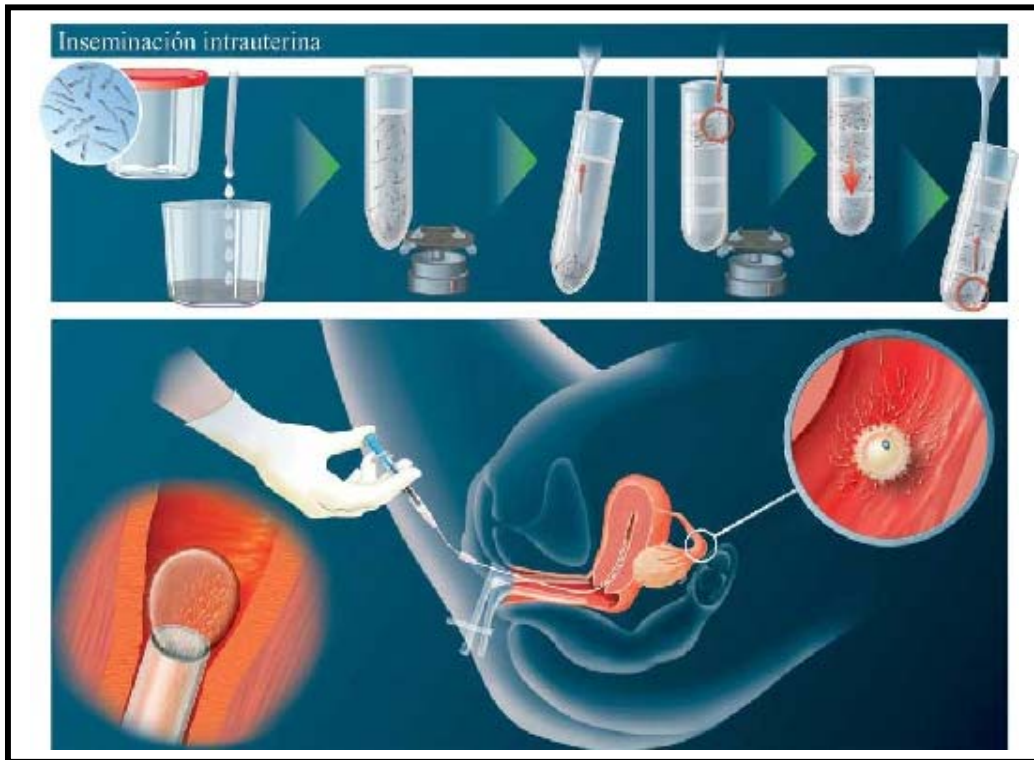


Figura 7.- Esquematación del proceso de inseminación intrauterina (Extraída del Atlas de Reproducción Asistida del Dr. Herrero).

El primer embarazo logrado con esta técnica fue en Londres en 1870 (John Hunter), en un varón con hipospadias. A mediados del siglo XIX, Marion Sims observando un embarazo tras la realización de seis ciclos de inseminación artificial intracervical en mujeres con test post coital negativo.

Los adelantos técnicos en la preparación del semen, han conducido a un descenso significativo en los efectos secundarios que conlleva la técnica, así como a un incremento en la calidad de selección espermática. Además, nuevos métodos de predicción y detección de la ovulación han mejorado la aplicabilidad del procedimiento, haciendo de esta terapia una opción de primera línea entre las técnicas de reproducción asistida para parejas infértiles con al menos una trompa normal.

Con respecto a tratamiento de inducción de la ovulación, los preparados gonadotrópicos proporcionan mejores resultados que el clomifeno. Balasch et al., 1994 publicaron un estudio comparativo entre el clomifeno y la hormona folículo estimulante (FSH) “pura” en ciclos de inseminación intrauterina (IIU), demostrando un índice de embarazo significativamente mayor en el grupo tratado mediante FSH / IIU 13 % (12 de 94 pacientes) que en el grupo tratado con clomifeno / IIU 4 % (4 de 98 pacientes). Además, observó un mayor número de ciclos monofoliculares 92 % en el grupo tratado con FSH / IIU contra un 75 % en el grupo tratado con clomifeno / IIU.

Romeu et al., 1997 observaron en una serie de 761 ciclos ovulatorios inducidos con FSH ultra - pura de acuerdo a una “pauta lenta” (step up) a bajas dosis, confirmo la idoneidad de este tratamiento y los excelentes índices de embarazo que se obtienen.

Para aquellas pacientes que no han podido concebir en tres o seis ciclos ovulatorios con terapia de gonadotropinas, las técnicas de reproducción asistida son una alternativa viable. Inicialmente sometemos a la paciente a inseminaciones artificiales durante cuatro ciclos utilizando una pauta lenta ascendente de gonadotropinas y si no hay gestación utilizaremos la fertilización in vitro con transferencia de embriones para intentar resolver la esterilidad existente.

El termino tecnología de reproducción asistida (TRA) engloba a todas las técnicas que incluyen recuperación directa de ovocitos del ovario.

1. FIV-TE.- Fertilización in vitro: consiste en la extracción de ovocitos, fertilización en el laboratorio y transferencia transcervical de embriones al útero.
2. GIFT.- Transferencia intrafalopiana de gametos: Método mediante el cual se realiza la extracción del ovocito y espermatozoides; los cuales son transferidos en las trompas de Falopio.

3. ZIFT.- Transferencia intrafalopiana de cigoto: Este procedimiento consiste en la recuperación y fertilización del ovocito, posterior a la fertilización se realiza la transferencia en las trompas de Falopio.
4. TET.- Transferencia de embrión a las trompas de Falopio: Consiste en la transferencia del embrión en división en las trompas de Falopio.
5. ICSI.- Inyección intracitoplasmática de un solo espermatozoide: Posterior a la recuperación del ovocito la fertilización se logra mediante la inyección del espermatozoide en el ovocito.

La fertilización in vitro con transferencia de embriones (FIV-TE), fue desarrollada inicialmente como tratamiento de la mujer con infertilidad secundaria por factor tubárico. Durante los últimos años su indicación se ha ampliado para el tratamiento de otras patologías de la mujer, como la endometriosis, el factor cervical y la controvertida infertilidad de origen desconocido. Por otro lado, cada vez son más frecuentes en las clínicas de esterilidad, la causa masculina como indicación de una inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI).

La obtención del ovocito de un ciclo natural, permitió a Edwards y Steptoe en 1978 documentar el primer embarazo humano conseguido por FIV-TE.

La fecundación in vitro (FIV) ha transformado la medicina de la reproducción, de manera que casi todo el mundo obtiene descendencia de una forma u otra. Los mejores protocolos de estimulación ovárica, la cuidadosa transferencia de embriones y el avance en las técnicas de desarrollo embrionario extracorporal han conseguido mejorar los resultados clínicos.

Las técnicas de reproducción asistida (FIV/ICSI) requieren de una estimulación ovárica con gonadotropinas, solas o asociadas a análogos de la GnRH, con el objetivo de incrementar el número de ovocitos recuperados y de este modo aumentar las posibilidades de éxito tras el tratamiento. El número de embriones transferidos por ciclo sigue siendo, en general, bastante elevado con

objeto de compensar el pobre índice de implantación que se obtiene por embrión transferido (Edwards et al. 1996). Pero a pesar de la incuestionable eficacia del desarrollo folicular múltiple, estos protocolos no están exentos de ciertos riesgos entre los que destacan:

1.- Síndrome de hiperestimulación ovárica.

2.- Embarazo múltiple.

El desarrollo del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), es una reconocida complicación iatrogénica al uso de gonadotropinas para inducir el desarrollo folicular múltiple (Golan et al., 1988; Forman et al., 1990). Afortunadamente, la prevalencia reportada es baja, y oscila entre el 1 – 5 % de los ciclos estimulados.

Este síndrome consiste en una respuesta suprafisiológica del ovario a estos fármacos y se caracteriza por un aumento de la permeabilidad capilar con depleción de líquidos y proteínas del espacio intravascular al tercer espacio, que conduce a la hemoconcentración y la ascitis. Parece ser que el desencadenante final sería la hormona gonadotropina coriónica (hCG), tanto exógena, como endógena.

La génesis de la ascitis no esta clara. El pronunciado aumento de la producción ovárica de estrógenos puede ser el factor primario, que induciría un aumento de la permeabilidad de los capilares ováricos y peritoneales con paso de liquido a la cavidad abdominal. La pérdida de líquido también se relaciona con la masa, el volumen y la superficie de los ovarios. Además se han sugerido muchos mediadores que pueden estar involucrados en la patogénesis del síndrome, de los cuales los más ampliamente aceptados son el sistema renina – angiotensina del ovario (Pellicer et al., 1988) y el factor de crecimiento del endotelio vascular (Lee et al., 1997).

Introducción

No hay una clasificación internacional utilizada oficialmente por organismos competentes. Tradicionalmente se ha venido utilizando la clasificación de Rabau et al., 1967, modificada luego por Schenker y Weinstein (Tabla 1).

Sin embargo, esta clasificación ha sido criticada en su categoría leve, donde prácticamente puede incluirse a todas las pacientes que es sometida a tratamiento con gonadotropinas.

| | |
|---------------|--|
| SHO leve: | Ovarios 5 - 7 cm. de diámetro, aumento de estrógenos y progesterona, sin síntomas clínicos. |
| SHO moderada: | Ovarios 8 - 12 cm. de diámetro con aumento de estrógenos y progesterona, además de distensión abdominal y/o náuseas y vómitos y/o diarrea. |
| SHO grave: | Ovarios mayores de 12 cm de diámetro. Características de la moderada más: Hemoconcentración y/o trastornos de la coagulación y/o oliguria. |

Tabla 1.- Grados de hiperestimulación ovárica, según Rabau et al., 1967.

Recientemente, Golan et al.1989 han propuesto una variante donde las tres categorías clásicas de Rabau (leve, moderada y grave), han sido subdivididas en cinco grados (Tabla 2).

| | | |
|--------------|----------|---|
| SHO Leve | Grado 1: | distensión abdominal y molestia. |
| | Grado 2: | similar al grado 1 más náuseas, y/o vómitos, y/o diarrea. Ovarios engrosados de 5 a 12 cm. |
| SHO Moderada | Grado 3: | similar a SHO leve, pero evidencia ecográfica de ascitis. |
| SHO Grave | Grado 4: | similar a SHO moderada, y evidencia clínica de ascitis y/o hidrotórax o dificultad para respirar. |
| | Grado 5: | todo lo anterior, más cambio en la volemia, hemoconcentración y aumento viscosidad sanguínea, anomalías de coagulación y disminución en la perfusión y función renal. |

Tabla 2.- Clasificación revisada del SHO, según Golan et al., 1989.

Dahl et al., 1994 describieron dos tipos de SHO en función del momento de aparición de los signos clínicos: el SHO precoz que se inicia 3 a 10 días tras la administración de la hCG y el SHO tardío que se inicia 12 a 17 días tras la administración de la hCG. Este último está más relacionado con la aparición del embarazo.

Este síndrome se resuelve gradualmente con el paso del tiempo; en la mujer no embarazada, el síndrome puede durar aproximadamente siete días. En una paciente embarazada cuyos ovarios vuelven a ser estimulados por la hCG endógena, el síndrome se puede prolongar hasta diez a veinte días.

El síndrome de hiperestimulación ovárica no aparece a menos que se administre la hCG suficiente para la ovulación. Por lo tanto, en los últimos años la atención se ha concentrado en el control de la estimulación ovárica; dado que el síndrome de hiperestimulación ovárica es una patología iatrogénica, el máximo esfuerzo debe dirigirse más a la prevención que al tratamiento.

La relación entre niveles de estradiol e hiperestimulación no es perfecta. Se han presentado SHO con niveles relativamente bajos de estradiol y los altos niveles de estradiol no son necesariamente seguidos de hiperestimulación.

El embarazo múltiple, por su parte, es una de las complicaciones más significativas de los tratamientos de fertilidad dadas las consecuencias médicas, sociales, psicológicas y económicas que trae a la pareja. El tema recae también sobre el entorno familiar y laboral, así como en los sistemas de salud, por el alto costo de internación y el cuidado que demandan los recién nacidos prematuros.

La frecuencia del embarazo múltiple a aumentado paralelamente al avance de las técnicas de reproducción asistida (TRA) representando probablemente la principal complicación dentro de los programas de FIV, donde actualmente constituyen el 20 – 30 % de los embarazos conseguidos (Ballesteros et al., 2000).

Claro está que la pareja estéril desea corregir su infertilidad con el nacimiento de un niño sano. Incluso la llegada de mellizos es recibida como un acontecimiento feliz, que no implica riesgos mayores ni para la madre ni para los recién nacidos. En cambio, el embarazo de trillizos o más está considerado como una complicación de los tratamientos de la esterilidad.

Además el embarazo múltiple predispone a potenciales riesgos:

- 1.- Mortalidad / morbilidad materna.
- 2.- Prematuridad.
- 3.- Recién nacido con bajo peso.
- 4.- Mortalidad neonatal.
- 5.- Morbilidad fetal.

Por su parte, la incidencia de embarazo múltiple en las técnicas de reproducción asistida es directamente proporcional al número de embriones transferidos, por lo que la cantidad de embriones a implantar debe ser aquel que ofrezca a la mujer las mejores posibilidades de embarazo y minimice los riesgos de embarazo múltiple. Aunque este número es muy variable y depende fundamentalmente de la edad de la mujer y calidad de los embriones, en condiciones ideales se deben transferir tan solo tres embriones.

Aproximadamente cuatro semanas después de ocurrida la fecundación de los óvulos es posible ver cuántos embriones se implantaron, gracias a las técnicas de ultrasonido. En el 20 – 25 % de los casos con embarazo múltiple, uno de los embriones que se ven en la ecografía inicial de un embarazo múltiple se reabsorbe espontáneamente o deja de evolucionar.

Una vez diagnosticado un embarazo múltiple es muy poco lo que se puede hacer salvo prevenir las complicaciones en la madre (diabetes, hipertensión y prematuridad, entre otras) y procurar que el embarazo dure el tiempo máximo posible. En ciertos países se realiza la reducción embrionaria selectiva de alguno de los fetos con el objeto de reducir un embarazo triple o cuádruple a uno doble; esta técnica se denomina reducción embrionaria.

La reducción embrionaria es realizada habitualmente entre la 9 ° y 12 ° semana. La misma se hace en forma ambulatoria, mediante la introducción de una aguja por vía vaginal o abdominal guiada por ecografía, mediante la cual se inyecta cloruro de potasio directamente dentro de los fetos.

La incidencia de abortos asociados a este procedimiento es del 4 – 5 %; el parto prematuro ocurre en aproximadamente el 75 % de los embarazos multifetales con embrioreducción. Tanto el aborto de los fetos remanentes como infecciones maternas raramente ocurren.

El mejor tratamiento para el embarazo múltiple es prevenirlo. Sin embargo, como la medicina no es una ciencia exacta, todas las precauciones tomadas a veces no alcanzan y el embarazo múltiple se produce igual.

En los ciclos de estimulación folicular múltiple la monitorización es muy variable, la cual depende del protocolo de estimulación ovárica. Los protocolos más frecuentemente utilizados son protocolo largo, protocolo corto de agonista de GnRH y el protocolo de dosis múltiple de antagonista de GnRH; los cuales fueron previamente descritos. Para controlar la respuesta ovárica a la estimulación se utilizan determinaciones séricas de estradiol y estudios ecográficos de los folículos ováricos. El objetivo mínimo es lograr el crecimiento de un folículo de por lo menos 18 mm. de diámetro, y de por lo menos tres ó cuatro folículos mayores a 14 mm., junto con niveles de estradiol de 200 pg./ml. por folículo maduro (mayor a 14 mm.).

Una vez alcanzado este nivel de estimulación, se administra la hCG, para inducir la maduración final del ovocito. El intervalo entre la aplicación de la hCG y la aspiración folicular es crítico. El intervalo estándar es 35 – 36 horas, permitiendo una maduración del ovocito, pero se han descrito intervalos hasta de 39 horas; con un mínimo aumento del riesgo de ovulación (Jamieson et al., 1991).

La recuperación de los ovocitos se realiza por vía vaginal, guiada por ecografía; por lo general se requiere anestesia endovenosa. Se coloca una aguja calibre 16 ó 17 en una guía que se adhiere al transductor vaginal. Una línea en el monitor indica el trayecto de la aguja una vez que entra en la cavidad peritoneal y en el ovario. Habitualmente se requiere sólo una punción para la aspiración secuencial de los folículos (Fig. 8).

Las complicaciones del procedimiento son infrecuentemente e incluyen hemorragia intraabdominal o introducción de infecciones en el ovario y la pelvis.

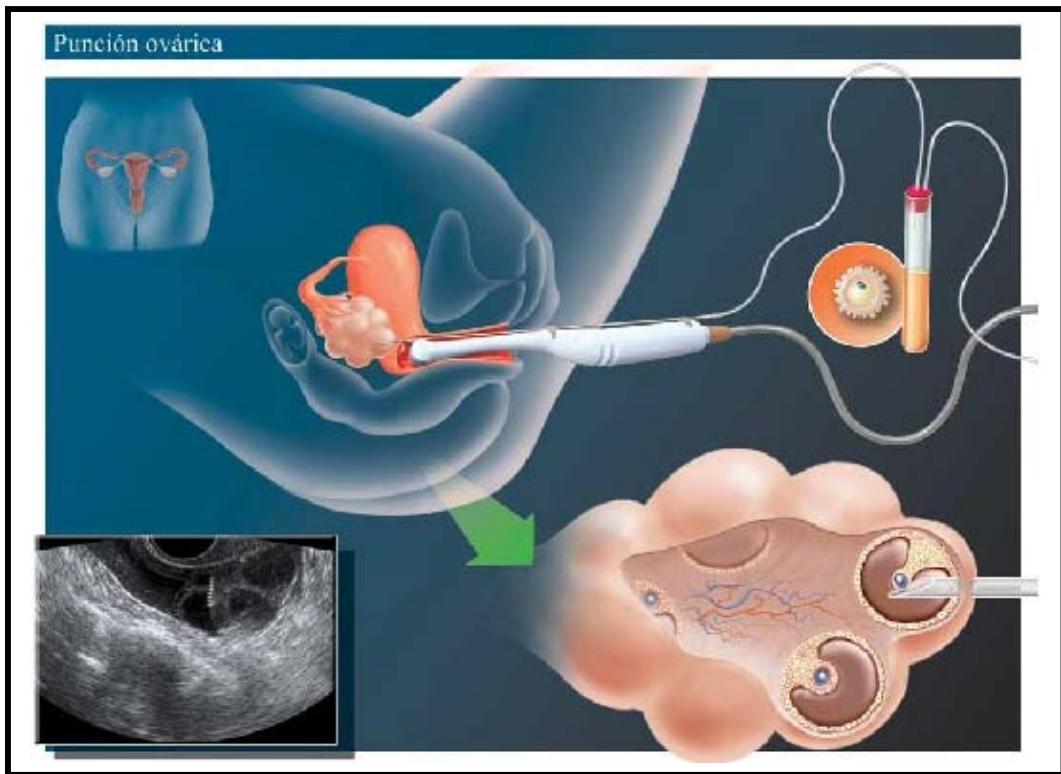


Figura 8.- Esquematación del procedimiento de recuperación del ovocito (Extraída del Atlas de Reproducción Asistida del Dr. Herrero).

Posterior a la aspiración, los ovocitos son identificados mediante un microscopio invertido; minimizando el contacto con el aire y la temperatura ambiente. La muestra de semen se obtiene por medio de masturbación; la cual es capacitada por medio de gradientes.

La inseminación del ovocito se realiza 4 – 6 horas después de la recuperación, cada ovocito es inseminado con 50.000 – 100.000 espermatozoides móviles previamente capacitados. El día siguiente a la inseminación (día 1) se examinan los ovocitos fertilizados (presencia de dos pronúcleos); aproximadamente el 65 – 80 % de los ovocitos maduros son fertilizados (Fig. 9).

La transferencia de embriones se realiza a las 72 horas después de la recuperación (día 3), con un embrión de 8 – 10 células. De acuerdo con el

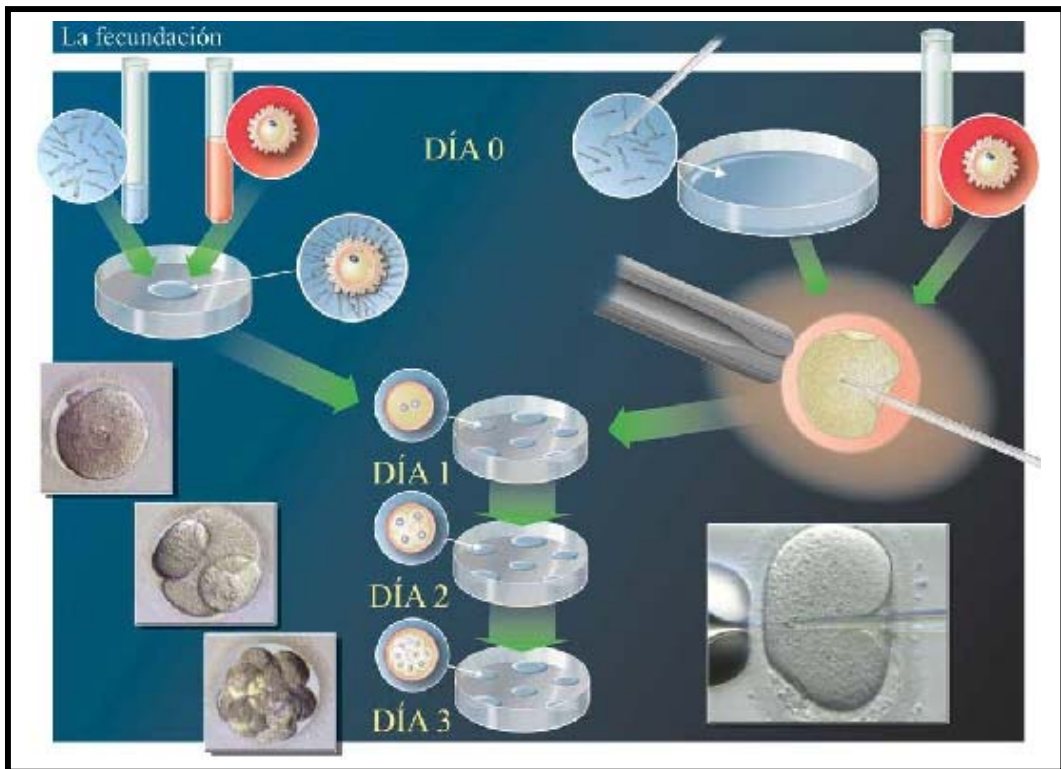


Figura 9.- Esquematación del proceso de fecundación de los ovocitos (Extraída del Atlas de Reproducción Asistida del Dr. Herrero).

desarrollo de los embriones, se define con el médico el número de ellos que se van a transferir a la mujer. En esta etapa se tienen en cuenta diversos criterios: edad, causa de la infertilidad, calidad embrionaria, etc. Pero, de manera general, se recomienda que se transfieran tres embriones disminuyéndose así el riesgo de embarazo múltiple, sin alterar de manera significativa la probabilidad de embarazo.

La transferencia es un procedimiento muy sencillo, no requiere que la paciente sea anestesiada. Se efectúa con un catéter (cánula) de 3 milímetros de diámetro el cual se pasa a través del canal cervical hasta la cavidad endometrial (sitio donde se implantan los embriones) donde son cuidadosamente depositados los embriones (Fig. 10).

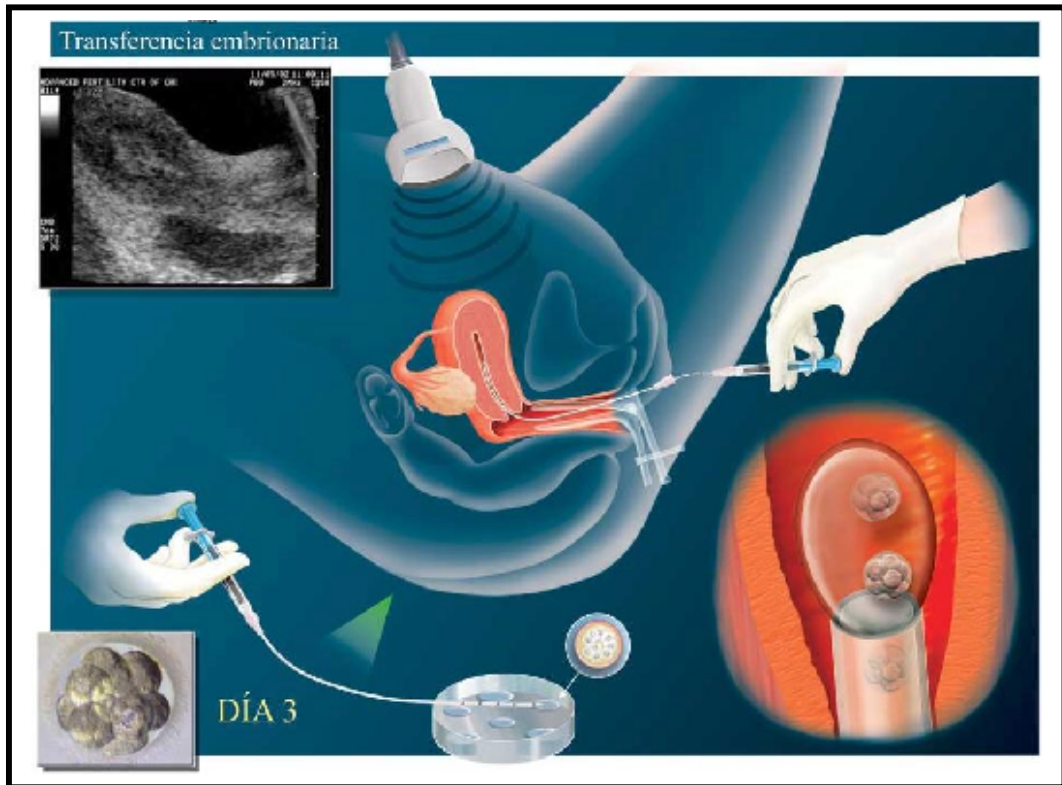


Figura 10.- Esquematación del proceso de transferencia de embriones (Extraída del Atlas de Reproducción Asistida del Dr. Herrero).

No se ha comprobado la eficacia del tratamiento coadyuvante con medicamentos administrados en el día de la transferencia, como inhibidores de la prostaglandinas, tranquilizantes o antibióticos.

Cuando se practica una aspiración folicular, con mucha frecuencia, la producción de progesterona es insuficiente; razón por la cual, es necesario suministrar progesterona intramuscular, oral o vaginal después de la aspiración. Dicha medicación se continuará de manera variable, según cada caso, hasta la octava o novena semana de gestación.

OBJETIVO:

Determinar si es necesaria y cual es la dosis óptima de LH para el adecuado crecimiento y desarrollo folicular en mujeres de 34 – 40 años.

Objetivos Particulares:

- 1) Evaluación del número de folículos igual o mayores a 14 mm. de diámetro el día de aplicación de la hCG.
- 2) Evaluación del número de ovocitos recuperados, en función del protocolo de estimulación utilizado.
- 3) Evaluación de la calidad de los ovocitos recuperados (ovocitos en vesícula germinal, intermedios y metafase II), en función del protocolo de estimulación utilizado.
- 4) Evaluación de la cantidad de embriones, en función del protocolo de estimulación utilizado.
- 5) Evaluación de la calidad de los embriones, en función del protocolo de estimulación utilizado.

2. 0 Material y Métodos

2. 1 Diseño del estudio:

Se trata de un estudio aleatorizado no estratificado. La aleatorización se realizará por ordenador, con una distribución paralela 1:1. Personal ajeno al estudio confeccionará sobres opacos; el mismo tendrá una lista de control y acceso a la información frente a cualquier eventualidad.

Dadas las características del ensayo, una vez abierto el sobre correspondiente a la aleatorización, tanto el médico como la paciente conocerán el grupo asignado.

2. 2 Criterios de inclusión:

1. Mujeres pendientes de realización de FIV, pertenecientes a la consulta de la Unidad de Reproducción Asistida del Hospital Materno – infantil Vall d`Hebron, Barcelona, España.
2. Mujeres igual o mayores de 34 años e igual o menores de 40 años.
3. Mujeres que hayan firmado el consentimiento informado.
4. FSH menor 10 UI./ml.
5. Índice de masa corporal menor de 30.

2. 3 Criterios de exclusión:

1. Mujeres menores de 34 años y mayores de 40 años.
2. Patología uterina.

3. Masas anexiales.
4. Quistes foliculares.
5. Historia previa de endometriosis moderada – severa.
6. FSH mayor 10 UI./ml.
7. Índice de masa corporal mayor de 30.
8. Anormalidades endocrinas (hiperprolactinemia, hipotiroidismo, hipertiroidismo, diabetes mellitus, síndrome de ovario poliquístico, hiperplasia congénita suprarrenal de aparición tardía y síndrome de cushing).
9. Exista contraindicación del empleo de gonadotropinas en altas dosis.

2. 4 Criterios de retirada y análisis previsto de la retirada y abandonos:

Las pacientes podrán retirarse del estudio en cualquier momento por voluntad propia, por aparición de efectos adversos o por cualquier motivo que el médico tratante entienda que pueda perjudicar a la paciente.

Cuando no se haya completado los datos pertenecientes a las variables principales del estudio, no se tomarán en cuenta para el análisis. Los datos correspondientes a las pacientes perdidas luego de la aleatorización se analizarán en base a la intención de tratar.

Las pacientes que cumplan los criterios de selección pero que, por cualquier motivo, no lleguen a ser incluidas en un grupo de tratamiento previstos, serán registradas adecuadamente pero serán excluidas del análisis por intención de tratar (casos no evaluables).

2. 5 Descripción del tratamiento:

Una vez obtenido el consentimiento informado las pacientes serán aleatorizadas a uno de los tres grupos tratamiento de estudio, quedando conformado los siguientes grupos:

2. 5 . 1 Grupo A:

Pacientes que recibirán tratamiento con gonadotropinas recombinantes, FSH-r alpha 300 UI. (Gonal F® Serono) en forma subcutánea y diaria, comenzando el tercer día del ciclo, previa ecografía y toma de analítica, valorando el estradiol y la LH. Al cuarto día de tratamiento se realizará control ecográfico y medición del estradiol y LH en sangre, posteriormente el control ecográfico y la analítica serán cada 48 – 72 horas. Se ajustará la dosis del fármaco según proceda. Para lograr la inhibición de la hipófisis se utilizará un antagonistas de GnRH; acetato de cetrorelix 0,25 mg. (Cetrotide® Serono) diariamente, iniciando al presentar un nivel de estradiol sérico de 300 pg. o un folículo igual o mayor a 14 mm. de diámetro.

Cuando se observen al menos dos folículos igual o mayores a 18 mm. por ecografía, se administrará hormona gonadotropina coriónica recombinante (HCG-r) 250 µg. (Ovitrelle® Serono) en forma subcutánea en una sola aplicación, para desencadenar la ovulación (Fig. 4).

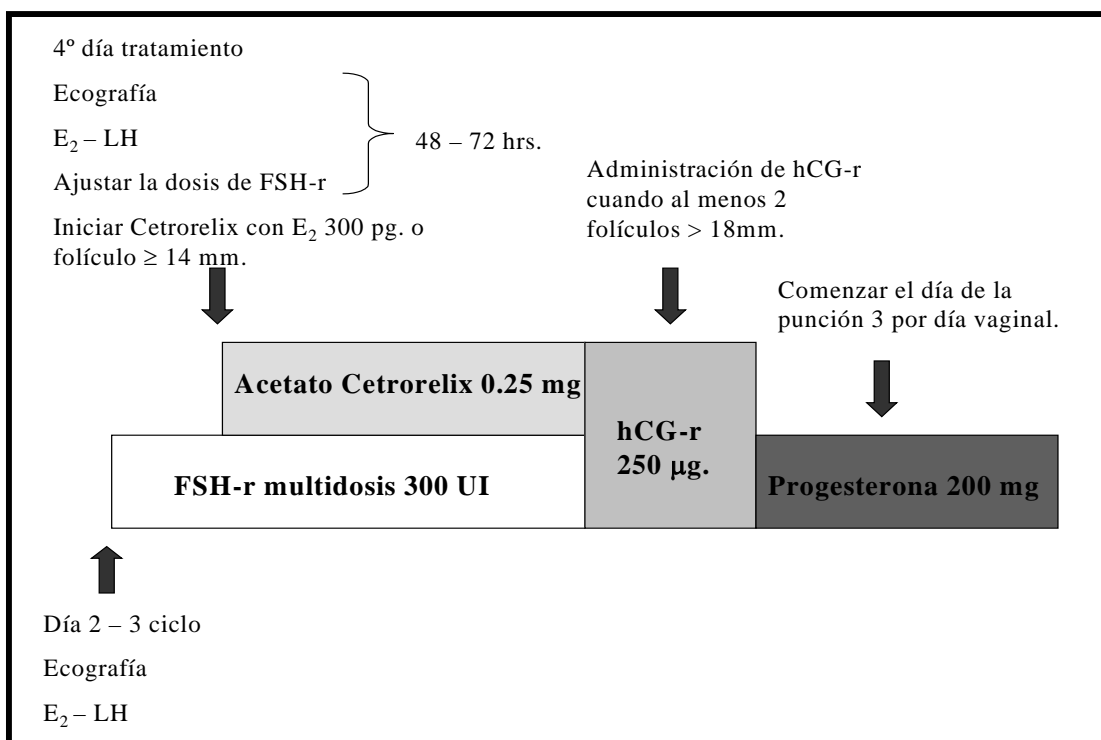


Figura 4.- Representación esquemática del grupo A de tratamiento medicado con FSH-r 300 UI. al día.

2. 5. 2 Grupo B:

Pacientes que recibirán tratamiento con gonadotropinas recombinantes, FSH-r alpha 300 UI. (Gonal F® Serono) y LH-r 150 UI. (Luveris® Serono) en forma subcutánea y diaria, comenzando la FSH-r el tercer día del ciclo, previa ecografía y toma de analítica valorando el estradiol y la LH. Al cuarto día de tratamiento se realizará control ecográfico y medición del estradiol y LH en sangre, posteriormente el control ecográfico y la analítica serán cada 48 – 72 horas. La LH-r se iniciará al observar folículos de 10 – 12 mm. de diámetro por ecografía. Se ajustara la dosis del fármaco según proceda, manteniendo la proporción de FSH / LH de 1 / ½. Para lograr la inhibición de la hipófisis se utilizará un antagonistas de GnRH; acetato de cetorelix (Cetrotide® Serono)

diariamente, iniciando con un nivel de estradiol sérico de 300 pg. o un folículo igual o mayor a 14 mm. de diámetro.

Cuando se observen al menos dos folículos igual o mayores a 18 mm. por ecografía, se administrará hormona gonadotropina coriónica recombinante (HCG-r) 250 µg. (Ovitrelle® Serono) en forma subcutánea en una sola aplicación, para desencadenar la ovulación (Fig. 5).

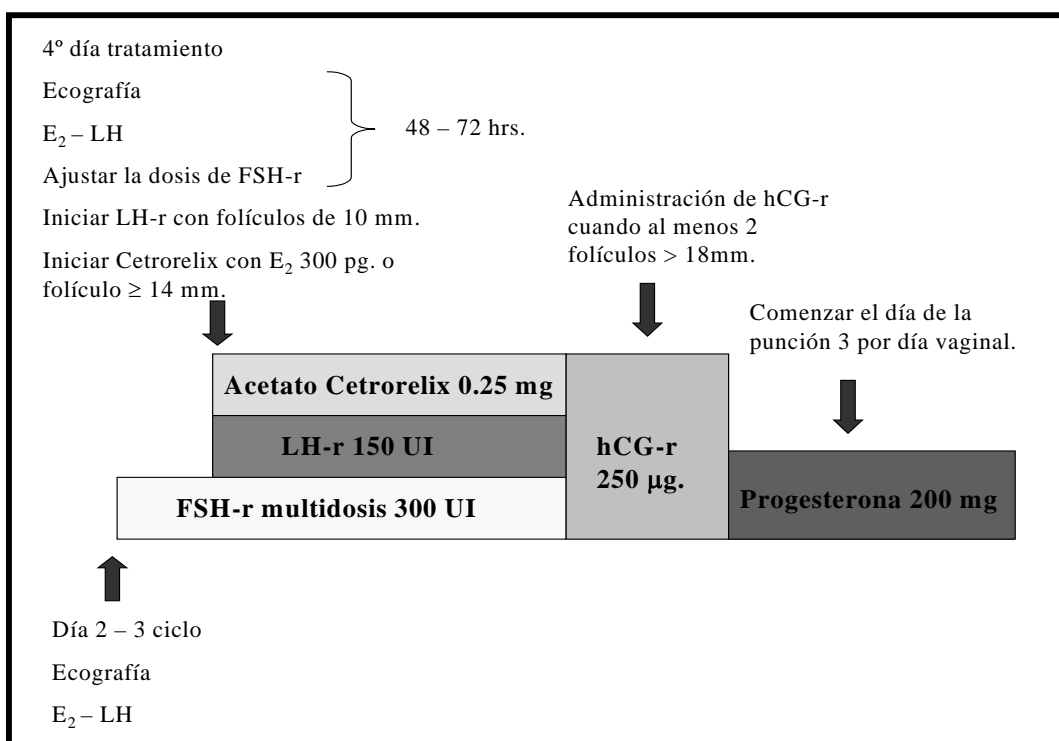


Figura 5.- Esquema del grupo B de tratamiento medicado con FSH-r 300 UI. y LH-r 150 UI. al día.

2. 5. 3 Grupo C:

Pacientes que recibirán tratamiento con gonadotropinas recombinantes, FSH-r alpha 300 UI. (Gonal F® Serono) y LH-r 75 UI. (Luveris® Serono) en forma subcutánea y diaria, comenzando la FSH-r el tercer día del ciclo, previa

ecografía y toma de analítica valorando el estradiol y la LH. Al cuarto día de tratamiento se realizará control ecográfico y medición del estradiol y LH en sangre, posteriormente el control ecográfico y la analítica serán cada 48 – 72 horas. La LH-r se iniciará al observar folículos de 10 – 12 mm. de diámetro por ecografía. Se ajustara la dosis del fármaco según proceda manteniendo la proporción FSH / LH 1 / ¼. Para lograr la inhibición de la hipófisis se utilizará antagonistas de GnRH; acetato de cetorelix (Cetrotide® Serono) diariamente, iniciando con un nivel de estradiol sérico de 300 pg. o un folículo mayor o igual a 14 mm. de diámetro.

Cuando se observen al menos dos folículos igual o mayores a 18 mm. por ecografía, se administrará hormona gonadotropina coriónica recombinante (HCG-r) 250 µg. (Ovitrelle® Serono) en forma subcutánea en una sola aplicación, para desencadenar la ovulación (Fig. 6).

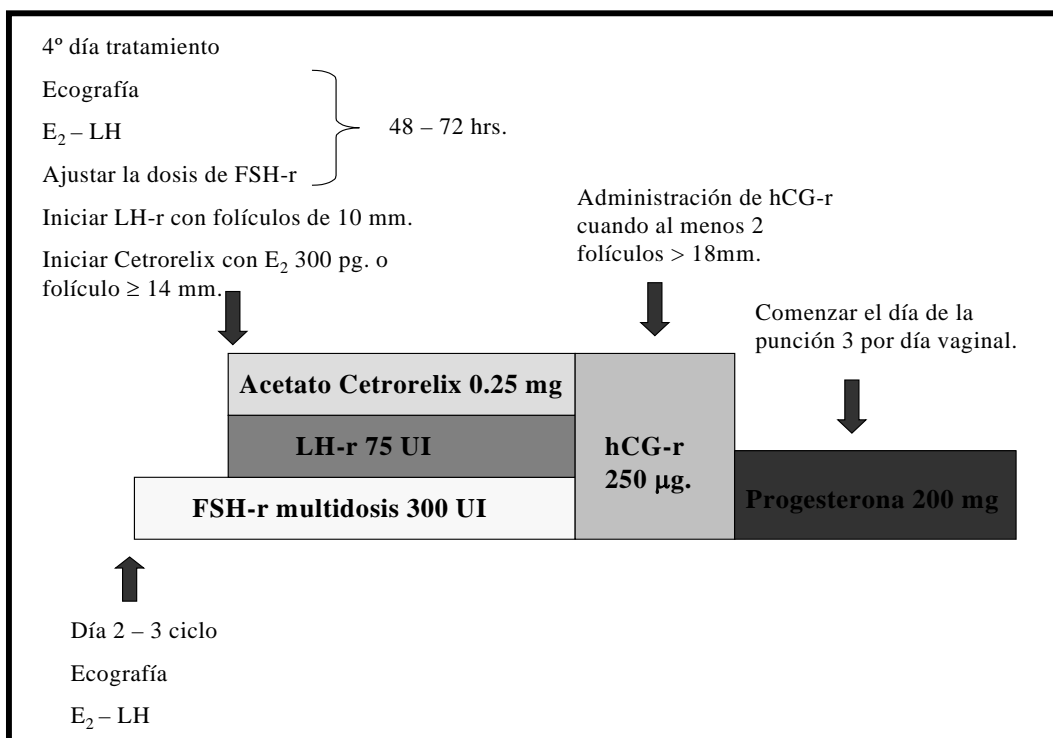


Figura 6.- Esquematación del grupo C de tratamiento medicado con FSH-r 300 UI. y LH-r 75 UI. al día.

2. 6 Evaluación de la respuesta:

2. 6. 1 Variable principal de valoración

1. Evaluación de la calidad de los embriones, en función del protocolo de estimulación utilizado.

Variables secundarias de valoración

1. Evaluación del número de folículos igual o mayor a 14 mm. de diámetro el día de aplicación de la hCG.
2. Evaluación del número de ovocitos recuperados, en función del protocolo de estimulación utilizado.
3. Evaluación de la calidad de los ovocitos recuperados. (ovocitos en vesícula germinal, intermedios o metafase II), en función del protocolo de estimulación utilizado.
4. Evaluación del número de embriones, en función del protocolo de estimulación utilizado.

2. 7 Número, tiempo de visitas y pruebas exploratorias:

Primera visita:

Visita de selección de pacientes, criterios de inclusión y exclusión, firma del consentimiento informado.

Segunda visita:

La paciente acudirá el vigésimo primer día del ciclo previo a la estimulación y se prescribirá la medicación.

Tercera visita:

La paciente acudirá el tercer día del ciclo, para ecografía transvaginal y toma de analítica (estradiol y LH). Asignándose tratamiento según aleatorización.

Visitas posteriores:

La paciente acudirá nuevamente al cuarto día de tratamiento para la realización de ecografía transvaginal donde se evaluará el crecimiento y desarrollo folicular y espesor de línea endometrial; y para la extracción de sangre donde se realizará medición de estradiol y LH. Posteriormente acudirá cada 48 – 72 horas para misma evaluación; hasta la detección de folículos maduros e indicación de hCG-r para la desencadenación de la ovulación.

A las 35 horas de la administración de hCG-r se realizará la punción folicular para la recuperación de los ovocitos y su procedimiento para la fertilización in vitro.

Se indicará soporte de fase lútea con progesterona micronizada 200 mg cada 8 horas intravaginal.

2. 8 Laboratorio de Embriología

2. 8. 1 Recuperación de los ovocitos:

En nuestro estudio la recuperación de los ovocitos se programó 36 horas posterior a la aplicación de la hormona gonadotropina coriónica recombinante (hCG-r).

La recuperación de los ovocitos se realizó bajo anestesia general; por vía vaginal, guiada por ecografía. Se colocó una aguja calibre 16 en una guía que se adhiere al transductor vaginal. Previa asepsia de la vagina se procedió a la

recuperación de los ovocitos; puncionando y aspirando sistemáticamente todos los folículos igual o mayor a 14 milímetros de diámetro.

Posterior a la recuperación de los ovocitos, se clasificaron y fueron mantenidos en cultivo, en incubadora de CO₂ a 37 ° centígrados durante dos horas hasta su inseminación o microinyección.

2. 8. 2 Clasificación morfológica de los ovocitos:

En el presente estudio se empleó la clasificación descrita por Veeck en 1986.

En esta clasificación se distinguen siete estadios; basados en las características microscópicas de los ovocitos.

Ovocitos Metafase II maduros: Son los ovocitos con corpúsculo polar, ovoplasma homogéneo y claro, con contorno redondo, cúmulo filante con células expandidas, células de la granulosa grandes, abundantes y formando láminas laxas.

Ovocitos Metafase II post-maduros: Este tipo de ovocito esta compuesto por un corpúsculo polar grande completo o fragmentado, ovoplasma granuloso y oscuro, en ocasiones son irregulares y presentan vesículas citoplasmáticas.

Ovocitos Metafase I maduros: Se caracterizan por presentar ausencia del corpúsculo polar y de la vesícula germinal. Además, en estos ovocitos se observa un contorno redondo, ovoplasma regular, corona ligeramente radiante, cúmulo expandido y células de la granulosa maduras.

Ovocitos Metafase I inmaduros: Estos ovocitos también carecen de corpúsculo polar y de vesícula germinal. A diferencia del ovocito metafase I maduro, se caracterizan por presentar un contorno redondo, ovoplasma granular, corona compacta, cúmulo denso y células de la granulosa maduras o inmaduras.

Ovocitos Profase I: Los ovocitos de este estadio presentan una vesícula germinal localizada en su zona central, una corona compacta, cúmulo compacto y células de la granulosa pequeñas e inmaduras.

Ovocitos Atrésicos o degenerados: Los ovocitos pueden presentar o carecer un corpúsculo polar o una vesícula germinal. Cuando presentan un corpúsculo polar generalmente es grande y muy fragmentado. Son de contorno irregular, con ovoplasma oscuro y en ocasiones presentan múltiples vesículas citoplasmáticas. Además, pueden carecer de cúmulo y las células de la granulosa son oscuras y compactas.

Ovocitos con la zona fracturada: En este estadio los ovocitos son de estadio nuclear identificable, la zona pelúcida está fracturada con el ovoplasma oscuro, el cúmulo expandido o ausente y las células de la granulosa maduras.

2. 8. 3 Preparación del semen:

El mismo día de la punción se programa la obtención del semen por masturbación, en el hospital. El cual fue recolectado entre las 8:00 y las 9:30 horas; en un frasco estéril. En los casos en que se utilizó semen de donante, la muestra fue suministrada por la pareja, la cual la solicitó a un banco de semen.

Al recibir la muestra en el laboratorio se colocan en incubadora de CO₂ a 37° centígrados; al observar licuefacción de la muestras, se procede a su análisis, valorando el volumen del eyaculado, la concentración espermática por mililitro, el porcentaje de movilidad y el porcentaje de formas normales. Posteriormente se realiza la capacitación espermática mediante la técnica de gradientes de Percoll.

La técnica de gradientes de Percoll, consiste en la separación de espermatozoides móviles en gradientes de distinta densidad en base a su movilidad progresiva. Los espermatozoides móviles penetran en los gradientes más densos cuando son centrifugados.

Existen variaciones de la técnica, utilizando diversos gradientes, actualmente en nuestro laboratorio la más utilizada es el Percoll, con tres gradientes de densidad.

En esta técnica se colocan en un tubo Falcon 0,5 ml. de Percoll al 95 %, encima 1 ml. de Percoll al 70 % y encima 1 ml. de Percoll al 47 %. Posteriormente se añaden 1 ml. de semen, dejándolo resbalar por las paredes del tubo, de forma que se vean las tres fracciones separadas; se centrifugan durante 20 minutos a 300 gravedades.

Se retira el sobrenadante cuidadosamente con una pipeta de Pauster: primero la fracción de plasma seminal y luego el Percoll, cuidando de no deshacer el sedimento formado. Después se añade 3 ml. de medio de cultivo y se centrifuga durante 5 minutos a la misma velocidad, se retira de nuevo el sobrenadante y se añade 3 ml. de medio de cultivo. La muestra se centrifuga durante 5 minutos, retirar el sobrenadante y se añade cuidadosamente 0,5 ml. de medio de cultivo.

Posteriormente se transfiere a otro tubo, determinándose el número y movilidad de los espermatozoides recuperados. Aunque el porcentaje de espermatozoides recuperados con esta técnica es similar al del swim – up, recientemente se ha demostrado que la utilización de los gradientes de Percoll minimiza los efectos deletéreos que producen los radicales libres de oxígeno.

La muestra de semen de donante se descongela a temperatura ambiente, realizando el procedimiento de capacitación espermática previamente descrito.

2. 8. 4 Inseminación o microinyección:

El tiempo de la inseminación fue dos horas posterior a la recuperación de los ovocitos; la técnica de inseminación es descrita como técnica en microgota con una concentración espermática de 150.000 a 300.000 espermatozoides.

La microinyección se llevó a cabo según la técnica habitual, utilizando un microscopio invertido Nikon con microinyector Narishige.

El diagnóstico de fecundación se realizó por la presencia de dos pronúcleos y dos cuerpos polares visibles a las 16 horas posteriores a la inseminación o microinyección.

2. 8. 5 Clasificación morfológica de los embriones:

La catalogación de los embriones está basada, principalmente en la descrita por Veeck en 1986. Así, la evaluación de la calidad de los embriones empleada en el Laboratorio de Embriología de nuestro hospital fue la siguiente:

Embriones de grado 1: Estos embriones poseen una forma esférica, no presentan fragmentación de sus blastómeras. El tamaño de las blastómeras es similar y la disposición de las mismas es simétrica. La textura de las blastómeras deben ser lisa y el color claro. Los embriones grado 1 no debe tener blastómeras multinucleadas. Las blastómeras deben estar expandidas, no dejando demasiado espacio entre ellas y la zona pelúcida. Son embriones de excelente calidad.

Embriones de grado 2: Básicamente son similares a los embriones grado 1; pero presentan fragmentación de sus blastómeras en hasta un 15 %. Son embriones de buena calidad

Embriones de grado 3: En este estadio la forma de los embriones es elíptica, presentan fragmentación de sus blastómeras entre un 15 % a un 30 %. El tamaño de las blastómeras es asimétrico. La textura de las blastómeras es de aspecto rugoso. Estos embriones son de mediana calidad.

Embriones de grado 4: Básicamente la forma de estos embriones no es esférica (elíptica), el grado de fragmentación de sus blastómeras es entre un 30 % a un 60 %. La textura de las blastómeras es rugosa y de color oscuro. Son catalogados como embriones de mala calidad.

Embriones de grado 5: Son embriones completamente fragmentados, con citoplasma oscuro. Estos embriones han sufrido atresia y están completamente degenerados. Son embriones de muy mala calidad.

La clasificación de los embriones se complementó con la valoración del número de las blastómeras en el momento de la transferencia (día 2 o día 3); para los embriones día dos, las blastómeras esperadas eran 4 y para los embriones día tres las blastómeras esperadas eran 6 a 8.

Se consideró como embriones de buena calidad, ha aquellos embriones que presentaron un número igual o mayor a cuatro blastómeras de grados 1 ó 2.

2. 9 Análisis estadístico:

Se realizará estadística descriptiva para las características generales. Se utilizará un análisis de varianza múltiple (ANOVA) y un test de comparación de medidas para comparar los grupos de tratamiento. Se considerará significativa una $p < 0.05$. El análisis principal se realizará con las pacientes evaluables.

3. 0 Información a la paciente:

Para realizar técnicas de reproducción asistida, es imprescindible la utilización de medicamentos para lograr una estimulación ovárica controlada satisfactoria; como las gonadotropinas menopáusicas humanas (hMG) y las gonadotropinas recombinantes, las cuales son comercializadas en nuestro país.

Las gonadotropinas recombinantes que existen en la actualidad son hormona folículo estimulante (FSH-r), hormona gonadotropina coriónica recombinante (hCG-r) y recientemente la hormona luteinizante recombinante (LH-r).

Actualmente se ha observado que la hormona luteinizante (LH) podría jugar un papel importante en el desarrollo folicular; desconociendo la cantidad necesaria para dicho desarrollo o si es necesaria.

Por lo que le proponemos participar voluntariamente en un estudio para investigar la eficacia y cantidad necesaria de LH-r para el desarrollo folicular.

Si usted decide participar en este estudio será asignada al azar a uno de los tres grupos de tratamiento que se evalúan en este estudio. Recibirá tratamiento con FSH-r (Gonal F ®), con FSH-r (Gonal F®) y LH-r (Luveris ®) en proporción de 1 : ½ o con FSH-r (Gonal F®) y LH-r (Luveris ®) en proporción de 1 : ¼. Estos medicamentos se administrarán diariamente en forma subcutánea.

Su participación en este estudio supone la aceptación de los siguientes procedimientos:

1.- Recibirá el fármaco asignado diariamente y según las indicaciones médicas precisas.

2.- Se presentará para realización de los controles periódicos de la consulta habitual de fertilización in vitro, que incluyen ecografías y toma de muestras de sangre.

Queremos destacarle que si usted decide **no participar** en este estudio, continuará siendo atendida en nuestro Servicio, siempre que lo desee y se le brindará alguno de los mismos tratamientos mencionados, que son los disponibles para su situación.

Se le garantiza la total confidencialidad de su participación en este estudio. También que sólo tendrán acceso a los datos derivados del mismo las personas autorizadas por el investigador responsable.

De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se requieren (edad, estado de salud, etc.) son los necesarios para la realización del estudio. En ningún informe aparecerá su nombre y su identidad no será revelada a persona alguna. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada y procesada por medios informáticos en condiciones de seguridad estándar. Los resultados del estudio podrán ser comunicados a la comunidad científica a través de congresos y publicaciones especializadas.

La participación en este estudio es voluntaria y usted podrá interrumpir la misma en cualquier momento mediante la notificación a su médico tratante. Usted podrá continuar recibiendo cualquiera de los recursos disponibles en nuestro Servicio para su atención.

No podemos asegurarle que se beneficiará con su participación en este estudio.

Por su participación en este estudio **no** recibirá ninguna compensación económica.

En el caso de que usted sufra algún daño durante este estudio se le proveerá de cualquier tratamiento necesario. Ha de saber que se ha contratado un seguro de responsabilidad civil que cubrirá las compensaciones necesarias derivadas de cualquier daño sucedido a raíz de su participación en el estudio.

Mediante su participación en este estudio usted nos ayudará a determinar cual estrategia de tratamiento es más eficaz para las mujeres que, como usted, sufren de esterilidad. Por otra parte, al participar en este estudio usted estará recibiendo alguno de los tratamientos disponibles para su problema. En caso de que se presenten problemas médicos o desee aclarar cualquier duda respecto al estudio se podrá comunicar con:

Dr..... Teléfono.....

Desde 8 am. hasta las 15 horas.

3. 1 Consentimiento Informado

Yo..... he leído o se me ha leído el texto completo de este documento de consentimiento informado para participar en el estudio. **Papel de la Hormona Luteinizante en Pacientes Mayores de 34 años con Estimulación Folicular Múltiple para Fertilización in vitro: Primeros Resultados**

El/La Dr/a....., me ha expuesto las características del estudio y ha respondido a todas mis preguntas.

Se me han comunicado los riesgos, las molestias y posibles beneficios derivados de mi participación en el estudio.

He comprendido que no estoy obligada a participar en este estudio y que puedo interrumpir mi participación en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones y sin que repercuta en mis derechos de atención médica.

Así mismo se me ha garantizado la confidencialidad respecto a mi participación en este estudio para cualquiera de los datos que pueda extraerse del tratamiento llevado a cabo.

He comprendido mis derechos como paciente participante en este estudio de investigación y voluntariamente consiento participar en el mismo. He comprendido los motivos de su realización y los procedimientos para llevarlo a cabo. Así mismo recibiré una copia de este consentimiento informado con las correspondientes firmas.

Firma de la paciente.....DNI:.....

Firma del investigador.....DNI:.....

Barcelona, de del 200

3. 2 Cuadernillo de Recogida de Datos 1

Fecha de ingreso al protocolo: / / Grupo:
Iniciales de la paciente: Edad: Numero:
Diagnóstico:
Tiempo de esterilidad: Factor de esterilidad:

Tratamientos previos:

Inducción de ovulación: ciclos.
IO + Inseminación: ciclos.
Fertilización in vitro: ciclos.

Analítica hormonal basal: / / /

FSH: E₂: TSH:

LH: Prl:

Seminograma: / / /

N: Mot. ++/+++ % Norm.: %

REM:

3. 4 Cuadernillo de Recogida de Datos 3

Fecha de ingreso al protocolo: / /

Grupo:

Iniciales de la paciente:

Edad:

Numero:

Día de la punción folicular: / /

No. de folículos igual o mayor a 14 mm. de diámetro:

Cantidad de ovocitos recuperados:

Calidad de ovocitos recuperados:

Vesícula Germinal:

Inmaduros:

Metafase II:

Observaciones:

Cantidad de embriones:

Calidad de embriones:

Grado I:

Grado II:

Grado III:

Grado IV:

Grado V:

4. 0 Resultados

Durante el período comprendido entre Abril del 2003 a Abril del 2004 se realizaron 125 ciclos de FIV / ICSI en la Unidad de Reproducción Asistida del Hospital Materno - infantil Vall d'Hebron, Barcelona, España.

En el presente estudio se reclutaron 44 ciclos de FIV – TE / ICSI, realizados en 40 parejas; de las cuales se excluyeron 11 ciclos; cuatro por mala aplicación de la medicación, tres por no presentar respuesta a la estimulación, dos por falta de recolección de datos y dos por voluntad propia de la pareja.

Finalmente la muestra del estudio fue compuesta por 33 ciclos de FIV – TE / ICSI realizados en 31 mujeres con una media de edad de 36,7 años \pm 1,89 años SD (rango 34 – 40 años); la aleatorización se realizó por ordenador a uno de los tres grupos tratamiento, quedando conformados los siguientes grupos.

Grupo A (FSH-r sola) se incluyeron un total de 11 ciclos de hiperestimulación ovárica controlada, realizados en 11 parejas con una edad promedio de 36,6 años \pm 2 años SD (rango 34 – 40 años).

La duración de esterilidad en este grupo fue de 3,9 años con una desviación estándar de \pm 1 año (rango 2 - 5 años), de acuerdo al origen de la esterilidad se observó cuatro casos de origen femenino (36,4 %), cuatro parejas de origen masculino (36,4 %) y tres de origen multifactorial (27,2 %) (Tabla 3).

La analítica hormonal basal (hormona folículo estimulante, hormona luteinizante, estradiol, prolactina y hormona estimulante de tiroides) de este grupo se observa en el tabla 4.

Resultados

| | |
|-------------------------|---------------|
| Número de ciclos | 11 ciclos |
| Edad | 36,6 ± 2 años |
| Duración de esterilidad | 3,9 ± 1 años |
| Factor femenino | 4 (36,4 %) |
| Factor masculino | 4 (36,4 %) |
| Multifactorial | 2 (27, 2 %) |
| Inexplicable | 0 |

Tabla 3.- Características generales del grupo FSH-r sola de tratamiento.

| Hormona | Valor medio | Rango |
|------------|--------------|-------------------|
| FSH | 7,2 UI./l. | 5 – 10 UI./l. |
| LH | 7,3 UI./l. | 2,8 – 14,2 UI./l. |
| Estradiol | 55,1 pg./ml. | 20,3 – 96 pg./ml. |
| Prolactina | 18,4 UI./l. | 15 – 20 UI./l. |
| TSH | 2 mUI./l. | 0,4 – 4,6 mUI./l. |

Tabla 4.- Valores medios de las concentraciones hormonales basales del grupo FSH-r sola.

Resultados

El grupo B (FSH-r 1 : LH-r ½) se incluyeron 10 ciclos de hiperestimulación ovárica controlada, realizados en 10 parejas con una edad promedio de 36,3 años \pm 1,7 años SD (rango de 34 – 39 años).

La duración de esterilidad fue de 4,1 años con una desviación estándar de \pm 0,8 año (rango 3 - 5 años), de acuerdo al origen de la esterilidad se observó dos casos de origen femenino (20 %), un 50 % de parejas con origen masculino (5 de 10 parejas) uno de origen multifactorial (10 %) y 2 de 10 parejas de origen inexplicable (20 %) (Tabla 5).

Los resultados basales de la hormona folículo estimulante (FSH), la hormona luteinizante (LH), del estradiol (E₂), la prolactina (Prl) y la hormona estimulante del tiroides (TSH) se observan en el tabla 6.

| | |
|-------------------------|----------------------|
| Número de ciclos | 10 ciclos |
| Edad | 36,6 \pm 1, 7 años |
| Duración de esterilidad | 4,1 \pm 0,8 años |
| Factor femenino | 2 (20 %) |
| Factor masculino | 5 (50 %) |
| Multifactorial | 1 (10 %) |
| Inexplicable | 2 (20 %) |

Tabla 5.- Características generales del grupo FSH-r 1 : LH-r ½ de tratamiento.

Resultados

| Hormona | Valor medio | Rango |
|------------|--------------|-----------------|
| FSH | 6,2 UI./l. | 2 – 9 UI./l. |
| LH | 5,5 UI./l. | 2,5 – 11 UI./l. |
| Estradiol | 31,5 pg./ml. | 20 – 65 pg./ml. |
| Prolactina | 12,9 UI./l. | 5 – 18 UI./l. |
| TSH | 1,8 MUI./l. | 0,8 – 5 mUI./l. |

Tabla 6.- Valores medios de los niveles hormonales basales del grupo FSH-r 1 : LH-r ½ de tratamiento.

El grupo C (FSH-r 1 : LH-r ¼) se incluyó un total de 12 ciclos de hiperestimulación ovárica controlada realizados en 10 parejas, con una edad promedio de 37,1 años \pm 1,9 años SD (rango 34 – 40 años).

Presentando una media de duración de infertilidad de 3,9 años \pm 0,9 año SD (rango 3 – 5 años); de acuerdo al origen de la esterilidad se observó un caso de origen femenino (8,3 %), siete parejas de origen masculino (58,3 %), tres de origen multifactorial (25 %) y uno de origen inexplicable (8,3 %) (Tabla 7).

Los niveles hormonales basales (FSH, LH, E₂, Prl, TSH) de las pacientes de este grupo de tratamiento se observan en el tabla 8.

Resultados

| | |
|-------------------------|-----------------|
| Número de ciclos | 12 ciclos |
| Edad | 37,1 ± 1,9 años |
| Duración de esterilidad | 3,9 ± 0,9 años |
| Factor femenino | 1 (8,3 %) |
| Factor masculino | 7 (58,3 %) |
| Multifactorial | 3 (25 %) |
| Inexplicable | 1 (8,3 %) |

Tabla 7.- Características generales del grupo FSH-r 1 : LH-r ¼ de tratamiento.

| Hormona | Valor medio | Rango |
|------------|--------------|-------------------|
| FSH | 7,7 UI./l. | 5,2 – 9,7 UI./l. |
| LH | 4,4 UI./l. | 3 – 7 UI./l. |
| Estradiol | 34,5 pg./ml. | 20 – 59 pg./ml. |
| Prolactina | 15,1 UI./l. | 7 – 20 UI./l. |
| TSH | 2,3 mUI./l. | 1,1 – 3,9 mUI./l. |

Tabla 8.- Se muestran los valores medios de las concentraciones hormonales basales del grupo FSH-r 1 : LH-r ¼.

Resultados

En nuestro estudio no se presentó diferencia estadísticamente significativa al comparar la edad, la duración de la esterilidad, FIV previos (Tabla 9) y la hormona folículo estimulante, luteinizante, estradiol, hormona estimulante de tiroides basal de cada grupo de tratamiento. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en la prolactina basal; no siendo clínicamente relevante porque los valores fueron menor a 20 UI./l. (Tabla 10).

| EDAD PROMEDIO | | | | | | |
|-----------------------------------|----------|--------------|-------------------|----------------|----------------|----------|
| GRUPO | N | MEDIA | DESVIACION | MINI MO | MAXI MO | P |
| FSH-r sola | 11 | 36,6 | 2,0 | 34 | 40 | 0,568 |
| FSH-r (1) + LH-r (1/2) | 10 | 36,3 | 1,7 | 34 | 39 | |
| FSH-r (1) + LH-r (1/4) | 12 | 37,1 | 1,9 | 34 | 40 | |
| TOTAL | 33 | 36,7 | 1,8 | 34 | 40 | |
| DURACION DE LA ESTERILIDAD | | | | | | |
| GRUPO | N | MEDIA | DESVIACION | MINI MO | MAXI MO | P |
| FSH-r sola | 11 | 3,9 | 1,0 | 2 | 5 | 0,873 |
| FSH-r (1) + LH-r (1/2) | 10 | 4,1 | 0,8 | 3 | 5 | |
| FSH-r (1) + LH-r (1/4) | 12 | 3,9 | 0,9 | 3 | 5 | |
| TOTAL | 33 | 3,9 | 0,9 | 2 | 5 | |
| CICLOS PREVIOS DE FIV | | | | | | |
| GRUPO | N | MEDIA | DESVIACION | MINI MO | MAXI MO | P |
| FSH-r sola | 11 | 0,7 | 1,0 | 0 | 3 | 0,982 |
| FSH-r (1) + LH-r (1/2) | 10 | 0,8 | 1,1 | 0 | 3 | |
| FSH-r (1) + LH-r (1/4) | 12 | 0,6 | 0,9 | 0 | 3 | |
| TOTAL | 33 | 0,7 | 1,0 | 0 | 3 | |

Tabla 9.- Descripción de la edad, duración de esterilidad y ciclos previos de FIE – TE por grupos de tratamiento.

Resultados

| FSH BASAL | | | | | | |
|-------------------------|----|-------|------------|--------|--------|-------|
| GRUPO | N | MEDIA | DESVIACIÓN | MÍNIMO | MÁXIMO | P |
| FSH-r sola | 11 | 7,2 | 1,8 | 5 | 10 | 0,317 |
| FSH-r (1) + LH-r (1/2) | 10 | 6,2 | 2,4 | 2 | 9 | |
| FSH-r (1) + LH-r (1/4) | 12 | 7,7 | 1,4 | 5,2 | 9,7 | |
| TOTAL | 33 | 7,1 | 1,9 | 2 | 10 | |
| LH BASAL | | | | | | |
| GRUPO | N | MEDIA | DESVIACIÓN | MÍNIMO | MÁXIMO | P |
| FSH-r sola | 11 | 7,3 | 4,1 | 2,8 | 14,2 | 0,259 |
| FSH-r (1) + LH-r (1/2) | 10 | 5,5 | 2,4 | 2,5 | 11 | |
| FSH-r (1) + LH-r (1/4) | 12 | 4,4 | 1,0 | 3 | 7 | |
| TOTAL | 33 | 5,7 | 3,0 | 2,5 | 14,2 | |
| ESTRADIOL BASAL | | | | | | |
| GRUPO | N | MEDIA | DESVIACIÓN | MÍNIMO | MÁXIMO | P |
| FSH-r sola | 11 | 55,1 | 28,2 | 20,3 | 96 | 0,067 |
| FSH-r (1) + LH-r (1/2) | 10 | 31,5 | 14,6 | 20 | 65 | |
| FSH-r (1) + LH-r (1/4) | 12 | 34,5 | 14,6 | 20 | 59 | |
| TOTAL | 33 | 40,5 | 22,2 | 20 | 96 | |
| PROLACTINA BASAL | | | | | | |
| GRUPO | N | MEDIA | DESVIACIÓN | MÍNIMO | MÁXIMO | P |
| FSH-r sola | 11 | 18,4 | 1,8 | 15 | 20 | 0,013 |
| FSH-r (1) + LH-r (1/2) | 10 | 12,9 | 4,4 | 5 | 18 | |
| FSH-r (1) + LH-r (1/4) | 12 | 15,1 | 4,9 | 7 | 20 | |
| TOTAL | 33 | 15,5 | 4,4 | 5 | 20 | |
| TSH BASAL | | | | | | |
| GRUPO | N | MEDIA | DESVIACIÓN | MÍNIMO | MÁXIMO | P |
| FSH-r sola | 11 | 2,0 | 1,2 | 0,4 | 4,6 | 0,275 |
| FSH-r (1) + LH-r (1/2) | 10 | 1,8 | 1,2 | 0,8 | 5 | |
| FSH-r (1) + LH-r (1/4) | 12 | 2,3 | 0,9 | 1,1 | 3,9 | |
| TOTAL | 33 | 2,1 | 1,1 | 0,4 | 5 | |

Tabla 10.- Esquematización descriptiva de la analítica hormona basal por grupos de tratamiento

Resultados

Se realizó un análisis de varianza para la edad, tiempo de esterilidad, diagnóstico y ciclos previos de FIV – TE con ANOVA no encontrándose diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos de estudio (Tabla 11).

ANOVA

| | | Sum of Squares | df | Mean Square | F | Sig. |
|----------|----------------|----------------|----|-------------|------|------|
| EDAD | Between Groups | 4,233 | 2 | 2,117 | ,576 | ,568 |
| | Within Groups | 110,312 | 30 | 3,677 | | |
| | Total | 114,545 | 32 | | | |
| TDESTERI | Between Groups | ,244 | 2 | ,122 | ,137 | ,873 |
| | Within Groups | 26,726 | 30 | ,891 | | |
| | Total | 26,970 | 32 | | | |
| DIAGNÓST | Between Groups | 1,233 | 2 | ,617 | ,781 | ,467 |
| | Within Groups | 23,676 | 30 | ,789 | | |
| | Total | 24,909 | 32 | | | |
| FIVPREVI | Between Groups | 9,697E-02 | 2 | 4,848E-02 | ,045 | ,956 |
| | Within Groups | 32,448 | 30 | 1,082 | | |
| | Total | 32,545 | 32 | | | |

Tabla 11.- Análisis de varianza para la edad, duración de la esterilidad, diagnóstico y ciclos previos de FIV – TE.

Estimulación Ovárica

Para la evaluación de la estimulación ovárica controlada en este estudio se valoró la duración de la estimulación ovárica, dosis total de gonadotropinas (FSH – r y LH – r), además se realizó una analítica hormonal (estradiol y hormona luteinizante) al tercero, sexto y octavo; también se determinó el estradiol del día de la hGC.

En el grupo A el promedio de días de estimulación ovárica fue de 11 días \pm 2,7 días SD (rango 7 – 17 días), la media de la dosis total de FSH – r (hormona folículo estimulante recombinante) fue de 3.647,7 UI. \pm 1.529,9 UI. SD (rango de 1.075 – 6.600 UI.).

En este grupo se documentó al tercer día del ciclo una media de estradiol (E_2) de 33,8 pg./ml. \pm 12,1 pg./ml. SD con un mínimo de 20 pg./ml. y un máximo de 49 pg./ml., una media de hormona luteinizante (LH) en 4,4 UI. \pm 1,9 UI. SD (rango 2,4 – 8,7 UI.). La media de estradiol del sexto día ciclo fue de 263,5 pg./ml. \pm 176,1 pg./ml. SD (rango 74 – 565 pg./ml.) y la media de LH fue de 3 UI. \pm 0,8 UI. SD con un mínimo de 2 UI. y un máximo de 4,5 UI.

Al octavo día ciclo se observó una media de E_2 de 682,8 pg./ml. \pm 377,1 pg./ml. SD (rango 228 – 1.380 pg./ml.) y una media de LH de 1,1 UI. con una desviación estándar \pm 0,5 UI. (rango 0,2 – 1,9 UI.).

El promedio de estradiol y de la hormona luteinizante el día de la aplicación de hGC fue para el E_2 de 2.035,6 pg./ml. \pm 1.297,2 pg./ml. SD (rango 605 – 4.567 pg./ml.) y para la LH de 0,4 UI. \pm 0,2 UI. SD con un mínimo de 0,1 UI. y un máximo de 1 UI. (Tabla 12).

La media de folículos igual o mayor a 14 mm. de diámetro el día de la hGC fue de 10,6 folículos \pm 4 folículos SD (rango 5 – 16 folículos).

Valorando el nivel de estradiol sérico por folículo igual o mayor a 14 mm. de diámetro el día de la hGC se observó una media de 194,7 pg./ml. \pm 88,1 pg./ml. SD (rango 37,8 – 343,6 pg./ml.).

Además se documentó la media de folículos menores de 14 mm. de diámetro el día de la aplicación de la hormona gonadotropina coriónica (hGC), observándose 3,2 folículos \pm 2,6 folículos SD (rango 0- 7 folículos) (Tabla 13).

Resultados

| | MEDIA | DESVIACION | MINIMO | MAXIMO |
|-----------------------------|--------------|-------------------|---------------|---------------|
| Duración de la estimulación | 11 | 2,7 | 7 | 17 |
| Dosis total de FSH – r | 3647,7 | 1529,9 | 1075 | 6600 |
| Estradiol del 3 ° día ciclo | 33,8 | 12,1 | 20 | 49 |
| LH del 3 ° día ciclo | 4,4 | 1,9 | 2,4 | 8,7 |
| Estradiol del 6 ° día ciclo | 263,5 | 176,1 | 74 | 565 |
| LH del 6° día ciclo | 3 | 0,8 | 2 | 4,5 |
| Estradiol del 8 ° día ciclo | 682,8 | 377,1 | 228 | 1380 |
| LH del 8 ° día ciclo | 1,1 | 0,5 | 0,2 | 1,9 |
| Estradiol el día de la hGC | 2035,6 | 1297,2 | 605 | 4567 |
| LH del hGC día ciclo | 0,4 | 0,2 | 0,1 | 1 |

Tabla 12.- Duración de la estimulación ovárica, dosis total de FSH – r y niveles hormonales medios del grupo FSH-r Sola.

| | MEDIA | DESVIACION | MINIMO | MAXIMO |
|---|--------------|-------------------|---------------|---------------|
| Folículos \geq 14 mm. de diámetro el día de la hGC | 10,6 | 4 | 5 | 16 |
| Folículos < 14 mm. de diámetro el día de la hGC | 3,2 | 2,6 | 0 | 7 |
| Estradiol por folículo \geq 14 mm. de diámetro el día de la hGC | 194,7 | 88,1 | 37,8 | 343,6 |

Tabla 13.- Descripción de la media de folículos < y \geq 14 mm. de diámetro del día de aplicación de la hGC y media de estradiol por folículo \geq 14 mm. de diámetro del grupo FSH-r Sola.

Resultados

En el grupo B la media de días de estimulación ovárica fue de 8,8 días \pm 0,7 día SD (rango 8 – 10 días), la media de la dosis total de FSH – r fue de 2.630 UI. \pm 900,6 UI. SD (rango de 1.650 – 4.150 UI.), el promedio de LH – r empleado fue de 1.311,5 UI. \pm 4.50,6 UI. SD (rango 825 – 2.075 UI.).

También se evaluó el estradiol y la hormona luteinizante documentándose al tercer día ciclo una media de E₂ de 35,5 pg./ml. \pm 9,2 pg./ml. SD (20 – 50 pg./ml.), y un valor medio de LH de 2,7 UI. con una desviación estándar \pm 1,4 UI. (rango 0,9 – 6,2 UI.).

La analítica del sexto día ciclo documentó una media de E₂ 285,2 pg./ml. \pm 138,6 pg./ml. (rango 111 – 446 pg./ml.) y una media de LH de 2,4 UI. con una desviación estándar \pm 0,8 UI. (rango 1,3 – 4,2 UI.).

Al octavo día ciclo se observó una media estradiol de 823,8 pg./ml. \pm 708,7 pg./ml. SD (rango 226 – 2.642 pg./ml.) y una media de LH de 0,9 UI. \pm 0,2 UI. (rango 0,5 – 1,3 UI.).

En este grupo el promedio de estradiol el día de la aplicación de hGC fue de 1.622,1 pg./ml. \pm 620,7 pg./ml. SD (rango 970 – 3.227 pg./ml.) y la media de LH fue de 0,5 UI. \pm 0,4 UI. SD con un mínimo de 0,2 UI. y un máximo de 1,8 UI. (Tabla 14).

El promedio de folículos igual o mayor a 14 mm. de diámetro el día de la hGC fue de 11,6 folículos \pm 4 folículos SD (rango 7 – 19 folículos).

Valorando el nivel de estradiol sérico por folículo igual o mayor a 14 mm. de diámetro el día de la hGC se observó una media de 150,3 pg./ml. \pm 69,1 pg./ml. SD (rango 89,4 – 322,7 pg./ml.).

Resultados

| | MEDIA | DESVIACION | MINIMO | MAXIMO |
|-----------------------------|--------------|-------------------|---------------|---------------|
| Duración de la estimulación | 8,8 | 0,7 | 8 | 10 |
| Dosis total de FSH – r | 2630 | 900,6 | 1650 | 4150 |
| Dosis total de LH - r | 1311,5 | 450,6 | 825 | 2075 |
| Estradiol del 3 ° día ciclo | 35,5 | 9,2 | 20 | 50 |
| LH del 3 ° día ciclo | 2,7 | 1,4 | 0,9 | 6,2 |
| Estradiol del 6 ° día ciclo | 285,2 | 138,6 | 111 | 446 |
| LH del 6° día ciclo | 2,4 | 0,8 | 1,3 | 4,2 |
| Estradiol del 8 ° día ciclo | 823,8 | 708,7 | 226 | 2642 |
| LH del 8 ° día ciclo | 0,9 | 0,2 | 0,5 | 1,3 |
| Estradiol el día de la hGC | 1622,1 | 620,7 | 970 | 3227 |
| LH del hGC día ciclo | 0,5 | 0,4 | 0,2 | 1,8 |

Tabla 14.- Duración de la estimulación ovárica, dosis total de FSH – r y niveles hormonales medios del grupo FSH-r 1 : LH-r ½.

Además se documentó la media de folículos menores de 14 mm. de diámetro el día de la hGC, observándose 2,6 folículos \pm 2,2 folículos SD (rango 0 – 6 folículos) (Tabla 15).

| | MEDIA | DESVIACION | MINIMO | MAXIMO |
|---|--------------|-------------------|---------------|---------------|
| Folículos \geq 14 mm. de diámetro el día de la hGC | 11,6 | 4 | 7 | 19 |
| Folículos < 14 mm. de diámetro el día de la hGC | 2,6 | 2,2 | 0 | 6 |
| Estradiol por folículo \geq 14 mm. de diámetro el día de la hGC | 150,3 | 69,1 | 89,4 | 322,7 |

Tabla 15.- Descripción de la media de folículos < y \geq 14 mm. de diámetro del día de aplicación de la hGC y media de estradiol por folículo \geq 14 mm. de diámetro del grupo FSH-r 1 : LH-r ½.

Resultados

En el grupo C el promedio de días de estimulación ovárica fue de 9,4 días \pm 1 día SD (rango 8 – 12 días), la media de la dosis total de FSH – r fue de 3.012,5 UI. \pm 1.024,2 UI. SD (rango de 1.800 – 4.800 UI.), el promedio de LH – r empleada fue de 753 UI. \pm 256 UI. SD (rango 450 – 1.200 UI.).

El valor medio de estradiol y de hormona luteinizante del tercer día ciclo se documentó en; E₂ 29,6 pg./ml. \pm 10,6 pg./ml. SD con un mínimo de 20 pg./ml. y un máximo de 48 pg./ml. y en LH de 2,7 UI. \pm 1,4 UI. SD (rango 0,9 – 6,2 UI.).

La media de E₂ del sexto día ciclo fue de 452,3 pg./ml. con una desviación estándar \pm 427,8 pg./ml. SD (rango 62 – 1.514 pg./ml.) y la media de LH fue 2,3 UI. \pm 0,8 UI. SD (rango 1,6 – 4,6 UI.). Al octavo día ciclo se documentó una media de estradiol 777 pg./ml. \pm 497,6 pg./ml. SD (rango 241 – 1.763 pg./ml.) y la media de LH se observó en 1,1 UI. con una desviación estándar \pm 0,6 UI. (rango 0,4 – 2,4).

En este grupo el promedio de estradiol el día de la aplicación de hGC fue de 1.778,8 pg./ml. \pm 998,7 pg./ml. SD (rango 559 – 3.899 pg./ml.) y la media de LH fue de 0,4 UI. \pm 0,2 con un mínimo de 0,1 UI. y un máximo de 0,8 UI. (Tabla 16).

El valor medio de folículos igual o mayor a 14 mm. de diámetro el día de la hGC fue de 9,4 folículos \pm 3,6 folículos SD (rango 5 – 19 folículos).

Valorando el nivel de estradiol sérico por folículo igual o mayor a 14 mm. de diámetro el día de la hGC se observó una media de 182,9 pg./ml. \pm 72 pg./ml. SD (rango 79,8 – 354,4 pg./ml.).

Además se documentó la media de folículos menores de 14 mm. de diámetro el día de la hGC, observándose 3 folículos \pm 2,6 folículos SD con un mínimo de 0 y un máximo de 8 folículos (Tabla 17).

Resultados

| | MEDIA | DESVIACION | MINIMO | MAXIMO |
|-----------------------------|--------------|-------------------|---------------|---------------|
| Duración de la estimulación | 9,4 | 1 | 8 | 12 |
| Dosis total de FSH - r | 3012,5 | 1024,2 | 1800 | 4800 |
| Dosis total de LH - r | 753 | 256 | 450 | 1200 |
| Estradiol del 3 ° día ciclo | 29,6 | 10,6 | 20 | 48 |
| LH del 3 ° día ciclo | 3,2 | 1,5 | 1,8 | 6,8 |
| Estradiol del 6 ° día ciclo | 452,3 | 427,8 | 62 | 1514 |
| LH del 6 ° día ciclo | 2,3 | 0,8 | 1,6 | 4,6 |
| Estradiol del 8 ° día ciclo | 777 | 497,6 | 241 | 1763 |
| LH del 8 ° día ciclo | 1,1 | 0,6 | 0,4 | 2,4 |
| Estradiol el día de la hGC | 1778,8 | 998,7 | 559 | 3899 |
| LH del hGC día ciclo | 0,4 | 0,2 | 0,1 | 0,8 |

Tabla 16.- Duración de la estimulación ovárica, dosis total de FSH – r y niveles hormonales medios del grupo FSH-r 1 : LH-r ¼.

| | MEDIA | DESVIACION | MINIMO | MAXIMO |
|---|--------------|-------------------|---------------|---------------|
| Folículos \geq 14 mm. de diámetro el día de la hGC | 9,4 | 3,6 | 5 | 19 |
| Folículos < 14 mm. de diámetro el día de la hGC | 3 | 2,6 | 0 | 8 |
| Estradiol por folículo \geq 14 mm. de diámetro el día de la hGC | 182,9 | 72 | 79,8 | 354,4 |

Tabla 17.- Descripción de la media de folículos < y \geq 14 mm. de diámetro del día de aplicación de la hGC y media de estradiol por folículo \geq 14 mm. de diámetro del grupo FSH-r 1 : LH-r ¼.

En el presente estudio al realizar una comparación entre los grupos de tratamiento, en la duración de la estimulación ovárica se documentó una diferencia estadísticamente significativa ($P = 0,027$) de los días de estimulación en los grupos medicados con LH – r. En las siguientes variables: la dosis total de FSH – r, el número de folículos igual o mayores a 14 mm. de diámetro el día de la hGC y el número de folículos menores a 14 mm. de diámetro el día de aplicación de la hGC no se observó diferencia estadísticamente significativa (Tabla 18).

En el tabla 19 se documenta los valores de estradiol sérico al tercer, octavo día y día de aplicación de la hGC; además del estradiol sérico por folículo igual o mayor a 14 mm. de diámetro el día de aplicación de la hGC; no observando diferencia estadísticamente significativa.

Resultados

| DURACION DE LA ESTIMULACIÓN | | | | | | |
|--|----------|--------------|-------------------|----------------|----------------|----------|
| GRUPO | N | MEDIA | DESVIACION | MINI MO | MAXI MO | P |
| FSH-r sola | 11 | 11 | 2,7 | 7 | 17 | 0,027 |
| FSH-r (1) + LH-r (1/2) | 10 | 8,8 | 0,7 | 8 | 10 | |
| FSH-r (1) + LH-r (1/4) | 12 | 9,4 | 1,0 | 8 | 12 | |
| TOTAL | 33 | 9,7 | 1,9 | 7 | 17 | |
| DOSIS DE FSH TOTAL | | | | | | |
| GRUPO | N | MEDIA | DESVIACION | MINI MO | MAXI MO | P |
| FSH-r sola | 11 | 3.647,7 | 1.529,9 | 1.075 | 6.600 | 0,146 |
| FSH-r (1) + LH-r (1/2) | 10 | 2.630,0 | 900,6 | 1.650 | 4.150 | |
| FSH-r (1) + LH-r (1/4) | 12 | 3.012,5 | 1.024,2 | 1.800 | 4.800 | |
| TOTAL | 33 | 3.108,3 | 1.222,8 | 1.075 | 6.600 | |
| NUMERO DE FOLICULOS MAYOR DE 14 MM EL DIA DE LA HCG | | | | | | |
| GRUPO | N | MEDIA | DESVIACION | MINI MO | MAXI MO | P |
| FSH-r sola | 11 | 10,6 | 4,0 | 5 | 16 | 0,364 |
| FSH-r (1) + LH-r (1/2) | 10 | 11,6 | 4,0 | 7 | 19 | |
| FSH-r (1) + LH-r (1/4) | 12 | 9,4 | 3,6 | 5 | 19 | |
| TOTAL | 33 | 10,4 | 3,8 | 5 | 19 | |
| NUMERO DE FOLICULOS MENOR DE 14 MM EL DIA DE LA HCG | | | | | | |
| GRUPO | N | MEDIA | DESVIACION | MINI MO | MAXI MO | P |
| FSH-r sola | 11 | 3,2 | 2,6 | 0 | 7 | 0,800 |
| FSH-r (1) + LH-r (1/2) | 10 | 2,6 | 2,2 | 0 | 6 | |
| FSH-r (1) + LH-r (1/4) | 12 | 3,0 | 2,6 | 0 | 8 | |
| TOTAL | 33 | 3,0 | 2,4 | 0 | 8 | |

Tabla 18.- Descripción de la duración de la estimulación, dosis total de FSH-r, folículos ≥ 14 mm. de diámetro el día de aplicación de la hGC y folículos < 14 mm. el día de la hGC.

Resultados

| ESTRADIOL DEL TERCER DIA | | | | | | |
|--|----------|--------------|-------------------|----------------|----------------|----------|
| GRUPO | N | MEDIA | DESVIACION | MINI MO | MAXI MO | P |
| FSH-r sola | 11 | 33,8 | 12,1 | 20 | 49 | 0,393 |
| FSH-r (1) + LH-r (1/2) | 10 | 35,5 | 9,2 | 20 | 50 | |
| FSH-r (1) + LH-r (1/4) | 12 | 29,6 | 10,6 | 20 | 48 | |
| TOTAL | 33 | 32,8 | 10,7 | 20 | 50 | |
| ESTRADIOL DEL 8 DIA | | | | | | |
| GRUPO | N | MEDIA | DESVIACION | MINI MO | MAXI MO | P |
| FSH-r sola | 11 | 682,8 | 377,1 | 228 | 1.380 | 0,831 |
| FSH-r (1) + LH-r (1/2) | 10 | 823,8 | 708,7 | 226 | 2.642 | |
| FSH-r (1) + LH-r (1/4) | 12 | 777,0 | 497,6 | 241 | 1.763 | |
| TOTAL | 33 | 757,2 | 517,1 | 226 | 2.642 | |
| ESTRADIOL DEL DIA HCG | | | | | | |
| GRUPO | N | MEDIA | DESVIACION | MINI MO | MAXI MO | P |
| FSH-r sola | 11 | 2.035,6 | 1.297,2 | 605 | 4.567 | 0,933 |
| FSH-r (1) + LH-r (1/2) | 10 | 1.622,1 | 620,7 | 970 | 3.227 | |
| FSH-r (1) + LH-r (1/4) | 12 | 1.778,8 | 998,7 | 559 | 3.899 | |
| TOTAL | 33 | 1.816,9 | 1.003,0 | 559 | 4.567 | |
| ESTRADIOL POR FOLICULO MAYOR DE 14MM EL DIA DE LA HCG | | | | | | |
| GRUPO | N | MEDIA | DESVIACION | MINI MO | MAXI MO | P |
| FSH-r sola | 11 | 194,7 | 88,1 | 37,81 | 343,67 | 0,254 |
| FSH-r (1) + LH-r (1/2) | 10 | 150,3 | 69,1 | 89,42 | 322,70 | |
| FSH-r (1) + LH-r (1/4) | 12 | 182,9 | 72,0 | 79,86 | 354,45 | |
| TOTAL | 33 | 177,0 | 76,8 | 37,81 | 354,45 | |

Tabla 19.- Comparación de los niveles séricos de estradiol.

Resultados

Se realizó un análisis de la dosis total de LH – r observándose la distribución en los dos grupos medicados (Tabla 20).

| LH TOTAL | | | | | | |
|------------------------|----|---------|------------|---------|---------|-------|
| GRUPO | N | MEDIA | DESVIACION | MINI MO | MAXI MO | P |
| FSH-r (1) + LH-r (1/2) | 10 | 1.311,5 | 450,6 | 825 | 2.075 | 0,004 |
| FSH-r (1) + LH-r (1/4) | 12 | 753,0 | 256,0 | 450 | 1.200 | |
| TOTAL | 33 | 671,2 | 604,2 | 450 | 2.075 | |

Tabla 20.- Dosis total de LH-r para los grupos tratamiento.

Recuperación de ovocitos

En el presente estudio la recuperación de ovocitos se programó 36 hrs. posterior a la aplicación de la hGC – r.

En el grupo A de tratamiento se programaron 11 ciclos de recuperación de ovocitos (100 %), documentándose un 90,9 % de éxito (10 de 11 ciclos).

La media de ovocitos recuperados fue de 8,5 ovocitos con una desviación estándar de ± 4 ovocitos (rango 2 – 16 ovocitos). De acuerdo a su grado de maduración se clasificaron en ovocitos metafase II maduros, observándose en 90,9 % de los ciclos (10 de 11 ciclos), una media 6 ovocitos $\pm 2,3$ ovocitos SD (rango 2 – 9 ovocitos); en 8 de 10 ciclos (80 %) se obtuvieron ovocitos metafase I inmaduros con una media de 2,1 ovocitos $\pm 0,8$ ovocito SD (rango 1 – 3 ovocitos) y solo en el 30 % de los ciclos (3 de 10 ciclos) se obtuvieron ovocitos profase I.

Resultados

Las demás variables a analizar (ovocitos metafase II post-maduros, ovocitos metafase I maduros, ovocitos atrésicos o degenerados y ovocitos con la zona fracturada) no se observaron (Tabla 21).

| | |
|--|-----------------|
| R e c u p e r a c i o n e s p r o g r a m a d a s | 1 1 c i c l o s |
| P o r c e n t a j e d e o v o c i t o s R e c u p e r a d o s | 9 0 , 9 % |
| M e d i a d e o v o c i t o s r e c u p e r a d o s | 8 , 5 |
| M e d i a d e o v o c i t o s m a d u r o s (M I I) | 6 |
| M e d i a d e o v o c i t o s i n m a d u r o s (M I) | 2 , 1 |
| P o r c e n t a j e d e c i c l o s c o n o v o c i t o s p r o f a s e I | 3 0 % |

Tabla 21.- Descripción del número de recuperaciones programadas, porcentaje de recuperación de ovocitos y clasificación de los ovocitos recuperados del grupo FSH-r Sola de tratamiento.

En el grupo B de tratamiento se programaron 10 ciclos de recuperación de ovocitos (100 %), documentándose un 100 % de éxito (10 de 10 ciclos).

La media de ovocitos recuperados fue de 9 ovocitos con una desviación estándar de $\pm 2,9$ ovocitos (rango 4 – 12 ovocitos). Se observaron en los 10 ciclos (100 %) ovocitos metafase II maduros, con una media de 7,5 ovocitos $\pm 2,5$ ovocitos SD (rango 3 – 11 ovocitos); en 70 % de los ciclos (7 de 10 ciclos) se

obtuvieron ovocitos metafase I inmaduros con una media de 2,1 ovocitos \pm 0,9 ovocito SD (rango 1 – 3 ovocitos) y en este grupo tratamiento no se observaron ovocitos en profase I, ovocitos metafase II post-maduros, ovocitos metafase I maduros, ovocitos atrésicos o degenerados y ovocitos con la zona fracturada (Tabla 22).

| | |
|---|------------------|
| Recuperaciones programadas | 10 ciclos |
| Porcentaje de recuperación de ovocitos | 100 % |
| Media de ovocitos recuperados | 9 |
| Media de ovocitos maduros (M II) | 7,5 |
| Media de ovocitos inmaduros(M I) | 2,1 |

Tabla 22.- Descripción del número de recuperaciones programadas, porcentaje de recuperación de ovocitos y clasificación de los ovocitos recuperados del grupo FSH-r 1 : LH-r ½ de tratamiento.

En el grupo C de tratamiento se programaron 12 ciclos de recuperación de ovocitos (100 %), documentándose un 100 % de éxito (12 de 12 ciclos).

La media de ovocitos recuperados fue de 7,5 ovocitos con una desviación de \pm 3,8 ovocitos (rango 2 – 16 ovocitos). De acuerdo a su grado de maduración se clasificaron en ovocitos metafase II maduros, observándose en el 100 % de los casos (12 de 12 ciclos) una media 6,4 ovocitos \pm 3,3 ovocitos SD (rango 2 – 14

ovocitos); en 10 de 12 ciclos (83 %) se obtuvieron ovocitos metafase I inmaduros, con una media de 1,4 ovocitos \pm 0,5 ovocito SD (rango 1 – 2 ovocitos) y en ningún ciclo se observaron ovocitos en profase I, ovocitos metafase II post-maduros, ovocitos metafase I maduros, ovocitos atrésicos o degenerados y ovocitos con la zona fracturada (Tabla 23).

| | |
|--|-----------|
| Recuperaciones programadas | 12 ciclos |
| Porcentaje de recuperación de ovocitos | 100 % |
| Media de ovocitos recuperados | 7,5 |
| Media de ovocitos maduros (M II) | 6,4 |
| Media de ovocitos inmaduros(M I) | 1,4 |

Cuadro 23.- Descripción del número de recuperaciones programadas, porcentaje de recuperación de ovocitos y clasificación de los ovocitos recuperados del grupo FSH-r 1 : LH-r ¼ de tratamiento.

Se realizó un análisis comparativo no demostrando diferencia estadísticamente significativa en las siguientes variables: media de ovocitos

Resultados

recuperados, media de ovocitos metafase II recuperados y media de ovocitos metafase I recuperados (Tabla 24).

| OVOCITOS RECUPERADOS | | | | | | |
|---|----------|--------------|-------------------|----------------|----------------|----------|
| GRUPO | N | MEDIA | DESVIACION | MINI MO | MAXI MO | P |
| FSH-r sola | 10 | 8,5 | 4,0 | 2 | 16 | 0,505 |
| FSH-r (1) + LH-r (1/2) | 10 | 9,0 | 2,9 | 4 | 12 | |
| FSH-r (1) + LH-r (1/4) | 12 | 7,5 | 3,8 | 2 | 16 | |
| TOTAL | 32 | 8,2 | 3,5 | 2 | 16 | |
| OVOCITOS METAFASE II RECUPERADOS | | | | | | |
| GRUPO | N | MEDIA | DESVIACION | MINI MO | MAXI MO | P |
| FSH-r sola | 10 | 6 | 2,3 | 2 | 9 | 0,338 |
| FSH-r (1) + LH-r (1/2) | 10 | 7,5 | 2,5 | 3 | 11 | |
| FSH-r (1) + LH-r (1/4) | 12 | 6,4 | 3,3 | 2 | 14 | |
| TOTAL | 32 | 6,6 | 2,8 | 2 | 14 | |
| OVOCITOS METAFASE I RECUPERADOS | | | | | | |
| GRUPO | N | MEDIA | DESVIACION | MINI MO | MAXI MO | P |
| FSH-r sola | 8 | 2,1 | 0,8 | 1 | 3 | 0,091 |
| FSH-r (1) + LH-r (1/2) | 7 | 2,1 | 0,9 | 1 | 3 | |
| FSH-r (1) + LH-r (1/4) | 10 | 1,4 | 0,5 | 1 | 2 | |
| TOTAL | 25 | 1,8 | 0,8 | 1 | 3 | |

Tabla 24.- Comparación de la media de ovocitos recuperados y la clasificación de los ovocitos por grupo.

Clasificación morfológica de embriones

La catalogación de los embriones está basada, principalmente en la descrita por Veeck en 1986.

En el grupo A se realizaron 11 ciclos de estimulación ovárica, documentándose un 81,8 % de ciclos con embriones (9 de 11 ciclos), un porcentaje de fertilización del 48,2 %.

Se observó una media de la cantidad de embriones de 4,1 embriones \pm 2,4 embriones SD (rango 0 – 9 embriones); de acuerdo a su clasificación morfológica en 7 de 9 ciclos (77,7 %) se documentó una media de embriones grado I de 1,8 embriones \pm 0,6 embrión SD (rango 1 – 3 embriones), en un 66,6 % de los ciclos (6 de 9 ciclos) se obtuvieron una media de embriones grado II de 3,3 embriones \pm 1,5 embriones SD (rango 2 – 6 embriones) y en 4 de 9 ciclos (44,4 %) una media de embriones grado III de 2 embriones \pm 2 embriones SD (rango 1 – 5 embriones). En este grupo no se obtuvo embriones de grado IV y V (Tabla 25).

| | |
|---------------------------------------|--------|
| Porcentaje de ciclo con embriones (%) | 81,8 % |
| Porcentaje de fertilización (%) | 48,2 % |
| Número de embriones (media) | 4,1 |
| Número de embriones grado I (media) | 1,8 |
| Número de embriones grado II (media) | 3,3 |
| Número de embriones grado III (media) | 2 |

Tabla 25.- Descripción de los embriones del grupo FSH-r Sola.

Resultados

En el grupo B de tratamiento se realizaron 10 ciclos de estimulación ovárica controlada observándose un 100 % de ciclos con embriones (10 de 10 ciclos), además se documentó un porcentaje de fertilización del 61,1 %.

También se demostró en el 100 % de los ciclos (10 de 10 ciclos) una media de la cantidad de embriones de 5,5 embriones \pm 2,9 embriones SD (rango de 2 – 13 embriones), en el 80 % de los ciclos (8 de 10 ciclos) una media de embriones grado I de 3,5 embriones \pm 0,7 embrión SD (rango de 3 – 5 embriones), en 10 de 10 ciclos (100 %) una media de embriones grado II de 2,7 embriones \pm 1,9 embriones SD (rango de 1 – 8 embriones) y en este grupo tratamiento no se observaron embriones grado III, IV ni grado V (Tabla 26).

| | |
|---------------------------------------|--------|
| Porcentaje de ciclo con embriones (%) | 100 % |
| Porcentaje de fertilización (%) | 61,1 % |
| Número de embriones (media) | 5,5 |
| Número de embriones grado I (media) | 3,5 |
| Número de embriones grado II (media) | 2,7 |

Tabla 26.- Descripción de embriones de grupo FSH-r 1 : LH-r ½ de tratamiento.

Resultados

En el grupo C se realizaron 12 ciclos de estimulación ovárica, documentándose un 100 % de ciclos con embriones (12 de 12 ciclos), un porcentaje de fertilización del 66,6 %.

Se observó una media de la cantidad de embriones de 5 embriones \pm 3,1 embriones SD (rango 1 – 12 embriones); de acuerdo a su clasificación morfológica en 10 de 12 ciclos (83,3 %) se documentó una media de embriones grado I de 3,7 embriones \pm 2 embriones SD (rango 1 – 8 embriones), en un 66,6 % de los ciclos (8 de 12 ciclos) se obtuvieron una media de embriones grado II de 2,3 embriones \pm 1,3 embriones SD (rango 1 – 4 embriones) y en 3 de 12 ciclos (25 %) una media de embriones grado III de 1,3 embriones \pm 0,5 embrión SD (rango 1 – 2 embriones). En este grupo no se obtuvo embriones de grado IV y V (Tabla 27).

| | |
|---------------------------------------|--------|
| Porcentaje de ciclo con embriones (%) | 100 % |
| Porcentaje de fertilización (%) | 66,6 % |
| Número de embriones (media) | 5 |
| Número de embriones grado I (media) | 3,7 |
| Número de embriones grado II (media) | 2,3 |
| Número de embriones grado III (media) | 1,3 |

Tabla 27.- Descripción de embriones de grupo FSH-r 1 : LH-r ¼ de tratamiento.

Resultados

Al realizar un análisis comparativo de la cantidad de embriones, no se observaron diferencia estadísticamente significativa (Tabla 28).

| NUMERO DE EMBRIONES | | | | | | |
|-------------------------------|----------|--------------|-------------------|----------------|----------------|----------|
| GRUPO | N | MEDIA | DESVIACION | MINI MO | MAXI MO | P |
| FSH-r sola | 10 | 4,1 | 2,4 | 0 | 9 | 0,543 |
| FSH-r (1) + LH-r (1/2) | 10 | 5,5 | 2,9 | 2 | 13 | |
| FSH-r (1) + LH-r (1/4) | 12 | 5,0 | 3,1 | 1 | 12 | |
| TOTAL | 32 | 4,8 | 2,8 | 0 | 13 | |

Tabla 28.- Comparación de las varianzas cantidad de embriones y porcentaje de fertilización por grupos.

En el análisis de los embriones grado I se documentó una diferencia estadísticamente significativa ($P = 0,007$) en los grupos medicados con LH – r; no observando diferencia estadísticamente significativa en los embriones grado II y III (Tabla 29).

Resultados

| EMBRIONES G I | | | | | | |
|-----------------------------------|----------|--------------|-------------------|--------------------|--------------------|----------|
| GRUPO | N | MEDIA | DESVIACION | MINI MO | MAXI MO | P |
| FSH-r sola | 7 | 1,8 | 0,6 | 1 | 3 | 0,007 |
| FSH-r (1) + LH-r (1/2) | 8 | 3,5 | 0,7 | 3 | 5 | |
| FSH-r (1) + LH-r (1/4) | 10 | 3,7 | 2 | 1 | 8 | |
| TOTAL | 25 | 3,1 | 1,5 | 1 | 8 | |
| EMRIONES G II | | | | | | |
| GRUPO | N | MEDIA | DESVIACION | MINI MO | MAXI MO | P |
| FSH-r sola | 6 | 3,3 | 1,5 | 2 | 6 | 0,383 |
| FSH-r (1) + LH-r (1/2) | 10 | 2,7 | 1,9 | 1 | 8 | |
| FSH-r (1) + LH-r (1/4) | 8 | 2,3 | 1,3 | 1 | 4 | |
| TOTAL | 24 | 2,7 | 1,6 | 1 | 8 | |
| EMBRIONES G III | | | | | | |
| GRUPO | N | MEDIA | DESVIACION | MINI MO | MAXI MO | P |
| FSH-r sola | 4 | 2 | 2 | 1 | 5 | 0,999 |
| FSH-r (1) + LH-r (1/2) | 0 | . | . | . | . | |
| FSH-r (1) + LH-r (1/4) | 3 | 1,3 | 0,5 | 1 | 2 | |
| TOTAL | 7 | 1,7 | 1,4 | 1 | 5 | |

Tabla 29.- Comparación de la calidad de embriones por grupo de tratamiento.

En el presente estudio se realizó un análisis de la calidad de los embriones con respecto al porcentaje de la cantidad de embriones.

En el grupo A se observó un porcentaje de embriones grado I del 31,7 %, del 48,7 % embriones del grado II y embriones del grado III fue del 19,5 %; no documentándose embriones grado IV, V.

En el grupo B se demostró un 50,9 % de embriones grado I, el porcentaje de embriones grado II fue del 49,1 %.

En este grupo tratamiento no se documentaron embriones grado III, embriones grado IV, ni grado V.

En el grupo C se observó un porcentaje de embriones grado I del 61,6 %, de embriones grado II del 31,6 % y un 6,6 % fue de embriones grado II. No demostrándose embriones grado IV, ni grado V.

Al realizar un análisis comparativo del porcentaje de la calidad de embriones con respecto a la cantidad de embriones, se observó una diferencia estadísticamente significativa en los grupos medicados con LH – r, en los embriones grado I y II; no observándose diferencia estadísticamente significativa en los embriones grado III (Tabla 30).

| EMBRIONES G I en porcentaje respecto a CANTIDAD EMBRIONARIA | | | |
|---|----------|-------------------|----------|
| GRUPO | N | PORCENTAJE | P |
| FSH-r sola | 13 | 31,7 % | 0,017 |
| FSH-r (1) + LH-r (1/2) | 28 | 50,9 % | |
| FSH-r (1) + LH-r (1/4) | 37 | 61,6 % | |
| EMBRIONES G II en porcentaje respecto a CANTIDAD EMBRIONARIA | | | |
| GRUPO | N | PORCENTAJE | P |
| FSH-r sola | 20 | 48,7 % | 0,030 |
| FSH-r (1) + LH-r (1/2) | 27 | 49,1 % | |
| FSH-r (1) + LH-r (1/4) | 19 | 31,6 % | |
| EMBRIONES G III en porcentaje respecto a CANTIDAD EMBRIONARIA | | | |
| GRUPO | N | PORCENTAJE | P |
| FSH-r sola | 8 | 19,5 % | 0,721 |
| FSH-r (1) + LH-r (1/2) | -- | -- | |
| FSH-r (1) + LH-r (1/4) | 4 | 6,6 % | |

Tabla 30.- Comparación de la calidad de embriones respecto a la cantidad de embriones por grupo tratamiento.

Resultados

En el presente estudio al realizar un análisis comparativo de los embriones grado I , grado II y grado III entre los grupos medicados con LH – r no se documentó una diferencia estadísticamente significativa (Tabla 31).

| EMBRIONES G I | | | | | | |
|-------------------------------|----------|--------------|-------------------|----------------|----------------|----------|
| GRUPO | N | MEDIA | DESVIACION | MINI MO | MAXI MO | P |
| FSH-r (1) + LH-r (1/2) | 8 | 3,5 | 0,7 | 3 | 5 | 0,849 |
| FSH-r (1) + LH-r (1/4) | 10 | 3,7 | 2 | 1 | 8 | |
| TOTAL | 25 | 3,1 | 1,5 | 1 | 8 | |
| EMBRIONES G II | | | | | | |
| GRUPO | N | MEDIA | DESVIACION | MINI MO | MAXI MO | P |
| FSH-r (1) + LH-r (1/2) | 10 | 2,7 | 1,9 | 1 | 8 | 0,963 |
| FSH-r (1) + LH-r (1/4) | 8 | 2,3 | 1,3 | 1 | 4 | |
| TOTAL | 24 | 2,7 | 1,6 | 1 | 8 | |
| EMBRIONES G III | | | | | | |
| GRUPO | N | MEDIA | DESVIACION | MINI MO | MAXI MO | P |
| FSH-r (1) + LH-r (1/2) | 0 | . | . | . | . | ----- |
| FSH-r (1) + LH-r (1/4) | 3 | 1,3 | ,5 | 1 | 2 | |
| TOTAL | 7 | 1,7 | 1,4 | 1 | 2 | |

Tabla 31.- Comparación de la calidad de embriones en los grupo medicados con LH-r.

5. 0 Discusión

El éxito de las técnicas de reproducción asistida (TRA) depende, sobre todo, de la cuidadosa selección de la paciente, del buen manejo y de la individualización del método de hiperestimulación ovárica controlada.

Armstrong et al., 1979 observaron que las gonadotropinas (FSH y LH) son necesarias para la biosíntesis de estrógenos foliculares. Esta hipótesis se ha denominado “Teoría de las dos células y las dos gonadotropinas”.

En esta hipótesis el folículo pre – antral y antral posee receptores para la LH en las células de la teca; la hormona luteinizante promueve la conversión de colesterol a andrógenos por las células de la teca. La enzima P450 aromatasa de las células de la granulosa convierten los andrógenos a estrógenos; lo cual favorece el desarrollo y crecimiento folicular inducido por la FSH.

Históricamente, en los protocolos de estimulación ovárica controlada se han utilizado ambas gonadotropinas (FSH y LH) en un esfuerzo de imitar la fisiología normal de la foliculogénesis.

La hormona folículo estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH) son requeridas en el desarrollo folicular normal de los mamíferos; pero la contribución exacta de la LH en este proceso y la interacción con la FSH no esta totalmente clara (Chappel et al., 1991; Shoham et al., 1993).

En 1990 la tecnología de DNA recombinante permitió la introducción de la FSH recombinante (FSH-r), libre de actividad de hormona luteinizante (LH). Por lo que, en la mayoría de los centros de reproducción asistida emplean protocolos de hiperestimulación ovárica controlada sin actividad de LH.

Recientemente la disponibilidad de la LH recombinante (LH-r) y del antagonista de la GnRH nos lleva a realizar estudios *in vivo*, para la reevaluación de la teoría de las dos células y las dos gonadotropinas. Además, para lograr comprender el papel fisiológico de la FSH y la LH en el desarrollo y maduración del ovocito.

Schoot et al., 1992 describieron el papel que juega la hormona luteinizante (LH) durante la esteroidogénesis ovárica.

En los años recientes, el papel de la hormona luteinizante en la hiperestimulación ovárica controlada en los ciclos de FIV – TE es controversial, respecto a la concentración sérica de LH necesaria para el óptimo desarrollo folicular, la maduración del ovocito y el subsiguiente desarrollo embrionario.

Está demostrado que durante la desensibilización de la hipófisis en los ciclos de hiperestimulación ovárica controlada con agonista de la GnRH, existe suficiente cantidad de LH endógena para un adecuado crecimiento y desarrollo folicular, la maduración y fertilización del ovocito (Fleming et al., 1996; Lloyd et al., 1997; Sullivan et al., 1999; Eposito et al., 2001).

Fleming et al., 1996; Lloyd et al., 1997 documentaron que concentraciones séricas de LH entre 0.5 – 1 UI./l. mejoran el desarrollo, la maduración y la fertilización del ovocito.

También ha sido publicado que concentraciones séricas de LH de 2,5 UI./l. son suficientes para mantener una adecuada producción de andrógenos y mantener la actividad de la aromatasa folicular (Sullivan et al., 1999).

Eposito et al., 2001 observaron que un umbral de LH de 3 mIU./ml. es requerido para proveer una maduración y fertilización óptima del ovocito; además de un eficaz desarrollo embrionario.

Además ha sido documentado que concentraciones excesivas de LH periférica tiene efectos deletéreos sobre la calidad del ovocito y de los embriones (Fleming et al., 2000).

Estudios publicados sobre la utilización de LH-r en los protocolos de hiperestimulación ovárica controlada; ha demostrado que la LH-r no tiene efectos específicos sobre la formación del blastocisto, además se ha documentado diferencia estadísticamente significativa en el índice de embarazo (Lévy et al., 2000; Filicori et al., 2001; De Placido et al., 2001).

De Placido et al., 2001 realizaron un estudio prospectivo, aleatorizado del rescate de los ciclos de FIV – TE con hMG en mujeres jóvenes normo – gonadotropicas con agonista de GnRH por presentar pobre respuesta inicial a la FSH recombinante; se analizaron un total de 83 ciclos. Observando diferencia estadísticamente significativa en el estradiol sérico el día de aplicación de la hCG (Grupo hMG = E_2 7,83 pmol./ml. contra Grupo FSH-r = E_2 4,29 pmol./ml.).

Además, demostraron un índice de embarazo para el grupo hMG del 50 % y para el grupo FSH-r 34,8 %. En este estudio el índice de aborto en el grupo hMG fue del 10 % contra un 25 % del grupo FSH-r.

En la fisiología humana, la actividad sinérgica de la FSH y la LH es responsable de la selección de un folículo dominante, el aumento de la secreción de estradiol es una consecuencia inducida por el aumento de la actividad de la aromatasa en las células de la granulosa del folículo maduro causando una retroalimentación negativa de la hipófisis, con disminución de la secreción de FSH (Zelevnik et al., 1987); esto conduce a la atresia de los folículos menores, al mismo tiempo que el folículo dominante continua su desarrollo a pesar de la disminución en la concentración sérica de FSH.

Sullivan et al., 1999 observaron que la FSH sola inicia el desarrollo folicular, documentando que la FSH o la LH son capaces de mantener la producción de estradiol en el folículo y que la maduración del folículo puede continuar su desarrollo en ausencia o disminución de las concentración séricas de FSH por la capacidad del folículo para responder a la LH.

La hormona folículo estimulante durante la fase folicular temprana y la intermedia, induce en las células de la granulosa el desarrollo de receptores para la LH marcando el desarrollo folicular; por lo que, en estas fases la LH junto con la FSH sostienen el desarrollo y crecimiento folicular (Erickson et al., 1979).

Smyth et al., 1993 documentaron que la foliculogénesis puede seguir independientemente de la actividad de la FSH, por la existencia de mecanismos autocrinos o paracrinos que involucran la aromatización de las células de la granulosa inducida por la LH y por la producción de inhibina; la inhibina promueve la síntesis de andrógenos por la células de la teca.

Filicori., 2003 demostró que una vez el folículo alcanza un diámetro de 10 – 12 mm., las células de la granulosa poseen receptores para la LH, lo cual permite una adecuada estimulación por la LH en ausencia de FSH.

Sin embargo la necesidad de las dos gonadotropinas (FSH y LH) en la foliculogénesis media y tardía es esencial para el desarrollo óptimo y normal del folículo.

El papel de la hormona luteinizante en la foliculogénesis especialmente en mujeres normo – gonadotropicas o en hipogonadismo hipogonadotopico, está cada vez más claro (Schoot et al., 1994; Balash et al., 1995; European Recombinant Human LH Study Group., 1998; Ganirelix Dose – Finding Study Group., 1998 ; Filicori., 1999).

Schoot et al., 1994 documentaron en siete mujeres con diagnóstico de hipogonadismo que la FSH es la principal hormona responsable de la estimulación del crecimiento folicular; además, que es necesaria cierta cantidad de LH para conseguir una esteroidogénesis folicular adecuada y desarrollar la capacidad del folículo para ovular y luteinizarse cuando sea expuesto a la hormona gonadotropina coriónica.

Balash et al., 1995 describieron la eficacia de las gonadotropinas menopáusicas humanas (hMG) durante la fase folicular tardía; en una mujer con diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrópico congénito aislado.

Realizaron tres ciclos de estimulación ovárica controlada consecutivos, utilizando diferentes dosis de hormona luteinizante (FSH-r sola / FSH urinaria / hMG). Durante la estimulación ovárica controlada, observaron un aumento en las concentraciones de estradiol sérico en el ciclo estimulado con hMG.

También a sido documentado (European Recombinant Human LH Study Group., 1998) el aumento del número de ovocitos y el porcentaje de fertilización en mujeres con hipogonadismo hipogonadotrópico, demostrando que la dosis diaria de LH-r de 75 UI. es necesaria para un buen desarrollo folicular.

The ganirelix dose – finding study group., 1998 publicaron un estudio fase II, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado sobre la eficacia de el antagonista de la GnRH (Orgalutran) para prevenir los picos prematuros de LH en mujeres bajo estimulación ovárica con FSH-r, documentando bajos índices de implantación (21,9 % en el grupo de 0,25 mg. de orgalutran y 1,5 % en el grupo de 2 mg. de orgalutran) y de embarazo por transferencia (40,3 % en el grupo de 0,25 mg. de orgalutran y 4,3 % en el grupo de 2 mg. de orgalutran) en mujeres con gran supresión de LH obtenida por altas dosis de antagonista de GnRH.

Existen otras publicaciones sobre hiperestimulación ovárica controlada que han documentado resultados contradictorios con respecto a la necesidad de la hormona luteinizante durante el desarrollo folicular.

Algunos de estos estudios comparan la eficacia de los diferentes tipos de gonadotropinas (FSH urinaria – hMG) con diferentes proporciones de LH o exentos de actividad de LH (FSH recombinante).

Westergaard et al., 1996 publicaron un estudio prospectivo, aleatorizado en 218 parejas con diagnóstico de infertilidad; comparando la eficacia de la FSH altamente purificada (hp FSH) contra la gonadotropina menopáusica humana (hMG); donde observaron mayor índice de cancelación en los ciclos de hp FSH (17 % contra 6 %), además documentaron una disminución en los índices de fertilización en ausencia de LH (hp FSH 50 % y hMG 56 %).

En un estudio prospectivo, aleatorizado, compararon la FSH-r contra la hMG (menotropinas). Un total de 578 pacientes fueron reclutadas, no observando diferencia estadísticamente significativa con respecto al número de ovocitos maduros, número de embriones grado I, número de embarazo clínico por porcentaje de transferencia (Strehler et al., 2001).

Rahon et al., 2001 publicaron un estudio retrospectivo de 1,388 mujeres comparando los resultados de FIV – TE con diferentes protocolos de hiperestimulación ovárica controlada (FSH urinaria – FSH recombinante). Documentando un mayor número de ovocitos recuperados en el grupo de FSH urinaria; además no observaron diferencia estadísticamente significativa en el índice de embarazo.

En los últimos estudios mencionados (Strehler et al., 2001; Rahon et al., 2001) no documentaron el índice de la hormona luteinizante endógena residual posterior a la desensibilización de la hipófisis con los agonistas de GnRH.

Agrawal et al., 1998 demostraron bajos niveles séricos de estradiol, además de bajo índice de embarazo en mujeres con deficiencia de LH.

En el presente estudio prospectivo aleatorizado tuvimos como objetivo el investigar la necesidad y dosis óptima de hormona luteinizante para el adecuado desarrollo y crecimiento folicular en pacientes de 34 – 40 años bajo hiperestimulación ovárica controlada en FIV – TE / ICSI.

Se analizaron 33 ciclos de FIV – TE / ICSI. Los dos grupos de estudio y el grupo control fueron comparables en edad, duración de la esterilidad, origen de la esterilidad, analítica hormonal basal (FSH, LH, E₂, TSH, Prl) y ciclos previos de FIV – TE.

Se documentó la dosis total de gonadotropina empleada (FSH-r) en los diferentes grupos de tratamiento, observando en el grupo de FSH-r sola un total de 3.647,7 UI., de 2.630 UI. en el grupo FSH-r (1) + LH-r (½) y en el grupo FSH-r (1) + LH-r (¼) un total de 3.012,5 UI. no demostrándose diferencia estadísticamente significativa (P = 0,146).

Ludwig et al., 2003 documentaron resultados preliminares sobre el beneficio de suplementación de hormona luteinizante en los ciclos de estimulación ovárica para FIV; observando una reducción en el número de días y dosis total de administración de gonadotropinas, en el grupo de LH.

También a sido demostrado en primates hembras que la administración de LH-r disminuye la duración del tratamiento con FSH-r para alcanzar el desarrollo folicular preovulatorio (Zelinski – Wooten et al., 1995).

Humaidan et al., observaron que la dosis total de gonadotropina (FSH-r) empleada en los protocolos de estimulación ovárica es menor con niveles séricos de LH mayores a 1.51 UI./l. sobre el octavo día de estimulación; además, documentaron que la duración de la estimulación fue menor en este grupo.

La duración de la hiperestimulación ovárica controlada en nuestro estudio difiere de lo documentado en la literatura (Zelinski – Wooten et al., 1995; Strehler et al., 2001; Ludwig et al., 2003), no observándose diferencia estadísticamente significativa ($P = 0,027$).

En un estudio publicado (Westergaard et al., 2001) sobre la evaluación clínica y efectos endocrinológicos de la administración intranasal o subcutánea de agonista de GnRH combinado con hMG con FSH-r; se documentó que la duración de la estimulación ovárica fue similar en ambos grupos.

También se ha documentado que la hormona luteinizante es necesaria para la síntesis de estradiol por el folículo, observándose que las concentraciones de estradiol sérico mejoran al agregar LH en los protocolos de estimulación ovárica (Zelinski – Wooten et al., 1995; Fleming et al., 1996; Lloyd et al., 1997; The European Recombinant Human LH Study Group., 1998; Westergaard et al., 2000).

Zelinski – Wooten et al., 1995 observaron en primates hembras que las concentraciones séricas de estradiol el día de aplicación de la HCG son mayores al utilizar en los protocolos de estimulación ovárica LH-r.

En nuestro estudio no se observaron diferencia estadísticamente significativa ($P = 0,933$) en la media de nivel de estradiol sérico el día de aplicación de la HCG (grupo FSH-r sola 2.035,6 pg./ml.; grupo FSH-r (1) + LH-r ($\frac{1}{2}$) 1.622,1 pg./ml. y grupo FSH-R (1) + LH ($\frac{1}{4}$) 1.778,8 pg./ml.).

Out et al., 1995; Bergh et al., 1997; Strehler et al., 2001 documentaron que en los ciclos de hiperestimulación ovárica controlada realizados con FSH-r presentan mayor índice de ovocitos recuperados.

Out et al., 1995 publicaron un estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego comparando la FSH-r con las menotropinas, realizado en 981 mujeres documentando que el índice de recuperación de ovocitos es mayor en el grupo de FSH-r (10,8 ovocitos contra 8,9 ovocitos $P = 0,0001$).

En un estudio publicado (Strehler et al., 2001) sobre el impacto de la hormona folículo estimulante recombinante y la gonadotropina menopáusica humana sobre los resultados en FIV – TE se demostró que la media del número de ovocitos recuperados fue en el grupo de FSH-r mayor que en el grupo de hMG (12,3 contra 9,6 respectivamente).

En otro estudio (De Placido et al., 2001) se demostró mayor índice de ovocitos recuperados en ciclos de FIV – TE medicados con hMG.

Tesarik – Mendoza et al., 2002 documentaron que la medicación con LH-r en ciclos realizados en donantes, incrementa el número de ovocitos recuperados; además, observaron que la medicación de LH exógena presenta efectos deletéreos sobre la morfología del embrión y el índice de implantación, en mujeres con niveles séricos ≥ 1 UI./l. medicadas con agonista de GnRH.

En el presente estudio la media de ovocitos recuperados en el grupo FSH-r sola fue de 8,5 ovocitos, de 9 ovocitos en el grupo de FSH-r (1) + LH-r ($\frac{1}{2}$) y en el grupo de FSH-r (1) + LH-r ($\frac{1}{4}$) fue de 7,5 ovocitos no observándose diferencia estadísticamente significativa ($P = 0,505$).

La media de ovocitos metafase II recuperados fue de 6 ovocitos en el grupo de FSH-r sola, de 7,5 ovocitos en el grupo de FSH-r (1) + LH-r ($\frac{1}{2}$) y en el grupo de FSH-r (1) + LH-r ($\frac{1}{4}$) fue de 6,4; no observándose diferencia estadísticamente significativa.

Fleming et al., 1998 documentaron en un estudio el efecto de la supresión de LH durante la estimulación ovárica sobre actividad folicular, función del ovocito y embriones en ciclos con FSH altamente purificada; observando que el porcentaje de fertilización es del 75,5 % con concentraciones séricas ≤ 5 UI./l. durante la fase folicular media y con concentraciones séricas ≥ 5 UI./l. fue de 84,2%. Además demostraron que la cantidad de embriones era menor en el grupo con concentraciones séricas de LH ≤ 5 UI./l.

Lisi et al., 2001 publicaron un estudio sobre el uso de la FSH recombinante y LH recombinante en estimulación folicular múltiple para FIV – TE, documentando un porcentaje de fertilización del 86 % en el grupo medicado con LH-r y un 60,9 % en el grupo control.

Además, observaron que el número de embriones disponibles es mayor en el grupo medicado con LH-r.

En nuestro estudio se observó un porcentaje de fertilización en el grupo FSH-r sola 48,2 %, 61,1 % en el grupo de FSH-r (1) + LH-r ($\frac{1}{2}$) y en el grupo FSH-r (1) + LH-r ($\frac{1}{4}$) 66,6 %; similar a lo documentado en la literatura.

Nuestros resultados sobre la media de la cantidad de embriones por grupo tratamiento difieren de lo documentado en la literatura; en el grupo de FSH-r sola fue de 4,1 embriones, de 5,5 embriones para el grupo de LH-r $\frac{1}{2}$ y para el grupo de LH-r $\frac{1}{4}$ fue de 5 embriones, no observándose diferencia estadísticamente significativa.

En un estudio (Strehler et al., 2001) se documentó que la estimulación ovárica con hMG en comparación con FSH-r no mejora la calidad embrionaria.

En un estudio publicado (Humaidan et al., 2002) sobre la respuesta ovárica y resultado de embarazo relacionado con los niveles de LH en la fase media folicular en mujeres con desensibilización pituitaria y FSH-r; observaron que las mujeres con niveles séricos de LH > 2 UI./l., presentan mejor calidad de embriones el día de la transferencia.

Filicori., 2003 documentó que Mendoza et al., 1999; 2002 asociaron altos niveles de LH en el líquido folicular con resultados positivos en reproducción asistida; observando que las concentraciones de LH en líquido folicular es mayor en los folículos que producen mejores ovocitos y que dan por consiguiente mejor morfología embrionaria y mejor división embrionaria.

Marrs et al., 2003 demostraron mayor índice de embriones transferidos en el grupo mayor de 35 años medicado con LH-r (media 2,9 contra 2,8, P = 0,04).

La clasificación morfológica de los embriones se realizó a la descrita por Veeck en 1986. Documentando diferencia estadísticamente significativa en la media de embriones grado I (P = 0,007). La media de embriones grado II y grado III no demostraron diferencia estadísticamente significativa.

Nuestro estudio no difiere de lo documentado en la literatura (Fleming, et al., 1998; Humaidan et al., 2002; Filicori., 2003; Marrs et al., 2003), observando que el empleo de la LH-r mejora la calidad morfológica de los embriones.

Zelinski – Wooten et al., 1995 documentaron que la proporción FSH / LH de 1 : 1 durante el período preovulatorio tiene efectos deletéreos sobre la gametogénesis.

El presente estudio además sirve para enfatizar la proporción de gonadotropinas empleadas en los protocolos de hiperestimulación ovárica controlada para FIV – TE / ICSI; demostrando que con la proporción de FSH-r (1) + LH-r ($\frac{1}{2}$) se obtiene mejor calidad de embriones, no observando embriones grado III, IV y V.

6. 0 Conclusión

En nuestro estudio la dosis de FSH-r necesarias son menores cuanto más LH-r se administre. Esto no es significativo, pero muestra una tendencia muy marcada. Por lo cual, la LH-r parecería tener un efecto potenciado sobre la FSH-r, disminuyendo los requerimientos de FSH-r.

Por lo tanto, con la medicación de LH-r se obtiene una estimulación más compensada, complementaria y que mantiene los requerimientos totales de gonadotropina empleada.

Además, el agregar LH-r a los protocolos de estimulación ovárica controlada, disminuye los días de estimulación. Esto reafirma la idea de que una pauta conjunta de FSH-r + LH-r administradas de forma eficaz, disminuye los días de estimulación necesaria para alcanzar el desarrollo deseado.

También se demostró que en los protocolos de estimulación con LH-r se obtiene mayor calidad de embriones (diferencia estadísticamente significativa a favor de los grupos con LH-r en el número de embriones grado I).

El efecto benéfico de la hormona luteinizante puede encontrarse a nivel cromosómico, mejorando la reanudación de la meiosis del ovocito. Hay que recordar que en las mujeres mayores, la meiosis de los ovocitos han estado detenidos (profase I) durante un largo período de tiempo.

Este efecto sobre los ovocitos justificaría la obtención de embriones de mejor calidad.

Es necesario continuar con la realización de investigaciones sobre el empleo y dosis óptima de LH-r en los protocolos de estimulación ovárica controlada en ciclos de fertilización in vitro.

7. 0 Resumen

La Organización Mundial de la Salud estima que en el mundo hay unos 80 millones de parejas con problemas de fertilidad que les impiden tener los hijos que desean. Para estas parejas el hecho de no conseguirlo puede generarles frustración, desesperanza y desilusión.

Las causas de esterilidad son complejas y, generalmente, son una combinación de factores que afectan a ambos miembros de las parejas. Podemos mencionar que un 25 % es de origen masculino, un 25 % corresponde a un factor tubo-peritoneal, 25 % a disfunción ovárica, 5 % a factor cervical, 10 % a anomalías anatómicas y endocrinológicas y un 10 % es de origen desconocido (Speroff., 2000).

La inducción de la ovulación es una de las áreas de mayor éxito en la medicina reproductiva. Los avances recientes en la inducción de la ovulación tiene como resultado una variedad de medicamentos y técnicas que son disponibles para restaurar los ciclos ovulatorios en las mujeres con irregularidad menstrual o amenorrea. La elección de la técnica de estimulación ovárica, sin embargo, depende de las circunstancias individuales de cada mujer en particular y la selección apropiada de pacientes es importante para obtener éxito (The ESHRE Capri Workshop Group, 1995; American Society For Reproductive Medicine, 1998).

Las gonadotropinas hipofisarias, la hormona luteinizante (Lutropina - LH) y la hormona folículo estimulante (Folotropina - FSH), son esenciales para la regulación de la función gonadal y reproductora de los seres humanos, los primates subhumanos y otras especies de mamíferos.

Para el desarrollo normal y la esteroidogénesis se requiere una secuencia definida de cambios hormonales.

La iniciación del crecimiento folicular puede ocurrir independientemente de la estimulación de las gonadotropinas (Halpin et al., 1986). No obstante, a menos que sean rescatados por el pico folicular temprano de la hormona folículo estimulante (FSH) estos folículos tempranos se volverán rápidamente atrésicos (Vermesh et al., 1987).

Brown en 1978 demostraron que el folículo inicia su desarrollo solo cuando los valores circulantes de FSH exceden un determinado umbral. Además, el número de folículos que maduran depende del período de tiempo en que los valores de la hormona folículo estimulante se mantengan por encima de dicho umbral.

Armstrong et al., 1979 observaron que las gonadotropinas (FSH y LH) son necesarias para la biosíntesis de estrógenos foliculares. Esta hipótesis se ha denominado “Teoría de las dos células y las dos gonadotropinas”.

La hormona luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH) desempeñan papeles diferentes pero igualmente importantes en el desarrollo folicular. La FSH es importante para la maduración temprana de las células de la granulosa, incluso para el desarrollo de receptores de LH; la hormona luteinizante, que actúa inicialmente sobre las células de la teca, promueve la producción de andrógenos a estrógenos. Además, aunque solo se requiere FSH para la foliculogénesis temprana, la esteroidogénesis ovárica completa depende de la LH (Shoham et al., 1993; Schoot et al., 1992).

Estudios clínicos y básicos revisados por Chappel y Howles (1991) sugieren que la LH durante la fase folicular juega un papel menor, hasta en el desarrollo folicular.

Erickson et al., 1979 documentaron que las células de la granulosa desarrollan receptores para la LH en la fase folicular media y tardía; por lo que, en estas fases la LH junto con la FSH sostienen el desarrollo folicular.

Los folículos que alcanzan un diámetro de 10 – 12 mm., tienen receptores para LH; en este estadio la FSH y LH son igualmente efectivas para soportar y fomentar la función de las células de la granulosa (Filicori., 2003).

Se ha documentado que la presencia de LH en la fase folicular tardía mejora la maduración folicular del ovocito y el desarrollo embrionario (Commenges – Ducos et al., 2002).

El objetivo de nuestro estudio fue determinar si es necesaria y cual es la dosis óptima de LH para el adecuado crecimiento y desarrollo folicular en mujeres de 34 – 40 años.

Nuestro estudio es prospectivo, aleatorizado no estratificado, durante un período comprendido entre Abril del 2003 a Abril del 2004.

En el presente estudio se reclutaron 44 ciclos de FIV – TE / ICSI, realizados en 40 parejas; de las cuales se excluyeron 11 ciclos; cuatro por mala aplicación de la medicación, tres por no presentar respuesta a la estimulación, dos por falta de recolección de datos y dos por voluntad propia de la pareja.

Finalmente la muestra del estudio fue compuesta por 33 ciclos de FIV – TE / ICSI realizados en 31 mujeres con una media de edad de 36,7 años \pm 1,89 años SD (rango 34 – 40 años), la aleatorización se realizó por ordenador a uno de los tres grupos tratamiento, quedando conformados los siguientes grupos.

Grupo A (FSH-r sola) se realizaron 11 ciclos de hiperestimulación ovárica controlada, realizados en 11 mujeres.

Grupo B (FSH-r 1 : LH-r ½) se incluyeron 10 ciclos de hiperestimulación ovárica controlada, realizados en 10 parejas.

Grupo C (FSH-r 1 : LH-r ¼) se incluyó un total de 12 ciclos de hiperestimulación ovárica controlada realizados en 10 parejas.

Las características generales de los grupo tratamiento (edad, la duración de la infertilidad, de acuerdo al origen de la infertilidad, ciclos de FIV previos y analítica hormonal basal) no se observaron diferencia estadísticamente significativa.

En las variables analizadas como días de estimulación, dosis total de gonadotropinas, número de folículos igual o mayores a 14 mm. de diámetro el día de aplicación de la hCG y número de folículos menores a 14 mm de diámetro el día de aplicación de la hCG; no se observaron diferencia estadísticamente significativa.

Los resultados de las analíticas del tercer, sexto, octavo día y día de aplicación de la hCG; valorando estradiol y la hormona luteinizante no mostraron diferencia estadísticamente significativa.

En el grupo A (FSH-r sola) de tratamiento se programaron 11 ciclos de recuperación de ovocitos (100 %), documentándose un 90,9 % de éxito (10 de 11 ciclos).

La media de ovocitos recuperados fue de 8,5 ovocitos con una desviación estándar de ± 4 ovocitos (rango 2 – 16 ovocitos). De acuerdo a su grado de maduración se clasificaron en ovocitos metafase II maduros, observándose en 90,9 % de los ciclos (10 de 11 ciclos) una media 6 ovocitos $\pm 2,3$ ovocitos SD (rango 2 – 9 ovocitos); en 8 de 10 ciclos (80 %) se obtuvieron ovocitos metafase I inmaduros con una media de 2,1 ovocitos $\pm 0,8$ ovocito SD (rango 1 – 3 ovocitos) y solo en el 30 % de los ciclos (3 de 10 ciclos) se obtuvieron ovocitos profase I.

En el grupo B (FSH-r 1 : H-r ½) de tratamiento se programaron 10 ciclos de recuperación de ovocitos (100 %), documentándose un 100 % de éxito (10 de 10 ciclos).

La media de ovocitos recuperados fue de 9 ovocitos con una desviación estándar de $\pm 2,9$ ovocitos (rango 4 – 12 ovocitos). Se observaron en los 10 ciclos (100 %) ovocitos metafase II maduros, con una media de 7,5 ovocitos $\pm 2,5$ ovocitos SD (rango 3 – 11 ovocitos); en 70 % de los ciclos (7 de 10 ciclos) se obtuvieron ovocitos metafase I inmaduros con una media de 2,1 ovocitos $\pm 0,9$ ovocito SD (rango 1 – 3 ovocitos).

En el grupo C (FSH-r 1 : LH-r ¼) de tratamiento se programaron 12 ciclos de recuperación de ovocitos (100 %), documentándose un 100 % de éxito (12 de 12 ciclos).

La media de ovocitos recuperados fue de 7,5 ovocitos con una desviación de $\pm 3,8$ ovocitos (rango 2 – 16 ovocitos). De acuerdo a su grado de maduración se clasificaron en ovocitos metafase II maduros, observándose en el 100 % de los casos (12 de 12 ciclos) una media 6,4 ovocitos $\pm 3,3$ ovocitos SD (rango 2 – 14 ovocitos); en 10 de 12 ciclos (83 %) se obtuvieron ovocitos metafase I inmaduros, con una media de 1,4 ovocitos $\pm 0,5$ ovocito SD (rango 1 – 2 ovocitos).

En ningún grupo de tratamiento se observaron ovocitos metafase II post-maduros, ovocitos metafase I maduros, ovocitos atrésicos o degenerados y ovocitos con la zona fracturada.

También se valoró la clasificación morfológica de los embriones documentándose en el grupo A un 81,8 % de ciclos con embriones (9 de 11 ciclos), un porcentaje de fertilización del 48,2 %.

Se observó una media de la cantidad de embriones de 4,1 embriones \pm 2,4 embriones SD (rango 0 – 9 embriones); de acuerdo a su clasificación morfológica en 7 de 9 ciclos (77,7 %) se documentó una media de embriones grado I de 1,8 embriones \pm 0,6 embrión SD (rango 1 – 3 embriones), en un 66,6 % de los ciclos (6 de 9 ciclos) se obtuvieron una media de embriones grado II de 3,3 embriones \pm 1,5 embriones SD (rango 2 – 6 embriones) y en 4 de 9 ciclos (44,4 %) una media de embriones grado III de 2 embriones \pm 2 embriones SD (rango 1 – 5 embriones). En este grupo no se obtuvo embriones de grado IV y V.

En el grupo B de tratamiento se realizaron 10 ciclos de estimulación ovárica controlada observándose un 100 % de ciclos con embriones (10 de 10 ciclos), además se documentó un porcentaje de fertilización del 61,1 %.

También se demostró en el 100 % de los ciclos (10 de 10 ciclos) una media de la cantidad de embriones de 5,5 embriones \pm 2,9 embriones SD (rango de 2 – 13 embriones), en el 80 % de los ciclos (8 de 10 ciclos) una media de embriones grado I de 3,5 embriones \pm 0,7 embrión SD (rango de 3 – 5 embriones), en 10 de 10 ciclos (100 %) una media de embriones grado II de 2,7 embriones \pm 1,9 embriones SD (rango de 1 – 8 embriones) y en este grupo tratamiento no se observaron embriones grado III, IV ni grado V.

En el grupo C se realizaron 12 ciclos de estimulación ovárica, documentándose un 100 % de ciclos con embriones (12 de 12 ciclos), un porcentaje de fertilización del 66,6 %.

Se observó una media de la cantidad de embriones de 5 embriones \pm 3,1 embriones SD (rango 1 – 12 embriones); de acuerdo a su clasificación morfológica en 10 de 12 ciclos (83,3 %) se documentó una media de embriones grado I de 3,7 embriones \pm 2 embriones SD (rango 1 – 8 embriones), en un 66,6 % de los ciclos (8 de 12 ciclos) se obtuvieron una media de embriones grado II de 2,3 embriones \pm 1,3 embriones SD (rango 1 – 4 embriones) y en 3 de 12 ciclos (25 %) se obtuvieron una media de embriones grado III de 1,3 embriones \pm 0,6 embrión SD (rango 1 – 3 embriones).

una media de embriones grado III de 1,3 embriones \pm 0,5 embrión SD (rango 1 – 2 embriones). En este grupo no se obtuvo embriones de grado IV y V.

En el análisis de los embriones grado I se documentó una diferencia estadísticamente significativa ($P = 0,007$) a favor de las pacientes tratadas con LH – r (Grupo B y C); no encontrándose diferencia estadísticamente significativa en los embriones grado II y III.

Nuestro estudio no difiere de lo documentado en la literatura (Fleming, et al., 1998; Humaidan et al., 2002; Filicori., 2003; Marrs et al., 2003), observando que el empleo de la LH-r mejora la calidad morfológica de los embriones.

El presente estudio además sirve para enfatizar la proporción de gonadotropinas empleadas en los protocolos de hiperestimulación ovárica controlada para FIV – TE / ICSI; demostrando que con la proporción de FSH-r (1) + LH-r ($\frac{1}{2}$) se obtiene mejor calidad de embriones, no observando embriones grado III, IV y V.

Observamos que la dosis de FSH-r necesarias son menores cuanto más LH-r se administre. Esto no es significativo, pero muestra una tendencia muy marcada. Por lo cual, la LH-r parecería tener un efecto potenciado sobre la FSH-r, disminuyendo los requerimientos de FSH-r.

Por lo tanto, con la medicación de LH-r se obtiene una estimulación más compensada, complementaria y que mantiene los requerimientos totales de gonadotropina empleada.

Además, el agregar LH-r a los protocolos de estimulación ovárica controlada, disminuye los días de estimulación. Esto reafirma la idea de que una pauta conjunta de FSH-r + LH-r administradas de forma eficaz, disminuye los días de estimulación necesaria para alcanzar el desarrollo deseado.

También se demostró que en los protocolos de estimulación con LH-r se obtiene mayor calidad de embriones (diferencia estadísticamente significativa a favor de los grupos con LH-r en el número de embriones grado I).

El efecto benéfico de la hormona luteinizante puede encontrarse a nivel cromosómico, mejorando la reanudación de la meiosis del ovocito. Hay que recordar que en las mujeres mayores, la meiosis de los ovocitos han estado detenidos (profase I) durante un largo período de tiempo.

Este efecto sobre los ovocitos justificaría la obtención de embriones de mejor calidad.

Glosario

α .- Alpha.

a-GnRH.- Análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas.

β .- Beta.

CO₂.- Dióxido de Carbono.

E.- Epinefrina.

E₂.- Estradiol.

FIV-TE.- Fertilización in vitro con transferencia de embriones.

FSH.- Hormona folículo estimulante.

FSH-r.- Hormona folículo estimulante recombinante.

g.- Gravedades.

GIFT.- Transferencia intrafalopiana de gametos.

GnRH.- Hormona liberadora de gonadotropinas.

hCG.- Hormona gonadotropina coriónica.

hCG-r.- Hormona gonadotropina coriónica recombinante.

hMG.- Gonadotropinas menopáusicas humanas.

H-H-O.- Eje Hipotálamo-hipófisis-ovario.

IA.- Inseminación artificial.

ICSI.- Inyección intracitoplásmica de espermatozoides.

IGF-1.- Factor de crecimiento parecido a la insulina 1.

LH.- Hormona luteinizante.

LH-r.- Hormona luteinizante recombinante.

NE.- Norepinefrina.

NPY.- Neuropeptido Y.

OMI.- Factor inhibidor de la meiosis.

OMS.- Organización mundial de la salud.

P₄.- Progesterona.

Rh.- Grupo sanguíneo.

SHO.- Síndrome de hiperestimulación ovárico.

TET.- Transferencia de embriones a las trompas de Falopio.

TRA.- Técnicas de reproducción asistida.

TSH.- Hormona estimulante de tiroides.

ZIFT.- Transferencia intrafalopiana de cigoto.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Arisawa, M., Depalatis, L., Ho, R. et al. Stimulatory role of substance P on Gonadotrophin release in ovariectomized rats. *Neuroendocrinology* 1990;51:523-529.
- 2) Albano, C., Felberbaum, R. E., Smitz, J., Riethmüller-Winezn, H., Engel, J., Diedrich, K., Devroey, P. on behalf of the European Cetrorelix Study Group. Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH)-antagonist cetrorelix and the LHRH-agonist busserelin. *Hum. Reprod.* 2000;15(3):526-531.
- 3) Armstrong, D. T., Goff, A. K., Dorrington, J. H. Regulation of follicular Estrogen biosynthesis. In: Rees Midgley A, Sandel, W. A., eds. *Ovarian Follicular development and Function*. New York: Raven Press, 1979.
- 4) Alviggi, C., Strina, I., Mollo, A., Ranieri, A., Aluiggin, E., Wilding, M., Fiore, E., Conforti, S., De Placido, G. Recombinant LH administration in down-regulated women with initial poor response to recombinant FSH. *Hum. Reprod.* 2003;18(Supplement 1):89.
- 5) Albano, C., Smitz, J., Camus, M., Riethmüller-Winzen, H., Siebert-Weigel, M., Diedrich, K., Van Steirteghen, A. C., Devroey, P. Hormonal profile during the follicular phase in cycles stimulated with a combination of human menopausal gonadotropin and gonadotropin-releasing hormone antagonist (Cetrorelix). *Hum. Reprod.* 1996;11:2114-2118.
- 6) Albano, C., Smitz, J., Camus, M., Rietmüller-Winzen, H., Van, Steireghem, A. C., Devroey, P. Comparison of different doses of gonadotropin-releasing hormone

- antagonist cetrorelix during controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil. Steril.* 1997;67:917-922.
- 7) American Society for Reproductive Medicine. Induction of ovarian follicle development and ovulation with exogenous gonadotropins. Practice Committee Report. A technical Bulletin Birmingham, Alabama, USA; June 1998.
 - 8) Agrawal, R., West, C., Conway, G. S. et al. Pregnancy after treatment with three recombinant gonadotrophins. *Lancet* 1997;349:29-30.
 - 9) Agrawal, R., Conway, G. S., Engmann, L., Bekir, J. S., Jacobs, H. S. Implications of using follicle-stimulating hormone preparations depleted of luteinizing hormone to achieve follicular growth in in vitro fertilization. *Ginecol. Endocrinol.* 1998; 12:9-15.
 - 10) Brown, J. B. Pituitary control of ovarian function – concepts derived from gonadotropin therapy. *J. Obstet. Gynaec.* 1978;18:47.
 - 11) Baenziger, J. U. Regarding the glycoprotein hormones and their sulphated oligosaccharides. *Glycobiology* 1995;5:495.
 - 12) Balasch, J., Balleca, J. L., Pimentel, C., Creus, M., Fabregues, F., Vanrell, J. A. Late low-dose pure follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in intra-uterine insemination cycles. *Hum. Reprod.* 1994;9(10):1863-1866.
 - 13) Bergh, C., Howles, C., Borg, K., Hamberger, L., Josefsson, B., Nilsson, L., Wikland, M. Recombinant human follicle-stimulating hormone (FSH-r, Gonal F) versus highly purified urinary FSH (Metrodin HP): results of a randomized comparative study in women undergoing assisted reproductive techniques. *Hum. Reprod.* 1997;12:2133-2139.

- 14) Behre, H. M., Klein, B., Steinmeyer, E., McGregor, G. P., Voigt, K., Nieschlag, E. Effective suppression of luteinizing hormone and testosterone by single doses of the new gonadotropin-releasing hormone antagonist cetrorelix (SB-75) in normal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992;75:393-398.

- 15) Balasch, J., Miró, F., Burzaco, I., Casamitjana, R., Civico, S., Balleca, J. L., Puerto, B., Vanrell, J. A. The role of luteinizing hormone in human follicle development and oocyte fertility: evidence from in-vitro fertilization in a women with long-stranding hypogonadotropic hypogonadism and recombinant human follicle stimulating hormone. *Hum. Reprod.* 1995;10:1678-1683.

- 16) Belchetz, P. E., Plant, T. M., Nakai, Y., Keogh, E. J., Knobil, E. Hypophysial responses to continuous and intermittent delivery of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone. *Science* 1978;202:631-633.

- 17) Burgés, S., Spanish Collaborative Group on Female Hypogonadotropic Hypogonadism. The effectiveness and safety of recombinant human LH to support follicular development induced by recombinant human FSH in WHO group I anovulation: evidence from a multicentre study in Spain. *Hum. Reprod.* 2001;16:2525-2532.

- 18) Chappel, S. C. Heterogeneity of follicle stimulating hormone: control and physiological function. *Hum Reprod.* 1995;1(5):479-487.

- 19) Childs, G. V., Hyde, C., Naor, Z., et al. Heterogeneous luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone storage patterns in subtypes of gonadotropes separated by centrifugal elutriation. *Endocrinology.* 1983;113:2120-2128.

- 20) Chappel, S. C., Howles, C. Re-evaluation of the roles of LH y FSH in the ovulatory process. *Hum. Reprod.* 1991;6:1206-1212.

- 21) Chandrasekher, A. Y., Hutchison, J. I. S., Zelinski-Wooten, M. B., Hess, D. L., Wolf, D. P., Stouffer, R. L. Initiation of periovulatory events in primate follicle using recombinant and native human luteinizing hormone to mimic the midcycle gonadotrophin surge. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994;79:298-306.

- 22) Couzinet, B., Lestrat, N., Brailly, S. et al. Stimulation of ovarian follicular maturation with pure follicle stimulating hormone in women with gonadotrophin deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988;552-556.

- 23) Commenges-Ducos, M., Piaux, S., Papaxanthos, A., Ribes, C., Dallay, D., Commenges, D. Recombinant follicle-stimulating hormone versus human menopausal gonadotropin in the late follicular phase during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 2002;5:1049-1054.

- 24) Cahill, D. J., Wardle, P. G., Harlow, C. R., Hull, M. G. R. Onset of the preovulatory luteinizing hormone surge: diurnal timing and critical follicular prerequisites. *Fertil. Steril.* 1998;70:56.

- 25) Diedrich, K., Diedrich, E., Santos, E., Zoll, C., Al-Hasani, S., Reissmann, T., Krebs, D., Klingmüller, D. Suppression of the endogenous LH-surge by the LH-RH antagonist cetrorelix during ovarian stimulation. *Hum. Reprod.* 1994;9:788-791.

- 26) Daya, S., Gunby, J., Hughes, E. G., Collins, J. A., Sagle, M. A. Follicle-stimulating hormone versus human menopausal gonadotropin for in vitro fertilization cycles. A meta-analysis. *Fertil. Steril.* 1995;64(2):347-354.

- 27) Daya, S., Gunby, J. Recombinant versus urinary follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproduction. *Hum. Reprod.* 1999;14(9):2201-0015.

- 28) Daya, S., Ledger, W., Auray, J. P., Duru, G., Silverberg, K., Wikland, M., Bouzayen, R., Howels, C. M., Beresniak, A. Cost-effectiveness modeling of recombinant FSH versus urinary FSH in assisted reproduction techniques in the United Kingdom. *Hum. Reprod.* 2001;16:2563-2569.

- 29) De Placido, G., Mollo, A., Alviggi, C., Strina, I., Varrichio, M. T., Ranieri, A., Colacurci, N., Tolino, A., Wilding, M. Rescue of IVF cycles by HMG in pituitary down-regulated normogonadotrophic young women characterized by a poor initial response to recombinant FSH. *Hum. Reprod.* 2001;16:1875-1879.

- 30) Demura, R., Suzuki, T., Tajima, S. et al. Human Plasma free activin and inhibin levels during the menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993;76:1080-1082.

- 31) Dahl, C. A., Wheeler, C. A., Frishman, G. N., Hackett, R. J., Seifer, D. B., Haning, R. V. Jr. Early and late presentation of the ovarian hyperstimulation syndrome: Two distinct entities with different risk factor. *Hum. Reprod.* 1994;9:792-799.

- 32) Edwards, R., Lobo, R., Bouchard, P. Time to revolutionize ovarian stimulation. *Hum. Reprod.* 1996;11:917-919.

- 33) Erickson, G. F., Wang, C., Hsueh, A. J. FSH induction of functional LH receptors in granulosa cells cultured in a chemically defined medium. *Nature* 1979;279:336-338.

- 34) Esposito, M. A., Barnhart, K. T., Coutifaris, C., Patrizio, P. Role of periovulatory luteinizing hormone concentrations during assisted reproductive technology cycles stimulated exclusively with recombinant follicle-stimulating hormone. *Fertil. Steril.* 2001;3:519-524.

- 35) Felberbaum, R. E., Albano, C., Ludwig, M., Riethmüller-Winzen, H., Grigat, M., Devroey, P., Diedrich, K. Ovarian stimulation for assisted reproduction with HMG and concomitant midcycle administration of the GnRH antagonist cetrorelix according to the multiple dose protocol: a prospective uncontrolled phase III study. *Hum. Reprod.* 2000;15:1015-1020.

- 36) Fleming, R., Chung, C. C., Yates, R. W., Coutts, J. R. Purified urinary follicle stimulating hormone induces different hormone profiles compared with menotrophins, dependent upon the role of administration and endogenous luteinizing hormone activity. *Hum. Reprod.* 1996;11:1854-1858.

- 37) Fox, R. Ekeroma, A., Wardel, P. Ovarian response to purified FSH in infertile women with long-standing hypogonadotropic hypogonadism. *Aust. N.Z.J. Obstet. Gynaecol.* 1997;37:92-94.
- 38) Filicori, M. The role of luteinizing hormone in folliculogenesis and ovulation induction. *Fertil. Steril.* 1999;71(3):405-414.
- 39) Filicori, M. The potential value of mid-follicular phase LH. *Hum. Reprod.* 2002;2:517-518.
- 40) Filicori, M. Use of luteinizing hormone in the treatment of infertility: time for reassessment?. *Fertil. Steril.* 2003;2:253-255.
- 41) Filicori, M. Effects of LH on oocyte yield and developmental competence. *Hum. Reprod.* 2003;18:1357-1358.
- 42) Filicori, M., Cognigni, G. E. Clinical review 126: roles and novel regimens of luteinizing hormone and follicle-stimulating in ovulation induction. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001;86(4):1437-1441.
- 43) Filicori, M., Cognigni, G. E., Samara, A., Melappioni, S., Perr, T., Cantell, B. et al. The use of luteinizing hormone activity to drive folliculogenesis: exploring uncharted territories in ovulation induction. *Hum. Reprod. Update* 2002;8:543-557.
- 44) Filicori, M., Cognigni, G. E., Tabarelli, C., Pocognoli, P., Taraborrelli, S., Spettoli, D. et al. Stimulation and growth of antral ovarian follicles by selective LH activity administration in women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002;87:1156-1161.
- 45) Fauser, B. C. J. M., Devroey, P., Yen, S. S. C., Gosden, R., Crowley, W. F. Jr., Brian, D. T. Minimal ovarian stimulation for IVF: appraisal of potential benefits and drawbacks. *Hum. Reprod.* 1999;14:2681-2686.

- 46) Forman, R. G., Frydman, R., Egan, D., Ross, C., Barlow, D. H. Severe ovarian hyperstimulation syndrome using agonists of gonadotropin-releasing hormone for in vitro fertilization: a European series and a proposal for prevention. *Fertil. Steril.* 1990;53:502-509.

- 47) Fleming, R., Lloyd, F., Herbert, M., Fenwick, J., Griffiths, T., Murdoch, A. Effects of profound suppression of luteinizing hormone function during ovarian stimulation on follicular activity, oocyte and embryo function in cycles stimulated with purified follicle stimulating hormone. *Hum. Reprod.* 1998;13:1788-1792.

- 48) Frisch, R. E., McArthur, J. W. Menstrual cycles: Fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset. *Science.* 1974;185:949-956.

- 49) Fritz, M. A., McLachlan, R. I., Cohen, N. L., Dahl, K. D., Bremner, W. J., Soules, M. R. Onset and characteristics of the midcycle surge in bioactive and immunoactive luteinizing hormone secretion in normal women: influence of physiological variations in periovulatory ovarian steroid hormone secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992;75:489.

- 50) Filicori, M., Santoro, N., Merriam, G. R. et al. Characterization of the physiologic pattern of episodic gonadotropin secretion throughout the human menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1986;62:1136-1144.

- 51) Gomez, J. L., Acevedo, B., Ricciarelli, E., Hernandez, E. R. The role of LH in follicular recruitment: is LH or something else doing the deed?. *Hum. Reprod.* 2003;18 (Supplement 1):89.

- 52) Giudice, E., Crisci, E., Eshkol, A., Papoian, R. Composition of commercial gonadotropin preparations extracted of non-gonadotropin proteins. *Hum. Reprod.* 1994;9:2291-2299.

- 53) Giudice, E., Crisci, C., Altarocca, V., O'Brien, M. Characterization of a partially purified human menopausal gonadotropin preparation. *J. Clin. Research.* 2001;4:27-34.
- 54) Goldfarb, J. M., Desai, N. Follitropin- α versus human menopausal gonadotropin in an in vitro fertilization program. *Fertil. Steril.* 2003;80(5):1094-1099.
- 55) Ganirelix Dose-Finding Study Group. A double blind randomized dose-finding study to assess the efficacy of the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix (Org37462) to prevent premature luteinizing hormone surges in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulation hormone (Puregon). *Hum. Reprod.* 1998;13:3023-3031.
- 56) Gordon, U. D., Gordon, A. C., Harrison, R. F. A. Randomized prospective study of the effect of follicular fluid steroid concentrations. *J. Reprod. Fertil.* 1997;26:16.
- 57) Goodman, A. L., Hodgen, G. D. The ovarian triad of the primate menstrual cycle. *Recent. Prog. Horm. Res.* 1983;39:1.
- 58) Gordon, U. D., Harrison, R. F., Fawzy, M., Hennelly, B., Gordon, A. C. A randomized prospective assessor-blind evaluation of luteinizing hormone dosage and in vitro fertilization outcome. *Fertil. Steril.* 2001;2:324-331.
- 59) García-Velasco, J. A., Isaza, V., Vidal, C., Landazábal, A., Remohí, J., Simon, C., Pellicer, A. Human ovarian steroid secretion in vivo: effects of GnRH agonist versus antagonist (cetorelix). *Hum. Reprod.* 2001;16(12):2533-2539.
- 60) Gharib, S. D., Leung, P. C. K., Carroll, R. S. et al. Androgens positively regulate follicle-stimulating hormone β -subunit mRNA levels in rat pituitary cells. *Mol Endocrinol.* 1990;4:1620-1626.

- 61) Gelety, T. J., Pearstone, A. C., Surrey E. S. Short-term endocrine response to gonadotropin-releasing hormone agonist initiated in the early follicular, midluteal or late luteal phase in normally cycling women. *Fertil. Steril.* 1995;64:1074.
- 62) Golan, A., Ron-El, R., Herman, A., Soffer, Y., Weinraub, Z., Caspi, E. Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. *Obstet. Gynecol. Surv.* 1989; 44: 430.
- 63) Golan, A., Ron-El, R., Herman, A., Weinraub, Z., Soffer, Y., Caspi, E. Ovarian hyperstimulation syndrome following D-Trp-6-luteinizing hormone-releasing hormone microcapsules and menotropin for in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 1988;50:912-916.
- 64) Gharib, S. D., Wierman, M. E., Badger, T. M. et al. Sex steroid hormone regulation of follicle-stimulating hormone subunit messenger ribonucleic acid (mRNA) levels in the rat. *J. Clin. Invest.* 1987;80:294-299.
- 65) Hall, J. E. Gonadotropin-releasing hormone antagonist: effects on the ovarian follicle and corpus luteum. *Clin. Obstet. Gynecol.* 1993;36:744-752.
- 66) Hayflick, J. S., Adelman, J. P., Seeburg, P. H. The complete nucleotide sequence of the human gonadotropin-releasing hormone gene. *Nucleic Acids Res.* 1989;17:6403-6404.
- 67) Humaidan, P., Bungum, L., Bungum, M., Andersen, C. Y. Ovarian response and pregnancy outcome related to mid-follicular LH levels in women undergoing assisted reproduction with GnRH agonist down-regulation and recombinant FSH stimulation. *Hum Reprod.* 2002;17:2016-2021.

- 68) Hull, M. L., Corrigan, E., Piazzzi, A. et al. Recombinant human luteinizing hormone: an effective new gonadotropin preparation. *Lancet*. 1994;344:334-335. in Lisi, F., Rinald, L., Fishel, S., Lisi, R., Pepe, G., Pricconeri, M. G., Campbell, A., Rowe, P. Use of Recombinant FSH and recombinant Lh in multiple follicular stimulation for IVF: a preliminary study. *Reprod. BioMed*. 2001;3:190-194.
- 69) Hsueh, A. J., Dahl, K. D., Vaughan, J. et al. Heterodimers and homodimers of inhibin subunits have different paracrine action in the modulation of luteinizing hormone-stimulated androgen biosynthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1987;84:5082-5086.
- 70) Haisenleder, D. J., Dalkin, A. C., Ortolano, G. A. et al. A Pulsatile gonadotropin-releasing hormone stimulus is required to increase transcription of the gonadotropin subunit genes: Evidence for differential regulation of transcription by pulse frequency in vivo. *Endocrinology* 1991;128:509-517.
- 71) Hughes, E. G., Fedorkow, D. M., Daya, S., Sagle, M. A., Van de Koppel, P., Collins, J. A. The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonist prior to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil. Steril*. 1992;58:888-896.
- 72) Harika, G., Gabriel, R., Querex, C., Wahl, P. Hypersensitization to human menopausal gonadotropin with anaphylactic shock syndrome during a fifth in vitro fertilization cycle. *J. Assist Reprod. Gen*. 1994;11(1):51-53.
- 73) Herrero, J., Marquez, C., Molfino, F., González, E. Atlas de reproducción asistida 2004.
- 74) Halpin, D. M. G., Jones, A., Fink, G. et al. Postnatal ovarian follicle development in hypogonadal and normal mice and associated changes in the hypothalamic-pituitary axis. *J. Reprod. Fertil*. 1986;77:287-296.

- 75) Hesse, V., Jahreis, G., Schambach, H., et al. Insulin-like growth factor I correlation to changes of the hormonal status in puberty and age. *Clin. Endocrinol.* 1994;102:289-296.
- 76) Hall, J. E., Schoenfeld, D. A., Martin, K. A., et al. Hypothalamic gonadotropin releasing hormone secretion and follicle-stimulating hormone dynamics during the luteal-follicular transition. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992;74:600.
- 77) Hiller, S. G. Current concepts of the roles of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in folliculogenesis. *Hum. Reprod.* 1994;9:188-191.
- 78) Hiller, S. G., Smyth, C. D., Whitelaw, P. F., Miro, F., Howles, C. M. Gonadotropin control of follicular function, *Horm. Res.* 1995;43:216-223.
- 79) Jameson, J. L., Beker, C. B., Lindell, C. M. et al., Human follicle stimulating hormone β -subunit gene encodes multiple messenger ribonucleic acids. *Mol Endocrinol.* 1988;2:806-815.
- 80) Jameson, M. E., Fleming, R., Kader, S., Ross, K. S., Yates, R. W. S., Coutts, J. R. T. In vivo and in vitro maturation of human oocytes: effects on embryo developments and polyspermic fertilization. *Fertil. Steril.* 1991;56:93.
- 81) Karla, S. P., Crowley, W. R. Neuropeptide Y: A novel neuroendocrine peptide in the control of pituitary hormone secretion, and its relation to luteinizing hormone. *Neuroendocrinol.* 1992;13:1-46.
- 82) Kettel, L. M., De Paolo, L. V., Morales, A. J. et al. Circulating levels of follistatin from puberty to menopause. *Fertil. Steril.* 1996;65:472-476.
- 83) Kauffman, H. F., Hovenga, H., de Bruijn, H. W. A., Beintema, J. J. "Eosinophil derived neurotoxin (EDN) levels in commercial human urinary preparations of glycoprotein hormones." *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology.* 1999;82:111-113.

- 84) Kobayashi, M., Nakano, R., Ooshima, A. Immunohistochemical localization of pituitary gonadotropins and gonadal steroids confirms the two cells two gonadotropins hypothesis of steroidogenesis in the human ovary. *J. Endocrinol.* 1990;126:483.
- 85) Karnitis, V. J., Townson, D. H., Friedman, C. I., Danforth, D. R. Recombinant human follicle-stimulating hormone stimulates multiple follicular growth, but minimal estrogen production in gonadotropin-releasing hormone antagonist-treated monkeys: examining the role of luteinizing hormone in follicular development and steroidogenesis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994;79:91-97.
- 86) Khoury, R. H., Wang, Q. F., Crowley, W. F. Jr et al. Serum follistatin levels in women: Evidence against an endocrine function of ovarian follistatin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995;80:1361-1368.
- 87) Kousta, E., White, D. M., Piazzzi, A., Loumaye, E., Franks, S. Successful induction of ovulation and completed pregnancy using recombinant human luteinizing hormone and follicle stimulating hormone in a woman with Kallman's syndrome. *Hum. Reprod.* 1996;11(1):70-71.
- 88) Loumaye, E. The control of endogenous secretion of LH by gonadotropin-releasing hormone agonist during ovarian hyperstimulation for in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum. Reprod.* 1990;5:357-376.
- 89) Lee, A., Christenson, L. K., Stouffer, R. L., Burry, K. A., Patton, P. E. Vascular endothelial growth factor levels in serum and follicular fluid of patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 1997;68:305.
- 90) Li, T. C., Hindle, J. E. Adverse local reaction to intramuscular injections of urinary-derived gonadotropins. *Hum. Reprod.* 1993;8(11):1835-1836.

- 91) Lloyd, F., Herbert, M., Fenwick, J., Griffiths, T., Murdoch, A., Fleming, R. Prospective determination of the effects of profound LH suppression on follicular activity and oocyte and embryo function in cycles stimulated with purified FSH. *Hum. Reprod.* 1997;12(Suppl 1):101-102.
- 92) Ludwig, M., Katalinic, A., Schultze-Mosgau, A., Griesinger, G., Schröder, A. K., Diedrich, K. LH supplementation in GnRH antagonist protocols: preliminary results of a prospective, randomized study. *Hum. Reprod.* 2003;18 (Supplement 1):3.
- 93) Lenton, E. A., de Kretser, D. M. Woodward, A. J. et al. Inhibin concentration throughout the menstrual cycle of normal, infertile and older women compared with those during spontaneous conception cycles. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991;73:1180-1190.
- 94) Lopez, F. J., Merchenthaler, I., Ching, M. et al. Galanin: A hypothalamic-hypophysiotropic hormone modulating reproductive functions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1991;88:4508-4512.
- 95) Lévy, D. P., Navarro, J. M., Schattman, G. L., Davis, O. K., Rosenwaks, Z. The role of LH in ovarian stimulation. Exogenous LH: let's design the future. *Hum. Reprod.* 2000;15:2258-2265
- 96) Le Cotonnec, J. Y., Porchet, H. C., Beltrami, V., Munafo, A. Clinical pharmacology of recombinant human luteinizing hormone: Part 1. Pharmacokinetics after intravenous administration to healthy female volunteers and comparison with urinary human luteinizing hormone. *Fertil. Steril.* 1998a;69:189-194.
- 97) Le Cotonnec, J. Y., Porchet, H. C., Beltrami, V., Munafo, A. Clinical pharmacology of recombinant human luteinizing hormone: Part 2. Bioavailability of recombinant luteinizing hormone assessed with an immunoassay and an in vitro bioassay. *Fertil. Steril.* 1998b;69:195-200.

- 98) Lisi, F., Rinaldi, L., Fishel, S., Lisi, R., Pepe, G., Pricconeri, M. G., Campbell, A., Rowe, P. Use of Recombinant FSH and recombinant Lh in multiple follicular stimulation for IVF: a preliminary study. *Reprod. BioMed.* 2001;3:190-194.
- 99) Lisi, F., Rinaldi, L., Fishel, S., Lisi, R., Pepe, G., Picconeri, M. G. Use of recombinant follicle-stimulating hormone (Gonal F) and recombinant luteinizing hormone (Luveris) for multiple follicular stimulation in patients with a suboptimal response to in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 2003;4:1037-1038.
- 100) Marci, R., Caserta, D., Farina, M., Dessole, S., Germond, M., Tatone, C., Colonna, R., Moscarini, M. The use of GnRH antagonist in ovarian stimulation for IVF cycles can achieve good pregnancy rates in poor responder patients. *Hum. Reprod.* 2002;17(Suppl 1):115-116.
- 101) Manson, A. J., Hayflick, J. S., Ling, N. Complementary DNA sequences of ovarian follicular fluid inhibin show precursor structure and homology with transforming growth factor β . *Nature* 1985;318:659-663.
- 102) Mannaerts, B. M. J. L., de Leeuw, R., Geelen, J., Van Ravestein, A., Van Wezenbeek, P., Schuur, A. et al. Comparative in vitro and in vivo studies on the biological characteristics of recombinant human follicle-stimulating hormone. *Endocrinology* 1991;129:2623-2630.
- 103) Marrs, R., Meldrum, D., Muasher, S., Schoolcraft, W., Werlin, L., Kelly, E. Randomized trial to compare the effect of recombinant human FSH (follitropin alpha) with or without recombinant human LH in women undergoing assisted reproduction treatment. *R. B. M. Online*, 2003;8(2):175-182.
- 104) Mannaerts, B. M. J. L., Rombout, F., Out, H. J. et al. Clinical profiling of recombinant follicle stimulating hormone (FSH-r Puregon): relationship between serum FSH and efficacy. *Hum. Reprod. Update.* 1996;2:153-161.

- 105) Maclure, M., Travis, L., Willett, W. et al. A Prospective cohort study of nutrient intake and age at menarche. *Am. J. Clin. Nutr.* 1991;54:649.
- 106) Naylor, S. L., Chin, W. W., Goodman, H. M., Lalley, P. A., Grzeschik, K. H., Sakaguchi, A. Y. Chromosome assignment of genes encoding the alpha and beta subunits of glycoprotein hormones in man and mouse. *Somat Cell Genet* 1983;9:757-770.
- 107) Ng, E. H., Lau, E. Y., Yeung, W. S., Ho, P. C. HMG is as good as recombinant human FSH in terms of oocyte and embryo quality. *Hum. Reprod.* 2001;16:319-325.
- 108) Olivennes, F., Belaisch-Allart, J., Empeiraire, J. C., Dechaud, H., Alvarz, S., Moreau, L., Nicollet, B., Zorn, J. R. Bouchard, P., Frydman, R. 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(2):314-320.
- 109) Olivennes, F., Fanchin, R., Bouchard, P. The single or dual administration of gonadotropin-releasing hormone agonist. Cetorelix in an in vitro fertilization-embryo transfer program. *Fertil. Steril.* 1994;62:468-476.
- 110) Olivennes, F., Fanchin, R., Bouchard, P., Taieb, J., Selva, J., Frydman, R. Scheduled administration of a gonadotropin-releasing hormone antagonist (cetorelix) on day 8 of in-vitro fertilization cycles: a pilot study. *Hum. Reprod.* 1995;10:1382-1386.
- 111) Out, H. J., Mannaerts, B. M. J. L., Driessen, S. G., Bennink, H. J. A prospective, randomized, assessor-blind, multicentre study comparing recombinant and urinary follicle-stimulating hormone (Puregon versus Metrodin) in in vitro fertilization. *Hum. Reprod.* 1995;10:2534-2540.

- 112) Pauerstein, C. J., Eddy, C. A., Croxatto, H. D., Hess, R., Siler-Khodr, T. M., Croxatto, H. B. Temporal relationships of estrogen, progesterone and luteinizing hormone levels to ovulation in women and infrahuman primates. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1978;130:876.
- 113) Pellicer, A., Palumbo, A., de Cherney, A. H., Naftolin, F. Blockade of ovulation by an angiotensin antagonist. *Science.* 1988;240:1660-1661.
- 114) Richads, J. S., Boguich, K. Effects of human chorionic gonadotropin and progesterone on follicular development in the immature rat. *Endocrinology* 1982;111:1429.
- 115) Roseff, S. J., Bangah, M. L., Kettel, L. M., et al. Dynamic changes in circulating inhibin levels during the luteal-follicular transition of the human menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989;69:1033.
- 116) Richards, J. S., Jongssen, J. A., Kersey, K. A. Evidence that changes in tonic luteinizing hormone secretion determine the growth of preovulatory follicles in the rat. *Endocrinology* 1980;107:641.
- 117) Rawlings, S. R., Hezareh, M. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) and PACAP/vasoactive intestinal polypeptide receptors: Actions on the anterior pituitary gland. *Endocr. Rev.* 1996;17:4-29.
- 118) Romeu, A., Monzo, A., Peiro, T., Diez, E., Peinado, J. A., Quintero, L. A. Endogenous LH surge versus HCG as ovulation trigger after low dose highly purified FSH in IUI: comparison of 761 cycles. *J. Assist. Reprod. Genet.* 1997;14(9):518-524.

- 119) Rongieres-Bertrand, C., Olivennes, F., Righini, C., Fanchin, R., Taieb, J., Hamamah, S., Bouchard, P., Frydman, R. Revival of the natural cycle in in-vitro fertilization with the use of a new gonadotropin-releasing hormone antagonist (cetorelix): a pilot study with minimal stimulation. *Hum. Reprod.* 1999;14:683-688.
- 120) Rabau, E., Serr, D. M., David, A., Mashiach, S., Lunenfeld, B. Human menopausal gonadotrophins for anovulation and sterility. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1967; 98: 92.
- 121) Stokman, P. G. W. Human chorionic gonadotropin in commercial human menopausal gonadotropin preparations. *Fertil. Steril.* 1993;60(1):175-178.
- 122) Schoot, D. C., Coeling-Bennink, H. J. T., Mannaerts, B. M. J. L., Lamberts, S. W. J., Bouchard, P., Fauser, B. C. J. M. Human recombinant follicle-stimulating hormone induces growth of preovulatory follicles without concomitant increase in androgen and estrogen biosynthesis in a woman with gonadotropin deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992;74:1471-1473.
- 123) Silverberg, K., Daya, S., Auray, J. P., Duru, G., Ledger, W. Wikland, M., Bouzayan, R., O'Brien, M., Falk, B., Beresniak, A. Analysis of the cost-effectiveness of recombinant versus urinary follicle-stimulating hormone in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection programs in the United States. *Fertil. Steril.* 2002;77:107-113.
- 124) Steptoe, P. C., Edwards, R. G. Birth after reimplantation of a human embryo. *Lancet.* 1978;2:366
- 125) Schoot, D. C., Harlin, J., Shoham, Z., Mannaerts, B. M., Lahlou, N., Bouchard, P., Bennink, H. J., Fauser, B. C. Recombinant human follicle-stimulating hormone and ovarian response in gonadotrophic-deficient women. *Hum Reprod.* 1994;9:1237-1242.

- 126) Schwanzel-Fukuda, M., Pfaff, D. W. Origin of luteinizing hormone releasing hormone neurons. *Nature* 1989;338:161-164.
- 127) Speroff; Greene, A. C., O'Keane, J. A. Investigation of the fertility couple. En Copeland, L. J. *Textbook of Gynecology*. 2nd edition, editors: Copeland, L. J., Jarrell, J. F., W. B. Saunders Co; 2000. p . 357-371.
- 128) Shoham, Z., Balen, A., Patel, A. et al. Results of ovulation induction using human menopausal gonadotropin or purified follicle stimulating-hormone in hypogonadotropic hypogonadism patients. *Fertil. Steril.* 1991;56:1048-1053.
- 129) Shoham, Z., Jacobs, H. S., Insler, V. Luteinizing hormone: its role, mechanism of action, and detrimental effects when hypersecreted during the follicular phase. *Fertil. Steril.* 1993;59:1153-1561.
- 130) Shoham, Z., Mannaerts, B., Inser, V. et al. Induction of follicular growth using recombinant human follicle-stimulating hormone in two volunteer women with hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil. Steril.* 1993;59:738-742.
- 131) Sullivan, M. W., Stewart-Akers, A., Krasnow, J. S., Berga, S. L., Zeleznik, A. J. Ovarian responses in women to recombinant follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone (LH): a role for LH in the final stages of follicular maturation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999;84:228-232.
- 132) Schenker, J., Weinstein, D. Ovarian hyperstimulation syndrome. A current survey. *Fétil. Steril.* 1978; 30:255.
- 133) Stanger, J. D., Yovich, J. L. Reduced in vitro fertilization of human oocytes from patients with raised basal luteinizing hormone levels during the follicular phase. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1985;92:385-393.
- 134) Taponeco, F., Bernardi, F., Genazzani, A. Control neuroendócrino del crecimiento folicular. *Reproducción Humana* 1998;3-8.

- 135) Thotakura, N. R., Blithe, D. L. Glycoprotein hormone: glycobiology of gonadotropins, thyrotropin and free a subunit. *Glycobiology* 1995;5(1):3-10.
- 136) The ESHRE Capri Workshop Group. Anovulatory infertility. *Hum Reprod.* 1995;10:1549-1553.
- 137) The European Recombinant Human LH Study Group. Recombinant human luteinizing hormone (LH) to support recombinant follicle-stimulating hormone (FSH) induced follicular development in LH- and FSH-deficient anovulatory women: a dose-finding study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998;83:1507-1514.
- 138) The European Orgalutran Study Group, Borm, G., Mannaerts, B. Treatment with the gonadotropin-releasing hormone antagonist ganirelix in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone is effective, safe and convenient: results of a controlled, randomized, multicentre. *Hum. Reprod.* 2000;15:1490-1498.
- 139) Tesarik, J., Mendoza, C. Effects of exogenous LH administration during ovarian stimulation of pituitary down-regulated young oocyte donors on oocyte yield and developmental competence. *Hum. Reprod.* 2002;17:3129-3137.
- 140) Urban, R. J., Davis, M. R., Rogol, A. D., et al. Acute androgen receptor blockade increases luteinizing hormone secretory activity in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988;67:1149-1155.
- 141) Vermesh, M., Kletzky, O. A. Longitudinal evaluation of the luteal phase and its transition into the follicular phase. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1987;65:653-658.
- 142) Van Vugt, D. A., Lam, N. Y., Ferin, M. Reduced frequency of pulsatile luteinizing hormone secretion in the luteal phase of the rhesus monkey: Involvement of endogenous opiates. *Endocrinology* 1984;315:1095-1101.

- 143) Venturoli, S., Porcu, E., Fabbiri, R., et al. Longitudinal evaluation of the different gonadotropin pulsatile patterns in anovulatory cycles of young girls. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992;74:836-842.
- 144) Vale, W., Rivier, J., Vaughan, J. et al. Purification and characterization of an FSH release protein from porcine ovarian follicular fluid. *Nature* 1986;321:776-779.
- 145) World Health Organization Task Force Investigators. Temporal relationships between ovulation and defined changes in the concentration of plasma estradiol-17 β , luteinizing hormone, follicle stimulating hormone and progesterone. *A. J. Obstet. Gynecol.* 1980;138:383.
- 146) Wildt, L., Hausler, A., Marshall, G. et al. Frequency and amplitude of gonadotropin-releasing hormone stimulation and gonadotropin secretion in the rhesus monkey. *Endocrinology* 1981;109:376-385.
- 147) Welt, C. K., Martin, K. A., Taylor, A. E., et al. Frequency modulation of follicle-stimulating hormone (FSH) during the luteal-follicular transition: Evidence for FSH control of inhibin B in normal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997;82:2645.
- 148) Westergaard, L. G., Erb, K., Laursen, S., Rasmussen, P. E., Rex, S. The effect of human menopausal gonadotrophin and highly purified, urine - derived follicle stimulating hormone on the outcome of in-vitro fertilization in down-regulated normogonadotrophic women. *Hum. Reprod.* 1996;11:1209-1213.
- 149) Westergaard, L. G., Laursen, S. B., Yding, Andersen, C. Increased risk of early pregnancy loss by profound suppression of luteinizing hormone during ovarian stimulation in normogonadotrophic women undergoing assisted reproduction. *Hum. Reprod.* 2000;15:1003-1008.

- 150) Westergaard, L. G., Erb, K., Laursen, S. B., Rex, S., Rasmussen, P. E. Human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle-stimulating hormone in normogonadotropic women down-regulated with a gonadotropin-releasing hormone agonist who were undergoing in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a prospective randomized study. *Fertil. Steril.* 2001;76:543-549.
- 151) Wierman, M. E., Wang, C. Androgen selectively stimulates follicle-stimulating hormone- β mRNA levels after gonadotropin-releasing hormone antagonist administration. *Biol. Reprod.* 1990;42:563-571.
- 152) Young, J. R., Jaffe, R. B. Strength-duration characteristics of estrogen effects on gonadotropin response to gonadotropin-releasing hormone in women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1976;42:432-442.
- 153) Yen, S. C., Llerena, L. A., Pearson, O. H., Littell, A. S. Disappearance rates of endogenous luteinizing hormone and chorionic gonadotropin in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1968;28:1763-1767.
- 154) Yen, S. C., Llerena, L. A., Pearson, O. H., Littell, A. S. Disappearance rates of endogenous follicle-stimulating hormone in serum following surgical hypophysectomy in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1970;30:325-329.
- 155) Zeleznik, A. J., Hutchinson, J. S., Schuler, H. M. Passive immunization with anti-oestradiol antibodies during the luteal phase of the menstrual cycle potentiates the perimenstrual rise in serum gonadotrophin concentrations and stimulates follicular growth in the cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*). *J. Reprod. Fertil.* 1987;80(2):403-410.
- 156) Zelinki – Wooten, M. B., Hutchison, J. S., Hess, D. L., Wolf, D. P., Stouffer, R. L. Follicle stimulating hormone alone supports follicle growth y oocyte development in gonadotrophin-releasing hormone antagonist-treated monkeys. *Hum. Reprod.* 1995;10:1658-1666.

Bibliografia

- 157) Zacharias, L. Wurtman, R. J. Age at menarche. N. Engl. J. Med. 1969;280:868-874.

CURRICULUM VITAE

NOMBRE: Enrique Javier González Báez.

PROFESION: Ginecología y Obstetricia y Medicina Reproductiva.

DOMICILIO: Luigüi Pirandello 328, Senderos de San Jerónimo Monterrey, México
C.P. 08042.

TELEFONO: 0181-8348-9473

FECHA DE NACIMIENTO: 04 - Abril - 1972.

LUGAR DE NACIMIENTO: Monterrey, Nuevo León, México.

EDAD: 34 años.

SEXO: Masculino.

ESTADO CIVIL: Casado.

NACIONALIDAD: Mexicana.

****FORMACIÓN ACADÉMICA:***

PRE-ESCOLAR: Jardín de Niños Venustiano Carranza.
Septiembre de 1977 a Junio de 1978.
Monterrey, Nuevo León, México.

PRIMARIA: Escuela Primaria José Joaquín Fernández de Lizardi.
Septiembre de 1978 a Junio de 1984.
Monterrey, Nuevo León, México.

SECUNDARIA: Instituto Laurens.
Septiembre de 1984 a Junio de 1987.
Monterrey, Nuevo León, México.

PREPARATORIA: Preparatoria No. 15 "Madero".
Universidad Autónoma de Nuevo León.
Agosto de 1987 a Junio de 1989.
Monterrey, Nuevo León, México.

ESTUDIOS UNIVERSITARIOS: *Facultad de Medicina, UANL.*
Obteniendo el Título de Médico Cirujano y
Partero.
Agosto de 1989 a Mayo de 1995.
Monterrey; Nuevo León, México.

EXAMEN PROFESIONAL: *21 de Noviembre de 1995.*

SERVICIO SOCIAL: *Centro de Salud Urbano “Provileón”, Linares N. L.*
1° de Agosto de 1995 a 31 de Julio de 1996.
Monterrey, Nuevo León, México.

ESTUDIO DE POSTGRADO:

ESPECIALIDAD

Hospital Universitario “ Dr. José Eleuterio
González “.
1° de Marzo de 1997 a 28 de Febrero de 2001.
Departamento de Ginecología y Obstetricia.
Monterrey, Nuevo León, México.

SUB-ESPECIALIDAD

Hospital Universitario “ Dr. José Eleuterio
González “.
1° de Marzo de 2001 a 28 de Febrero de 2003.
Servicio de Biología de la Reproducción del
Departamento de Ginecología y Obstetricia.
Monterrey, Nuevo León, México.

ROTACIÓN POR EL EXTRANJERO

Hospital Materno-Infantil Vall d’Hebron
1° de Abril de 2003 a 31 de Julio 2004
Servicio de Reproducción Asistida del
Departamento de Obstetricia
Barcelona, Cataluña, España.

ESTUDIOS DE DOCTORADO:

PERIODO DE DOCENCIA

Diabetes i gestació
Perinatologia d’alt risc I
Ginecologia de la postreproducció
Menopausia: controvèrsies i coneixements actuals
Oncologia ginecológica: noves aportacions
Reproducció humana
Gestió clínica dels serveis d’obstetrícia i ginecologia

PERIODO DE INVESTICACION

Prevalencia de Niveles Elevados de Sulfato de Dehidroepiandrosterona en Mujeres Mexicanas Anovulatorias

CONSEJO MEXICANO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA, A.C.:

Certificado por el período de 6 años del 2000 al 2006.
Numero de Certificación 3507.

***ACTIVIDADES PROFESIONALES:**

- *Empresa Orval Kent de Linares, Nuevo León. S.A de C.V. de Abril de 1996 a Julio de 1996. como Médico General.*
- *Hospital General “Dr. Atanasio Garza Ríos “ , Linares, Nuevo León de Febrero de 1996 a Julio de 1996. como Médico General adscrito al Departamento de Urgencias.*
- *En las Brigadas Médicas organizadas por la FESTE de Linares, Nuevo León en el año de 1996 como Médico General.*

*** MENCIONES OTORGADAS**

- *Vice-presidente de la Sociedad de Alumnos de Posgrado del 1° de Marzo del 2001 al 28 de Febrero del 2002.*
- *Presidente de la Sociedad de Alumnos de Posgrado del 1° de Marzo del 2002 al 28 de Febrero del 2003.*
- *Jefe de Residentes de la Sub-especialidad de Biología de la Reproducción del 1° de Marzo del 2002 al 28 de Febrero del 2003.*
- *Premio al Mejor Residente del año de la Sub-especialidad de Biología de la Reproducción en Diciembre del 2002.*

OTROS IDIOMAS: Inglés 90 % Oral y 70 % Escrito.

OTROS ESTUDIOS: Computación .

*** CURSOS Y CONGRESOS :**

- *Curso de Computación BASIC II impartido en la Preparatoria N° 15 de U.A.N.L de Febrero a Junio de 1988.*
- *Curso de Temas Selectos de Oftalmología, Facultad de Medicina de la U.A.N.L. en Noviembre de 1993.*

- *IV curso Internacional de Cirugía General “ Manejo del Paciente” Politrmatizado en Marzo de 1993.*
- *Actualización de Procedimientos Ginecológicos, en Diciembre de 1993.*
- *Simposium Actualización en Antibioticoterapia, Asociación de Medicina Interna de Nuevo León, A.C. y Janssen Research Council de México en Marzo de 1994.*
- *V Simposium sobre enfermedad ácido-péptica “ Avances recientes y controversias en el diagnóstico y manejo de la esofagitis por reflujo”, Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León y Sociedad de Gastroenterología de Nuevo León, A.C. y la Fundación GLAXO, en Marzo 1994.*
- *Simposium Internacional sobre Medicina de Vanguardia ,teniendo un valor curricular de 1 crédito equivalente a 9 horas de educación continua. Facultad de Medicina de la U.A.N.L. en Marzo de 1994.*
- *3 er Curso – Taller sobre manejo de heridas y técnicas de sutura en Cirugía Plástica , Facultad de Medicina de la U.A.N.L a través de la Sub- Dirección De Educación Continua en colaboración con el Servicio de Cirugía Plástica Maxilofacial y Reconstructiva y el Departamento de Anatomía de la Facultad de Medicina de la U.A.N.L. en Marzo de 1994. Con valor curricular de 2 créditos académicos equivalente a 18 horas de Educación Continua.*
- *Curso Menopausia y Trastornos Asociados , Facultad de Medicina de la U.A.N.L. a través de la Sub-Dirección de Educación Continua ,organizado por la Asociación de Médicos de Nuevo León, A.C. y el Centro de Osteoporosis del Hospital Universitario “Dr. José E. González “ en Octubre de 1994. Con valor curricular de 1 crédito académico equivalente a 8 horas de Educación Continua.*
- *XIX Congreso de Infectología ,Primer Congreso de Quimioterapia y Antimicrobianos, Asociación Mexicana de Infecología y Microbiología Clínica A.C. en Noviembre de 1994.*
- *Curso-Taller sobre Movimientos Anormales y Enfermedad de Parkinson (Avances Recientes en Diagnóstico y Tratamiento), Sudirección de Investigación y Estudios de Postgrado de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León y el Servicio de Neurología del Hospital Universitario “ Dr. José Eleuterio González “ en Noviembre de 1994.*

- *Terceras Jornadas Médicas del Colegio de Médicos Cirujanos del Estado de Nuevo León, A.C. “ Temas Prácticos para el Médico General y Familiar “, Facultad de Medicina de la U.A.N.L., en Mayo de 1996. Con valor curricular de 2 créditos , equivalente a 18 horas de Educación Continua.*
- *1er Congreso Internacional de Ciencias de la Salud, Las Facultades de Medicina de : Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey, Universidad Autónoma de Nuevo León y la Universidad de Monterrey, en Junio de 1996. con valor curricular de 2 créditos.*
- *Curso de Capacitación para el Examen Nacional de Residencias, en Septiembre de 1996.*
- *XV Congreso Nacional de Investigación Biomédica. Facultad de Medicina de la U.A.N.L. en Octubre de 1997.*
- *VII Congreso Nacional de Investigación Biomédica. Facultad de Medicina de la U.A.N.L. del 18 al 22 de Octubre de 1999.*
- *50 Congreso Mexicano de Ginecología y Obstetricia., Precongreso y Transcongreso. Ciudad de México del 31 de Octubre al 5 de Noviembre de 1999.*
- *Simposium de Endoscopia Ginecológica Medicina Basada en Evidencia, Febrero del año 2000.*
- *III Congreso Nacional de Climaterio y Menopausia . I Congreso de Climaterio de la FRACYM. y Precongreso. Mazatlán, Sinaloa, México 20 de Mayo del año 2000.*
- *XVIII Congreso Nacional de Investigación Biomédica. Facultad de Medicina de la U.A.N.L. del 23 al 27 de Octubre del 2000.*
- *51 Congreso Nacional de Ginecología y Obstetricia. , Precongreso y Transcongreso. Ciudad de Monterrey, N.L. del 12 al 17 de Noviembre del 2000.*
- *57 Congreso Anual de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva., Orlando, Florida. del 10 al 16 de Octubre del 2001.*
- *58 Congreso Anual de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva., Washington, Seattle. del 12 al 17 de Octubre del 2002.*

- *53 Congreso Nacional de Ginecología y Obstetricia., Precongreso y Transcongreso. Ciudad de Tabasco, Tab. del 28 de Oct. al 4 de Nov. del 2002.*
- *19 Congreso Anual de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología., Madrid, España. del 29 de Junio al 2 de Julio del 2003.*
- *20 Congreso Anual de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología., Berlín, Alemania del 27 al 30 de Junio del 2004.*

***TRABAJOS PRESENTADOS:**

- *Epilepsia y Embarazo . XV Congreso Nacional de Investigación Biomédica .*
- *Incidencia de Embarazo Gemelar en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González “.XV Congreso Nacional de Investigación Biomédica .*
- *Tumor de Células de Sertoli – Leydig: Presentación de un caso y revisión de Literatura. XVII Congreso Nacional de Investigación Biomédica.*
- *Teratoma Inmaduro en la Infancia: Presentación de un caso y revisión de Literatura. XVII Congreso Nacional de Investigación Biomédica.*
- *Síndrome de Feminización Testicular. XVIII Congreso Nacional de Investigación Biomédica.*
- *Histerectomía Obstétrica en el Hospital Universitario “ Dr. José Eleuterio González “. Revisión de 34 casos. 51 Congreso Nacional de Ginecología y Obstetricia.*
- *Síndrome de Insensibilidad a los Andrógenos. 51 Congreso Nacional de Ginecología y Obstetricia.*
- *Tumor de Células de Sertoli – Leydig: Presentación de un caso y revisión de Literatura. 51 Congreso Nacional de Ginecología y Obstetricia.*
- *Todas las pacientes sometidas a inducción de ovulación ovulan a las 36hrs. Post-HGC. 53 Congreso Nacional de Ginecología y Obstetricia.*

-Prevalencia de niveles de sulfato de dehidroepiandrosterona en mujeres mexicanas con anovulación crónica. 25 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Fertilidad.