



Guía 17

ESTIMULACIÓN OVÁRICA PARA FIV-ICSI EN LOS CICLOS CON PRESUNCIÓN DE ALTA RESPUESTA.

Autores: Carrera Roig M, Caballero Campo M, De la Fuente Bitaine L.

Centro: Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

INTRODUCCIÓN

El término respuesta ovárica hace referencia al desarrollo folicular y a la producción hormonal que tiene lugar en los ovarios ante un determinado estímulo gonadotrópico exógeno. Conseguir una determinada respuesta supone el resultado deseado de una intervención farmacológica sobre el eje hipotálamo-hipófiso-ovárico. Sin embargo, la considerable variabilidad individual en respuesta a dicha estimulación requiere un estricto ajuste de fármacos y dosis para cada paciente.

Hasta la fecha, diversos estudios sugieren que existe un rango de respuesta óptimo a la estimulación ovárica para FIV ICSI, por encima y por debajo del cual los resultados se pueden ver comprometidos y puede aumentar el riesgo de complicaciones. La principal complicación de la estimulación ovárica es el Síndrome de Hiperestimulación Ovárica. Además, una respuesta excesiva también se ha asociado a una disminución de la probabilidad de embarazo y a peores resultados perinatales. Por otro lado, un reclutamiento folicular bajo va a dar lugar a un pequeño número de ovocitos, lo que también va a comprometer los resultados, ya que habrá menos embriones disponibles para transferir y criopreservar.

El límite inferior del rango de respuesta óptima y, aunque este documento ha recibido diversas críticas, ha quedado definido desde la publicación del Consenso de Bolonia en 2011 (1), como resultado de un esfuerzo por unificar la definición de baja respuesta a la estimulación ovárica. Se considera baja respuesta la obtención de 3 o menos ovocitos tras la punción folicular. Además, como dato numérico generalmente aceptado, se considera que la obtención de un número inferior a 6-8 ovocitos se asocia a una disminución de las

probabilidades de embarazo (2). Aunque el número de ovocitos per se no es un indicador de la calidad ovocitaria, el hecho de disponer de un número bajo de ovocitos para inseminar es un factor limitante a la hora de seleccionar y transferir embriones viables.

No existe, sin embargo, un consenso en cuanto al límite superior de lo que cabe considerar respuesta óptima. En un intento de establecer ese límite, varios trabajos han buscado establecer una relación entre el número de ovocitos recuperado y la probabilidad de embarazo o de nacido vivo. En el más reciente, publicado por Sunkara en 2011 (3), con datos de 400.135 ciclos de FIV procedentes del registro de la HFEA en el Reino Unido, los autores encuentran que la probabilidad de nacido vivo es máxima con la obtención de 15 ovocitos, se mantiene cuando se obtienen entre 15 y 20 ovocitos y cae cuando la recuperación es superior a 20 ovocitos. Otro estudio publicado en el año 2006 (4) basado en los datos de la encuesta OMEGA, encuentra que con la obtención entre 10 y 15 ovocitos se maximizan las posibilidades de embarazo y que los resultados empeoran por encima y por debajo de esta cifra.

A pesar de ello, no todos los autores muestran consenso en esta cuestión. En un análisis de subgrupos realizado a partir de los datos obtenidos en el ensayo clínico ENGAGE, que comparaba la estimulación ovárica con corifolitropina frente a la folitropina beta en protocolo corto con antagonistas, al ajustar por diversas variables de confusión, no se ve una disminución de los porcentajes de embarazo cuando se obtienen más de 20 ovocitos (5).

Parece existir un rango de respuesta óptima a la estimulación ovárica que maximiza las probabilidades de embarazo minimizando el riesgo de complicaciones. Este rango se situaría entre 6 y 15 ovocitos (Nivel de Evidencia III).

DEFINICIÓN DE RESPUESTA EXCESIVA A LA ESTIMULACIÓN OVÁRICA

Por lo tanto, se puede considerar como respuesta excesiva o “hiperrespuesta”, la recuperación de más de 15 ovocitos tras estimulación ovárica con un protocolo convencional (1, 6, 7, 8). Se estima que tiene una prevalencia en torno al 7% que varía con la edad, y que puede llegar a ser hasta del 30% en pacientes menores de 30 años (9).

A pesar de no estar perfectamente definido, se puede considerar como respuesta ovárica excesiva la obtención de más de 15 ovocitos (Nivel de evidencia III).

COMPLICACIONES ASOCIADAS A UNA RESPUESTA OVÁRICA EXCESIVA

Una respuesta ovárica superior a 15-20 ovocitos, incrementa el riesgo de complicaciones y parece disminuir las probabilidades de embarazo. La principal y más temida complicación de la alta respuesta es el Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO). Se trata de una complicación yatrógena caracterizada por un aumento de tamaño de los ovarios de forma persistente con la extravasación de líquido del compartimiento vascular hacia un tercer espacio, fundamentalmente en pelvis y abdomen. El desarrollo de éste cuadro esta en relación directa con la estimulación farmacológica del ovario y, sobre todo, con el empleo (o la elevación en sangre como consecuencia de un embarazo) de la hCG, lo que induce la liberación de factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y otros mediadores del sistema renina-angiotensina ovárico que provocan un aumento de la permeabilidad vascular.

Hay una serie de factores de riesgo bien establecidos en la aparición del SHO: quizá el más relevante sea el diagnóstico de Síndrome de Ovario Poliquístico o de ovarios multiquísticos. Además, una edad inferior a 30 años, un Índice de Masa Corporal bajo y antecedentes de un cuadro similar previo (10, 11 ,12), también se consideran factores de riesgo. Además, una vez iniciado el ciclo de estimulación. Las variables predictoras más consistentes del riesgo de aparición de un SHO parecen ser, en la mayoría de trabajos, el número de folículos reclutados (13) y número de ovocitos recuperados (14, 15).

El riesgo de desarrollo de un Síndrome de Hiperestimulación Ovárica está consistente y significativamente relacionado con el SOP y con el número de ovocitos recuperado (Nivel de Evidencia III).

En segundo lugar, una respuesta excesiva a la estimulación ovárica se ha asociado a una disminución de las probabilidades de embarazo, que podría estar en relación con una peor calidad de ovocitos y embriones, pero también con una alteración de la receptividad endometrial secundaria a los cambios endocrinos que pueden producirse en el caso de una hiperrespuesta.

A menudo se recuperan en estas pacientes con alta respuesta a la estimulación ovárica un porcentaje elevado de ovocitos inmaduros junto a menores porcentajes de embarazo con respecto a lo esperado. Esto es particularmente frecuente en el caso de cumplir criterios de Síndrome de Ovario Poliquístico. En estas pacientes, parece que el compromiso de la calidad ovocitaria vendría determinado por la presencia de alteraciones metabólicas como el hiperandrogenismo, la obesidad o la resistencia insulínica. En una revisión reciente de la literatura (17) los autores no encuentran que globalmente los resultados de los ciclos de FIV-ICSI sean peores entre las pacientes con SOP y las que no. Pero, dado que la población de pacientes con este cuadro es bastante heterogénea, si hay subgrupos con un peor pronóstico como son aquellas pacientes que presentan insulinorresistencia y, sobre todo las obesas con síndrome metabólico.

Con respecto a la alteración en la receptividad endometrial, entre un 5-8% de los ciclos presentan una elevación de los niveles de progesterona plasmática al final de la fase folicular. Esta elevación de la progesterona plasmática se asocia a una disminución de la probabilidad de embarazo como se demuestra en un meta-análisis de más de 60 000 ciclos publicado en 2013. (18). La causa más probable de este descenso en los porcentajes de embarazo sería una asincronía madurativa del endometrio. Además, entre las pacientes con alta respuesta hay una mayor incidencia de elevación de los niveles de progesterona en fase folicular tardía (5).

Parece que el riesgo de elevación de la progesterona plasmática el día de la hCG por encima de 1,5 ng/ml se incrementa con la respuesta ovárica (Nivel de Evidencia III).

Cuando se elevan los niveles de progesterona plasmática en fase folicular tardía disminuyen las probabilidades de embarazo (Nivel de Evidencia Ia).

Por último, una respuesta ovárica excesiva también se ha asociado a un mayor riesgo de complicaciones obstétricas y perinatales. En un estudio retrospectivo basado en el análisis de más de 65000 ciclos procedentes del registro inglés se vio un incremento del riesgo de parto prematuro y de bajo peso al nacimiento en pacientes con alta respuesta (recuperación de 20 ó más ovocitos), con unas OR ajustadas de 1,15 (IC 95%: 1,03-1,28) para parto pretérmino y de 1,17 (IC 95%: 1,05-1,30) para bajo peso al nacimiento (19). Sin embargo, no se ha asociado a un incremento del riesgo de aborto (20).

Parece que la alta respuesta a la estimulación ovárica puede asociarse a unos peores resultados perinatales (Nivel de Evidencia III).

DIAGNÓSTICO DE LA PACIENTE CANDIDATA A UNA ALTA RESPUESTA A LA ESTIMULACIÓN OVÁRICA

Identificar de la manera más fiable posible a aquellas pacientes con riesgo de hiperrespuesta es fundamental a la hora de seleccionar correctamente el tipo de tratamiento, ya que esto nos va a permitir maximizar los resultados y disminuir el riesgo de complicaciones. Probablemente el dato predictivo más relevante de la respuesta de una paciente a la estimulación sea la respuesta previa. Para aquellas pacientes que van a ser sometidas por primera vez a un ciclo de estimulación ovárica, con lo que no contamos con datos sobre respuestas previas, existen diversos marcadores clínicos y analíticos que pueden orientar acerca de su capacidad de respuesta. Los que manejamos habitualmente son: la edad, el Índice de Masa Corporal, la presencia de ovarios poliquísticos (21, 22) y por supuesto, los marcadores de reserva ovárica. Entre

ellos, los que han demostrado un mayor valor predictivo son, la determinación en sangre de la Hormona Antimülleriana (HAM) y el Recuento de Folículos Antrales (RFA) (23, 24, 25, 26), que ya son objeto de revisión en otro capítulo.

INDIVIDUALIZACIÓN DE LA PAUTA DE ESTIMULACIÓN OVÁRICA. CONCEPTOS DE DOSIS UMBRAL Y MARGEN TERAPÉUTICO.

Por tanto, para maximizar la seguridad y la eficacia de la Técnicas de Reproducción Asistida, y con los datos de que disponemos, hay que individualizar la pauta de estimulación ovárica. La individualización del tratamiento permite obtener una respuesta más ajustada a nuestros objetivos. En un estudio retrospectivo publicado en 2011 (27), se mostró un incremento significativo en el porcentaje de embarazos y de nacido vivo, con una importante reducción de los costes del tratamiento, probablemente debido a la reducción del porcentaje de complicaciones.

Hay dos factores importantes a tener en cuenta a la hora de establecer la pauta óptima de estimulación para estas pacientes, sobre todo en el caso de que cumplan criterios de SOP. El primero es que tienen una dosis umbral superior a las pacientes con normorrespuesta, es decir la dosis efectiva de gonadotropinas a la que se consigue superar los mecanismos de dominancia folicular del ovario es más alta (28). El segundo es que suelen presentar un margen terapéutico más estrecho, es decir, existe muy poca diferencia (en unidades internacionales de gonadotropinas) entre la dosis mínima efectiva (o dosis umbral) y la dosis que da lugar a una respuesta excesiva. Esto hace que, en ocasiones, sean pacientes particularmente difíciles de estimular.

A la hora de elegir una pauta de estimulación ovárica, hay que tomar una serie de decisiones de índole clínica acerca del tipo de fármacos que se van a utilizar y a que dosis.

Las principales preguntas a las que nos enfrentamos en clínica cuando se va a decidir acerca de una pauta de estimulación son:

1. Tipo de análogo de la GnRH que se va a utilizar.
2. Tipo óptimo de Gonadotropina y si se va a utilizar de forma aislada o en combinación con otras.
3. Cuál va a ser la dosis de inicio de dicha gonadotropina.
4. Si se va a emplear o no medicación adyuvante.
5. Toma de Decisión en la Maduración Ovocitaria.

A continuación vamos a ir analizando cada una de estas decisiones desde la evidencia científica disponible.

1. Tipo de análogo de la GnRH

La primera de las decisiones es el tipo de ciclo que se va a realizar. A pesar de que los agonistas de la GnRH siguen siendo, probablemente, el tratamiento más usado en la frenación hipofisaria, los antagonistas de la GnRH se han

introducido como una alternativa más cómoda debido principalmente a la menor duración de la estimulación. Otra ventaja es que evitaría la supresión de la FSH y LH endógenas durante la fase folicular precoz, es decir en el momento del reclutamiento. El reclutamiento de folículos con gonadotropinas endógenas se ha asociado con un menor número de folículos en desarrollo y por lo tanto con un menor riesgo de SHO. La menor incidencia de SHO se ha confirmado en publicaciones posteriores, siendo destacable el meta-análisis de la Cochrane publicado por Al-Inany (29).

Por último, el uso de antagonistas de la GnRH en pacientes con sospecha previa de alta respuesta, nos permite la maduración de la cohorte ovocitaria, con el uso de una dosis de agonistas de la GnRH, medida que se ha mostrado útil en la prevención del SHO (30,31).

Existen sin embargo, controversias motivadas por el posible efecto deletéreo de los antagonistas sobre los resultados finales en los ciclos de FIV ya que la mayoría de los meta-análisis incluyen estudios aleatorizados, que no diferencian por respuesta ovárica (32).

En un meta-análisis publicado recientemente de 23 trabajos aleatorizados con 3961 casos de pacientes normo-respondedoras, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los ciclos de antagonistas de la GnRH con una menor en la duración de la estimulación, un menor consumo de gonadotropinas, un estradiol más bajo el día de la HCG, un menor número de ovocitos y una reducción de la tasa de embarazo clínico. Sin embargo no se encontraron diferencias entre el embarazo evolutivo y la tasa de nacido vivo. En cuanto a la seguridad de los tratamientos, los ciclos con antagonistas tuvieron una incidencia significativamente menor de SHO, sin verse afectado el número de cancelaciones (33).

Por lo tanto en los casos de sospecha de alta respuesta previa al tratamiento, se recomienda utilizar antagonistas de la GnRH, para disminuir el riesgo de SHO (Nivel de Evidencia IA).

2. Tipo de gonadotropina

Con respecto al tipo de gonadotropina, en estas pacientes se suele utilizar preparados gonadotrópicos que contengan sólo FSH. Dado que muchas de ellas tienen un diagnóstico de SOP, cuadro que se asocia a niveles endógenos de LH tóxicamente elevados, hay cierta tendencia al empleo de FSH recombinante frente al empleo de la FSH de origen urinario, por su ausencia de efecto LH. Sin embargo, el debate acerca de cual debe ser la gonadotropina de elección sigue abierto (34). En un ensayo clínico publicado en el año 2010 realizado en 84 pacientes diagnosticadas de SOP en el que se comparan los

resultados de la estimulación ovárica con FSH urinaria frente a recombinante para FIV/ICSI, aunque hubo unas tasas de fertilización más altas en el grupo de FSH urinaria, no hubo diferencias ni en el número de embriones ni en los porcentajes de embarazo entre los dos grupos (35).

En otro trabajo recientemente publicado en el que se comparan los resultados de la estimulación ovárica para FIV/ICSI con FSHr frente HMG en 80 pacientes con SOP (36), se observaron, cifras de estradiol en sangre el día de la hCG más bajas y menor número de ovocitos recuperado en el grupo de HMG comparado con el grupo de FSHr. Sin embargo, no se observaron diferencias en los porcentajes de embarazos. Con respecto a la aparición de SHO, hubo un 1,9% en el grupo de FSHr y ningún caso en el grupo Además, hubo menos cuadros de SHO en el grupo de HMG.

La posible explicación reside en que la LH podría inducir la atresia selectiva de los folículos de tamaño mediano y pequeño, que los mayores responsables de las altas cifras de estradiol en sangre y de la liberación de sustancias vasoactivas en los casos de alto riesgo de SHO, sin modificar el desarrollo de los folículos de mayor tamaño (37). Esto llevaría a la disminución del riesgo de SHO sin comprometer las cifras de recuperación de ovocitos maduros (38). Otros autores han encontrados resultados parecidos (39,40). La presencia de acción LH en la HMGhp podría inducir un proceso de reclutamiento folicular más selectivo.

En un trabajo publicado en 2012, 160 pacientes con diagnóstico de SOP fueron asignadas de forma aleatoria a estimulación con FSHr o FSHu. No se encontraron diferencias en el número de ovocitos recuperado, en el número de embriones de buena calidad ni en los porcentajes de embarazo entre los dos grupos (41).

En un análisis retrospectivo de datos procedentes de dos ensayos clínicos que comparaban estimulación ovárica con FSHr y HMGhp realizado en el subgrupo de pacientes con alta respuesta, se observó una incidencia significativamente inferior de alta respuesta (definida como la obtención de más de 15 ovocitos en el grupo de HMGhp frente al grupo de FSHr (42).

Parece que el tipo de gonadotropina no influye en los resultados de la de la estimulación ovárica para FIV/ICSI en la paciente con SOP (Nivel de evidencia Ib-III).

3. Dosis de inicio de la FSH

Elegir la dosis de inicio es una de las decisiones más importantes a la hora de personalizar la pauta de estimulación ovárica. Una dosis inferior a la dosis

umbral va a conducir a un desarrollo folicular “yatrogénicamente” insuficiente, mientras que una dosis excesiva va a conducir a una hiperrespuesta y una posible hiperestimulación ovárica. Los criterios para seleccionar la dosis de inicio perfecta todavía no han sido completamente establecidos. La base de los protocolos de estimulación reside en la administración de gonadotropinas exógenas para conseguir niveles de FSH circulantes suprafisiológicos que superen el umbral de sensibilidad de FSH y obtener un reclutamiento folicular múltiple (43). Cuando se administra FSH exógena el número de folículos reclutado va a depender en gran medida del número de folículos que presentan sensibilidad a la FSH. La elección de la dosis adecuada depende, por tanto, de realizar una predicción precisa de la capacidad de respuesta.

En los últimos años, la predicción de la respuesta ovárica (en particular de las respuestas extremas) y el consecuente ajuste de dosis de inicio ha sido objeto de múltiples estudios. Además de los criterios clásicos, como la edad, el IMC o el hábito tabáquico, el RFA y la HAM, los marcadores de reserva ovárica de más reciente introducción, han sido objeto de numerosos trabajos donde han demostrado un alto poder predictivo de la respuesta ovárica (7, 8, 23, 26).

Se considera generalmente establecido, que en caso de sospecha de alta respuesta a las gonadotropinas, la dosis de inicio de FSH debe situarse en torno a las 150 UI al día. En un intento de dar un paso más hacia la individualización, diversos autores han utilizado la combinación de variables clínicas y de marcadores de reserva ovárica en modelos multivariados para la elaboración de algoritmos que permitan ajustar aún más la dosis de inicio al tipo de paciente.

En el año 2003 se analiza y valida un modelo complejo basado en múltiples variables fenotípicas, ecográficas y analíticas para buscar la dosis de inicio de FSH en pacientes normoovuladoras. Los autores publican un nomograma basado en la combinación de la edad, el RFA, el volumen ovárico, el “score” Doppler ovárico y el hábito tabáquico para el ajuste de la dosis de inicio que lleva a porcentajes de embarazo más altos que cuando se utiliza una dosis estándar de inicio de 150 UI/día (44,45,46).

En otro trabajo publicado en 2006 sobre 2280 pacientes también normoovuladoras, se identificaron la FSH basal, el IMC, la edad y el RFA como variables predictoras independientes de respuesta, con las que poder diseñar una calculadora de dosis de inicio de FSHr en monoterapia (47).

Con la generalización del uso de la HAM y el RFA como marcadores de reserva ovárica, se han publicado nuevos nomogramas para la individualización de la dosis de inicio combinando estos marcadores con variables clínicas. Un meta-análisis reciente utilizando datos de pacientes individuales demuestra que la predicción óptima de la dosis de inicio se alcanza combinando edad, RFA y cifras de HAM (48).

Recientemente se han publicado dos modelos predictivos basados en datos retrospectivos, uno de ellos usando RFA, edad y FSH basal (49) y el otro con las cifras de HAM y nuevamente la edad y las cifras de FSH basales (50).

Ambos modelos permiten la construcción de un nomograma sencillo que permite individualizar la dosis de gonadotropinas de inicio (51), aunque requieren validación en una cohorte independiente.

La dosis de inicio de FSH en una paciente en la que se prevea una posible alta respuesta se sitúa en torno a las 100-150 UI. El empleo de herramientas de cálculo extraídas de modelos multivariados basados en diversas variables clínicas y analíticas puede llevar a un mejor ajuste de la dosis aumentando la seguridad y la eficacia del ciclo (Nivel de Evidencia III).

4. Medicación adyuvante:

4.1. Anticonceptivos Orales.

El uso de anticonceptivos orales (ACO) en los ciclos de FIV se plantea como una opción eficaz en la planificación de los ciclos. Existe un debate importante sobre si se deben o no planificar los tratamientos de FIV.

Planificar los tratamientos evitaría picos puntuales de trabajo que pudieran poner en peligro su calidad en el laboratorio, impediría la apertura excesiva de las puertas de los incubadores evitando los posibles efectos perjudiciales en la variación de la temperatura y dióxido de carbono sobre los embriones y disminuiría la presencia de punciones y transferencias en fines de semana facilitando la logística y ajustando el coste de los centros.

Sin embargo, el uso de los ACO podría no ser gratuito. Griesinger publica un meta análisis de 1.343 pacientes procedentes de 5 estudios aleatorizados, donde se objetiva una disminución de la tasa de embarazo de un 5% (-10%;-1%) en las pacientes pretratadas con ACO, con un RR de gestación de 0.80, (0.66–0.97). Sumado a esto, las pacientes tratadas con ACO experimentaron un mayor consumo de gonadotropinas (+360 UI, I: 158–563) y una mayor duración de los ciclos, 1.33 días más (0.61–2.05). Sin embargo no se encontraron diferencias significativas en cuanto al número de ovocitos obtenidos (52). Posteriormente, se han publicado nuevos trabajos prospectivos randomizados que han encontrado que los ACO previos al tratamiento en ciclos de antagonistas podrían afectar a la tasa de embarazo y a la tasa de implantación (53). A pesar de todo, estos resultados habría que valorarlos con prudencia, ya que el meta-análisis está sujeto a diversas limitaciones, tanto por la heterogeneidad de los estudios incluidos, como por la escasa diferencia de los resultados finales (54).

En pacientes tratadas con antagonistas de la GnRH, el uso de anticonceptivos bifásicos previo al tratamiento de FIV podría afectar

tanto a la tasa de implantación como a la tasa de embarazo (Nivel de Evidencia Ib).

4.2. Metformina.

La normalización de los niveles de insulina con agentes sensibilizantes podría amortiguar los efectos adversos de la estimulación ovárica y mejorar los resultados finales en relación con la ovulación y la tasa de embarazo (55). La metformina tendría un efecto directo sobre las células de la teca disminuyendo la producción de andrógenos.

Existen tres meta-análisis publicados, todos de ellos de estudios prospectivos randomizados, con un grupo control con placebo o sin tratamiento (56, 57, 58). Los tres coinciden en que la metformina no mejora la tasa de embarazo, ni de recién nacido vivo pero si parece tener un efecto protector sobre la aparición de SHO.

En el primero de los meta-análisis publicados, Costello encuentra que en el grupo de pacientes tratadas con metformina se reduce, de forma significativa, las unidades (UI) de FSH consumidas, no encontrando diferencias en los niveles de Estradiol ni en el número de ovocitos (56).

Además, en el meta análisis publicado posteriormente por Palomba, se observa una reducción en la tasa de aborto en el grupo tratado con metformina, con un incremento en las tasas de implantación embrionaria, que podría ser debido a unos menores niveles de estradiol el día de la maduración ovocitaria (58).

En el año 2014, Tso et al (59) publican una actualización del meta-análisis de la Cochrane del año 2009, incorporando datos de 4 ensayos clínicos al meta-análisis previo. Cuando se compara el tratamiento con metformina frente a placebo o no tratamiento, la OR de embarazo clínico fue de 1.52 (1.07-2.15). Sin embargo no se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de nacido vivo. Además se sigue observando una reducción significativa en el riesgo de SHO. Los autores concluyen que en pacientes con SOP el tratamiento con Metformina antes o durante el ciclo de FIV/ICSI incrementa el porcentaje de embarazos y reduce el riesgo de SHO (60).

En pacientes sometidas a FIV con criterios de SOP, la metformina podría ayudar a controlar la respuesta a la estimulación ovárica, disminuyendo el riesgo de hiperestimulación, pudiendo tener una mejor tasa de embarazo clínico (Nivel de Evidencia Ia).

4.3. Mioinositol.

El mioinositol como agente sensibilizador de la insulina es usado de forma habitual en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP) (61). En estas pacientes, reduce el hiperandrogenismo, ayuda a restablecer la regularidad de los ciclos y favorece las ovulaciones espontáneas, incrementando la posibilidad de embarazo espontáneo (62,63).

Como precursor de algunos fosfolípidos, modula la transducción de señales, interviniendo en la regulación de la secreción de algunas glándulas exocrinas. A nivel ovocitario, está involucrado en la liberación de gránulos corticales, en la inhibición de la polispermia, en la finalización de la meiosis y en la activación del ciclo celular que finalmente produce el desarrollo embrionario.

Por otro lado, parece que la concentración intrafolicular de mioinositol podría estar relacionada con la calidad de dichos ovocitos. Así mismo, parece que el mioinositol podría mejorar la maduración *in vitro* de dichos ovocitos.

En un estudio publicado por Papaleo en 2009 (65), se aleatorizaron 60 pacientes con diagnóstico de SOP a recibir 2g de mioinositol cada 12 horas junto a ácido fólico frente a sólo ácido fólico. En el grupo de estudio se vio una reducción significativa del consumo de FSH, del número de días de estimulación, así como los niveles de estradiol el día de la HCG.

Si bien, no se encontraron diferencias significativas en el número total de ovocitos, en el grupo tratado con mioinositol hubo una reducción significativa en el nº de ovocitos inmaduros y degenerados. No hubo diferencias en la calidad embrionaria ni en el porcentaje de embarazos.

Los autores concluyen que el mioinositol, en pacientes con SOP, podría mejorar la calidad ovocitaria disminuyendo el riesgo de síndrome de hiperestimulación al seleccionar aquellos ovocitos de mejor calidad.

Los potenciales efectos beneficiosos del mioinositol podrían no limitarse a las pacientes con SOP. En este sentido Lisi et al, publica un trabajo aleatorizado de 50 pacientes por rama, que recibieron en los tres meses previos al tratamiento de estimulación mioinositol (4 gramos/día) y ácido fólico comparado con solo ácido fólico en el grupo control. Se incluyeron pacientes menores de 40 años con FSH < 10 mUI/ml, excluyendo del estudio a pacientes con criterios de SOP u otras alteraciones metabólicas. Todas fueron tratadas de forma similar ajustando dosis en función de respuesta.

Al contrario que en el trabajo de Papaleo, no se encontraron diferencias en la duración de la estimulación. En las pacientes tratadas con mioinositol, el consumo de gonatropinas fue menor, se redujeron de forma significativa el número de ovocitos totales, ovocitos metafase II, los ovocitos fecundados en dos pronúcleos y número de embriones.

La tasa de fertilización, de división embrionaria, de embriones de buena calidad fueron similares en ambos grupos. No se encontraron tampoco diferencias en las tasas de embarazo ni en las tasas de implantación embrionaria. En este trabajo no se mencionan las cancelaciones por riesgo de hiperestimulación.

Para los autores el mioinositol ayudaría a tener menor respuesta, tanto en el número de ovocitos totales, como en el número de ovocitos maduros, no afectando la tasa de embarazo y mostrando una tendencia hacia unas mejores tasa de implantación. El propio autor menciona que el estudio no tiene potencia suficiente para obtener diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los resultados de embarazo. No se menciona en el estudio el número de pacientes con hiperestimulación, ni el de pacientes canceladas por este motivo (66).

Por lo tanto, en pacientes sometidas a FIV, el mioinositol podría ayudar a tener una respuesta más controlada, disminuyendo el riesgo de hiperestimulación en pacientes con criterios de SOP. (Nivel de Evidencia Ib). Y es probable que este efecto se extienda a pacientes con riesgo de alta respuesta que no cumplan criterios de SOP (Nivel de Evidencia Ib).

5. Toma de Decisiones Respecto a la Maduración Ovocitaria:

La incidencia de una hiperestimulación (SHO), clínicamente relevante se sitúa entorno al 2%-3% de las hiperestimulaciones ováricas controladas, pudiendo alcanzar un 20% en los casos de pacientes de alto riesgo (67).

La causa de la presentación del SHO se debe a un elevado número de folículos, junto con la presencia de la HCG exógena usada en la maduración ovocitaria y la HCG endógena producida por el embrión en los casos en los que se consigue gestación (68).

El SHO puede llegar a ser una complicación grave de las pacientes sometidas a FIV, por lo tanto resulta prioritario identificar a aquellos que están en riesgo de SHO, tanto precoz como tardío, y poder tomar medidas preventivas.

En la prevención primaria de las pacientes deberemos tener en cuenta a aquellas pacientes con una HAM elevada, un RFA elevado, antecedentes de SOP, criterios clínicos que nos hagan sospechar un posible SOP y antecedentes de SHO en un ciclo previo. En la prevención secundaria nos centraremos en el estradiol y, sobre todo, en el número de folículos y estradiol el día de la maduración ovocitaria (69).

Un RFA > 14 nos da una sensibilidad de 82% y una especificidad de un 89%, siendo el punto de corte que mejor predice hiperrespuesta(70). El punto de corte en el caso de la HAM dependerá del método empleado. Se ha estimado que un punto de corte de 3,36 ng/mL, predeciría con una sensibilidad de 90,5% y una especificidad de 81,3% el riesgo de SHO (71). Otros factores importantes a tener en cuenta serían el IMC, antecedentes de SHO en ciclos previos de FIV y/o la presencia de criterios de SOP.

El Estradiol sérico > 3.000 ng/L, el día de la maduración ovocitaria, ha sido considerado en muchos estudios como el valor límite por encima del cual existía riesgo de SHO, sin embargo en trabajos posteriores se objetivó que con el mejor punto de corte, Estradiol > 2560 ng/L predicho en la curva ROC, tendría una sensibilidad de un 47%, con una especificidad de un 77%. Por lo que el estradiol, de forma aislada, no se considera un buen predictor de SHO (72).

Actualmente el parámetro más relevante de cara prevenir el SHO, se considera el número de folículos el día de la maduración ovocitaria. 13 o más folículos mayores de 11 mm, predecirían el 100% de los casos de SHO precoz, y un 87% de los severos, con una especificidad de 69%. En aquellos pacientes con menos de 13 folículos el riesgo de padecer un SHO era de casi 0. De cara a conseguir una mayor especificidad para prevenir casos severos y tardíos, se vio que la combinación de un número de mayor de folículos de 18, junto con un Estradiol \geq 5000 ng/L predice el 83% de los casos severos y de SHO con una especificidad de 84%(72).

Basándonos en estos parámetros tendríamos varias posibles alternativas, entre las más comúnmente utilizadas (73):

1. Maduración clásica con 250 mg de HCG recombinante transfiriendo un blastocisto en día 5, si no existen criterios de SHO precoz.
2. Maduración con agonistas de la GnRH y suplementación en fase lútea precoz, con 1500 UI de HCG urinaria o progesterona intramuscular junto con estradiol.
3. Maduración con agonistas de la GnRH y vitrificación de todos los ovocitos y/o embriones obtenidos con una transferencia diferida.

Probablemente, por encima de 18 folículos y un estradiol sérico mayor de \geq 5000 ng/L, la estrategia debería estar enfocada hacia una maduración ovocitaria con agonistas de la GnRH y posteriormente decidir si “congelar todo” o transferir en fresco, apoyándonos en un refuerzo de fase lútea con HCG urinaria o progesterona intramuscular junto con estradiol (73). Estos aspectos se tratarán en profundidad en el capítulo de prevención del SHO.

Conclusiones:

- Parece existir un rango de respuesta óptima a la estimulación ovárica que maximiza las probabilidades de embarazo y minimiza el riesgo de complicaciones. Este rango se situaría entre 6 y 15 ovocitos.
- A pesar de no estar perfectamente definido, se podría definir como respuesta ovárica excesiva, la obtención de más de 15 ovocitos.
- Por encima de ese número, está aumentado el riesgo de aparición de un SHO y de elevación de las cifras de progesterona plasmática por encima de 1,5 ng/ml, lo que puede disminuir las probabilidades de embarazo.

- Además, la alta respuesta a la estimulación ovárica parece asociarse a unos peores resultados perinatales.

- Por tanto, identificar de la manera más fiable posible a aquellas pacientes con riesgo de hiperrespuesta es fundamental a la hora de seleccionar correctamente el tipo de tratamiento (Grado de recomendación C).

- Además de las variables clínicas ya establecidas (edad, criterios de SOP, IMC y respuesta a ciclos previos), el recuento de folículos antrales y la determinación de hormona Antimülleriana en sangre tienen un alto valor predictivo de la alta respuesta a la estimulación (Grado de recomendación A).

- A la hora de establecer una pauta de estimulación óptima en una paciente con posible alta respuesta y en base a la evidencia científica disponible:

1. Se recomienda utilizar antagonistas de la GnRH, para disminuir el riesgo de SHO. (Grado de recomendación A).
2. Parece que el tipo de gonadotropina no influye en los resultados de la de la estimulación ovárica para FIV-ICSI en la paciente en riesgo de alta respuesta (Grado de recomendación C).
3. La dosis de inicio de FSH en una paciente en la que se prevea una posible alta respuesta se sitúa en torno a las 100-150 UI. El empleo de herramientas de cálculo basadas en variables clínicas y analíticas puede llevar a un mejor ajuste de la dosis aumentando la seguridad y la eficacia (Grado de recomendación C).
4. En pacientes tratadas con antagonistas de la GnRH, se debe valorar la relación riesgo-beneficio del uso de anticonceptivos bifásicos previo al tratamiento de FIV, ya que podría afectar tanto a la tasa de implantación como a la tasa de embarazo (Grado de recomendación A).
5. En pacientes sometidas a FIV con criterios de SOP, el tratamiento adyuvante con metformina antes o durante el ciclo, podría ayudar a controlar la respuesta a la estimulación ovárica, disminuyendo el riesgo de hiperestimulación y pudiendo incrementar tasa de embarazo clínico. (Grado de recomendación A).
6. En estas pacientes, el tratamiento previo con mioinositol podría ayudar a conseguir una respuesta más controlada, disminuyendo el riesgo de hiperestimulación en pacientes con criterios de SOP. (Grado de recomendación A). Es probable que este efecto se extienda a pacientes con riesgo de alta respuesta que no cumplan criterios de SOP (Grado de recomendación A).

Las Guías de Práctica Clínica de la SEF y de la SEGO pretenden contribuir al buen quehacer profesional de todos los ginecólogos, especialmente de los más alejados de los grandes hospitales y clínicas universitarias. Presentan métodos y técnicas de atención clínica aceptadas, contrastadas y utilizadas por especialistas en cada tema. Estas guías no deben interpretarse de forma rígida ni excluyente, sino que deben servir para la atención individualizada a las pacientes. No agotan todas las posibilidades, ni pretenden sustituir a los protocolos ya existentes en los Departamentos y Servicios Hospitalarios.

BIBLIOGRAFIA

1. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. on behalf of the ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of “poor response” to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod* 2011; 26:1616–1624.
2. Fauser BC, Nargund G, Andersen AN, Norman R, Tarlatzis B, Boivin J, Ledger W. Mild ovarian stimulation for IVF: 10 years later. *Hum Reprod* 2010a;25:2678–2684.
3. Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, Bhattacharya S, Zamora J, Coomarasamy A. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. *Hum Reprod* 2011; 26:1768–74.
4. van der Gaast MH, Eijkemans MJ, van der Net JB, de Boer EJ, Burger CW, van Leeuwen FE, Fauser BC, Macklon NS. Optimum number of oocytes for a successful first IVF treatment cycle. *Reprod Biomed Online* 2006; 13:476–480.
5. Fatemi H, Doody K, Griesinger G, Witjes H, Mannaerts B. High ovarian response does not jeopardize ongoing pregnancy rates and increases cumulative pregnancy rates in a GnRH-antagonist protocol. *Hum Reprod* 2013; 28 (2) 442–452.
6. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Arsenio AC, Stabile G, Volpe A: Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update* 2010,16: 113–130.
7. Broer SL, Dólleman M, Opmeer BC, Fauser BC, Mol BW, Broekmans FJ. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2011; 17(1):46–54.
8. Nelson SM, Yates RW, Fleming R: Serum anti-Müllerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles—implications for individualization of therapy. *Hum Reprod* 2007, 22:2414–2421.

9. Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. *Hum Reprod Update* 2002; 8:559–77.
10. Tummon I, Gavrilova-Jordan L, Allemand MC, Session D. Polycystic ovaries and ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84:611–616.
11. Humaidan P, Quartarolo J, Papanikolaou EG Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. *Fertil Steril*. 2010 Jul; 94(2):389-400.
12. Fauser BCJM, Diedrich K, Devroey P on behalf of the Evar Annual Reproduction (EVAR) Workshop Group. Predictors of ovarian response: progress towards individualized treatment in ovulation induction and ovarian stimulation. *Human Reproduction Update* 2008; 14 (1): 1–14.
13. Papanikolaou EG, Pozzobon C, Kolibianakis EM, Camus M, Tournaye H, Fatemi HM, Van Steirteghem A, Devroey P. Incidence and prediction of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing gonadotropin-releasing hormone antagonist in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2006; 85:112–120.
14. Aboulghar M. Prediction of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). Estradiol level has an important role in the prediction of OHSS. *Hum Reprod* 2003; 18: 1140–1141.
15. Papanikolaou EG, Humaidan P, Polyzos NP, Tarlatzis B. Identification of the High-Risk Patient for Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *Semin Reprod Med*. 2010; 28(6):458-62.
16. Steward RG, Lan Lan MD, Shah AA, Yeh JS, Price TM, M.D., Goldfarb JM, Muasher SJ, M.D. Oocyte number as a predictor for ovarian hyperstimulation syndrome and live birth: an analysis of 256,381 in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2014; 101 (4), 0015-0282.
17. Sermondade N, Dupont C, Massart P, Cédric-Durnerin I, Lévy R, Sifer. Impact of polycystic ovary syndrome on oocyte and embryo quality. *Gynecol Obstet Fertil*. 2013 Jan; 41(1):27-30.
18. Venetis CA, Kolibianakis EM, Bosdou JK, Tarlatzis BC. Progesterone elevation and probability of pregnancy after IVF: a systematic review and meta-analysis of over 60 000 cycles. *Hum Reprod Update* 2013; 19:433–457.
19. Sunkara SK, La Marca A, Seed PT, Khalaf Y. Increased risk of preterm birth and low birthweight with very high number of oocytes following IVF: an analysis of 65 868 singleton live birth outcomes. *Hum Reprod*. 2015 Jun; 30(6):1473-80.

20. Sunkara SK, Khalaf Y, Maheshwari A, Seed P, and Coomarasamy A: Association between response to ovarian stimulation and miscarriage following IVF: an analysis of 124 351 IVF pregnancies. *Hum Reprod* 2014; 29 (6) 1218–1224.
21. Evian Annual Reproduction Workshop Group 2007, Fauser BC, Diedrich K, Devroey P: Predictors of ovarian response: progress towards individualized treatment in ovulation induction and ovarian stimulation. *Hum Reprod Update* 2008, 14:1–14.
22. Alviggi C, Humaidan P, Ezcurra D: Hormonal, functional and genetic biomarkers in controlled ovarian stimulation: tools for matching patients and protocols. *Reprod Biol Endocrinol* 2012, 10:9.
23. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB: A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update* 2006, 12:685–718.
24. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Arsenio AC, Stabile G, Volpe A: Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update* 2010, 16:113–130.
25. Nelson SM, Yates RW, Fleming R: Serum anti-Müllerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles– implications for individualization of therapy. *Hum Reprod* 2007, 22:2414–2421.
26. Broer SL, Dolleman M, van Disseldorp J, Broeze KA, Opmeer BC, Bossuyt PM, Eijkemans M, Mol BW, Broekmans FJM on behalf of the IPD-EXPORT Study Group. Prediction of an excessive response in in vitro fertilization from patient characteristics and ovarian reserve tests and comparison in subgroups: an individual patient data meta-analysis. *Fertil Steril* 2013; 100 (2): 420.
27. Yates AP, Rustamov O, Roberts SA, Lim HY, Pemberton PW, Smith A, Nardo LG. Anti-Müllerian hormone-tailored stimulation protocols improve outcomes whilst reducing adverse effects and costs of IVF. *Hum Reprod*. 2011 Sep; 26(9):2353-62.
28. Nyboe Andersen A, Balen A, Platteau P, Devroey P, Helmgård L, Arce JC; Bravelle Ovulation Induction (BOI) Study Group. Predicting the FSH threshold dose in women with WHO Group II anovulatory infertility failing to ovulate or conceive on clomiphene citrate. *Hum Reprod*. 2008 Jun; 23(6):1424-30.
29. Al-Inany HG, Youssef MA, Aboulghar M, Broekmans F, Sterrenburg M, et al. (2011) Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 11: CD001750.

30. Humaidan P, Kol S, Papanikolaou EG. Copenhagen GnRH Agonist Triggering Workshop Group. GnRH agonist for triggering of final oocyte maturation: time for a change of practice? *Hum Reprod Update* 2011; 17:510 – 524.
31. Kolibianakis EM, Collins J, Tarlatzis BC, Devroey P, Diedrich K, et al. (2006) Among patients treated for IVF with gonadotrophins and GnRH analogues, is the probability of live birth dependent on the type of analogue used? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 12: 651–671.
32. Orvieto R, Patrizio P (2013) GnRH agonist versus GnRH antagonist in ovarian stimulation: an ongoing debate. *Reprod Biomed Online* 26: 4–8.
33. Xiao JS, Su CM, Zeng XT. Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in supposed normal ovarian responders undergoing IVF. *PLoS One*. 2014; 9(9):e106854.
34. Martínez-Salazar J, García Velasco JA. Alta reponedora: optimización de su estimulación sin complicaciones. En: García Velasco, JA. Cuadernos de Medicina reproductiva: Protocolos de estimulación 2015; 21 (2): 53-64.
35. Aboulghar M, Saber W, Amin Y, Aboulghar M, Mansour R, Serour G. Prospective, randomized study comparing highly purified urinary follicle-stimulating hormone (FSH) and recombinant FSH for in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2010 Nov; 94(6):2332-4.
36. Turkcapar AF, Seckin B, Onalan G, Ozdener T, Batioglu S. Human Menopausal Gonadotropin versus Recombinant FSH in Polycystic Ovary Syndrome Patients Undergoing In Vitro Fertilization. *Intl J Fertil Steril* 2013; 6 (4): 238-243.
37. Soares SR, Gómez R, Simón C, García-Velasco JA, Pellicer A. Targeting the vascular endothelial growth factor system to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod Update*. 2008; 14(4): 321-333.
38. Filicori M, Cognigni GE, 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(3): 1156-1161.
39. Smitz J, Andersen AN, Devroey P, Arce JC, MERIT Group. Endocrine profile in serum and follicular fluid differs after ovarian stimulation with HP-hMG or recombinant FSH in IVF patients. *Hum Reprod*. 2007; 22(3): 676-687.

40. Loumaye E, Engrand P, Shoham Z, Hillier SG, Baird DT. Clinical evidence for an LH 'ceiling' effect induced by administration of recombinant human LH during the late follicular phase of stimulated cycles in World Health Organization type I and type II anovulation. *Hum Reprod.* 2003; 18(2): 314-322.
41. Sohrabvand F, Sheikhhassani S, Bagheri M, Haghollahi F, Shabihkhani M, Shariat M, Esfahani MN. Comparison of highly purified urinary versus recombinant FSH: Effect on ART outcomes in polycystic ovary syndrome. *Iran J Reprod Med Vol.* 10. No. 3. pp: 229-236.
42. Arce JC, Klein BM, La Marca A. The rate of high ovarian response in women identified at risk by a high serum AMH level is influenced by the type of gonadotropin. *Gynecol Endocrinol.* 2014 Jun; 30(6):444-50.
43. Fleming R¹, Deshpande N, Traynor I, Yates RW. Dynamics of FSH-induced follicular growth in subfertile women: relationship with age, insulin resistance, oocyte yield and anti-Mullerian hormone. *Hum Reprod.* 2006 Jun; 21(6):1436-41.
44. Popovic-Todorovic B, Loft A, Bredkjaer HE, Bangsboll S, Nielsen IK, Andersen AN. A prospective randomized clinical trial comparing an individual dose of recombinant FSH based on predictive factors versus a 'standard' dose of 150 IU/day in 'standard' patients undergoing IVF/ ICSI treatment. *Hum Reprod* 2003a; 18:2275–2282.
45. Popovic-Todorovic B, Loft A, Lindhard A, Bangsboll S, Andersson AM, Andersen AN. A prospective study of predictive factors of ovarian response in 'standard' IVF/ICSI patients treated with recombinant FSH. A suggestion for a recombinant FSH dosage normogram. *Hum Reprod* 2003b; 18:781–787.
46. Popovic-Todorovic B, Loft A, Ziebe S, Andersen AN. Impact of recombinant FSH dose adjustments on ovarian response in the second treatment cycle with IVF or ICSI in 'standard' patients treated with 150 IU/day during the first cycle. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83:842–849.
47. Howles CM, Saunders H, Alam V, Engrand P; FSH Treatment Guidelines Clinical Panel. Predictive factors and a corresponding treatment algorithm for controlled ovarian stimulation in patients treated with recombinant human follicle stimulating hormone (follitropin alfa) during assisted reproduction technology (ART) procedures. An analysis of 1378 patients. *Curr Med Res Opin.* 2006 May; 22(5):907-18.
48. Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA, Dolleman M, Opmeer BC, Bossuyt P, Eijkemans MJ, Mol BW, Broekmans FJ; IMPORT study group. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Hum Reprod Update* 2013; 19:26–36.

49. La Marca A, Grisendi V, Giulini S, Argento C, Tirelli A, Dondi G, Papaleo E, Volpe A. Individualization of the FSH starting dose in IVF/ICSI cycles using the antral follicle count. *J Ovarian Res* 2013; 6:11.
50. La Marca A, Papaleo E, Grisendi V, Argento C, Giulini S, Volpe A. Development of a nomogram based on markers of ovarian reserve for the individualisation of the follicle-stimulating hormone starting dose in in vitro fertilisation cycles. *BJOG* 2012b; 119: 1171–1179.
51. La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice *Hum Reprod Update*, 2014; 20 (1) 124–140.
52. Griesinger G, Kolibianakis EM, Venetis C, Diedrich K, Tarlatzis B. Oral contraceptive pretreatment significantly reduces ongoing pregnancy likelihood in gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles: an updated meta-analysis. *Fertil Steril*. 2010 Nov; 94(6):2382-4.
53. Andersen AN, Witjes H, Gordon K, Mannaerts B; Xpect investigators. Predictive factors of ovarian response and clinical outcome after IVF/ICSI following a rFSH/GnRH antagonist protocol with or without oral contraceptive pre-treatment. *Hum Reprod*. 2011 Dec; 26(12):3413-23.
54. Garcia-Velasco JA, Fatemi HM. To pill or not to pill in GnRH antagonist cycles: that is the question. *Reprod Biomed Online* 2015 Jan; 30(1):39-42.
55. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; Sep; 38(9):1165-74.
56. Costello MF, Chapman M, Conway U. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on metformin co-administration during gonadotrophin ovulation induction or IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2006 Jun; 21 (6):1387-99.
57. Tso LO, Costello MF, Albuquerque LE, Andriolo RB, Freitas V Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Apr 15;(2):CD006105.
58. Palomba S, Falbo A, La Sala GB. Effects of metformin in women with polycystic ovary syndrome treated with gonadotrophins for in vitro fertilisation and intracytoplasmic sperm injection cycles: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BJOG* 2013 Feb; 120(3):267-76.
59. Tso LO, Costello MF, Albuquerque LE, Andriolo RB, Macedo CR. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with

- polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Nov 18; 11:CD006105.
60. Tso LO, Costello MF, Albuquerque LET, Andriolo RB, Marjoribanks J, Macedo CR. Metformin treatment before and during in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection in women with polycystic ovary syndrome: summary of a Cochrane review. *Fertil Steril* 2015; epub ahead of print.
 61. Baillargeon JP, Luorno MJ, Nestler JE: Insulin sensitizers for polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2003, 46:325–340.
 62. Unfer V, Carlomagno G, Dante G, Facchinetti F: Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. *Gynecol Endocrinol* 2012, 28(7):509–515.
 63. Papaleo E, Unfer V, Baillargeon JP, Chiu TT: Contribution of myo-inositol to reproduction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009, 147:120–123).
 64. Papaleo E, Unfer V, Baillargeon JP, Fusi F, Occhi F, De Santis L: myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. *Fertil Steril* 2009, 91:1750–1754).
 65. Papaleo E, Unfer V, Baillargeon JP, Fusi F, Occhi F, De Santis L: myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. *Fertil Steril* 2009, 91:1750–1754).
 66. Lisi F, Carfagna P, Oliva MM, Rago R, Lisi R, Poverini R, et al. Pretreatment with myo-inositol in non polycystic ovary syndrome patients undergoing multiple follicular stimulation for IVF: a pilot study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2012; 10:52.
 67. Papanikolaou EG, Pozzobon C, Kolibianakis EM, Camus M, Tournaye H, Fatemi HM, Van Steirteghem A, Devroey P: Incidence and prediction of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing gonadotropin-releasing hormone antagonist in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2006, 85:112-120.
 68. Orvieto R: Can we eliminate severe ovarian hyperstimulation syndrome? *Hum Reprod* 2005, 20:320-322.
 69. S. Kol and P. Humaidan, “GnRH agonist triggering: recent developments,” *Reproductive BioMedicine Online*, vol. 26, no. 3, pp. 226–230, 2013.
 70. Kwee J, Elting ME, Schats R, McDonnell J, Lambalk CB. Ovarian volume and antral follicle count for the prediction of low and hyper responders

with in vitro fertilization. *Reprod Biol Endocrinol* 2007; 5:9.

71. Lee TH, Liu CH, Huang CC, et al. Serum anti-Müllerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyper- 29. Stimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles. *Hum Reprod* 2008; 23(1):160–167.
72. Papanikolaou EG, Pozzobon C, Kolibianakis EM, et al. Incidence and prediction of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing gonadotropin-releasing hormone antagonist in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2006; 85(1):112–120.
73. Papanikolaou EG, Humaidan P, Polyzos N, Kalantaridou S, Kol S, Benadiva C, Tournaye H, Tarlatzis B. New algorithm for OHSS prevention. *Reproductive biology and endocrinology. Reprod Biol Endocrinol.* 2011; 9:147–153.

ANEXO 1:

Tablas con los niveles de evidencia científica y los grados de las recomendaciones.

Las definiciones de los niveles de evidencia científica (**tabla 1**) utilizadas en esta GPC son las de la US Agency for Health Care Policy and Research (ahora, US Agency for Healthcare Research and Quality), y la clasificación de las recomendaciones es la que la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) propuso a partir de los anteriores niveles (**tabla 2**).

Tabla 1	Niveles de evidencia científica
Ia	La evidencia científica procede de metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados.
Ib	La evidencia científica procede al menos de un ensayo clínico aleatorizado.
IIa	La evidencia científica procede al menos de un estudio prospectivo controlado bien diseñado sin aleatorizar
IIb	La evidencia científica procede al menos de un estudio casi experimental bien diseñado
III	La evidencia científica procede de estudios observacionales bien diseñados, como estudios comparativos, estudios de correlación o estudios de casos y controles
IV	La evidencia científica procede de documentos u opiniones de comités de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio

Tabla 2		Grado de las recomendaciones
Grado Recomendación	EC	
A	Ia, Ib	Requiere al menos un ensayo clínico aleatorizado como parte de un conjunto de evidencia científica globalmente de buena calidad y consistencia con relación a la recomendación específica
B	IIa, IIb, III	Requiere disponer de estudios clínicos metodológicamente correctos que no sean ensayos clínicos aleatorizados sobre el tema de la recomendación. Incluye estudios que no cumplan los criterios ni de A ni de C
C	IV	Requiere disponer de documentos u opiniones de comités de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades reconocidas. Indica la ausencia de estudios clínicos directamente aplicables y de alta calidad

EC: Niveles de Evidencia

ANEXO 2: Recomendaciones en la estimulación con sospecha de alta respuesta

IDENTIFICAR PACIENTES CON RIESGO DE ALTA RESPUESTA (I):	IDENTIFICAR PACIENTES CON RIESGO DE ALTA RESPUESTA (II):	Tipo de Ciclo	Dosis de Inicio	Criterios de SOP
<ul style="list-style-type: none"> • Perfil Biofísico • Edad • IMC • Anovulación tipo II 	<ul style="list-style-type: none"> • Marcadores de Alta Respuesta: <ul style="list-style-type: none"> • RFA >14 • HAM > 15 pmol/mL 	<ul style="list-style-type: none"> • Antagonistas de la GnRH 	<ul style="list-style-type: none"> • 100-150 UI 	<ul style="list-style-type: none"> • Valorar: <ul style="list-style-type: none"> • Metformina, • Inositol