



Guía 18

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

Autores: Coroleu B, Devesa M, y Alvarez M.

**Centro: Servicio de Medicina de la Reproducción
Departamento de Obstetricia, Ginecología y Reproducción
Hospital Universitario Quirón Dexeus, Barcelona.**

INTRODUCCIÓN

La pobre respondedora es uno de los retos actuales de las técnicas de reproducción asistida. Se calcula que entre un 9-14% de las pacientes que se someten a un ciclo de FIV presentan una baja respuesta (1).

Esta patología se está incrementando en los últimos años debido al retraso de la maternidad y al incremento del uso de la FIV en las mujeres de edad avanzada. Evidentemente la baja respuesta se asocia a unas bajas posibilidades de embarazo y a unas tasas altas de cancelación. Un indicador común de pobre éxito reproductivo es la pobre respuesta ovárica.

El término de baja respuesta ha tenido muchas definiciones a lo largo de la historia de la FIV. Una revisión sistemática de estudios randomizados encuentra al menos 41 definiciones diferentes de baja respuesta en 47 estudios clínicos (2). La heterogeneidad en la caracterización de la paciente baja respondedora ha supuesto una dificultad a la hora de interpretar los diferentes estudios comparando las diversas estrategias de tratamiento. En este sentido, la definición aportada por la ESHRE tras el "Consensus Meeting de Bologna" ha permitido homogenizar poblaciones de estudio (3). Según los criterios de Bologna, podemos hablar de baja respuesta siempre que se cumplan dos de los siguientes criterios: edad >39 años o cualquier otro factor de riesgo de baja

respuesta, ciclo previo con menos de 4 ovocitos recuperados y alteración de test de reserva ovárica (RFA < 5-7 y AMH < 0.5-1 ng/ml).

En este capítulo vamos a hacer un repaso de las posibles alternativas de estimulación ovárica en la paciente presuntamente baja respondedora que hace un ciclo de FIV ICSI.

Según los criterios de Bologna, definimos la baja respuesta siempre que se cumplan dos de los siguientes criterios: edad >39 años o cualquier otro factor de riesgo de baja respuesta, ciclo previo con menos de 4 ovocitos recuperados y alteración de test de reserva ovárica (RFA < 5-7 y AMH < 0.5-1 ng/ml).

MARCADORES DE PRESUNCIÓN DE BAJA RESPUESTA

El objetivo de disponer de unos marcadores de presunción de Baja Respuesta es poder conocer los posibles casos de respuesta insuficiente antes de iniciar un ciclo de FIV-ICSI. A continuación enumeraremos, a modo de descripción los marcadores más utilizados:

1. Antecedentes Personales
 - Cirugía Ovárica previa
 - Diagnóstico de endometriosis
 - Baja Respuesta en un ciclo anterior

2. Reserva Ovárica Reducida

El concepto de reserva ovárica se define como el potencial reproductivo de la mujer tanto en función del número y calidad de los ovocitos que quedan en un momento determinado (4).

Los marcadores de reserva ovárica incluyen marcadores bioquímicos, ecográficos como aspectos concretos en los antecedentes de la mujer.

La edad de la mujer sería un parámetro constante para definir una paciente candidata a baja respuesta. Bien es sabido que la edad es el mejor parámetro para prever la tasa de niño nacido vivo (5).

Podemos indicar que en este momento los marcadores de baja respuesta son: Endocrinos (FSH y AMH) y Ecográficos (Recuento de Folículos Antrales (AFC)) (6).

La edad de la mujer es el parámetro constante en la baja respuesta y el mejor factor pronóstico de niño nacido vivo.

Podemos resumir los marcadores de baja respuesta en: endocrinos (FSH y AMH) y ecográficos (recuento de folículos antrales).

FSH basal

Consideramos a la FSH como un marcador clásico. Niveles altos de esta hormona estarán indicando una baja reserva folicular ovárica y como consecuencia una pobre respuesta a la estimulación ovárica. El uso de la FSH tiene unas limitaciones frente a otros marcadores, entre ellos estaría que debe ser realizado en fase folicular precoz y presenta variaciones interciclos (7). Es importante recordar la necesidad de determinar el Estradiol al mismo tiempo de la determinación de FSH, ya que valores normales de FSH con niveles de Estradiol superiores a 80 mg/ml podrían ser indicativos de baja reserva ovárica, por el efecto del feedback negativo sobre el eje central.

Hormona Antimülleriana

La hormona Antimülleriana es una glicoproteína que es producido por las células de la granulosa de los folículos preantrales y antrales de 2 a 6 mm de diámetro. Esta hormona refleja de forma indirecta el pool de folículos primordiales. Los niveles de AMH varían con la edad de la mujer, presentando una disminución al aumentar la edad de la mujer. Uno de los problemas de la AMH es la variabilidad en función de los métodos de análisis utilizado.

En un reciente meta-análisis se ha confirmado que la AMH es un predictor excelente de baja respuesta (8 y 9).

Recuento de Folículos Antrales (AFC)

El recuento de folículos antrales recoge el número de folículos visibles (2-10 mm de diámetro) durante una ecografía transvaginal preferentemente realizada en fase folicular precoz (2-5 día del ciclo).

El número de folículos antrales se correlaciona con la edad y con la respuesta ovárica. Un bajo número de Folículos Antrales está asociado con una pobre respuesta a la estimulación ovárica en FIV (10).

Antecedentes de factores de riesgo de baja reserva

En este apartado nos gustaría introducir el concepto que toda patología que afecte al ovario podría afectar la reserva ovárica y como consecuencia reducir el potencial de respuesta a la estimulación ovárica.

Tan sólo comentar que la presencia de endometriosis puede afectar claramente la reserva ovárica. En una revisión realizada por Somigliana en el 2012 (11) encuentra claramente que las pacientes sometidas a cirugía ovárica por endometriosis tienen valores de AMH significativamente más bajos. De los 11 estudios analizados por el autor, en 9 de ellos observan que los niveles de AMH experimentan una significativa reducción después de la cirugía. La magnitud de esta disminución se hace más evidente cuando la cirugía es bilateral.

La FSH es un marcador clásico: debe ser medido en fase folicular precoz, presenta variaciones interciclos y debe acompañarse de Estradiol.

La AMH es un predictor excelente de baja respuesta pero presenta gran variabilidad en función de los métodos de análisis utilizado.

El AFC se correlaciona con la edad y con la respuesta ovárica.

Existen factores de riesgo de baja reserva ovárica como la endometriosis.

OPCIONES TERAPEUTICAS EN LA BAJA RESPONDEDORA

Hay muchos tratamientos que se han propuesto como solución para la baja respondedora. Repasaremos las opciones más eficaces.

Análogos de la GnRH

El uso de análogos de la GnRH revolucionó la estimulación ovárica para FIV-ICSI. El uso de los agonistas de la GnRH se generalizó en los años 90s dando un vuelco radical en las tasas de embarazo. Posteriormente la incorporación de los Antagonistas de la GnRH ha supuesto una simplificación de los protocolos de FIV-ICSI. Ante la existencia de dos tipos diferentes de análogos nos podríamos preguntar cuál de los dos procedimientos es mejor para las pacientes en las que podemos prever una respuesta baja. La respuesta fue dada por diferentes metaanálisis (12 y 13) que demostraron que las tasas de embarazo con los dos protocolos (agonistas vs. antagonistas) eran totalmente equiparables (**Recomendación grado A, nivel de evidencia 1a**). En este sentido podríamos recomendar el uso de antagonistas, en este perfil de pacientes, por la comodidad frente a la utilización de un protocolo con agonistas.

Las tasas de embarazo con los dos protocolos (agonistas vs. antagonistas) son totalmente equiparables (Recomendación grado A,

nivel de evidencia 1a).

Dosis de Gonadotropinas

La tendencia natural, ante una paciente baja respondedora, es incrementar la dosis de gonadotropinas para conseguir una respuesta mayor. Esta práctica habitual se ha demostrado totalmente ineficaz (14 y 15) (**Recomendación grado A, nivel de evidencia 1b**). Podríamos decir que dosis superiores a 300-375 UI de Gonadotropinas son totalmente ineficaces y por ello no recomendables.

Dosis superiores a 300-375 UI de Gonadotropinas son totalmente ineficaces y por ello no recomendables (Recomendación grado A, nivel de evidencia 1b).

Adición de efecto LH/HCG

La tendencia actual indica que el uso de protocolos con acción LH/HCG podrían tener un efecto positivo en pacientes presumiblemente baja respondedoras. En 2007, Kolibianakis y col. (16) realizan un metaanálisis para valorar el efecto de añadir o no LH en los ciclos de FIV y no encuentran diferencias significativas, con respecto a tasa de recién nacido, en los dos con respecto a pacientes sin añadir LH (**Recomendación grado A, nivel de evidencia 1a**). Para otros autores la adición de Gonadotropinas con efecto LH/HCG supondrían una mejora evidente en tasas de implantación y gestación (17, 18 y 19). Muy recientemente, en un meta-análisis de 40 estudios controlados y randomizados se demuestra que se obtienen más número de ovocitos y mayor tasas de embarazo cuando añadimos LHr (20) (**Recomendación grado A, nivel de evidencia 1a**).

La tendencia actual indica que el uso de protocolos con acción LH/HCG podrían tener un efecto positivo en pacientes presumiblemente baja respondedoras.

Parece que se obtienen más ovocitos y mayor tasas de embarazo cuando añadimos LHr (Recomendación grado A, nivel de evidencia 1a).

Androgenización Ovárica

Los andrógenos en el ovario son la base para la aromatización tan importante para la esteroidogénesis ovárica. Se ha constatado la expresión de los receptores de andrógenos en las células de la granulosa en animales tratados previamente con andrógenos (21).

Además es conocido que la administración de Testosterona a primates incrementa el tamaño ovárico, número de folículos preantrales y antrales y la proliferación de las células de la teca y granulosa (22).

En la práctica clínica se ha demostrado que la administración de DHEA e Inhibidores de la aromataasa incrementan la producción de estradiol y la respuesta folicular al tratamiento con gonadotropinas (23).

Además la administración de Testosterona actúa de forma positiva con el incremento de los niveles de estradiol, número de ovocitos recuperados y probabilidad de gestación (24).

En el contexto de la clínica humana, se ha observado en las mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP) un aumento del número de pequeños folículos antrales como resultado de la exposición a niveles elevados de andrógenos extraováricos. Los folículos de las mujeres con SOP muestran aumento de expresión de receptores de FSH (FSH-R) en las CG, y concentraciones elevadas de A y LH en líquido folicular, y una tendencia a la hiper-respuesta (25).

Por otra parte, en dos estudios (26 y 27), que podríamos considerar clásicos, se ha observado que el tratamiento con testosterona por un breve periodo aumenta la sensibilidad a la FSH, reduce la tasa de cancelación y la de baja respuesta y la dosis total de gonadotropinas, en pacientes con antecedente de baja respuesta, y niveles normales de FSH basal.

Recientemente en dos meta análisis (28 y 29) demuestran que la utilización de Testosterona transdérmica incrementa de forma significativa la posibilidad de embarazo clínico en las pacientes con antecedentes de baja respuesta **(Recomendación grado A, nivel de evidencia 1a)**. Para otros agentes moduladores androgénicos (DHEA o Inhibidores de la Aromataasa) no existen datos suficientes para apoyar su uso en este colectivo de pacientes (29) **(Recomendación grado A, nivel de evidencia 1a)**.

La utilización de Testosterona transdérmica incrementa de forma significativa la posibilidad de embarazo clínico en las pacientes con antecedentes de baja respuesta (Recomendación grado A, nivel de evidencia 1a).

Para otros agentes moduladores androgénicos (DHEA o Inhibidores de la Aromataasa) no existen datos suficientes para apoyar su uso en este

colectivo de pacientes (Recomendación grado A, nivel de evidencia 1a).

Hormona de Crecimiento

Ha sido sugerido que la hormona de crecimiento (GH) puede mejorar la calidad de los ovocitos mediante la optimización de la maduración citoplasmática y nuclear (30).

Además se ha postulado que el uso de GH modula la acción de la FSH en las células de la granulosa por la regulación de la síntesis local de IGF-I. Una revisión realizada por Kolibianakis y col. (31) sugirieron que la adición de GH en la estimulación ovárica incrementaba de forma significativa la probabilidad de niño nacido en pacientes baja respuesta (**Recomendación grado A, nivel de evidencia 1a**). El bajo número de pacientes y su heterogeneidad pusieron en duda sus conclusiones, apareciendo en la literatura diversas críticas al respecto.

Hay estudios que demuestran que la adición de GH en la estimulación ovárica incrementa de forma significativa la probabilidad de niño nacido en pacientes baja respuesta (Recomendación grado A, nivel de evidencia 1a) pero el bajo número de pacientes y su heterogeneidad han puesto en duda sus conclusiones.

Ciclo Natural

El ciclo natural con o sin mínima estimulación puede ser considerada una opción barata y fácil para las pacientes con baja respuesta. Algunos autores sugieren que esta opción es válida para este perfil de pacientes ya que se consigue la misma tasa de embarazo e implantación en comparación con los ciclos estimulados. La crítica más importante de esta modalidad de tratamiento es la alta tasa de ciclos descartados sin posibilidad de transferencia. Schimberni y col. (32) evalúan un gran grupo de pacientes reportando una aceptable tasa de embarazo, especialmente en pacientes jóvenes por debajo de los 35 años (**Recomendación grado C**).

En contraste, un reciente estudio (33) comenta que la tasa acumulada de niño nacido por paciente, en este tipo de pacientes definidas por los Criterios de

Bologna, no supera el 8% (**Recomendación grado B, nivel de evidencia grado 2a**).

Hay estudios que demuestran una aceptable tasa de embarazo, especialmente en pacientes jóvenes por debajo de los 35 años (**Recomendación grado C**), en contraste, existen otros estudios que comentan una tasa acumulada de niño nacido por paciente, en este tipo de pacientes (definidas por los Criterios de Bologna) inferior al 8% (**Recomendación grado B, nivel de evidencia grado 2a**).

Acúmulo de Ovocitos

La vitrificación ha supuesto un cambio radical en la eficacia de la criopreservación de ovocitos. Evidencia reciente indica que esta mejora no ha llevado a la incorporación rutinaria en nuestros laboratorios de FIV. La mayoría de las Sociedades Científicas Mundiales (ASRM, ESHRE) consideran que la vitrificación de ovocitos no es una técnica experimental (34). Diferentes estrategias se han utilizado en las pacientes con pobre respuesta incorporando la criopreservación como una más. Algunos autores recientemente han sugerido que la acumulación de ovocitos, utilizando la vitrificación, podría ser una buena fórmula para incrementar el pool de ovocitos inseminados y así equiparar una paciente pobre respondedora en una situación similar a la “normo respuesta”. La tasa de niño nacido incrementa y el “dropout” disminuye en las pacientes que han utilizado esta alternativa (35) (**Recomendación grado C**). Esta alternativa se ha postulado también útil en las pacientes sometidas a un ciclo de Diagnóstico Genético Preimplantacional con respuesta ovárica insuficiente (36 y 37) (**Recomendación grado C**).

La tasa de niño nacido incrementa y las cancelaciones disminuyen en las pacientes que han utilizado esta alternativa (Recomendación grado C).

Esta alternativa se ha postulado también útil en las pacientes sometidas a un ciclo de Diagnóstico Genético Preimplantacional con respuesta ovárica insuficiente (Recomendación grado C).

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.

Referencias

- 1) Keay SD et al. Assisted conception following poor ovarian response to gonadotrophin stimulation. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104; 521-527
- 2) Polyzos NP et al. A systematic review of randomized trials for the treatment of poor ovarian responders: is there any light at the end of the tunnel? *Fertil Steril* 2011; 96: 1058-61.
- 3) Ferraretti AP et al. ESHRE consensus on definition of poor response to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod* 2011; 26: 1616-24.
- 4) Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril* 2012; 98: 1407-15.
- 5) Ulug U y col. Conception rates following assisted reproduction in poor responder patients: a retrospective study in 300 consecutive cycles. *Reproductive BioMedicine Online*. 2003; 6: 439-443.
- 6) Committee Opinion, the American College of Obstetricians and Gynecologists. Ovarian Reserve Testing. *Obstetrics & Gynecology* 2015; 125: 268-73.
- 7) Kwee J et al. Intercycle variability of ovarian reserve tests: results of a prospective randomized study. *Hum Reprod* 2004; 19: 590-5.
- 8) Broer SL, Dolleman M, van Disseldorp J y col. Prediction of an excessive response in in vitro fertilization from patients characteristics and ovarian reserve tests and comparison in subgroup: an individual patient data meta-analysis. *Fertil and Steril* 2013; 100: 420-429.
- 9) Nelson SM. Biomarkers of ovarian response: current and future applications. *Fertil Steril* 2013; 99: 963-9.

- 10) Hamdine O. et al Ovarian response prediction in GnRH antagonist treatment for IVF using anti-Müllerian hormone. *Hum Reprod*, 2015; 39: 170-8.
- 11) Somigliana E. y col. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimüllerian hormone level modifications. *Fertil Steril* 2012; 98: 1531-8.
- 12) Griesinger G. y col. GnRH-antagonists in ovarian stimulation for IVF in patients with poor response to gonadotrophins, polycystic ovary síndrome, and risk of ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online*. 2006; 13: 628-638.
- 13) Pu D. y col. Comparations on GnRH antagonist versus GnRH agonist in poor ovarian responders undergoing IVF. *Hum Reprod*. 2011; 26: 2742-2749.
- 14) Klinkert ER, Broekmans FJ, Looman CW y col. Expected poor responders on the basis of an antral follicle count do not benefit from a higher starting dose of gonadotrophins in IVF treatment: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2005; 20: 611-615.
- 15) Berkkanoglu H and Ozgur K. What is the optimum maximal gonadotropin dosage used in microdose flare up cycles in poor responders? *Fertil and Steril* 2010; 94: 662-665.
- 16) Kolibianakis EM y col. Addition of growth hormone to gonadotrophins in ovarian stimulation of poor responders treated by in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2009; 15: 613-22.
- 17) Hill MJ, Levens ED, Levy G. y col. The use of recombinant luteinizing hormone in patients undergoing assisted reproductive techniques with advanced reproductive age: a systematic review and meta-analysis. *Fertil and Steril*. 2012; 95: 1108 -1114.
- 18) Bosch E, Labarta E, Crespo J y col. Impact of luteinizing hormone administration on gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles: an age-adjusted analysis. *Fertil and Steril* 2011; 95: 1031 -1036.
- 19) Polyzos NP y col. Addition of highly purified HMG after corifollitropin alfa in antagonist-treated poor ovarian responders: a pilot study. *Hum Reprod*. 2013; 28: 1254-1260.

- 20) Lehert P, Kolibianakis EM, Venetis CA. y col. Recombinant human follicle-stimulating hormone (r-FSH) plus recombinant luteinizing hormone versus r-FSH alone for ovarian stimulation during assisted reproductive technology: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2014; 12: article 17.
- 21) Weil SJ, Vendola K, Zhou J y col. Androgen receptor gene expression in the primate ovary: celular localization, regulation, and functional correlations. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1998; 83: 2479-2485.
- 22) Vendola KIA, Zhou J, Adesanya OO y col. Androgens stimulate early stage of follicular growth in the primate ovary. *Journal of Clinical Investigation*. 1998; 101: 2622-2629.
- 23) Casson PR, Santoro N, Elkind-Hirsch y col. Postmenopausal dehydroepiandrosterone administration increases dree insulin-like growth factor-I and decreases high-density lipoprotein: a six month trial. *Fertil and Steril*. 1998; 70: 107-110.
- 24) Frattarelli JL and Peterson EH. Effect of androgen levels on in vitro fertilization cycles. *Fertil and Steril*. 12004: 81: 1713-1714.
- 25) Webber LJ, Stubbs S, Stark J y col. Formation and early development of follicles in the polycystic ovary. *Lancet*. 2003; 362: 1017-1021.
- 26) Balasch J y col. Pretreatment with transdermal testosterone may improve ovarian response to gonadotrophins in poor-responder IVF patients with normal basal concentrations of FSH. *Hum Reprod* 2006; 21: 1884-93.
- 27) Fábregues F y col. Transdermal testosterone may improve ovarian response to gonadotrophins in low-responder IVF patients: a randomized, clinical trial. *Hum Reprod*, 2009; 24:349-359
- 28) Gonzalez Comadran M y col. Effects of transdermal testosterone in poor responders undergoing IVF: systematic review and metaanalysis. *Reprod Biomed Online*. 2012; 25: 450-9.
- 29) Bosdou JK y col: The use of androgens or androgen-modulating agents in poor responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2012; 18: 127-145.

- 30) Howle CM, Kim CH Elder K. Treatment strategies in assisted reproduction for women of advanced maternal age. *Int Surg.* 2006; 91 (5 Suppl): S37-54.
- 31) Kolibianakis EM et al. Addition of growth hormone to gonadotrophins in ovarian stimulation of poor responders treated by in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2009; 15: 613-22.
- 32) Schimberni M, Morgia F, Colabianchi J. y col. Natural-cycle in vitro fertilization in poor responder patients: a survey of 500 consecutive cycles. *Fertil and Steril.* 2009; 92: 1297-1301.
- 33) Polyzos NP, Blockeel C, Verpoest W y col. Live birth rates following natural cycle IVF in women with poor ovarian response according to the Bologna criteri. *Hum Reprod.* 2012; 27: 3181-3186.
- 34) Practice Committees of American Society for Reproductive Medicine and Society for Assisted Reproductive Technology, Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertil and Steril.* 2013; 99: 37-43.
- 35) Cobo A. y col. Accumulation of oocytes: a new strategy for managing low-responder patients. *Reprod Biomed Online* 2012; 24:424-32.
- 36) Chatziparasidou C. y col. Accumulation of oocytes/embryos by vitrification: a new strategy for managing poor responder patients undergoing pre implantation diagnosis. *Version 2 F1000Res* 2013; 2:240.
- 37) Zech NH. Y col. Ovarian stimulation in ART-Unwinding pressing issues. *Minerva Ginecol* 2015; 67: 127-47.