

## NOVEDADES DESDE LA VERSION ANTERIOR

Se trata de la primera versión del protocolo de estimulación ovárica en Fecundación In Vitro (FIV) en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

## INDICE

1. Estimulación ovárica controlada (EOC)
2. Fármacos en EOC.
3. Protocolos de estimulación.
4. Trigger combinado
5. Bibliografía.

### 1. ESTIMULACIÓN OVÁRICA CONTROLADA (EOC)

La fecundación in vitro (FIV) es una técnica por la cual la fecundación de los ovocitos se realiza en un laboratorio para posteriormente transferir al útero los embriones resultantes. Para realizar una FIV necesitamos una estimulación ovárica controlada (EOC) previa para llevar un número adecuado de ovocitos maduros y de la mejor calidad posible aptos para FIV. Posteriormente habrá que aportar los espermatozoides de eyaculado o de una biopsia testicular para completar la técnica.

La EOC convencional consiste en la administración exógena de gonadotropinas, principalmente hormona folículo estimulante (FSH) a dosis superiores a las que se producen de forma natural, manteniendo su concentración sérica por encima de un nivel (umbral de FSH), que induce el reclutamiento y crecimiento folicular múltiple con el objetivo de obtener un mayor número de ovocitos que maximice los resultados de la FIV/ICSI. Además, es necesario bloquear el eje hipotálamo-hipofisario para prevenir la ovulación espontánea de los folículos reclutados. Finalmente, cuando los folículos alcanzan los 18mm de diámetro medio se desencadena la maduración final del ovocito 36 horas antes de la punción folicular. Posteriormente, si el endometrio es adecuado en ese ciclo se realizará la transferencia embrionaria (TE) en fresco.

La EOC presenta unas tasas de embarazo superiores al ciclo natural; Por otro lado, la EOC también supuso la aparición de complicaciones síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), trombosis, hemoperitoneo... Hay que encontrar un equilibrio entre el mejor resultado de la EOC con el menor riesgo de complicaciones para la paciente. ES necesario individualizar cada paso en función de las características de la paciente (edad, reserva folicular, peso, ciclos previos, etc.) y el tipo de tratamiento a desarrollar.

### 2. FÁRMACOS EN EOC

#### 2.1. Principales fármacos usados EOC

##### ESTIMULACIÓN OVÁRICA

Para llevar a cabo la EOC los más utilizados son las gonadotropinas. Existen distintos tipos de gonadotropinas:

- **FSH** (hormona folículo estimulante): induce el reclutamiento y crecimiento folicular múltiple. Su aplicación al inicio del ciclo menstrual incrementa transitoriamente las concentraciones séricas de

## PROTOCOLOS ASISTENCIALES

## ESTIMULACIÓN OVÁRICA EN FIV

FSH excediendo el valor umbral para el reclutamiento de una cohorte de folículos para su ulterior desarrollo. Según su origen, podemos distinguir entre FSH urinaria (FSHu) recombinante (FSHr) y biosimilares de la FSH, aunque ninguno de los preparados disponibles ha mostrado superioridad.

- **LH** (hormona luteinizante): refuerza el desarrollo folicular cuando se combina con la FSH en mujeres con supresión excesiva de las concentraciones de LH al final de la fase folicular. Se recomienda suplementar con LH o fármacos con acción LH (HMG) en:
  - Hipogonadismo hipogonadotropo
  - Antecedentes de baja respuesta (< 4 ovocitos en ciclo previo)
  - Pacientes con supresión hipofisaria profunda.
  - Pacientes con respuesta subóptima al 6º-7º día de la estimulación (folículos menores de 10 mm, E2 < 200 pg/ml o grosor endometrial < 6mm).
- **hMG** (gonadotropina menopáusica humana): contiene efecto FSH y LH.

GONADOTROPINAS		
Nombre comercial	Molécula	Vía de administración
Gonal®	Folitropina alfa (FSH)	Subcutánea
Puregon®	Folitropina beta (FSH)	Subcutánea o intramuscular
Benfola®	Biosimilar Folitropina alfa (FSH)	Subcutánea
Rekovel®	Folitropina delta (FSH)	Subcutánea
Ovaleap®	Biosimilarr Folitropina alfa (FSH)	Subcutánea
Fostipur®	Urofolitropina (FSH)	Subcutánea
Elonva®	Corifolitropina alfa (FSH)	Subcutánea depot
Menopur®	Menotropina (FSH + LH)	Subcutánea o intramuscular
Meriofert®	Menotropina (FSH + LH)	Subcutánea o intramuscular
Pergoveris®	Folitropina + lutropina recombinante	Subcutánea
Luveris®	Lutropina recombinante (rLH)	Subcutánea

**Tabla 1:** Esquema de las principales gonadotropinas utilizadas en reproducción.

## PROTOCOLOS ASISTENCIALES

## ESTIMULACIÓN OVÁRICA EN FIV

### DESENCADENANTES DE LA OVULACIÓN

Los principales fármacos desencadenantes de la ovulación son:

- **hCG** (hormona coriónica humana), Ovitrelle®: posee una estructura química similar a la LH, con la ventaja que sabe exactamente el momento en el que se produce la ovulación. Se inyecta 36 horas antes de la FIV. Su inconveniente es el riesgo de SHO.
- **Agonistas de la GnRH**: En los ciclos de estimulación con protocolos de antagonistas, además de utilizar la hCG, podemos utilizar un agonista de la GnRH gracias a su efecto “flare up”. En casos de alta respuesta o vitificación ovocitaria o embrionarias se pueden utilizar solos para desencadenar la ovulación, minimizando el riesgo de SHO. Como inconveniente, el uso en exclusiva del bolo de agonista de la GnRH afecta la fase lútea, por lo se vitrifican los embriones y se realiza una criotransfer en otro ciclo.

### 2.2. Dosis de Gonadotropinas

Para adecuar las dosis de gonadotropinas tenemos que tener en cuenta la posible respuesta a la estimulación, para ello podemos tener en cuenta distintas variables: edad, peso, recuento de folículos antrales (RFA), tabaquismo, hormona antimülleriana (AMH), FSH y estradiol en 1ª fase de ciclo y polimorfismos de los receptores de FSH. De todos ellos, los marcadores de mayor sensibilidad y especificidad son la AMH y el RFA. También es de utilidad la respuesta a un ciclo previo de estimulación. Así, podemos clasificar a las mujeres en:

- Hiperrespondedora: RFA  $\geq$  10-14 en cada ovario. AMH  $>$  3 ng/mL.
- Normorrespondedora: RFA 5-10 en cada ovario. AMH: 1-3 ng/mL.
- Hiporrespondedora:
  - RFA 5-7 entre ambos ovarios.
  - AMH  $<$  0.5-1 ng/mL.
  - Edad  $>$  39 años.
  - Factores de riesgo de baja reserva.

La última guía de la ESHRE recomienda:

- Mujer joven normorrespondedora, sin factores de riesgo: dosis 150-225UI en protocolo antagonista GnRH. En caso de que existan factores de riesgo, como endometriosis, ovarios poliquísticos o ciclos previos de FIV, se podrá modificar esas dosis o añadir otras hormonas.
- Paciente con sospecha de hiperrespuesta: dosis que no superen las 150UI en protocolo antagonista.
- Pacientes con sospecha de baja respuesta: 150-300UI en protocolo agonista o antagonista.

También podemos elegir la dosis de gonadotropinas a usar basada en algoritmos. En una revisión reciente de Cochrane que valora la utilidad de los modelos predictivos de respuesta ovárica se concluye que la dosificación individualizada según las características de la paciente y calculada mediante algoritmos frente a una dosis fija de FSH tiene una eficacia similar en cuanto a la tasa de recién nacidos vivos, aunque sí presenta menor riesgo de SHO.

## 3. PROTOCOLOS DE ESTIMULACIÓN

Existen diferentes protocolos en función de los fármacos utilizados.

### 3.1. Agonistas de la GnRH

Estos fármacos se administran de forma continua desensibilizando la glándula hipofisaria y reduciendo la liberación de gonadotropinas. La disminución resultante de los niveles de LH facilita el desarrollo folicular múltiple y controla la ovulación hasta que existan circunstancias óptimas para desencadenar la ovulación. Podemos emplearlo en varios protocolos:

- **Protocolo largo:** el agonista se inicia a dosis fijas diarias en la fase lútea del ciclo anterior (entorno al día 21º de ciclo) y se mantiene hasta la administración de hCG. La estimulación ovárica se inicia tras la regla de la paciente, después de comprobar ecográficamente o mediante la determinación de estradiol en sangre la quiescencia ovárica.
- **Protocolo corto:** el agonista se inicia entre los días 1º-3º de ciclo, y en los días posteriores se inicia la estimulación ovárica. Esto permite conseguir un doble objetivo: aprovechar el efecto inicial de los análogos de liberación endógena de gonadotropinas que contribuirá al reclutamiento folicular (efecto flare up), y bloquear posteriormente el pico endógeno de LH.
- **Protocolo ultra largo:** comienza tres a seis meses antes de iniciar el ciclo de estimulación ovárica. Puede ser útil en mujeres con endometriosis y problemas de fertilidad.

AGONISTAS DE LA GnRH		
Nombre comercial	Molécula	Vía de administración
Procrin®	Acetato de leuprorelina	Subcutánea o intramuscular
Decapeptyl®	Triptorelina	Subcutánea o intramuscular
Gonapeptyl®	Triptorelina	Subcutánea o intramuscular
Synarel®	Nafarelina	Spray nasal

**Tabla 2.** Esquema de los fármacos agonistas de la GnRH.

### 3.2. Antagonistas de la GnRH

Bloquean directamente los receptores hipofisarios a la GnRH y, por tanto, producen una supresión hipofisaria profunda e inmediata, evitando el pico prematuro de LH.

- **Protocolo fijo:** se comienza con el antagonista el 5º-6º día de estimulación. La estimulación ovárica comienza habitualmente el 2º día de ciclo.
- **Protocolo flexible:** el antagonista se inicia cuando los folículos alcanzan 14-15mm de diámetro o el estradiol ha superado los 400-600pg/dl.

**PROTOCOLOS ASISTENCIALES**

**ESTIMULACIÓN OVÁRICA EN FIV**

<b>ANTAGONISTAS DE LA GnRH</b>		
<b>Nombre comercial</b>	<b>Molécula</b>	<b>Vía de administración</b>
Orgalutran®	Ganirelix	Subcutánea
Cetrotide®	Cetrorelix	Subcutánea

**Tabla 3.** Principales fármacos antagonistas de la GnRH.

**3.3. Ventajas e inconvenientes de cada ciclo**

En la siguiente tabla se exponen las principales ventajas e inconvenientes de los protocolos de estimulación utilizados:

<b>ANTAGONISTAS</b>	<b>AGONISTAS</b>
Menor riesgo de SHEO.	Mayor riesgo de SHEO.
Menor dosis de FSH y menos días de estimulación.	Mayor duración del tratamiento y más dosis de FSH.
Posibilidad de desencadenar el pico de LH con agonistas GnRH (disminuyendo riesgo SHEO).	Flexibilidad en la programación del comienzo de las gonadotropinas.
Tasa de recién nacido similar.	Mejor tasa de embarazo clínico y en curso. No diferencias en la tasa de recién nacidos.

**4. TRIGGER COMBINADO**

Como ya hemos mencionado previamente, en los protocolos de estimulación con protocolos antagonistas puede emplearse agonistas de la GnRH como desencadenante de la ovulación. Posteriormente, surgió en concepto de trigger combinado que consiste en el uso simultáneo de bolo de hCG y agonistas de la GnRH como desencadenante de la ovulación. Se ha publicado que el uso del trigger combinado mejora el número de ovocitos maduros y la proporción de ovocitos obtenidos en relación a los folículos existentes, mejorando por tanto el número total de ovocitos maduros recuperados. También se ha descrito tanto en normo como en baja respuesta una mejoría en tasas de implantación, embarazo y RN.

## 5. BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez Navarro L, Romero Guadix B. Ciclos de FIV-ICSI: Indicaciones. Protocolos de estimulación ovárica. Guías clínicas SEF.

Autores	<b>Dra. Fernández Castañeda/ Dr. Luis Martínez Navarro</b>		
Fecha elaboración	<b>13/5/2023</b>	Vigencia	<b>1/5/2026</b>