



## Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital Universitario Virgen de las Nieves

### GUÍA BÁSICA DE ESTIMULACIÓN OVÁRICA EN REPRODUCCIÓN

Laura Bonilla Garcia

22 de febrero de 2018

#### **INTRODUCCIÓN**

Las técnicas de reproducción asistida (TRA) se incorporaron hacia finales de la década de los 70 y desde entonces son ampliamente utilizadas. Los procedimientos constan de varios pasos dentro de los cuales la estimulación de la ovulación es fundamental.

El objetivo de una adecuada estimulación ovárica consiste en:

1. Obtener una respuesta suprafisiológica, aumentando así el número de ovocitos aspirados y como consecuencia, el número de embriones disponibles a seleccionar para la transferencia, favoreciendo en definitiva, las tasas de embarazo.
2. Evitar picos espontáneos y prematuros de lutropina u hormona folículoestimulante(LH)
3. Inducir la maduración folicular

#### **FUNCIONAMIENTO DEL EJE GONADAL FEMENINO**

Para que se produzca la puesta en marcha del eje gonadal es necesario un proceso de decodificación entre los sistemas nervioso y hormonal. Ello tiene lugar mediante las células neuroendocrinas y las neuronas productoras de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) situadas en el núcleo arcuato hipotalámico. Esta GnRH hipotalámica estimula en la hipófisis la producción de las gonadotropinas (LH y FSH). La liberación se produce de manera pulsátil, de tal forma que los pulsos lentos sobreestiman la hormona foliculoestimulante (FSH) y los rápidos sobreestiman la LH.

La liberación de **FSH** tiene dos fases:

- Una primera meseta, se libera en la primera mitad de la fase proliferativa, y tiene como misión el **crecimiento de la cohorte folicular** y la **selección del folículo dominante**.
- La segunda fase o segundo pico sucede justo antes de la ovulación. Sus acciones son las siguientes:
  - Estimula el crecimiento de la capa granulosa en el folículo que ha seleccionado
  - Induce la actividad aromatasa en la granulosa, que convierte los andrógenos en estradiol (la FSH estimula la producción de estrógenos en el folículo ovárico).
  - Aumenta los receptores de FSH en la granulosa. La FSH es inhibida por la inhibina folicular y los estrógenos. Es decir, los estrógenos producidos gracias a la FSH inhiben la propia FSH mediante un feedback negativo.

La liberación de la **LH** tiene un solo pico, el pico ovulatorio, consecuencia del "efecto gatillo" de los estrógenos. Así pues, la ovulación es el resultado directo de este pico de LH. Sus acciones son: estimular el crecimiento de la teca, que produce andrógenos y favorecer la luteinización del folículo tras la ovulación.

### **Integración del ciclo:**

El primer día del sangrado menstrual es el día de comienzo del ciclo. En esos momentos, la secreción pulsátil de GnRH en el hipotálamo estimula en la hipófisis la producción de FSH, que actúa en el ovario estimulando el crecimiento de un grupo de folículos. La capa granulosa de estos folículos va a transformar los andrógenos en estradiol por medio de la aromatasa. Este estradiol llega al útero y ocasiona el crecimiento del endometrio. Además, el estradiol, junto a la inhibina, provocará un descenso de FSH. Esta disminución de FSH va a ocasionar la selección de un protagonista entre el grupo de folículos que estaban creciendo: es el folículo dominante, y el resto se atresia. Este folículo fue seleccionado porque presentaba mayor cantidad de aromatización y de receptores para FSH.

Una vez elegido, comienza a producir estrógenos y es capaz de elevar, él solo, los niveles sistémicos de estrógenos. Esta elevación estrogénica va a producir un pico de FSH y, poco después, un pico de LH; y este pico de LH da lugar a la ovulación el día 14 del ciclo. A partir de la ovulación, el folículo sufre una transformación gracias a la LH y se convierte

en cuerpo lúteo, cuya misión es establecer las condiciones que favorezcan la gestación, para ello, produce progesterona. Parte de esta progesterona generada por el cuerpo lúteo se transforma en andrógenos y en estrógenos, lo que motiva el pico de estrógenos y de progesterona en la mitad de la fase secretora del ciclo. Si no tiene lugar la fecundación, se produce la luteólisis y la menstruación, pero antes de que finalice la fase secretora, ya comienza a aumentar la FSH, que estimulará el crecimiento de un nuevo grupo de folículos en el siguiente ciclo.

## FÁRMACOS HABITUALES EN LA ESTIMULACIÓN OVÁRICA

### 1. ESTIMULACIÓN OVÁRICA PARA DESARROLLO MONOFOLICULAR (INDUCCIÓN DE LA OVULACIÓN)

Existen varios fármacos descritos en la literatura para la estimulación ovárica entre los que destacan las gonadotropinas y los fármacos antiestrógenos. En general el citrato de clomifeno (CC) es de elección en mujeres jóvenes con síndrome de ovario poliquístico (SOP), siendo las gonadotropinas el fármaco utilizado mayoritariamente en mujeres normoovuladoras.

#### ► CITRATO DE CLOMIFENO (OMIFIN®)

La **disfunción ovulatoria** es una de las causas más comunes de fallo reproductivo en parejas sub-fértiles y estériles. En ausencia de otros factores significativos de infertilidad, inducir exitosamente la ovulación puede restaurar la fertilidad. El citrato de clomifeno ha sido el tratamiento más clásico para las mujeres infértiles con problemas de anovulación; aunque sus indicaciones han disminuido tras la incorporación de las gonadotropinas.

El CC se une a los receptores de estrógenos provocando su depleción, esto desencadena un “feedback” negativo en el hipotálamo que provoca una mayor liberación de GnRH y por lo tanto de gonadotropinas. En mujeres con ciclos ovulatorios, el tratamiento con CC aumenta la frecuencia de liberación de la GnRH aunque no está recomendado actualmente en las guías.

El tratamiento con CC induce la ovulación en aproximadamente el 80% de los casos seleccionados, con una **tasa de fecundación de alrededor del 40%**. La tasa de embarazo acumulada en parejas sin ningún otro factor de esterilidad aumenta con los

tratamientos sucesivos de CC, acercándose la tasa de embarazo a los datos derivados de la población normal.

Habitualmente se administran **50mg/día vía oral** de CC, del **5º al 9º día de ciclo**, aumentando en 50 mg con los sucesivos ciclos de inducción de la ovulación hasta un **máximo de 6 ciclos**. No precisa controles ecográficos salvo en el primer ciclo en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP) por el riesgo de gestación múltiple. Como ventajas destaca la comodidad en la toma **vía oral** y el **bajo coste**

Dentro de los inconvenientes, debido a su efecto antiestrogénico a nivel periférico **reduce la cantidad y calidad del moco cervical** y además provoca **disminución del grosor endometrial**

#### ► GONADOTROPINAS

La elección de la gonadotropina dependerá de las características de la paciente, siendo fundamental la edad. Las mayoría de las mujeres podrán beneficiarse del uso de FSH, mientras que en mujeres > 35 años podría ser apropiado añadir gonadotropinas con efecto LH. El tratamiento se inicia habitualmente el **3º día del ciclo** con **dosis medias de 75 UI/día**. Durante el ciclo, la dosis se ajusta según la respuesta folicular evaluada ecográficamente.

#### Tipos de gonadotropinas:

a) **FSH (hormona folículo-estimulante)**: existen dos tipos principalmente en función de su origen: FSH urinaria (uFSH) y FSH recombinante (rFSH).

Las diferencias entre estos preparados radican en la pureza de la hormona, siendo su mecanismo de acción, dosis, indicaciones y efectos secundarios similares.

b) **LH (hormona luteinizante)**: se han publicado estudios que indican que una supresión excesiva de las concentraciones de LH al final de la fase folicular puede ser perjudicial para los resultados de los ciclos de FIV. Bajo estas circunstancias, el uso de preparados urinarios con FSH y LH y/o la introducción de LH/hCG recombinante junto a la estimulación con FSH puede ser útil. Este producto refuerza el desarrollo folicular cuando se aplica en combinación con FSH en pacientes con hipogonadismo hipogonadotropo, también se ha demostrado evidencia en pacientes baja

respondedoras y cuando no se objetiva respuesta en un ciclo tras el primer control ecográfico.

c) **hMG (gonadotropina menopáusica humana)**: se obtiene por purificación de la orina de mujeres post-menopáusicas. El preparado estándar contiene efecto FSH y LH en proporción 1:1. El componente FSH recluta folículos ováricos y estimula el crecimiento de los mismos, mientras que el componente LH facilita la maduración, aunque no es suficiente para desencadenar la ovulación.

d) **Corifolitropina alfa (Elonva®)**: la primera molécula híbrida con una *actividad FSH continuada*. Se trata de una proteína recombinante compuesta por FSH y una subunidad  $\beta$  de la hCG. Al igual que la FSH recombinante, interactúa únicamente con el receptor de FSH y carece de actividad LH; sin embargo, tiene una vida media más prolongada y necesita un mayor intervalo de tiempo para alcanzar niveles máximos en suero. La corifolitropina alfa actúa como una FSH de efecto sostenido, posee la capacidad de iniciar y mantener el crecimiento folicular múltiple durante una semana completa con una única inyección. Sólo se emplea para **desarrollo multifolicular**.

- La **dosis** recomendada depende del **peso** y la **edad**:

- Peso < 60kg y < 37 años: dosis única de 100  $\mu$ g
- Peso > 60 kg ó > 50kg y > 36 años: dosis única de 150  $\mu$ g

\*Elonva® equivale a 200UI de rFSH/día. Tras la inyección de corifolitropina alfa el día 2º-3º de ciclo menstrual, el tratamiento puede continuarse con dosis diarias de gonadotropinas a partir del día 8º si fuera necesario. En cuanto a las características de la estimulación, parámetros embriológicos y resultados clínicos, los datos son comparables a los obtenidos con protocolos de administración diaria.

INDICACIONES	VENTAJAS	INCONVENIENTES
Desarrollo multifolicular	Menos pinchazos y menor estrés	- Contraindicado en caso de: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hª de SHO</li> <li>- Ciclo previo &gt; 30 folículos</li> <li>- RFA &gt; 20</li> </ul>
Pacientes que toleran mal la administración de medicación sc o presentan dificultad para preparar la medicación		

GONADOTROPINAS					
Nombre comercial	Molécula	Acción	Presentación y dosis	Nº de viales	Administración
Fostipur®	Urofolitropina	FSH	75,150,225 y 300 UI (polvo y disolvente)	1 y 10	Subcutánea
Gonal®	Folitropina alfa	FSH	Viales de 75,1050 UI Plumas precargadas de 300, 450 y 900 UI	1y10	Subcutánea
Puregon®	Folitropina beta	FSH	Viales de 100 y 200 Plumas precargadas de 300, 600 y 900 UI	1,5 y 10	Subcutánea o intramuscular
Bemfola®	Folitropina alfa	FSH	Plumas precargadas monodosis de 75,150,225, 300 y 450 UI	1,5 y 10	Subcutánea
Elonva®	Corifolitropina alfa	FSH	Jeringa preparada de 100 y 150µg	1 semanal	Subcutánea
Menopur®	Menotropina	FSH + LH (1:1)	Viales de 75,600 y 1200 UI (polvo y disolvente)	5 y 10	Subcutánea o intramuscular
Meriofert®	Menotropina	FSH + LH (1:1)	Kits de 75 y 150 UI (Polvo y disolvente)	1 y 10	Subcutánea o intramuscular
Pergoveris®	Folitropina + lutropina alfa	FSH + LH	Viales de 150/75 UI (Polvo y disolvente)	1,3 y 10	Subcutánea
Luveris®	Lutropina	rLH	Viales de 75UI	1	Subcutánea

► FÁRMACOS DESENCADENANTES DE LA OVULACIÓN:

Nombre comercial	Molécula	Dosis	Vía administración
Ovitrelle®	hCG recombinante	1 pluma precargada de 250 µg /0,5 ml (6500UI)	Subcutánea
Procrin®	Leuprorelina	0,2mL (1mg)	Subcutánea
Gonapeptyl®	Triptorelina	0,2mL	Subcutánea

**a) Ovitrelle®**

El principio activo de ovitrelle es la coriogonadotropina alfa, también se denomina **hCG** recombinante (gonadotropina coriónica humana). El calificativo “recombinante” indica que no está purificada a partir de sustancias humanas, sino que se fabrica en el laboratorio gracias a técnicas de ingeniería genética. Por tanto, su origen es artificial.

Su estructura química es similar a la LH que es responsable de la ovulación de manera natural, así que podemos conseguir el mismo efecto con la hCG, en el momento deseado.

Este fármaco se inyecta unas **36 horas antes** de la **inseminación artificial o** antes de la **punción ovárica**, en el caso de la FIV .

La principal ventaja de la utilización de hCG es que permite saber con exactitud el momento de la ovulación. El principal inconveniente es el riesgo de padecer el **síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)**.

### **b) Análogos de la GnRH**

En los protocolos de estimulación con antagonistas podremos desencadenar la ovulación administrando un fármaco agonista de la GnRH gracias a su efecto “flare up”. Los más empleados con este fin son la **leuprorelina (Procrin®)** y **triptorelina (Decapeptyl®)** en dosis de 0,2ml/día.

## 2. HIPERESTIMULACIÓN OVÁRICA CONTROLADA PARA DESARROLLO MULTIFOLICULAR

Las gonadotropinas son el tratamiento de **elección** en los tratamientos de estimulación ovárica para realización de **FIV/ICSI**.

En general existen varias pautas básicas de tratamiento, según las dosis utilizadas distinguimos:

- a) Pauta inicial fija: se emplean **dosis fijas** de gonadotropinas y, tras el primer control ecográfico y/o hormonal, pueden modificarse en función de la respuesta de la paciente.
- b) Pauta ascendente: se caracteriza por dosis iniciales bajas de FSH que van aumentando gradualmente en caso de no obtener una respuesta ovárica.
- c) Pauta descendente. Inicio con **dosis de reclutamiento** (200-300UI/día), que se mantienen 2-3 días y que se reduce en los días posteriores.

### ► **Protocolos de estimulación ovárica para evitar la ovulación espontánea prematura:**

Para obtener un buen número de ovocitos durante el ciclo de FIV, el clínico debe recuperar los ovocitos antes de que la ovulación ocurra. En los comienzos de los tratamientos de reproducción, la ovulación prematura afectaba al 50% de los casos,

haciendo muy difícil aspiración ovocitaria; sin embargo, las intervenciones farmacológicas que bloquean el pico de LH facilitan el control del ciclo, disminuyen las tasas de cancelación y aumentan los porcentajes de éxito.

Los agonistas y antagonistas de la GnRH son modificaciones del decapeptido original; su principal indicación es evitar el pico prematuro de LH y la posterior luteinización del folículo que ocurre normalmente durante la estimulación con gonadotropinas. Aunque inicialmente sólo se contaba con los agonistas de la GnRH, la introducción de los antagonistas ha ampliado la oferta terapéutica, quedando aún por definir los casos en los que debe aplicarse cada uno de ellos.

#### A. PROTOCOLO CON AGONISTAS DE LA GnRH

Los agonistas de la GnRH se administran de forma continua produciendo una supresión hipofisaria que provoca la caída en la secreción de la FSH y LH, **evitando** así los **picos prematuros de LH** en los ciclos de estimulación ovárica.

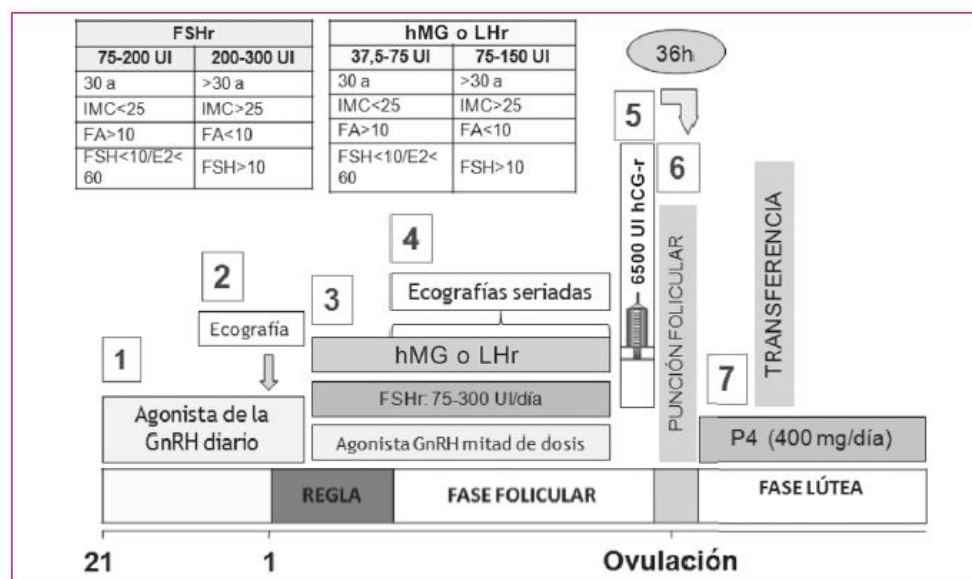
AGONISTAS DE LA GnRH			
Molécula	Nombre comercial	Dosis	Vía administración
Acetato de Leuprorelina	<b>Procrin®</b>	0,1mg/día (vial 2,8mL multidosis)	Subcutánea o intramuscular
Triptorelina	<b>Decapeptyl®/ Gonapeptyl®</b>	0,1mg/día o 3,75mg/mes o 11,25mg/3 meses	Subcutánea o intramuscular
Nafarelina	<b>Synarel®</b>	1-0-2 y 1-0-1	Spray nasal

Podemos emplearlos en función a distintos protocolos:

a) Protocolo largo: el objetivo es conseguir una inhibición hipofisaria con el fin de evitar el reclutamiento precoz de los folículos antrales.

1. Se inicia el agonista desde el **día 21-22 del ciclo anterior** (mitad de la fase lútea) o antes si el ciclo menstrual de la paciente es inferior a 28 días. Si los ciclos no son regulares y se programa con anticonceptivos orales (ACO), el agonista se inicia con la pastilla 14-16. Generalmente se necesitan entre **2-3 semanas** para lograr la **desensibilización hipofisaria** y la supresión de la secreción de gonadotropinas.

2. **Ecografía** durante o después de la menstruación para comprobar el reposo ovárico y si hay dudas realizar determinación de estradiol sérico (< 60pg/mL)
3. A partir de entonces se inicia la estimulación con la administración de **gonadotropinas**
4. Tras 4-6 días de estimulación se comienza la **monitorización** de la respuesta ovárica mediante determinaciones hormonales y ecografía transvaginal, con una periodicidad de **2-3** días.
5. Cuando los **folículos** alcanzan un diámetro medio de **18mm** se desencadena la ovulación con **hCG**. Es recomendable determinar los niveles de estradiol y progesterona antes de desencadenar la ovulación para valorar el riesgo de hiperestimulación y los resultados de implantación
6. La **punción** se programa aproximadamente **36 horas tras la hCG**
7. Se recomienda dar soporte de la **fase lútea** con **progesterona vaginal** (200mg/12h)



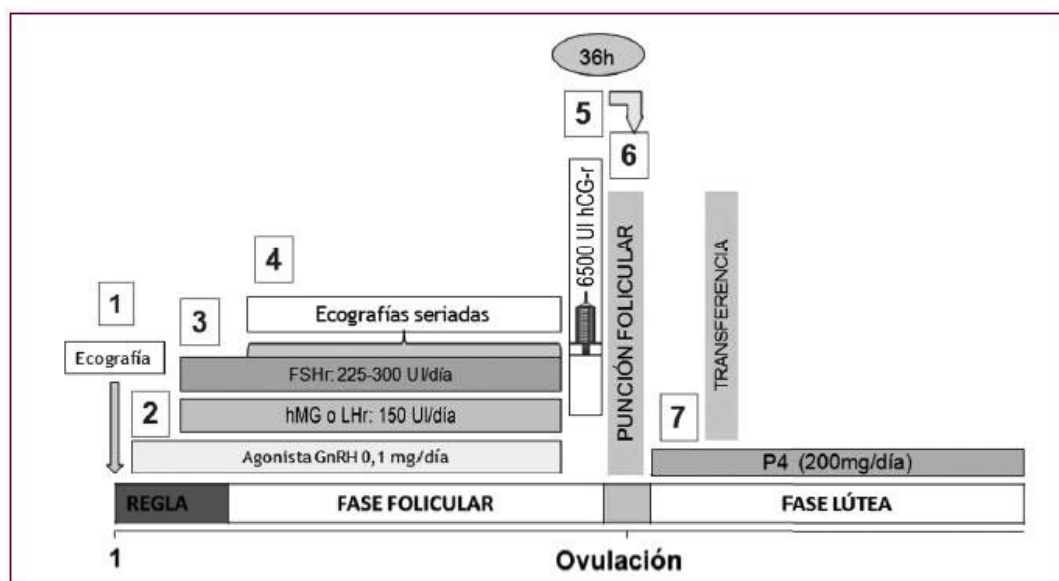
a: años; E<sub>2</sub>: estradiol; FA: folículos antrales; FSH: hormona foliculoestimulante; FSHr: folitropina recombinante; GnRH: hormona liberadora de gonadotropinas; HCG-r: gonadotropina coriónica humana recombinante; hMG: menotropina; IMC: índice de masa corporal; LHr: luteotropina; P<sub>4</sub>: progesterona.

Este protocolo se caracteriza por producir una inhibición profunda de la liberación endógena de gonadotropinas durante la fase folicular precoz, lo que permite un **crecimiento folicular coordinado y homogéneo** y una **maduración folicular**

**simultánea** en respuesta a la administración de gonadotropinas exógenas. Este hecho se relaciona con un incremento en el número de folículos maduros y ovocitos recuperados, pero también en la duración del tratamiento y el consumo de gonadotropinas. Una de las ventajas de este protocolo es que permite cierta **flexibilidad** en cuanto a programación se refiere, ya que la estimulación puede iniciarse de forma arbitraria una vez que se ha conseguido la desensibilización hipofisaria.

b) *Protocolo corto*: evita la supresión ovárica excesiva y aprovecha el efecto “flare up” producido por los agonistas.

1. Ecografía con la menstruación para comprobar el reposo ovárico y si hay dudas realizar determinación de estradiol sérico (< 60pg/mL)
2. Se suele iniciar la administración del **agonista del 1º-3º día del ciclo** a 0,1mg/día
3. Las **gonadotropinas** pueden iniciarse simultáneamente, o tras uno o dos días de administración de agonista, en **dosis** habitualmente **altas**. A partir del inicio de las gonadotropinas puede reducirse la administración del agonista a mitad de dosis.



4. Controles ecográficos y determinación de estradiol cada 2-3 días
5. Continuar igual que en el protocolo largo

Este protocolo resulta atractivo en pacientes con presumible baja respuesta (edad >39 años, FSH basal elevada, bajo RFA), aunque sus ventajas no se han demostrado claramente. Posiblemente, la potenciación de la liberación endógena de gonadotropinas se asocie a un aumento del tono androgénico y a un rescate de cuerpo lúteo, afectando negativamente a la calidad ovocitaria y a las tasas de gestación.

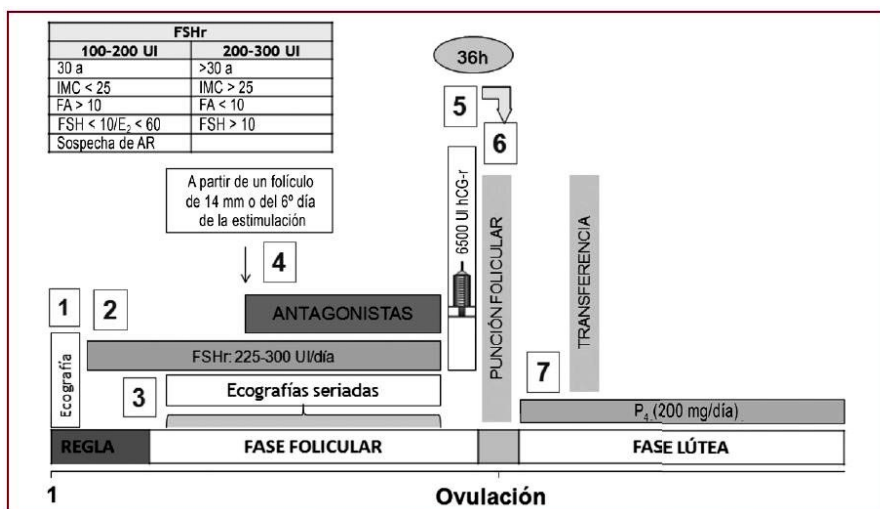
B. PROTOCOLO CON ANTAGONISTAS DE LA GnRH

FÁRMACOS ANTAGONISTAS					
Tipo	Molécula	Nombre comercial	Momento de la administración	Dosis	Vía administración
Antagonista	Cetrorelix	<b>Cetrotide®</b>	5-6º día de ciclo o folículo ≥14mm	0,25mg/día o 3mg dosis única	Subcutánea
Antagonista	Ganirelix	<b>Orgalutran®</b>		0,25mg/día	Subcutánea

El antagonista de la GnRH produce una **supresión hipofisaria profunda e inmediata**, evitando el pico prematuro de LH.

El esquema general de tratamiento con antagonistas de la GnRH **empieza la estimulación con gonadotropinas** y a partir del **5º-8ª día** del ciclo comienza la **monitorización** de la respuesta ovárica mediante determinaciones hormonales y controles ecográficos cada 2-3 días, y se ajusta la dosis de gonadotropinas en consecuencia. En función de cuándo se introduce el antagonista y de la duración de éste, se diferencian distintos tipos de protocolos.

- a) **Protocolo fijo**: se administran **0.25 mg diarios** de antagonista a partir del **6º día de estimulación** hasta el día de la inducción de la ovulación.
- b) **Protocolo flexible**: se administran **0.25 mg diarios** de antagonista a partir de la detección ecográfica de al menos **un folículo ≥14 mm** hasta el día de la inducción de la ovulación.



a: años; AR: alta respuesta; E<sub>2</sub>: estradiol; FA: folículos antrales; FSH: hormona folículoestimulante; FSRr: folitropina recombinante; hCG-r: gonadotropina coriónica humana recombinante; IMC: índice de masa corporal; P<sub>4</sub>: progesterona.

Los ciclos de antagonistas pueden presentar una **asincronía** en el **crecimiento folicular** debido a las fluctuaciones y elevaciones de los niveles de FSH en el periodo de transición lúteo-folicular. La asincronía de la cohorte folicular se traduce en una cantidad significativamente menor de ovocitos recuperados. **Este inconveniente puede solventarse con la administración previa de estrógenos o ACO**, lo que permite programar los ciclos facilitando la organización de las unidades de reproducción.

Una de las ventajas de los ciclos con antagonistas es la **posibilidad de inducir la ovulación con agonistas** en lugar de con hCG, en casos donde existe un elevado riesgo de SHO. Los agonistas son capaces de estimular la liberación de LH a la vez que minimizan y/o eliminan el riesgo de SHO precoz. Esta estrategia de tratamiento adquiere más relevancia después de que algunos autores demostraran que un tratamiento adecuado de fase lútea y empleando agonistas para inducir la ovulación, la tasa de embarazo es muy parecida a las obtenidas con hCG.

**\* PROTOCOLO LARGO CON AGONISTAS VERSUS PROTOCOLO CORTO CON ANTAGONISTAS**

	AGONISTAS	ANTAGONISTAS
Duración del tratamiento	Más largo	Más corto
Cantidad total de gonadotropinas	Mayor	Menor
SHO	Mayor	Menor
Síntomas de deprivación hormonal	Sí (sofocos, cefaleas, sangrado)	No
Formación de quistes	Sí	No
Flexibilidad programación	Mayor	Menor
Patrón de desarrollo folicular	Sincrónico	Asincrónico
Concentración de estradiol	Ascenso progresivo	Desaceleración/Ralentización
Tasas de implantación y gestación	Menores con los antagonistas pero sin significación estadística	

---

## CLASIFICACIÓN DE LAS PACIENTES EN FUNCIÓN DE SU RESPUESTA ESPERADA

### 1. NORMORRESPONDEDORA:

La paciente normorrespondedora representa una entidad ubicada entre dos situaciones anómalas (la teóricamente baja y la paciente con tendencia a la hiperrespuesta). Es evidente, y la práctica diaria lo ratifica, que el **número ideal de ovocitos** recuperados en una paciente sometida a una **FIV** se situaría entre **10 y 15**. Los valores de **AMH** considerados normales por la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) se sitúan entre **1 y 3,5ng/mL**.

A día de hoy no se ha podido demostrar una superioridad clara de un protocolo sobre otro en cuanto a incremento en la tasa de gestación evolutiva. Por tanto, sobre la base de la experiencia clínica individual y las circunstancias de cada paciente, habrá que elegir un tratamiento u otro, y cualquiera de los dos será igualmente aceptable. No debe olvidarse el clásico ciclo largo agonista, porque todavía algunos estudios comparativos encuentran incluso mejores resultados.

### 2. BAJA RESPONDEDORA

El consenso de la ESHRE define la **baja respuesta** (Ferratti et al., 2011), precisándose dos de los tres criterios siguientes:

1. **Edad materna avanzada** (>40 años) u otro **factor de riesgo** para baja respuesta (endometriosis, ovario unilateral...)
2. Baja respuesta en un ciclo anterior (**≤ 3 ovocitos con protocolo de estimulación convencional**)
3. **Test de reserva ovárica anormal**: por ejemplo, recuento de folículos antrales (RFA) de 5-7 u hormona antimülleriana (AMH) de 0,5-1,1 ng/mL

Pueden contemplarse varias pautas de estimulación en este tipo de pacientes:

- a) Protocolo con agonistas: ciclo largo o corto
- b) Protocolo con antagonista
- c) Ciclo natural o minimal stimulation (CC + gonadotrofinas sin antagonista)

Lo cierto es que no se han podido demostrar diferencias significativas de un protocolo sobre otro en cuanto a resultados gestacionales, y no existe ningún tratamiento ideal y realmente eficiente en la baja respuesta. En cada caso, tendremos siempre que individualizar y seleccionar el protocolo que nos parezca más adecuado.

### 3. ALTA RESPONDEDORA

Hablaremos de que podemos estar ante una paciente con alta respuesta cuanto encontremos: **RFA > 15**, una **AMH > 3,5ng/mL**, cuando hay **más de 20 folículos >14mm** al final de la estimulación o niveles de **estradiol > 3000pg/mL**.

Cuando no disponíamos de los antagonistas en estas pacientes, durante el ciclo largo con análogos se intentaba minimizar el riesgo de SHO utilizando dosis bajas de gonadotropinas o aplazándolas (coasting) en espera de una bajada de estrógenos, disminuyendo las unidades de hCG utilizadas o suspendiendo el ciclo.

No existen diferencias en cuanto a las tasas de embarazo en función del tipo de protocolo que usemos, pero el uso de antagonistas hace menos probable el SHO

### **ESTIMACIÓN DE DOSIS DE GONADOTROPINAS A EMPLEAR EN LA PARA EL DESARROLLO MULTIFOLICULAR**

Es universalmente reconocido que la elección de diferentes dosis de gonadotropinas de forma individualizada en función al tipo de paciente es la decisión clínica más importante en la planificación de los ciclos de FIV-ICSI (Fauser et al., 2008; La Marca y Sunkara, 2014; Moolenaar et al., 2011). Sin embargo, aunque la FSH exógena se ha utilizado durante décadas y se han realizado millones de ciclos en todo el mundo, los criterios para seleccionar la dosis inicial adecuada de FSH en la práctica clínica diaria aún no se han identificado claramente (Fauser et al., 2008). Los médicos generalmente eligen la dosis inicial de FSH de acuerdo a la historia clínica, uno de los datos más relevantes de la misma es la respuesta ovárica a la estimulación en ciclos previos. Si no se han realizado ciclos previos, la elección se basará en criterios tales como la edad de las mujeres y los marcadores de la reserva ovárica (Fleming et al., 2013; Howles et al., 2006).

Los marcadores de reserva ovárica utilizados actualmente incluyen:

- **Edad:** es el parámetro más determinante de la posibilidad de embarazo en las mujeres sometidas a TRA. Recientemente, en una revisión sistemática y metaanálisis de Van

---

Loendersloot et al. (2010), se indica que las mujeres con edad inferior a los 35 años tienen mayor posibilidad de embarazo.

- **Índice de masa corporal (IMC):** Las mujeres obesas, requieren altas dosis de gonadotropinas debido a la presencia de una resistencia a la acción de las mismas, que conduce a una peor respuesta ovárica. Las dosis de gonadotropinas necesitan ser incrementadas a medida que aumenta el IMC.
- **FSH sérica:** puede sufrir variaciones por lo que es menos precisa
- El **RFA** y la **AMH** tienen el **mejor rendimiento** para predecir la **respuesta ovárica** a la FSH exógena (Broer et al. 2011, 2013a, 2014; Fleming et al., 2015; Iliodromiti y Nelson, 2015; La Marca et al., 2010; Lan et al., 2013; Nelson et al., 2007). En particular, la AMH y el RFA son actualmente considerados dos marcadores con un rendimiento similar (Broer et al, 2013b), pese a que la evidencia reciente parece sugerir alguna superioridad de la AMH sobre el RFA, esto se debe a la menor variabilidad de AMH en comparación con el RFA (Anderson et al., 2015). Es importante conocer que en pacientes fumadoras la AMH no es valorarle puesto que el hábito tabáquico se asocia a concentraciones disminuidas de AMH.

Recientemente, se ha propuesto un nomograma fácil de usar para calcular la dosis de inicio de FSH más apropiada en ciclos de FIV cuando se usa el protocolo de agonista de GnRH largo (La Marca et al., 2012). El nomograma se basa en la edad de la paciente, los niveles de FSH en el día 3 del ciclo y la concentración de AMH. En este modelo, la AMH es el predictor principal, explicando gran parte de la variabilidad del modelo seguida por la FSH sérica y la edad femenina que pueden mejorar solo un poco, aunque de manera significativa, la precisión del modelo (Figura 1).

El nomograma podría ser una herramienta útil y fácilmente disponible para la elección de una dosis inicial individualizada y para optimizar el tratamiento en un porcentaje relevante de pacientes, reduciendo la variabilidad entre operadores derivada de la experiencia clínica personal.

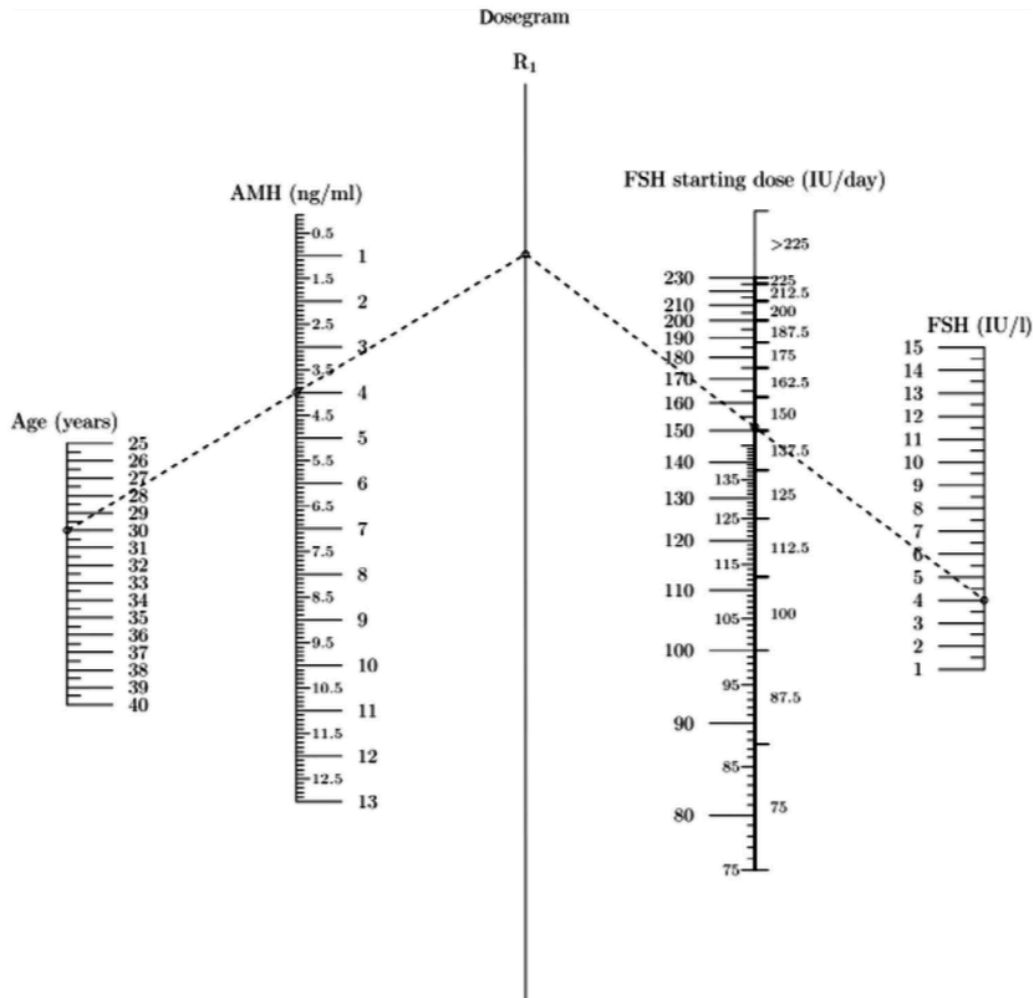


Figura 1: Nomograma para el cálculo de la dosis inicial de FSH en función de la edad, FSH sérica en día 3 y AMH. *En el ejemplo, para un paciente de 30 años con concentraciones séricas de AMH y día 3 de FSH de 4 ng / ml y 4 UI / l, respectivamente, la dosis inicial de FSH debe ser de 160 UI por día. (con permiso de La Marca et al., 2012)*

Como pautas generales y teniendo en cuenta que lo ideal es individualizar los tratamientos, diremos que las dosis iniciales estimadas de FSH a emplear en función de la respuesta presumible a la estimulación ovárica para FIV-ICSI son las siguientes:

- Normorrespondedora: 225 UI/ día
- Baja respondedora: 300 UI/ día
- Alta respondedora: 150 UI/ día

No se han demostrado beneficios con dosis de gonadotropinas superiores a 300UI/día

---

**SITUACIONES ESPECIALES:****► ESTIMULACIÓN OVÁRICA EN DONACIÓN DE OVOCITOS**

Con los tratamientos disponibles hoy en día sería inaceptable que una donante de ovocitos corriera un alto riesgo de SHO. Por ello, el **protocolo con antagonista** es el indicado en estas pacientes con el objetivo de inducir la ovulación con un análogo.

Para planificar mejor el ciclo en cuanto a la sincronización con su receptora, lo habitual es añadir un ACO durante el ciclo previo o al menos 11 días, para posteriormente iniciar la estimulación transcurridos 5 días (7 días si usamos Corifolitropina alfa) desde la última dosis de ACO.

**► PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD**

Se incluyen tres tipos de pacientes:

1. Pacientes oncológicas, sobre todo por cáncer de mama y linfomas.
2. Mujeres que congelan ovocitos por un motivo médico no oncológico
3. Mujeres que eligen posponer la maternidad.

En cualquier caso, lo ideal es hacerlo **antes de los 36 años** y vitrificar como mínimo **10 o 15 ovocitos** para después tener una posibilidad de embarazo razonable con ellos.

Se ha de intentar conseguir en número máximo de ovocitos durante un ciclo de estimulación, minimizando todo lo posible el riesgo de SHO. Los protocolos empleados son similares al resto de pacientes excepto en las pacientes con cáncer de mama y receptores de estrógenos positivos.

\* **Estimulación en pacientes con cáncer de mama y receptores de estrógenos positivos:** en estas pacientes interesa que durante la estimulación se tenga el menor nivel estrogénico circulante en sangre. Además, el tiempo apremia, a veces no se puede esperar a la regla porque es necesario no demorar el tratamiento quimioterápico, por lo que hay que plantearse estrategias de estimulación diferentes. Los fármacos más utilizados para disminuir los niveles de estrógenos en este caso son los inhibidores de la aromatasa.

## INHIBIDORES DE LA AROMATASA

Los inhibidores de la aromatasa clínicamente disponibles son de carácter no esteroideo y derivan del triazol: **anastrozol** (Arimidex®) y **letrozol** (Femara®); se administran por **vía oral** y presentan un perfil de tolerancia excelente con pocos y escasos efectos secundarios. El más usado es el letrozol. Un aspecto a destacar es que **no ejerce una acción anti-estrogénica sobre el endometrio**.

Su uso es controvertido debido a algunas publicaciones que encontraron un aumento en la tasa de malformaciones en los niños nacidos tras el uso de estos fármacos. Aunque estos estudios fueron luego desautorizados por su metodología, lo cierto es que son muchos los países donde no hay una cobertura legal en la indicación de estos fármacos en los ciclos de estimulación ovárica. En España no está aprobado en ficha técnica su uso como inductor de la ovulación por lo que se suelen emplear en protocolos de preservación de la fertilidad en mujeres con **cáncer de mama y receptores de estrógenos positivos** dado que en estas pacientes debemos evitar los niveles altos de estrógenos asociados a la estimulación ovárica.

Habitualmente se administran **5mg/día** de letrozol a partir del **2º día del ciclo** y a partir del **4º día** se añaden las gonadotropinas. Cuando en los controles ecográficos se objetiva un **folículo de 14mm** de diámetro medio o el **estradiol** en sangre **>250 pg/mL**, se añade una dosis de antagonista diaria de 0,25mg hasta el fin de la estimulación para evitar el SHO. La **ovulación** se desencadena normalmente con **agonistas** de la GnRH. Tras la punción, se mantiene el letrozol hasta que aparezca que el estradiol sérico sea **<50 pg/mL** para evitar pico de estrógenos tras la supresión.

Protocolos recomendados en función al tipo de paciente y respuesta esperada				
	Antagonista	Antagonista + inducción con análogo	Agonista largo	Agonista corto
Alta respuesta		✓		
Normorrespuesta	✓		✓	
Baja respuesta	✓		✓	✓
Donación de óvulos		✓		
Preservación de la fertilidad		✓		

---

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Espinós JJ. Manual práctico de estimulación ovárica. Barcelona: Glosa; 2016
2. Remohí, Hidalgo, Giles et al. Infertilidad y reproducción asistida: algoritmos para la toma de decisiones. Madrid: Panamericana; 2017
3. Sánchez M, Pantoja G, Sánchez F. Desencadenantes de la maduración ovocitaria en ciclos de fecundación *in vitro*. Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología 2017; 43(2)
4. Bruna I, Buenaventura C. Lo esencial en medicina reproductiva. Barcelona: Mayo; 2013
5. Sociedad Española de Fertilidad. Manual de buena práctica clínica en reproducción asistida. Madrid. 2016
6. Requena A. La estimulación ovárica en reproducción asistida. Master en reproducción humana IVI. 2012
7. Anckaert E, Smitz J, Schiettecatte J, Klein BM, ArceJC. The value of anti-Mullerian hormone measurement in the long GnRH agonist protocol: association with ovarian response and gonadotrophin-dose adjustments. Human Reproduction 2012;27 1829-39.
8. Andersen AN, Devroey P, Arce JC. Clinical outcome following stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in patients undergoing IVF: a randomized assessor-blind controlled trial. Human Reproduction 2006; 21, 3217–27.
9. Anderson RA, Anckaert E, Bosch E, Dewailly D, Dunlop CE, Fehr D et al. Prospective study into the value of the automated Elecsys antimüllerian hormone assay for the assessment of the ovarian growing follicle pool. Fertility and Sterility 2015; 103 1074–80.
10. Arce JC, Andersen AN, Fernández-Sánchez M, Visnova H, Bosch E, García-Velasco MD, et al. Ovarian response to recombinant human follicle-stimulating hormone: a randomized, antimüllerian hormone-stratified, dose-response trial in women undergoing in vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection. Fertility and Sterility 2014; 102(5), 1633–40
11. Nelson SM, Yates RW, Lyall H, Jamieson M, Traynor I, Gaudoin M, et al. Anti-Müllerian hormone-based approach to controlled ovarian stimulation for assisted conception. Human Reproduction 2009; 24, 867–75.
12. La Marca A, Argento C, Sighinolfi G, Grisendi V, Carbone M, D'Ippolito G, et al. Possibilities and limits of ovarian reserve testing in ART. Current Pharmaceutical Biotechnology 2012; 13, 398–408.
13. La Marca A, Grisendi V, Giulini S, Argento C, Tirelli A, Dondi G, et al. Individualization of the FSH starting dose in IVF/ICSI cycles using the antral follicle count. Journal of Ovarian Research 2013; 6:11.
14. Allegra A, Marino A, Volpes A, Coffaro F, Scaglione P, Gullo S, La Marca, A. A randomized controlled trial investigating the use of a predictive nomogram for the selection of the FSH starting dose in IVF/ICSI cycles. Reproductive and Biomedicine Online 2017; 34(4):429-38.