



ESTIMULACIÓN OVÁRICA CONTROLADA PARA TÉCNICAS DE FECUNDACIÓN IN VITRO (FIV).

María Lorén Vargas

24 de Mayo de 2023.

INTRODUCCIÓN.

Las técnicas de reproducción asistida (TRA) se incorporaron hacia finales de la década de los 70 y desde entonces son ampliamente utilizadas¹.

Dentro de la reproducción asistida podemos realizar diferentes técnicas como: Inseminación artificial (IA) y Fecundación in vitro (FIV)/ ICSI. A lo largo de esta clase de residentes, nos centraremos en la estimulación ovárica controlada para la FIV/ICSI.

El objetivo de una adecuada estimulación ovárica consiste en¹:

1. Obtener una respuesta suprafisiológica, aumentando así el número de ovocitos aspirados, es decir, conseguir un desarrollo multifolicular.
2. Como consecuencia de lo anterior, aumentar así, el número de embriones disponibles a seleccionar para la transferencia, favoreciendo en definitiva, las tasas de embarazo y recién nacido.

La estimulación de la ovulación es uno de los pasos más importantes que llevamos a cabo en reproducción, por lo que debe ser un paso muy preciso, lo que recibe el nombre de estimulación ovárica controlada (EOC).

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 técnica que vamos a llevar a cabo para conseguir gestación. Para prevenirla ovulación espontánea de los folículos reclutados, es necesario bloquear el eje hipotálamo hipofisario. Finalmente, cuando los folículos alcanzan un diámetro medio adecuado desencadenaremos la maduración final del ovocito aproximadamente 36 horas antes de la punción folicular. Tras la punción ovárica y la aspiración de los ovocitos, se lleva a cabo en el laboratorio la FIV. Si tras la técnica, se consiguen embriones y además se reúnen una serie de condiciones necesarias para transferirlos en ese mismo ciclo (endometrio adecuado, niveles hormonales adecuados, deseo de la paciente...) se llevará a cabo la transferencia embrionaria (TE) en fresco. Si por el contrario, o no se consiguen embriones, o no se reúnen las características necesarias en ese ciclo para una transferencia en ese momento, se vitrifican los embriones para una transferencia de los mismos en diferido.

La EOC presenta mejores tasas de embarazo que el ciclo natural, pero por otro lado, también supuso la aparición de complicaciones en el uso de las TRA: síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), trombosis, hemoperitoneo... Esto hace necesario, encontrar un equilibrio entre el mejor resultado de la EOC con el menor riesgo de complicaciones para la paciente. Se hace por tanto obligatorio, individualizar cada paso en función de las características de la paciente (edad, reserva folicular, peso, ciclos previos...) y el tipo de tratamiento a desarrollar².

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 secreción se produce de manera pulsátil, de tal forma que los pulsos lentos estimulan la secreción la hormona foliculoestimulante (FSH) y los rápidos estimulan la de LH¹.

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

1. Una primera meseta, la cual se produce en la primera mitad de la fase proliferativa, y tiene como misión:
 - a. El crecimiento de la cohorte folicular.
 - b. La selección del folículo dominante.
2. La segunda fase o segundo pico, el cual sucede justo antes de la ovulación. Sus acciones son las siguientes:
 - a. Estimula el crecimiento de la capa granulosa en el folículo dominante que ha seleccionado.
 - b. Inducir la actividad aromatasa en la capa de la granulosa, que convierte los andrógenos en estradiol (por tanto, la FSH estimula la producción de estrógenos en el folículo ovárico).
 - c. Aumentar los receptores de FSH en dicha capa.
 - d. Finalmente, toda esta FSH es inhibida por la inhibina folicular y los propios estrógenos (feedback negativo).

Por su parte, 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:

1. Estimular el crecimiento de la capa de la teca folicular, que produce andrógenos.
2. Favorecer la luteinización del folículo tras la ovulación.

Integración del ciclo¹.

El primer día del sangrado menstrual es el día de comienzo del ciclo (día 1). 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 LH; y este pico de LH da lugar a la ovulación entorno al 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 CONVENCIONAL.

Estimulación ovárica.

Gonadotropinas².

Para llevar a cabo la EOC los fármacos más utilizados son las gonadotropinas.

Principales tipos de gonadotropinas:

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

B) 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. Aunque existe mucha controversia, se recomienda suplementar con LH o fármacos con acción LH en^{3,4}:

- I. Hipogonadismo hipogonadotropo.
- II. Antecedentes de baja respuesta (< 4 ovocitos en ciclo previo).
- III. Pacientes con supresión hipofisaria profunda.
- IV. Pacientes con respuesta subóptima al 6º-7º día de la estimulación (folículos menores de 10 mm, E2 < 200 pg/ml o grosor endometrial < 6mm).

C) hMG (gonadotropina menopáusica humana): se obtiene por purificación de la orina de mujeres postmenopáusicas. El preparado estándar tiene 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.

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 β 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 menor 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, es decir, en ciclos FIV. 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.

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
Rekovelte*	Folitropina delta (FSH)	Subcutánea
Ovaleap*	Biosimilarr Folitropina alfa (FSH)	Subcutánea
Fostipur*	Urofollitropina (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

Dosis de gonadotropinas.

Es universalmente reconocido que la elección de la dosis de gonadotropinas de forma individualizada en función al tipo de paciente es una de las decisiones clínicas más importantes, sobre todo, en la planificación de los ciclos de FIV. 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. Los médicos generalmente eligen la dosis inicial de FSH de acuerdo con 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 ovárica¹.

Diferentes marcadores de reserva ovárica han sido utilizados para establecer la dosis de inicio de la EOC, siendo actualmente la hormona antimulleriana (AMH) y el recuento de folículos antrales (RFA) los dos más empleados y con la mayor evidencia. Además, el peso de la paciente y el índice de masa corporal (IMC) son marcadores útiles para la selección de la dosis de inicio³.

La AMH es el marcador de reserva ovárica que más se correlaciona con la respuesta ovárica (nivel de evidencia Ia). Es independiente de las gonadotropinas y permanece más consistente entre diferentes ciclos

menstruales, considerándose adecuada reserva ovárica con $> 1,2\text{ng/ml}$ a 3ng/ml (nivel de evidencia Ib). Su valor puede verse afectado en determinadas circunstancias como toma de anticonceptivos, síndrome de ovario poliquístico, tabaco...

El RFA de 2 a 10mm por ecografía se considera normal > 5 . Es, junto con la AMH, el mejor parámetro de reserva ovárica (nivel de evidencia Ia)³.

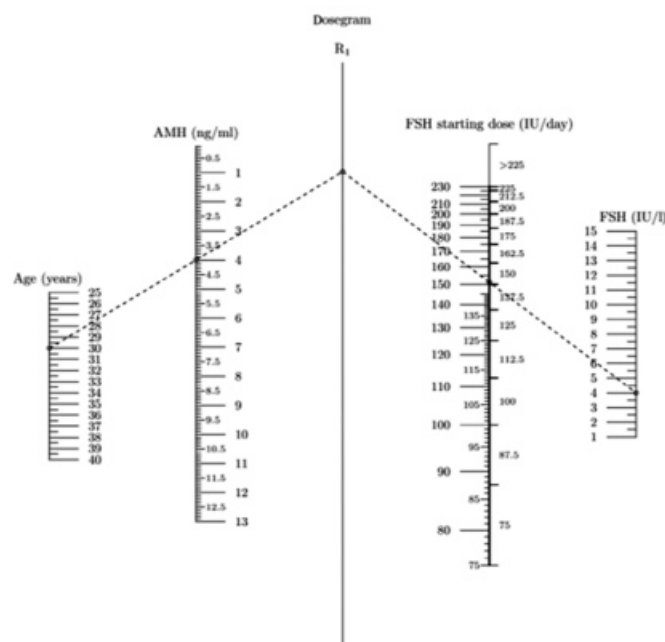
Así, podemos clasificar a las mujeres en²:

- 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 (endometriosis, ovarios poliquísticos o ciclos previos de FIV con < 4 ovocitos).

La última guía de la ESHRE junto con la guía SEF recomiendan:

- Mujer joven **normorrespondedora**, sin factores de riesgo: dosis 150-225UI en protocolo antagonista GnRH. En caso de que existan factores de riesgo, 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.

Recientemente, se han propuesto múltiples nomogramas fáciles de usar para calcular la dosis de inicio de FSH más apropiada (FIV). La Marca et al., en 2012) publicó uno de los primeros de estos nomogramas basado 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. 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 personal¹.



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 SHO².

Desencadenantes de la ovulación (Trigger).

Los principales fármacos desencadenantes de la ovulación son:

A) hCG (hormona coriónica humana), Ovitrelle®¹: 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) Agonistas de la GnRH²: En los ciclos de estimulación con protocolos de antagonistas, 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 que se vitrifican los embriones y se realiza una criotransfer en otro ciclo.

C) 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 el 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 RN².

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

ESTIMULACIÓN OVÁRICA CONTROLADA, PROTOCOLOS.

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 desencadenarla. Podemos emplearlo en varios protocolos:

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

- 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 ovárica². 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 una mayor duración del tratamiento y del 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 hipofisaria¹.

- **Protocolo corto:** el agonista se inicia entre los días 1^o-3^o 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 LH².

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 gestación¹.

- **Protocolo ultra largo:** comienza tres a seis meses antes de iniciar el ciclo de estimulación ovárica. Puede ser útil en mujeres con baja respuesta (endometriosis, adenomiosis, SOPQ...).

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 LH².

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

- **Protocolo fijo:** se comienza con el antagonista el 5^o-6^o día de estimulación. La estimulación ovárica comienza habitualmente el 2^o 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.

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 hCG¹.

Ventajas e inconvenientes de agonistas vs antagonistas.

ANTAGONISTAS	AGONISTAS
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.

SITUACIONES ESPECIALES EN LOS PROTOCOLOS DE ESTIMULACIÓN OVÁRICA.

Frenación hipofisiaria con gestágenos.

Se ha presentado la utilización de un nuevo protocolo para prevenir el pico de LH que induzca la ovulación, distinto al que hemos visto en el que usábamos los análogos de la GnRH. En este caso utilizaríamos gestágenos.

Este enfoque es fácil, barato y amigable para la paciente, y los estudios llevados a cabo no han mostrado diferencias en cuanto a tasa de ovocitos obtenidos ni de RN (La Marca 2019). Sin embargo, la evidencia disponible es limitada, y además implica la vitrificación de todos los embriones ya que nos encontraríamos con un endometrio no receptivo, por lo que nos obliga a una transferencia diferida³.

Inicio de la estimulación ovárica no convencional.

Gracias al gran avance tecnológico que ha permitido en medicina conocer a fondo la fisiología ovárica, así como las nuevas teorías de varias oleadas de reclutamiento múltiple dentro del mismo ciclo, existe la posibilidad de iniciar la estimulación ovárica no sólo en fase folicular como acabamos de ver, sino también en fase lútea o en cualquier momento del ciclo (*Ramdon start*); incluso puede realizarse una doble estimulación en el mismo ciclo (*Duostim*).

En la estimulación en cualquier momento (*Ramdon start*), habitualmente se administran 5 días de antagonista de la GnRH y posteriormente se inician las gonadotropinas. En la estimulación en fase lútea la progesterona endógena es suficiente para bloquear el pico de LH³.

El principal inconveniente de este inicio “no convencional” es la asincronía entre la receptividad endometrial y el desarrollo embrionario, lo que nos obliga siempre en estos casos a criopreservar, es decir, a realizar una transferencia embrionaria diferida.

Este nuevo enfoque para la estimulación ovárica es particularmente útil para las pacientes que quieren preservar su fertilidad por motivos oncológicos en los que el tiempo es un factor limitante, ya que urge iniciar el tratamiento oncológico (quimio o radioterápico). También se ha visto que este tipo de estimulación ovárica podría resultar beneficioso en mujeres con pobre respuesta ovárica ya que nos ofrecería la posibilidad en estas pacientes realizar varias estimulaciones en un mismo ciclo para acumular ovocitos y/o embriones (Sighinolfi 2018).

BIBLIOGRAFÍA

1. Bonilla, L. Clase de Residentes: Guía básica de estimulación ovárica en Reproducción. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Departamento de Reproducción Humana Asistida, 2018.
2. Fernández, M; Martínez, L. Protocolo: Estimulación ovárica en FIV. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Departamento de Reproducción Humana Asistida, 2022.
3. Martínez Navarro L, Romero Guadix, B. Ciclos de FIV-ICSI: Indicaciones, Protocolos de estimulación ovárica. Guías clínicas SEF, 2021.
4. ESHRE Reproductive Endocrinology Guideline Group. Ovarian stimulation for IVF/ICSI. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology, October 2019.