



Individualización de estimulación ovárica controlada en fertilización *in vitro*

Individualization of controlled ovarian stimulation in *in vitro* fertilization

Kenia Lizeth Benítez Castro,* Alberto Kably Ambe†

Resumen

El régimen de estimulación ovárica ideal debe tener tasas de cancelación bajas, minimizar costos, tener riesgos y efectos secundarios bajos y maximizar las tasas de embarazos únicos. Se han descrito numerosos regímenes, que van desde la ausencia de estimulación (ciclos naturales) hasta la estimulación mínima (citrato de clomifeno) o la estimulación leve hasta agresiva (dosis altas de gonadotropinas exógenas). La evidencia apoya un enfoque individualizado para la selección de un esquema de estimulación ovárica, considerando combinaciones de pruebas de reserva ovárica (niveles de hormona foliculoestimulante [FSH], hormona antimülleriana y conteo folicular antral), edad de la paciente, índice de masa corporal (IMC), el tratamiento de reproducción asistida indicado (coito programado, inseminación intrauterina o fertilización *in vitro*) y la respuesta a cualquier estimulación ovárica previa, para adaptar la dosis de gonadotropina exógena.

Palabras clave: Estimulación ovárica, estimulación ovárica en fertilización *in vitro*.

Summary

The ideal ovarian stimulation regimen for IVF should have a low cancellation rate, minimize drug costs, have low risks and side effects, and maximize singleton pregnancy rates. Individualization starts from an assessment before the start of IVF cycle of the ovarian reserve by antral follicle count (AFC), antimüllerian hormone (AMH), FSH, and age of the patient. Once the patient is categorized as a hypo/hyper or normoresponder the dose of gonadotropin is decided. The selection of dose is of paramount importance for optimal outcome of controlled ovarian stimulation (COS). This helps in explaining the prognosis and in appropriate counseling and also ensures a safe controlled ovarian stimulation. In women at high risk for ovarian stimulation, it is important to start with low doses and intensive monitoring. In case there are indications of hyperstimulation, the regime may be altered by decreasing dose or coasting. Many factors are interdependent, and hence, a careful selection of the type of ovarian stimulation will be the key factor in deciding the success of the same.

Keywords: Ovarian stimulation, ovarian stimulation for *in vitro* fertilization.

INTRODUCCIÓN

En los tratamientos de reproducción asistida, la respuesta a la estimulación ovárica controlada es de crucial importancia. Tanto una respuesta demasiado baja como una alta se asocian con mayores tasas de cancelación y menores embarazos. Por otro lado, una respuesta ovárica exagerada puede aumentar el riesgo de desarrollar síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO).¹

El régimen de estimulación ovárica ideal debe tener tasas de cancelación baja, minimizar los costos de los medicamentos, efectos secundarios bajos y maximizar las

tasas de embarazos únicos; sin embargo, este esquema ideal aún no se ha definido. Por lo tanto, debe adaptarse a las características de la paciente.

Se han descrito numerosos regímenes, que van desde la ausencia de estimulación (ciclos naturales) hasta la estimulación mínima (citrato de clomifeno), o la estimulación leve hasta agresiva (dosis altas de gonadotropinas exógenas), sola o en combinación con una hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) agonista o antagonista.

La evidencia apoya un enfoque individualizado para la selección de un esquema de estimulación ovárica, considerando combinaciones de pruebas de reserva ovárica,

* Ginecología y Obstetricia. Alta Especialidad en Cirugía Endoscópica Ginecológica Avanzada, Alta Especialidad en Infertilidad y Reproducción Asistida.

† Director del Centro Mexicano de Reproducción Humana. Centro Especializado para la Atención de la Mujer (CEPAM).

Correspondencia:

Dr. Alberto Kably Ambe

Correo electrónico: drkably@gmail.com

www.medigraphic.com/actamedica

edad de la paciente, índice de masa corporal (IMC), el tratamiento de reproducción asistida indicado (coito programado, inseminación intrauterina o fertilización *in vitro*) y respuesta a cualquier estimulación ovárica previa, para adaptar la dosis de gonadotropina exógena.²

EDAD

Las mujeres han aumentado el uso de anticonceptivos durante los últimos años, y han retrasado la edad de contraer matrimonio y del primer embarazo. Las posibilidades de concepción disminuyen con el avance de los años, generalmente después de los 30 años. Sin embargo, las tasas de embarazo comienzan a disminuir a partir de los 35 años; por esta razón, la fertilidad disminuye, a medida que aumenta la edad, el número de óvulos que quedan en el ovario es reducido. Una mujer nace con alrededor de uno o dos millones de óvulos inmaduros, a lo largo de su vida la gran mayoría de los folículos morirán, a través de un proceso conocido como atresia. La atresia comienza desde el nacimiento y continúa a lo largo de la vida reproductiva de la mujer, cuando llega a la pubertad y comienza a menstruar, sólo quedan unos 400,000 folículos. Con cada ciclo menstrual, se pierden 1,000 folículos y sólo un folículo madurará hasta convertirse en un óvulo que se libera en la trompa de Falopio, iniciando la ovulación.^{2,3}

En el estudio realizado por Rothman donde incluyó a 2,820 mujeres de Dinamarca que intentaban concebir, se encontró que 72% de las mujeres conciben dentro de 12 ciclos de intentos entre los 35 y 40 años, y 87% entre 30 y 35. Otra investigación, que incluyó a 960 mujeres en

edades entre 30 a 44 años, encontró que mujeres de 34 a 35 años de edad tuvieron una reducción en la fecundidad de 14%, en las mujeres de 36-37 años tuvieron una reducción de 19%, en las mujeres de 38-39 años de 30%, en las mujeres de 40 a 41 años de 53% y las mujeres de 42 a 44 años de 59%.^{3,4}

RESERVA OVÁRICA

Las pruebas de reserva ovárica tienen valor pronóstico y se recomiendan para todas las mujeres que planean someterse a FIV. Éstas se dividen en estudios bioquímicos y de imagen. Los estudios bioquímicos incluyen: medición de la hormona foliculoestimulante (FSH) y la hormona antimulleriana (HAM); y en las pruebas de imagen se incluye el recuento de folículos antrales (CFA) (Tabla 1). La determinación de las cifras séricas basales de FSH (día tres a cinco del ciclo menstrual) es el indicador más utilizado en la evaluación de la reserva ovárica, debido a su bajo costo y a su aceptable valor predictivo. Las concentraciones basales de FSH mayores de 12 UI/mL en general se relacionan con disfunción ovulatoria, acortamiento de la fase lútea, y disminución de la calidad de los óvulos.⁵

La HAM es una glicoproteína dimérica, miembro de la familia del factor de crecimiento transformante β (TGF- β) de factores de crecimiento. La concentración sérica de HAM, producida por las células de la granulosa de los folículos tempranos, es independiente de las gonadotropinas y, por lo tanto, permanecen relativamente constantes entre los ciclos menstruales. En general, niveles < 1 ng/mL se han asociado con respuesta pobre a la estimulación ovárica y mala calidad del embrión. Actualmente, no existe un

Tabla 1: Pruebas de reserva ovárica.

Parámetros bioquímicos	
FHS en día 3 o 4 del ciclo	FSH > 20 UI: puede predecir una falla ovárica y mal pronóstico reproductivo FSH $> 10-20$ UI: probable baja respuesta a la estimulación FSH ≤ 10 UI: Adecuada respuesta a la estimulación
AMH	< 1 pmol/L: corresponde a respuesta mínima o ausente 1-3.5 pmol/m: adecuada respuesta a la estimulación ovárica > 3.5 pmol/mL: alta respuesta
Parámetros ultrasonográficos	
Recuento de folículos antrales	El recuento de folículos antrales durante la fase folicular precoz ha demostrado una buena correlación con la edad y ser el parámetro que mejor establece el diagnóstico de respuesta a FIV y que correlaciona con respuesta ovárica a ciclos de FIV < 6 folículos preantrales en ambos ovarios: baja respuesta ≥ 6 folículos antrales en ambos ovarios: buena respuesta

consenso internacional sobre niveles de HAM que sugieran una fertilidad disminuida; sin embargo, la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASMR) indica que niveles menores de 0.5 ng/mL predicen la dificultad de obtener más de tres folículos.⁶⁻⁸

El conteo de folículos antrales (CFA) se realiza mediante un ultrasonido transvaginal en la fase folicular temprana. Los folículos antrales se han definido como aquéllos con una medición de 2-10 mm de diámetro mayor. El CFA permite pronosticar la respuesta que se tendrá ante una estimulación ovárica. Se considera que un CFA bajo es menor de seis folículos antrales en ambos ovarios, y se asocia con una respuesta deficiente a la estimulación ovárica. La CFA y la AMH son los marcadores más sensibles de la reserva ovárica identificados hasta la fecha y deben utilizarse para planificar el tratamiento individualizado.^{2,8}

PESO E ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC)

La prevalencia de infertilidad se ha mantenido constante durante los últimos 20 años; sin embargo, la obesidad se ha convertido en una epidemia mundial en aumento.

En las mujeres, el exceso de peso y la grasa abdominal aumentan el riesgo de tener anomalías menstruales. Las mujeres obesas tienen una mayor incidencia de irregularidad menstrual y una menor probabilidad de concepción dentro de un año de interrumpir la anticoncepción en comparación con las mujeres de peso normal.⁹⁻¹¹

En mujeres anovulatorias normogonadotrópicas, el aumento del IMC y la obesidad abdominal se asocian con una disminución a la respuesta a citrato de clomifeno. Cuando se usan gonadotropinas para la estimulación ovárica, la obesidad se correlaciona con un aumento de la dosis total de gonadotropinas administradas, menos folículos maduros, menor obtención de ovocitos y mayor tasa de cancelación.¹²⁻¹⁴

ESTIMULACIÓN OVÁRICA CONTROLADA

Desarrollo de las gonadotropinas

El descubrimiento del eje endocrino pituitaria-gonadal surgió a principios del siglo XX, cuando se observó que las lesiones de la hipófisis anterior resultaban en atrofia de los genitales. La primera evidencia convincente que apoya la existencia de dos gonadotropinas separadas (inicialmente referidas como Prolan A y Prolan B) fue proporcionada por Fevold y su equipo en 1931, y tanto la LH como la FSH se aislaron y se purificaron posteriormente.¹⁵

Las funciones de la regulación de las gonadotropinas se descubrieron en 1927. Estas sustancias se introdujeron por primera vez para la estimulación ovárica en

1930. Sin embargo, el uso de la gonadotropina sérica de yegua embarazada (PMSG) conducía a la formación de anticuerpos y tuvo que ser excluida del mercado. Luego de la retirada de PMSG, apareció la gonadotropina pituitaria humana (HPG) y la menopáusica urinaria (hMG). La primera preparación de rFSH del mundo para uso clínico fue producida por Serono Laboratories en 1988. En la actualidad, se dispone de un número importante de gonadotropinas utilizadas en la estimulación ovárica (recombinantes o urinarias).^{15,16}

Otro desarrollo importante que permitió la estimulación ovárica a gran escala surgió cuando se descubrió el primer antagonista de estrógeno probado en pacientes con cáncer, que inducía la ovulación, el citrato de clomifeno (CC). La administración de CC en las mujeres con hiperplasia endometrial que sufrían amenorrea secundaria provocó la reanudación de los ciclos menstruales. El CC es un antiestrógeno oral que consiste en una mezcla racémica de dos estereoisómeros. Los isómeros de enclomifeno y el de zuclomifeno muestran diferentes patrones de actividad agonista y antagonista. La estimulación de la función ovárica es provocada por el aumento de la secreción de la FSH hipofisaria debido al bloqueo de la retroalimentación de esteroides E2 por CC. La vía de administración del CC es oral y los bajos costos representan ventajas adicionales para su uso.¹⁵

ESTIMULACIÓN CON GONADOTROPINAS EXÓGENAS CON ADICIÓN DE UN AGONISTA O ANTAGONISTAS DE GnRH

La introducción de agonistas de la GnRH de acción prolongada a fines de la década de 1980, revolucionó el enfoque de la estimulación ovárica al proporcionar los medios para regular de manera negativa la secreción de gonadotropina hipofisaria endógena y, por lo tanto, prevenir un aumento prematuro de LH durante la estimulación exógena de gonadotropina.²

Sin embargo, la duración de los protocolos de estimulación aumenta de manera significativa debido al efecto estimulante inicial (denominado "flare") de los agonistas de GnRH en la liberación de gonadotropina hipofisaria. En los últimos años, se ha cambiado lentamente de los agonistas de GnRH al tratamiento complementario hacia los antagonistas de GnRH. Debido a la unión competitiva al receptor de GnRH, los efectos supresores de los antagonistas de GnRH son inmediatos. Por lo tanto, la estimulación ovárica puede iniciarse de manera temprana durante el ciclo menstrual normal, haciendo que la estimulación sea más corta y más amigable para la paciente. Los recientes metaanálisis, que comparan el cotratamiento con agonista de GnRH versus antagonista, reveló tasas de éxito en FIV

similares que coinciden con un menor consumo general de gonadotropinas y tasas reducidas de hiperestimulación ovárica (SHO).¹⁷

REGÍMENES DE ESTIMULACIÓN OVÁRICA

Se han desarrollado numerosos regímenes de estimulación ovárica usando diferentes gonadotropinas exógenas que combinan diferentes preparaciones, días de inicio de estimulación, la dosis en regímenes fijos o flexibles que dependen de la respuesta ovárica observada. Las dosis iniciales de FSH pueden variar desde < 75 UI día hasta 600 UI/día. Los fármacos orales se han utilizado cada vez más, ya sea solos o en combinación con preparaciones de gonadotropinas exógenas (Tabla 2).¹⁸

El número óptimo de ovocitos que debe obtenerse en el momento de la captura aún sigue siendo debatido. Muchos creen que más ovocitos se asocian con tasas más altas de embarazos de FIV, pero esto aumenta el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) y se ha asociado a posibles efectos perjudiciales sobre los resultados perinatales. La obtención de pocos folículos (respuesta baja) por lo general significa un mal resultado. El objetivo debe ajustarse a la dosis de estimulación, de tal manera que se desarrolle un número óptimo de folículos.^{19,20}

MONITORIZACIÓN PARA AJUSTE DE DOSIS

La respuesta a la estimulación se controla con mediciones en serie de E2 y ecografía transvaginal para medición de los folículos ováricos. El primer nivel sérico de E2 se obtiene después de tres a cinco días de estimulación para determinar si la dosis elegida de gonadotropinas requiere ajuste. Posteriormente, las concentraciones séricas de estradiol y la medición de los folículos ováricos se tienen que realizar cada uno a tres días, según la calidad de la respuesta y la necesidad de evaluar el impacto de cualquier ajuste adicional en la dosis de tratamiento. La mayoría de las mujeres

requieren un total de nueve a 10 días de estimulación. En general, el objetivo es tener al menos dos folículos que midan entre 17 y 18 mm de diámetro mayor, y una concentración sérica de E₂ que sea consistente con el tamaño y madurez de la cohorte (aproximadamente 200 pg/mL por folículo). El desarrollo endometrial también se monitoriza durante la estimulación, midiendo el grosor del endometrio. Los resultados son mejores cuando el grosor del endometrio mide más de 6 mm. Una vez que se alcanzan los objetivos de respuesta, se administra hCG (10,000 UI) para inducir la maduración folicular final.²

HIPERRESPONDEDORAS

Ocasionalmente, la estimulación genera una respuesta folicular exagerada, caracterizada por desarrollo de múltiples folículos y concentraciones séricas de estradiol muy elevadas (> 3,000 pg/mL). En tales circunstancias, el riesgo de síndrome de SHO aumenta de manera sustancial y puede conducir a la cancelación. Se debe tener especial cuidado en pacientes con SOP, jóvenes, con SHO previo, con niveles de E2 elevados durante la estimulación, con crecimiento excesivo y rápido de los folículos. Cuando se detecta una paciente con riesgo de SHO, se puede administrar una dosis más baja de hCG para inducir la ovulación o indicar un análogo de GnRH en un ciclo con antagonistas. Otro método es el “coasting”, que consiste en detener la estimulación de la gonadotropina y la administración del disparo ovulatorio (hCG) se difiere hasta que la concentración de E2 vuelva a niveles “seguros”. Se debe evitar la transferencia de embriones en el mismo ciclo, por lo tanto deberá ser diferida.²¹

POBRES RESPONDEDORAS

Una proporción de mujeres en estimulación ovárica muestran una respuesta ovárica reducida, caracterizada por niveles más bajos de E₂ y un número bajo de ovocitos recuperados, que se asocia con tasas de embarazo reducidas de manera significativa. A pesar de que esta condición

Tabla 2: Medicamentos utilizados para estimulación ovárica.

Gonadotropinas	Hormona foliculoestimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), Gonadotropina coriónica humana (hCG)
Antiestrógenos	Citrato de clomifeno, tamoxifeno
Inhibidores de la aromatasas	Letrozol
Sensibilizadores de insulina	Metformina, inositol
Otros	Andrógenos, hormona de crecimiento

ha sido informada por diversos autores, la definición exacta de respuesta ovárica baja sigue siendo variable entre los diferentes estudios.

Para abordar este problema de heterogeneidad, un consenso realizado entre expertos propuso los Criterios de Bolonia para definir la respuesta ovárica deficiente.²²

Se han intentado varias intervenciones con el objetivo de mejorar la respuesta ovárica en pacientes con respuesta deficiente que se someten a FIV. Un metaanálisis que comparó diferentes intervenciones encontró que la adición de la hormona del crecimiento (GH) a los protocolos de estimulación ovárica, parecía bastante prometedora. Esto se evaluó posteriormente en un metaanálisis con 169 personas, donde se asoció con un aumento significativo en las tasas de nacimientos vivos. Sin embargo, estos resultados deben considerarse con cautela, ya que se basan en un número muy limitado de pacientes.²³

Otras intervenciones que se cree que podrían ser beneficiosas para mejorar la respuesta ovárica deficiente son los andrógenos o los agentes moduladores de andrógenos.

Los desafíos presentados en “pobres respondedoras” son mucho mayores, en estas pacientes se justifica un régimen de estimulación más agresivo o alternativo, y hay varias opciones para elegir:^{2,18}

- El protocolo largo, que comienza con dosis más altas de estimulación con gonadotropina.
- Disminución de las dosis de agonista de GnRH o tratamiento agonista discontinuo, inmediatamente antes o poco después de que comience la estimulación con gonadotropina. Sin embargo, en el ciclo agonista, la respuesta en una pobre respondedora no es buena.
- Un régimen de tratamiento agonista de GnRH de fase folicular corta que utiliza un protocolo estándar o de microdosis “flare”.
- Usar un antagonista de GnRH en lugar de un agonista de acción prolongada.

CONCLUSIONES

Cada mujer es diferente en su capacidad de respuesta a la estimulación ovárica controlada. En la práctica clínica, la dosis se decide según la edad de la mujer, los niveles de HAM, el recuento de folículos antrales basales y la presencia o ausencia de SOP. Muchos factores son interdependientes, y por lo tanto, una selección cuidadosa del tipo de estimulación ovárica será el factor clave para decidir el éxito de ésta.

REFERENCIAS

1. Broekmans FJ, Verweij PJ, Eijkemans MJ, Mannaerts BM, Witjes H. Prognostic models for high and low ovarian responses in controlled ovarian stimulation using a GnRH antagonist protocol. *Hum Reprod*. 2014; 29 (8): 1688-1697.
2. Ghuman S. *Principles and practice of controlled ovarian stimulation in ART*. New Delhi, India. Springer, 2015.
3. Steiner AZ, Jukic AM. Impact of female age and nulligravidity on fecundity in an older reproductive age cohort. *Fertil Steril*. 2016; 105 (6): 1585-1588.
4. Rothman KJ, Wise LA, Sørensen HT, Riis AH, Mikkelsen EM, Hatch EE. Volitional determinants and age-related decline in fecundability: a general population prospective cohort study in Denmark. *Fertil Steril*. 2013; 99: 1958-1964.
5. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015; 103 (3): e9-e17.
6. Broer SL, Mol BW, Hendriks D, Broekmans FJ. The role of antimüllerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril*. 2009; 91 (3): 705-714.
7. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R et al. The physiology and clinical utility of anti Müllerian hormone in women. *Hum Reprod Update*. 2014; 20 (3): 370-385.
8. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015; 103 (6): e44-50.
9. Douchi T, Kuwahata R, Yamamoto S, Oki T, Yamasaki H, Nagata Y. Relationship of upper body obesity to menstrual disorders. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002; 81 8 (2): 147-150.
10. Sampo AV, Palena C, Ganzer L, Maccari V, Estofán G, Hernández M. The adverse effect of overweight in assisted reproduction treatment outcomes. *JBRA Assist Reprod*. 2017; 21 (3): 212-216.
11. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Obesity and reproduction: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015; 104 (5): 1116-1126.
12. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhoeic infertility. *Fertil Steril*. 2002; 77 (1): 91-97.
13. Souter I, Baltagi LM, Kuleta D, Meeker JD, Petrozza JC. Women, weight, and fertility: the effect of body mass index on the outcome of superovulatory/intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril*. 2011; 95 (3): 1042-1047.
14. Moragianni VA, Jones SM, Ryley DA. The effect of body mass index on the outcomes of first assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril*. 2012; 98 (1): 102-108.
15. Macklon NS, Stouffer RL, Giudice LC, Fauser BC. The science behind 25 years of ovarian stimulation for *in vitro* fertilization. *Endocr Rev*. 2006; 27 (2): 170-207.
16. Xiao JS, Su CM, Zeng XT. Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in supposed normal ovarian responders undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9 (9): e106854.
17. Al-Inany HG, Youssef MA, Ayeleke RO, Brown J, Lam WS, Broekmans FJ. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; (4): CD001750.
18. Niederberger C, Pellicer A, Cohen J, Gardner DK, Palermo GD, O'Neill CL et al. Forty years of IVF. *Fertil Steril*. 2018; 110 (2): 185-324.
19. Drakopoulos P, Blockeel C, Stoop D, Camus M, de Vos M, Tournay H et al. Conventional ovarian stimulation and single embryo transfer for IVF/ICSI. How many oocytes do we need to maximize cumulative

- live birth rates after utilization of all fresh and frozen embryos? *Hum Reprod.* 2016; 31 (2): 370-376.
20. Steward RG, Lan L, Shah AA, Yeh JS, Price TM, Goldfarb JM et al. Oocyte number as predictor for ovarian hyperstimulation syndrome and live birth. *Fertil Steril.* 2014; 101 (4): 967-973.
21. Thakre N, Homburg R. A review of IVF in PCOS patients at risk of ovarian hyperstimulation syndrome. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2019; 1-5. <https://www.tandfonline.com/loi/iere20>.
22. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L et al. ESHRE Consensus of the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for *in vitro* fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod.* 2011; 26 (7): 1616-1624.
23. Kolibianakis EM, Venetis CA, Diedrich K, Tarlatzis B, Criesinger G. 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 (6): 613-622.