

## **Manejo actual de los protocolos de hiperestimulación ovárica controlada en FIV**

**Sergio Oehninger, M.D., Ph.D**

**From The Jones Institute for Reproductive Medicine,**

**Department of Obstetrics and Gynecology,**

**Eastern Virginia Medical School,**

**Norfolk, Virginia, USA**

**E-mail: [OehninSC@EVMS.edu](mailto:OehninSC@EVMS.edu)**

### Resumen

El objetivo de este manuscrito es examinar críticamente los protocolos usados actualmente para la hiperestimulación ovárica controlada (HOC) en FIV. A pesar de las continuas mejoras en los resultados del FIV, aun existen muchas controversias en relación con la selección de la preparación de gonadotrofinas, la elección de la terapia adyuvante con análogos de GnRH, uso de píldoras anticonceptivas, y la necesidad de suplementación con LH. Las pacientes identificadas como respondedoras intermedias tienen resultados excelentes con terapia adyuvante ya sea con agonistas de GnRH (protocolo largo) o un antagonista de GnRH, pero debemos ajustar cual traje la dosis de gonadotrofinas para llegar a resultados óptimos. Las altas respondedoras responden favorablemente a una estimulación más suave que minimiza la ocurrencia del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO). En el otro extremo, los resultados de las pobres respondedoras permaneces sub-óptimos a pesar de la variedad de regímenes de estímulo usados. En conclusión, hay una variedad de regímenes de HOC eficaces pero la individualización del manejo es esencial y depende de la correcta determinación de la reserva ovárica.

### Introducción:

Hacen ya 30 años del nacimiento de Louise Brown in Oldham, Inglaterra, y 26 del nacimiento de Elizabeth Carr en Norfolk, USA, los dos primeros bebés nacidos en Europa y USA, respectivamente. Los cálculos actuales indican que el nacimiento de más de dos millones de bebés es resultado del FIV en todo el mundo. Aunque el campo sigue evolucionando muy rápidamente, los endocrinólogos reproductivos aún enfrentan dos dilemas mayores: el primero es seguir aumentando las tasas de embarazo dado que aproximadamente sólo una de cada tres transferencias embrionarias resulta en un nacimiento, y aproximadamente sólo 20-30% de los embriones transferidos se implantan (1); y el segundo, disminuir o eliminar los embarazos múltiples que resultan en severas complicaciones

obstétricas y perinatales y aumentan marcadamente la relación costo-eficiencia del tratamiento. La Hiperestimulación Ovárica Controlada (HOC) es el paso principal en el tratamiento de FIV. El objetivo de esta revisión fue evaluar críticamente los actuales protocolos de HOC usados en reproducción asistida.

Manejo global de la HOC para FIV

Cuatro conceptos son cruciales para un manejo clínico optimizado de la HOC para FIV (2). Estos son: (a) la identificación prospectiva de la respuesta ovárica; (b) la individualización de la HOC de manera que esté individualizada para la recuperación de una cohorte sincrónica de ovocitos maduros; (c) la prevención de complicaciones potenciales; y (d) la optimización del potencial reproductivo total mediante el uso de la tecnología de criopreservación de embriones.

**a) Identificación prospectiva de la respuesta ovárica: determinación de la reserva ovárica**

Georgeanna Jones y colaboradores fueron pioneros en el uso de gonadotrofinas para la HOC en tratamientos de FIV (3). Tempranamente se idereconoció que las mujeres que ciclaban normalmente, ovuladoras, a quienes se sometía a estimulación gonadotrófica caían dentro de una de las tres categorías de respuesta, *verbigratia*., alta, intermedia o baja respondedora, y, más aún, que la respuesta de cada individuo era similar en ciclos subsiguientes de estimulación. La categoría de respuesta se basaba en la valoración de la curva de estradiol (E2) (patrón de E2) y la respuesta folicular acompañante consecuente monitoreada con ultrasonografía. Más aún, la categoría de respuesta de la paciente y el patrón de E2 se correspondían con la capacidad de lograr embarazo luego de FIV y transferencia de embriones. Dos décadas después, y luego de la introducción de preparaciones de gonadotrofinas mejoradas (urinaria, altamente purificada y luego recombinante) y el uso de terapias adyuvantes (agonistas y antagonistas de GnRH), estos conceptos permanecen intactos y siguen guiando el manejo clínico.

Es esencial identificar prospectivamente la respuesta ovárica de una paciente para optimizar el protocolo de HOC y disminuir el riesgo de complicaciones como cancelación debida a respuesta inadecuada o contrariamente, el desarrollo del potencialmente dramático síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO). La respuesta ovárica y el potencial de embarazo en un ciclo de FIV pueden determinarse con alta precisión calculando la reserva ovárica.

Muasher y col (4) fueron los primeros en informar que la medición de los niveles séricos de FSH, LH y E2 basal en el día 3 del ciclo era predictor de la respuesta a la HOC y el resultado de la FIV. Estudios subsecuentes establecieron el significado clínico de umbrales definidos para estas hormonas combinadas con edad de la mujer, definiendo por lo tanto más específicamente el concepto de reserva ovárica (5,6). De allí en más, se introdujeron muchos otros *tests* como candidatos para la

evaluación de la reserva ovárica (RO). Tales *test* incluyen: la prueba de desafío con citrato de clomifeno (CCCT), el *test* de GnRH, el de agonistas de GnRH, medición de inhibina B sérica y hormona anti-Mülleriana, y la evaluación ultrasonográfica del volumen ovárico en el ciclo basal, el conteo de folículos antrales (CFA) y el flujo sanguíneo ovárico. Los resultados de valor predictivo de los *test* individuales o combinados, son, sin embargo, controvertidos (7).

Estudios recientes concluyen que la hormona anti-Mülleriana (HAM) predice la respuesta ovárica a la HOC con alta sensibilidad y especificidad (8); sin embargo, se necesitan más estudios para determinar el valor pronóstico de esta medición para otros resultados clínicos. En nuestro programa, la determinación basal a día 3 de los niveles de FSH, LH y E2, junto a una cuidadosa valoración del CFA, constituye el *test* preferido de detección de la RO en todas las pacientes.

### ***(b) Individualización del tratamiento***

Los conceptos de manejo general que se aplican en nuestro programa son: (a) imitar la fisiología, de manera que una dosis mayor de FSH se administra en la fase folicular temprana (durante la fase de reclutamiento folicular); b) el monitoreo frecuente de los niveles séricos de E2 y el desarrollo folicular por ultrasonido y la continuación de la estimulación usando un régimen de gonadotrofinas “de descenso” (*step down*), basado en el hecho de que los folículos co-dominantes seleccionados logran un grado relativo de independencia gonadotrófica y que el crecimiento se mantiene en base a las acciones del E2 y otros factores locales ováricos; (c) administración de la descarga ovulatoria de hCG cuando los folículos dominantes alcanzan  $\geq 17$ mm de diámetro, y (d) realizar la captura ovocitaria guiada por ultrasonografía transvaginal 34-35hs luego de la administración de hCG.

Hay sin embargo, excepciones al uso del protocolo “*step down*” de gonadotrofinas en FIV. Estas incluyen: (i) casos atípicos que de manera inesperada no responden adecuadamente a las dosis de gonadotrofinas inicialmente elegidas durante la fase folicular temprana pero que progresan adecuadamente luego de un aumento en la dosis de las mismas. Hemos observado casos como éstos asociados a un grado inesperadamente elevado de supresión en ciclos con agonistas de GnRH o que reciben anti-conceptivos orales (ACO); y (ii) casos en los que se usa un antagonista de GnRH y que necesitan apoyo gonadotrófico mantenido al inicio de la administración del mismo.

### ***(c) Prevención de complicaciones potenciales***

El Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO) es una condición iatrogénica potencialmente letal caracterizada por una permeabilidad capilar aumentada y el paso del fluido intravascular a los espacios extravasculares que puede llevar a hemoconcentración, desordenes de coagulación y embolismo pulmonar. Su incidencia se ha calculado entre 0.6 a 14% en ciclos de Técnicas de Reproducción Asistida TRA (9). La posible identificación de las pacientes en riesgo es esencial para prevenir o minimizar el desarrollo del síndrome completo.

Los niveles elevados de E2 al momento de la administración de GnRH y la liberación de ciertas citoquinas probablemente estén involucrados en la patogénesis del SHEO (9). Las características comunes a los casos con propensión a desarrollar SHEO incluyen mujeres jóvenes (<35años), masa corporal magra y/o la presencia de SOP u ovarios de tipo SOP. Calcular cuidadosamente la dosis inicial de gonadotrofinas es crucial para prevenir el SHEO, pero intentando recuperar una cohorte aceptable de ovocitos maduros. Los niveles críticos de E2 que disparan el síndrome aún son debatidos y difieren entre TRA (>4000pg/ml) y métodos convencionales de inducción de la ovulación (>1700pg/ml), posiblemente como reflejo de los antecedentes fisiológicos de la paciente y el tratamiento previo de supresión ovárica.

Dado que la hCG es el único factor conocido de disparo para el SHEO, retirar las gonadotrofinas y posponer la aplicación de hCG ("*coasting*") ha sido el método de elección para reducir el riesgo en aquellas pacientes con valores de E2 por arriba de ciertos valores críticos. El concepto de detener las gonadotrofinas antes de la aplicación de hCG fue presentado inicialmente por Jones y col (3) en un esfuerzo por investigar el efecto de el intervalo FSH/hMG/hCG en los resultados de embarazo. Un informe reciente de la biblioteca Cochrane indicó que aún no hay evidencia suficiente para determinar si el "*coasting*" era una estrategia efectiva para evitar el SHEO (10). Sin embargo se ha sugerido que cuando se lo usa para prevención del SHEO, el período de "*coasting*" tendría que tener una duración de <4 días para lograr resultados óptimos de embarazo. Otra alternativa es la sustitución de la hCG por compuestos de acción más corta como los agonistas de GnRH (revisto en 2). También se ha propuesto como opción la criopreservación de todos los embriones, aunque se han publicado resultados controvertidos acerca de sus resultados y su relación costo-efectividad.

Los embarazos múltiples (EM) tienen mortalidad y morbilidad perinatal significativamente más alta que los nacimientos únicos; consecuentemente los embarazos múltiples deberían ser vistos como la otra complicación mayor de la HOC y las TRA. También se agrega un impacto económico significativo asociado a estos embarazos. Aunque se han hecho esfuerzos para reducir los EM en el entorno clínico del FIV, su ocurrencia sigue siendo elevada. La incidencia de EM puede reducirse o eliminarse a través de dos estrategias. (i) Primero, disminuyendo el número de embriones transferidos. Esto requiere un exhaustivo trabajo para mejorar las condiciones de cultivo y el desarrollo de métodos no invasivos para optimizar la selección de los embriones más viables con mayor potencial de implantación. La transferencia de un solo embrión en poblaciones seleccionadas resultó en tasas aceptables de embarazo y se esta popularizando especialmente en Europa, pero su frecuencia también está aumentando en EEUU (1). (ii) Segundo, aumentando la eficacia de la implantación. Esto debería originarse en la identificación de los factores embrionarios y endometriales que establecen y regulan la ventana de implantación (12).

***(d) Optimización del potencial reproductivo total a través del uso de la técnica de criopreservación embrionaria***

La criopreservación embrionaria representa otro logro notable en las TRA. Ofrece múltiples ventajas, que incluyen: (i) la posibilidad de inseminar todos los ovocitos maduros recuperados sin necesidad de descartar embrión alguno; (ii) limita el número de embriones transferidos para reducir la incidencia de EM; (iii) aumenta las posibilidades de una pareja de lograr embarazo al permitir múltiples transferencias que se originan de un solo ciclo de estimulación (optimizando por lo tanto su potencial reproductivo total); (iv) ayuda en el manejo clínico del SHEO; y (v) provee de medios éticamente válidos para la evaluación de protocolos alternativos de investigación.

En nuestra institución realizamos criopreservación de embriones en diferentes etapas de su desarrollo, que incluyen el estadio de ovocito pronucleado, clivado y blastocisto. Las técnicas de congelamiento-descongelamiento, el monitoreo del ciclo y los protocolos programados (suplementación con estrógenos/progesterona) se han publicado anteriormente con resultados clínicos aceptables. Cuando los embriones se congelaron en ciclos estimulados con gonadotrofinas en combinación con agonistas o antagonistas de GnRH se obtuvieron resultados semejantes y no observamos impacto ni de las técnicas de micromanipulación de ovocitos/embriones ni de los protocolos de transferencia en los resultados obtenidos.

El potencial reproductivo total es la verdadera expresión del potencial de embarazo luego de un único ciclo de estimulación (14). Se puede calcular utilizando un modelo que incluye el número de embarazos que surgen de la transferencia sólo de embriones frescos y el número de embarazos que se originan de la/s transferencia/s subsecuente/s de embriones criopreservados-descongelados. Esa es una tasa de embarazo verdaderamente paciente-específica que demuestra el rol del "crioaumento" en el potencial de embarazo global luego de un ciclo de FIV.

### **Preparaciones hormonales y regímenes alternativos**

La manera ideal de comparar los resultados clínicos luego del uso de preparaciones de FSH recombinante (FSHr) es realizar ensayos prospectivos, randomizados, multicéntricos en grupos homogéneos de pacientes. Hay varios estudios en la literatura que satisfacen estos criterios (revisados en 2). No se ha demostrado de forma completa una diferencia entre la FSHr y la urinaria en lo que respecta a las tasas de embarazos evolutivos. Estos resultados conflictivos probablemente se deban a los principales defectos de las técnicas de metanálisis.

Los metanálisis más tempranos mostraron tasas de embarazo ligeramente mayores con FSHr en ciclos del FIV al compararlos con productos urinarios (reseñado en 2). Por el contrario, Agarwal y col no pudieron encontrar diferencias en su metanálisis (15). Más recientemente, van Wely y col informaron tasas de embarazo clínico mayores con el uso de hMG comparado con FSHr (16); Coomarasamy y col llevaron a cabo una revisión sistemática y un metanálisis de ensayos clínicos randomizados en los que se comparaba la efectividad de la hMG versus la FSHr luego de protocolo largo de "down-regulation" en

ciclos de FIV-ICS, considerando el resultado primario el recién nacido vivo por mujer randomizada. Encontraron que la hMG se había asociado con un aumento agrupado del 4% en la tasa de nacidos vivos al compararla con FSHr (17).

Luego de la identificación de los efectos de la LH durante la fase folicular de los ciclos estimulados (18) y la presentación de la “hipótesis del efecto techo de la LH” por Hiller (19) emergieron nuevos estudios clínicos re-evaluando el efecto de la LH en los protocolos de estimulación de la ovulación tanto en mujeres ovuladoras como anovuladoras. Se ha propuesto un “umbral” y un “techo” del valor de LH (ventana terapéutica) debajo del cual la producción de E2 no es adecuada y por arriba del cual la LH puede ser perjudicial para el desarrollo folicular. El rol de la LH exógena durante la estimulación ovárica en mujeres normogonadotróficas con o sin tratamiento con agonistas de GnRH ha sido tema de considerable debate. Hay controversia sobre la adición de LH a la FSHr para optimizar los resultados de la HOC (20, 21).

Laml y col informaron el efecto beneficioso de la administración de LH recombinante (LHR) en mujeres con baja concentración de LH luego de la “*down-regulation*” en el ciclo cancelado y baja respuesta a los protocolos largos de agonistas de GnRH con FSH (22); estos resultados fueron apoyados por el estudio de De Placido y col (23). Por el contrario, otros trabajos informaron efectos perjudiciales con la adición de LHR sobre el número de ovocitos metafase II recuperados (revisado en 2). Se necesitan aún más estudios para investigar el valor de la administración de LHR durante los estadios tardíos de la maduración folicular.

La relativamente reciente incorporación de los antagonistas de GnRH como adyuvantes de la HOC ha resultado ser una alternativa eficiente para el manejo de la HOC. Los antagonistas de GnRH causan una rápida disminución de la secreción de gonadotrofinas y se usan ahora ampliamente para prevenir el aumento prematuro de LH. Los antagonistas pueden ser usados tanto en una sola dosis alta (régimen fijo) o en regímenes de múltiples dosis bajas. Estos compuestos se inician típicamente al día 6 de la estimulación gonadotrófica (régimen fijo) o en el día en el que el folículo dominante alcanza un determinado tamaño ( típicamente  $\geq 14\text{mm}$ ) (régimen flexible) (24). Aunque Kolibianakis y col (25) informaron mayores tasas de implantación y embarazo con el régimen fijo, dos ensayos prospectivos randomizados recientemente publicados han hallado resultados similares al comparar ambos protocolos en lo que hace a ovocitos recuperados y tasas de embarazo clínico (26, 27). El uso de la dosis diaria baja actualmente se prefiere al régimen de una única dosis alta.

En conjunto, los beneficios de los antagonistas de GnRH parecen incluir la simplificación del protocolo y el menor uso de ampollas de gonadotrofinas. Estudios multicéntricos, randomizados y prospectivos que comparan los tratamientos con agonistas y antagonistas encuentran que la duración de la estimulación y el número de ampollas de gonadotrofinas administradas fueron menores en el grupo de los antagonistas. Aunque las pacientes que recibieron antagonistas de GnRH tuvieron menor número de ovocitos y embriones, el porcentaje de ovocitos maduros y las tasas de fertilización fueron

similares en ambos grupos. Sin embargo, en un metanálisis compuesto de cinco estudios controlados randomizados que compararon protocolos de agonistas de GnRH con antagonistas de GnRH en régimen fijo, Al-Inanay y Aboulgar informaron tasas de embarazo significativamente menores en el grupo de antagonistas de GnRH a pesar de la transferencia de un número equivalente de embriones de buena calidad en ambos grupos (24). La recuperación de un menor número de ovocitos con el uso de antagonistas podría comprometer el potencial reproductivo total, dado que habría menos embriones disponibles para criopreservación.

Se sabe que la estimulación ovárica para FIV afecta la función de la fase lútea. Han surgido dudas acerca del uso de análogos de GnRH, particularmente los antagonistas. Una reciente revisión de Cochrane (28) describió menores tasas de embarazo en mujeres tratadas con antagonistas de GnRH en comparación con las que usaron agonistas, a pesar del hecho de que el antagonista sea un inhibidor más efectivo de la LH. El endometrio en ciclos de FIV está sujeto a un ambiente endocrinológicamente alterado (particularmente hiperestrogenismo secundario a la estimulación gonadotrófica, pero también a altos niveles de progesterona secundaria a la presencia de múltiples cuerpos lúteos funcionales y/o suplementación exógena). Además, hay un posible efecto directo de los análogos de GnRH sobre el endometrio. La pregunta que persiste es si las diferencias en la expresión de genes endometriales en ciclos de HOC con análogos de GnRH y gonadotrofinas previamente informadas, resultan en cambios endometriales que tengan un impacto funcional importante en la implantación embrionaria (12, 29).

Estudios previos plantearon dudas sobre un efecto perjudicial de los agonistas de GnRH en el endometrio (efecto implantatorio negativo - anti-implantatorio). En ese aspecto, Klemnt y col (30) recientemente analizaron los efectos *in vitro* de los análogos de GnRH sobre el endometrio en decidualización (células estromales de tejido endometrial obtenido de mujeres fértiles durante la ventana de implantación) y la invasión del blastocisto. Las concentraciones de análogos usadas se basaban en las concentraciones séricas fisiológicas luego de la administración sistémica (de los análogos) mientras que el tiempo de incubación de 72hs se eligió para permitir la decidualización *in vitro*. Los autores demostraron que los análogos de GnRH no influenciaban la extensión de la decidualización de las células estromales *in vitro*. Además, no se observó efecto adverso de los análogos en la invasión del blastocisto. Concluyeron que los análogos de GnRH no afectan ni la capacidad del endometrio de aceptar la invasión ni el potencial invasivo del blastocisto en los estadios tempranos de la implantación. Estos resultados parecen concordar con las conclusiones de un muy reciente informe clínico que no mostró impacto sobre los embarazos luego del uso de antagonistas de GnRH durante la fase estrogénica en recipientes de huevos donados (31). Se necesitan más ensayos para clarificar este punto.

Recientemente, Sunkara y col llevaron a cabo una revisión sistemática de ensayos sobre esquema largo de agonistas, esquema corto de agonistas, regímenes de antagonistas, así como otros esquemas de supresión hipofisaria en bajas respondedoras que iban a recibir tratamientos de FIV/ICSI

(inyección i intracitoplasmática de espermatozoides) (32). El metanálisis de los resultados de los ensayos no mostró el beneficio sistemático de ninguno de los regímenes de supresión pituitaria sobre los demás en mejorar los resultados. La evidencia disponible actualmente no favorece ningún régimen de supresión pituitaria para mujeres con pobre respuesta ovárica que se van a someter a un tratamiento de FIV/ICSI.

También se ha demostrado que el uso de anticonceptivos orales (ACO) en el ciclo previo podría aumentar las tasas de embarazo en FIV (33). Dado que los ACO tienen un rol putativo en el aumento de la sensibilización de los receptores de estrógenos por su contenido estrogénico, además de ejercer supresión pituitaria, se han usado en combinación con agonistas de GnRH. También se utilizan en protocolos "micro-flare" así como en ciclos con antagonistas. Sin embargo, se necesitan más ensayos prospectivos y randomizados para determinar qué paciente se beneficiará con el uso de qué protocolo.

#### ***Manejo de los protocolos de HOC de acuerdo a la respuesta ovárica individual predicha***

Presentamos en esta sección los resultados de pacientes de FIV de nuestro centro estimuladas con distintos protocolos de HOC en el periodo 2003-2008 (Tablas I y II) La distribución de las pacientes en los distintos grupos se realizó en forma no randomizada en función de la reserva ovárica. En este periodo se utilizaron el acetato de leuprolide y el Ganirelix como agonista y antagonista respectivamente. La gonadotropina de elección fue FSHr. Sin embargo, y de acuerdo a la historia de la paciente y la reserva ovárica, así como al resultado del monitoreo ovárico, en algunos protocolos se recurrió a hMG (urinaria altamente purificada) o a LHr. Para desencadenar la ovulación se utilizaron 10.000 UI de hCG o HCGr (0,250mg SC) y la fase lútea se suplementó con 600 mg diarios de progesterona micronizada por vía vaginal.

Las transferencias embrionarias se realizaron al 3er día controlada por ecografía transabdominal, siendo la política de nuestro programa transferir 2 embriones a las mujeres de menos de 38 años y 3 sólo en aquellos casos de pacientes mayores o con ciclos fallidos previos. Esta conducta se basó en estudios nuestros previos que demostraron tanto en FIV y como en ovodonación, resultados similares en tasa de embarazo al transferir electivamente 2 embriones versus 3 y una reducción significativa de la multigemelaridad (35).

#### ***Manejo de las respondedoras intermedias***

Este grupo (n=618) fue prospectivamente identificado por una relación FSH-LH normal, un volumen ovárico normal y un número adecuado de folículos antrales. En este grupo se eligió una combinación de agonista de GnRh (protocolo largo, LL o supresión lútea) y FSHr. El acetato de leuprolide subcutáneo se inicio el día 21 del ciclo anterior a razón de 0.5 mg/día hasta la menstruación

continuando con 0, 25 mg/día desde entonces. Al 3er día del ciclo (luego de la inhibición con agonista de GnRH) se inició la FSHr a una dosis inicial de 225-300 UI/ día. La dosis se ajustó en función de la respuesta individual con un protocolo *step down* de acuerdo al crecimiento folicular por ecografía transvaginal y estradiol sérico..

Un pequeño grupo de respondedoras intermedias (45 ciclos) fue asignado a un protocolo diferente (no randomizado) de antagonistas de GnRH en régimen flexible. En estos casos las pacientes fueron pre-tratadas durante 3 semanas con anticonceptivos orales del día 1 a 21 del ciclo previo (etinil estradiol 0.30mg/desogestrel 0.15mg) seguido de menstruación e inicio del tratamiento con 225-300UI de FSHr al 3er día. El antagonista (Ganirelix 0.250 mg /día) se aplicó cuando el folículo dominante llegó a 14 mm . La dosis de gonadotrofinas se mantuvo sin disminuirla durante los días en los que se administró GnRH. Los resultados de los grupos tratados con estos 2 esquemas fue similar en respuesta, embarazo clínico (42%) y tasa de implantación (25%) y por esto se los evaluó en forma conjunta. El 55% de estos ciclos logró embriones extras que les permitió criopreservar.

### ***Manejo de las alta respondedoras***

Un grupo de altas respondedoras (n: 98) se identificó entre pacientes que presentaban SOP o un cuadro tipo SOP, por características como relación LH/FSH elevada o patrón ecográfico multifolicular. Fueron asignadas a un protocolo de ACO/agonistas de GnRH previo a la iniciación de las gonadotrofinas (36). El ACO se administró desde el día 1 del ciclo precedente hasta el día 7 superpuesto al agonista GnRH por una semana (día 7 a 14) y luego se suspendió el ACO continuando con el agonista hasta confirmar supresión. Se inicio acetato de leuprolide 0,5 mg/día y se disminuyó a 0,25 mg/día con la menstruación. Al 3er día del período, se inició la aplicación de 150UI de FSHr ajustándose la dosis de manera individualizada según esquema *step-down*. Como se desprende de tablas 1 y 2, las altas respondedoras asignadas al protocolo ACO/LL (superposición de ACO/Leuprolide lúteo) lograron una tasa de embarazo clínico del 46% y de implantación del 26%. En el 60 % de los ciclos se obtuvieron embriones extra para criopreservar. La tasa de aborto fue similar a la de las respondedoras intermedias.

Ha sido política de nuestro programa prevenir el potencialmente severo cuadro de SHEO identificando adecuadamente a las pacientes de riesgo y asignándolas a este régimen de estimulación mas "suave". A pesar de esto, un subgrupo de pacientes puede de todas maneras desarrollar un número excesivo de folículos con niveles muy altos de E2. En esos casos se opto por: a) suspensión de la administración de gonadotrofinas ("*coasting*") (cuando el E2 alcanzaba niveles cercanos a los 5000pg/ml), b) por disminuir a la mitad la dosis de hCG o c) criopreservación de todos los embriones para evitar la transferencia en ese ciclo. En el periodo en estudio, la incidencia de SHEO en todos los ciclos fue 3% y en general casos leves o moderados de manejo ambulatorio, con recomendaciones de

ingesta de fluidos y paracentesis temprana de ser necesario . En un solo caso severo se requirió internación, fluidos EV, paracentesis repetidas y aplicación de heparina por tromboembolismo pulmonar. La paciente se recuperó totalmente y dio a luz a mellizos sanos. En nuestra experiencia, la criopreservación de todos los embriones en estadio pronucleado no elimina la posibilidad de SHEO, pero las posibilidades de embarazo son excelentes en transferencias subsiguientes de embriones congelados-descongelados (2,13).

Un ensayo randomizado controlado presentado recientemente sugiere que en las pacientes con SOP el uso de protocolos de estimulación con antagonistas en dosis flexibles logra similares tasas de embarazo, menor incidencia de SHEO grado II, menor requerimiento de gonadotrofinas y menor duración de la estimulación que los esquemas de agonistas (37). Además se demostró la utilidad de los agonistas en desencadenar la maduración ovocitaria en pacientes con SOP o respuesta excesiva previa (38). El uso de protocolos de inducción que combinan antagonistas y disparo de la ovulación con agonistas con un adecuado sostén de fase lútea y embarazo temprano con estrógenos y progesterona reduce el riesgo de SHEO en pacientes de alto riesgo sin afectar las tasas de implantación (39).

La gonadotrofina coriónica humana (hCG) podría ser un sustituto eficaz de la FSH para completar la maduración folicular en casos de FIV. Podría también ser útil en la prevención de SHEO. La hiperestimulación ovárica fue menos significativa en el protocolo de antagonistas a baja dosis que con el protocolo de agonistas no complementado. Parece entonces que la suplementación con baja dosis de hCG podría aumentar la tasa de embarazo en los protocolos con antagonistas (40).

### ***Manejo de las bajas respondedoras***

Existen numerosas definiciones en la literatura: FSH elevada, edad de la mujer, cancelación de ciclos previos y/o pobre respuesta con menos de 4 ovocitos recuperados en tratamientos anteriores y/o pico de E2 menor de 500pg/ml (41). A pesar de la inconsistencia de la definición, este grupo heterogéneo de mujeres tiene el peor pronóstico en cuanto al resultado de la HOC y el logro de embarazo.

Se han intentado múltiples estrategias como elevar la dosis de FSH, citrato de clomifeno (o letrozole) y hMG, uso de *microflare-flare* o *flare* con agonistas, así como el uso de antagonistas (revisto en 2, 42, 43). Esta variedad de protocolos refleja gran variabilidad intra-grupo, origen probablemente multifactorial y lo más importante, un resultado globalmente comprometido.

El uso empírico de otras terapias alternativas o adyuvantes, como hormona de crecimiento recombinante, andrógenos (DHEA-S y testosterona) , y corticoides sigue siendo en nuestra opinión de eficacia no probada (46, 47). Se ha propuesto una alternativa que parece interesante que es el uso de estrógenos y /o antagonistas de GnRH en la fase lútea del ciclo previo (48) para evitar el ascenso

precoz de la FSH como se observa en mujeres perimenopáusicas. Se necesitan más ensayos para establecer su eficacia.

En nuestro programa se reconoce como bajas respondedoras a quienes presentan una o más de las siguientes características: FSH basal  $\geq 10$  mUI/ml o más al 3er día o estradiol basal  $\geq 90$  pg/ml, relación elevada FSH /LH, edad avanzada ( $\geq 37$ a), bajo número de folículos antrales, un intento de FIV previo con pico de E2  $< 900$  pg/ml y/o con recuperación de  $\leq 5$  ovocitos maduros o cancelación previa debida a una foliculogénesis inadecuada ( $< 4$  folículos dominantes después de 6 días de estimulación). Como se ve con estos criterios, es un grupo de pacientes muy grande que, de hecho, abarcó el 40% de los ciclos realizados en los últimos 10 años. La causa de esa respuesta es atribuible a la edad, cirugías previas ováricas, endometriosis severa y/o adherencias pelvianas extensas o a fallas ováricas inmunológicas, no encontrándose explicación en muchas situaciones.

La edad materna avanzada se asocia claramente a aneuploidias ovocitarias. Hemos descrito anomalías en la zona pelúcida de ovocitos de bajas respondedoras (50). Estas anomalías se caracterizaron, entre otras, por esqueleto proteico anormal medido con anticuerpos específicos ante-ZP3. Aunque la patogénesis real de las bajas respondedoras es generalmente desconocida, surgen como un grupo heterogéneo con defectos intrínsecos y/o derivados de la estimulación que lleva a este fenotipo de pobre respuesta.

Estimulamos a las bajas respondedoras (n:20) con uno de tres protocolos. La asignación a uno u otro ha sido en forma no aleatorizada y de acuerdo a la experiencia y preferencia del profesional por un determinado protocolo. Un régimen consistió en agonistas de GnRH en protocolo corto (LC- Lupron corto) (43); en este esquema, el agonista fue iniciado en la FL (0,5mg/d) se suspendió al inicio de la menstruación y se iniciaba FSHr a una dosis mas alta, de 450UI/d. Otras bajas respondedoras fueron estimuladas con alta dosis de FSHr ya sea con agonistas con *micro-flare* o protocolo de antagonistas. En ambos casos se pretrató a las pacientes por tres semanas con ACO y las gonadotrofinas se iniciaron luego de 4 días de la última pastilla activa. En el régimen *micro-flare*, el agonista se inició al día 2 a una dosis de 40mcg/d, 2 veces al día, y se continuó hasta la administración de hCG. La FSHr se inició al 5to día a 450UI/d. En el régimen flexible de antagonistas, la FSHr (también 450UI/d) se inició al día 3 y el antagonista cuando el folículo dominante tenía 14mm de diámetro. En muchas de estas pacientes, se agregó LH en forma de hMG (menotropina altamente purificada) o LHr. En algunos casos la dosis total de gonadotrofinas de 450UI fue dividida en 300UI de FSHr y 150 de hMG; en otras, se agregó hMG (75-150UI) en el momento de la adición del antagonista. Las tablas 1 y 2 presentan los resultados de los tres protocolos. Como se puede observar, todos tuvieron resultados sub-óptimos que reflejan la pobre respuesta ovárica.

## ***Conclusiones***

Revisamos aquí el estado actual de los protocolos de HOC, presentamos nuestra experiencia reciente y los resultados obtenidos durante los últimos años. Delineamos el manejo y los resultados de las pacientes de acuerdo a la RO identificada prospectivamente. Como consecuencia del diagnóstico de detección, se ubico a cada paciente en un protocolo de HOC en forma predeterminada pero el manejo fue individualizado. El uso de FSHr junto con agonistas (supresión lútea) o antagonistas resultó en una alta tasa de embarazo (TE) y una optimización del potencial reproductivo total en las respondedoras intermedias. Las altas respondedoras también tuvieron resultados favorables y similares usando el régimen de superposición de ACO/agonistas o el de agonistas con FSHr. El uso de antagonistas parece asociarse a menor incidencia de SHEO en pacientes de alto riesgo. Como contrapartida, las pobres respondedoras tuvieron TE mucho menores independientemente del régimen elegido; mejorar los resultados clínicos en este variado grupo de pacientes constituye un desafío formidable para los clínicos.

De todas maneras, aún existe controversia en el encuadre clínico. Continúa el debate sobre el agregado de LH a los ciclos en los que se usan agonistas con FSHr y se puede considerar agregar LH a las bajas respondedoras y a las pacientes pre-tratadas con ACO o con mayor supresión hipofisaria por agonistas. Sin embargo, se necesitan ensayos controlados para confirmar si la LH es necesaria en estos cuadros clínicos y qué preparados mejoran los resultados. También hay controversia sobre el uso de regímenes flexibles (individualizados) o fijos al usar antagonistas. Actualmente se están evaluando otras posibilidades como el uso de antagonistas en la fase lútea previa.