

**Estimulación de la ovulación
para ART en pacientes
*bajas respondedoras***

Edgardo D. Rolla
Médico Ginecólogo
Especialista en Medicina Reproductiva



La estimulación ovárica se emplea en los procedimientos de ART a los fines de obtener la mayor cantidad posible de ovocitos en cada ciclo de tratamiento.

Cuanto más ovocitos, mayor es la chance de obtener un número adecuado de embriones para transferir.

Las tasas de éxito en los procedimientos de fertilización asistida guardan relación directa al número de embriones obtenidos



En palabras sencillas: se embarazan mas aquellas mujeres que producen mas ovocitos, que generan mas embriones para transferir, independientemente del número de embriones que finalmente se transfieren.

Si se obtienen doce ovocitos y se generan ocho embriones, aún transfiriendo solo dos por ciclo se logran mas embarazos con esa paciente respecto de otra a la que también se le transfieren dos embriones pero como resultado de un ciclo en donde, por ejemplo, se obtuvieron solo cinco ovocitos y dos embriones



Barri y col. Publican una tasa de éxito de 6% por ciclo de trat. cuando solo hay un embrión para transferir, y del 38% transfiriendo dos o mas embriones, según sea la cantidad total de embriones obtenidos.



La baja respuesta puede ser accidental u ocasional.

Se considera baja respondedora a la paciente que, reiteradamente, por lo menos en dos ciclos de tratamiento, genera baja respuesta.



Es importante analizar los antecedentes de la baja respondedora en relación a:

- * edad
- * perfil endocrino
- * **antecedentes tales como:**
endometriosis, cirugía sobre los ovarios, enf. Autoinmunes (tiroiditis), etc.



Según Barri y col. podemos diferenciar tres tipos de baja respondedora:

- * Pacientes de mayor edad, con perfil hormonal sugestivo de pobre reserva ovárica
- * Pacientes jóvenes con perfil hormonal alterado
- * Pacientes jóvenes con perfil hormonal normal

Grupo de difícil diagnóstico y tratamiento



Parámetros previos al estímulo que pueden hacernos pensar en una pobre respuesta:

- * Edad de la paciente
- * FSH basal > 15 mUI/ml
- * E_2 basal > 80 pg/ml
- * LH basal < 3 mIU/ml o cociente FSH/LH $> de 3$
- * Inhibina basal \downarrow



Otros parámetros que nos pueden indicar una probable baja respuesta:

- * Bajo número de folículos antrales en ecografía basal
- * Test de Clomifeno alterado (suma de ambas determinaciones de FSH $>$ a 35 mUI/ml y de $E_2 <$ a 250 pg/ml)
- * Historia familiar de POF
- * EDT ovárica previa
- * Cirugía ovárica previa
- * Obesidad, abuso severo de tabaco, etc.



Conducta terapéutica frente a la baja respuesta:

- * Si se emplean Agonistas de GnRH ↓ la dosis
- * Utilizar esquemas cortos de Agonistas (flare up)
- * Usar esquema de Scott (microdosis en flare up)
- * Reemplazar Agonistas por Antagonistas
- * Utilizar el esquema de Frydman (C.C. + HMG)
- * Utilizar un esquema modificado (C.C. + FSHr)
- * Utilizar solo citrato de clomifeno
- * Ciclo natural (solo o con Antagonista + HMG o FSHr/LHr)



Conducta terapéutica frente a la baja respuesta:

- * Si se emplean Agonistas de GnRH ↓ la dosis
- * Utilizar esquemas cortos de Agonistas (flare up)
- * Usar esquema de Scott (microdosis en flare up)

* Reemplazar Agonistas

* *Ante la reiteración de la baja respuesta y el fracaso de los tratamientos, quienes lo hacen, proponen la donación de ovocitos*

* Ciclo de estimulación + HMG

o FSHr/...



Factors influencing the cumulative conception rate and discontinuation of IVF treatment for infertility

*Sharma, Allgar, and Rajkhowa
Ass. Concept. Unit
St. James Univ. Hospital
Leeds, U.K.*

“La edad de la paciente y el # de ovocitos obtenidos se relaciona en forma directa”



Algunas consideraciones a tener en cuenta frente a la baja respondedora:

- * Mas allá de ciertos límites, \uparrow la dosis de gonadotrofinas no garantiza un mejor resultado
- * Reiterar indefinidamente los ciclos de tratamiento no se corresponde siempre con un resultado final exitoso



Draft of: Postgraduate course no 4, Assisted Conception, Women and men, (in cooperation with SART) 11th World congress on IVF and HRG, 9-14 may 1999, 11-20

**Aspects of ovarian stimulation in ART
GnRH agonists, GnRH Antagonists and gonadotropin stimulation**

C.A.M. Jansen and K.E. Tucker

Dept. of IVF, Reinier de Graafgroep, Diaconessenhuis Voorburg, The Netherlands

Often the daily dose of gonadotropins is increased when there is a low response. The basis of this approach is that there may be tertiary follicles that have a higher FSH threshold level, however the vast majority of patients will not benefit from this approach. A proven low responder will almost invariably remain a low responder in the next cycle. Tertiary follicles can be recognized by ultrasound in the early follicular phase once they have reached a size of about 3 millimeters, and their number can be counted. When a low number is present, increasing the dose will be disappointing.



Draft of: Postgraduate course no 4, Assisted Conception, Women and men, (in cooperation with SART) 11th World congress on IVF and HRG, 9-14 may 1999, 11-20

**Aspects of ovarian stimulation in ART
GnRH agonists, GnRH Antagonists and gonadotropin stimulation**

C.A.M. Jansen and K.E. Tucker

Dept. of IVF, Reinier de Graafgroep, Diaconessenhuis Voorburg, The Netherlands

Often the daily dose of
this approach is that
however the vast m
responder will alm
be recognized by
about 3 millimete
increasing the dos

The basis of
level,
can

**“...aumentar la dosis no resultará en
un mejor desempeño en un próximo
Ciclo...”**



Draft of: Postgraduate course no 4, Assisted Conception, Women and men, (in cooperation with SART) 11th World congress on IVF and HRG, 9-14 may 1999, 11-20

Aspects of ovarian stimulation in ART
GnRH agonists, GnRH Antagonists

C.A.M. Jansen et al
Dept. of Obstetrics and Gynecology

“...el número de folículos antrales medidos por ecografía el 3° día del ciclo es el determinante de la respuesta ovárica”.

Often this is the basis of the response, however, the response can be recognized about 3 millimeters increasing the dose

the basis of the level, the response can

próximo



Doubling the human menopausal gonadotrophin dose in the course of an in- vitro fertilization treatment cycle in low responders: a randomized study

MH van Hooff, AT Alberda, GJ Huisman, GH Zeilmaker and RA Leerentveld

Department of Gynaecology and Obstetrics,
Academic Hospital Rotterdam-
Dijkzigt, Erasmus University.

The effect of doubling the human menopausal gonadotrophin (HMG) dose in the same treatment cycle in which the ovarian response after 5 days of ovarian stimulation with 225 IU/day is 'low', has been evaluated in a prospective randomized study. Forty-six patients met the ultrasound and oestradiol criteria for enrollment in the study, one patient participated twice. In 22 patients treatment was continued with 225 IU HMG/day and in 25 patients the HMG dose was increased to 450 IU/day. No effect of doubling the HMG dose was found on the length of the ovarian stimulation, peak oestradiol values, number of follicles ≥ 11 and ≥ 14 mm in diameter respectively on ultrasound on the day of HCG administration, number of cancelled cycles, number of oocytes at follicular puncture and the number of patients with ≤ 3 oocytes at retrieval. It is concluded that doubling the HMG dose in the course of an IVF treatment cycle is not effective in enhancing ovarian response in low responders. This is in accordance with current theories on follicular growth, which state that follicular recruitment occurs only in the late luteal and early follicular phase of the menstrual cycle.



Doubling the human menopausal gonadotrophin dose in the course of an in-vitro fertilization treatment cycle in low responders: a retrospective analysis

MH van Hooff
Leerentvel
Departme
Academ
Dijkzigt

"... Duplicar la dosis de 225 IU a 450 IU de FSH si al 5º no hay buena respuesta no mejoró el resultado de la FIV en las bajas respondedoras".

Esquema de "step up"



Esquemas posibles para la baja respondedora:

* Agonistas de GnRh a dosis reducidas:

-Ac. Leuprolide "largo" ↓ de 0.5 a 0.25 mg/día al iniciar el estímulo

-esquema de Scott (microdosis), 20 μ /dia solo 2 días, al finalizar un ciclo de ACO, antes de iniciar la FSH



Esquemas posibles para la baja respondedora:

* Antagonistas de GnRh:

- cetorelix 0.25 mg/día

- comenzando al día siguiente de un folículo mayor de 14 mm o el mismo día de uno de 15 mm



Esquemas posibles para la baja respondedora:

- * Antagonistas de GnRh:

Adicionando **siempre** LH r o reemplazando la FSHr **por** HMG al iniciar el antagonista



Esquemas posibles para la baja respondedora:

- * Aumentar la dosis desde el 1º día de estímulo hasta un máximo de 450/600 UI diarias de FSHr



Esquemas posibles para la baja respondedora:

- * Aumentar la dosis desde el 1º día de estímulo hasta un máximo de 450/600 UI diarias de FSHr

Los esquemas de tipo
"step up" no dan
resultado



Esquemas posibles para la baja respondedora:

* Recurrir al C. de Clomifeno:

- C.C. Días 3-4-5-6-7 del ciclo

Con folículo mayor de 14 mm
administrar desde el día siguiente
Antagonista GnRH 0.25 mg /día +
HMG 150 UI/día o FSHr 150 UI
+ LHr 75 UI/día



Esquemas posibles para la baja respondedora:

* Esquema de Frydman:

- C.C. Días 3-4-5-6-7 del ciclo
- HMG 150 UI días 3-5-7

Con folículo mayor de 14 mm

administrar desde el día siguiente
Antagonista GnRH 0.25 mg /día +
HMG 150 UI/día o FSHr 150 UI
+ LHr 75 UI/día



Esquemas posibles para la baja respondedora:

- * **Esquema de Frydman (modificado):**
 - **C.C. Días 3-4-5-6-7 del ciclo**
 - **FSHr 150 UI días 3-5-7**

Con folículo mayor de 14 mm

administrar desde el día siguiente
Antagonista GnRH 0.25 mg /día +
HMG 150 UI/día o FSHr 150 UI
+ LHr 75 UI/día



Esquemas posibles para la baja respondedora:

- * Ciclo natural "al acecho"
- * Ciclo natural "controlado":

Con folículo mayor de 14 mm
administrar desde el día siguiente
Antagonista GnRH 0.25 mg /día +
HMG 150 UI/día o FSHr 150 UI +
LHr 75 UI/día



El agregado de otras sustancias tales como:

- * **Hormona de crecimiento**
- * **Corticoides a muy altas dosis**

No ha mejorado
los resultados



- * Según varios autores, administrar anticonceptivos orales en el ciclo previo

*Podría inhibir
aún mas la
respuesta ovárica*



Es de buena práctica realizar siempre un procedimiento de ICSI en la baja respondedora.

Lamentablemente, el mal resultado en el primer ciclo de tratamiento es un indicador de pobres resultados en los ciclos ulteriores.



Evaluating strategies for improving ovarian response of the poor responder undergoing assisted reproductive techniques

Eric S. Surrey ^{aA} and William B. Schoolcraft ^a

[a]Colorado Center for Reproductive Medicine, Englewood, Colorado, USA

A Reprint requests: Eric S. Surrey, M.D., 799 E. Hampden Avenue, Suite 300, Englewood, Colorado 80110 (FAX: 303-788-8310)

Manuscript received 7 December 1999 Accepted 7 December 1999;



Abstract

Objective: To assess the efficacy of various controlled ovarian hyperstimulation (COH) regimens in the prior poor-responder patient preparing for assisted reproductive techniques.

Design: English-language literature review.

Patient(s): Candidates for assisted reproductive techniques who had been defined as having a prior suboptimal response to standard COH regimens.

Intervention(s): A variety of regimes are reviewed, including increased gonadotropin doses, change of gonadotropins, adjunctive growth hormone (GH), luteal phase (long) GnRH agonist (GnRH-a) initiation, early follicular phase (flare) GnRH-a initiation, low-dose luteal phase (ultrashort) GnRH-a initiation, progestin pretreatment, and microdose flare GnRH-a initiation.

Main Outcome Measure(s): Maximal serum E₂ levels, follicular development, dose, and duration of gonadotropin therapy, cycle cancellation rates, oocytes retrieved, embryos transferred, and clinical and ongoing pregnancy rates.

Result(s): A lack of uniformity in definition of the poor responder and of prospective randomized trials make data interpretation somewhat difficult. Of the varied strategies proposed, those that seem to be more uniformly beneficial are microdose GnRH-a flare and late luteal phase initiation of a short course of low-dose GnRH-a discontinued before COH.

Conclusion(s): No single regimen will benefit all poor responders. General acceptance of uniform definitions and performance of large-scale prospective randomized trials are critical. Development of a reliable precycle screen will allow effective differentiation among normal responders, poor responders, and those who will not conceive with their own oocytes.



- * No más de 4 autores emplearon criterios similares de evaluación
- * Varios grupos se basan en el número de folículos maduros obtenidos (menos de 5, menos de 2)
- * Otros toman como referencia la FSH basal, con valores que oscilan entre 6.5 y 15 mUI/ml
- * Otros prefieren el E_2 basal del ciclo previo
- * Y otros el número de días de estímulo utilizado en ciclos previos o la dosis cumulativa mínima



DISTINTAS ESTRATEGIAS DESCRIPTAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA BAJA RESPONDEDORA:

- * ↑ la dosis de HMG ó FSH (u/r) hasta 600 UI/dia

Mejóro el E₂ ó ↑ el # de folículos pero no hubo mas embarazos

- * Agregar Hormona de Crecimiento o GnRh

No aumentó la tasa de embarazos



DISTINTAS ESTRATEGIAS DESCRIPTAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA BAJA RESPONDEDORA:

* Protocolo largo de análogo de GnRh

Comenzando el día 21 del ciclo previo

-dosis reducida de Ac. Leuprolide: 0.5 mg/día ↓ a 0.25 mg/día al iniciar el estímulo ovárico

-dosis reducida de Decapeptil: 0.1 mg/día ↓ a 0.05 mg/día al iniciar el estímulo ovárico



DISTINTAS ESTRATEGIAS DESCRIPTAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA BAJA RESPONDEDORA:

- * Protocolo corto de análogo de GnRh (flare up):

Iniciando el estímulo el 1^a día del ciclo

-dosis reducida de Ac. Leuprolide: 0.5 mg/día

ESTE ESQUEMA ELEVA SOSTENIDAMENTE LA LH Y LOS ANDROGENOS OVARICOS DURANTE LA FASE DE ESTIMULO, NO MEJORANDO LA TASA DE EMBARAZO



DISTINTAS ESTRATEGIAS DESCRIPTAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA BAJA RESPONDEDORA:

Esquema
de Scott

- * Protocolo corto (flare up) con microdosis de agonista de GnRh:

Scott & Navot tuvieron aceptables resultados administrando una Dosis de 20 μ de Ac. De Leuprolide durante 2 días, al finalizar Un ciclo de anticonceptivos, antes de iniciar el estímulo con FSH

Este esquema elimina el problema de la elevación de la LH y los Andrógenos que conlleva el régimen tradicional de "flare up", ↓ El # de ampollas de FSH y ↑ el # de ovocitos recuperados



Microdose follicular phase gonadotropin-releasing hormone agonists (GnRH-a) compared with luteal phase GnRH-a for ovarian stimulation at in vitro fertilization

Mark P. Leondires ^{a *A}, Mariabelle Escalpes ^{a †}, James H. Segars ^{a *},
Richard T. Scott Jr. ^{‡ b} and Bradley T. Miller ^{§ c}

[^a]National Institute of Child Health and Human Development,
National Institutes of Health, Wayne State University,
Detroit, Michigan, USA^b

[[‡]]Reproductive Medicine Associates of New Jersey,
Morristown, New Jersey USA^c

[[§]]National Naval Medical Center, Bethesda, Maryland, USA

*Los ciclos cancelados en el grupo de microdosis en "flare up" fueron
Significativamente mayores que aquellos en los que se empleó un
Esquema "largo - fase lútea" disminuyendo la dosis al iniciar la FSH*



- * No hay ningún esquema único aplicable a todas las bajas respondedoras
- * Es imperativo unificar criterios a los fines de consensuar un protocolo adecuado de diagnóstico que permita identificarlas



A fin de reconocer a
esas pacientes que,
finalmente, no podrán
concebir con sus propios
óvulos





¿El futuro?



Poor responder–high responder: the importance of soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 in ovarian stimulation protocols

Joseph Neulen^{1,5}, Daniela Wenzel², Carsten Hornig³, Edda Wünsch¹, Ute Weissenborn¹, Klaus Grunwald¹, Reinhard Büttner⁴ and Herbert Weich²

¹ Department of Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine, University Clinic, RWTH Aachen,

² Ges. Biotechnologische Forschung,

³ Receptor Ligand Technologies GmbH (RELIATech), Braunschweig and

⁴ Department of Pathology, University Clinic, RWTH Aachen, Germany

This study was designed to detect vascular endothelial growth factor (VEGF) and its soluble receptor (sVEGFR-1) in follicular fluid specimens and to evaluate the importance of sVEGFR-1 with respect to ovarian response to gonadotrophin stimulation. A total of 69 patients was treated for IVF with recombinant human follicle stimulating hormone (FSH). Concentrations of VEGF and sVEGFR-1 were quantified in follicular fluids from oocyte retrievals. Patients were designated to three groups with respect to the number of harvested oocytes: group A, 1–5 oocytes; group B, 6–10 oocytes; group C, >10 oocytes. In group A, 1133 ± 870 pg VEGF/ml follicular fluid per oocyte were quantified, in group B 426 ± 262 pg VEGF/ml per oocyte, and in group C 274 ± 179 pg VEGF/ml per oocyte. Soluble VEGFR-1 concentrations resulted in 1200 ± 523 pg/ml follicular fluid per oocyte in group A, 255 ± 193 pg/ml per oocyte in group B, and 79 ± 69 pg/ml per oocyte in group C. No free sVEGFR-1 could be detected in any follicular fluid. An index to estimate the biological activity of VEGF by dividing VEGF/sVEGFR-1 revealed an increasing availability of VEGF with higher ovarian response to gonadotrophin therapy. In group A this index was 1.03, in group B 1.71, and in group C 3.21. A delicate balance between VEGF and sVEGFR-1 is necessary to allow an adequate ovarian reaction to gonadotrophin therapy. Excess of bio-active VEGF increases the risk for ovarian hyperstimulation syndrome. Excess of sVEGFR-1 results in poor response and goes in parallel with reduced chances for conception.



Poor responder-high responder: the importance of soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 in ovarian stimulation protocols

Joseph Neulen^{1,5}, Daniela Wenzel², Carsten Hornig³, Edda Wünsch¹, Ute Weissenborn¹, Klaus Grunwald¹, Reinhard Büttner⁴ and Herbert Weich²

¹ Department of Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine, University Clinic, RWTH Aachen,

² Ges. Biotechnologische Forschung,

³ Receptor Ligand Technologies GmbH

⁴ Department of Pathology, University of

Se evaluó la relación VEGF/VEGF-R en líquido folicular de pacientes de FIV

This study was designed to detect VEGF in follicular fluid specimens and to evaluate the effect of gonadotrophin stimulation. A total of 120 patients were treated with gonadotrophin (FSH). Concentrations of VEGF were quantified in follicular fluid. Patients were designated to three groups: group A, >10 oocytes; group B, 6-10 oocytes; group C, <6 oocytes. VEGF concentrations were quantified, in group B 426 ± 262 pg/ml, and in group C 79 ± 69 pg/ml per oocyte. VEGFR-1 concentrations resulted in 12.2 ± 1.2 pg/ml per oocyte in group B, and 7.9 ± 0.7 pg/ml per oocyte in group C. An index to estimate the biological activity of VEGF was calculated. The availability of VEGF with higher ovarian response was significantly higher, in group B 1.71, and in group C 3.21. A delicate balance between VEGF and VEGFR-1 is necessary for adequate ovarian reaction to gonadotrophin therapy. Excess of bio-active VEGF results in ovarian hyperstimulation syndrome. Excess of sVEGFR-1 results in poor response and goes in parallel with reduced chances for conception.



Poor responder-high responder: the importance of soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 in ovarian

Josep

Weir

1 D

RWT

2 Ges

3 Recep

4 Departm

h¹, Ute

reich²

University Clinic,

Concentraciones ↑ de VEGF se asociaron a > riesgo de OHSS

Concentraciones de VEGF/VEGF-R en líquido folicular de pacientes de FIV

This study was designed to determine the concentrations of VEGF and VEGFR-1 in follicular fluid specimens and to evaluate the effect of VEGF on follicular development during gonadotrophin stimulation. A total of 120 follicles were aspirated during IVF treatment with recombinant human chorionic gonadotrophin (FSH). Concentrations of VEGF and VEGFR-1 were determined in follicular fluid. Patients were designated to three groups according to the number of oocytes retrieved: group A, $1-5$ oocytes; group B, 6-10 oocytes; group C, >10 oocytes. VEGF concentrations were quantified, in group B 426 ± 262 pg/ml and in group C 1210 ± 420 pg/ml. VEGFR-1 concentrations resulted in 12.1 ± 3.2 pg/ml per oocyte in group B, and 79 ± 69 pg/ml per oocyte in group C. The ratio of VEGF/VEGFR-1 was 1.71, and in group C 3.21. A delicate balance between VEGF and VEGFR-1 is adequate ovarian reaction to gonadotrophin therapy. Excess of bio-active VEGF results in hyperstimulation syndrome. Excess of sVEGFR-1 results in poor response and goes in parallel with reduced chances for conception.



Poor responder-high responder: the importance of soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 in ovarian

Josep

Weir

1 D

RWT

2 Ges

3 Recep

4 Departm

h¹, Ute

reich²

University Clinic,

Concentraciones ↑ de VEGF se asociaron a > riesgo de

Concentraciones ↑ de VEGF-R se asociaron a una baja respuesta ovárica

VEGF-R en antes de

This study was conducted in follicular fluid samples of gonadotrophin sensitive hormone (FSH). Patients were divided into group B, 6-10 oocytes quantified, in group C VEGFR-1 concentrations in oocyte in group B, and in follicular fluid. An index to estimate the availability of VEGF with high values, 1.71, and in group C 3.21. A decreased response to gonadotrophin therapy. Excess of sVEGFR-1 results in poor response and goes in parallel with reduced chances for conception.



- * La angiogénesis desempeña un importante papel en todo el sistema reproductor femenino
- * El desarrollo de capilares perifoliculares durante la fase proliferativa depende del equilibrio entre inhibidores y promotores del VEGF
- * Un buen desarrollo folicular depende de una adecuada vascularización

Genetech Inc. Ha desarrollado un VEGF (molécula angiogénica) que inyectada al ovario de ratas determinó su hipertrofia, hemorragia interna y generación inmediata de quistes.



Capilar ovárico

Muchas gracias

