

Guías para la estimulación de ovulación en ciclos de alta complejidad

Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva 2006

Índice

Introducción

I- Objetivos de la Estimulación de la ovulación en ciclos de alta complejidad

1. Lograr una respuesta ovárica suprafi-siológica

Esquemas de estimulación

- Régimen de dosis fija o sostenida
- Step down

2. Evitar el pico prematuro de LH

Agonistas de GnRH

- Protocolos largos
- Protocolos cortos

Antagonistas de GnRH

- Protocolo de dosis múltiples
- Protocolo de dosis única

3. Inducir Maduración folicular

4. Prevenir Efectos adversos y complica-ciones

II- Protocolos más usados

• **Gonadotrofinas asociadas a agonistas de GnRh**

• **Gonadotrofinas asociadas a antagGnRH**

Soporte de fase lutea

III- Situaciones Especiales

1. Baja Respuesta Ovárica

Estrategias sugeridas

- Esquemas con análogos agonistas a bajas dosis y altas dosis de gonadotrofinas
- Esquemas con análogos antagonistas y altas dosis de gonadotrofinas
- Esquemas con citrato de clomifeno (CC)
- Esquemas con inhibidores de la aro-matasa

2. Pacientes con riesgo de Hiperestimulación

Estrategias sugeridas

IV- Cancelación de Ciclos (Baja Respuesta / Hiperes respuesta

INTRODUCCION

Los tratamientos de fertilización asistida de alta complejidad han permitido que muchas parejas en el mundo logran concebir. Estas son técnicas que se han incorporado hacia fines de la década del 70 y desde entonces son ampliamente utilizadas. Estos procedimientos constan de varios pasos dentro de los cuales la estimulación de la ovulación es fundamental. Es así que el uso de los fármacos para inducción de ovulación se ha extendido no sólo a mujeres anovuladoras sino que también, con la incorporación de estas técnicas, se los ha comenzado a indicar a pacientes ovuladoras dentro de los tratamientos de fertilización asistida de alta complejidad.

El objetivo de una adecuada estimulación de la ovulación consiste en:

- 1- Obtener una respuesta suprafisiológica, aumentando así el número de ovocitos aspirados para fertilizar y como consecuencia, el número de embriones disponibles a seleccionar para la transferencia, favoreciendo en definitiva, las tasas de embarazo.
- 2- Evitar picos espontáneos y prematuros de LH
- 3- Inducir a la maduración folicular
- 4- Disminuir las complicaciones derivadas de estos procedimientos

A continuación se describirán la/s estrategias que se emplean habitualmente para el logro de los objetivos enunciados y de que manera se efectúa el seguimiento de la paciente bajo estimulación ovárica. Se considerarán por último algunas situaciones especiales que pueden aparecer durante este procedimiento.

I- OBJETIVOS DE LA ESTIMULACIÓN DE LA OVULACION EN CICLOS DE ALTA COMPLEJIDAD

LOGRAR UNA RESPUESTA OVÁRICA SUPRAFISIOLÓGICA.

1- Lograr una respuesta ovárica suprafisiológica.

Los fármacos de elección para obtener una respuesta ovárica suprafisiológica son las gonadotropinas. Existen varios tipos de gonadotropinas que pueden utilizarse en diferentes dosis y por distintas vías de administración.

La dosis inicial sugerida en pacientes con reserva ovárica normal es de 225-300 UI/día. En pacientes con alto riesgo de hiperestimulación ovárica se debería comenzar con dosis menores mientras que en pacientes con disminución de la reserva ovárica se pueden utilizar dosis de hasta 450 UI/día.

Las gonadotropinas se pueden emplear en diferentes esquemas. En todos los casos, se requiere de un monitoreo seriado del ciclo con ecografía transvaginal preferentemente a partir del quinto día de estimulación y con controles sucesivos según la respuesta ovárica. Las determinaciones de estradiol pueden utilizarse como herramienta complementaria de evaluación.

Para dar comienzo a la estimulación de la ovulación se debe realizar tanto una ecografía transvaginal donde se observe ausencia de actividad folicular como un dosaje de estradiol sérico que debe ser < 50 pg/ml. De esta manera confirmamos la ausencia de actividad ovárica.

Esquemas de estimulación:

• Régimen de dosis fija o sostenida:

- Se comienza desde la fase folicular temprana (día 2- 3), previa confirmación de ausencia de actividad ovárica.

- La dosis de inicio de gonadotropinas se indica de acuerdo a las características de la paciente: el diagnóstico, la edad, la reserva ovárica, los antecedentes y las respuestas a las estimulaciones previas. La dosis se mantiene hasta la aplicación de la hCG.

• **Step down:** El objetivo de este protocolo es imitar el perfil de las concentraciones de FSH durante la fase proliferativa temprana y media de los ciclos naturales disminuyendo así el consumo de gonadotrofinas

- Se comienza en fase folicular temprana (día 2 – 3), previa confirmación de ausencia de actividad ovárica.

- La dosis de gonadotropina inicial se disminuye cuando los folículos llegan a un diámetro mayor a 12 mm (estado de gonadotrofino independencia).

En pacientes con hipogonadismo hipogonadotrófico debe administrarse tanto FSH como LH al igual que en las pacientes normogonadotróficas con niveles bajos de LH (< 0.5 UI/ml). Esta situación se presenta luego de una profunda supresión previa con análogos agonistas de GnRH o bien luego del inicio del antagonista. En estos casos la dosis de 75 UI/día sería suficiente para lograr una adecuada respuesta.

2- EVITAR EL PICO PREMATURO DE LH

Los protocolos de estimulación presentan el riesgo de luteinización prematura folicular (elevación de los niveles de LH durante el estímulo debido a los altos niveles de estradiol) y el de ovulación espontánea. La introducción, a fines de la década de los 80, de los análogos agonistas de GnRH y más recientemente de los análogos antagonistas de GnRH ha permitido reducir al mínimo dicho riesgo y mejorar la calidad de los ciclos estimulados.

Existen distintos tipos de agonistas y antagonistas:

A. Agonistas de GnRH

- Acetato de Leuprolide
- Buserelina
- Nafarelina
- Triptorelina

B. Antagonistas de GnRH

- Ganirelix
- Cetrorelix

A. Agonistas de GnRH:

Son de uso habitual en protocolos de hiperestimulación ovárica controlada. Su mecanismo de acción consta de dos etapas :

- En la primer etapa se observa un *efecto agonista*, debido a que su unión a los receptores hipofisarios induce una liberación de gonadotropinas que depleciona el pool hipofisario de estas hormonas (efecto flare – up)

- Al cabo de una semana, se observa un *efecto supresor*, debido al estado de down regulation que ejerce sobre los receptores hipofisarios, creando un estado hipogonadotrófico y evitando de esta forma un pico espontáneo de LH.

Con el uso de esta droga se logra una mayor sincronización del crecimiento de la masa folicular.

Existen diferentes protocolos de uso de agonistas de GnRH, que varían de acuerdo al momento de iniciación con respecto al ciclo menstrual, aprovechando o no el efecto agonista.

1- Protocolos largos. Pueden ser de inicio en fase *folicular* o *lútea* del ciclo previo al del estímulo. El más utilizado es el de inicio en fase lútea del ciclo previo (día 21 del ciclo ó día +7). A partir de los 10 días de uso se evalúa la supresión ovárica por medio de ecografía (ausencia de quistes foliculares residuales) y dosaje de estradiol (< 50 pg./ml.). Una vez

confirmada dicha supresión, se puede disminuir la dosis del análogo a la mitad y comenzar con la aplicación de las gonadotropinas de acuerdo al protocolo elegido hasta alcanzar los criterios de administración de la hCG.

2- Protocolos cortos: Comienzan en la fase folicular del ciclo de la estimulación. Llamados también de “flare up”, comienzan con el análogo desde la fase folicular temprana en dosis diaria de 0.75mg de acetato de leuprolide. De esta manera se aprovecha el efecto agonista de la droga, ya que a la hipersecreción hipofisaria inicial de gonadotropinas endógenas que provoca, se suma la estimulación con gonadotropinas para el aumentar el reclutamiento folicular. La aplicación del análogo agonista continúa hasta el día de aplicación de hCG.

Estos protocolos suelen elegirse en pacientes con baja reserva ovárica conocida, ya que al efecto recién descrito, se suma la ausencia de una supresión hipofisaria prolongada. Estos protocolos se asocian a un efecto liberador inicial de ambas gonadotropinas; se postula que los niveles elevados de LH durante la estimulación actuarían en forma deletérea sobre la calidad ovocitaria.

Se ha evaluado la utilización de dosis menores de acetato de leuprolide, protocolo conocido como microflare (80 microgramos/día), con el objeto de reducir la liberación inicial deletérea de LH. Su uso ha sido más frecuente en pacientes bajas respondedoras cuando no estaban disponibles los antagonistas de GnRH.

- Protocolo ultracorto: Es una extensión del anterior cuyo objetivo es utilizar el efecto agonista y disminuir al máximo la supresión hipofisaria. El análogo agonista se administra solamente durante 3 días junto con las gonadotropinas.

B-Antagonistas de GnRh

Son antagonistas competitivos del receptor de GnRH (ocupan el receptor pero no desencadenan respuesta) por lo que producen una inmediata inhibición de la secreción hipofisaria de gonadotrofinas, sin producir el efecto de “flare up” de los agonistas y su acción puede revertirse por la administración de un análogo de GnRH. Se puede utilizar en dos formas:

- Protocolo de dosis múltiples
- Protocolo de dosis única

1. Protocolo de dosis múltiples: La dosis terapéutica mínima ha sido fijada en 0.25 mg./día. La vía de aplicación es subcutánea. Según el modo en que se inicie su administración, se clasifica en **rigido** (siempre se inicia en día 5- 6 de la estimulación) o **flexible**. En este último caso, su aplicación comienza cuando se alcanza alguno de los siguientes criterios:

- presencia de folículos ≥ 14 mm
- los niveles de estradiol sérico de al menos 150 pg/ml durante 48 horas deben considerarse como un posible estímulo para la elevación de la LH y se sugiere tenerlos en cuenta como criterio alternativo para la indicación del antagonista. Un seguimiento de las concentraciones de LH séricas podrían utilizarse como herramienta adicional en casos dudosos. En cualquiera de los dos casos, la administración del antagonista se realiza hasta 24 horas previas a la aplicación de hCG.

2. Protocolo de dosis única: Se administra una dosis única de 3 mg una vez alcanzados los criterios de aplicación, y se repite si se prolonga la estimulación por más de tres días luego de administrado.

3 INDUCIR A LA MADURACIÓN FOLICULAR

- Aplicación de la Gonadotrofina Coriónica Humana: El momento de la aplicación de la hCG, 10.000 UI (de hCG

urinaria, IM o SC) o 250 ugr (de hCG recombinante, por vía SC), se decidirá frente a la observación ecográfica de por lo menos 2 folículos mayores ó iguales a 18 mm con un nivel de estradiol equivalente a 150 a 250 pg/ml por folículo maduro. La aplicación será programada 34-36 horas antes de la aspiración folicular

4- PREVENIR EFECTOS ADVERSOS Y COMPLICACIONES

- Síndrome de hiperestimulación ovárica (ajustar el esquema de estimulación a las variables ya mencionadas: edad, reserva ovárica y condición clínica de la paciente, bajo un estricto monitoreo del ciclo)
- Embarazo múltiple (control del número de embriones a transferir)
- Reacción alérgica a componentes contaminantes de la orina(urinarias)

II- PROTOCOLOS MÁS USADOS

A pesar de que existen numerosos protocolos, los más utilizados en alta complejidad por su efectividad, son los siguientes:

Gonadotrofinas asociadas a agonistas de GnRh

- Se pueden utilizar anticonceptivos orales o progestágenos desde el ciclo previo a la estimulación, para una mejor sincronización y evitar el rescate del cuerpo lúteo previo; o bien luego de un monitoreo ovulatorio para determinar día + 7 (post ovulación)
- El protocolo más frecuentemente utilizado con aGnRH es el “largo lúteo”, comenzando con 0.5 mg/ día por vía subcutánea
- La administración de gonadotropinas se inicia luego de verificar supresión ovárica en dosis iniciales de acuerdo a parámetros de reserva ovárica y edad.
- En el día 7 (5° día de estimulación) se

realiza el primer monitoreo del ciclo. De acuerdo a estos resultados se determina la continuidad de la misma dosis o bien su reducción evaluados los criterios de gonadotrofina independencia folicular. El esquema más frecuentemente utilizado es el de step down.

- La administración de hCG se indica con folículos > a 18 mm.

Gonadotrofinas asociadas a antagonistas de GnRH

En los protocolos que utilizan antagonistas de GnRh, los pasos son similares a los descritos para agonistas. Las gonadotrofinas deben iniciarse el segundo ó tercer día del ciclo menstrual. El comienzo de los antagonistas se determina de acuerdo al tamaño folicular y niveles de estradiol que surgen de las diferentes etapas del monitoreo ovulatorio. El esquema de uso de gonadotropinas es el de dosis fija. Se puede considerar agregar LH 75/día conjuntamente con el antagonista.

Soporte de fase lútea

Si bien la fase lútea está fuera del periodo de estimulación, también debe ser considerado su tratamiento. La supresión de la hipófisis luego del uso de agonistas de GnRH – que se observa aún hasta dos semanas luego de suspendidos-, y la destrucción de los folículos/cuerpos lúteos en la punción ovocitaria obligan a realizar el soporte de fase lútea con progesterona.

Las distintas opciones son:

- Progesterona oleosa intramuscular
- Progesterona micronizada oral
- Progesterona micronizada intravaginal
- Progesterona en gel de uso intravaginal
- Gonadotrofina coriónica humana

Si bien los resultados son similares con las distintas opciones, se prefiere la vía vaginal debido a la mejor tolerancia. La administración de progesterona debe iniciarse el día de la punción ovocitaria

III - SITUACIONES ESPECIALES

1. BAJA RESPUESTA OVÁRICA

Las pacientes con baja respuesta ovárica (o pobres respondedoras) constituyen un verdadero desafío para los tratamientos de reproducción asistida. Existen múltiples definiciones acerca de lo que constituye una baja respuesta y aún no hay consenso sobre su definición. La mayoría de los autores están de acuerdo que menos de tres folículos el día de la administración de HCG, niveles bajos de estradiol o una recuperación menor a tres ovocitos constituye baja respuesta.

Se han propuesto numerosos protocolos y estrategias para favorecer la respuesta folicular de estas pacientes, pero ninguno de ellos ha demostrado beneficios absolutos.

Los principales objetivos terapéuticos con estas pacientes consisten en:

- Aumentar el reclutamiento folicular
- Evitar escapes foliculares tempranos o dominancia folicular
- Inhibir los picos prematuros de LH

Los recursos habitualmente descriptos son:

- Dosis altas de gonadotropinas
- Elección de FSH recombinante
- Uso de aGnRh desde la fase folicular temprana junto con las gonadotrofinas.
- Protocolos de microdosis de aGnRh en fase folicular.
- Uso electivo de antagonistas
- Ciclos naturales.
- Uso de citrato de clomifeno sólo o asociado a bajas dosis de GND.
- Inhibidores de aromatasa

Estrategias sugeridas

Esquemas con análogos agonistas y altas dosis de gonadotropinas/Esquemas con antagonistas y altas dosis de gonadotropinas

Los esquemas de estimulación son exactamente iguales a los descriptos previamente, pero se utilizan dosis superiores a la habituales, de hasta 450 UI de gonadotrofinas

Esquemas con citrato de clomifeno (CC):

No es una droga de elección en alta complejidad

Se ha descripto en los últimos años su utilización en algunos ciclos - solo o asociado a bajas dosis de GND- para bajas respondedoras, habiéndose logrado tasas de embarazo de hasta 7 %. En los protocolos que combinan CC con GND, se utilizan menores cantidades de gonadotrofinas. Se indica comenzar con CC 100mg./día desde día 2 o 3 del ciclo durante 5 días. La administración de las gonadotrofinas (HMG o FSHr entre 150 y 225 UI) puede iniciarse al suspender el CC o bien, comenzar los dos últimos días de su administración (*overlapping*). Al igual que en los esquemas previamente descriptos, se realiza el monitoreo periódico hasta alcanzar los criterios de HCG. Puede utilizarse también antagonistas de GnRh.

Esquemas con inhibidores de la aromatasa:

La aromatasa es una enzima que se encuentra en múltiples tejidos y cataliza la aromatización de los andrógenos, convirtiéndolos en estrógenos. Los inhibidores de la aromatasa utilizados en reproducción son inhibidores selectivos y reversibles de la aromatasa ubicada en el folículo, en las células de la granulosa. Al bloquear la reacción de la aromatasa, baja el estradiol circulante, y se libera a la hipófisis del feed back negativo. Esto conduce a un aumento de la liberación de FSH. Los preparados utilizados son en reproducción son los de 3° generación:

Letrozole (Femara®), Anastrozol (Arimidex®) y Exemestrane (Aromasin®)

Se postula que el aumento de andrógenos (por bloqueo de la enzima aromatasa) producido en los folículos podría aumentar la respuesta de los mismos a la estimulación al inducir la síntesis de receptores para FSH. Por este motivo se propone su utilización en pacientes bajas respondedoras, para procedimientos de FIV, a una dosis de 2.5 a 5 mg/día, asociado a FSH y/o HMG y antagonistas de GnRH.

2. ALTA RESPUESTA A LA ESTIMULACION

Las pacientes que presentan una alta respuesta al estímulo utilizado merecen especial atención no solamente por los resultados que se describen para este grupo sino también por los riesgos inherentes a dicha respuesta.

En este grupo de pacientes, difícil de definir (nivel de estradiol en el día de hCG, número de ovocitos recuperados), se ha descrito menor tasa de embarazo, menor tasa de implantación y un mayor riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica. Se han implicado a los altos niveles de estradiol y a una posible menor calidad ovocitaria como responsables de los menores resultados postulados en este grupo.

Es de suma importancia identificar a estas pacientes con anterioridad al inicio de la estimulación para adecuar el esquema a utilizar.

Se describen como factores de riesgo para alta respuesta a la estimulación: edad (mujeres jóvenes), peso (mujeres delgadas); alta reserva ovárica, coexistencia de endocrinopatías (síndrome de ovarios poliquísticos, hiperprolactinemia).

Como estrategias sugeridas para estimular a este grupo de pacientes se describen:

- Estimulación con bajas dosis de gonadotrofinas
- Esquema step-up a bajas dosis
- Uso de agonistas en fase lútea a altas dosis

- Uso de antagonista GnRH
- Inducción de la maduración folicular con GnRHa en lugar de hCG (en ciclos con uso de antagonista).
- Aspiración de todos los folículos

En los casos de síndrome de ovario poliquístico, a las estrategias anteriormente mencionadas, se agregan recomendaciones sobre dieta, ejercicio, uso de insulinosensibilizadores (en caso de insulinoresistencia) y la consideración de disminuir los niveles elevados de LH en fase folicular (si los hubiera).

Esquema step-up

Su uso se basa en el concepto del “umbral de FSH”: la estimulación se inicia con dosis bajas de gonadotrofinas y se monitoriza regularmente la respuesta ovárica. La dosis se va aumentando en forma sistemática hasta alcanzar el nivel adecuado para lograr respuesta deseada. La dosis alcanzada se mantiene hasta el día de aplicación de hCG.

IV-CANCELACION DE CICLOS: (O BAJA RESPUESTA/ HIPER RESPUESTA)

En algunas oportunidades, los ciclos deben ser cancelados debido a una respuesta excesiva – por el riesgo de hiperestimulación ovárica– o debido a una baja respuesta, por los pobres resultados que se asocian a esta situación

Criterios de cancelación

- Número mayor a 25 folículos $\geq 14\text{mm}$. El día de aplicación de hCG.
- Estradiol $\geq 5000\text{ pg/ml}$ el día de aplicación de hCG.
- Falta de respuesta a la estimulación folicular.

En los casos de respuesta exagerada se podrán considerar medidas de rescate:

- Coasting
- Descarga del pico de LH mediante el

uso de agonistas en ciclos manejados con antagonistas

- Aplicar hCG, aspiración de ovocitos y criopreservación de embriones dilatando la transferencia para un futuro ciclo
- Cancelar aplicación de hCG

Bibliografía

1. Daya S, Gunby J. Recombinant versus urinary follicle stimulating hormona for ovarian stimulation in assisted reproduction cycles (Cochrane Review). The Cochrane database of Systematic Reviews 2000, Issue 3 Art. No.: CD002810.
2. Albuquerque L.E, Saconato H., Maciel M.C. Depot versus daily administration of gonadotrophin releasing hormone agonist protocols for puyuitary desensitization in assisted reproduction cycles (Cochrane Review). In: Cochrane Library, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.

3. Van Rijkom J.E.F.Zwart, Broekmans F.J, Leufkens H.G.M. From HMG through purified urinary FSH preparations to recombinant FSH: a substitution study. Human Reproduction, 2002, Vol 17:857-865.
4. Daya Salim, M.B. Methodologic pitfalls in assessing the efficacy of recombinant follicle stimulating hormone versus human menopausal gonadotrophin in assisted reproduction. Fertility and Sterility, Nov 2003; vol 5:1100-1104.
5. Rosenwaks Z, Levy D.P., Navarro J.M, Schattman G.L., Davis OK., The role of LH in ovarian stimulation. Human Reproduction, 2000, Vol 15:2258-2265.
6. Filicori M., Cognini G., Samara A., Melappioni S. et al. The use of LH activity to drive folliculogenesis: exploring uncharted territories in ovulation induction. Human Reproduction, 2002, Vol8:543-557.