

A systematic review of randomized trials for the treatment of poor ovarian responder: is there any light at the end of the tunnel?

Nikolaos P Polyzos, Paul Devroey

Fertility and Sterility 2011;96(5):1058.

Revisión sistemática de los trabajos randomizados sobre pobres respondedoras. Hay una luz en el final del túnel?

Comentado por César Luis Berta

Jefe del Centro de Reproducción Humana y Planificación Familiar de la Cátedra de Ginecología de la Universidad Nacional de Rosario.

Reproducción 2012;27:48-49

A pesar de los avances tecnológicos de los últimos años y los nuevos y variados agentes terapéuticos, las pacientes que obtienen pocos o ningún ovocito para las técnicas de reproducción asistida continúan siendo un problema sin solución establecida, salvo la ovodonación. La estimulación ovárica es la base de los tratamientos de infertilidad ya que es la condición para reclutar folículos y obtener la maduración de los ovocitos para incrementar las posibilidades de concepción. Distintos reportes describen entre un 9% y 24% de “pobres respondedoras” entre la población que requiere de estimulación ovárica para alta complejidad.

Con la pregunta de si sabemos realmente quiénes son las pacientes pobres respondedoras y evaluar si la evidencia actual disponible de las estrategias terapéuticas que se aplican a este grupo de pacientes son valederas científicamente, los autores de este reciente trabajo de revisión sistemática buscan evaluar las diferencias en las definiciones que describen a las pacientes con “mala respuesta ovárica” evaluando el número y naturaleza de los criterios utilizados para definir las tratando de evaluar si la actual evidencia disponible es útil para tomar conductas uniformes.

Correspondencia: César Berta
E-mail: cesarberta@hotmail.com

Como antecedentes analizaron trabajos previos de Surrey y Schoolcraft (*Fertil and Steril* 2000;73:667-676), quienes analizaron los trabajos disponibles hasta el año 2000 y destacaron las discrepancias en las definiciones utilizadas, al igual que el consenso que reclutó trabajos de 2000 a 2009 y llegó a las mismas conclusiones (*Hum Reprod* 2011;26:1616-1624), subrayando, además, que hay pocos trabajos aleatorios, controlados y prospectivos, incluso que se publican, y muchos de observación que no aportan resultados que sean uniformes para aplicar a estas pacientes.

Utilizando una búsqueda sistemática en Medline, en la biblioteca Cochrane y en el ISI Web of Science evaluaron todos los trabajos disponibles hasta marzo de 2011 que se referían a las modalidades de tratamiento en pacientes con poca respuesta ovárica que accedían a fertilización in vitro, (teniendo en cuenta que no buscaban evaluar la eficacia terapéutica de las distintas estrategias).

Resultados

De 47 ensayos analizados, se encontraron 41 definiciones diferentes para pacientes con pobre respuesta ovárica.

La necesidad de altas dosis diarias de FSH se mencionó en solo 3 estudios.

Sorprenden, además, las diferentes definiciones utilizadas por los mismos grupos de investigadores en diferentes trabajos, incluyendo aspectos demográficos, pruebas de reserva ovárica y respuesta previa en ciclos anteriores. También encontraron diferencias en los valores umbrales de cada criterio pronóstico.

Si bien el 85% de los trabajos refería criterios respecto a las características de ciclos anteriores, ninguno de los criterios fue utilizado en más del 50% de los trabajos.

La edad y el número de folículos antrales, criterios

ya establecidos como de importancia significativa en estas pacientes, llamativamente también fueron poco mencionados (edad solo en el 9% de los trabajos).

El número de folículos el día final de la estimulación y el número de ovocitos obtenidos se reportó en el 40% de los trabajos y en esto los valores umbrales para pronóstico eran diferentes. Finalmente, destacan diferencias hasta en la terminología utilizada, ya que el 80% de los trabajos hablan de “pobres respondedoras” y el 20% de “bajas respondedoras”.

Los criterios de Bologna (Hum Reprod 2011;26:1616-1624)

El primer intento para definir mujeres con pobre respuesta ovárica fue en 2011 en una reunión de ESRHE con la colaboración del grupo de especial interés en estímulo suave para la ovulación.

La definición propuesta incluye: edad (umbral 40 años), respuesta ovárica (número de ovocitos recuperados – umbral 3 o menos-), factores de riesgo para pobre respuesta ovárica y los test de reserva ovárica [hormona antimulleriana (AMH) y conteo de folículos antrales (CFA)]; y busca establecer un criterio operacional para la definición de un grupo uniforme de pacientes.

Conclusiones

La reproducción humana es una función indispensable para la perpetuación de la especie. La fecundación es la función que tienen las gametas de crear un nuevo individuo con un genoma proveniente de ambos progenitores. Es muy fácil de definir, pero implica una serie de factores que aún nos son desconocidos.

La variabilidad de las definiciones de una mala respuesta ovárica es llamativa y pone en evidencia la arbitrariedad de los criterios utilizados por los distintos investigadores.

Cabe destacar, por otro lado, la diversidad de parámetros que pueden influir en la definición uniforme de una paciente con poca respuesta ovárica y que muchos de ellos realmente constituyen de por sí factores de importancia significativa para catalogar a una paciente con un concreto deterioro en su potencial respuesta ovárica, (por ejemplo, edad, test

de reserva ovárica o respuesta a ciclos anteriores).

También debe tenerse en cuenta que si bien los grupos actualmente definidos como “pobres respondedoras” con los distintos parámetros hablan de una real posibilidad de mal pronóstico en su futuro reproductivo, esto no es suficiente para definir su real potencial de fertilidad.

La clave está en determinar en qué grado estos parámetros pueden agruparse y definirse para establecer un grupo uniforme de pacientes con la finalidad de estudiarlas en forma prospectiva y tener conductas uniformes a futuro, quedando la pregunta abierta sobre si, ante la innumerable cantidad de variables en juego e incluso las pequeñas diferencias en las distintas respuestas ováricas, esto es posible debido a que estamos comparando estudios de grupos heterogéneos de pacientes que dificultan la realización de meta-análisis que puedan llevar a conclusiones de importancia significativa.

El impacto de una falta de definición uniforme puede ser mucho mayor de lo que creemos. Identificar adecuadamente a este grupo de pacientes, que seguramente tienen menores chances de embarazo por intento, nos permitiría transmitirle sus potenciales posibilidades de éxito debiendo ser respetuosos y concientes de las expectativas que generan este tipo de tratamientos al igual que saber orientar hasta dónde seguir intentando.

Hasta la fecha no existe un test predictivo ideal ni una terapéutica ideal para estos tratamientos que son muchas veces frustrantes para la paciente y el médico, y muchas veces la reserva ovárica se pone realmente en evidencia después del estímulo hormonal.

Los citados criterios de Bologna del año 2011 pretenden definir un grupo homogéneo de estas pacientes para empezar a trabajar bajo criterios concretos y su aplicabilidad debe ser probada a través de ensayos clínicos.

Los actuales meta-análisis que pueden realizarse con los trabajos disponibles pueden llevar a conclusiones ambiguas.

Finalmente, es importante tener en cuenta que agotadas las posibilidades de obtener ovocitos o embriones de calidad la alternativa es la ovodonación.