

# Estimulación de la ovulación en pacientes normo y altarrespondedoras

Reproducción 2016;31:77-81

## Integrantes de la mesa

Carlos Morente (Coordinador)  
 María Constanza Franco (Secretaria)  
 Sergio Papier  
 Gabriel Fiszbajn  
 Sebastián Gogorza  
 Nicolás Neuspillier  
 Ernesto M Gómez Passanante  
 Esther Polack  
 Fabián Gómez Giglio  
 Antonio Sarra Pistone  
 Edgardo Andreatta  
 Noelia Ortiz Maffei

## Objetivos de trabajo

1. Reserva ovárica: Definición y evaluación.
2. Medición folicular y parámetros bioquímicos para el monitoreo de la ovulación.
3. Protocolos de estimulación de la ovulación.
4. Prevención y manejo de las complicaciones en la paciente altarrespondedora.

## Conclusiones

### 1. Reserva ovárica

#### Definición

El envejecimiento ovárico sigue la teoría de que los ovocitos reducen su cantidad y calidad a lo largo de la vida y no se reproducen; a pesar de esto, la fertilidad varía significativamente en mujeres de una misma edad.<sup>1</sup>

El concepto de “reserva ovárica” se refiere al “potencial reproductivo” como una función de la calidad y la cantidad de ovocitos remanentes en los ovarios de una mujer.<sup>2</sup> Una baja reserva ovárica es el reflejo de la depleción folicular y la declinación de la calidad ovocitaria.

Una mujer que presenta reserva ovárica disminuida es una mujer que presenta ciclos regulares pero menor respuesta a la estimulación ovárica que otra mujer de su mismo grupo de edad y quizás menor fecundidad.<sup>1,3</sup>

A pesar de que se utilizan varios métodos para evaluar el potencial reproductivo, continúa el debate acerca de cuál es el mejor método para predecir la cantidad y la calidad de los óvulos y la fecundidad de una mujer.

En la mayoría de los casos, la reserva ovárica disminuida tiene causas desconocidas y no está claro si consiste en una atresia acelerada anormalmente de un *pool* de folículos normal, un proceso de atresia normal en un *pool* ovocitario disminuido o simplemente los extremos de una distribución normal del *pool* de folículos a una determinada edad.<sup>3</sup>

Existen factores que pueden acelerar la disminución de la reserva ovárica como puede ser el uso de quimioterápicos, radioterapia, anomalías genéticas y cirugías.

#### Evaluación de la reserva ovárica

Existen algunos estudios bioquímicos e imagenológicos que permiten estimar el potencial reproductivo de una mujer o su reserva ovárica. Estos estudios no predicen la edad de la menopausia o perimenopausia. Existen factores predictores de la reserva ovárica: poliquistosis de ovario, obesidad, factores genéticos, experiencias en tratamientos previos y la edad. La edad constituye el principal factor que determinará la calidad ovocitaria de la mujer. El objetivo de evaluar la reserva ovárica es ayudar a aconsejar a las parejas con infertilidad acerca de las diferentes opciones terapéuticas y su pronóstico.<sup>3</sup>

Es así como podemos definir tres grupos de mujeres. En primer término, aquellas en las que sospecharemos una buena calidad ovocitaria; en este grupo encontramos a las mujeres menores de

35 años. Sospecharemos una menor calidad ovocitaria en mujeres de 35 a 38 años y, por último, en aquellas mayores a 38 años encontraremos baja calidad ovocitaria con menores tasas de fecundación y embarazo.

Dentro de las pruebas bioquímicas que evalúan la reserva ovárica, encontramos las mediciones hormonales basales (en día 3° del ciclo menstrual), FSH, LH, FSH/LH, estradiol, hormona antimulleriana (AMH).<sup>1-3</sup>

La hormona antimulleriana es considerada un marcador directo del *pool* folicular de reserva del ovario, ya que es producida por los folículos preantrales y antrales pequeños; y es, por lo tanto, uno de los marcadores más precoces e importantes. Además, tiene la particularidad que presenta menor variabilidad intra e interciclo que los otros marcadores bioquímicos.<sup>2, 3</sup>

**Tabla 1.**

Hormona antimulleriana (AMH)	Respuesta ovárica
Más de 3,5 ng/ml	Alta
1,5-3,5 ng/ml	Normal
1-1,5 ng/ml	Sospechar baja respuesta
Menor a 1 ng/ml	Baja respuesta ovárica

La declinación en la AMH constituye una reducción del *feedback* negativo de la hipófisis, incrementando los niveles de FSH, y por lo tanto, produciendo un reclutamiento precoz del *pool* folicular. Esto se manifiesta por una elevación del estradiol basal por encima de 50 pg/ml que regula en los primeros estadios, los niveles elevados de FSH. Clínicamente esto puede acompañarse de ciclos cortos.<sup>1-3</sup>

A medida que el *pool* folicular sea menor, se producirá una elevación de la FSH. Sospecharemos una baja respuesta ovárica cuando los niveles basales de FSH se encuentren por encima de 10 UI/L. La FSH es un marcador de reserva ovárica muy utilizado y ampliamente disponible pero no debe usarse en forma aislada.<sup>1-3</sup>

Consideramos en este grupo de discusión que la inhibina B no es un marcador confiable de reserva ovárica, y por lo tanto, no es de elección.

Los métodos imagenológicos que evalúan la reserva ovárica son el volumen ovárico, el *doppler* ovárico y el conteo de folículos antrales.

Consideramos en este grupo de discusión que el volumen y el *doppler* ovárico no presentan una buena correlación con la respuesta ovárica a la estimulación, y por lo tanto, se encuentran hoy en desuso.

Se prefiere realizar el conteo de folículos antrales que consiste en la sumatoria de los folículos menores a 10 mm por vía ecográfica transvaginal; se realiza idealmente en fase folicular temprana. Este marcador tiene aceptable correlación interciclo e interobservador en centros especializados.<sup>2, 3</sup>

De esta manera podemos separar tres grupos de mujeres:

**Tabla 2.**

Conteo de folículos antrales (CFA)	Respuesta ovárica
Más de 20	Alta
10-20	Normal
6-9	Sospechar baja respuesta
Menor de 6	Baja respuesta con mayor probabilidad de cancelación del ciclo

Consideramos que, tal como definió en Bologna la Sociedad Europea de Medicina Reproductiva (ESHRE), deberán interpretarse estos marcadores siempre en conjunto y en el contexto considerando los antecedentes clínicos y quirúrgicos de la mujer: cirugías previas, ciclos menstruales, experiencias en tratamientos previos, patologías pelvianas, tratamientos oncológicos y el índice de masa corporal.

De acuerdo a estos criterios, una mujer se considerará con reserva ovárica disminuida cuando presente dos o más de las siguientes características:

- Edad reproductiva avanzada u otro factor de riesgo de baja reserva: edad materna avanzada (mayor a 35 años), historia familiar de menopausia precoz, condiciones genéticas (*sindturner* 45, X, o portador de FMR1), condiciones que impliquen daño ovárico (cirugías, endometriosis, infecciones pelvianas), historia de tratamientos oncológicos, tabaquismo.
- Baja respuesta ovárica previa. Dos estimulaciones con baja respuesta ovárica en ausencia de otros criterios son suficientes para considerar una baja respuesta en los siguientes ciclos.

c) Pruebas de reserva ovárica alteradas (*American College of Obstetricians and Gynecologists*, 2015), (*American Society for Reproductive Medicine*, 2015), (*American Society for Reproductive Medicine*, 2015).

## 2. Medición folicular y parámetros bioquímicos para el monitoreo de la ovulación

Este grupo considera que el monitoreo ecográfico deberá ser realizado por profesionales entrenados debidamente tomando en cuenta la medición del diámetro mayor interno de cada folículo. Una vez que dicho diámetro supere los 16 mm es conveniente realizar la medición en dos diámetros perpendiculares para lograr una mejor representación del volumen que alcanzaron y estimar así su madurez.

Podrán utilizarse el estradiol plasmático, la LH y la progesterona como métodos bioquímicos para evaluar la estimulación ovárica; no obstante, de acuerdo a Kwan y cols, si bien ambos son métodos válidos, no existe evidencia que apoye el uso del monitoreo combinado mediante ecografía y estradiol sérico en relación al número de ovocitos captados, la tasa de embarazo y la incidencia de SHEO. Sin embargo, se requieren estudios con mayor valor estadístico.<sup>4</sup>

## 3. Protocolos de estimulación

### *Preparación del ciclo*

Este grupo considera que la utilización de anticonceptivos orales combinados para la sincronización del ciclo de estimulación no afecta la recuperación ovocitaria recomendando la utilización de 10 a 28 días de anticonceptivos para las mujeres normorrespondedoras y entre 10 y 14 en pacientes bajorrespondedoras.

Es indistinto el uso de anticonceptivos orales combinados o diferentes combinaciones de estrógenos y progesterona.

Es posible utilizar metformina en los casos de insulinoresistencia comprobada.

### *Protocolo de estimulación en mujeres normorrespondedoras*

La elección del tipo de gonadotrofina a utilizar dependerá de los costos, de la disponibilidad. Las diferencias entre los compuestos urinarios y recombinantes no son clínicamente significativas.<sup>5</sup>

Podrán utilizarse protocolos de estimulación con agonistas de GnRH (protocolo corto o largo) o antagonistas de GnRH en esquema de dosis fija o flexible.

No se encontraron diferencias en las tasas de nacido vivo que apoyen el uso de agonistas o antagonistas en este grupo de pacientes.<sup>6</sup>

El uso de antagonistas tiene ciertas ventajas: evita los síntomas de hipoestrogenismo que se observa con el uso prolongado de agonistas, resulta en mayor confort para la paciente, conlleva menor tiempo de espera entre varios ciclos, requiere menores dosis de gonadotrofinas, y por ende, se asocia a menores costos. Además, en pacientes consideradas altarrespondedoras reduce el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO). La principal desventaja en su uso sería la dificultad en programar el comienzo de los ciclos.

Las dosis de gonadotrofinas convenientes serán entre 150 a 300 UI diarias. En pacientes mayores de 35 años se recomienda utilizar un esquema con hormona luteinizante (LH).

En caso de pacientes que utilicen el protocolo largo con agonistas de GnRH se podrá reducir la dosis de gonadotrofinas cuando los folículos dominantes alcancen un diámetro de 12 a 14 mm. Para los esquemas que utilicen antagonistas de GnRH, su uso comenzará cuando los folículos alcancen un diámetro de 12 a 14 mm y las dosis de gonadotrofinas deberán ser constantes. Puede agregarse LH con el comienzo del antagonista de acuerdo a la respuesta ovárica.

Se realizará la maduración final ovocitaria cuando existan dos o más folículos cuyo diámetro mayor sea de 18 mm. Podrán utilizarse 5.000 a 10.000 UI de gonadotrofina coriónica humana (HCG) urinaria o 250 mcg de recombinante.

Se deberá realizar el soporte de la fase lútea mediante el uso de progesterona micronizada o en gel 8% 200 a 800 mg/día desde el día de la aspiración folicular. Deberá prolongarse hasta la semana 12 en caso de embarazo.

Se podrá considerar el uso de estrógenos durante la fase lútea de acuerdo al criterio médico.

### *Protocolos de estimulación en mujeres altarrespondedoras*

Es mandatorio el uso de antagonistas en este grupo de pacientes en esquema fijo o flexible. Se co-

menzará el uso de antagonistas cuando los folículos dominantes alcancen un diámetro de 12 a 14 mm.

En este grupo se aconseja usar dosis de gonadotrofinas de 75 a 150 UI diarias comenzando al 5º día luego de la suspensión del anticonceptivo y/o al 3º día del ciclo comprobada la supresión ovárica.

Se recomienda el monitoreo ecográfico y del estradiol plasmático. Existirá sospecha de síndrome de hiperestimulación ovárica cuando el estradiol, el día de la administración de la HCG, sea mayor a 3.000 pg/ml o se presenten más de 18-20 folículos con diámetro mayor a 14 mm en la ecografía.

En casos en los que se sospeche SHEO mediante estos parámetros, puede reducirse la dosis inicial de gonadotrofinas. Se recomienda el uso de agonistas de GnRH 1-2 mg para inducir la maduración final.

En pacientes que no presenten riesgo de SHEO, se realizará la maduración final ovocitaria mediante HCG urinaria 5.000 a 10.000 UI o recombinante 250 mcg cuando existan por lo menos dos folículos cuyo diámetro mayor sea de 18 mm. Se debe realizar soporte de fase lútea mediante el uso de progesterona micronizada o en gel 8% 200 a 800 mg/día desde el día de la aspiración folicular. Deberá prolongarse hasta la semana 12 en caso de embarazo.

#### 4. Prevención de las complicaciones en pacientes altarrespondedoras

##### *Prevención del síndrome de hiperestimulación ovárica*

Es sabido que la mayor contribución a la fisiopatología del SHEO es la presencia de HCG, ya sea exógena o endógena.

La vida media larga de la HCG y su actividad luteotrófica sostenida produce un aumento en la permeabilidad vascular estimulando la producción de VEGF que desencadena las manifestaciones clínicas del SHEO.<sup>7</sup>

Se deberán detectar precozmente factores de riesgo de SHEO: edad joven, historia de alta respuesta o SHEO en tratamientos previos, características de poliquistosis de ovario, marcadores de reserva ovárica, el número de ovocitos captados, los niveles de estradiol durante la estimulación.

Existen medidas de prevención primaria del SHEO: utilización de bajas dosis de gonadotrofinas o estímulos más cortos, utilizar protocolos con antagonistas de GnRH, lo cual permite que ocurra una selección espontánea de los folículos ya

que su uso comienza cuando los folículos tienen 12-14 mm y además no poseen efecto *flare*.

También existen estrategias de prevención secundaria: algunas de ellas han caído en desuso dado que algunas no eliminan el riesgo de SHEO y también gracias al avance en las técnicas de criopreservación y la maduración final con agonistas de GnRH; como por ejemplo, la cancelación del ciclo, la reducción en la administración de gonadotrofinas o *coasting*, administración de menores dosis de HCG, la utilización de albúmina.<sup>8</sup>

La principal estrategia para evitar la producción del SHEO es la utilización de agonistas de GnRH para inducir la maduración final ovocitaria. Esto sería incluso más fisiológico que el uso de HCG, dado que estimula la producción de ambas gonadotrofinas, FSH y LH por la hipófisis imitando el pico de gonadotrofinas que desencadena la ovulación, sin embargo, la duración de éste es menor. Además, los agonistas de GnRH poseen actividad luteolítica y esto se caracteriza por una fase lútea deficiente dada la corta duración del pico de gonadotrofinas inducido.

Esta luteólisis puede ser revertida mediante la administración de 1.500 UI de HCG dentro de los 3 días o la utilización de estrógenos y progesterona comenzando el día de la aspiración folicular.

Sin embargo, en pacientes que se decide inducir la maduración final con agonistas de GnRH se sugiere ser prudente y evitar el riesgo de SHEO tardío criopreservando los ovocitos/embriones ("freeze-all"); máxime si la paciente presenta más de 18 folículos de más de 14 mm.

Es importante también tener en cuenta que los niveles muy altos de estradiol en sangre alteran la receptividad endometrial y podrían ser embriotóxicos e incluso existe evidencia de que las chances de embarazo podrían ser mejores en un ciclo diferido dado que existiría mejor sincronización embrión-endometrio.<sup>7,8</sup>

El uso de agonistas dopaminérgicos como cabergolina que actúan sobre los receptores del VEGF parecería reducir las manifestaciones del SHEO sin afectar los resultados del ciclo.

##### *Prevención del embarazo múltiple*

Este grupo de discusión considera que no hay razones para transferir más de dos embriones en mujeres con reserva ovárica normal o elevada e

incluso en casos seleccionados se sugiere la transferencia de un único embrión.

### Referencias

1. Al-Inany H G, Y M. (2011). Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology (Review). *Cochrane* 2011; 5.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Ovarian reserve testing. *Committee Opinion on gynecologic practice* 2015; 168.
3. American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: A committee opinion. *Fertility and Sterility* 2015; 3: 103.
4. American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: A committee opinion. *Fertility and Sterility* 2015; 6: 103.
5. Human Mousavi Fatemi, J G. Avoiding Ovarian Hyperstimulation Syndrome with the use of gonadotropin-releasing hormone agonist trigger. *Fertility and Sterility* 2015; 4: 103.
6. Kwan Irene B S. Monitoring of stimulated cycles in fertility treatment involving in vitro fertilisation (IVF) and intra-cytoplasmic sperm injection (ICSI). *Cochrane library* 2014; 8.
7. Peter Humaidan J Q. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. *Fertility and Sterility* 2010; 2: 94.
8. Van Wely M, K. I. (Febrero de 2011). Recombinant FSH versus urinary gonadotropins (HMG, purified FSH, highly purified FSH) for ovarian hyperstimulation in IVF and ICSI cycles. *Cochrane Review* 2014; 2.