

# Estimulación de la ovulación en pacientes con baja respuesta ovárica y en pacientes con cáncer de mama

Reproducción 2016;31:82-85

## Integrantes de la mesa

*Stella Lancuba (Coordinador)*

*Lucía Abulafia*

*Elena Zeitler*

*Mariana Miguens*

*Liliana Blanco*

*Silvina Bozzini*

*Marcela Irigoyen*

*César Sánchez Sarmiento*

*Guillermo Terrado*

*Ignacio Zuñiga*

*Juan José Aguilera*

## El presente capítulo refiere a:

1. Estimulación de la ovulación en pacientes con baja respuesta.
2. Estimulación de la ovulación en pacientes con Ca de mama.

Se tratarán por separado y en forma consecutiva.

## Estimulación de la ovulación en pacientes con baja respuesta ovárica (BRO)

Las mujeres con BRO continúan siendo uno de los mayores desafíos para el especialista en reproducción. El escaso número de ovocitos recuperados y los peores resultados han sido para clínicos y embriólogos, el cuestionamiento que motivó la realización de cientos de estudios, buscando el mejor tratamiento para este grupo de pacientes, sin que se haya podido consensuar universalmente.

En este grupo de trabajo se ha discutido *definición, protocolo de estimulación y tratamientos*

*adyuvantes para pacientes con BRO* para lograr un consenso que represente la práctica clínica en la región, basada en la evidencia científica disponible.

## Definición de bajorrespondedora de acuerdo a reserva ovárica

Basados en los criterios de definición de poverrespondedora elaborados por ESRHE en Bologna en 2010,<sup>1</sup> se acuerda que será bajorrespondedora aquella mujer que cumpla con 2 o más de los siguientes criterios:

- Edad materna avanzada > 40 años o algún factor de riesgo asociado (RT, QT, cirugías pélvicas, etc).

- Un ciclo previo con baja respuesta a la estimulación ovárica = < 3 ovocitos recuperados.

- Un resultado alterado:

* Conteo de folículos antrales (CFA)	< 5 folículos
* Hormona antimülleriana (HAM)	< 0,5 ng/ml

## Protocolos de estimulación para bajorrespondedora

### *Gonadotrofinas*

La elección de las dosis deberá ajustarse a cada paciente. Dado que se parte de una baja reserva ovárica, con una pequeña cohorte de folículos reclutados, se considera que no habría mayor beneficio de utilizar más de 375 UI de gonadotrofinas diarias.<sup>2</sup>

La administración FSH y LH combinadas aumentó el número de ovocitos recuperados y la tasa de embarazo clínico en bajorrespondedoras, utilizando dosis de LH de hasta 75 a 150 UI/día, pudiéndose iniciar el uso de LH desde el comienzo de la estimulación.<sup>3</sup>

*Agonistas vs antagonistas*

Si bien existe variabilidad de respuesta interclicica, la recomendación es utilizar protocolos con antagonistas en pacientes con BRO.<sup>4-5</sup>

De utilizar ciclos con agonistas, se recomiendan ciclos cortos o *microflare*.

No hay evidencia de mejora en la tasa de embarazo ni tasa de nacidos vivos con alguno de estos protocolos, pero sí menor duración y dosis de gonadotropinas con uso de antagonistas.<sup>6</sup>

Un reciente metaanálisis basado en 14 estudios controlados mostró que los protocolos que utilizan antagonistas de GnRH tienen una duración más corta (estadísticamente significativa) comparados con los protocolos que utilizan agonistas de la GnRH, sin que hubiera diferencia significativa en número de ovocitos recuperados, tasa de cancelación ni tasa de embarazo clínico.<sup>7</sup>

**Otras alternativas de estimulación**

Se han descrito múltiples protocolos posibles para las BRO, que si bien el consenso no los plantea como primera línea, sí valida su utilización, ajustando al caso clínico de cada paciente.

**Resumen de esquemas**

1. Antagonista + FSHr225 a 300 UI + HMG 75 a 150 UI. Dosis máxima recomendada: 375 UI/día.
2. *Microflare* + FSHr225 a 300 UI + HMG 75 a 150 UI. Dosis máxima recomendada: 375 UI/día.
3. Esquema con letrozol 5 mg/día + FSHr 225 a 300 UI + HMG 75 a 150 UI. Dosis máxima recomendada: 375 UI/día + antagonista.
4. Citrato de clomifeno 100 mg + gonadotropinas 150 a 300 ui/ día + antagonista.
5. Ciclo natural modificado (con antagonista y FSHr o HMG 75-150 una vez iniciado el antagonista).<sup>8-9</sup>
6. Criopreservación ovocitaria y/o embrionaria + transferencia en ciclos diferidos.

**Tratamientos adyuvantes**

- DHEA: no hay evidencia para su recomendación, sin embargo, se han reportado mejoras en bajorrespondedoras con su utilización 12 a 16 semanas previo al inicio de la estimulación.<sup>10</sup>

- Testosterona transdérmica: No existe evidencia de que su uso previo a la estimulación ovárica en bajorrespondedoras aumente la tasa de embarazo clínico y tasa de recién nacido vivo<sup>10</sup> (no disponible en todos los países de Latinoamérica).

- Estrógenos en fase lútea previa: no existe suficiente evidencia para su recomendación.<sup>11</sup>

- Se sugiere no usar de rutina el anticonceptivo previo. En caso de su administración, realizarlo menos de 14 días.

La literatura y la experiencia personal de los integrantes de este grupo muestran resultados variables en pacientes bajorrespondedoras.

El grupo de trabajo concluye que estas pacientes continúan siendo un verdadero desafío en su abordaje individual, el manejo clínico es complejo y presentan una amplia heterogeneidad.

La repetición de intentos dependerá de la calidad ovocitaria o embrionaria y deberá definirse individualmente cuándo continuar con un protocolo específico o sugerir tratamiento de ovodonación.

En la actualidad se ha propuesto la vitrificación de ovocitos como estrategia para incrementar la cohorte, las tasas de nacimiento y la disminución del abandono del tratamiento, situación que muestra evitar el *drop out*, el cambio de profesional tratante y la migración de estas pacientes de uno a otro centro de fertilidad.<sup>7,12</sup>

**Comentario final**

Hasta el momento y en base a las diferentes publicaciones, revisiones y metaanálisis, la evidencia científica continúa siendo insuficiente respecto a la superioridad de una modalidad terapéutica sobre otra, en términos de tasas de implantación y nacidos vivos.

**Referencias**

1. Ferraretti A P, La Marca A, Fauser B C J M, Tarlatzis B, Nargund G and Gianaroli L. On behalf of the ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod* 2011; 26: 1616.
2. Berkanoglu M and Ozgur K. What is the optimum maximal gonadotropin dosage used in microdose flare-up cycles in poor responders?. *Fertil Steril* 2012; 94: 662-662.

3. Leher P, Kolibianakis E M, Venetis C A, et al. Recombinant human follicle-stimulating hormone (r-hFSH) plus recombinant luteinizing hormone versus r- h FSH alone for ovarian stimulation during assisted reproductive. *RBE* 2014; 12: 17.
4. Polyzos N, Devos M, Humaidan P, Stoop D, Ortega C, Devroey P and Tournaye H. Corifollitropin alfa followed by rFSH in a GnRH antagonist protocol for poor responder patients: an observational pilot study. *Fertil Steril* 2012; 99: 422-426.
5. Giovanale V. Poor responders en IVF: an update in herapy. *Gynecol Endocrinol* 2015; 31: 253-257.
6. Pu D, Wu J and Liu J. Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in poor ovarian responders undergoing IVF. *Hum Reprod* 2011; 26: 2742-2749.
7. Filippo Ubaldi. Management of Poor Responders in IVF: Is There Anything New? *BioMed Research International Volume 2014 (2014), Article ID 352098*.
8. Reyftmann L, Déchaud H, Loup V, Anahory T, Brunet-Joyeux C, Lacroix N, Hamamah S and Hédon B. Natural cycle in vitro fertilization cycle in poor responders. *Gynecol Obstet Fertil* 2007; 35: 352-358.
9. Pelinck M J, Hoek A, Simons A H and Heineman M J. Efficacy of natural cycle IVF: a review of the literature. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 129-139.
10. Dimitra Kyrou, et al. How to improve the probability of pregnancy in poor responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2008; 91: 749.
11. Reynolds Omurtag K A, Jimenez P T, Jungheim J S. Cycle cancellation and pregnancy after luteal estradiol priming in women defined as poor responders: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2013; 28: 2981-2989.
12. Surrey ES and Schoolcraft WB. Evaluating strategies for improving ovarian response of the poor responder undergoing assisted reproductive techniques. *Fertil Steril* 2000; 73: 667-676.

### Pacientes con cáncer de mama

Cerca de un 10% de las pacientes oncológicas se encuentran en edad reproductiva con buena sobrevida luego del tratamiento, lo cual pone sobre la mesa la proyección de su vida reproductiva luego del tratamiento. La conservación de la fertilidad debe ofrecerse a todas las pacientes precozmente, considerando los efectos gonadotóxicos de muchos de los tratamientos oncológicos.

El abordaje deberá ser multidisciplinario, en conjunto con oncólogo y psicólogo.

Se debe asesorar a la mujer respecto a riesgos y beneficios de la criopreservación de la fertilidad,

lo cual deberá ser correctamente documentado en la historia clínica.

En este grupo de trabajo se han discutido *criterios de inclusión y protocolo de estimulación para pacientes con cáncer de mama* para lograr un consenso que represente la práctica clínica en la región basada en la evidencia científica disponible.

### Criterios de inclusión

- Interés de la paciente en preservar la fertilidad.
- Criterio oncológico.
- Paciente en edad reproductiva:
  - Se discute límite etario, sin que se encuentre evidencia respecto a este punto.
  - Se considera que en este grupo de pacientes el hecho de criopreservar ovocitos trasciende las chances estadísticas de éxito reproductivo a posteriori y que tiene otros significados, tal como la conexión con la sobrevida luego de la enfermedad.

### Protocolos de estimulación

Los ciclos de estimulación ovárica controlada con gonadotropinas, determinan un aumento del estradiol sérico, situación que idealmente debería evitarse en este tipo de pacientes, por lo cual se recomienda utilizar un protocolo que incluya un inhibidor de la aromataasa.<sup>1, 2</sup>

El protocolo más utilizado sugiere:

*Pacientes con FSH menor de 13 mUI/ml, estradiol menor de 60 pg/ml:*

Letrozole 5 mg desde el día 2° o 3° del ciclo y luego de 2 días de iniciado el letrozole se inicia FSH 150-300 UI. Con un estradiol sérico mayor a 250 pg/ml o con un folículo cuyo diámetro mayor de 13 mm, se debería iniciar la utilización de antagonistas de la GnRH para evitar el pico endógeno de LH. Cuando por lo menos 2 hayan alcanzado 20 mm de diámetro, se realiza el gatillo con agonista de GnRH. El uso de agonista en este sentido ha demostrado una disminución más rápida de los niveles de estradiol sérico sin perjuicio del número de ovocitos maduros recuperados o la tasa de fertilización.<sup>3, 4</sup>

*Paciente en fase folicular precoz sin dominancia folicular:*

Se inicia de igual forma que el caso anterior sin importar que no sea 2° o 3° del ciclo.<sup>3, 4</sup>

*Paciente en fase folicular precoz con dominancia folicular:*

Si se identifica un folículo cuyo diámetro mayor es mayor o igual a 18 mm, se podría puncionar y vitrificar el ovocito recuperado. A continuación se inicia el antagonista de la GnRH por 5 días.

Si el folículo dominante es menor de 18 mm, se prosigue con la estimulación con FSH a dosis bajas, hasta que el folículo alcance los 18 mm y entonces podría ser aspirado. A continuación se inicia antagonista de la GnRH por 5 días.<sup>3,4</sup>

*Paciente en fase secretora con ovulación comprobada (ecográficamente y niveles de estradiol y progesterona):*

Se administran antagonistas de la GnRH por 4-5 días y luego se inicia la estimulación. El objetivo del uso de antagonistas es alcanzar niveles de estradiol séricos por debajo de 60 pg/ml y no retrasar el tratamiento hasta el inicio de un próximo ciclo.<sup>5,6</sup>

En algunos casos se puede intentar administrar gonadotrofinas durante la fase secretora para simular una segunda oleada endógena, tal como

ocurre en condiciones fisiológicas. Esta estrategia tiene resultados variables.<sup>6</sup>

## Referencias

1. Sonmezer M and Oktay K. Fertility preservation in young women undergoing breast cancer therapy. *Oncologist* 2006; 11: 422.
2. Checa M, et al. The effects of letrozole on ovarian stimulation for fertility preservation in cancer-affected women. *Reprod Biomed Online* 2012; 24: 606-610.
3. Oktay K, et al. GnRH agonist trigger for women with breast cancer undergoing fertility preservation by aromatase inhibitor/FSH stimulation. *Reprod Biomed Online* 2010; 20: 783-788.
4. Reddy J and Oktay K. Ovarian stimulation and fertility preservation with the use of aromatase inhibitors in women with breast cancer. *Fertil Steril* 2012; 98: 1363-1369.
5. Quintero B, et al. Ovarian stimulation for fertility preservation in patients with cancer. *Fertil Steril* 2008; 93: 865-867.
6. Von Wolff M, et al. Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be started in the luteal phase. *Fertil Steril* 2008; 92: 1360-1365.