

Análisis crítico por expertos de trabajos seleccionados

Resumen del trabajo seleccionado para el análisis crítico

Novedoso protocolo de comienzo tardío con antagonistas de hormona liberadora de gonadotropinas mejora los resultados en pobres respondedoras

A novel "delayed start" protocol with gonadotropin-releasing hormone antagonist improves outcomes in poor responders

Hakan Cakmak, Nam D. Tran, A. Musa Zamah, Marcelle I. Cedars, and Mitchell P. Rosen

Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, University of California, San Francisco, California. *Fertil Steril.* 2014;101:1308-1314

Resumen

Objetivo: investigar si demorar el comienzo de la estimulación ovárica con antagonistas de GnRH mejora la respuesta ovárica en pobres respondedoras.

Diseño: estudio retrospectivo.

Lugar: centro médico académico.

Paciente(s): treinta pacientes con baja respuesta ovárica y que no se embarazaron con el *priming* convencional con estrógenos en ciclos de FIV con antagonistas.

Intervención(es): comienzo tardío de estímulo en protocolos con antagonistas (*priming* estrogénico seguido de tratamiento de fase folicular temprana durante 7 días con antagonistas de GnRH antes de la estimulación ovárica).

Principal(es) medida(s) de resultado(s): número de folículos dominantes y óvulos maduros recuperados, tasa de captación de óvulos maduros y tasa de fertilización.

Resultado(s): el número de pacientes que reunieron criterios para proceder a la captación de óvulos fue significativamente mayor en el grupo de protocolo de comienzo tardío de la estimulación [21/30(70%)] comparado con el ciclo de antagonistas previo con *priming*

estrogénico convencional [11/30(36,7%)]. El número de folículos dominantes fue significativamente superior en el protocolo de comienzo tardío (4,2±2,7) comparado con el protocolo convencional (2,4±1,3). En pacientes que lograron llegar a la captación ovocitaria luego de los 2 protocolos (n=9), el protocolo de comienzo tardío produjo un ciclo de estimulación más corto, (9,4±1,4 días vs. 11,1±2,0 días), mayor número de ovocitos maduros recuperados (4,9±2,0 vs. 2,2±1,1) y una tendencia a tasas de fertilización por inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) (86±17% vs. 69±21%) más alta comparado con el protocolo convencional. Luego del comienzo tardío, el número promedio de embriones transferidos fue 2,8±1,4 con una tasa de implantación del 9,8% y una tasa de embarazo clínico del 23,8%.

Conclusión(es): el protocolo de comienzo tardío mejora la respuesta ovárica en pobres respondedoras mediante la promoción y sincronización folicular sin comprometer el desarrollo y competencia de los ovocitos (*Fertil Steril.* 2014;101:1308-14.©2014 por la American Society for Reproductive Medicine).

Palabras clave: comienzo tardío, pobre respondedora, estimulación ovárica controlada.

Comentario

Dra. Marisa Geller

Las pacientes bajas respondedoras son un gran desafío, ya que no se ha podido establecer cuál es el mejor modelo de tratamiento para que estas mujeres obtengan una mejor respuesta y, eventualmente, una mejor tasa de embarazo.

Algunos centros utilizan estrógenos en el ciclo previo con el objetivo de bajar la hormona foliculoestimulante endógena que se sintetiza en la fase lútea, para lograr una mejor sincronización en el desarrollo folicular sin llegar a suprimir del todo la respuesta ovárica. Este artículo plantea una variante en mujeres que fracasaron al utilizar un esquema con estrógenos en ciclo previo y comenzando con la estimulación ovárica inmediatamente

después, en el día 2 del ciclo.

Dado que no todas las mujeres logran una respuesta sincronizada en el desarrollo folicular, se plantea una nueva estrategia de demorar 7 días el comienzo de la estimulación ovárica con antagonistas de GnRH luego del uso de estrógenos en fase lútea. Este esquema fue utilizado en mujeres que habían fracasado con el esquema convencional.

En todos los casos, las pacientes recibieron los estrógenos por vía oral o en forma de parche a partir de la semana del pico de hormona luteinizante y hasta la menstruación. El grupo convencional (grupo A) comenzó la estimulación el día 2 del ciclo, mientras que

el otro grupo (grupo B) comenzó la estimulación luego de recibir 7 días de 0,25 mcg de antagonista por día. La estimulación se realizó en ambos grupos con 300 UI de gonad +150 UI de HMG en dosis fijas hasta la aplicación de la gonadotropina coriónica humana (hCG). Se agregó el antagonista ante la presencia de folículos mayores de 12 mm y hasta la aplicación de la hCG.

La cantidad de pacientes que tuvo criterios para la aspiración folicular (3 o más folículos de más de 13 mm) fue mayor en el grupo B (21/30 70%) que en el grupo A (11/30 36,7%). Un total de 12 mujeres que no había podido pasar por la aspiración folicular luego del esquema convencional sí lo lograron con este esquema

alternativo, mientras que solo 2 mujeres lograron los criterios para aspiración folicular con el método convencional pero no con el esquema alternativo.

Cabe destacar que el grupo B obtuvo más MII (metafase II) mayor tasa de fertilización y más embriones para transferir.

Este es un trabajo retrospectivo con un número escaso de pacientes, lo que limita un poco la interpretación de los resultados. Sin embargo, plantea una alternativa distinta y novedosa a la hora de encarar la estimulación ovárica en estas pacientes tan difíciles y generalmente resistentes a los tratamientos convencionales.

Comentario

Dr. Martín Vilella

El objetivo de la hiperestimulación ovárica controlada en ciclos de FIV es lograr el reclutamiento de múltiples folículos para compensar déficits de los medios de cultivo e incrementar las posibilidades de obtener embriones euploides competentes y, consecuentemente, embarazos viables.

La prevalencia, según los criterios diagnósticos que se utilicen, de bajas respondedoras en ciclos de FIV oscila entre el 5,6% y el 35,1%. Independientemente de los criterios que se utilicen para su diagnóstico, los autores enfatizan que este grupo de pacientes presenta altas tasas de cancelación, bajo número de ovocitos competentes disponibles y, por ende, baja disponibilidad de número de embriones y tasas de embarazo.

Uno de los problemas que surgen en el estímulo de estas pacientes es que los niveles de hormona foliculoestimulante que progresivamente van subiendo hacia el final de la fase lútea precedente, para rescatar a los folículos antrales de la atresia, comienzan a reclutar los folículos más sensibles a bajos niveles de gonadotropinas, lo que redundará en un reclutamiento y desarrollo folicular precoz y asincrónico ante la estimulación ovárica. Una posible explicación para ello incluye folículos en diferentes estadios de desarrollo, con diferentes niveles de receptores para hormona foliculoestimulante. Otra razón es la acción de las gonadotropinas endógenas que interfieren con el ciclo de estímulo.

La lógica detrás del uso de agonistas de GnRH y píldoras anticonceptivas en la fase lútea tardía es la de suprimir este aumento de hormona foliculoestimulante endógeno y, por consiguiente, la selección prematura de un folículo dominante. No obstante, en algunas pacientes la supresión resulta extrema y la respuesta ovárica, baja. Con el advenimiento de los antagonistas de GnRH, el uso de estradiol en la fase lútea demostró mejorar la sincronía folicular. No obstante, un número sustancial de pacientes continúa demostrando un desarrollo folicular asincrónico con estos protocolos, probablemente

por los niveles elevados de hormona foliculoestimulante de la fase folicular temprana en este grupo de pacientes.

La hipótesis que sostienen los autores del presente estudio es que demorar el comienzo del estímulo gonadotrófico por 7 días mediante el uso de antagonistas de GnRH luego del *priming* estrogénico realizado en la fase lútea, lograría una mayor supresión de la hormona foliculoestimulante endógena durante la fase folicular temprana, lo que genera una mayor disponibilidad de folículos respondientes a esta hormona y mejora la sincronía del desarrollo folicular.

El diseño del estudio fue retrospectivo; este es uno de los puntos para tener en cuenta en su evaluación, como veremos.

La población de estudio fueron pacientes tratadas en la Universidad de California en San Francisco, entre junio de 2011 y abril de 2013, que, reuniendo los criterios de Bolonia (1) para bajas respondedoras, habían realizado y fracasado al menos un ciclo de FIV previo con el esquema con antagonistas de GnRH previo *priming* con estradiol (“convencional”); y que en este próximo intento de FIV realizarían el esquema propuesto de comienzo tardío de la estimulación tras el uso inicial terminado el *priming* de antagonistas de GnRH.

Treinta fueron las pacientes que habiendo fracasado con el esquema “convencional”, realizaron el nuevo esquema de tratamiento.

En ambos esquemas, se utilizaron estrógenos en parches o comprimidos desde una semana posterior al pico de hormona luteinizante y hasta el comienzo menstrual. No se especifica la dosis, lo que podría ser relevante, dado que podría tener una mayor o menor influencia la dosis y la farmacocinética de la vía de administración sobre el efecto de sincronía buscado. En el ciclo de comienzo tardío se administraron 0,25 mg de acetato de ganirelix (Organon) durante 7 días. En ambos casos, tras constatar ecográficamente la ausencia de folículos mayores a 10 mm, ya sea en el día 2 del ciclo convencional

o tras terminar el antagonista en el ciclo de estudio, se realizó la estimulación ovárica con 300 UI de hormona foliculoestimulante y 150 UI de hCG, en dosis fija. Cuando el folículo líder alcanzaba más de 12 mm de diámetro se comenzaba la administración de 0,25 mg de acetato de ganirelix subcutáneo por día. La ovulación se gatillaba con 2 folículos de 18 mm de diámetro promedio, y al menos 3 de 13 mm o más. En caso de que hubiera un número de folículos inferior a los mencionados con dichas medidas, se cancelaba el ciclo de FIV y se procedía a realizar inseminación intrauterina. La captación ovocitaria a las 36 h de administradas las 10.000 UI de hCG se realizó por vía transvaginal. En todos los casos se realizó ICSI para prevenir la falla de FIV convencional con bajo número de ovocitos en promedio. Las transferencias de embriones se realizaron en día 2 o 3 posfertilización.

Como resultados principales se obtuvieron los siguientes: el número de pacientes que pudo proseguir a la punción fue significativamente mayor en el grupo de comienzo tardío (21/30, 70%) que en el ciclo previo convencional (11/30, 36,7%; $p=0,016$). Doce pacientes que en el ciclo convencional no llegaron a la captación ovocitaria y fueron sometidas a inseminación intrauterina, en el nuevo ciclo de tratamiento con comienzo tardío posantagonistas, sí lo lograron.

El número de folículos de 13 mm o mayores fue significativamente mayor en el ciclo de estudio que en el ciclo previo convencional: $4,2\pm 2,7$ vs. $2,4\pm 1,3$, respectivamente.

El grupo de comienzo tardío de la estimulación logró mayores niveles de estradiol en el día 6 (561 ± 286 vs. 212 ± 147 bpg/ml), el día 8 (903 ± 409 vs. 479 ± 280 pg/ml) y en el día de administración de hCG (1589 ± 488 vs. 1175 ± 466 pg/ml), comparado con el esquema previo.

Vale aquí mencionar que como en otros casos de estudios que presentan este diseño, uno de los principales objetivos para comparar en términos de eficacia de tratamientos de reproducción asistida, y nos referimos a la tasa de embarazo, no se puede comparar puesto que por criterio de selección, las pacientes no se habían embarazado en el ciclo previo.

No obstante, tener elementos de comparación como ser número de folículos maduros, tasa de captación de ovocitos, niveles de estradiol y demás puede resultar clínicamente relevante. Casi podríamos decir que, sintetizando, este nuevo esquema de tratamiento ha conseguido que un mayor número de pacientes llegaran a la punción; pues nuevamente aquí nos encontramos con la dificultad de realizar comparaciones “uno a uno” si queremos entrar en detalle. Nuevamente por el proceso de selección, algunas de las pacientes que habían fracasado en el ciclo convencional previo, no fue solo por no lograr el embarazo, sino porque no llegaron a la punción ovocitaria. Esto hace que solo 9 pacientes pudieran ser pun-

zadas en ambos ciclos de tratamiento, lo cual nos limita mucho aun retrospectivamente los posibles parámetros de comparación en términos absolutos y relativos. En el ciclo de comienzo tardío y uso de antagonistas inicial, todos los parámetros intermedios de resultado reproductivo fueron mejores y/o más eficaces: la duración del estímulo fue menor ($9,4\pm 1,4$ vs. $11,1\pm 2$ días), la dosis total de gonadotrofinas fue menor (4250 ± 641 vs. 5000 ± 888 UI), mayor número total ($6,6\pm 2,6$ vs. $4,3\pm 1,8$) y mayor número de ovocitos metafase II ($4,9\pm 2,0$ vs. $2,2\pm 1,1$), mayor tasa de ovocitos maduros (ovocitos maduros/ovocitos totales) y mayor tasa de captación de ovocitos (ovocitos totales/folículos antrales), con mayor número de embriones disponibles para transferir en días 2 o 3 ($3,4\pm 1,6$ vs. $1,6\pm 1,2$). Por último, si bien no adquirió significación estadística, hubo una tendencia a una mayor tasa de fertilización en el ciclo de comienzo tardío.

Teniendo en cuenta todas las pacientes que llegaron a la captación ovocitaria en el segundo intento, el número promedio de embriones transferidos fue de $2,8\pm 1,4$, con una tasa de implantación y embarazo clínico del 9,8% y del 23,8% (5/21), respectivamente.

Como conclusiones o reflexiones, podríamos decir que el razonamiento e hipótesis basados en la fisiología y efectos farmacológicos buscados le dan al trabajo una gran solidez teórica para llevarlo a la práctica. Su diseño retrospectivo hace que no puedan compararse tasas de embarazo, como tampoco es completamente válida la comparación de los datos “intermedios” de un ciclo de FIV (número de ovocitos, madurez, etc.), sin que por ello sean estos datos despreciables. Obviamente, lo pequeño de la casuística solo permite marcar tendencias y sentar las bases para realizar estudios prospectivos al respecto, ya que dichas tendencias fueron favorables para todos (o casi) los parámetros estudiados.

Es cierto que es muy difícil en estos grupos de pacientes –sabiendo que está demostrado que las pacientes, sobre todo aquellas con baja respuesta, tienden a presentar el mismo outcome de parámetros si se repiten los mismos esquemas terapéuticos– no plantear una alternativa terapéutica en un ciclo siguiente, quizás hasta por razones éticas. Habría que tomar una cohorte de pacientes vírgenes de estímulos para FIV, pero a priori con parámetros clínicos, ecográficos y bioquímicos de potencial baja respuesta, y aumentando la casuística llevar a cabo el tan bien recibido “prospectivo-aleatorizado”.

1. Ferrarotti AP, la Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE consensus on the definition of “poor response” to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod.* 2011;26:1616-24.