

Estimulación ovárica controlada. Tiempo de reevaluar

Efraín Pérez Peña,* Antonio Gutiérrez Gutiérrez,** Ernesto Pérez Luna,* Francisco Rojas Romero*

RESUMEN

La estimulación ovárica es determinante en la obtención de resultados en reproducción asistida. Las opciones varían desde el ciclo natural y de mínima estimulación hasta la estimulación convencional con gonadotropinas diversas y análogos de GnRH. La tendencia es regresar a esquemas más viables para evitar complicaciones, que sean a la vez cómodos y accesibles; esto no significa que haya que sacrificar la efectividad, sino que hay que hacer una buena selección de casos y diseñar esquemas terapéuticos a la medida de las pacientes. En este artículo se evalúan indicaciones, ventajas y desventajas de cada modalidad; se analizan controversias tanto en el uso de agonistas o antagonistas de GnRH, como de gonadotropinas recombinantes o urinarias, y se señalan las nuevas preparaciones disponibles. Un punto fundamental es el uso de coadyuvantes en la estimulación, que bien seleccionados enriquecen el armamentario terapéutico y favorecen una mejor respuesta; entre ellos destacan los anticonceptivos orales, los estrógenos, los sensibilizadores a la acción de la insulina, los andrógenos, las sustancias androgénicas, los corticoides, el ácido acetilsalicílico, los inhibidores de fosfodiesterasa, los agonistas dopaminérgicos y la gonadotropina coriónica.

Palabras clave: estimulación ovárica controlada.

ABSTRACT

Controlled ovarian stimulation is essential to obtain good pregnancy rates in assisted reproduction techniques. Options are natural cycle, minimal stimulation, traditional stimulation with gonadotrophins and GnRH analogs, with different regimes. There is a trend to practice a softer stimulation with less complications and more accessibility and comfort. However, we should not sacrifice efficiency, for that we have to select cases and design therapeutic modalities tailored to patient's needs. We evaluate indications, advantages and disadvantages of each modality. Controversies are analyzed, including GnRH agonists *versus* antagonists, and recombinant *versus* urinary gonadotrophins. New commercial preparations are reviewed. Special emphasis is given to adjuvants like oral contraceptives, estrogens, insulin sensitizers, androgens, corticoids, acetyl salicylic acid, phosphodiesterase inhibitors, dopaminergic agonists and chorionic gonadotrophin.

Key words: controlled ovarian stimulation.

La estimulación ovárica controlada ha pasado por fases que conviene analizar.¹ El primer nacimiento por fertilización *in vitro*, en 1978, se logró en un ciclo natural. Las bajas tasas de embarazo ocasionaron que en 1982 se empezara a practicar la estimulación ovárica controlada, al inicio con mínima estimulación con citrato de clomifeno,

complementado con HMG y HCG. Un problema frecuente en este tipo de esquemas es que provocaba picos prematuros de LH, que cancelaban los ciclos en 20 a 30% de los casos. En la década de 1990, la aparición de análogos de GnRH, en un principio agonistas, disminuyó la luteinización prematura al 2%, pero la supresión hipofisaria era tan acentuada en los ciclos largos, que se empezaron a requerir dosis más altas de gonadotropinas, lo cual fomentó complicaciones como el síndrome de hiperestimulación ovárica y los embarazos múltiples, con secuelas graves, en especial los de alto orden fetal. Esto explica la tendencia a recurrir a los ciclos naturales o con estimulación mínima, y se aúna a la necesidad de lograr endometrios más receptivos fisiológicamente. Se procura transferir menos embriones y mejorar esquemas de selección y criopreservación embrionaria. En los ciclos actuales de mínima estimulación, un excelente coadyuvante son los antagonistas de GnRH. Es necesario

* Instituto Vida Guadalajara.

** Instituto Vida León.

Correspondencia: Dr. Efraín Pérez Peña. Instituto Vida Guadalajara. Hospital de especialidades, Centro Médico Puerta de Hierro. Av. Empresarios 150 PB 6, Plaza Corporativa, Zapopan, Jalisco, 45116.

Este artículo debe citarse como: Pérez-Peña E, Gutiérrez-Gutiérrez A, Pérez-Luna E, Rojas-Romero F. Estimulación ovárica controlada. Tiempo de reevaluar. Rev Mex Reprod 2010;3(1):1-9.

www.nietoeditores.com.mx

reevaluar las evidencias respecto a cuándo utilizar una u otra modalidad terapéutica y cuál es su efectividad.

CICLO NATURAL

Las razones para preferir el ciclo natural son: evitar riesgos de hiperestimulación ovárica y embarazos múltiples, y reducir costos, ya que no se gastaría en medicamentos. Un metanálisis de 20 estudios, que conjuntó 1,800 ciclos, mostró que sólo llegaron a transferencia 819 (45.5%), y se lograron 129 embarazos; lo que da una tasa por ciclo de 7.2%, y por transferencia de 15.8%.² Debido a los malos resultados, se pensó utilizar esta modalidad en pacientes con baja respuesta. Se creía que este tipo de pacientes iba a tener un pronóstico similar con o sin estimulación. Las conclusiones de diferentes estudios fueron controvertidos; en la mayor parte de los que arrojaron resultados aceptables, se usó como criterio de baja respuesta una media de FSH que daba un rango muy amplio de valores basales; por ejemplo: valor basal promedio de 12, con límites de 7 y 17, lo cual indudablemente incluía a pacientes con mejor pronóstico. En un estudio³ prospectivo controlado, con asignación al azar, en el que se tomó como límite inferior de FSH un valor superior a 12 (media 21) en pacientes que no aceptaban donación de óvulos y habían tenido uno o más ciclos con baja respuesta a altas dosis de estimulación, se utilizó un ciclo natural modificado como último recurso previo a la donación. El estudio incluyó 78 ciclos; en 25 de ellos (32.1%) no hubo desarrollo folicular; en 9 (16.9%) de los 53 restantes no se encontraron óvulos en la aspiración folicular. En los 44 en donde sí se obtuvieron, pudieron realizarse 19 transferencias (43.2%). No se logró ningún embarazo en los 78 ciclos. En este estudio efectuado en pacientes con baja respuesta, se le denominó ciclo natural modificado a la dosis de 100 UI diarias de FSHr, antagonista de GnRH en esquema fijo a dosis diarias de 0.25 mg y 10,000 UI HCG para el disparo, lo cual, para muchos, es un ciclo de mínima estimulación. De todo esto se concluye que el ciclo natural se acompaña de tasas de embarazo mínimas (7%), las cuales son similares en pacientes con baja respuesta si los criterios de inclusión no son estrictos, mientras que con criterios estrictos los resultados son nulos. Por todo ello, el ciclo natural se ha restringido a pacientes

con contraindicaciones para la estimulación ovárica (que tengan neoplasias estrógeno-dependientes que requieran quimio o radioterapia), en quienes se prefiere la captura ovular en ciclos sin estimulación para maduración *in vitro* y vitrificación posterior.⁴ La maduración *in vitro* también se utiliza cuando hay síndrome de ovarios poliquísticos, con ciclo natural complementado con HCG para el disparo, en especial en donadoras de óvulos o pacientes con alto riesgo de padecer síndrome de hiperestimulación ovárica. Las tasas de embarazo con óvulos así obtenidos son cada vez mayores, aunque todavía no alcanzan las que se logran con los óvulos maduros. Una experiencia inicial con ciclo natural publicada por este grupo⁵ reportó resultados alentadores (Cuadro 1) que se han mantenido al aumentar el número de casos.

Cuadro 1. Maduración *in vitro*: una alternativa de bajo costo que minimiza riesgos en reproducción asistida

Número de pacientes	14
Número de ovocitos	210 (17 ± 13)
Tasa de maduración	55.7% (117/210)
Tasa de fertilización	88.8% (13 ± 11 por paciente)
Embriones transferidos	3.1 ± 0.9 por paciente
Número de transferencias	12
Tasa de embarazos	33.3% (4/12)
Recién nacidos	5

ESTIMULACIÓN OVÁRICA MÍNIMA

Es un método que se utiliza cada vez con más frecuencia, incluso se han creado sociedades y congresos regulares anuales dedicados exclusivamente a ella. El propósito es reducir las complicaciones de la estimulación ovárica controlada y convertir la reproducción asistida en un procedimiento mucho menos costoso, amigable y seguro (mini-FIV o FIV lite). Se procura obtener menos y mejores embriones para transferir en condiciones más fisiológicas, disminuir costos y dar oportunidad a que se apliquen más ciclos de tratamiento. Esto no se limita a la estimulación ovárica mínima, sino también a transferencias electivas de un solo embrión (sET) o de dos embriones (dET). Los esquemas que se utilizan son variados, incluyen CC o inhibidores de aromatasas^{6,7} solos o combinados con HMG.^{8,9} Los estudios retrospectivos en los que se reclutó a un gran número de pacientes sin seleccionar^{10,11} muestran tasas de cancela-

ción por ciclo que varían entre 40 y 50%, y el número de óvulos y su calidad son mucho menores que con los esquemas convencionales con análogos de GnRH y gonadotrofinas. Con indicaciones específicas, en especial en pacientes con buen pronóstico, es una alternativa que produce resultados similares a los obtenidos con esquemas más agresivos.¹² Puede realizarse también con FSH recombinante o HMG a dosis no mayores a 150 UI diarias. Con frecuencia, se utiliza en forma conjunta con antagonistas de GnRH, lo cual también resulta viable. En países del tercer mundo, para reducir costos y aumentar la accesibilidad, se administra citrato de clomifeno (que en ocasiones causa mal desarrollo endometrial) y en lugar del antagonista, dosis altas de indometacina (no es tan efectiva como el antagonista, además de que produce efectos colaterales). De acuerdo con los autores, la estimulación ovárica mínima en reproducción asistida es idónea cuando se realiza en pacientes con buen pronóstico, que reciben una dosis establecida de 150 UI de FSHr y antagonista de GnRH en esquema fijo diario.¹³

Esquemas de estimulación ovárica actuales

Con conocimientos más profundos de la fisiología de la ovulación y mayor disponibilidad de fármacos, los esquemas tradicionales pueden adaptarse a la medida de cada paciente. El objetivo es tener esquemas más fisiológicos, en los que se alcancen menores concentraciones de estradiol y se obtenga un número no exagerado de óvulos, para minimizar riesgos sin reducir la efectividad. Se consideran las características de las pacientes y se elaboran nomogramas que incluyen edad, reserva ovárica, concentraciones de FSH, estradiol, AMH, cuenta folicular antral, peso, estatura, respuestas previas, tabaquismo, etcétera.

Las gonadotrofinas FSH y LH han sido parte fundamental en la evolución de la estimulación ovárica controlada en la reproducción asistida. Las urinarias iniciales con relación fija de FSH/LH dificultaban el diseño de esquemas a la medida de cada paciente. La consistencia variaba de lote a lote, había muchas impurezas y, en ocasiones, para obtener actividad de LH se agregaban pequeñas cantidades de HCG que causaban efectos nocivos si dicha actividad era excesiva en la etapa folicular temprana. Con la creciente demanda

de gonadotrofinas debida al mayor uso de técnicas de reproducción asistida, es cada vez más complejo mantener la inocuidad de preparaciones urinarias, aunque los métodos de purificación se van perfeccionando, y los resultados en tasas de embarazos son similares a los de las recombinantes.¹⁴⁻¹⁶ También existe FSH sola altamente purificada de origen urinario. Desafortunadamente, dados los mayores requerimientos de purificación, han aumentado los costos de las urinarias, que aun así son inferiores a los de las recombinantes.

La aparición de las gonadotropinas obtenidas con tecnología de ADN recombinante (ADNr) ha sido un hito en la estimulación ovárica controlada, ya que desde su inicio mostraron múltiples ventajas sobre las gonadotropinas extraídas de la orina, como: pureza, seguridad, consistencia en resultados, mayor bioactividad y capacidad de producción ilimitada con excelentes parámetros de control de calidad.^{17,18} Otra ventaja es la posibilidad de diseñar estrategias terapéuticas individualizadas¹⁹ con las nuevas presentaciones comerciales que ofrecen gonadotropinas aisladas o combinadas, según la necesidad. El llenado de las preparaciones es ahora más preciso, pues se toma en consideración la cantidad de la sustancia en lugar de las unidades internacionales, lo que evita la variación de 10 a 20%, característica del antiguo método de bioensayo de Steelman-Pohley.²⁰ Disponer de preparaciones líquidas y de ingeniosos dispositivos facilita la administración y disminuye la posibilidad de errores. Hay una presentación (Pergoveris®) de FSH y LH recombinante mezcladas en una proporción de 150:75 UI (11:3 µg) que permite la adición de LH recombinante sin agregar preparaciones urinarias, para los casos que así lo requieran. La administración por vía subcutánea brinda la ventaja de que las mismas pacientes pueden inyectarse. La reciente aparición de FSHr de larga duración (corifolitropina alfa, Elonva®)²¹⁻²³ simplifica los esquemas, ya que puede administrarse cada siete días; se comercializa en dos presentaciones: de 100 y 150 µg, para pacientes que pesen menos y más de 60 kg, respectivamente. No hay duda de que esta presentación evita fallas por olvido. En los esquemas con antagonistas, éstos se inician al cuarto o quinto día de la administración de la corifolitropina alfa. El desarrollo de análogos orales de gonadotropinas por vía oral representa mejoras a mayor plazo.²⁴

Como el costo es menor con las preparaciones urinarias, y las tasas de embarazo son similares, en numerosos centros se utilizan indistintamente unas u otras y, en muchas ocasiones, ambas. Aunque hay avances en la purificación de gonadotropinas urinarias,^{25,26} es imposible mantener el control sobre las donadoras de orina, dado el aumento en los requerimientos. En algunos países, por ley, se debe incluir información escrita sobre los riesgos potenciales de la administración de productos biológicos urinarios. Al analizar HMG altamente purificada se encuentra 30% de proteínas extrañas diversas,^{27,28} lo cual, según la experiencia de los autores, no ha ocasionado problemas serios.

Cuando se comparan HMG y FSHr para decidir si son mejores las gonadotropinas urinarias que las recombinantes, es fundamental considerar aspectos como inocuidad, comodidad, disponibilidad y costos; lo fundamental es decidir cuándo se requiere agregar actividad de LH a la estimulación con FSH. Como la determinación de las concentraciones de LH endógena detecta inmunorreactividad y no bioactividad, la decisión no es fácil, y persiste la controversia sobre si resulta mejor la FSH sola en cualquiera de sus presentaciones, recombinante o altamente purificada, o la combinación de FSH y actividad de LH en combinaciones diversas. Hay metanálisis y estudios prospectivos, con distribución al azar y controlados, a favor y en contra de cada uno de estos esquemas. La diferencia no parece estar en la presentación, sino en las circunstancias en las cuales es conveniente agregar actividad de LH a la FSH. En la mayor parte de los casos, la supresión de los agonistas deja LH endógena en cantidades suficientes para que no se requiera administración adicional.^{29,30} La supresión exagerada se observa con agonistas de depósito, esquemas largos en dosis completas junto con anticonceptivos orales, y antagonistas, en especial cuando se utiliza bajo esquemas fijos en fases muy tempranas.³¹ En estos casos, es necesario agregar actividad de LH a la estimulación con FSHr,³² lo que se puede lograr con LHr.³³ En la actualidad, existen preparaciones comerciales con ambas gonadotropinas recombinantes en una sola presentación; otras opciones son administrar FSHr al inicio, y agregar posteriormente LHr, HMG o dosis bajas (20 a 50 UI) de HCG.^{34,35}

Coadyuvantes para la estimulación ovárica

Los coadyuvantes son esenciales en la estimulación ovárica, y su uso juicioso optimiza los resultados. Se denomina así a los fármacos que aunque no estimulan directamente a los ovarios, favorecen una mejor respuesta. Entre los más conocidos están los análogos de GnRH, agonistas y antagonistas, que por su amplia utilización casi no se consideran coadyuvantes. Los mejores resultados se han obtenido con agonistas en ciclo largo, es decir, los que se administran desde la mitad de la fase lútea del ciclo precedente. Facilitan la programación de los ciclos y se logra una cohorte folicular más uniforme; sin embargo, la supresión hipofisaria es mayor, por lo que se requieren dosis más altas de gonadotropinas, actividad de LH y mayor soporte lúteo.

Por la comodidad que representan para las pacientes y por su efectividad, los antagonistas se han vuelto muy populares. Las diferencias con los agonistas son cada vez menores. Se ha calculado que por cada 21 pacientes tratadas con uno u otro esquema, se obtendrá un embarazo más con agonistas. Otras de las ventajas de los antagonistas son: que la incidencia del síndrome de hiperestimulación ovárica es más baja, y que en casos de alto riesgo puede utilizarse para el disparo el agonista de GnRH solo o acompañado de dosis menores de HCG. Esta alternativa no es tan efectiva en las tasas de embarazo como la administración de HCG tradicional, pero disminuye significativamente el riesgo del síndrome de hiperestimulación ovárica.

La utilización de anticonceptivos orales como auxiliares en la estimulación ovárica controlada es más reciente.³⁶ Esta opción facilita la programación de los ciclos, disminuye la aparición de quistes residuales, sincroniza la cohorte folicular, evita la supresión hipofisaria profunda y reduce los requerimientos de gonadotropinas.³⁷ Esto también se ha logrado con la administración de estrógenos solos en la fase lútea precedente,^{38,39} e incluso hay informes⁴⁰ de una mejor respuesta a la estimulación ovárica controlada cuando se dan a pacientes con baja respuesta. El mecanismo de acción de los anticonceptivos y de los estrógenos es provocar una supresión de FSH.

La metformina es una biguanida que sensibiliza a la acción de la insulina y reduce la resistencia a ésta, así como la hiperinsulinemia resultante. En la estimulación

ovárica controlada de pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos, la metformina minimiza la incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica.^{41,42} Esto se explica porque la insulina es un factor importante en la activación de VEGF por las células luteinizadas de la granulosa.⁴³ Otro de los mecanismos sugeridos es que los andrógenos inducen la síntesis de receptores para FSH en las células de la granulosa, por lo que la metformina, al disminuir la acción conjunta de la insulina y LH en la producción androgénica, reduce el exceso de respuesta ovárica a la estimulación controlada.⁴⁴

Aunque la administración de metformina a pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos se ha vinculado con tasas mayores de embarazos y menores de abortos,^{45,46} en un metanálisis realizado hace tiempo no se encontraron diferencias significativas,⁴⁷ mientras que en otro más reciente en el que se reclutó una muestra mayor, sí.⁴⁸ La mayoría de los autores está de acuerdo en que minimiza el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica y también el requerimiento de gonadotropinas. Otro de los efectos positivos de la metformina es que reduce las concentraciones de testosterona y aumenta las de glicodelina, lo que mejora el flujo vascular uterino e influye positivamente en el riesgo cardiovascular.⁴⁹ Por lo anterior, se prescribe metformina a las pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos antes de la estimulación ovárica controlada, sin que sea necesario corroborar que padecen resistencia a la insulina. La más pequeña reducción en el riesgo de sufrir la complicación más frecuente lo justifica.

La hormona del crecimiento (HGH) se ha utilizado como auxiliar de la estimulación ovárica controlada en pacientes con baja respuesta, con base en los informes⁵⁰ de aumento de apoptosis en células de la granulosa en edad avanzada, y en que la HGH y su intermediario, el factor I de crecimiento similar a la insulina (IGFI), son los antiapoptóticos mejor conocidos. Las células de la granulosa son fundamentales para la nutrición del ovocito en desarrollo. Los resultados han sido desalentadores, aunque algunos metanálisis^{47,51} y estudios^{52,53} revelan resultados positivos en este grupo de pacientes, sin que sus conclusiones hayan podido ser repetidas por la mayoría de los autores. Su administración es una alternativa más en bajas respondedoras, en especial cuando tienen concentraciones mínimas de HGH.

La experiencia con corticoides en el síndrome de ovarios poliquísticos fue favorable en todos los casos donde había elevación de andrógenos de origen suprarrenal y en los resistentes al citrato de clomifeno. Los corticoides frenan el exceso de estimulación hipofisaria por un mecanismo de retroalimentación negativa. En reproducción asistida, el incremento de andrógenos es el resultado de la estimulación de FSH. La supresión o disminución en la producción de andrógenos mediada por corticoides contribuye a mejorar la receptividad uterina y la concentración de éstos en el líquido folicular;⁵⁴ incluso, algunos estudios⁵⁵ han corroborado la reducción de ciclos cancelados y tasas más altas de implantación y de embarazo en pacientes con ovarios poliquísticos.⁵⁵ Los corticoesteroides se indican principalmente a mujeres con cifras elevadas de andrógenos de origen suprarrenal, y se contraindican en las que tienen intolerancia a la glucosa, osteoporosis, úlceras pépticas, etcétera.

Como se ha visto, administrar HCG en pequeñas dosis junto con FSH para agregar actividad de LH en un ciclo de estimulación ovárica controlada es una excelente alternativa en los casos en que la concentración de LH es baja o nula. La HCG reduce la necesidad de incrementar la dosis de FSH cuando se utiliza HMG (FSH/LH), puesto que en las preparaciones comerciales vienen ambas gonadotropinas combinadas.⁵⁶ De hecho, para asegurar la actividad de FSH es práctica común añadir aproximadamente 10 UI de HCG a cada ampula de 75 UI de FSH y LH. Se necesitarían 75 a 225 UI de HMG para obtener 10 a 30 UI de HCG. Cuando se utiliza HCG en pequeñas dosis como sustituto de LH no se requiere agregar FSH al esquema. Como se ha señalado, ciertos esquemas causan una supresión exagerada de LH, y la restitución de esta actividad se vuelve indispensable. Esto también puede lograrse con LH recombinante en dosis equivalentes. La desventaja de la HCG es que como no hay preparación comercial disponible en pequeñas dosis se tienen que efectuar diluciones de las existentes.

La necesidad de incrementar la actividad de LH en los esquemas de estimulación ovárica controlada se ha vuelto frecuente dada la tendencia a usar cada vez más FSH recombinante sola. Esto puede cambiar con las nuevas preparaciones que mezclan FSH y LH recombinantes, o con la LH recombinante sola.⁵⁷ Las dosis de HCG que se han administrado varían entre 10 a 50 UI de acuerdo con las

concentraciones endógenas de LH. La dosis más alta se recomienda en casos de hipogonadismo hipogonadotrófico.

La HCG como sustituto de la actividad de LH se ha utilizado ampliamente, y múltiples estudios³⁴ corroboran su efectividad en la estimulación ovárica controlada. Una acción interesante de la HCG es la sugerida por Filicori,³² quien indicó dosis bajas de HCG en lugar de FSH en la fase final de la estimulación, para disminuir el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica en pacientes con ovarios poliquísticos.

La cabergolina y otros agonistas dopaminérgicos reducen la expresión del receptor del VEGF y los efectos del VEGF que ocasionan hiperestimulación ovárica. Estos fármacos se utilizan con fines de prevención de este síndrome en pacientes de alto riesgo, sin que se afecten las tasas de fertilización, implantación y embarazo.⁵⁸ Algunos estudios⁵⁹ revelan disminución de la hemoconcentración, ascitis y permeabilidad vascular cuando se administran 0.5 mg diarios durante ocho días a partir de la inyección de HCG. De acuerdo con la experiencia de los autores, el uso de agonistas dopaminérgicos en la etapa periconcepcional no produce efectos adversos significativos en recién nacidos, por lo que las dosis menores administradas durante un corto lapso son inocuas.

Los andrógenos aumentan la actividad de los receptores de FSH, y se utilizan para incrementar la respuesta a la estimulación ovárica controlada en pacientes con baja respuesta.^{60,61} No se han realizado estudios con controles adecuados y criterios de inclusión estrictos, motivo por el cual los resultados son variables. Las pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos con hiperandrogenemia son más sensibles a la estimulación ovárica, y están en mayor riesgo de padecer síndrome de hiperestimulación ovárica. Las concentraciones séricas de testosterona se elevan cuando ésta se administra en parches transdérmicos. Las cifras de andrógenos en la sangre se incrementan con inhibidores de la aromataza, como el letrozol,⁶² cuya administración se suspende 10 a 12 días antes de la transferencia embrionaria para disminuir riesgos de teratogénesis. En un estudio⁶³ en el que se aplicaron parches transdérmicos de testosterona cinco días antes de iniciar la estimulación ovárica, se observó un mayor número de folículos y concentraciones más altas de estradiol e IGF-I en las pacientes. Es necesario llevar a cabo más estudios prospectivos, con asignación

al azar y controlados, para corroborar la efectividad y la inocuidad de estos fármacos en un grupo de mujeres que tradicionalmente ha sido difícil de clasificar, el de las bajas respondedoras.

El ASA en dosis infantiles orales diarias incrementa el flujo sanguíneo al modificar el equilibrio entre sustancias vasoconstrictivas (como el tromboxano) y vasodilatadoras (como la prostaciclina), según indica la experiencia en profilaxis de infartos cardíacos y problemas tromboembólicos. También aumenta el flujo ovárico y uterino, lo que favorece la respuesta a la estimulación ovárica controlada. El inicio y la terminación de la dosis de ASA son muy variables, aunque se considera que a mayor flujo ovárico mayor exposición a las gonadotropinas, en especial entre la administración de HCG y la captura folicular, que es cuando se reinicia la meiosis. La optimización del flujo uterino favorece la implantación, sobre todo por el incremento en el flujo subendometrial, lo que adquiere particular importancia en pacientes con fallas de implantación repetidas, a pesar de tener embriones de buena calidad y transferencias embrionarias no traumáticas, o cuando el desarrollo endometrial es insuficiente, no obstante la buena respuesta ovárica a la estimulación controlada. Algunos estudios^{64,65} revelan incremento en el flujo ovárico uterino, con mejor respuesta a la estimulación y altas tasas de embarazo.

En los metanálisis se han observado resultados contradictorios, pues mientras que algunos⁶⁶ no indican diferencias significativas en la respuesta a la estimulación ovárica o en las tasas de implantación, otros⁶⁷ sí. Se recomienda iniciar la administración antes de la estimulación ovárica controlada y hasta después de la transferencia embrionaria. Algunos investigadores han expresado su preocupación por el aumento de sangrado durante la captura folicular y sugieren suspender la administración antes de esta fase, aunque no se ha observado este efecto adverso. Una ventaja adicional de suministrar ASA en la estimulación ovárica controlada es que contrarresta la posibilidad de hipercoagulabilidad, e incluso puede disminuir el riesgo de un evento trombótico. Se requiere la realización de metanálisis acuciosos para demostrar su efectividad; sin embargo, debido a las bajas dosis administradas, que representan riesgos mínimos, su utilización se ha vuelto común en los centros de reproducción asistida.

Los inhibidores de fosfodiesterasa 5, como el sildenafil, el vardenafil y el tadalafil han sido útiles en el tratamiento de la disfunción eréctil; si bien, su administración se ha extendido a las mujeres dado su principio vasodilatador.⁶⁸ El objetivo es optimizar el flujo sanguíneo ovárico y subendometrial para mejorar la respuesta a la estimulación ovárica controlada y elevar las tasas de implantación. Se han utilizado principalmente en los casos de mal desarrollo endometrial y como alternativa en pacientes con baja respuesta.^{69,70} Es necesario efectuar estudios prospectivos, controlados y con asignación al azar para corroborar su eficacia e inocuidad.⁷¹

CONCLUSIONES

No hay duda de que se pueden alcanzar altas tasas de embarazo si se diseñan esquemas a la medida de cada paciente. La finalidad es encontrar tratamientos más fisiológicos con los que se obtenga un número aceptable de óvulos de buena calidad, sin sacrificar la eficiencia. La experiencia de los autores se ha fundamentado en estos lineamientos, y han utilizado el ciclo natural de mínima estimulación y esquemas modernos con gonadotropinas, antagonistas de GnRH y coadyuvantes.

Es fundamental realizar una evaluación metódica de cada caso para decidir el esquema de estimulación óptimo. Las nuevas preparaciones representarán adiciones importantes al armamentario actual.

REFERENCIAS

1. Pérez Peña E. Estimulación ovárica controlada. En: Pérez Peña E, editor. Atención integral de la infertilidad. Endocrinología, cirugía y reproducción asistida. 3ª ed. México: McGraw-Hill, 2011 (en prensa).
2. Pelinck MJ, Hoek A, Simons AHM, Heineman MJ. Efficacy of natural cycle IVF: a review of the literature. Hum Reprod Update 2002;8:129-139.
3. Kolibianakis E, Zikopoulos K, Camus M, Tournaye, et al. Modified natural cycle for IVF responders does not offer a realistic chance of parenthood in poor responders with high day 3 FSH levels, as a last resort prior to oocyte donation. Hum Reprod 2004;19:2545-2549.
4. Pérez-Peña E, Gutiérrez-Gutiérrez A, Pascual-Rodríguez A, González-Ortega C. Preservación de la fertilidad. En: Barroso Villa JG, editor. Biología de la reproducción en el siglo XXI. Clin Perinat Reprod Hum 2009;p:121-142.
5. Cancino VP, González OC, Enríquez FAS, Kohls G, et al. *In vitro* maturation: A low cost alternative that minimizes risks in ART. RBM Online 2008;17(Suppl 2):P-03,S-34.
6. Al-Fozan H, Al-Khadouri M, Tan SL, Tulandi T. A randomized trial of letrozole *versus* clomiphene citrate in women undergoing superovulation. Fertil Steril 2004;82:1561-1563.
7. Mitwally MFM, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. Fertil Steril 2001;75:305-309.
8. Mitwally MFM, Casper RF. Aromatase inhibition reduces gonadotrophin dose required for controlled ovarian stimulation in women with unexplained infertility. Hum Reprod 2003;18:1588-1597.
9. Mitwally MFM, Casper RF. Aromatase inhibition improves ovarian response to follicle-stimulating hormone in poor responders. Fertil Steril 2002;77:776-780.
10. Aanesen A, Nygren KG, Nylund L. Modified natural cycle and mild IVF: a 10 year Swedish experience. RBM Online 2010;20:156-162.
11. Teramoto S. Minimal stimulation with clomiphene citrate: a large-scale retrospective study. RBM Online 2007;15:137-148.
12. May JV. Ovarian hyperstimulation. Effects on oocyte quality and communication between physician and embryologist to optimize oocyte quality. Infertil Reprod Med 1998;9:163-179.
13. Garza MA, Cavazos MT, Garza RH, Antagonistas de GnRH. En: Vázquez Benítez E, editor. Medicina reproductiva. 2ª ed. México: El Manual Moderno, 2003;p:341-352.
14. Al-Inany HG, Aboulghar M, Mansour R, Proctor M. Recombinant *versus* urinary human chorionic gonadotrophin for ovulation induction in assisted conception. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, 2009, Issue 3, Art. CD003719. DOI: 10.1002/14651858.CD003719.pub2
15. Westergaard LW, Bossuyt PMM, van der Veen F, van Wely M. Human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproductive cycles. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, 2009, Issue 3, Art. CD003973. DOI: 10.1002/14651858.CD003973.pub1
16. Coomarsamy A, Afnan M, Cheema D, van der Veen F, et al. Urinary hMG *versus* recombinant FSH for controlled ovarian hyperstimulation following an agonist long down-regulation protocol in IVF or ICSI treatment: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod 2008;23:310-315.
17. Daya S. Updated meta-analysis of recombinant follicle-stimulating hormone (FSH) *versus* urinary FSH for ovarian stimulation in assisted reproduction. Fertil Steril 2002;77:711-714.
18. Daya S, Gunby J. Recombinant *versus* urinary follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproduction cycles. Cochrane Database Syst Rev 2000;CD002810.
19. Arslan M, Bocca S, Mirkin S, Barroso G, et al. Controlled ovarian hyperstimulation protocols for *in vitro* fertilization: two decades of experience after the birth of Elizabeth Carr. Fertil Steril 2005;84:555-569.
20. Drieger R, Baer G. Quantification of follicle stimulating

- hormone (follitropin alfa): is *in vitro* bioassay still relevant in the recombinant age? *Curr Med Res Opin* 2003;19:41-46.
21. Oberyé J, Passier D, Mahony M, Mannaerts B, Bonduelle M. Successful corifollitropin alfa treatment resulting in 500 hundred live-born infants to date. *Fertil Steril* 2010;93:S18.
22. Devroey P, Kuper NP, Mannaerts BMJL, Jzerman PC, Fauser BCJM. A double blind, non inferiority RCT comparing corifollitropin alfa and recombinant FSH during the first seven days of ovarian stimulation using a GnRH antagonist protocol. *Hum Reprod* 2009;20:3063-3072.
23. Devroey P, Fauser BC, Plattteau P, Becker NG, et al. Induction of multiple follicular development by a single dose of long-acting recombinant follicle-stimulating hormone (FSH-CTP, corifollitropin alfa) for controlled ovarian stimulation before *in vitro* fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2062-2070.
24. Howles CM. Recombinant gonadotropins in reproductive medicine: the gold standard of today. *Reprod Biomed Online* 2006;12:11-13.
25. van Wely M, Westergaard LG, Bossuyt PMM, van der Veen F. Effectiveness of human menopausal gonadotropin *versus* recombinant follicle stimulating hormone for controlled ovarian hyperstimulation in assisted reproductive cycles. A meta-analysis. *Fertil Steril* 2003;80:1086-1093.
26. Al-Inani H, Aboughar M, Mansour R, Serour G. Meta-analysis of recombinant *versus* urinary-derived FSH: an update. *Hum Reprod* 2003;18:305-313.
27. van de Weijer BH, Mulders JW, Bos ES, Verhaert PD, et al. Compositional analyses of a human menopausal gonadotropin preparation extracted from urine (menotropin). Identification of some of its major impurities. *Reprod Biomed Online* 2003;7:547-557.
28. Giudice E, Crisci C, Altarocca V, O'Brien M. Characterization of a partially purified human menopausal gonadotropin preparation. *J Clin Res* 2001;4:27-33.
29. Griesinger G, Schultze-Mosgau A, Dafopoulos K, Schroeder A, et al. Recombinant luteinizing hormone supplementation to recombinant follicle-stimulating hormone induced ovarian hyperstimulation in the GnRH-antagonist multiple-dose protocol. *Hum Reprod* 2005;20:1200-1206.
30. Kolibianakis EM, Collins J, Tarlatzis B, Papanikolaou E, Devroey P. Are endogenous LH levels during ovarian stimulation for IVF using GnRH analogues associated with the probability of ongoing pregnancy? A systematic review. *Hum Reprod Update* 2006;12:3-12.
31. Cedrin-Durnerin I. Antagonist protocols: residual LH levels and the value of exogenous LH supplementation. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2004;33:3S29-31.
32. Filicori M, Cognini GE, Taraborrelli D, Spettoli D, et al. Luteinizing hormone activity supplementation enhances follicle-stimulating hormone efficacy and improves ovulation induction outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2659-2663.
33. Ludwig M. Does the addition of luteinizing hormone in ovarian stimulation protocols improve the outcome. *Treat Endocrinol* 2003;2:305-313.
34. Filicori M, Cognini GE, Taraborrelli S, Spettoli D, et al. Low-dose human chorionic gonadotropin therapy can improve sensitivity to exogenous follicle-stimulating hormone in patients with secondary amenorrhea. *Fertil Steril* 1999;72:1118-1120.
35. Meldrum D. Pituitary control: GnRH agonists or antagonists. *Middle East Fertil Soc J* 2003;8:4-5.
36. Pinkas H, Sapir O, Avrech OM, Ben-Haroush A, et al. The effect of oral contraceptive pill for cycle scheduling prior to GnRH antagonist protocol on IVF cycle parameters and pregnancy outcome. *J Ass Reprod Genet* 2008;25:29-34.
37. Biljan MM, Mahutte NG, Dean N, Hemmings R, et al. Effects of pretreatment with an oral contraceptive on the time required to achieve pituitary suppression with gonadotropin-releasing hormone analogues and on subsequent implantation and pregnancy rates. *Fertil Steril* 1998;70:1063-1069.
38. De Ziegler D, Jaaskelainen AS, Brioschi PA, Fanchin R, Bulletti C. Synchronization of endogenous and exogenous FSH stimuli in controlled ovarian hyperstimulation (COH). *Hum Reprod* 1998;13:561-564.
39. Fanchin R, Solomon L, Castelo-Branco A, Olivennes F, et al. Luteal estradiol pre-treatment coordinates follicular growth during controlled ovarian hyperstimulation with GnRH antagonists. *Hum Reprod* 2003;18:2698-2703.
40. Fratarelli JL, Hill MJ, McWilliams GD, Miller KA, et al. A luteal estradiol protocol for expected poor responders improves embryo numbers and quality. *Fertil Steril* 2008;89:1118-1122.
41. Patel SS, Beshay VE, Carr BR. Metformin for the treatment of polycystic ovary syndrome. In: Carrell DT, Racowsky C, Schlegel PN, Van Voorhis BJ, editors. *Biennial Review of Infertility*. Vol. 1. New York: Springer, 2009;p:21-28.
42. Costello MF, Chapman M, Conway U. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on metformin co-administration during gonadotrophin ovulation induction for IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2006;21:1387-1399.
43. Agrawal R, Jacobs H, Payne N, Conway G. Concentration of vascular endothelial growth factor released by cultured luteinized granulosa cells is higher in women with polycystic ovaries than in women with normal ovaries. *Fertil Steril* 2002;78:1164-1169.
44. Meldrum DR. Vascular endothelial growth factor, polycystic ovary syndrome, and ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2002;78:1170-1171.
45. Palomba S, Orio F, Falbo A. Prospective parallel randomized, double-blind, double-dummy, controlled clinical trial comparing clomiphene citrate and metformin as the first-line treatment for ovulation induction in non obese anovulatory women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4068-4074.
46. Tang T, Glanville J, Orsi N, Barth JH, Balen AH. The use of metformin for women undergoing IVF treatment. *Hum Reprod* 2006;21:1416-1425.
47. Harper K, Proctor M, Hughes E. Growth hormone for *in vitro* fertilization. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;3:1-33.
48. Creanga AA, Bradley HM, Witkop CP. Use of metformin in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2008;111:959-968.
49. Jakubowics DJ, Seppala M, Jakubowics S, et al. Insulin

- reduction with metformin increases luteal phase serum gycodelin and insulin-like growth factor-binding protein 1 concentration and enhances uterine vascularity and blood flow in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1126-1133.
50. Bencomo E, Pérez R, Arteaga MF, Acosta E, et al. Apoptosis of cultured granulosa-lutein cells is reduced by insulin growth factor I and may correlate with embryo fragmentation and pregnancy rate. *Fertil Steril* 2006;85:474-480.
 51. Kolibiankis EM, Venetis CA, Diedrich K, Tarlatzis BC. Addition of growth hormone to gonadotrophins in ovarian stimulation of poor responders treated by *in vitro* fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009;15:613-622.
 52. Schoolcraft W, Schlenker T, Gee M, Stevens J, Wagley L. Improved controlled ovarian hyperstimulation in poor responder *in vitro* fertilization patients with microdose follicle-stimulating hormone flare, growth hormone protocol. *Fertil Steril* 1997;67:93-97.
 53. Tesarik J, Hazout A, Mendoza C. Improvement of delivery and live birth rates after ICSI in women aged >35 years by ovarian co-stimulation with growth hormone. *Hum Reprod* 2005;20:2536-2541.
 54. Lewicka S, von Hagens C, Hettinger U, Grunwald K, et al. Cortisol and cortisone in human follicular fluid and serum and the outcome of IVF treatment. *Hum Reprod* 2003;18:1613-1617.
 55. Keay SD, Lenton EA, Cooke ID, Hull MGR, Jenkins JM. Low dose dexamethasone augments the ovarian response to exogenous gonadotropins leading to a reduction in cycle cancellation rate in a standard IVF programme. *Hum Reprod* 2001;16:1861-1865.
 56. Thompson KA, La Pott PS, Rivier J, Henderson G, et al. Gonadotropin requirements of the developing follicle. *Fertil Steril* 1995;63:273-276.
 57. Gutiérrez GA, Pérez PE. Fisiología de la LH en un ciclo natural. En: Bellver PJ, Requena MA, editores. Manual práctico sobre el uso de la hormona luteinizante en reproducción asistida. Vol. 1. Plaza Edición: Buenos Aires, 2008;p:1-6.
 58. Álvarez C, Alonso-Muriel I, García G, Crespo J, et al. Implantation is apparently unaffected by the dopamine agonist cabergoline when administered to prevent ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing assisted reproduction treatment: a pilot study. *Hum Reprod* 2007;22:3210-3214.
 59. Álvarez C, Marti-Bonmati L, Novella-Maestre E, Sanz R, et al. Dopamine agonist cabergoline reduces hemoconcentration and ascitis in hyperstimulated women undergoing assisted reproduction. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2931-2937.
 60. Barad D, Brill H, Gleicher N. Update on the use of dehydroepiandrosterone supplementation among women with diminished ovarian function. *J Ass Reprod Genet* 2007;24:629-634.
 61. Massin N, Cedrin-Durnerin I, Coussieu C, Galey-Fontaine J, et al. Effects of transdermal testosterone application on the ovarian response to FSH in poor responders undergoing assisted reproduction technique. A prospective, randomized, double-blind study. *Hum Reprod* 2006;21:1204-1211.
 62. García-Velasco JA, Moreno L, Pacheco A, Guillén A, et al. The aromatase inhibitor letrozole increases the concentration of ovarian androgens and improves *in vitro* fertilization outcome in low responder patients: a pilot study. *Fertil Steril* 2005;84:82-87.
 63. Balasch J, Fabregues F, Peñarrubia J, Carmona F, et al. Pretreatment with transdermal testosterone may improve ovarian response to gonadotrophins in poor responders IVF patients with normal basal concentrations of FSH. *Hum Reprod* 2006;21:1884-1893.
 64. Rubinstein M, Marazzi A, Polak de Fried E. Low-dose aspirin treatment improves ovarian responsiveness, uterine and ovarian flow velocity, implantation and pregnancy rates in patients undergoing *in vitro* fertilization: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled study. *Fertil Steril* 1999;71:825-829.
 65. Waldenstrom U, Hellberg D, Nilsson S. Low dose aspirin in a short regime as a standard treatment in *in vitro* fertilization: a randomized, prospective study. *Fertil Steril* 2004;81:1560-1564.
 66. Khary M, Banerjee K, El-Toukhy T, Coomarasamy A, Khalaf Y. Aspirin in women undergoing *in vitro* fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2007;88:822-831.
 67. Ruop MD, Collins TC, Whitcomb BW, Schisterman EF. Evidence of absence or absence of evidence? A reanalysis of the effects of low dose aspirin in *in vitro* fertilization. *Fertil Steril* 2008;90:71-76.
 68. Takasaki A, Tamura H, Miwa I, Taketani T, et al. Endometrial growth and uterine blood flow: a pilot study for improving endometrial thickness in the patients with a thin endometrium. *Fertil Steril* 2010;93(6):1851-1858.
 69. Sher G, Fisch JD. Effects of vaginal sildenafil on the outcome of *in vitro* fertilization (IVF) after multiple IVF failures attributed to poor endometrial development. *Fertil Steril* 2002;78:1073-1076.
 70. Sher G, Fisch JD. Vaginal sildenafil (Viagra): a preliminary report of a novel method to improve uterine artery blood flow and endometrial development in patients undergoing IVF. *Fertil Steril* 2000;15:806-809.
 71. Check JH, Graziano V, Lee G, Nazari A, et al. Neither sildenafil nor vaginal estradiol improves endometrial thickness in women with thin endometrium after taking oral estradiol in graduating dosages. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2004;31:99-102.