



Estrategias para la sincronización folicular y prevención de la luteinización prematura en pacientes con baja reserva ovárica: revisión sistemática

Strategies for follicular synchronization and prevention of premature luteinization in poor ovarian responders: a systematic review.

Tamar Alkon Meadows, Carlos Hernández-Nieto, Rosa Martha Luna Rojas¹

Resumen

OBJETIVO: Analizar las diversas estrategias para resolver la asincronía folicular y luteinización prematura en pacientes pobres respondedoras, con base en los criterios de POSEIDON o de Bologna o, bien, la reserva ovárica disminuida en tratamientos de reproducción asistida.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo efectuado mediante la búsqueda electrónica, en septiembre del 2024, en las bases de datos de PubMed, EMBASE y Google Scholar con los términos MeSH y sus combinaciones: “Controlled ovarian stimulation (COS)”, “poor ovarian response (POR)”, “low ovarian response”, “diminished ovarian reserve”, “POSEIDON”, “adjuvant treatments for ovarian stimulation”, “controlled ovarian hyperstimulation”, “premature luteinization” y “empty follicle syndrome” publicados en inglés o español.

RESULTADOS: Se encontraron 507 artículos y se eliminaron 463 debido a duplicidad o falta de apego a los criterios de inclusión. Al final se seleccionaron para el análisis 49 artículos. La indicación previa de anticonceptivos orales, estrógeno, antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas o progestinas reportó su potencial como estrategia para la sincronización folicular y prevención de luteinización prematura en pacientes con pobre respuesta a la estimulación ovárica.

CONCLUSIONES: Las estrategias dirigidas a la sincronización folicular y prevención de la luteinización prematura han demostrado ciertas ventajas en la optimización del tratamiento a pacientes con baja respuesta ovárica. No obstante, los desenlaces clínicos siguen siendo variables y los estudios actuales no siempre evidencian mejoras significativas en las tasas de embarazo. Si bien los tratamientos previos con anticonceptivos orales, estrógenos o antagonistas de GnRH pueden favorecer una mejor sincronización del reclutamiento folicular, aún no existe consenso acerca de cuál es el protocolo más eficaz.

PALABRAS CLAVE: Pobre respondedora; reproducción asistida; baja reserva ovárica; hiperestimulación ovárica controlada; POSEIDON; sincronización folicular; luteinización prematura.

Reproductive Medicine Associates
International-Mexico.

Recibido:

Aceptado: noviembre 2025

Correspondencia

Tamar Alkon Meadows
tamar.alkon@rmamexico.com

Este artículo debe citarse como:

Alkon-Meadows T, Hernández-Nieto C, Luna-Rojas RM. Estrategias para la sincronización folicular y prevención de la luteinización prematura en pacientes con baja reserva ovárica: revisión sistemática. Reproducción (México) 2025; 16: 1-18.

Abstract

OBJECTIVE: To analyse various strategies for resolving follicular asynchrony and premature luteinisation in poor responders based on the POSEIDON or Bologna criteria or diminished ovarian reserve in assisted reproduction treatments.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective study was conducted via an electronic search of the PubMed, EMBASE and Google Scholar databases in September 2024, using the following MeSH terms and their combinations: 'controlled ovarian stimulation (COS)', 'poor ovarian response (POR)', 'low ovarian response', 'diminished ovarian reserve', 'POSEIDON', 'adjuvant treatments for ovarian stimulation', 'controlled ovarian hyperstimulation', 'premature luteinisation', and 'empty follicle syndrome', published in English or Spanish.

RESULTS: A total of 507 articles were found, of which 463 were excluded due to duplication or failure to meet the inclusion criteria. Ultimately, 49 articles were selected for analysis. Prior use of oral contraceptives, oestrogen, gonadotropin-releasing hormone antagonists or progestogens was reported as a potential strategy for follicular synchronisation and prevention of premature luteinisation in patients with poor response to ovarian stimulation.

CONCLUSIONS: Strategies aimed at follicular synchronisation and the prevention of premature luteinisation have demonstrated certain advantages in optimising treatment for patients with a low ovarian response. However, clinical outcomes remain variable and current studies do not consistently demonstrate significant improvements in pregnancy rates. While prior treatment with oral contraceptives, oestrogens or GnRH antagonists may promote better synchronisation of follicular recruitment, there is still no consensus on the most effective protocol.

KEYWORDS: Poor responder; Assisted reproduction; Low ovarian reserve; Controlled ovarian hyperstimulation; POSEIDON; Follicular synchronization; Premature luteinization.

ANTECEDENTES

La atención médica a pacientes “pobres respondedoras” en tratamientos de reproducción asistida es uno de los retos más complejos en este campo porque la respuesta ovárica deficiente a la estimulación se refleja en una baja cantidad y calidad de ovocitos recuperados, lo que en verdad limita el pronóstico reproductivo.

La reciente introducción de la clasificación POSEIDON (*Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number*) ha permitido un procedimiento más detallado

y personalizado que supera las limitaciones de definiciones previas.¹ A diferencia de los criterios de Bologna, que se basaban, sobre todo, en un diagnóstico retrospectivo, POSEIDON ofrece una perspectiva prospectiva al clasificar a las pacientes en tres grupos según la edad (menores de 35 o más o menos mayores de 35 años), reserva ovárica (medida por hormona antimülleriana y recuento de folículos antrales) y respuesta a ciclos previos de estimulación.^{1,2} Esta segmentación facilita la identificación precisa de pacientes con baja respuesta esperada (por baja reserva ovárica) o inesperada (con buen pronóstico inicial pero pobre respuesta en un



ciclo previo). Ambas situaciones se asocian con altas tasas de cancelación de ciclos debido a la recuperación insuficiente de ovocitos.³

Entre los principales desafíos en estas pacientes está la asincronía folicular y la luteinización prematura durante la hiperestimulación ovárica controlada, condiciones caracterizadas por un aumento temprano de las hormonas luteinizante y progesterona durante la fase de estimulación.^{4,5} Estos fenómenos pueden afectar la cantidad y calidad de los ovocitos, además de deteriorar la receptividad endometrial en ciclos con transferencia embrionaria en fresco, lo que disminuye las probabilidades de éxito.⁶ Por ello, optimizar los pretratamientos y protocolos de estimulación es decisivo para superar estos obstáculos. Las estrategias actuales incluyen la indicación de estrógenos, anticonceptivos orales, antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y progestágenos.⁷⁻¹² Además, la monitorización cuidadosa mediante ultrasonidos frecuentes y medición de las concentraciones hormonales permite tomar decisiones oportunas durante la estimulación.

Por lo anterior, el objetivo de esta revisión fue: analizar las diversas estrategias para resolver la asincronía folicular y luteinización prematura en pacientes pobres respondedoras con base en los criterios de POSEIDON o de Bologna o, bien, la reserva ovárica disminuida en tratamientos de reproducción asistida.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo efectuado mediante la búsqueda electrónica, en septiembre del 2024, en las bases de datos de PubMed, EMBASE y Google Scholar con los términos MeSH y sus combinaciones: “Controlled ovarian stimulation (COS)”, “poor ovarian response (POR)”, “low ovarian response”, “diminished ovarian reserve”, “POSEIDON”, “adjuvant treatments for ovarian stimulation”, “controlled ovarian hyperstimula-

tion”, “premature luteinization” y “empty follicle syndrome”. La búsqueda se limitó a artículos publicados hasta marzo de 2025 escritos en inglés o español. *Criterios de inclusión:* ensayos clínicos, estudios de cohorte (prospectivos y retrospectivos) y estudios transversales que evaluaran estrategias para la sincronización folicular o la prevención de la luteinización prematura en mujeres con baja respuesta o baja reserva ovárica en protocolos de ciclos de reproducción asistida. *Criterios de exclusión:* revisiones narrativas, artículos de opinión, editoriales, cartas al editor, estudios en animales o modelos in vitro, investigaciones sin disponibilidad de texto completo o que no reportaran resultados clínicos o reproductivos relevantes.

Los estudios se seleccionaron mediante un proceso de dos etapas a cargo de dos investigadores (T.A. y M.L.). En la primera etapa se evaluó la elegibilidad de los estudios en función de los títulos y resúmenes. En la segunda se revisaron los manuscritos completos y se decidió su inclusión.

Se analizaron los artículos publicados y se extrajeron los siguientes datos: diseño del estudio, año de publicación, cantidad de pacientes, estrategia o tipo de tratamiento utilizado, y respuesta al tratamiento. La declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis*) se utilizó para reportar los métodos, resultados y discusión.^{13,14} La declaración STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) se usó para obtener una impresión de la calidad de los estudios incluidos.¹⁵

RESULTADOS

Se encontraron 507 artículos y se eliminaron 463 debido a duplicidad o falta de apego a los criterios de inclusión. Al final se seleccionaron para el análisis 49 artículos. Enseguida se revisan algunas estrategias que permiten la sincronización folicular o evitar la luteinización prematura

durante el ciclo de hiperestimulación ovárica controlada.

A. Estrategias para la sincronización folicular

Para alcanzar una maduración funcional y morfológica simultánea durante la hiperestimulación ovárica controlada, gran parte de los folículos antrales deben experimentar un crecimiento coordinado en respuesta a las gonadotropinas exógenas.⁴ Al final de la hiperestimulación ovárica controlada, la asincronía en el tamaño de los folículos puede resultar contraproducente y quizá indicar que una fracción considerable de los folículos no alcanza una maduración óptima. Este fenómeno de crecimiento multifolicular asincrónico durante la hiperestimulación ovárica controlada podría ser una consecuencia directa de las heterogeneidades en tamaño observadas en los folículos antrales tempranos durante la fase folicular inicial.⁵ La implementación de estrategias para alinear el crecimiento folicular antes del inicio de la estimulación busca mejorar la uniformidad del tamaño folicular, optimizar la respuesta a las gonadotropinas y aumentar las probabilidades de éxito del ciclo de reproducción asistida.^{16,17}

Anticoncepción hormonal oral

El pretratamiento con hormonales orales en ciclos de reproducción asistida crea un entorno estrogénico, aumenta las concentraciones de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) y disminuye las de andrógenos en los folículos. Esta disminución de andrógenos puede retrasar la apoptosis folicular. Además, tanto el componente estrogénico como el progestágeno de los anticonceptivos suprimen la FSH y LH, lo que puede ayudar a sincronizar el desarrollo folicular y derivar en una respuesta más homogénea en los folículos.^{16,18}

A pesar de todas las ventajas de los hormonales orales en protocolos de reproducción asistida

para pacientes con baja respuesta, numerosos estudios no han mostrado diferencia en los desenlaces de la fertilización in vitro entre quienes previamente fueron tratadas con anti-conceptivos y quienes no los recibieron. Duvan y colaboradores¹⁸ emprendieron un estudio retrospectivo en el que compararon la indicación de tratamiento previo con anticonceptivos orales, seguido de un protocolo de microdosis de agonistas de GnRH, con un protocolo similar sin tratamiento previo con anticonceptivo oral en pacientes con pobre respuesta a tratamientos de fertilización in vitro. Las pacientes se dividieron en dos grupos: el que recibió anticonceptivo oral (n = 26) y el grupo sin éste (n = 27). Los resultados no mostraron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a cantidad de ovocitos recuperados, concentraciones pico de estradiol, grosor endometrial, tasas de fertilización ni calidad de los embriones. Además, las tasas de implantación y embarazo por transferencia de embriones fueron similares entre ambos grupos.¹⁸

E al- Mizyen y colaboradores¹⁹ efectuaron un estudio retrospectivo con el propósito de comparar la indicación de medroxiprogesterona (gestágeno) con el anticonceptivo oral como tratamiento previo a un ciclo de fertilización in vitro en pacientes con baja reserva ovárica y previa mala respuesta a la hiperestimulación ovárica controlada. Participaron 38 pacientes en cada grupo y recibieron medroxiprogesterona o anticonceptivo oral antes de iniciar un protocolo de estimulación con gonadotropinas. Los resultados mostraron que no hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la dosis de gonadotropina indicada, la cantidad de ovocitos recuperados, ni la cantidad de embriones generados o transferidos. Tampoco se observó una mejora en las tasas de éxito del embarazo. Por lo tanto, se concluye que el pretratamiento con anticonceptivo oral no mejoró los desenlaces de la fertilización in vitro en pacientes pobres respondedoras.¹⁹



Greisinger y su grupo²⁰ trabajaron en un metaanálisis en el que no encontraron una diferencia significativa en la tasa de embarazo en curso entre pacientes con y sin pretratamiento con anticonceptivo oral (OR: 0.74; IC95%: 0.53-1.03). Sin embargo, observaron que el pretratamiento con anticonceptivo oral aumentó de manera importante la duración de la estimulación con gonadotropinas y su consumo, sin diferencias en la cantidad de complejos cúmulo-ovocito ni en las tasas de fertilización. Posteriormente, los mismos autores²¹ reportaron que el pretratamiento con anticonceptivo oral en ciclos de fertilización in vitro con antagonistas se asoció con una disminución significativa en la probabilidad de embarazo en curso (-5%; IC95%: -10 a -1%), además de un aumento en la duración de la estimulación y el consumo de gonadotropinas. Aunque la causa de esta disminución en la tasa de embarazo no está clara, podría estar relacionada con la receptividad endometrial o la competencia del ovocito. Otra posible explicación es que las bajas concentraciones de LH endógena posteriores al tratamiento con anticonceptivo oral podrían poner en riesgo la calidad ovocitaria o la receptividad endometrial cuando la estimulación ovárica se efectúa con FSH recombinante sin actividad de LH en ciclos con antagonistas de GnRH. Deja en el incierto si la adición de LH o la indicación de hMG modificarían estos resultados, ni si el efecto negativo del pretratamiento con anticonceptivo oral se mantiene con otros tipos de combinaciones de gestágenos y etinilestradiol.^{21,22}

Li y coautores²² llevaron a cabo una revisión sistemática y un metaanálisis para comparar la eficacia del pretratamiento con anticonceptivo oral en pacientes con baja reserva ovárica. De los 15 estudios elegibles que evaluaron 5326 ciclos de fertilización in vitro, no se observaron diferencias significativas en la duración de la estimulación ovárica, la dosis de gonadotropinas utilizadas ni la tasa de embarazo clínico.²²

Aún prevalece la discusión referente al efecto de la duración e intervalo de eliminación del anticonceptivo oral en la receptividad endometrial y la calidad ovocitaria. Algunos estudios sugieren que un intervalo de eliminación más prolongado podría evitar efectos negativos porque la supresión de FSH inducida por los estrógenos del anticonceptivo oral vuelve a valores normales a los cinco días pospíldora. Montoya-Botero y su grupo²³ evaluaron 4116 pacientes a quienes compararon con las que recibieron anticonceptivo oral (n = 3517) con las que no lo recibieron (n = 599). Los resultados mostraron la anticoncepción oral por un periodo de 12 a 30 días, seguido de un intervalo de eliminación de 5 días, no afectó de manera significativa la tasa de embarazo clínico, nacidos vivos ni tasa acumulada de nacidos.²³

En conclusión, la indicación de anticonceptivos hormonales puede ser útil para facilitar la sincronización de los ciclos de reproducción asistida y disminuir el riesgo de quistes ováricos al inicio de los ciclos de fertilización in vitro (**Cuadro 1**). Sin embargo, los estudios actuales no han demostrado una ventaja clara en pacientes pobres respondedoras, porque no se observan mejoras significativas en los desenlaces, como la cantidad de ovocitos, las tasas de fertilización, ni las tasas de embarazo. Además, existe el riesgo de que los anticonceptivos hormonales puedan suprimir, en exceso, la función ovárica de este grupo de pacientes, lo que podría poner en riesgo aún más su respuesta a la estimulación ovárica. Por lo tanto, aunque los anticonceptivos hormonales pueden ofrecer ventajas en términos de tratamiento y optimización del ciclo, no se evidencian ventajas claras en la mejora de los resultados para este grupo de pacientes.

Priming con estrógeno

Se ha planteado que en pacientes con baja respuesta, los folículos antrales podrían estar expuestos de forma prematura y gradual a la

Cuadro 1. Resumen de estudios sobre el uso de anticonceptivos en pacientes pobres respondedoras

Diseño del estudio	Población	Intervención	Resultados principales	Desenlaces analizados	Conclusión
Duvan y colaboradores ¹⁸	53 pacientes pobres respondedoras	AO + microdosis de agonista de GnRH	No hubo diferencias en el número de ovocitos, estradiol, endometrio, fertilización, embriones, implantación o embarazo.	Número de ovocitos, concentraciones de estradiol, grosor endometrial, tasas de fertilización, número de embriones, tasa de implantación, tasa de embarazo.	AO no mejoró los resultados.
El-Mizyen y su grupo ¹⁹	76 mujeres con baja reserva ovárica	Medroxiprogesterona vs. AO	Sin diferencias en dosis de gonadotropinas, ovocitos, embriones ni embarazo.	Dosis de gonadotropinas, número de ovocitos, número de embriones, tasa de embarazo.	Ninguno mejoró resultados en mala respuesta.
Greisinger y coautores ²⁰	Estudios sobre FIV con/sin AO	AO en FIV con antagonistas	Mayor duración y consumo de gonadotropinas; OR embarazo: 0.74 (IC 95%: 0.53–1.03).	Duración de estimulación, consumo de gonadotropinas, tasa de embarazo.	AO no mejora tasas de embarazo y aumenta consumo.
Greisinger y colaboradores ²¹	Ciclos con antagonistas de GnRH	AO antes de FIV con antagonistas	Reducción del 5% en embarazo en curso; mayor duración y consumo.	Tasa de embarazo en curso, duración de estimulación, consumo de gonadotropinas.	AO puede afectar negativamente en protocolos con antagonistas.
Li y su grupo ²²	5326 ciclos de FIV con baja reserva	AO antes de FIV con antagonistas	Sin diferencias en estimulación, dosis de gonadotropinas ni embarazo clínico.	Duración de estimulación, dosis de gonadotropinas, tasa de embarazo clínico.	No hay beneficios claros del AO.
Montoya-Botero y coautores ²³	4116 mujeres (3517 con AO, 599 sin AO)	AO por 12–30 días + 5 días eliminación	Sin diferencias en embarazo clínico, nacidos vivos o tasas acumuladas.	Tasa de embarazo clínico, tasa de nacidos vivos, tasas acumuladas de embarazo.	No afectó negativamente los desenlaces.

hormona folículo estimulante (FSH) durante la fase lútea, lo que aumenta su sensibilidad a esta hormona y provoca que algunos inicien su desarrollo de manera anticipada.^{24,25,26} Este fenómeno da lugar a folículos asincrónicos al comienzo del siguiente ciclo. Esta hipótesis respalda la indicación del pretratamiento con estradiol.²⁶ La administración exógena de estradiol durante la fase lútea del ciclo previo a la hiperestimulación ovárica controlada permite aprovechar el mecanismo de retroalimentación negativa en el eje hipotálamo-hipófisis-ovario, disminuir los aumentos intercíclicos de FSH y favorecer una respuesta de crecimiento folicular más sincronizada. El estradiol endógeno desempeña un papel

fundamental porque mantiene la supresión de la secreción de GnRH, lo que a su vez regula la respuesta gonadotrópica.^{24,25,26} Hay estudios que han demostrado que este pretratamiento con estrógeno puede disminuir las tasas de cancelación de ciclos debidas a la foliculogénesis insuficiente y mejorar la sincronización del desarrollo folicular, lo que se traduce en una mayor cantidad de ovocitos maduros.²⁶

Chang y Wu y colaboradores²⁷ hicieron un meta-análisis con el propósito de comparar la eficacia de los protocolos de pretratamiento con estradiol en la fase lútea previa a la hiperestimulación ovárica controlada en pacientes con baja respuesta



en protocolo de un ciclo de FIV. De los siete estudios elegibles que incluyeron a 450 pacientes de FIV con pretratamiento con estradiol en la fase lútea comparadas con 606 controles, el protocolo de estradiol en la fase lútea resultó en una duración significativamente más larga de la estimulación, una cantidad significativamente mayor de óvulos y óvulos maduros recuperados, sin diferencias relevantes en la tasa de embarazo clínico.²⁷

Un estudio retrospectivo efectuado en pacientes en protocolo de FIV mostró que el pretratamiento con estradiol en la fase lútea mejoró la sincronización folicular y la tasa de recuperación de óvulos maduros. En las pacientes con baja respuesta ovárica, el pretratamiento con estradiol disminuyó, significativamente, la tasa de cancelación (3% en comparación con 14%) y mejoró los desenlaces clínicos (tasa de embarazo y nacidos vivos).²⁸

Zhang y su grupo²⁹ emprendieron un ensayo clínico aleatorizado con 552 pacientes con baja respuesta ovárica según los criterios de Bolonia, en protocolo de un ciclo de FIV. Se evaluó si el tratamiento con valerato de estradiol antes de la estimulación ovárica aumentaba la cantidad de ovocitos recuperados y la tasa de embarazo clínico. No se encontró una diferencia significativa en la cantidad de ovocitos recuperados ni en la tasa de embarazo clínico entre el grupo de pretratamiento con estrógenos y el grupo control.²⁹

Cédrin-Durnerin³⁰ evaluó, en un ensayo clínico aleatorizado, si el pretratamiento con estradiol lúteo en pacientes de 38 a 42 años en un ciclo de FIV con corifollitropina alfa en un protocolo antagonista de la GnRH mejoraba la cantidad de ovocitos recuperados. Los resultados mostraron que el pretratamiento no influyó de manera significativa en la cantidad de ovocitos obtenidos, embriones generados ni en la tasa de nacidos vivos, aunque permitió programar mejor las aspiraciones de óvulos en días laborales. Sin em-

bargo, en pacientes del grupo 4 de los criterios de Poseidón el pretratamiento con estradiol se asoció con una mayor tasa de recuperación de ovocitos, sin repercusión en la tasa acumulada de nacidos vivos.³⁰

En resumen, el pretratamiento con estrógenos en pacientes pobres respondedoras tiene algunas ventajas: sincronización del desarrollo folicular y disminución de las tasas de cancelación de ciclos (**Cuadro 2**). Esto puede llevar a una mayor cantidad de ovocitos maduros recuperados y, en algunos casos, una mejor respuesta a la estimulación ovárica. Además, este enfoque representa una alternativa potencial más fisiológica al pretratamiento con agonistas de GnRH o anticonceptivos orales para sincronizar el desarrollo multifolicular y mejorar los ciclos de hiperestimulación ovárica controlada. Sin embargo, los estudios muestran resultados mixtos y no han demostrado mejoras significativas en las tasas embarazo clínico y nacidos vivos.

Antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas

El pretratamiento con antagonistas de GnRH durante la fase lútea tardía provoca una disminución significativa de las concentraciones de gonadotropinas, luteólisis y favorece una cohorte más sincronizada de folículos.³¹ La investigación sugiere que los antagonistas de GnRH pueden ser especialmente benéficos para pacientes con baja respuesta en tratamientos de fertilización *in vitro* porque suprimen, eficazmente, la liberación de gonadotropinas sin el riesgo de *flare*, lo que permite una modulación más controlada de las hormonas reproductivas.³² Esta estrategia se propone como una forma de aumentar la tasa de óvulos recuperados.³² Además, su aplicación durante periodos cortos hace que el proceso sea más accesible y eficiente para las pacientes.³³

Fanchin y colaboradores³¹ llevaron a cabo un estudio prospectivo en el que 25 pacientes (50

Cuadro 2. Resumen de artículos sobre el uso de pretratamiento con estradiol en pacientes pobres respondedoras

Autor	Diseño del estudio	Población	Intervención	Resultados principales	Desenlaces analizados	Conclusión
Chang y Wu y su equipo ²⁷	Metaanálisis	450 pacientes con pretratamiento de estradiol vs. 606 controles	Pretratamiento con estradiol en fase lútea antes de FIV	Duración más larga de estimulación, mayor número de óvulos y óvulos maduros, sin diferencias en tasa de embarazo clínico.	Duración de estimulación, número de óvulos recuperados, número de óvulos maduros, tasa de embarazo clínico.	Estradiol mejora número de óvulos, pero no tasas de embarazo clínico.
Seifrioui y colaboradores ²⁸	Estudio retrospectivo	Pacientes con baja respuesta ovárica sometidas a FIV	Pretratamiento con estradiol en fase lútea antes de FIV	Mejoró sincronización folicular, tasa de recuperación de óvulos maduros, reducción de cancelación (3% vs. 14%), mejores tasas de embarazo y nacidos vivos.	Sincronización folicular, tasa de recuperación de óvulos maduros, tasa de cancelación, tasa de embarazo, tasa de nacidos vivos.	Estradiol mejora sincronización y reduce cancelaciones, con mejores resultados clínicos.
Zhang y su grupo ²⁹	Ensayo clínico aleatorizado	552 mujeres con baja respuesta ovárica (criterios de Bologna)	Valerato de estradiol antes de estimulación ovárica en FIV	Sin diferencias en cantidad de ovocitos recuperados ni tasa de embarazo clínico.	Cantidad de ovocitos recuperados, tasa de embarazo clínico.	No hay beneficios claros del pretratamiento con estradiol.
Cédric-Dumerin y coautores ³⁰	Ensayo clínico aleatorizado	Mujeres de 38-42 años con FIV y corifollitropina alfa en protocolo antagonista	Pretratamiento con estradiol lúteo antes de FIV	Sin diferencias en ovocitos, embriones ni nacidos vivos; mejor programación de aspiraciones; mayor tasa de recuperación de ovocitos en grupo 4 de Poseidón.	Número de ovocitos recuperados, número de embriones, tasa de nacidos vivos, programación de aspiraciones, tasa de recuperación de ovocitos.	Estradiol no mejora resultados generales, pero facilita programación y recuperación en grupo 4 de Poseidón.



ciclos) recibieron una dosis única de cetrorelix (3 mg) en el día 25 del ciclo. Los resultados mostraron que, en el día 2 del ciclo siguiente, tanto los diámetros foliculares como la variabilidad en su tamaño fueron menores en comparación con ciclos sin tratamiento. Asimismo, se observaron concentraciones significativamente más bajas de FSH, estradiol e inhibina B. Estos hallazgos sugieren que la administración premenstrual de un antagonista de GnRH puede prevenir el aumento de FSH en la fase lútea, lo que favorece una sincronización más homogénea del crecimiento folicular y, potencialmente, mejora los resultados de la hiperestimulación ovárica controlada.³¹

Humaidan y su grupo³² investigaron el posible beneficio del protocolo de estimulación denominado "CRASH". El estudio incluyó a 36 pacientes con pobre respuesta en 72 ciclos de fertilización *in vitro*, con ellas mismas como control. El protocolo CRASH consiste en administrar 3 mg del antagonista de GnRH en la fase lútea tardía del ciclo previo a la hiperestimulación ovárica controlada. La estimulación con FSH recombinante humana (rhFSH) comenzó en el día 2 del ciclo, seguida de un protocolo flexible con antagonista de GnRH. Los resultados mostraron, significativamente, más folículos (5.4 en comparación con 3.5), ovocitos recuperados (4.3 *versus* 2.4) y embriones transferibles (1.8 contra 0.8) con el protocolo CRASH en comparación con el protocolo largo ($p < 0.005$ en todos los casos). Las tasas de implantación y de embarazo por transferencia fueron del 18.4% y 38.5%, respectivamente, acercándose a los desenlaces clínicos de pacientes con respuesta normal.³²

Olgan S y coautores³³ estudiaron, de forma retrospectiva, el efecto del pretratamiento con antagonistas de GnRH en la fase lútea en los resultados de pacientes con baja respuesta ovárica tratadas con el protocolo FSH recombinante-letrozol-antagonista de GnRH. Si bien el pretratamiento con antagonistas de GnRH

durante cinco días consecutivos en la fase lútea resultó en un crecimiento folicular más sincrónico, una mayor tasa de madurez oocitaria, más embriones en la fase de división y una mayor tasa de blastulación, la tasa de embarazo clínico no fue significativamente más alta en comparación con las pacientes que no recibieron el antagonista de GnRH.³³

Nilsson y su equipo³⁴ demostraron que una dosis diaria de 0.25 mg del antagonista de GnRH, administrada 3 a 5 días antes de la menstruación como pretratamiento en pacientes con pobre respuesta, no logra disminuir las concentraciones de FSH a un límite que garantice una cohorte de folículos más sincronizada, lo que, a su vez, resultaría en la recolección de más ovocitos durante la hiperestimulación ovárica controlada.³⁴

Un metanálisis que incluyó tres estudios aleatorizados controlados evaluó la eficacia del pretratamiento con antagonistas de GnRH seguido del inicio de la hiperestimulación ovárica controlada siete días después de su administración, en comparación con protocolos convencionales. Los resultados indicaron que el protocolo retardado con antagonista de GnRH mejoró, significativamente, la cantidad de ovocitos recuperados (WMD: 1.32; IC95%: 0.74-1.89; $p < .00001$) y la cantidad de ovocitos en metafase II (WMD: 1.17; IC95%: 0.42-1.92; $p = .002$). No obstante, no se observaron diferencias en las tasas de embarazo clínico, nacimiento vivo o aborto entre los grupos.³⁵

En conclusión, el pretratamiento con antagonistas de GnRH durante la fase lútea tardía muestra un potencial prometedor para mejorar la sincronización del crecimiento folicular y aumentar la cantidad de óvulos recuperados en pacientes con baja respuesta ovárica (**Cuadro 3**). Sin embargo, aunque algunos estudios sugieren ventajas de un crecimiento folicular más sincrónico y mayores tasas de madurez oocitaria, los resultados en tasa de embarazo clínico siguen

Cuadro 3. Resumen de artículos sobre el uso de pretratamiento con antagonistas de GnRH en pacientes pobres respondedoras

Autor	Diseño del estudio	Población	Intervención	Resultados principales	Desenlaces analizados	Conclusión
Fanchin y colaboradores ³¹	Estudio prospectivo	25 mujeres (50 ciclos)	Dosis única de cetrorelix (3 mg) en día 25 del ciclo	Menor diámetro folicular y variabilidad, concentraciones más bajas de FSH, estradiol e inhibina B en día 2 del ciclo siguiente.	Diámetro folicular, variabilidad del tamaño folicular, concentraciones de FSH, estradiol e inhibina B.	Mejora sincronización folicular, potencialmente beneficioso para hiperestimulación ovárica controlada.
Humaidan y su grupo ³²	Estudio controlado (pacientes como propios controles)	36 pacientes pobres respondedoras (72 ciclos de FIV)	Protocolo CRASH: 3 mg de cetrorelix en fase lútea tardía, seguido de rhFSH y protocolo flexible con antagonista	Más folículos (5.4 vs. 3.5), ovocitos (4.3 vs. 2.4), embriones transferibles (1.8 vs. 0.8), tasas de implantación (18.4%) y embarazo (38.5%).	Número de folículos, ovocitos recuperados, embriones transferibles, tasa de implantación, tasa de embarazo.	Protocolo CRASH mejora resultados en comparación con protocolo largo.
Olgan y colegas ³³	Estudio retrospectivo	Pacientes con baja respuesta ovárica	Pretratamiento con antagonista de GnRH por 5 días en fase lútea + protocolo FSH/letrozol/antagonista	Crecimiento folicular más sincrónico, mayor tasa de madurez oocitaria, más embriones en división, mayor tasa de blastulación, sin diferencias en embarazo clínico.	Sincronización folicular, tasa de madurez oocitaria, número de embriones en división, tasa de blastulación, tasa de embarazo clínico.	Mejora sincronización y madurez, pero no tasas de embarazo clínico.
Nilsson y colaboradores ³⁴	Estudio piloto multicéntrico	Mujeres pobres respondedoras	Dosis diaria de 0.25 mg de ganirelix 3-5 días antes de menstruación	No reduce FSH lo suficiente para sincronizar folículos ni aumentar ovocitos recolectados.	Niveles de FSH, sincronización folicular, número de ovocitos recuperados.	No logra sincronización folicular ni mejora recolección de ovocitos.
Conforti y su grupo ³⁵	Metaanálisis (3 estudios aleatorizados)	Mujeres con baja reserva ovárica	Pretratamiento con antagonista de GnRH + hiperestimulación ovárica controlada tras 7 días vs. protocolos convencionales	Más ovocitos recuperados y en metafase II, sin diferencias en embarazo clínico, nacidos vivos o aborto.	Número de ovocitos recuperados, ovocitos en metafase II, tasa de embarazo clínico, tasa de nacidos vivos, tasa de aborto.	Mejora cantidad de ovocitos, pero no tasas de embarazo ni nacidos vivos.



siendo inconsistentes. Además, la aplicación de inyecciones diarias de antagonistas de GnRH puede implicar efectos secundarios: reacciones en el sitio de la inyección, lo que puede ser incómodo para algunas pacientes. Por lo tanto, si bien el enfoque ofrece ventajas en términos de eficiencia y accesibilidad para la paciente, se requieren más investigaciones para confirmar sus beneficios en el aumento de las tasas de embarazo, considerando también los posibles inconvenientes asociados con la administración de inyecciones diarias.

B. Estrategias para prevenir la luteinización prematura

La luteinización prematura durante la hiperestimulación ovárica controlada representa un desafío significativo en pacientes pobres respondedoras. Este fenómeno, caracterizado por un aumento temprano de la LH, puede afectar negativamente la maduración de los óvulos y las tasas de éxito en los ciclos de fertilización in vitro.³⁶ Se estima que la luteinización prematura afecta entre el 0.34 y el 8% de los ciclos de reproducción asistida en pobres respondedoras, lo que lleva a una menor cantidad de óvulos recuperados, cancelación de ciclos y un considerable estrés emocional y financiero.^{4,36,37,38} Si bien un aumento transitorio de la hormona luteinizante no siempre deriva en desenlaces reproductivos adversos, los picos prematuros pueden alterar el momento de la recuperación de los óvulos y afectar la calidad embrionaria.³⁶ Se han propuesto algunas estrategias, como la indicación de antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas y el protocolo de estimulación ovárica con progestina, para mitigar los efectos de la luteinización prematura.

Antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas

La GnRH desempeña un papel decisivo en la regulación de la secreción de la LH. En los protocolos de hiperestimulación ovárica controlada

se utilizan antagonistas de GnRH para suprimir los picos prematuros de LH y mitigar el riesgo de ovulación antes de la maduración folicular.²⁹ A pesar de estas medidas, algunas pacientes pueden seguir experimentando picos prematuros de LH. Reichman y colaboradores³⁹ recomiendan, para pacientes que experimentaron luteinización prematura, duplicar la dosis de antagonista en ciclos posteriores con dos dosis diarias de 0.25 mg: una por la mañana y otra por la noche. Al aumentar la dosis del medicamento se eliminan los picos prematuros de LH. No se aconseja indicar dosis superiores a 0.5 mg porque los estudios iniciales de determinación de dosis mostraron una menor tasa de embarazo cuando se prescribieron dosis más altas de ganirelix. Como alternativa, es posible recurrir a otros protocolos de presión lútea con agonista convencional de GnRH o el *microflare*.³⁹

Pereira y su grupo⁴⁰ identificaron 10,945 pacientes en un ciclo de fertilización in vitro con protocolos basados en antagonistas de GnRH, de las que 4265 (38.9%) con edad de 41 (40-43) años, cumplieron con los criterios de pobre respondedoras. En 36 de la 4265 (0.84%) pacientes se observó un pico prematuro de LH. Esas pacientes tuvieron concentraciones más altas de FSH basal (12.1 [8.61-14.8 mUI/mL] en comparación con 10.4 [6.75-12.8] mUI/mL; $p < 0.001$) y una mayor prevalencia de protocolos combinados de citrato de clomifeno y gonadotropinas (36.1% frente a 10.5%; $p < 0.001$) en comparación con quienes no tuvieron un pico prematuro de LH. Se trataron prospectivamente 34 de las 36 pacientes con un pico prematuro de LH con una doble dosis de antagonista de GnRH dos veces al día. En el siguiente ciclo no se repitieron eventos de pico prematuro de LH. Después de 14 (11-16) días de estimulación ovárica se recuperaron, en promedio, 5 (4-7) ovocitos maduros, con una tasa de fertilización del 81.2%. Las tasas de embarazo clínico y nacimiento vivo fueron de 4 de 34 (11.8%) y 3 de 34 (8.82%), respectivamente.⁴⁰

En un estudio reciente de nuestro grupo, que incluyó 52 pacientes con pobre respuesta, según los criterios de POSEIDON, a quienes se midieron las concentraciones hormonales después de la inducción de la maduración final de los ovocitos y administración de una dosis doble de antagonistas de GnRH durante la hiperestimulación ovárica, se encontraron adecuadas en: estradiol 1100 ± 806 pg/mL, progesterona 4.4 ± 2.2 ng/mL, LH 35.1 ± 12.5 UI/mL y bHCG 183 ± 105 UI/mL. Se recuperaron 234 ovocitos (4.5 ± 1 por paciente), 73% (170 de 234) en metafase II (MII), 25% (58 de 234) en metafase I (MI), 2% (6 de 234) en vesículas germinales. Se concluyó que la administración diaria de una dosis doble de antagonistas de GnRH durante la hiperestimulación ovárica controlada ofrece un enfoque prometedor para prevenir los picos prematuros de LH, sin afectar la luteinización final posterior al disparo.⁴¹

En resumen, la administración doble de antagonistas de GnRH durante la hiperestimulación ovárica controlada ayuda a evitar la luteinización prematura, mejorar la tasa de recuperación, la maduración oocitaria y las tasas de fertilización (**Cuadro 4**). Todo indica que este enfoque es una opción efectiva para optimizar los resultados en las pacientes con pobre respuesta a la estimulación que ciclos de fertilización in vitro.

Protocolo de estimulación ovárica primada con progestina (PPOS)

Los protocolos con progestinas se introdujeron como una alternativa más accesible para las pacientes en comparación con los análogos de GnRH porque disminuyen los costos y minimizan la necesidad de medicamentos inyectables.⁴² Son particularmente adecuados para pacientes que no buscan transferencia de embriones en fresco.⁴³⁻⁴⁸ Un metanálisis reciente incluyó 16 estudios de caso, con 4422 ciclos de hiperestimulación ovárica controlada. Todas las pacientes incluidas cumplieron con los criterios diagnósti-

cos de Bologna. La cantidad de óvulos maduros, embriones disponibles, embriones óptimos y la tasa de embarazos acumulada en el grupo de PPOS fueron mayores que en el grupo control ($p < 0.05$). Hubo una concentración más baja de hormona luteinizante sérica en el día de la inyección de la gonadotropina coriónica humana (HCG) y una menor tasa de cancelación de ciclos en el grupo de PPOS ($p < 0.05$).⁴⁹

Otro metanálisis analizó siete estudios que reunieron a 2047 pacientes.⁵⁰ Tres estudios compararon un progestágeno con un antagonista de GnRH y cuatro estudios lo hicieron con un progestágeno con un agonista de GnRH. Gran parte de los estudios no eran aleatorizados y reportaron resultados por transferencia de embriones, no por paciente. Si bien los progestágenos eran similares a los antagonistas de GnRH en términos de efectividad y seguridad, se asociaron con una tasa significativamente más alta de nacimientos vivos o embarazos en curso por transferencia de embriones en comparación con el protocolo corto de GnRH agonista (RR 1.49; IC95%: 1.16-1.91). La estimulación con progestágenos duró, significativamente, más (diferencia media de 0.61 días, IC95%: 0.33-0.89) y requirió más gonadotropinas (diferencia media de 433.2 UI, IC95%: 311.11-555.19) que el protocolo corto con GnRH agonista, aunque con diferencias clínicamente insignificantes. Los parámetros de seguridad fueron similares entre los progestágenos y los agonistas de GnRH.⁵⁰

En la última década se han estudiado exhaustivamente diversos progestágenos y protocolos derivados del PPOS y documentados en la bibliografía. Yildiz y coautores⁴⁴ introdujeron un régimen flexible novedoso de PPOS (fPPOS), en el que el inicio de la progestina ocurre en una fase folicular más tardía, en lugar de simultáneamente con la estimulación de gonadotropinas. En el primer estudio del ensayo fPPOS, que comprendió dos ciclos con las mismas donantes de ovocitos, los autores demostraron que el



Cuadro 4. Resumen de artículos sobre el uso de antagonistas de GnRH en pacientes pobres respondedoras

Autor	Diseño del estudio	Población	Intervención	Resultados principales	Desenlaces analizados	Conclusión
Pereira et al. ⁴⁰	Estudio retrospectivo y prospectivo	4,265 pacientes pobres respondedoras (de 10,945 en FIV con antagonistas de GnRH), edad 41 (40-43) años	Doble dosis de antagonista de GnRH dos veces al día en 34/36 pacientes con pico prematuro de LH	Pico prematuro de LH en 0.84% de pacientes; concentraciones más altas de FSH basal y mayor uso de clomifeno+gonadotropinas; sin picos en ciclo siguiente; 5 ovocitos maduros, tasa de fertilización 81.2%, tasas de embarazo clínico (11.8%) y nacidos vivos (8.82%).	Incidencia de pico prematuro de LH, concentraciones de FSH basal, uso de protocolos combinados, número de ovocitos maduros, tasa de fertilización, tasa de embarazo clínico, tasa de nacidos vivos.	La doble dosis de antagonista de GnRH previene picos prematuros de LH con resultados aceptables.
Alkon et al. ⁴¹	Estudio prospectivo	52 pacientes pobres respondedoras (criterios de POSEI-DON)	Doble dosis diaria de antagonista de GnRH durante hiperestimulación ovárica controlada para prevenir luteinización prematura	Niveles hormonales adecuados post-disparo (estradiol 1100±806 pg/mL, progesterona 4.4±2.2 ng/mL, LH 35.1±12.5 U/ml, bHCG 183±105 U/ml); 4.5±1 ovocitos por paciente, 73% MII, 25% MI, 2% GV.	Niveles hormonales post-disparo (estradiol, progesterona, LH, bHCG), número de ovocitos recuperados, proporción de ovocitos en MII, MI y VG.	La doble dosis de antagonista de GnRH previene picos prematuros de LH sin comprometer luteinización final.

protocolo fPPOS produjo, de manera muy relevante, más ovocitos (con una mediana de 7) y ovocitos en metafase II (con una mediana de 3) en comparación con los ciclos con antagonistas de GnRH. La supresión ovárica más suave, resultante del inicio retrasado del acetato de medroxiprogesterona (MPA) en el ciclo de estimulación pudo haber tenido participación en la mejora de la recuperación de ovocitos asociada con el protocolo fPPOS, lo que podría ofrecer ventajas para las pacientes en quienes se espera que experimenten una respuesta subóptima o pobre. Otro estudio retrospectivo del mismo grupo de investigación amplió el fPPOS a pacientes con reserva ovárica disminuida y reportó cantidades similares de ovocitos recuperados.⁴⁸

Chen y su grupo⁵¹ compararon la indicación de progestina y antagonista de GnRH a pacientes con baja respuesta en ciclos de fertilización in vitro. El estudio incluyó a 340 pacientes que cumplieron con los criterios de baja respuesta de Bologna, mismas que se asignaron aleatoriamente a dos grupos: uno con estimulación ovárica con PPOS y otro con antagonista de GnRH. Los resultados mostraron que la incidencia de luteinización prematura fue considerablemente menor en el grupo PPOS (0% en comparación con 5.88%; $p < 0.05$). Aunque la cantidad promedio de ovocitos y embriones viables fue comparable entre ambos grupos, no se encontraron diferencias significativas en la tasa de nacidos vivos (21.8% frente a 18.2%, $p > 0.05$). El estudio concluyó que el protocolo con PPOS es más eficaz para el control de la luteinización prematura en comparación con el antagonista de GnRH, pero no aumentó de manera importante las probabilidades de embarazo en pacientes con baja respuesta.⁵¹

Una cantidad creciente de estudios indica que los resultados de embarazo por transferencia son comparables entre la estimulación ovárica con PPOS o con análogos de GnRH. Sin embargo, se requieren ensayos clínicos aleatorizados de

alta calidad que comparen PPOS con agonistas y antagonistas de GnRH y evaluar las tasas de nacidos vivos en diversos centros y países. **Cuadro 5**

DISCUSIÓN

Durante la hiperestimulación ovárica controlada, la sincronización del crecimiento folicular es fundamental para obtener una cantidad óptima de ovocitos maduros. Sin embargo, la heterogeneidad del tamaño folicular, sobre todo en pacientes con pobre respuesta, puede afectar de manera negativa los resultados de la hiperestimulación ovárica controlada. La implementación de estrategias que busquen alinear el crecimiento folicular puede ser decisiva para mejorar la uniformidad del tamaño de los folículos y, por ende, optimizar la respuesta a las gonadotropinas.

El tratamiento previo con anticonceptivos orales ha sido por demás indicado con la intención de crear un entorno hormonal favorable para la estimulación ovárica. Sin embargo, son varios los ensayos que no han reportado diferencias relevantes en los resultados clínicos entre pacientes que recibieron tratamiento previo con anticonceptivo oral y quienes no lo recibieron.^{18,19} Estos estudios sugieren que si bien los hormonales orales pueden mejorar la sincronización folicular en algunos casos, no necesariamente se traducen en mejores tasas de fertilización ni de embarazo. Además, se corre el riesgo de que la supresión excesiva de la función ovárica en pacientes con baja respuesta pueda afectar aún más la respuesta a la estimulación ovárica.²¹

En comparación con los anticonceptivos orales, el tratamiento previo con estrógeno durante la fase lútea del ciclo que precede a la hiperestimulación ovárica controlada parece tener ciertas ventajas. La administración de estradiol exógeno se basa en la retroalimentación negativa en el eje hipotálamo-hipófisis-ovario, lo que puede favorecer una respuesta de crecimiento folicular más sincronizada.²⁷ Los estudios han demostrado

que este protocolo puede disminuir las tasas de cancelación por insuficiencia de foliculogénesis y mejorar la cantidad de ovocitos maduros recuperados. Sin embargo, los resultados en tasa de embarazo clínico y de nacimientos vivos siguen siendo mixtos, lo que indica la necesidad de más investigaciones para confirmar esos beneficios.^{27,28}

La indicación de antagonistas de GnRH puede mejorar la sincronización folicular y aumentar la cantidad de ovocitos recuperados, pero el efecto en las tasas de embarazo sigue siendo inconsistente. A pesar de la promesa de estos enfoques, los protocolos se continúan discutiendo porque los resultados clínicos, en términos de tasa de embarazo, no siempre son concluyentes.³²

La luteinización prematura, que se caracteriza por el aumento temprano de la LH, es un fenómeno especialmente relevante en pacientes con baja respuesta ovárica. Este aumento prematuro de la LH puede interferir con la maduración final de los ovocitos y alterar el momento de su recuperación y afectar negativamente los resultados de la hiperestimulación ovárica controlada. Los antagonistas de GnRH se indican con el fin de suprimir los picos prematuros de LH y, en algunos estudios, está demostrado que un aumento en la dosis de estos antagonistas puede prevenir estos picos.³⁸ Por ejemplo, el protocolo de dosis doble de antagonistas de GnRH ha demostrado efectividad en la prevención de la luteinización prematura, mejorar la tasa de maduración de los óvulos y de fertilización. La indicación de antagonistas de GnRH a altas dosis requiere una atención cuidadosa porque podrían desencadenar efectos adversos.^{39,40}

Otra estrategia en investigación es el protocolo de estimulación ovárica PPOS. Este enfoque parece ser prometedor porque permite una estimulación más homogénea y con mejor sincronización del crecimiento folicular.⁴² De acuerdo con algunos metanálisis, los protocolos

Cuadro 5. Resumen de artículos sobre el uso de progestágenos y protocolos PPOS en pacientes pobres respondedoras

Autor	Diseño del estudio	Población	Intervención	Resultados principales	Desenlaces analizados	Conclusión
Cai et al. ⁴⁹	Metaanálisis	4,422 ciclos hiperestimulación ovárica controlada en pacientes con criterios de Bologna	PPOS con acetato de medroxiprogesterona vs. control	Mayor número de óvulos maduros, embriones disponibles, embriones óptimos y tasa de embarazos acumulados en PPOS; menor nivel de LH en día de HCG y menor tasa de cancelación (P<0.05).	Número de óvulos maduros, embriones disponibles, embriones óptimos, tasa de embarazos acumulados, nivel de LH en día de HCG, tasa de cancelación de ciclos.	PPOS mejora resultados en óvulos, embriones y embarazos acumulados.
Alexandru et al. ⁵⁰	Metaanálisis	2,047 mujeres (7 estudios: 3 vs. antagonistas de GnRH, 4 vs. agonistas de GnRH)	Progestágenos vs. antagonistas o agonistas de GnRH	Similar efectividad y seguridad entre progestágenos y antagonistas; mayor tasa de nacidos vivos/embarazos en curso con progestágenos vs. agonistas (RR 1.49, IC 95% 1.16-1.91); mayor duración y consumo de gonadotropinas con progestágenos.	Tasa de nacidos vivos, tasa de embarazos en curso, duración de estimulación, consumo de gonadotropinas, parámetros de seguridad.	Progestágenos son comparables a antagonistas y superiores a agonistas en tasas de nacidos vivos.
Chen et al. ⁵¹	Ensayo clínico aleatorizado	340 mujeres con baja respuesta (criterios de Bologna)	PPOS vs. antagonista de GnRH	Menor incidencia de luteinización prematura con PPOS (0% vs. 5.88%, P<0.05); sin diferencias en ovocitos, embriones viables ni tasa de nacidos vivos (21.8% vs. 18.2%, P>0.05).	Incidencia de luteinización prematura, número de ovocitos, embriones viables, tasa de nacidos vivos.	PPOS controla mejor la luteinización prematura, pero no mejora tasas de nacidos vivos.

con progestinas podrían generar mayor cantidad de ovocitos maduros y embriones disponibles en comparación con los protocolos tradicionales basados en GnRH.^{49,50} Además, la PPOS podría ser más accesible para las pacientes porque disminuye la indicación de medicamentos inyectables y es más económica, lo que la convierte en una alternativa atractiva.⁴²

CONCLUSIÓN

Las estrategias dirigidas a la sincronización folicular y prevención de la luteinización prematura han demostrado ciertas ventajas en la optimización del tratamiento a pacientes con baja respuesta ovárica. No obstante, los desenlaces clínicos siguen siendo variables y los estudios actuales no siempre evidencian mejoras significativas en las tasas de embarazo. Si bien los tratamientos previos con anticonceptivos orales, estrógenos o antagonistas de GnRH pueden favorecer una mejor sincronización del reclutamiento folicular, aún no existe consenso acerca de cuál es el protocolo más eficaz. La luteinización prematura sigue planteando un reto clínico, aun a pesar de la introducción de antagonistas de GnRH y protocolos basados en progestinas que ofrecen alternativas prometedoras. Sin duda, hace falta investigar aún más para refinar estos enfoques que permitan una mejora consistente con los desenlaces reproductivos en pacientes con baja reserva ovárica.

REFERENCIAS

- Humaidan P, Alviggi C, Fischer R, Esteves SC. The novel POSEIDON stratification of 'Low prognosis patients in Assisted Reproductive Technology' and its proposed marker of successful outcome. *F1000Res* 2016; 5: 2911. <https://doi.org/10.12688/f1000research.10382.1>
- Esteves SC, Alviggi C, Humaidan P, Fischer R, et al. The POSEIDON Criteria and Its Measure of Success Through the Eyes of Clinicians and Embryologists. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 814. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00814>
- Conforti A, Esteves SC, Picarelli S, Iorio G, et al. Novel approaches for diagnosis and management of low prognosis patients in assisted reproductive technology: the POSEIDON concept. *Panminerva Med* 2019; 61 (1): 24-29. <https://doi.org/10.23736/S0031-0808.18.03511-5>
- Hussein RS, Elnashar I, Amin AF, Abou-Taleb HA, et al. Revisiting debates of premature luteinization and its effect on assisted reproductive technology outcome. *J Assist Reprod Genet* 2019; 36 (11): 2195-2206. <https://doi.org/10.1007/s10815-019-01598-4>
- Hernandez-Nieto C, Lee JA, Alkon-Meadows T, Luna-Rojas RM, et al. Late follicular phase progesterone elevation during ovarian stimulation is not associated with decreased implantation of chromosomally screened embryos in thaw cycles. *Hum Reprod* 2020; 35 (8): 1889-99. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa123>
- de Ziegler D, Andersen CY, Stanczyk FZ, Ayoubi JM. Endocrine mechanisms and assay issues in premature progesterone elevation in assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 2018; 109 (4): 571-76. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.02.137>
- Lensen SF, Wilkinson J, Leijdekkers JA, La Marca A, et al. Individualised gonadotropin dose selection using markers of ovarian reserve for women undergoing in vitro fertilisation plus intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI). *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 2 (2): CD012693. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012693>
- Massin N, Abdennebi I, Porcu-Buisson G, Chevalier N, et al. The BISTIM study: a randomized controlled trial comparing dual ovarian stimulation (duostim) with two conventional ovarian stimulations in poor ovarian responders undergoing IVF. *Hum Reprod* 2023; 38 (5): 927-37. <https://doi.org/10.1093/humrep/dead038>
- Datta AK, Maheshwari A, Felix N, Campbell S, et al. Mild versus conventional ovarian stimulation for IVF in poor, normal and hyper-responders: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2021; 27 (2): 229-53. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa035>
- Bastu E, Buyru F, Ozsurmeli M, Demiral I, et al. A randomized, single-blind, prospective trial comparing three different gonadotropin doses with or without addition of letrozole during ovulation stimulation in patients with poor ovarian response. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 203: 30-4. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.05.027>
- Lee TH, Lin YH, Seow KM, Hwang JL, et al. Effectiveness of cetrorelix for the prevention of premature luteinizing hormone surge during controlled ovarian stimulation using letrozole and gonadotropins: a randomized trial. *Fertil Steril* 2008; 90 (1): 113-20. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.06.029>
- Zhang Y, Zhang C, Shu J, Guo J, et al. Adjuvant treatment strategies in ovarian stimulation for poor responders undergoing IVF: a systematic review and network meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2020; 26 (2): 247-63. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz046>
- Oehninger S. Poor responders in in vitro fertilization (IVF) therapy: the challenge continues. *Facts Views Vis Obgyn* 2011; 3 (2): 101-8. PMID: PMC3987493
- Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health-care interventions: explanation



- tion and elaboration. *BMJ* 2009; 339: b2700. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.06.006>
15. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med* 2007; 4: e297. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2014.07.014>
 16. Polyzos NP, Devroey P. A systematic review of randomized trials for the treatment of poor ovarian responders: is there any light at the end of the tunnel? *Fertil Steril* 2011; 96 (5): 1058-61.e7. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.09.048>
 17. Orvieto R. Pretreatment: Does it improve quantity or quality? *Fertil Steril* 2022; 117 (4): 657-63. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.01.029>
 18. Duvan CI, Berker B, Turhan NO, Satioglu H. Oral contraceptive pretreatment does not improve outcome in microdose gonadotrophin-releasing hormone agonist protocol among poor responder intracytoplasmic sperm injection patients. *J Assist Reprod Genet* 2008; 25 (2-3): 89-93. <https://doi.org/10.1007/s10815-008-9203-8>
 19. E al-Mizyen E, Sabatini L, Lower AM, Wilson CM, et al. Does pretreatment with progestogen or oral contraceptive pills in low responders followed by the GnRH flare protocol improve the outcome of IVF-ET? *J Assist Reprod Genet* 2000; 17 (3): 140-6. <https://doi.org/10.1023/a:1009462004650>
 20. Griesinger G, Venetis CA, Marx T, Diedrich K, et al. Oral contraceptive pill pretreatment in ovarian stimulation with GnRH antagonists for IVF: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2008; 90 (4): 1055-63. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.07.1354>
 21. Griesinger G, Kolibianakis EM, Venetis C, Diedrich K, Tarlatzis B. Oral contraceptive pretreatment significantly reduces ongoing pregnancy likelihood in gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles: an updated meta-analysis. *Fertil Steril* 2010; 94 (6): 2382-84. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.04.025>
 22. Li J, Sun Y, Mo S, Wang S, et al. Effects of oral contraceptive for different responder women before GnRH antagonists: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol* 2027; 37 (11): 977-86. <https://doi.org/10.1080/09513590.2021.1918664>
 23. Montoya-Botero P, Martinez F, Rodríguez-Purata J, Rodríguez I, et al. The effect of type of oral contraceptive pill and duration of use on fresh and cumulative live birth rates in IVF/ICSI cycles. *Hum Reprod* 2020; 35 (4): 826-36. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez299>
 24. Fanchin R, Salomon 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 (12): 2698-703. <https://doi.org/10.1093/humrep/deg516>
 25. Elassar A, Mann JS, Engmann L, Nulsen J, et al. Luteal phase estradiol versus luteal phase estradiol and antagonist protocol for controlled ovarian stimulation before in vitro fertilization in poor responders. *Fertil Steril* 2011; 95 (1): 324-6. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.07.1058>
 26. Fanchin R, Salomon 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 (12): 2698-703. <https://doi.org/10.1093/humrep/deg516>
 27. Chang X, Wu J. Effects of luteal estradiol pre-treatment on the outcome of IVF in poor ovarian responders. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29 (3): 196-200. <https://doi.org/10.3109/09513590.2012.736558>
 28. Sefrioui O, Madkour A, Kaarouch I, Louanjli N. Luteal estradiol pretreatment of poor and normal responders during GnRH antagonist protocol. *Gynecol Endocrinol* 2019; 35 (12): 1067-71. <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1622086>
 29. Zhang S, Tang Y, Wang X, Zong Y, et al. Estrogen valerate pretreatment with the antagonist protocol does not increase oocyte retrieval in patients with low ovarian response: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2022; 37 (7): 1431-39. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac081>
 30. Cédric-Durnerin I, Carton I, Massin N, Chevalier N, et al. Pretreatment with luteal estradiol for programming antagonist cycles compared to no pretreatment in advanced age women stimulated with corifollitropin alfa: a non-inferiority randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2024; 39 (9): 1979-86. <https://doi.org/10.1093/humrep/deae167>
 31. Fanchin R, Castelo Branco A, Kadoch IJ, Hosny G, et al. Premenstrual administration of gonadotropin-releasing hormone antagonist coordinates early antral follicle sizes and sets up the basis for an innovative concept of controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 2004; 81 (6): 1554-59. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.11.037>
 32. Humaidan P, Bungum L, Bungum M, Hald F, et al. Reproductive outcome using a GnRH antagonist (cetorelix) for luteolysis and follicular synchronization in poor responder IVF/ICSI patients treated with a flexible GnRH antagonist protocol. *Reprod Biomed Online* 2005; 11 (6): 679-84. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)61685-9](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)61685-9)
 33. Olgan S, Humaidan P. GnRH antagonist and letrozole co-treatment in diminished ovarian reserve patients: a proof-of-concept study. *Reprod Biol* 2017; 17 (1): 105-110. <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2017.01.006>
 34. Nilsson L, Andersen AN, Lindenberg S, Hausken J, et al. Ganirelix for luteolysis in poor responder patients undergoing IVF treatment: a Scandinavian multicenter 'extended pilot study'. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89 (6): 828-31. <https://doi.org/10.3109/00016341003721029>
 35. Conforti A, Carbone L, Di Girolamo R, Iorio GG, et al. Therapeutic management in women with a diminished ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2025; 123 (3): 457-76. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.09.038>
 36. Bosch E, Valencia I, Escudero E, Crespo J. Premature luteinization during gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles and its relationship with in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 2003; 80 (6): 1444-49. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.07.002>
 37. Manno M, Tomei F. Can we prevent premature luteinization in IVF cycles? *Med Hypotheses* 2014; 82 (1): 122-3. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2013.11.004>

38. Dovey S, McIntyre K, Jacobson D, Catov J, et al. Is a premature rise in luteinizing hormone in the absence of increased progesterone levels detrimental to pregnancy outcome in GnRH antagonist in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2011; 96 (3): 585-89. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.06.042>
39. Reichman DE, Zakarin L, Chao K, Meyer L, et al. Diminished ovarian reserve is the predominant risk factor for gonadotropin-releasing hormone antagonist failure resulting in breakthrough luteinizing hormone surges in in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2014 Jul;102(1):99-102. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.04.010>
40. Pereira N, Shah NJ, Kligman I, Rosenwaks Z. Prevention of premature luteinizing hormone surge in poor responders with twice-daily GnRH-antagonist administration. *Fertil Steril* 2019; 112 (3): e225. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.07.700>
41. Alkon T, Hernández Nieto C, Luna Rojas RM. Luteinization after final oocyte maturation induction is not compromised in women that receive double dose of Gonadotrophin-releasing hormone antagonists during controlled ovarian hyperstimulation. Poster presentation at IFFS World Congress, Tokio 2025.
42. Matevossian K, Sauerbrun-Cutler MT. The progestin-primed ovarian stimulation protocol: more economical, but at what cost? *Fertil Steril* 2022; 118 (4): 713-14. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.08.847>
43. Beguería R, García D, Vassena R, Rodríguez A. Medroxyprogesterone acetate versus ganirelix in oocyte donation: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2019; 34 (5): 872-80. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez034>
44. Yildiz S, Turkgeldi E, Angun B, Eraslan A, et al. Comparison of a novel flexible progestin primed ovarian stimulation protocol and the flexible gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol for assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 2019; 112 (4): 677-83. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.06.009>
45. Giles J, Alama P, Gamiz P, Vidal C, et al. Medroxyprogesterone acetate is a useful alternative to a gonadotropin-releasing hormone antagonist in oocyte donation: a randomized, controlled trial. *Fertil Steril* 202; 116 (2): 404-12. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.02.036>
46. Glujovsky D, Pesce R, Miguens M, Sueldo C, et al. Progestogens for prevention of luteinising hormone (LH) surge in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation as part of an assisted reproductive technology (ART) cycle. *Cochrane Database Syst Rev* 2023; 11 (11): CD013827. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013827>
47. Cai H, Shi Z, Liu D, Bai H, et al. Flexible progestin-primed ovarian stimulation versus a GnRH antagonist protocol in predicted suboptimal responders undergoing freeze-all cycles: a randomized non-inferiority trial. *Hum Reprod* 2025; 40 (2): 319-27. <https://doi.org/10.1093/humrep/deae286>
48. Turkgeldi E, Yildiz S, Cekic SG, Shakerian B, et al. Effectiveness of the flexible progestin primed ovarian stimulation protocol compared to the flexible GnRH antagonist protocol in women with decreased ovarian reserve. *Hum Fertil (Camb)* 2022; 25 (2): 306-12. <https://doi.org/10.1080/14647273.2020.1794060>
49. Cai R, Zheng B, Lin Q, Deng J, et al. A meta-analysis of the efficacy of progestin-primed ovarian stimulation with medroxyprogesterone acetate in ovulation induction in poor ovarian responders. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2021; 50 (7): 102049. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.102049>
50. Alexandru P, Cekic SG, Yildiz S, Turkgeldi E, et al. Progestins versus GnRH analogues for pituitary suppression during ovarian stimulation for assisted reproductive technology: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2020; 40 (6): 894-903. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.01.027>
51. Chen Q, Chai W, Wang Y, Cai R, et al. Progestin vs gonadotropin-releasing hormone antagonist for the prevention of premature luteinizing hormone surges in poor responders undergoing *in vitro* fertilization treatment: a randomized controlled trial. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 796. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00796>