



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA

ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

**“DOSIS MÁXIMAS DE GONADOTROPINAS EN
ESTIMULACIÓN OVÁRICA CONTROLADA EN
POBRES RESPONDEDORAS”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA
PRESENTA

DRA. YENARA PATRICIA GUEVARA GÓMEZ

DRA. PATRICIA AGUAYO GONZÁLEZ

PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

DRA. FELA VANESA MORALES HERNÁNDEZ

ASESORA DE TESIS

DR. ENRIQUE REYES MUÑOZ

ASESOR METODOLÓGICO

CIUDAD DE MÉXICO 2020





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

**“DOSIS MÁXIMAS DE GONADOTROPINAS EN ESTIMULACIÓN
OVÁRICA CONTROLADA EN POBRES RESPONDEDORAS”**



Dra. Viridiana Gorbea Chávez
Directora de Educación en Ciencias de la salud
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes



Dra. Patricia Aguayo González
Profesor titular del curso de especialización en Biología de la Reproducción Humana
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes



Dra. Fela Vanesa Morales Hernández
Directora de tesis
Médico Adscrito al departamento de Biología de la Reproducción Humana
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes



Dr. Enrique Reyes Muñoz
Asesor metodológico de tesis
Investigador en Ciencias Médicas C. Adscrito a la Coordinación de Endocrinología.
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes

INDICE

RESUMEN.....	4
ABSTRACT	5
INTRODUCCIÓN.....	6
MATERIAL Y MÉTODOS	8
RESULTADOS.....	9
DISCUSIÓN.....	15
CONCLUSIONES.....	16
BIBLIOGRAFÍA.....	17

“DOSIS MÁXIMAS DE GONADOTROPINAS EN ESTIMULACIÓN OVÁRICA CONTROLADA EN POBRES RESPONDEDORAS”

RESUMEN

OBJETIVO

Comparar la tasa de embarazo en pobre respondedoras sometidas a Estimulación Ovárica Controlada (EOC) en ciclos de FIV/ ICSI en los que se utilizaron dosis inicial \leq de 300 U de gonadotropinas vs dosis $>$ 300 U diarias.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Estudio cohorte retrospectivo en el que se incluyeron 122 mujeres con diagnóstico de Pobre respondedoras (POR) por criterios de POSEIDON tomando en cuenta un valor AMH <1.2 ng/ mL a quienes se les realizó ciclo de FIV/ ICSI en el período de enero 2016 a diciembre 2018 y se dividieron en dos grupos según la dosis inicial de gonadotropinas. Grupo 1: Mujeres POR a quienes se les inició estimulación ovárica controlada con dosis bajas de gonadotropinas \leq 300U y Grupo 2: Mujeres POR a quienes se les inició estimulación ovárica controlada con dosis altas de gonadotropinas $>$ 300U

RESULTADOS

Se realizó una revisión de 473 expedientes de los cuales se excluyeron 272 por no tener determinación de AMH y 70 por no cumplir con los criterios de inclusión, el análisis se realizó con 131 mujeres de estas 122 completaron la estimulación ovárica controlada y 9 mujeres se les canceló en ciclo de estimulación ovárica controlada. La tasa de embarazo bioquímico fue significativamente mayor en el grupo que se inició dosis \leq 300UI (32.9% vs 8.1% $P=0.003$) al igual que el embarazo clínico (30.6% vs 5.4 % $P=0.002$).

De las pacientes que tuvieron beta positiva, la tasa de recién nacidos vivos fue de 42.9 % vs 0%, embarazo en curso fue de 42.9% vs 66.7 %, muerte fetal intrauterina 3.6% vs 0% y la tasa de aborto 7.1% vs 33.3% que corresponden al Grupo 1 y 2 en estudio respectivamente.

CONCLUSIÓN

De acuerdo a nuestros resultados podemos decir que a dosis iniciales \leq 300 UI de gonadotropinas se obtuvo mayor tasa de embarazo bioquímico, clínico y menor tasa de cancelación, por lo tanto no sugerimos iniciar con dosis mayores >300 U de gonadotropinas en mujeres POR.

Palabras clave: pobre respondedora; gonadotropinas.

“MAXIMUM DOSE OF GONADOTROPINES IN CONTROLLED OVARIAN STIMULATION IN POOR RESPONDERS”

ABSTRACT

OBJECTIVE

To compare the pregnancy rate in poor responders subjected to Controlled Ovarian Stimulation (COS) in IVF / ICSI cycles in which initial dose \leq 300 U of gonadotropins initial used vrs doses $>$ 300 U daily.

MATERIAL AND METHODS:

A retrospective cohort study in which 122 women with a diagnosis of POR were included according to POSEIDON criteria taking into account a value of AMH $<$ 1.2 ng / mL who underwent an IVF / ICSI cycle in the period from January 2016 to December 2018. They were divided into two groups according to the initial dose of gonadotropins. Group 1: POR women who underwent controlled ovarian stimulation with low doses of gonadotropins \leq 300U and Group 2: POR women who underwent controlled ovarian stimulation with high doses of gonadotropins $>$ 300U

RESULTS

A review was made of 473 records, of which 272 were excluded due to lack of determination of AMH, and 70 because they did not meet the inclusion criteria, the analysis was made with 131 women of these 122 completed controlled ovarian stimulation and 9 women were canceled them in a controlled ovarian stimulation cycle. The biochemical pregnancy rate was significantly higher in the group that initial doses \leq 300UI (32.9% vrs 8.1% $P = 0.003$) as well as the clinical pregnancy (30.6% vrs 5.4% $P = 0.002$). Of the patients who had positive hCG live birth rate was 42.9% vrs 0%, pregnancy in progress was 42.9% vrs 66.7%, intrauterine fetal death 3.6% vrs 0% and the rate miscarriage 7.1% vrs 33.3% which correspond to Group 1 and 2 under study respectively.

CONCLUSION

According to our results, we can say that at initial doses \leq 300 IU of gonadotropins, a higher biochemical, clinical pregnancy rate and lower cancellation rate were obtained, therefore we do not suggest starting with doses $>$ 300U of gonadotropins in POR women.

Key words: poor responder; gonadotropins.

INTRODUCCIÓN

Es importante hacer el diagnóstico de pobre respondedoras (POR), para poder brindar el tratamiento más adecuado a su condición, sin embargo definir a una POR, no ha sido fácil, Desde su primer definición en 1983 por (1), a través de los años muchos autores han tratado de definir a este grupo de mujeres, con el objetivo de mejorar la posibilidad de un embarazo. Actualmente existen más de 41 definiciones diferentes, según una revisión sistemática publicada en 2011, donde no más de 3 ensayos clínicos utilizaron la misma definición, incluso los ensayos de los mismos investigadores utilizaron diferentes definiciones esto dificulta el poder estandarizar un manejo a este grupo de mujeres. (2).

El término pobre respondedora, también conocido como baja respuesta, bajas respondedoras, mala respuesta, baja reserva ovárica, hace referencia a la poca respuesta ovárica en respuesta a una estimulación ovárica controlada, uno de los factores importantes que se toman en cuenta para poder evaluar esta respuesta ovárica es la edad de la paciente.

Actualmente se ha incrementado el número de mujeres con mayor edad que cada vez más, buscan la obtención de fecundación in vitro y se estima que el 37% de todos los ciclos de FIV se llevan a cabo en este grupo etáreo.(4).

Por la heterogeneidad de las definiciones, se realizó un consenso en 2011 para poder definir a pobre respondedora, tomando en cuenta los siguientes criterios.(5):

- Edad materna \geq 40 años o algún otro factor de riesgo:
- Un ciclo previo de estimulación ovárica controlada con captura \leq 3 ovocitos con un protocolo convencional.
 - Test de reserva ovárica anormal: **Conteo de folículos antrales (CFA)** <5-7 folículos u **Hormona Antimülleriana (AMH)** <0.5 -1.1 ng/mL

Sin embargo dicho criterios han sido criticados por varias razones ya que representan a un grupo heterogéneo de pacientes con pronósticos diversos. (6).

Las críticas más importantes realizadas por diferentes autores son las siguientes:

1. Seleccionar arbitrariamente la edad de 40 años como nivel de corte.
2. Desconocer la calidad de los ovocitos y otros factores que pueden relacionarse con la disminución de la reserva ovárica.
3. El uso de los mismos criterios para definir diversas subpoblaciones con diferentes características y pronósticos, siendo esta una de las críticas principales.

Todas estas críticas hizo que se retomara el tema de pobre respondedoras con el objetivo de obtener una mejor definición y reducir la heterogeneidad de la población, por lo que en 2016 se publica una nueva clasificación para aquellas pacientes con baja respuesta que permite agrupar de una mejor manera a las

pacientes, éstos son los criterios de POSEIDÓN (Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number), este grupo fue compuesto por endocrinólogos reproductivos y especialistas en medicina reproductiva de 7 países, en donde se describen dos nuevas categorías en base a la baja respuesta en este grupo de pacientes.(7)

a) Respuesta subóptima: Se define como la captura de 4-9 ovocitos, a cualquier edad.

b) Hiporrespuesta, este tipo de pacientes requieren dosis más alta de gonadotropinas y una estimulación ovárica más prolongada para poder capturar el número adecuado de ovocitos.

En esta clasificación POSEIDÓN se toman en cuenta los siguientes parámetros cuantitativos y cualitativos (7).

(i) Edad

(ii) Recuento de folículos antrales (CFA) y /o niveles de hormona Antimülleriana (AMH)

(iii) Respuesta ovárica y número de ovocitos capturados en un ciclo de estimulación ovárica previa.

Por la combinación de estos parámetros se forman 4 grupos , de los cuales se describen a continuación.

GRUPO 1 POSEIDON

Pacientes jóvenes < 35 años con parámetros de reserva ovárica en límites normales (CFA \geq 5, AMH \geq 1,2 ng/ml) con una respuesta ovárica pobre o subóptima inesperada.

Este grupo puede dividirse en:

subgrupo 1a: constituido por pacientes con <4 ovocitos

subgrupo 1b: constituido por pacientes con 4-9 ovocitos capturados después de una estimulación ovárica convencional, a cualquier edad.

GRUPO 2 POSEIDON

Pacientes con edad \geq 35 años con parámetros de reserva ovárica normales o adecuados (CFA \geq 5, AMH \geq 1,2 ng/ml) con una respuesta ovárica pobre o subóptima inesperada.

Este grupo puede dividirse en:

subgrupo 2a: constituido por pacientes con < 4 ovocitos.

subgrupo 2b: constituido por pacientes con 4-9 ovocitos capturados después de la estimulación ovárica convencional, a cualquier edad.

GRUPO 3 POSEIDON:

Pacientes <35 años con parámetros reserva ovárica anormales (AFC <5, AMH <1.2 ng / mL).

GRUPO 4 POSEIDÓN

Pacientes mayor o igual a 35 años con parámetros de reserva ovárica anormales (AFC <5, AMH <1.2 ng / mL).(8)

Por lo tanto, la paciente pobre respondedora de acuerdo con la edad del paciente se clasifica como Grupo POSEIDÓN 3 ó 4.(8), Con esta clasificación se pretende tener un plan de estimulación para alcanzar el número de ovocitos necesarios para obtener al menos un blastocisto euploide. (9).

La clasificación propone estrategias de manejo para obtener mayor tasa de éxito de un recién nacido vivo en estas pacientes, estas estrategias toman en cuentas si una paciente presenta polimorfismos FSH-LH, si hay asincronía folicular, FORT bajo (**Follicular Output Rate**), es un indicador de respuesta folicular a gonadotropinas exógenas, que involucra sólo los folículos que alcanzan diámetros que oscilan entre 16-22 mm el día del disparo y el umbral de FSH. (10)

Actualmente se han realizado muchos estudios proponiendo diferentes tipos de protocolos de estimulación ovárica para pobre respondedoras, sin embargo el protocolo preferido a utilizar es el antagonista, pero se requieren más estudios aleatorizados y controlados para poder recomendar dicho protocolo.(11)

Un punto importante es la dosis de gonadotropinas a utilizar, existen varios estudios aleatorios controlados (ECA) y revisiones que evaluaron las opciones de tratamiento para las mujeres pobre respondedoras incluyendo dosis bajas de gonadotropinas para la estimulación ovárica, la conclusión general de estos estudios es que aún no hay pruebas suficientes si la dosis baja de gonadotropinas para estimulación ovárica son un buen protocolo para para pobre respondedoras, pero si se ha demostrado que las dosis altas no benefician a estas pacientes. (12)

Las Mujeres con POR responden mal a dosis agresivas de gonadotropinas debido a que el número de folículos sensibles a FSH es muy limitado y aparentemente no aumenta con dosis más altas. Algunos informes incluso sugieren que dosis más altas de gonadotropinas pueden tener un efecto negativo en la calidad de los ovocitos, con más granularidad del espacio perivitelino y folículos atrésicos. (13). En el INPer no contamos con una evaluación que nos permita establecer una dosis inicial adecuada para mejorar el pronóstico reproductivo en estas pacientes por lo que se decidió comparar la tasa de embarazo en pobre respondedoras sometidas a Estimulación Ovárica Controlada (EOC) en ciclos de FIV/ ICSI en los que se utilizaron dosis inicial \leq de 300 U de gonadotropinas vs dosis > 300 U diarias.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva en el servicio de Reproducción Asistida en el Instituto Nacional de Perinatología entre el periodo comprendido entre enero del 2016 y Diciembre del 2018. Se incluyeron a todas las mujeres con

diagnóstico de baja respuesta por criterios de POSEIDON grupo 3 y 4 se tomó en cuenta solo el valor <1.2 ng/ mL de AMH y se dividieron en dos grupos según la dosis inicial de gonadotropinas.

Grupo 1: Mujeres POR a quienes se les inició estimulación ovárica controlada con dosis bajas de gonadotropinas ≤ 300 U.

Grupo 2: Mujeres POR a quienes se les inició estimulación ovárica controlada con dosis altas de gonadotropinas > 300 U

En ambos grupos se realizó transferencia de embriones ya sea en el mismo ciclo de estimulación (transferencia en fresco) o con transferencia de embriones congelados en un ciclo posterior.

Los criterios de exclusión fueron las mujeres sin determinación de AMH y los criterios de eliminación mujeres en donde la información contenida en los expedientes físicos y/o electrónicos, así como la de los registros de ciclos de FIV/ICSI estuviera incompleta.

La estimulación ovárica controlada se realizó utilizando diferentes protocolos usando agonistas y antagonistas (largo, flare y antagonista), se inició en el día 2 ó 3 del ciclo menstrual, inducción de la ovulación se realizó con hCG (250mcg) o agonista de GnRH (aGnRH) al cumplir criterios de disparo, 34 a 36 posterior se hizo la captura ovocitaria guiada por ultrasonido transvaginal; la fertilización se realizó 6 a 6 horas posterior a la captura de ovocitos y la transferencia se realizó en día 3 o 5 a través de un catéter blando Cook con guía ultrasonográfica vía abdominal y 14 días posteriores se realizó determinación de la subunidad beta de hCG.

Las variables del estudio fueron la dosis inicial de gonadotropinas, Dosis total de Gonadotropinas, Nivel sérico de estradiol, FSH, LH y progesterona el día basal y día del disparo, Valor de AMH por quimioluminiscencia antes de realizar EOC, número de folículos totales, número de ovocitos totales capturados, tasa de fertilización, tasa de embarazo clínico, tasa de embarazo en curso, tasa de recién nacido vivo y tasa de cancelación.

Para realizar el análisis estadístico se utilizó el Programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) de IBM en su versión número 25.

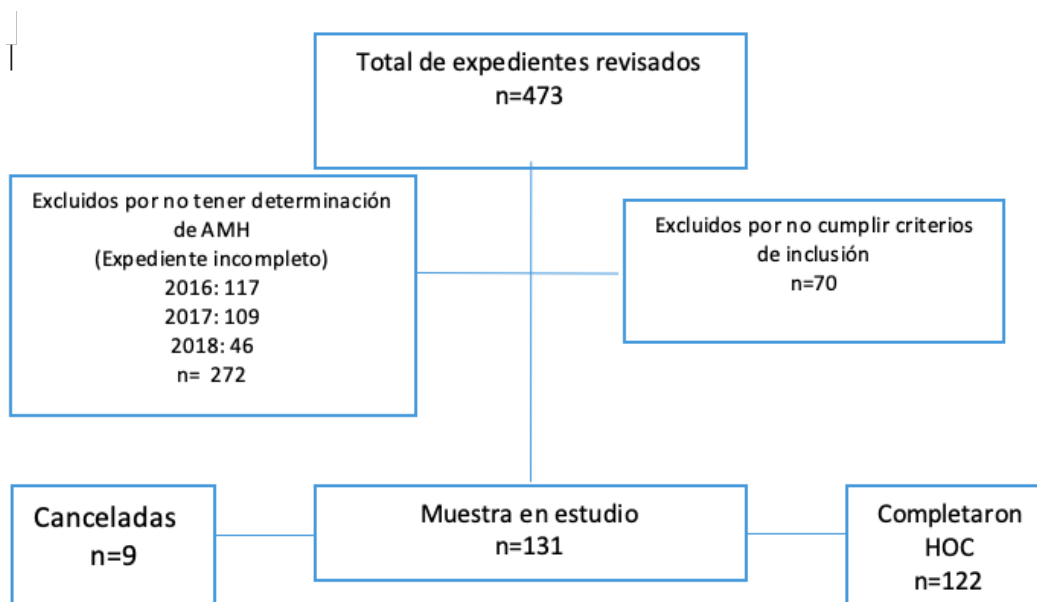
La estadística descriptiva se reportó mediante media y desviación estándar, las variables categóricas únicamente se reportaron en frecuencia y porcentajes.

Se realizó prueba de Chi cuadrada para diferencias de proporciones y T de student para diferencias de medias. Se realizaron tablas de contingencia de 2x2 para calcular valor de p, con intervalo de confianza al 95% (IC 95%).

RESULTADOS

Se realizó una revisión de 473 expedientes de los cuales se excluyeron 272 por no tener determinación de AMH, y 70 por no cumplir con los criterios de inclusión, el análisis se realizó con 131 mujeres, de estas 122 completaron la estimulación

ovárica controlada y 9 mujeres se les canceló el ciclo de estimulación ovárica controlada. (figura 1)



Los dos grupos tuvieron las mismas características en cuanto a edad de la mujer, edad del hombre, IMC, tipo de infertilidad primaria y secundaria, causa de infertilidad femenina, masculina e indicación de FIV/ICSI. (Tabla 1)

CARACTERÍSTICAS	GRUPO 1 N=85	GRUPO 2 N=37	VALOR DE P *P<0.05
EDAD MUJER (años)	34.9+/-3.67	35.7+/-3.87	P=0.282
EDAD HOMBRE (años)	38.11+/-7.34	37.62+/-5.88	P=0.717
IMC (Kg/m2)	26.05+/-3.00	26.27+/-3.05	P=0.723
TIPO DE INFERTILIDAD n(%)			
PRIMARIA	52(61.2)	25(67.6)	P=0.501
SECUNDARIA	33(38.8)	12(34.2)	P=0.501
CAUSA DE INFERTILIDAD n(%)			
ENDOCRINO OVÁRICO	24(28.2)	12 (32.4)	P=0.891
TUBOPERITONEAL	10(11.8)	2(5.4)	P=0.509

ENDOMETRIOSIS IV/V	1(1.2)	3(8.1)	P=0.179
MIXTO	45(52.9)	20(54.1)	P=0.917
OTRO	5(5.9)	0	P=0.482
FACTOR MASCULINO n(%)			
TERATOZOOSPERMIA	20(23.5)	9(24.3)	P=0.881
MIXTA	20(23.5)	10(27)	P=0.921
AZOOSPERMIA	0	1(2.7)	P=0.567
NINGUNO	45(52.9)	17(45.9)	P=0.812
INDICACIÓN FIV/ICSI n(%)			
Oclusión Tubárica bilateral	35(41.2)	12(32.4)	P=0.67
Endometriosis IV-V	20(23.5)	6(16.2)	P=0.616
Baja reserva ovárica	14(16.5)	14(37.8)	P=0.078
Antecedente de IIU sin éxito	11(12.9)	2(5.4)	P=0.419
Múltiples factores	0	2(5.4)	P=0.188
Otra	5(5.9)	1(2.7)	P=0.797

Los niveles hormonales basales y día del disparo de FSH, LH, Estradiol, progesterona y conteo de folículos totales no tuvieron significancia estadística entre ambos grupos, el nivel de AMH (ng/mL) (0.61+/-0.33 vs 0.43+/-0.32 P=0.006) al igual que el CFA fue mayor en el grupo con dosis \leq 300UI (8.4+/-3.62 vs 5.8+/-4.20 P=0.001) (Tabla 2).

TABLA 2			
NIVELES BASALES	GRUPO 1 N=85	GRUPO 2 N=37	VALOR DE P *P<0.05
FSH (mUI/mL)	8.37+/-6.11	8.53+/-7.5	P=0.902
LH (mUI/mL)	6.09+/-7.68	6.11+/-9.41	P=0.988
ESTRADIOL (pg/dl)	40.87+/-15.05	40.28+/-16.09	P=0.850

AMH (ng/mL)	0.61+/-0.33	0.43+/-0.32	P=0.006*
DIA DEL DÍSPARO			
LH (mUI/mL)	1.78+/-6.29	1.07+/-0.45	P=0.495
ESTRADIOL(pg/dl)	1549+/-944	1285+/-867	P=0.148
PROGESTERONA(ng/ml)	0.82+/-0.41	0.73+/-0.48	P=0.313
CFA	8.4+/-3.62	5.8+/-4.20	P=0.001*
GROSOR ENDOMETRIAL	10.20+/-2.07	10.13+/-1.68	P=0.889
NÚMERO DE FOLÍCULOS TOTALES	11.50+/-5.39	9.78+/-6.26	P=0.126

Los resultados de la EOC no hubo diferencia estadística significativa entre el uso de hCG y aGnRH para el disparo entre ambos grupos. La dosis total de gonadotropinas fue significativamente mayor en el grupo que se les inició una dosis >300UI (2570+/-763 vs 3739+/-666 P=0.0001).

En cuanto al número de folículos $\geq 18m$, fertilizados y transferidos no hubo diferencia estadística, El número de ovocitos capturados fue mayor en el grupo que se inició dosis $\leq 300UI$ 5.60+/-2.87 vs 4.35+/-3.09 P=0.033*, el número de pacientes que se les canceló el ciclo fue mayor en el grupo que se inició >300UI (2.3% vs 15.9% P=0.021*) (Tabla 3)

TABLA 3			
RESULTADOS DE LA HOC	GRUPO 1 N=85	GRUPO 2 N=37	VALOR DE P *P<0.05
DOSIS TOTAL DE GONADOTROPINAS (U)	2570+/-763	3739+/-666	P=0.0001*
GONADOTROPINA INICIAL n(%)			
FSHr	15(17.6)	0	P=0.044*
hMG	2(2.4)	6(16.2)	P=0.027*
Ambas	68(80)	31(83.8)	P=0.991
DISPARO n(%)			
hCG	84(98.8)	36(97.3)	P=0.933

aGnRH	1(1.2)	1(2.7)	P=0.861
Folículos ≥ 18 mm	3.87+/-1.68	3.29+/-1.64	P=0.084
Ovocitos capturados	5.60+/-2.87	4.35+/-3.09	P=0.033*
Fertilizados	3.77+/-2.47	2.94+/-2.26	P=0.083
Transferidos	1.68+/-0.65	1.45+/-0.80	P=0.111
CANCELADAS n(%)	GRUPO 1 n=87	GRUPO 2 n=44	VALOR DE P *P<0.05
Ciclo cancelado	2(2.3)	7(15.9)	P=0.021*

La tasa de embarazo bioquímico fue significativamente mayor en el grupo que se inició dosis ≤ 300 UI (32.9% vs 8.1% P=0.003) al igual que el embarazo clínico (30.6% vs 5.4 % P=0.002).

De las pacientes que tuvieron beta positiva la tasa de recién nacidos vivos fue de 42.9 % vs 0%, embarazo en curso fue de 42.9% vs 66.7 %, muerte fetal intrauterina 3.6% vs 0% y la tasa de aborto 7.1% vs 33.3% que corresponden al Grupo 1 y 2 en estudio respectivamente. (Tabla 4)

	GRUPO 1 N=85	GRUPO 2 N=37	VALOR DE P *P<0.05
Embarazo bioquímico(beta positiva)	28(32.9)	3(8.1)	P=0.003*
Embarazo clínico	26(30.6)	2(5.4)	P=0.002*

Beta Positiva n(%)	GRUPO 1 N=28	GRUPO 2 N=3
Recién nacido vivo	12(42.9)	0
Embarazo en curso	13(46.4)	2 (66.7)
Muerte fetal intrauterina	1(3.6)	0
Aborto	2(7.1)	1 (33.3)

Se realizó un subanálisis de la población, dejando 37 mujeres en cada uno de los grupos con el objetivo de homogenizar las características de la población donde

CFA y AMH es igual en ambos grupos, la tasa de embarazo bioquímico fue mayor en el grupo de menor dosis de gonadotropinas (35.1% vs 8.1% P=0.005), embarazo clínico (32.4% vs 5.4% P=0.003). (Tablas 5, 7 y 8)

De las pacientes que tuvieron beta positiva la tasa de recién nacidos vivos fue de 53.8 % vs 0%, embarazo en curso fue de 38.5% vs 66.7 % y la tasa de aborto 7.7% vs 33.3%. Tabla 9

TABLA 6			
NIVELES BASALES	SUBGRUPO 1 N=37	GRUPO 2 N=37	VALOR DE P *P<0.05
AMH (ng/mL)	0.57+/-0.33	0.43+/-0.32	P=0.70
CFA	6.45+/-3.72	5.8+/-4.20	P=0.52

TABLA 7			
RESULTADOS DE LA EOC	SUBGRUPO 1 N=37	GRUPO 2 N=37	VALOR DE P *P <0.05
DOSIS TOTAL DE GONADOTROPINAS (U)	2518+/-763	3739+/-666	P=0.0001*
OVOCITOS CAPTURADOS	5.60+/-2.87	4.35+/-3.09	P=0.033*

TABLA 8			
	SUBGRUPO 1 N=37	GRUPO 2 N=37	VALOR DE P *P <0. 05
Embarazo bioquímico(beta positiva)	13(35.1)	3(8.1)	P=0.005*
Embarazo clínico	12(32.4)	2(5.4)	P=0.003*

TABLA 9		
Beta Positiva n(%)	SUBGRUPO 1 N=13	GRUPO 2 N=3
Recién nacido vivo	7 (53.8)	0
Embarazo en curso	5(38.5)	2 (66.7)
Aborto	1(7.7)	1 (33.3)

DISCUSIÓN

En nuestro estudio se observó que en las mujeres POR, al aumentar dosis de gonadotropinas no aumentó la tasa de embarazo bioquímico, tasa de embarazo clínico, la tasa de recién nacido vivo, esto se evidenció cuando comparamos dosis inicial ≤ 300 UI de gonadotropinas vs > 300 UI.

Demostrando así que dosis mayores a 300UI no mejora el número de ovocitos capturados, el número de embriones disponibles para transferir y aumenta la tasa de ciclos cancelados.

Nuestros resultados son consistentes a estudios previamente realizados que demuestran que aumentar la dosis de gonadotropinas no mejora el número de ovocitos capturados y no se encontró diferencia en las tasas de embarazo clínico y recién nacido vivo. (14)(15) (13) (16), sin embargo en nuestro estudio se observó que a menores dosis de gonadotropinas mayor tasa de embarazo bioquímico, respecto a este resultado tiene que ver mucho la respuesta ovárica, ya que una pobre respuesta ovárica no responde adecuadamente a dosis mayores de gonadotropinas (17), esto se debe a la teoría que el número de folículos sensibles a FSH es muy limitado en este grupo de mujeres, ya que hay un menor número de receptores de FSH, por lo tanto hay una disminución de la transducción de señales al receptor repercutiendo en la estimulación del folículo (18).

La mayor tasa de embarazo bioquímico y clínico a menor dosis de gonadotropinas que se demuestra en nuestros resultados a diferencia de otros estudios en los que no se demostró diferencia significativa de embarazo con respecto a la dosis inicial de gonadotropinas se debe a que fue significativamente mayor la cuantificación de AMH, el CFA y el número de ovocitos capturados en las mujeres que se les inició con dosis ≤ 300 UI, sin haber diferencia en el número de fertilizados. Respecto a este resultado que puede sesgar nuestro estudio se decidió hacer un subanálisis para que la población sea homogénea y observar si hay diferencias en las tasas de embarazo bioquímico y clínico respectivamente. En las Tablas 6-9, se realizaron dos grupos de 37 de mujeres con características homogéneas y donde no hubo

diferencia estadística significativa en el CFA, AMH que nos pudiera sesgar los resultados presentados anteriormente y a pesar de esto nuestros resultados coinciden con mayor número de ovocitos capturados, tasa de embarazo bioquímico y clínico a favor de iniciar dosis ≤ 300 UI de gonadotropinas.

En el último metaanálisis de Cochrane en el cual se incluyeron 5 Ensayos clínicos aleatorizados (ECA) donde se comparan las diferentes dosis de gonadotropinas en mujeres POR, las dosis que se compararon fue 150 IU vs 300/450 IU , 300 IU vs 400/450 IU y 450 IU vs 600 IU, no hay diferencia significativa en la tasa de embarazo clínico y recién nacido vivo en POR con las diferentes dosis (19), con estos estudios la ESHRE en el 2019 recomienda no usar dosis > 300 UI en POR, sin embargo se necesitan estudios con mayor tamaño muestral y homogeneidad en las características de las mujeres para poder tener suficiente evidencia de no usar dosis altas en estas mujeres POR.

Algunos estudios sugieren que a mayor dosis de gonadotropinas se observa un efecto negativo sobre la calidad del ovocito, presentando mayor granularidad en el espacio perivitelino y atresia folicular.(20)

Un factor importante a tomar en cuenta para iniciar una EOC en mujeres POR es el económico como nuestros resultados lo demuestran no hay mejor tasa de embarazo con dosis mayores de gonadotropinas, esto implicaría mayor costo en medicamentos sin obtener un mejor resultado en estas mujeres con POR.

Es muy difícil estandarizar dosis en mujeres con POR, esto como ya se ha descrito previamente se debe a la heterogeneidad de los estudios y a las diferentes definiciones descritas de POR. En nuestro estudio se utilizó la definición más actual criterios de POSEIDÓN, sin embargo sólo tomamos en cuenta los grupos 3 y 4 y el valor de AMH < 1.2 ng/mL.(9)

La tasa de cancelación fue mayor en el grupo en el que se inició dosis < 300 UI de gonadotropinas, con esto aseveramos que no tiene sentido aumentar dosis a estas mujeres, ya que solo por su condición de POR tienen mal pronóstico reproductivo.

CONCLUSIÓN

De acuerdo a nuestros resultados podemos decir que a dosis iniciales ≤ 300 UI de gonadotropinas se obtuvo mayor tasa de embarazo bioquímico, clínico y menor tasa de cancelación, por lo tanto no sugerimos iniciar con dosis >300 U de gonadotropinas en mujeres POR.

BIBLIOGRAFÍA

1. Garcia JE, Jones GS, Acosta AA, Wright G Jr. Human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin follicular maturation for oocyte aspiration: phase II, 1981. *Fertil Steril*. 1983 Feb;39(2):174–9.
2. 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 Nov;96(5):1058–61.e7.
3. Procopio G, Bamias A, Schmidinger M, Hawkins R, Sánchez AR, Estevez SV, et al. Real-world Effectiveness and Safety of Pazopanib in Patients With Intermediate Prognostic Risk Advanced Renal Cell Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*. 2019 Jun;17(3):e526–33.
4. Oudendijk JF, Yarde F, Eijkemans MJC, Broekmans FJM, Broer SL. The poor responder in IVF: is the prognosis always poor?: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2012 Jan;18(1):1–11.
5. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L, et al. ESHRE consensus on the definition of “poor response” to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod*. 2011 Jul;26(7):1616–24.
6. Boza A, Oguz SY, Misirlioglu S, Yakin K, Urman B. Utilization of the Bologna criteria: a promise unfulfilled? A review of published and unpublished/ongoing trials. *Fertil Steril*. 2018 Jan;109(1):104–9.e2.
7. Poseidon Group (Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number), Alviggi C, Andersen CY, Buehler K, Conforti A, De Placido G, et al. A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept. *Fertil Steril*. 2016 Jun;105(6):1452–3.
8. 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 Dec 23;5:2911.
9. Esteves SC, Roque M, Bedoschi GM, Conforti A, Humaidan P, Alviggi C. Defining Low Prognosis Patients Undergoing Assisted Reproductive Technology: POSEIDON Criteria-The Why. *Front Endocrinol* . 2018 Aug 17;9:461.
10. Genro VK, Grynberg M, Scheffer JB, Roux I, Frydman R, Fanchin R. Serum anti-Müllerian hormone levels are negatively related to Follicular Output Rate (FORT) in normo-cycling women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Hum Reprod*. 2011 Mar;26(3):671–7.

11. Ubaldi F, Vaiarelli A, D'Anna R, Rienzi L. Management of poor responders in IVF: is there anything new? *Biomed Res Int*. 2014 Jul 20;2014:352098.
12. Youssef MA-F, van Wely M, Mochtar M, Fouda UM, Eldaly A, El Abidin EZ, et al. Low dosing of gonadotropins in in vitro fertilization cycles for women with poor ovarian reserve: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2018 Feb;109(2):289–301.
13. Lefebvre J, Antaki R, Kadoch I-J, Dean NL, Sylvestre C, Bissonnette F, et al. 450 IU versus 600 IU gonadotropin for controlled ovarian stimulation in poor responders: a randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2015 Dec;104(6):1419–25.
14. Berkkanoglu M, Ozgur K. What is the optimum maximal gonadotropin dosage used in microdose flare-up cycles in poor responders? *Fertil Steril*. 2010 Jul;94(2):662–5.
15. Cedrin-Durnerin I, Bständig B, Hervé F, Wolf J-P, Uzan M, Hugues J-N. A comparative study of high fixed-dose and decremental-dose regimens of gonadotropins in a minidose gonadotropin-releasing hormone agonist flare protocol for poor responders [Internet]. Vol. 73, *Fertility and Sterility*. 2000. p. 1055–6. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282\(00\)00471-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(00)00471-4)
16. Dilbaz S, Demir B, Cinar O, Dede S, Aydin S, Beydilli G, et al. Does 75 IU difference improve the cycle performance in poor responders? Comparison of daily 375 versus 450 IU gonadotrophin doses. *Gynecol Endocrinol*. 2011 Dec;27(12):1001–6.
17. Pellicer A, Ardiles G, Neuspiller F, Remohí J, Simón C, Bonilla-Musoles F. Evaluation of the ovarian reserve in young low responders with normal basal levels of follicle-stimulating hormone using three-dimensional ultrasonography. *Fertil Steril*. 1998 Oct;70(4):671–5.
18. Klinkert ER, Broekmans FJM, Looman CWN, Habbema JDF, te Velde ER. Expected poor responders on the basis of an antral follicle count do not benefit from a higher starting dose of gonadotrophins in IVF treatment: a randomized controlled trial* [Internet]. Vol. 20, *Human Reproduction*. 2005. p. 611–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/deh663>
19. Lensen SF, Wilkinson J, Leijdekkers JA, La Marca A, Mol BWJ, Marjoribanks J, et al. Individualised gonadotropin dose selection using markers of ovarian reserve for women undergoing in vitro fertilisation plus intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI) [Internet]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd012693.pub2>
20. Hassan-Ali H, Hisham-Saleh A, El-Gezeiry D, Baghdady I, Ismaeil I, Mandelbaum J. Perivitelline space granularity: a sign of human menopausal gonadotrophin overdose in intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod*. 1998

Dec;13(12):3425–30.