



UNAM

Universidad Nacional Autónoma de
México

FACULTAD DE MEDICINA

**ANÁLISIS DE LOS PROTOCOLOS DE ESTIMULACIÓN
OVÁRICA EN PACIENTES BAJAS RESPONDEDORAS
UTILIZANDO EL SISTEMA DE CLASIFICACIÓN POSEIDON
EN EL CENTRO DE FERTILIDAD IECH MONTERREY**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
**SUB-ESPECIALISTA EN BIOLOGÍA DE LA
REPRODUCCIÓN HUMANA**

PRESENTA:

DR. JOSÉ ANGEL TORRES GONZÁLEZ

DIRECTOR DE TESIS:

DR. JOSÉ IRAM OBESO MONTOYA



MONTERREY, NUEVO LEÓN
A 25 DE FEBRERO DE 2019



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.

AGRADECIMIENTOS

A los doctores Iram Obeso Montoya y Julio Rosales de León.

Gracias por su confianza y por sacar lo mejor de mi día a día.

A los doctores Roberto Santos Haliscak, Pablo Díaz Spindola, Alberto Dávila Garza y Ashanti Aguilar Melgar.

Por haber aportado grandes enseñanzas tanto en lo académico como en lo personal.

DEDICATORIAS

A mis padres y hermanas

A mi Padre, que representa mi mejor ejemplo a seguir en la vida por sus cualidades y valores humanos.

A mi Madre, que siempre ha estado a mi lado apoyándome de manera incondicional y creyendo en mí.

A Brenda e Irlanda, que son para mí, además de hermanas, dos grandes amigas.

A mi esposa y mi hija

A mi esposa Crystal, por ser mi alma gemela y compartir conmigo esta aventura llamada vida.

A mi hija María Ximena, por hacerme sentir esa ilusión de ser papá y verla sonreír cada día.

Dr. Pedro Galache

Al doctor Galache, por compartirme innumerables perlas de la medicina y de la vida que son un tesoro invaluable.

ÍNDICE

| Tema | Página |
|-----------------------------------|--------|
| 1.0 Introducción | 4 |
| 2.0 Marco teórico | 5 |
| 3.0 Planteamiento del problema | 17 |
| 4.0 Hipótesis | 18 |
| 5.0 Objetivo | 18 |
| 5.1 Objetivo general | |
| 5.2 Objetivo específico | |
| 6.0 Materiales y métodos | 19 |
| 6.1 Diseño del estudio | |
| 6.2 Población y muestra | |
| 6.3 Grupos de estudio | |
| 7.0 Criterios de selección | 22 |
| 7.1 Criterios de inclusión | |
| 7.2 Criterios de eliminación | |
| 7.3 Criterios de exclusión | |
| 8.0 Instrumentos y procedimientos | 23 |
| 9.0 Resultados y tablas | 24 |
| 10.0 Discusión | 31 |
| 11.0 Conclusiones | 34 |
| 12.0 Bibliografía | 35 |

1.0 INTRODUCCIÓN

La mala respuesta a la estimulación ovárica sigue siendo hoy en día un tema complejo, polémico y uno de los principales desafíos en reproducción asistida. A pesar de los grandes avances en la materia, muchas mujeres presentan una respuesta inadecuada a las gonadotropinas, denominadas “bajas respondedoras o pobres respondedoras”, las cuales al momento de realizar tratamientos con técnicas de reproducción asistida complejas (TRA) tienen mayores probabilidades de cancelación de ciclo, menor cantidad y calidad de ovocitos recuperados y menor número de embriones para la transferencia, ocasionando frustración en médicos y pacientes. La incidencia exacta de esta condición es difícil de establecer debido a las distintas definiciones en la literatura, con estimaciones que oscilan entre 5.6 y 35.1% de los ciclos de TRA.⁽¹⁾

Hasta el momento, han sido propuestas múltiples intervenciones para mejorar los resultados reproductivos en mujeres con Pobre Respuesta Ovárica (PRO), sin embargo, los estudios revelan resultados contradictorios. En la actualidad, hacen falta estrategias terapéuticas basadas en la evidencia para mejorar la respuesta ovárica y los resultados reproductivos en mujeres con PRO. Los médicos a menudo ofrecen tratamientos empíricos con poca evidencia clínica para apoyar su uso.⁽²⁾

Recientemente se ha sugerido realizar un enfoque de las estrategias de tratamiento para mujeres PRO, basándose en nuevos criterios de clasificación propuestos por el grupo POSEIDON. Esta clasificación esta propuesta para servir como una guía para personalizar los protocolos de tratamiento y establecer en qué subgrupos de pacientes, las diferentes estrategias de estimulación ovárica dan mejores resultados.

Existe evidencia de que la utilización de protocolos de estimulación ovárica combinada, donde se utiliza FSH recombinante (FSHr) en conjunto con LH recombinante (LHr), pueden tener efectos beneficiosos en los resultados de mujeres con PRO.^(3,4,5) La suplementación con LH puede ser beneficiosa debido al aumento de la expresión y el crecimiento del receptor de FSH, además de un mejor reclutamiento folicular y una tasa reducida de apoptosis de las células de la granulosa.^(6,7) Sin embargo, no se han llevado a cabo estudios donde se evalúen los resultados comparativos del uso de monoterapia con FSH en comparación con la terapia combinada de FSH/LH en los diferentes subgrupos propuestos por la clasificación POSEIDON.

Este estudio investigó la comparación en los resultados de los diferentes protocolos de estimulación ovárica (comparación entre protocolos con el uso de monoterapia con FSH y protocolos de terapia combinada con FSH/LH) en

pacientes bajas respondedoras utilizando el sistema de clasificación POSEIDON, llevado a cabo en nuestra población, con lo cual, podemos llegar a emitir recomendaciones sobre esta estrategia en el centro de fertilidad IECH Monterrey.

2.0 MARCO TEÓRICO

Las mujeres con pobre respuesta a la estimulación ovárica (PRO) representan una población heterogénea y difícil de caracterizar de manera concisa. PRO no tiene una causa única y la incidencia exacta es desconocida, con estimaciones que oscilan entre el 5.6 y el 35.1% de los ciclos de reproducción asistida a nivel mundial.⁽⁸⁾ Tan solo para definir el concepto de baja respuesta ovárica se encuentran en la literatura 47 ensayos con 41 definiciones diferentes y cada definición no fue utilizada por más de tres ensayos.⁽⁹⁾ Esta diversidad en las definiciones utilizadas hace que sea difícil comparar y obtener conclusiones de los ensayos clínicos que investigan mujeres con PRO.

Para estandarizar la definición de baja respuesta ovárica, Ferraretti et al., propuso en 2011 los “criterios de Bolonia”, basados en tres condiciones: 1) edad materna avanzada (≥ 40 años) o cualquier otro factor de riesgo para baja respuesta; 2) antecedente de baja respuesta a la estimulación ovárica (ciclos cancelados o ≤ 3 ovocitos con un protocolo de estimulación convencional); y 3) una prueba de baja reserva ovárica, considerando Hormona Antimülleriana (HAM) $< 0.5 - 1.1$ ng/ml [$< 3.6 - 7.9$ nmol / l] ó cuenta folicular antral (CFA) $< 5 - 7$ folículos. Dos de estos criterios son necesarios para el diagnóstico. Además, dos ciclos de baja respuesta a la estimulación con dosis altas son suficientes para clasificar a una paciente como baja respondedora, incluso en ausencia de otros criterios mencionados.⁽¹⁰⁾

Aunque los criterios de Bolonia resultaron de utilidad para predecir los resultados en reproducción asistida, su uso en ensayos clínicos ha sido cuestionado ya que agrupa a mujeres con diferentes características biológicas significativas con respecto a la edad, la experiencia reproductiva previa y las pruebas de reserva ovárica que pueden tener una respuesta diferente a las intervenciones.^(11,12) Por ejemplo, de acuerdo con los criterios de Bolonia, mujeres jóvenes con una prueba de baja reserva ovárica asociada a un episodio anterior de baja respuesta; mujeres jóvenes con una prueba de reserva ovárica normal y dos episodios de baja respuesta; y mujeres mayores (≥ 40 años) con una prueba de reserva ovárica normal y un episodio previo de baja respuesta serían incluidas en la misma categoría a pesar de que el enfoque clínico y manejo reproductivo de estas pacientes requiere diferentes estrategias.⁽¹³⁾ Además, los criterios ya mencionados no ofrecen ninguna recomendación para el manejo clínico.

Si bien la disminución de la reserva ovárica y de la calidad de los ovocitos dependiente de la edad es responsable de una respuesta deficiente en las mujeres mayores, no es clara aun la causa de una respuesta deficiente en mujeres jóvenes. Es posible que las mujeres más jóvenes con reserva ovárica comprometida representen una subpoblación distinta dentro del grupo PRO, y su pronóstico de fertilidad puede diferir del de las mujeres mayores con marcadores de reserva ovárica baja o de mujeres de edad similar con parámetros de reserva ovárica adecuados, pero con una respuesta subóptima a la estimulación ovárica.⁽¹⁴⁾

En términos clínicos, existen otras características que deben de ser tomadas en cuenta como factores que pueden afectar los resultados del tratamiento y deben ser consideradas en el manejo de estas pacientes: 1) la edad y su relación con la tasa de aneuploidía esperada, que cambia drásticamente el pronóstico en mujeres que tienen el mismo número de ovocitos recuperados. Por ejemplo, las tasas de euploidía de blastocisto de alrededor del 60% son observado en mujeres jóvenes (<35 años de edad), mientras que estos números caen al 30% o menos en pacientes de 40-42 años. Como resultado, la tasa de aneuploidía del embrión relacionado con la edad cambia drásticamente el pronóstico de las mujeres con el mismo rendimiento de ovocitos, así como aquellos con diferentes rendimientos de ovocitos y 2) la “sensibilidad” ovárica a las gonadotropinas exógenas, que podría estar relacionado con el perfil genético específico.

Por lo tanto, se sugiere la necesidad de una definición más específica de criterios clínicamente relevantes que puedan guiar al médico en el manejo de pacientes de “bajo pronóstico” tomando en cuenta las siguientes características:

- 1) Dos nuevas categorías de baja respuesta.
 - a) “Respuesta subóptima”, definida como la recuperación de 4 a 9 ovocitos, asociado a cualquier edad, con una tasa de nacidos vivos significativamente menor en comparación con respondedoras normales, es decir, aquellos con 10-15 ovocitos.⁽¹⁵⁾
 - b) “Hipo-respondedora”, en la cual se requiere una dosis más alta de gonadotropinas y una estimulación más prolongada para obtener una cantidad adecuada de ovocitos (> 3).⁽¹⁶⁾
- 2) Combinar parámetros “cualitativos” y “cuantitativos”.
 - a) Edad de la paciente y tasa de aneuploidía esperada.
 - b) Biomarcadores y marcadores funcionales (HAM y CFA).

Nueva clasificación POSEIDON

Para mejorar el resultado en los tratamientos, el grupo POSEIDON (Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number) propuso una nueva clasificación para pacientes con PRO. Se sugirieron cambios en la definición de PRO basada en una combinación de criterios heterogéneos y se definieron 4 grupos de pacientes según su grado de pronóstico, en los cuales, cada uno requiere algoritmos clínicos específicos basados en evidencia que incluyen todas las estrategias posibles “antes, durante y después” de la estimulación.

Grupo 1. Pacientes <35 años con adecuados parámetros de reserva ovárica previos a la estimulación (CFA \geq 5, HAM \geq 1.2 ng / mL), con una pobre o subóptima respuesta ovárica. Este grupo esta subdividido en: subgrupo 1a, constituido por pacientes con menos de 4 ovocitos; y subgrupo 1b, constituido por pacientes con 4 a 9 ovocitos recuperado después de la estimulación ovárica estándar.

Grupo 2. Pacientes \geq 35 años con adecuados parámetros de reserva ovárica previos a la estimulación (CFA \geq 5, HAM \geq 1.2 ng / mL), con una pobre o subóptima respuesta ovárica. Este grupo esta subdividido en: subgrupo 2a, constituido por pacientes con menos de 4 ovocitos; y subgrupo 2b, constituido por pacientes con 4 a 9 ovocitos recuperados después de la estimulación ovárica estándar.

Grupo 3. Pacientes <35 años con deficientes parámetros de reserva ovárica previos a la estimulación (CFA < 5, HAM < 1.2 ng / mL).

Grupo 4. Pacientes \geq 35 años con deficientes parámetros de reserva ovárica previos a la estimulación (CFA < 5, HAM < 1.2 ng / mL).^(13,15)

La clasificación propuesta servirá como una guía para personalizar los protocolos de tratamiento.

- Usando diferentes regímenes de análogos de GnRH.
- Detectando polimorfismos de gonadotropinas y sus receptores.
- Personalizar dosis de gonadotropina (monoterapia con FSH o en combinación con LH).
- Adaptación de la dosis inicial de FSH.
- Evaluación de regímenes especiales, para maximizar los resultados. (DuoStim, Accu-Vit)
- Uso de terapias adyuvantes (uso de Hormona de Crecimiento, Coenzima Q10, DHEA).

En este contexto, el objetivo final es introducir una nueva medida para tratamiento exitoso, reflejado en la capacidad de recuperar el número de ovocitos necesarios para obtener al menos un embrión euploide para transferencia en cada paciente.⁽¹⁷⁾ El nuevo concepto de PRO nos ayudará a mejorar el manejo de los

pacientes que se someten a TRA, promoviendo un enfoque personalizado, y la agrupación más homogénea de poblaciones para ensayos clínicos, proporcionando así mejores herramientas con las cuales maximizar las tasas de éxito de FIV.⁽¹³⁾ Además, abre la posibilidad de desarrollar modelos de predicción para ayudar a los médicos a aconsejar y establecer las expectativas del paciente y establecer un plan de trabajo para reducir el tiempo de embarazo.⁽¹⁷⁾

Esta clasificación esta propuesta para servir como una guía para personalizar los protocolos de tratamiento e identificar qué subgrupos de pacientes podrían beneficiarse de intervenciones específicas.⁽¹⁸⁾

Puntos clave para personalizar tratamiento

Uso de diferentes regímenes de análogos de GnRH. Agonista vs Antagonista de GnRH.

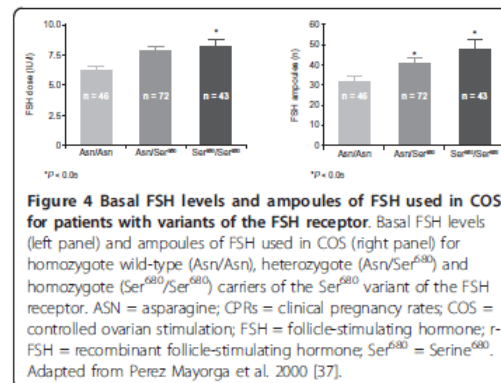
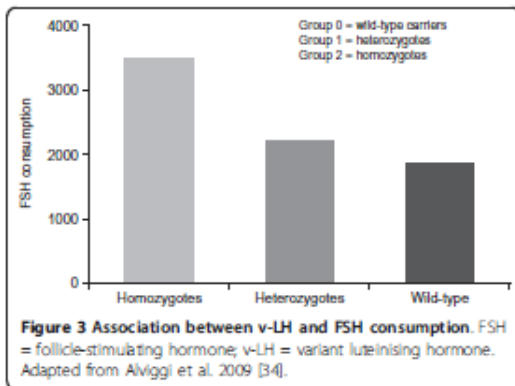
Un ensayo controlado aleatorizado, en 2013, realizado por Prapas et al., donde incluyó a 330 mujeres, comparó la eficacia del protocolo largo con agonista de GnRH y el protocolo fijo con antagonista de GnRH en pacientes con pobre respuesta a FIV; el número de embriones transferidos y las tasas de implantación fueron similares entre los dos grupos ($p = NS$) con una mayor tasa de cancelación en el grupo de antagonista, sin embargo, la diferencia no fue significativa (22.15% vs 15.2%, $p = NS$). Se observaron tasas de embarazo similares usando los dos protocolos, por lo que se sugiere el protocolo largo con agonista de GnRH como la primera opción para pacientes con mala respuesta, sin embargo, el tratamiento con antagonistas de GnRH puede considerarse para pacientes que no responden a un protocolo de agonista de GnRH largo.⁽¹⁹⁾ Un metaanálisis de 2017 publicado por Lambalk et al., donde se incluyeron 6 estudios enfocados en comparar el uso de agonistas y antagonistas de GnRH en pobres respondedoras, concluyó que “no hubo evidencia de una diferencia en las tasas de embarazo entre ambos protocolos”.⁽²⁰⁾

Detección de polimorfismos de gonadotropinas y sus receptores. Personalizar dosis de gonadotropina.

Alvigi et al., en 2012 establece algunos aspectos de mucho interés. En primer lugar, publica cómo la HAM y la CFA parecen ser predictores precisos de la reserva ovárica y un predictor a la estimulación que podría determinar la dosis de FSH necesaria durante la estimulación. En segundo lugar, cómo un cribado genético puede predecir la respuesta a la estimulación en función del genotipo. Propone que, en el futuro, los biomarcadores hormonales (HAM), funcionales (CFA) y genéticos se usarán juntos para personalizar la estimulación ovárica.

Dentro de los marcadores genéticos, se estipula, cómo la respuesta biológica a un medicamento puede estar influenciado por ciertas variaciones en genes específicos. Por ejemplo, se puede llegar a tener una predisposición genética a una sensibilidad reducida a FSH, en la cual algunas mujeres requieren altas dosis y largos períodos de tratamiento a pesar de tener indicadores de pronóstico buenos, teniendo una baja tasa de implantación y embarazo.

Las mutaciones en los genes que codifican LH y su receptor, así como también, al receptor de FSH han sido identificados como posibles causas de subfertilidad y factores que pueden influir en el tratamiento. Se ha descrito una variante común de la subunidad b de LH (v-LH) que afecta la sensibilidad a FSH. En un estudio de 204 mujeres normo gonadotrópicas, se identificaron a 21 de ellas v-LH heterocigóticas y 3 v-LH homocigóticas, la dosis de FSH necesaria para la estimulación aumento con la presencia de la mutación, con un gradiente en el que los homocigotos y heterocigotos v-LH recibieron una mayor dosis acumulada en comparación con los portadores. Por lo tanto, la búsqueda del genotipo v-LH puede ayudar a identificar un subgrupo de posibles hipo-respondedores que son menos sensibles a FSH, y quién se beneficiaría de la suplementación con LH en lugar de estimulación con dosis más altas de FSH.⁽²¹⁾



La hiposensibilidad a la FSH también puede ser causada por una variante genética del receptor de FSH. Se han identificado dos variantes del receptor de FSH que tienen polimorfismo de un solo nucleótido (PSN) en la región de codificación. El PSN conocido como Serine 680 (Ser680) causa el reemplazo de Asn con Ser en la posición 680, que se encuentra en el dominio intracelular de la proteína del receptor de FSH. En ellas, se ha observado una sensibilidad reducida a la FSH endógena, reflejado en niveles más altos de FSH durante el ciclo menstrual y un aumento significativo en la cantidad de folículos antrales. Cuando éste PSN se estudió en un grupo de 161 mujeres menores de 40 años sometidas a TRA, la distribución fue del 45% para los portadores (Asn/Asn), 29% para el heterocigoto (Asn/Ser680) y 26% para el homocigoto (Ser680/Ser680). Aunque

los niveles máximos de estradiol, números de folículos preovulatorios y números de los ovocitos recuperados fueron similares en los tres grupos, los niveles basales de FSH fueron significativamente más altos para los portadores de la variante Ser680 (6.4, 7.9 y 8.3 UI/l para Asn/Asn, Asn/Ser680 y Ser680/Ser680, respectivamente). Además, tanto los heterocigotos como los homocigotos requirieron significativamente más FSH durante la estimulación en comparación con el grupo de portadores.

La segunda variante del receptor, conocida como la variante Alanine307 (Ala307), se genera mediante la sustitución de treonina (Thr) con Ala en la posición 307, ubicado en el dominio extracelular del receptor de FSH y se ha encontrado una fuerte asociación entre los dos PSN, esto significa que las mujeres que presentan Ala307 casi siempre tienen Ser680 presente en el mismo alelo.⁽²¹⁾

En conclusión, las pacientes podrían recibir dosis más altas de FSH si se encuentra que llevan la variante Ser680, o tener LH agregado a su tratamiento si se descubre que portan el polimorfismo v-LH.⁽²¹⁾

Adaptación de la dosis inicial de FSH

Desai et al., en 2013, escribió sobre cómo los polimorfismos en el gen del receptor de FSH han mostrado variabilidad en el resultado clínico entre mujeres tratadas con FSH y a partir de estos estudios se pretende desarrollar marcadores moleculares para predecir la dosis óptima de FSH requerida para la estimulación ovárica, estableciendo que el estudio de los polimorfismos de un solo nucleótido del gen FSH está emergiendo como una herramienta importante farmacogenómica y medicina personalizada que necesita ser más explorada para optimizar la dosis que se requiere de FSH para la estimulación ovárica.⁽²²⁾

Suplementación con LH

La justificación fisiológica para la suplementación con LH se basa principalmente en el concepto de "dos células, dos gonadotropinas",⁽²³⁾ en la que la suplementación con LH estimula la conversión de colesterol a andrógenos en las células de la teca, lo que aumenta la producción endógena de andrógenos intraováricos y endógenos. La LH interviene en el crecimiento folicular, por un lado, (i) los andrógenos estimulan la expresión del receptor de FSH en las células de la granulosa,⁽²⁴⁾ (ii) actúan de forma sinérgica con IGF1⁽²⁵⁾ y (iii) aumentan la posibilidad de reclutamiento de los folículos preantrales y antrales.⁽²⁶⁾ Por otro lado, la unión de la LH a las células de la granulosa por los receptores de la LH, expresados en la fase media folicular en adelante, mantienen la actividad de la granulosa dependiente de la FSH, incluida la liberación de los factores de crecimiento y la inducción de la aromatasa, y regulan la maduración final de los folículos / ovocitos.⁽²⁷⁾

Hay algunas pruebas de que la suplementación con FSHr y LHr durante la estimulación ovárica para TRA puede tener un efecto beneficioso sobre los resultados reproductivos en pacientes con PRO, sin embargo, las definiciones de PRO en estos ensayos fueron heterogéneas y limitan la comparabilidad entre los estudios.^(4,5,28) Otro motivo que justifica el beneficio de la suplementación con LH es el aumento en la expresión y el crecimiento del receptor de FSH, además de un mejor reclutamiento folicular y una tasa reducida de apoptosis de las células de la granulosa.^(29,30) Esto es probablemente debido a la acción de LH exógena y/o a mayores isoformas ácidas de la proteína FSH secretada cuando los estrógenos son bajos.

Por lo tanto, la administración de menotropinas altamente purificadas (con actividad FSH y LH en una proporción de 1:1 aproximadamente) y de terapia combinada FSHr/LHr en mujeres con una respuesta ovárica deficiente, deben dar un mejor rendimiento que la monoterapia con FSHr. Algunos autores sugieren que la suplementación con LHr puede conferir beneficio en pacientes con pobre respuesta ovárica. Sin embargo, otros autores observaron que este beneficio es exclusivo para pacientes jóvenes con pobre respuesta, ya que no se obtienen mejores resultados en pacientes de mayor edad con pobre respuesta, como veremos a continuación.

Un metanálisis publicado por Fan et al.(2013), indicó que la suplementación con LHr no aumentó la tasa de embarazo en curso en pacientes que respondieron mal a la estimulación ovárica (OR 1,30; IC del 95%: 0,80 a 2,11). Además, no hubo diferencias significativas en el número de ovocitos recuperados, la dosis total de FSHr utilizada, duración total de la estimulación, número de ovocitos en metafase II recuperados y tasa de cancelación del ciclo entre los grupos de estudio y control. En conclusión, este metanálisis señala que la evidencia disponible no respalda la adición de LHr en los pacientes que respondieron de manera deficiente a FSHr para TRA y recomienda que la investigación futura debe basarse en criterios estrictos para definir el concepto de pobre respuesta ovárica.⁽³¹⁾

Para estudiar el posible efecto clínico de la suplementación con LHr, Leheart et al. (2014), publicaron un metanálisis que incluyó 6443 pacientes de 40 ensayos controlados encontrando que no hubo diferencias en el número de ovocitos recuperados en mujeres de la población general que fueron tratadas con terapia combinada de FSHr / LHr en comparación con las mujeres tratadas con monoterapia con FSHr. Sin embargo, cuando se realizó el análisis por separado de las mujeres con definición de POR (n= 1077), se encontró que se recuperaron significativamente más ovocitos con la combinación de FSHr / LHr en comparación con FSHr sola (diferencia de medias ponderada +0.75 ovocitos; IC del 95% 0.14, 1.36). Además, se observaron tasas de embarazo clínico significativamente más altas con FSHr / LHr en comparación con FSHr sola en la población general (índice de riesgo [RR] 1.09; IC del 95%: 1.01, 1.18) y en la subpoblación de mujeres con PRO (RR 1.30; IC 95% 1.01, 1.67), con una mayor diferencia observada entre los

tratamientos observados en el grupo PRO. Sin embargo, las definiciones de PRO fueron heterogéneas debido a que los criterios fueron definidos por los autores de cada uno de los estudios incluidos en el metanálisis, ya que todos los estudios precedieron a la publicación de los criterios de Bolonia.⁽⁵⁾

Un estudio reciente, publicado por Humaidan et al. (2017), realizado en 15 países, donde compararon los resultados con el uso combinado de FSHr/LHr y monoterapia con FSHr en mujeres PRO según los criterios de Bolonia, se observó una interacción significativa entre la edad y los 2 grupos de tratamiento ($p=0.042$). En pacientes de <35 años ($n = 118$) se observó una mayor cantidad de ovocitos recuperados con FSHr / LHr (3.5) en comparación con FSHr (3.3), mientras que en pacientes de ≥ 35 años ($n= 821$), se observó un número más bajo de ovocitos recuperados con FSHr / LHr (3.3) en comparación con FSHr (3.6). Además, se demostró que el país tiene un efecto significativo en el número de ovocitos recuperados ($p < 0.001$).⁽³²⁾

Por otro lado, pocos estudios han centrado su atención en el uso de la actividad LH conferida por HMG altamente purificadas en PRO. Drakopoulos et al. (2017), realizó un estudio donde incluyeron a 152 pacientes menores de 40 años con criterios de Bolonia, comparando un protocolo de Corifolitropina alfa seguido de HMG altamente purificada contra un protocolo de monoterapia con FSHr. En sus resultados observó que las tasas de nacido vivo y de ovocitos recuperados fueron similar en ambos grupos, sin embargo, más pacientes en el grupo de HMG tenían embriones crioconservados en comparación con el grupo de FSHr [22 (28.6%) versus 10 (14.3%), OR = 2.4 (1.01-5.5)].⁽³³⁾

Alvigi et al., en una revisión publicada en 2018 identifica 2 subgrupos de mujeres las cuales pueden beneficiarse de la suplementación con LHr durante la estimulación ovárica: (i) pacientes con adecuados parámetros de reserva ovárica que tienen una hiporespuesta inesperada a la monoterapia con FSH (equivalentes a los grupos 1 y 2 de POSEIDON) y (ii) mujeres de 36-39 años (equivalentes a los grupos 2 y 4 de POSEIDON).⁽³⁴⁾

Sin embargo, ninguno de los estudios incluidos en esta revisión y hasta ahora publicados, utilizan la clasificación POSEIDON de PRO.

Regímenes especiales

DuoStim (Doble estimulación)

Moffat et al., en 2014 describió una estrategia de doble estimulación en el que se realiza un primer y un segundo protocolo de estimulación idénticos en el mismo ciclo menstrual, lo que resultó en una cantidad similar de ovocitos y blastocistos,

duplicando así el rendimiento final de blastocitos.⁽³⁵⁾ Filippo Ubaldi et al.(2016), realizó un estudio donde comparo las tasas de formación de blastocisto euploide después de la estimulación en fase folicular versus la estimulación de la fase lútea realizada en el mismo ciclo menstrual, realizando diagnóstico genético preimplantacional para prueba de aneuploidía (PGD-A) en 43 pacientes con reserva ovárica disminuida (HAM <1.5 ng/mL, CFA <6 folículos y/o <5 ovocitos recuperado en un ciclo anterior); en sus resultados no encontró diferencias significativas en el número de ovocitos recuperados, ovocitos MII o blastocistos por ciclo estimulado al comparar la estimulación de fase folicular con la de fase lútea. Además, no se observaron diferencias en la tasa de blastocisto euploide (46.9% vs. 44.8%) y ovocito MII (16.2% vs. 15.0%); concluyendo que la estimulación con un protocolo idéntico en fase folicular y fase lútea del mismo ciclo menstrual resultó en un número similar de blastocistos en pacientes con reserva ovárica disminuida y que la estimulación en fase lútea contribuyó de manera estadística a la transferencia final de blastocisto, lo que aumentó el número de pacientes transferidas por ciclo menstrual. Con estos resultados, confirma la viabilidad de la doble estimulación en un solo ciclo menstrual para pobres respondedoras.⁽³⁶⁾

Accu-Vit (Acumulación de ovocitos o banking)

El objetivo de esta estrategia, útil para pacientes con baja respuesta, consiste en crear una gran reserva de ovocitos, acumulando ovocitos en metafase II mediante vitrificación durante varios ciclos de estimulación e inseminándolos a todos al mismo tiempo ayudando a aumentar las posibilidades de éxito al otorgar a los pacientes un estado "similar a la normo-respondedora". Cobo et al., en 2012, realizó un estudio donde incluyó pacientes con baja respuesta y los dividió en 2 grupos; uno incluyó 242 mujeres (594 ciclos) cuyos ovocitos maduros (metafase II) se acumularon por vitrificación para la inseminación simultánea posterior, éste grupo se denominó 'baja respuesta- acumulación de ovocitos-vitrificación' (LR-Accu-Vit) y el otro grupo, llamado de baja respuesta- ovocitos frescos (LR-fresh) incluyó a 482 pacientes (588 ciclos) que se sometieron a estimulación ovárica estándar con posterior inseminación de ovocitos maduros frescos y la transferencia de embriones. En los resultados destacan los siguientes: la tasa de abandono en el grupo LR-fresh fue >75%, la cancelación de transferencia de embriones por paciente fue significativamente menor en el grupo LR-Accu-Vit (9.1 vs 34.0%), igual que la tasa de nacidos vivos por paciente (30.2 vs 22.4%), la tasa de nacidos vivos acumulados (36.4 vs 23.7%) y tuvo un mayor número de embriones para Criopreservación (28.9 vs 8.7%). Concluyendo que la acumulación de ovocitos para vitrificación y posterior inseminación simultánea representa una alternativa exitosa en pacientes con baja respuesta.⁽³⁷⁾

Objetivo POSEIDON

¿Cuántos ovocitos son necesarios para tener un embrión euploide para la transferencia?

No podemos olvidar el objetivo final, que consiste en tener al menos un embrión euploide para la transferencia. Ata et al., en 2012, realizó un estudio donde incluyó a 7753 embriones de 990 pacientes a los que se realizó PGS utilizando array CGH (hibridación genómica comparativa), encontrando que el aumento en la edad se asocia de manera significativa con la disminución en la tasa de euploidía embrionaria de día 3 y día 5 ($p < 0.001$) y en consecuencia las probabilidades de tener al menos un embrión euploide en un ciclo asistido disminuyeron significativamente al aumentar la edad femenina, y aumentaron significativamente con cada embrión adicional disponible para el análisis ($p < 0.001$). Entonces, surge una pregunta interesante que a todos nos gustaría resolver, ¿cuántos ovocitos son necesarios para tener un embrión euploide para la transferencia? Ésta pregunta se intenta resolver de la siguiente manera: de la cantidad de ovocitos recuperados, se estima que el 75% serán MII; de los ovocitos MII, el 65% fertilizará; de los fertilizados el 40% formarán blastocisto; de los blastocistos formados el porcentaje de euploides varía por grupo de edad de la siguiente manera: <35 años, 60%; 35-39 años, 50%; 40-42 años, 30%.⁽³⁸⁾ A partir de estas conclusiones podemos realizar cálculos de la cantidad de ovocitos MII que necesitamos, según el rango de edad, para contar con un embrión euploide transferible.

Alternativas de tratamiento

En general se considera que la única opción para concebir en mujeres con reserva ovárica comprometida está representada por TRA. Es por todos sabido que las mujeres con reserva ovárica reducida recuperan menos ovocitos, tienen menos embriones para transferencia y sus posibilidades de embarazo son obviamente inferiores. Con frecuencia, sus ciclos tienen que ser cancelados debido a la ausencia de desarrollo folicular, la falta de ovocitos recuperados o el fracaso para el desarrollo de embriones.⁽³⁹⁾

De acuerdo con el consenso ESHRE, las pacientes con reserva ovárica reducida deben definirse como "pobre respuesta esperada" a la estimulación ovárica durante los ciclos de TRA. Éstas pacientes pueden ser tratados de varias maneras y los diferentes protocolos utilizados incluyen tanto los protocolos de estimulación con altas dosis de gonadotropinas combinados con agonistas o antagonistas de GnRH, FIV en un ciclo natural y FIV con estimulación mínima.⁽³⁾ Finalmente, varios estudios sugieren el beneficio de los suplementos de algunas hormonas como la dehidroepiandrosterona, hormona de crecimiento, estradiol, andrógenos y coenzima Q10 con el objetivo de coadyuvar a una mejor respuesta a la estimulación.⁽⁴⁰⁾

Hormona de crecimiento

La hormona del crecimiento (GH) se ha investigado en ensayos clínicos como un complemento biológicamente plausible debido a la estimulación de su intermediario el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) que son los antiapoptóticos mejor conocidos. En estudios con animales, ha demostrado tener efectos sinérgicos con FSH en el desarrollo folicular.⁽⁴¹⁾ Un metanálisis de 2010, basado en cuatro estudios pequeños con un total de 165 pacientes consideradas PRO, encontró que el OR de nacidos vivos era de 5.39 (IC 95%, 1.89-15.35) a favor de la GH en comparación con el tratamiento estándar.⁽⁴²⁾ Mientras tanto, en 2016, un ensayo clínico relativamente grande, donde se usaron los criterios de Bolonia para PRO, investigó el efecto de agregar GH (7,5 UI) el sexto día de estimulación, demostrando que no hay un efecto significativo en el resultado reproductivo a pesar de un número significativamente mayor de ovocitos recuperados en el grupo de GH (7.58, SD 1.40) en comparación con el grupo control (4.90, SD 1.78).⁽⁴³⁾ Si bien las pacientes cumplieron con los criterios de Bolonia en cuanto a la inclusión y se pudo culpar a la variación entre ciclos, la alta cantidad media de ovocitos recuperados en ambos grupos cuestiona la reserva ovárica previa a la estimulación de los pacientes. En contraste, un análisis retrospectivo reciente que evaluó el manejo clínico de transferencia de embriones frescos en pacientes con mal pronóstico, es decir, pacientes donde la mayoría de los embriones se clasificaron como de baja calidad con una marcada fragmentación (> 50%), mujeres con fracaso repetido en la implantación o PRO según criterios de Bolonia, informó que la suplementación con GH que se inició en el ciclo anterior a la estimulación (1.5 UI/día, durante 6 semanas previas a la recuperación de ovocitos), aumentó la tasa de nacido vivo, particularmente en mujeres más jóvenes.⁽⁴⁴⁾ En conjunto, aunque la evidencia fisiológica apoya una aplicación clínica de la GH en PRO, los resultados han sido desalentadores, aunque algunos metanálisis y estudios ^(45,46) revelan resultados positivos en este grupo de pacientes, sus conclusiones no han podido ser repetidas por otros autores. Su administración es una alternativa más en bajas respondedoras, se necesitan estudios adicionales con respecto al uso de la GH adyuvante.

Protocolos de estimulación de FIV

Gonadotropinas

El enfoque más utilizado para mejorar la producción de ovocitos en pacientes con reserva ovárica comprometida incluye el aumento en la dosis diaria de gonadotropinas (de 300 - 450 UI/día) asociado con protocolos que usen agonista o antagonista de GnRH. Hace varios años, se informó que la administración de altas dosis de gonadotropinas (más de 300 UI/día) en pobres respondedoras podría mejorar el crecimiento folicular y minimizar las tasas de cancelación de ciclos, sin embargo, otros informes no aprobaron estos esquemas debido a los altos costos y efectos secundarios del tratamiento. Actualmente, la dosis inicial

que parece ser universalmente aceptada varía desde 300 UI por día, hasta una dosis máxima de 450 UI por día.⁽⁴⁷⁾

Estimulación de dosis bajas o “leves”

Aunque es controvertido, algunos autores recomiendan la estimulación en dosis bajas o “leves” en bajas respondedoras. El protocolo de gonadotropina en dosis bajas implica iniciar 150 UI/día de gonadotropina humana menopáusica altamente purificada (HP-HMG) y hormona foliculoestimulante recombinante (FSHr) 150 UI/día el día 2 durante 9 días; la inclusión de HP-HMG es importante para proporcionar algo de actividad de LH. Se administra un antagonista de GnRH cuando el folículo dominante es ≥ 12 mm de diámetro, seguido por el desencadenante de la ovulación con leuprolide o gonadotropina coriónica humana 10,000 IU cuando el folículo dominante mide es de 16-17 mm.⁽⁴⁸⁾

El protocolo de dosis bajas de clomifeno/gonadotropina implica la administración de citrato de clomifeno 100 mg / día durante 5 días a partir del día 2 seguido de la administración de una dosis baja de HP-HMG (150 UI / día) los días 2, 4 y 6, seguido de dosificación diaria hasta que el folículo alcanza la madurez. Se administra un antagonista de GnRH cuando el folículo dominante tiene un diámetro de ≥ 12 mm, que es intencionalmente un poco temprano para ayudar a evitar la ovulación prematura; si el nivel de LH del paciente comienza a aumentar, el antagonista de GnRH puede administrarse dos veces al día. La ovulación se desencadena con HCG 10,000 UI o leuprolide cuando el folículo principal mide aproximadamente 18-19 mm. Los protocolos de dosis bajas de clomifeno /gonadotropina pueden ser una buena estrategia de tratamiento para los pacientes que han respondido previamente al clomifeno, pero que no tuvieron un ciclo exitoso debido a otros factores.⁽⁴⁹⁾

Ciclo Natural / IVF

Es un procedimiento relativamente fácil que minimiza el estrés físico y emocional, los costos de tratamiento y pruebas de laboratorio. El ciclo natural IVF permite una selección natural de ovocitos, una mejor calidad embrionaria y una mayor receptividad del endometrio. Sin embargo, el uso de ciclos naturales presenta algunas desventajas, principalmente, la alta tasa de cancelación resultante (hasta 30%), las dificultades en la programación de recuperaciones de ovocitos, la alta incidencia de falla para recuperar ovocitos durante la aspiración (16.7-71.4%) y la baja tasa de embarazo por ciclo de transferencia de embriones (0-23.5%). Por lo tanto, los ciclos naturales no podrían usarse como primera opción en FIV, pero debe considerarse como una opción después de las fallas en la respuesta con los protocolos clásicos de estimulación.⁽⁵⁰⁾

Ciclo Natural Modificado / IVF

Los protocolos de ciclo natural modificados están diseñados para las mujeres que tienen un desarrollo folicular lento. Las pacientes son monitorizadas para la producción de estradiol >20 pg/ml y/o la presencia de folículos antrales basales de 3 a 4 mm; en estos pacientes puede tomar de 7 a 10 días para que se observen estas características. Una vez que los folículos están presentes, la estimulación ovárica se inicia con una combinación de dosis bajas combinadas de HP-HMG y FSHr (por ejemplo, 75 UI/día de cada uno) y continúa durante aproximadamente 6 días, dependiendo del desarrollo folicular; se agrega un antagonista de GnRH cuando el folículo dominante alcanza ≥ 12 mm. La ovulación se desencadena con HCG 10,000 IU o leuprolide. Este protocolo puede beneficiar particularmente a los pacientes que no han tenido una respuesta positiva (sin folículos maduros) a los protocolos de estimulación anteriores.^(48, 51)

3.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hasta la fecha sigue sin disponerse de evidencia confirmada sobre cual protocolo de estimulación ovárica es más efectivo en pacientes con pobre respuesta a la estimulación ovárica en ciclos de fertilización in vitro. La complementación con hormona luteinizante en ciclos de FIV-ICSI es motivo de controversia. Se carece de datos concluyentes acerca del tipo de población específica en quien la adición de LH al protocolo de estimulación ovárica podría representar un beneficio. Diversos estudios se han llevado a cabo con este propósito, sin embargo, los resultados han sido contradictorios debido principalmente, a la heterogeneidad de conceptos y de subgrupos que abarca el concepto de "baja-pobre respondedora".

No existe hasta el momento ningún estudio publicado donde se compare el uso de monoterapia con FSH y la terapia combinada de FSH/LH utilizando los criterios de clasificación POSEIDON en mujeres con pobre respuesta ovárica. Además, consideramos relevante realizar este análisis en las mujeres atendidas en el centro de fertilidad IECH Monterrey para observar el comportamiento en nuestra población.

4.0 HIPÓTESIS

Hipótesis de Investigación

Los protocolos combinados de FSH/LH, mejoran los resultados de la estimulación ovárica en comparación con el uso de monoterapia con FSH en los 4 grupos de la clasificación POSEIDON.

Hipótesis Nula

Los protocolos combinados de FSH/LH, no mejoran los resultados de la estimulación ovárica en comparación con el uso de monoterapia con FSH en los 4 grupos de la clasificación POSEIDON.

Hipótesis de Alterna

Los protocolos combinados FSH/LH, disminuyen los resultados de la estimulación ovárica en comparación con el uso de monoterapia FSH en los 4 grupos de la clasificación POSEIDON.

5.0 OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Comparar los resultados obtenidos en la estimulación ovárica entre el uso de protocolos combinados de FSH/LH y el protocolo de monoterapia de FSH en los subgrupos de mujeres bajas respondedoras utilizando los criterios de clasificación POSEIDON que realizan técnicas de reproducción asistida de alta complejidad (FIV/ICSI).

5.2 Objetivos específicos/secundarios

- Describir la distribución de nuestra población en los grupos de bajas respondedoras propuestas por el grupo POSEIDON.
- Describir parámetros de estimulación, parámetros embriológicos y parámetros clínicos en los diferentes grupos de la clasificación POSEIDON.

6.0 MATERIALES Y MÉTODOS

6.1 Diseño del estudio

Clasificación del estudio

Transversal

Tipo de investigación

Analítico inferencial

Características del estudio

- En relación al tiempo: Retrospectivo

6.2 Población y muestra

Lugar donde se realiza el estudio:

Archivo, expedientes y base de datos del centro de fertilidad IECH Monterrey.

Población:

Pacientes que cumplen los criterios de bajas respondedoras utilizando la clasificación POSEIDON que hayan participado en una técnica de reproducción asistida compleja en el centro de fertilidad IECH Monterrey durante el periodo de agosto de 2014 a diciembre de 2018.

Tamaño de la muestra:

Pacientes tratadas en el centro de fertilidad IECH Monterrey con criterios de pobre respuesta ovárica. La estimación de la muestra se realizó considerando la relación de evento del grupo 1 de POSEIDON 10%(P1) y la probabilidad de observar con precisión cambios en las contingencias de hasta 15 puntos porcentuales 25% (P2), agregando un coeficiente de confianza del 95% ($Z\alpha/Z\beta$), se calculó una muestra de al menos 212 pacientes a observar.

| Calculo de Muestra | | | | | |
|--------------------|-------|-----|---|-------|------|
| Z α | 1.96 | N = | $[Z\alpha\sqrt{2*p(p-1)}+Z\beta\sqrt{P1(1-P1)+P2(1-P2)}]^2$ | | |
| Z β | 1.96 | | $(P2 - P1)^2$ | | |
| p1 | 0.1 | | | | +10% |
| p2 | 0.25 | N = | $[1.96\sqrt{(0.175(1-0.175))}+1.96\sqrt{(0.1(1-0.1))}]^2$ | = 193 | 212 |
| p | 0.175 | | $(0.25 - 0.1)^2$ | | |

Método de selección de los participantes

La totalidad de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión serán admitidos en el presente protocolo. Del expediente de cada uno de ellos serán obtenidas las variables descritas en el mismo. Los datos obtenidos serán concentrados en una hoja de cálculo del programa Excel® generada para este propósito.

Procedimientos de investigación

Estimulación ovárica y recuperación de ovocitos.

En todas las pacientes se llevó a cabo estimulación ovárica con 3 protocolos distintos: (i) Monoterapia con FSHr (Gonal F®, Merck Serono SA Aubonne Branch); (ii) Terapia combinada de FSHr / LHr (Pergoveris®, FSHr 150 UI: LHr 75 UI, Merck KGaA, Darmstadt, Alemania); y (iii) Terapia combinada de FSHr / hMG (Gonal F® y Merapur®, FSH 75 UI: LH 75 UI, Corne) en rangos de dosis de 75 – 450 UI al día. Estos 3 protocolos descritos se agruparon en 2 grupos: grupo de monoterapia FSH, el cual incluye al protocolo (i) y grupo de terapia combinada FSH/LH, el cual incluye los protocolos (ii) y (iii). La estimulación se inició en la totalidad de los protocolos el día 2 del ciclo menstrual con la opción de ajustar la dosis según la respuesta después de 4 días de estimulación (día 6 del ciclo menstrual). Se utilizó análogo de GnRH en todos los protocolos de estimulación. Se administró gonadotropina coriónica humana (hCG) cuando al menos un folículo estaba por encima de 18 mm.

La recuperación de ovocitos se realizó por vía transvaginal guiada por ultrasonido 35-36 horas después de la administración de hCG utilizando una aguja de calibre doble de calibre 17 (Cook Medical) y una bomba de vacío (Cook Medical) bajo presión a 100 mmHg. Cada folículo de tamaño superior a 14 mm se aspiró y los complejos cúmulo-ovocito se eliminaron del líquido de recolección utilizando una pipeta de vidrio estéril y se lavan en medio G-Mpos (Vitrolife, Suecia) en el laboratorio.

Inseminación de ovocitos y cultivo de embriones.

Los ovocitos fueron inseminados por FIV convencional o por ICSI dependiendo de la calidad del esperma. Los ovocitos sometidos a inseminación de FIV se colocaron en un plato con SCS (Irvine) cubierto con aceite mineral. Los ovocitos sometidos a ICSI fueron desnudados e inyectados si el estado de maduración se confirmó por la presencia del primer cuerpo polar. La fertilización se evaluó 17–19 h después de la inseminación y se definió por la presencia de dos pronúcleos (2PN) y dos cuerpos polares. Todos los embriones se transfirieron a medio SCS (Irvine, EE. UU.) durante 48 h más de cultivo. El desarrollo y la calidad de los embriones se evaluaron 68–72 h (día 3) ó día 5 después de la inseminación, según el número de blastómeros, la simetría de blastómeros, el porcentaje de fragmentación y la calidad del citoplasma según los criterios establecidos en el

Taller del Consenso de Estambul sobre evaluación de embriones 2011. Todos los embriones restantes se criopreservaron mediante vitrificación con técnica de Criotech para uso futuro.

Criterios de Resultados

El criterio de valoración principal de eficacia fue el número total de ovocitos recuperados por paciente. Los resultados secundarios incluyeron parámetros de la respuesta ovárica (duración de la estimulación, dosis total de gonadotropinas), parámetros embriológicos (número de embriones en día 3 y día 5 generados a partir de un ciclo de estimulación, número de ovocitos recuperados, tasa ovocitos MII, tasa de fertilización, número de pacientes con embriones congelados) y parámetros clínicos (tasa de embarazo bioquímico, tasa de embarazo clínico; tasa de embarazo en curso; tasa de nacidos vivos y tasa de aborto). Tasa de fertilización definido como el número de embriones 2PN dividido por el número de ovocitos inseminados. Aborto se definió como una pérdida de embarazo clínico antes de la semana 24 de gestación. Embarazo bioquímico definido como una determinación de hCG sérica positiva 15-20 días después de la inyección de hCG. Embarazo clínico definido como la presencia de al menos un saco gestacional confirmado por ultrasonido en el útero con o sin actividad cardíaca fetal 35-42 días después de la inyección de hCG. Embarazo en curso definida como la presencia de al menos un feto viable con actividad cardíaca positiva 10 semanas después de la transferencia de embriones. Nacido vivo definido como el nacimiento de al menos un hijo vivo, independientemente de la duración de la gestación. La tasa de embarazo clínico y la tasa de nacido vivo se calcularon por ciclo de transferencia de embriones como el número de embarazos clínicos / nacidos vivos divididos por el número de mujeres que tuvieron transferencia.

6.3 Grupos de estudio

La totalidad de las pacientes se dividieron en 4 grupos según los criterios de la clasificación POSEIDON

- Grupo 1. Pacientes <35 años con adecuados parámetros de reserva ovárica previos a la estimulación ($CFA \geq 5$, $HAM \geq 1.2$ ng / ml), con una pobre o subóptima respuesta ovárica después de la estimulación ovárica estándar.
- Grupo 2. Pacientes ≥ 35 años con adecuados parámetros de reserva ovárica previos a la estimulación ($CFA \geq 5$, $HAM \geq 1.2$ ng / ml), con un pobre o subóptima respuesta ovárica después de la estimulación ovárica estándar.

- Grupo 3. Pacientes <35 años con deficientes parámetros de reserva ovárica previos a la estimulación (CFA < 5, HAM < 1.2 ng / ml).
- Grupo 4. Pacientes ≥35 años con deficientes parámetros de reserva ovárica previos a la estimulación (CFA < 5, HAM < 1.2 ng / ml).^(5,8)

Posteriormente se subdividió cada 1 de los grupos POSEIDON en subgrupos de acuerdo al protocolo de estimulación ovárica utilizado:

- Subgrupo 1. Monoterapia con FSH
- Subgrupo 2. Terapias combinadas de FSH/LH

7.0 CRITERIOS DE SELECCIÓN

7.1 Criterios de inclusión

- Pacientes que realizaron técnicas de reproducción asistida compleja atendidas en el Centro de Fertilidad IECH Monterrey.
- Pacientes que asistieron al Centro de Fertilidad IECH, en el periodo comprendido de agosto del 2014 a diciembre del 2018.
- Pacientes que recibieron tratamiento usando protocolos de estimulación ovárica combinada o monoterapia.
- Pacientes que cumplen con los criterios POSEIDON de bajas respondedoras.

7.2 Criterios de eliminación

- Pacientes que realizaron técnicas de reproducción de baja complejidad.
- Pacientes del programa de ovodonación.
- Pacientes con antecedente quirúrgico de ooforectomía unilateral y/o cirugía ovárica que compromete la reserva ovárica.
- Pacientes del programa de donación de espermatozoides.
- Pacientes que no cumplen con los criterios POSEIDON de bajas respondedoras.

7.3 Criterios de exclusión

- Expedientes extraviados.
- Expedientes ilegibles.
- Expedientes incompletos.
- Ausencia del resultado de la prueba de embarazo.

8.0 INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS

HERRAMIENTAS

IBM SPSS 25 y R Studio 3.5.2 – 1.1.463

La captura de datos se realizó de manera manual y fueron capturados en una base de datos desarrollada en Excel Microsoft Office® para posteriormente ser analizados en el programa.

ANÁLISIS INICIAL

Se determinarán valores de tendencia central, desviación estándar, análisis de normalidad e histogramas de frecuencia para variables cuantitativas. Se determinarán proporción de frecuencia, porcentaje con relación al total de entradas además de proporción de frecuencia para escalas al estudiar variables categóricas. Se examinará la distribución de los datos de las variables dependientes en cuanto a si su distribución se apega o no a la normalidad, para definir el tipo de análisis con estadística paramétrica (distribución normal) o no paramétrica (distribución diferente a la normal).

ANÁLISIS DE DATOS

Se evaluarán datos demográficos y antecedentes que prevalecieron en la muestra que pudieran ser de interés.

Se clasificarán a las pacientes de acuerdo a los criterios POSEIDON (4 grupos) y se compararán las pacientes de acuerdo a su esquema de estimulación ovárica, en pacientes manejadas con monoterapia FSH (Grupo 1) y pacientes manejadas con terapia combinada FSH/LH (Grupo 2) como objetivo primario, se estudiara con ANOVA o la distribución χ^2 de la prueba de Kruskal – Wallis para establecer diferencias.

Para las variables de tendencia central se compararán con T de Student ajustado a normalidad a tomar como significativos valores de P menor a 0.05, en caso de no ser paramétrica se estudiará con la prueba pertinente de acuerdo a la cantidad de categorías presentes con U de Man - Whitney o bien Kruskal - Wallis.

Otros procesos de comparación de medias como ANOVA se emplearán para evaluar las diferencias provocadas en subgrupos organizados por el equipo de

investigación. Otros resultados serán interpretados por el autor reportándose datos interesantes para el estudio. En caso de requerirse se realizará MANOVA para múltiples variables a comprar.

Para los muestreos categóricos se empleará prueba exacta de Fisher de 2 colas para describir las diferencias entre los grupos de comparación si las observaciones se realizan con muestras menores de 50, si se tienen muestras mayores o una incidencia esperada mayor del 5% para las comparaciones se empleará prueba de χ^2 de 2 colas, se tomará significativo P menor a 0.05.

Se analizarán medidas de riesgo/beneficio al analizar grupos y subgrupos (Coeficiente de Momios OD, Riesgo Relativo RR).

9.0 RESULTADOS Y TABLAS

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

Durante el periodo de estudio se analizaron 297 ciclos de estimulación ovárica en pacientes que cumplieron los criterios POSEIDON de pobre respuesta ovárica.

El total de ciclos se clasificaron de acuerdo a los criterios de POSEIDON obteniendo la siguiente distribución:

- 15.5% en el grupo 1 (46 ciclos)
- 18.5% en el grupo 2 (55 ciclos)
- 20.5% en el grupo 3 (61 ciclos)
- 45.5% en el grupo 4 (135 ciclos)

Las características demográficas estudiadas en relación a la clasificación POSEIDON se muestran en la **tabla 10.1**.

Tabla 10.1 Demografía por grupos POSEIDON

| Variable | Grupo 1 (n= 46) Media, DE | Grupo 2 (n= 55) Media, DE | Grupo 3 (n= 61) Media, DE | Grupo 4 (n= 135) Media, DE |
|---|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| Edad (años) | 31.04 ±3.48 | 37.45 ±2.22 | 31.64 ±2.11 | 38.18 ±2.32 |
| HAM (ng/dl) | 2.28 ±1.4 | 2.36 ±0.99 | 0.52 ±0.36 | 0.69 ±0.47 |
| CFA | 5.91 ±0.87 | 5.69 ±1.01 | 3.43 ±0.87 | 3.04 ±0.86 |
| Día 3 FSH (UI/ml) | 6.15 ±2.41 | 6.22 ±2.76 | 7.01 ±2.81 | 7.74 ±3.2 |
| HAM – Hormona Antimülleriana; CFA – Cuenta Folicular Antral | | | | |

La duración en días de la estimulación ovárica fue similar entre los grupos. En las pacientes correspondientes a los grupos 1 y 3 (<35 años) hubo una mayor cantidad de ciclos estimulados con monoterapia FSH (56.5% y 49.2%, respectivamente) ($p = 0.0153$), mientras que en los grupos 2 y 4 (≥ 35 años) se observó una mayor preferencia por realizar estimulación con protocolos combinados de FSH/LH (74.5% y 72.6%, respectivamente) ($p < 0.001$). Se prefirió la realización de FIV convencional en las pacientes del grupo 2 (40%, $p < 0.001$) y de ICSI en el grupo 3 (72.4%, $p < 0.001$). Hubo un total de 10 ciclos cancelados, la mayoría de ellos ($n=6$) en el grupo 4 POSEIDON ($p = 0.0384$). **(Ver tabla 10.2)**

Tabla 10.2 Parámetros de estimulación por grupos POSEIDON

| Variable | Grupo 1 (n= 46) Media, DE | Grupo 2 (n= 55) Media, DE | Grupo 3 (n= 61) Media, DE | Grupo 4 (n= 135) Media, DE | Valor P |
|-------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|---------|
| Dosis total de Gonadotropinas | 2290.49 ±830.23 | 2704.55 ±785.92 | 2772.54 ±1071.56 | 3045.11 ±1030.91* | <0.001 |
| Días de estimulación | 9.28 ±1.03 | 9.31 ±1.03 | 9.44 ±1.62 | 9.54 ±1.32 | 0.564 |
| Monoterapia FSH | 26 / 46 (56.5%)* | 14 / 55 (25.5%) | 30 / 61 (49.2%) | 37 / 135 (27.4%) | 0.0153 |
| Terapia combinada FSH/LH | 20 / 46 (43.5%) | 41 / 55 (74.5%)* | 31 / 61 (50.8%) | 98 / 135 (72.6%) | <0.001 |
| Ciclos cancelados | 1 / 46 (2.2%) | 0 / 55 (0%) | 3 / 61 (4.9%) | 6 / 135 (4.4%)* | 0.0384 |
| FIV convencional | 15 / 45 (33.3%) | 22 / 55 (40%)* | 16 / 58 (27.6%) | 42 / 129 (32.6%) | <0.001 |
| ICSI | 30 / 45 (66.7%) | 33 / 55 (60%) | 42 / 58 (72.4%)* | 87 / 129 (67.4%) | <0.001 |

La cantidad de ovocitos recuperados y ovocitos maduros en el grupo 1 POSEIDON fue mayor en comparación a los demás grupos ($p < 0.001$). Se encontró una mayor cantidad de ovocitos fertilizados en el grupo 2 ($p = 0.003$). La cantidad de embriones obtenidos en estadio de clivaje (día 3) y en etapa de blastocisto (día 5) no representaron diferencias significativas al comparar los grupos. La tasa de ovocitos maduros fue mayor en el grupo 2 (87.3%, $p < 0.001$), sin embargo, la tasa de fertilización fue mayor en el grupo 4 ($p < 0.001$). Se tuvo una mayor tasa de blastocistos en grupo 2 (34.1%, $p < 0.001$) **(Ver tabla 10.3)**

Tabla 10.3 Parámetros embriológicos por grupos POSEIDON

| Variable | Grupo 1 (n= 45) Media, DE | Grupo 2 (n= 55) Media, DE | Grupo 3 (n= 58) Media, DE | Grupo 4 (n= 129) Media, DE | Valor P |
|-------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|---------|
| Ovocitos recuperados | 7.07 ±1.9* | 6.45 ±1.8 | 5.53 ±2.46 | 5.1 ±2.59 | <0.001 |
| Ovocitos MII | 6.07 ±1.97* | 5.64 ±1.92 | 4.66 ±2.27 | 4.18 ±2.17 | <0.001 |
| Ovocitos fertilizados | 3.53 ±1.58 | 3.62 ±1.66* | 2.92 ±1.81 | 2.75 ±1.69 | 0.003 |
| Embriones Día 3 | 2.06 ±0.87 | 2 ±0.78 | 1.86 ±0.8 | 1.87 ±0.82 | 0.753 |
| Embriones Día 5 | 1.82 ±0.55 | 2.13 ±0.94 | 1.9 ±0.77 | 1.91 ±0.79 | 0.458 |
| | n, % | n, % | n, % | n, % | |
| Ovocitos recuperados | 318 | 355 | 321 | 658 | |
| Tasa de ovocitos MII | 273 / 318 (85.8%) | 310 / 355 (87.3%)* | 274 / 321 (85.4%) | 540 / 658 (82.1%) | <0.001 |
| Tasa de ovocitos fertilizados | 159 / 273 (58.2%) | 199 / 310 (64.2%) | 172 / 274 (62.7%) | 357 / 540 (66.1%)* | <0.001 |
| Tasa de embriones Día 3 | 37 / 159 (23.3%) | 54 / 199 (27%) | 52 / 172 (30.2) | 144 / 357 (40.3%) | <0.001 |
| Tasa de embriones Día 5 | 51 / 159 (32.1%) | 68 / 199 (34.1%)* | 55 / 172 (32%) | 101 / 357 (28.2%) | <0.001 |

Del total de ciclos que tuvieron embriones para transferir (n =287) se obtuvo una mayor cantidad de embarazos bioquímicos en el grupo 2 (45.5%) (p =0.0108). De igual manera se observa una mayor proporción de embarazo clínico y de embarazo en curso en este mismo grupo (40% y 38.1%, respectivamente), siendo estadísticamente significativo (p =0.016). Sin embargo, no se observaron diferencias en nacido vivo. La cantidad de abortos fueron mayor en el grupo 4 (38.5%) (p =0.0017). **(Tabla 10.4)**

Tabla 10.4 Parámetros clínicos por grupos POSEIDON

| Variable | Grupo 1 (n= 45) n, % | Grupo 2 (n= 55) n, % | Grupo 3 (n= 58) n, % | Grupo 4 (n= 129) n, % | Valor P |
|---------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|---------|
| Embarazo bioquímico | 16 / 45 (35.5%) | 25 / 55 (45.5%)* | 22 / 58 (37.9%) | 39 / 129 (30.2%) | 0.0108 |
| Embarazo clínico | 14 / 45 (31.1%) | 22 / 55 (40%)* | 20 / 58 (34.5%) | 35 / 129 (27.1%) | 0.016 |
| Embarazo en curso | 14 / 45 (31.1%) | 21 / 55 (38.1%)* | 19 / 58 (32.8%) | 31 / 129 (24.0%) | 0.0218 |
| Nacido vivo | 14 / 45 (31.1%) | 19 / 55 (34.5%) | 18 / 58 (31.0%) | 24 / 129 (18.6%) | 0.2138 |
| Aborto | 2 / 16 (12.5%) | 6 / 25 (24%) | 4 / 22 (18.18%) | 15 / 39 (38.5%)* | 0.0017 |

ANÁLISIS DE LOS PROTOCOLOS DE ESTIMULACIÓN OVÁRICA

Se realizó un análisis de los parámetros de la respuesta a la estimulación ovárica, los resultados embriológicos y los resultados reproductivos comparando la monoterapia con FSH y la terapia combinada con FSH/LH en cada uno de los 4 grupos POSEIDON.

En el grupo 1 POSEIDON no se encontró diferencia en ovocitos recuperados y en nacido vivo ($p= NS$). Se encontró una mayor cantidad de embriones en día 3 ($p= 0.0323$) y en día 5 ($p= 0.047$) en el grupo de monoterapia con FSH. **(Ver tabla 10.5)**

Tabla 10.5 Comparación de protocolos grupo 1 POSEIDON

| Variable | FSH (n=25) Media, DE | FSH/LH (n=20) Media, DE | Valor P |
|-------------------------------|----------------------------|-------------------------------|---------|
| Dosis total de Gonadotropinas | 2240.87 \pm 792.21 | 2355 \pm 893.86 | 0.6491 |
| Días de estimulación | 9.35 \pm 1.02 | 9.2 \pm 1.06 | 0.6293 |
| Ovocitos recuperados | 7.24 \pm 1.88 | 6.85 \pm 1.95 | 0.4961 |
| Ovocitos MII | 6.24 \pm 1.74 | 5.85 \pm 2.25 | 0.5105 |
| Ovocitos fertilizados | 3.52 \pm 1.58 | 3.55 \pm 1.61 | 0.9498 |
| Embriones Día 3 | 2.25 \pm 0.75* | 1.67 \pm 1.03 | 0.0323 |
| Embriones Día 5 | 2 \pm 0.58* | 1.67 \pm 0.49 | 0.047 |
| | n, % | n, % | |
| Embarazo bioquímico | 8/25 (32%) | 8/20 (40%) | 0.7568 |

| | | | |
|---|------------|------------|--------|
| Embarazo clínico | 6/25 (24%) | 8/20 (40%) | 0.3423 |
| Embarazo en curso | 6/25 (24%) | 8/20 (40%) | 0.4716 |
| Nacido vivo | 6/25 (24%) | 8/20 (40%) | 0.5424 |
| Aborto | 2/8 (20%) | 0/8 (0%) | 0.4771 |
| Pacientes con embriones crioconservados | 3/25 (12%) | 3/20 (15%) | 0.9999 |

Por lo que se refiere al grupo 2 POSEIDON se observó una mayor cantidad de ovocitos maduros en el grupo de pacientes estimuladas con monoterapia FSH (7.29 vs 6.17) ($p= 0.0436$). La tasa de nacido vivo fue ligeramente mayor con el uso de terapia combinada FSH/LH (21.4% vs 39%) ($p= NS$) (**Ver tabla 10.6**)

Tabla 10.6 Comparación de protocolos grupo 2 POSEIDON

| Variable | FSH (n=14) Media, DE | FSH/LH (n=41) Media, DE | Valor P |
|---|----------------------------|-------------------------------|---------|
| Dosis total de Gonadotropinas | 2508.93 \pm 673.37 | 2771.34 \pm 817.63 | 0.2849 |
| Duración de estimulación | 9.07 \pm 0.73 | 9.39 \pm 1.12 | 0.3238 |
| Ovocitos recuperados | 7.29 \pm 1.07* | 6.17 \pm 1.92 | 0.0436 |
| Ovocitos MII | 6.29 \pm 1.54 | 5.41 \pm 2 | 0.14 |
| Ovocitos fertilizados | 3.64 \pm 1.6 | 3.61 \pm 1.7 | 0.9541 |
| Embriones día 3 | 2.3 \pm 0.48 | 1.82 \pm 0.88 | 0.0581 |
| Embriones día 5 | 2 \pm 1.41 | 2.15 \pm 0.86 | 0.6376 |
| | n, % | n, % | |
| Embarazo bioquímico | 6/14 (42.9%) | 19/41 (46.3%) | 0.9999 |
| Embarazo clínico | 5/14 (35.7%) | 17/41 (41.5%) | 0.7582 |
| Embarazo en curso | 4/14 (28.5%) | 17/41 (41.5%) | 0.5326 |
| Nacido vivo | 3/14 (21.4%) | 16/41 (39%) | 0.5326 |
| Aborto | 3/6 (50%) | 3/19 (15.8%) | 0.3204 |
| Pacientes con embriones crioconservados | 1/14 (7.1%) | 13/41 (31.7%) | 0.1541 |

En el grupo 3 POSEIDON se obtuvo una mayor cantidad de ovocitos recuperados ($p= 0.0325$), ovocitos maduros ($p= 0.0314$) y ovocitos fertilizados ($p= 0.0219$) con

el uso de monoterapia FSH. También se identificó requerir una menor dosis total de gonadotropinas cuando se estimula con este mismo protocolo ($p= 0.0075$).

De igual manera, se observó una tendencia a una mayor tasa de nacido vivo (43.3% vs 17.8%, $p= NS$) y una menor tasa de aborto (7.1% vs 37.5%, $p= NS$) en el uso de FSH. **(Ver tabla 10.7)**

Tabla 10.7 Comparación de protocolos grupo 3 POSEIDON

| Variable | FSH (n=30) Media, DE | FSH/LH (n=28) Media, DE | Valor P |
|---|----------------------------|-------------------------------|---------|
| Dosis total de Gonadotropinas | 2362.5 \pm 718.77* | 3324.19 \pm 1765.01 | 0.0075 |
| Días de estimulación | 9.2 \pm 1.27 | 9.68 \pm 1.89 | 0.2506 |
| Ovocitos recuperados | 6.17 \pm 2.21* | 4.83 \pm 2.55 | 0.0325 |
| Ovocitos MII | 5.27 \pm 2.33* | 4.03 \pm 2.06 | 0.0314 |
| Ovocitos fertilizados | 3.43 \pm 1.96* | 2.38 \pm 1.5 | 0.0219 |
| Embriones día 3 | 1.88 \pm 0.78 | 1.82 \pm 0.87 | 0.7779 |
| Embriones día 5 | 2.08 \pm 0.86 | 1.75 \pm 0.68 | 0.1011 |
| | n, % | n, % | |
| Embarazo bioquímico | 14/30 (46.7%) | 8/28 (28.6%) | 0.1844 |
| Embarazo clínico | 14/30 (46.6%) | 6/28 (21.4%) | 0.056 |
| Embarazo en curso | 13/30 (43.3%) | 6/28 (21.4%) | 0.7492 |
| Nacido vivo | 13/30 (43.3%) | 5/28 (17.8%) | 0.1751 |
| Aborto | 1/14 (7.1%) | 3/8 (37.5%) | 0.2789 |
| Pacientes con embriones crioconservados | 2/30 (6.7%) | 1/28 (3.6%) | 0.4639 |

Al realizar el análisis del grupo 4 POSEIDON no se encontraron diferencias significativas en las variables estudiadas. **Ver tabla 10.8.**

Este grupo tuvo la mayor cantidad de ciclos cancelados, siendo 5 ciclos cancelados en la estimulación con terapia combinada FSH/LH y 1 ciclo cancelado en la monoterapia con FSH. Se obtuvo una mayor cantidad de pacientes con ovocitos criopreservados en la terapia combinada (10.75% vs 5.6%), sin llegar a tener un valor significativo ($p= 0.164$).

Tabla 10.8 Comparación de protocolos grupo 4 POSEIDON

| Variable | FSH (n=36) Media, DE | FSH/LH (n=93) Media, DE | Valor P |
|---|-------------------------------------|--|----------------|
| Dosis total de Gonadotropinas | 2781.25 ±1044.99 | 3143.04 ±1013.6 | 0.0688 |
| Días de estimulación | 9.47 ±1.54 | 9.57 ±1.23 | 0.6955 |
| Ovocitos recuperados | 5.25 ±2.8 | 5.02 ±2.51 | 0.6463 |
| Ovocitos MII | 4.11 ±2.3 | 4.2 ±2.13 | 0.8307 |
| Ovocitos fertilizados | 2.67 ±1.53 | 2.78 ±1.75 | 0.7369 |
| Embriones día 3 | 1.79 ±0.79 | 1.92 ±0.84 | 0.4166 |
| Embriones día 5 | 2.11 ±0.6 | 1.86 ±0.82 | 0.0934 |
| | n, % | n, % | |
| Embarazo bioquímico | 10 / 36 (27.8%) | 29 / 93 (31.2%) | 0.6753 |
| Embarazo clínico | 9 / 36 (25%) | 26 / 93 (28%) | 0.8261 |
| Embarazo en curso | 7 / 36 (19.4%) | 24 / 93 (25.8%) | 0.3307 |
| Nacido vivo | 6 / 36 (16.7%) | 18 / 93 (19.4%) | 0.9999 |
| Aborto | 4 / 10 (40%) | 11 / 29 (37.9%) | 0.9999 |
| Pacientes con embriones crioconservados | 2 /36 (5.6%) | 10 / 93 (10.75%) | 0.164 |

10.0 DISCUSIÓN

APORTACIONES DEL ESTUDIO

Las diversas estrategias propuestas para su uso en los protocolos de estimulación ovárica de pacientes con criterios de bajas respondedoras es actualmente uno de los temas de mayor importancia en reproducción asistida y ha sido estudiado en diferentes poblaciones del mundo, principalmente en países europeos. Los estudios recientes relacionados con el tema han utilizado los criterios de Bolonia (2011) para la inclusión de sus pacientes. En el actual estudio se evaluó el beneficio de la suplementación con LH utilizando los criterios y la clasificación propuesta por el grupo POSEIDON.⁽¹³⁾ Por lo tanto, este es el primer estudio de su tipo realizado en México.

Los resultados de este estudio muestran que la suplementación con LH a los protocolos de estimulación de pacientes pobres respondedoras es ineficiente en nuestra población estudiada, ya que al momento de evaluar los resultados principales (ovocitos recuperados y tasa de nacido vivo) en cada uno de los 4 grupos POSEIDON no observamos beneficios, por lo cual nos hace cuestionar sobre su uso y/o aplicación en nuestra población.

COMPORTAMIENTO, FISIOPATOLOGÍA Y EXPLICACIÓN DE LOS RESULTADOS

Diversos autores han realizado publicaciones donde exponen el aparente beneficio que da la suplementación con LH a los protocolos de estimulación ovárica en mujeres consideradas bajas respondedoras.^(4,5,28,32,34) Humaidan et al. (2017),⁽³²⁾ realizó su estudio utilizando datos de diversos centros en 15 países europeos demostrando que el país tiene un efecto significativo en el número de ovocitos recuperado en mujeres con PRO, motivo por el cual surge la inquietud sobre si la terapia combinada de FSH/LH pudiera ser útil en todas las poblaciones, por lo que era importante demostrar la efectividad de esta estrategia en una cohorte de mujeres mexicanas. Los resultados de nuestro estudio, utilizando la clasificación POSEIDON para explorar subgrupos más homogéneos de PRO, contrastan con lo reportado anteriormente, que vinculan el uso de terapias combinadas de FSH/LH con mejores resultados en la estimulación de ovárica.

Decidimos tomar como medida principal el número de ovocitos recuperados ya que diversos autores han informado un aumento en la tasa de embarazo asociado con un mayor número de ovocitos recuperados, particularmente para las mujeres

con un número bajo de ovocitos recuperados, donde se observó un aumento en la tasa de nacido vivo cuando se recuperó tan solo un ovocito adicional.⁽⁵²⁾ En el presente estudio, la terapia combinada de FSH/LH demostró no tener beneficio en la cantidad de ovocitos recuperados en ninguno de los 4 grupos POSEIDON, lo que concuerda con un reporte reciente, donde no se encontraron diferencias significativas en el número de ovocitos recuperado al comparar un protocolo de FSHr con un protocolo de FSHr/LHr en las pacientes PRO con criterios de Bolonia.⁽³²⁾ Por otra parte, la monoterapia con FSH resultó tener una mayor cantidad de ovocitos recuperados en los grupos 2 ($p= 0.0436$) y 3 ($p= 0.0325$) de POSEIDON, los cuales son grupos totalmente opuestos en sus características con diferencia en edad y en parámetros de reserva ovárica (grupo 2 incluye mujeres ≥ 35 años con adecuados parámetros de reserva ovárica y el grupo 3 mujeres < 35 años con parámetros deficientes de reserva ovárica).

Las tasas de nacido vivo no representaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los 4 grupos POSEIDON. Sin embargo, se encontró una mayor proporción en la tasa de nacido vivo en el grupo 1 y 2 al utilizar el protocolo combinado de FSH/LH (24% vs 40%, 21.4% vs 39%, respectivamente). Mientras que en el grupo 3 la tasa de nacido vivo fue mayor en las pacientes estimuladas con monoterapia FSH (43.3% vs 17.8%) y el comportamiento en el grupo 4 fue muy similar entre ambos protocolos de estimulación (16.7% vs 19.4%). Nuestros resultados contrastan con los reportados por otros autores, quienes reportan tasas de nacido vivo similares entre el uso de monoterapia y terapia combinada (10.6% y 11.7%, respectivamente)⁽³²⁾ y una tasa de nacido vivo menor (6%), independientemente del protocolo y del tipo de gonadotropina utilizada.⁽⁵³⁾ Basados en una revisión sistemática publicada en 2018, se tiene evidencia sobre el beneficio de la suplementación con LH en 2 grupos de pacientes específicamente: 1) pacientes con adecuados parámetros de reserva ovárica que tienen una hipo-respuesta inesperada a la monoterapia con FSH y 2) mujeres de 36-39 años.⁽³⁴⁾ Convirtiendo estas características a los criterios de POSEIDON, son precisamente las mujeres correspondientes al grupo 3, las que quedan excluidas de este aparente beneficio con el uso de LH y no se cuenta hasta el momento con ningún reporte sobre el beneficio en este subgrupo específico.

La dosis total de gonadotropinas utilizada fue menor en los 4 grupos al utilizar monoterapia con FSH, resultando con significancia estadística en el grupo 3 ($p= 0.0075$). Esto pudiera explicarse por una menor prevalencia de polimorfismos en los receptores de FSH y LH o la presencia de la variante v-LH y eso tener como consecuencia una respuesta diferente a los protocolos de tratamiento, sin

embargo, no contamos con algún estudio realizado al respecto en nuestra población, y como ya se mencionó, el grupo 3 pareciera representar el que cuenta con menor evidencia de algún beneficio con los protocolos combinados.

Aunque se sabe que el factor edad es el principal asociado con las aneuploidías y abortos, también se ha reportado una menor incidencia de aborto en las PRO, al utilizar estimulación combinada FSH/LH.⁽³²⁾ Este efecto puede relacionarse con el beneficio de la suplementación con LH sobre la "calidad del ovocito" y a la capacidad de LH de apoyar la función de mantenimiento del embarazo por el endometrio.^(54,55) En nuestro análisis, la tasa de aborto se vio aumentada en las mujeres del grupo 2 que utilizaron monoterapia con FSH al compararla con la terapia combinada (50% vs 15.8%, $p=NS$), lo que concuerda con lo antes descrito. Sin embargo, observamos un comportamiento opuesto en el grupo 3, donde la tasa de aborto fue menor en las pacientes con monoterapia (7.1% vs 37.5%, $p=NS$).

En base a lo anterior y a falta de estudios que demuestren lo contrario, existe la posibilidad de diferencias en los resultados obtenidos en nuestra población al utilizar la clasificación POSEIDON.

FORTALEZAS Y LIMITACIONES

Dentro de las fortalezas y aportaciones del estudio encontramos que es el primero de su tipo en México, la aplicación de una clasificación actualizada en nuestra población con criterios más homogéneos entre los grupos, la aportación de evidencia que nos permite cuestionar sobre el beneficio de la suplementación con LH en los diferentes grupos de mujeres con PRO y la recolección de una base de datos electrónica que abre la pauta para realizar próximos estudios sobre el tema.

Las limitaciones incluyen la característica retrospectiva del estudio; la agrupación de 2 protocolos de estimulación ovárica en el grupo de terapia combinada, ya que los dos protocolos con suplementación de LH son variables; el tamaño de la muestra, que suele ser una limitación frecuente al considerar estudios en pacientes con PRO y que disminuye aún más al realizar la subdivisión en 4 grupos de la clasificación POSEIDON.

AREAS DE OPORTUNIDAD

Aunque la clasificación POSEIDON surge como una nueva herramienta, prometedora y tiene la ventaja de agrupar mujeres pobres respondedoras que comparten características más homogéneas, los autores de este trabajo

consideramos que existe una amplia variación en la respuesta que se puede obtener principalmente en el grupo 2 y 3, donde el grupo 2 incluye un grupo de mujeres con un rango de edad muy amplio (≥ 35 años) y no se puede esperar los mismos resultados en una mujeres de 35 y una de 42 años, por mencionar un ejemplo; y el grupo 3, que aunque representa mujeres < 35 años con parámetros de reserva ovárica deficientes previos al tratamiento, pueden llegar a tener una respuesta optima al tratamiento con un número > 9 ovocitos recuperados y eso representar cambios significativos en los análisis.

11.0 CONCLUSIONES

El uso de un protocolo de estimulación ovárica combinado de FSH/LH no proporciona un beneficio en términos de ovocitos recuperados en ninguno de los 4 grupos POSEIDON. Por el contrario, el uso de un protocolo de estimulación con monoterapia FSH mejoró la cantidad de ovocitos recuperados en los grupos 2 y 3 de POSEIDON.

Además, la tasa de nacido vivo tuvo una mejoría considerable (sin llegar a ser significativo) al utilizar terapia combinada de FSH/LH en los grupos 1 y 2 de POSEIDON (grupos con adecuados parámetros de reserva ovárica). En contraparte, el grupo 3 de POSEIDON tuvo una mayor tasa de nacido vivo al utilizar protocolo con monoterapia FSH. El grupo 4 no presentó diferencias con el uso de los dos protocolos.

Es necesaria la realización de estudios prospectivos con mayores muestras en cada uno de los grupos POSEIDON para comprobar los resultados obtenidos en nuestra población y poder emitir recomendaciones.

12.0 BIBLIOGRAFÍA

1. Oudendijk JF, Yarde F, Eijkemans MJ, Broekmans FJ, Broer SL. The poor responder in IVF: is the prognosis always poor? A systematic review. *Hum Reprod Update*. 2012;18:1–11.
2. Patrizio P, Vaiarelli A, Setti L, Tobler KJ, Shoham G, Leong M, et al. How to define, diagnose and treat poor responders? Responses from a worldwide survey of IVF clinics. *Reprod BioMed Online*. 2015;30:581–592. doi: 10.1016/j.rbmo.2015.03.002
3. Bosch E, Labarta E, Crespo J, Simon C, Remohi J, Pellicer A. Impact of luteinizing hormone administration on gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles: an age-adjusted analysis. *Fertil Steril* 2011;95:1031–1036
4. Hill MJ, Levens ED, Levy G, Ryan ME, Csokmay JM, DeCherney AH, Whitcomb BW. The use of recombinant luteinizing hormone in patients undergoing assisted reproductive techniques with advanced reproductive age: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2012;97:1108–1114.
5. Lehert P, Kolibianakis EM, Venetis CA, Schertz J, Saunders H, Arriagada P, Copt S, Tarlatzis B. Recombinant human follicle-stimulating hormone (r-hFSH) plus recombinant luteinizing hormone versus r-hFSH alone for ovarian stimulation during assisted reproductive technology: systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol* 2014;12:17.
6. Hillier SG. Gonadotropic control of ovarian follicular growth and development. *Mol Cell Endocrinol* 2001;179:39–46.
7. Ruvolo G, Bosco L, Pane A, Morici G, Cittadini E, Roccheri MC. Lower apoptosis rate in human cumulus cells after administration of recombinant luteinizing hormone to women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization procedures. *Fertil Steril* 2007;87:542–546.
8. Oudendijk JF, Yarde F, Eijkemans MJ, Broekmans FJ, Broer SL. The poor responder in IVF: is the prognosis always poor? A systematic review. *Hum Reprod Update*. 2012;18:1–11
9. 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: 1058–61.e7.
10. Ferraretti AP, la Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE consensus on the definition of “poor response” to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod* 2011;26:1616–24.
11. Papathanasiou A. Implementing the ESHRE “poor responder” criteria in research studies: methodological implications. *Hum Reprod* 2014;29: 1835–8.
12. Papathanasiou A, Searle BJ, King NM. Trends in ‘poor responder’ research: lessons learned from RCTs in assisted conception. *Hum Reprod Update*. 2016;22
13. Alviggi C, Andersen C, Buehler K, 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*; Vol. 105 No. 6 / June 2016
14. Szymusik I, Marianowski P, Zygula A, Wielgos M. Management of poor responders in IVF: is there anything new? *Biomed Res Int*. 2014;2014:352098
15. Drakopoulos P, Blockeel C, Stoop D, Camus M, de Vos M, Tournaye H, Polyzos NP. Conventional ovarian stimulation and single embryo transfer for IVF/ ICSI. How many

- oocytes do we need to maximize cumulative live birth rates after utilization of all fresh and frozen embryos? Hum Reprod* 2016;31: 370–376
16. *Alvigi C, Pettersson K, Longobardi S, Andersen CY, Conforti A, De Rosa P, et al. A common polymorphic allele of the LH beta-subunit gene is associated with higher exogenous FSH consumption during controlled ovarian stimulation for assisted reproductive technology. Reprod Biol Endocrinol* 2013;1:51.
 17. *Weissman A, Younis JS. The novel POSEIDON stratification of 'Low prognosis patients in Assisted Reproductive Technology' and its proposed marker of successful outcome [version 1; referees: 2 approved, 1 approved with reservations] F1000Research* 2016, 5:2911
 18. *Humaidan P, Alvigi C, Fischer R, Esteves SC. The novel POSEIDON stratification of 'low prognosis women in assisted reproductive technology' and its proposed marker of successful outcome[J] F1000research. 2016;5:2911.*
 19. *Prapas Y, Petousis S, Dagklis T, Panagiotidis Y, Papatheodorou A, et al. GnRH antagonist versus long GnRH agonist protocol in poor IVF responders: a randomized clinical trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 166 (2013) 43-46.
 20. *Lambalk AC, Banga FR, Huirne JA, et al., GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type. Hum Reprod Update. 2017 Sep 1;23(5):560-579.*
 21. *Alvigi et al. Hormonal, functional and genetic biomarkers in controlled ovarian stimulation: tools for matching patients and protocols. Reproductive Biology and Endocrinology* 2012, 10:9
 22. *Desai S., Roy S., Mahale S. Mutations and polymorphisms in FSH receptor: functional implications in human reproduction. Society for Reproduction and Fertility (2013) 146 R235–R248*
 23. *Fevold HL. Synergism of the follicle stimulating and luteinizing hormones in producing estrogen secretion. Endocrinology. 1941;28:33–36.*
 24. *Weil S, Vendola K, Zhou J, Bondy CA. Androgen and follicle-stimulating hormone interactions in primate ovarian follicle development. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:2951–2956*
 25. *Weil S, Vendola K, Zhou J, Bondy CA. Androgen and follicle-stimulating hormone interactions in primate ovarian follicle development. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:2951–2956*
 26. *Weil SJ, Vendola K, Zhou J, Adesanya OO, Wang J, Okafor J, et al. Androgen receptor gene expression in the primate ovary: cellular localization, regulation, and functional correlations. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83:2479–2485*
 27. *Park J-Y, Su Y-Q, Ariga M, Law E, Jin S-LC, Conti M. EGF-like growth factors as mediators of LH action in the ovulatory follicle. Science. 2004;303:682–684*
 28. *Bosch E, Labarta E, Crespo J, Simón C, Remohí J, Pellicer A. Impact of luteinizing hormone administration on gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles: an age-adjusted analysis. Fertil Steril. 2011 Mar 1; 95(3):1031-6.*
 29. *Hillier SG. Gonadotropic control of ovarian follicular growth and development. Mol Cell Endocrinol. 2001 Jun 20; 179(1-2):39-46.*
 30. *Ruvolo G, Bosco L, Pane A, Morici G, Cittadini E, Roccheri MC Lower apoptosis rate in human cumulus cells after administration of recombinant luteinizing hormone to women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization procedures. Fertil Steril. 2007 Mar; 87(3):542-6.*

31. Fan W, Li S, Chen Q, Huang Z, Ma Q, Wang Y. Recombinant Luteinizing Hormone supplementation in poor responders undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol.* 2013 Apr;29(4):278-84.
32. Humaidan P, Chin W, Rogoff D, et al. Efficacy and safety of follitropin alfa/lutropin alfa in ART: a randomized controlled trial in poor ovarian responders. *Human Reproduction*, Vol.32, No.3 pp. 544–555, 2017.
33. Drakopoulos P, Vuong TNL, Ho NAV, Vaiarelli A, Ho MT, Blockeel C, Camus M, Lam AT, van de Vijver A, Humaidan P, Tournaye H, Polyzos NP. Corifollitropin alfa followed by highly purified HMG versus recombinant FSH in young poor ovarian responders: a multicentre randomized controlled clinical trial. *Hum Reprod.* 2017 Nov 1;32(11):2225-2233
34. Alviggi C, Conforti A, Esteves S, et al. Recombinant luteinizing hormone supplementation in assisted reproductive technology: a systematic review. *Fertility and Sterility* Vol. 109, No. 4, April 2018 0015-0282
35. Moffat R, Pirtea P, Gayet V, Wolf JP, Chapron C, de Ziegler D. Dual ovarian stimulation is a new viable option for enhancing the oocyte yield when the time for assisted reproductive technology is limited. *Reprod Biomed Online* 2014;29:659–61.
36. Ubaldi et al. Follicular versus luteal phase ovarian stimulation during the same menstrual cycle (DuoStim) in a reduced ovarian reserve population results in a similar euploid blastocyst formation rate: new insight in ovarian reserve exploitation. *Fertility and Sterility®* Vol. 105, No. 6, June 2016 0015-0282
37. Cobo A, Garrido N, Crespo J, José R, Pellicer A. Accumulation of oocytes: a new strategy for managing low-responder patients. *Reproductive BioMedicine Online* (2012) 24, 424-432.
38. POSEIDON. Experience Group México 2018.
39. Loutradis D, Vomvolaki E, Drakakis P (2008) Poor responder protocols for invitro fertilization: options and results. *Curr Opin Obstet Gynecol* 20: 374-378
40. Gonda k, Domar A, Gleicher N, Marrs R. Insights from clinical experience in treating IVF poor responders. *Reproductive biomedicine online* 36 (2018) 12-19.
41. Yoshimura Y, Iwashita M, Karube M, Oda T, Akiba M, Shiokawa S, et al. Growth hormone stimulates follicular development by stimulating ovarian production of insulin-like growth factor I. *Endocrinology.* 1994;135:887–894
42. Duffy JM, Ahmad G, Mohiyiddeen L, Nardo LG, Watson A. Growth hormone for in vitro fertilization. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;20:CD000099.
43. Bassiouny YA, Dakhly DMR, Bayoumi YA, Hashish NM. Does the addition of growth hormone to the in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection antagonist protocol improve outcomes in poor responders? A randomized, controlled trial. *Fertil Steril.* 2016;105:697–702
44. Keane KN, Yovich JL, Hamidi A, Hinchliffe PM, Dhaliwal SS. Single-Centre retrospective analysis of growth hormone supplementation in IVF patients classified as poor-prognosis. *BMJ Open.* 2017;7:e018107
45. Harper K, Proctor M, Hughes E. Growth hormone for in vitro fertilization. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;3:1-33....Kolibiankis EM, Venetis CA, Diedrich K, Tarlatzis BC. Addition of growth hormone to gonadotrophins in ovarian stimulation of poor responders treated by in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009;15:613-622

46. Tesarik J, Hazout A, Mendoza C. Improvement of delivery and live birth rates after ICSI in women aged >35 years by ovarian co-stimulation with growth hormone. *Hum Reprod* 2005;20:2536-2541
47. Rombauts L (2007) Is there a recommended maximum starting dose of FSH in IVF? *J Assist Reprod Genet* 24: 343-349
48. Gonda k, Domar A, Gleicher N, Marrs R. Insights from clinical experience in treating IVF poor responders. *Reproductive biomedicine online* 36 (2018) 12-19.
49. Zarek, S.M., Muasher, S.J., 2011. Mild/minimal stimulation for in vitro fertilization: an old idea that needs to be revisited. *Fertil. Steril.* 95, 2449–2455.
50. Li J, Xu Y, Zhou G, Guo J, Xin N (2011) Natural cycle IVF/IVM may be more desirable for poor responder patients after failure of stimulated cycles. *J Assist Reprod Genet* 28: 791-795.
51. Artini PG, Ruggiero M, Uccelli A, Obino ME, Cela V (2013) Fertility Management of Patients with Reduced Ovarian Reserve. *Reprod Sys Sexual Disorders* S5: 006.
52. Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, Bhattacharya S, Zamora J, Coomarasamy A. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. *Hum Reprod.* 2011 Jul;26(7):1768-74
53. Polyzos NP, Nwoye M, Corona R, Blockeel C, Stoop D, Haentjens P, Camus M, Tournaye H. Live birth rates following natural cycle IVF in women with poor ovarian response according to the Bologna criteria. *Hum Reprod.* 2012 Dec; 27(12):3481-6.)
54. Bosch E, Labarta E, Crespo J, Simon C, Remohi J, Pellicer A. Impact of luteinizing hormone administration on gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles: an age-adjusted analysis. *Fertil Steril* 2011;95:1031–1036.
55. Tesarik J, Hazout A, Mendoza C. Luteinizing hormone affects uterine receptivity independently of ovarian function. *Reprod Biomed Online* 2003;7:59–64