

Inducción de ovulación en pacientes bajas respondedoras en fecundación *in vitro*: microdosis de acetato de leuprolide vs *priming* de estradiol.

Elio Zapata¹, Isaac Benjamín¹, Jessica Fernandes¹, José Valentin Figueira¹, Randolpho Medina¹, María Teresa Urbina¹.

RESUMEN

Objetivo: Comparar los protocolos de microdosis de acetato de leuprolide y *priming* de estradiol.

Métodos: Estudio retrospectivo de 115 pacientes bajas respondedoras (según criterios de Bologna), evaluadas en UNIFERTES desde enero 2010 a diciembre 2012, sometidas a hiperestimulación ovárica controlada según protocolo. La inducción ovárica constó de pauta fija con gonadotropinas (hormona folículo estimulante recombinante 450 UI/día + Gonadotropina menopáusica humana 150 UI/día); realizando disparo de ovulación con 10.000 UI gonadotropina coriónica humana urinaria al obtener 2 o 3 folículos entre 17-18 mm de diámetro. Se realizó aspiración folicular con aguja bilumen a las 35 horas del disparo, fecundación *in vitro* en medios secuenciales y transferencia embrionaria al día 3. El soporte de fase lútea constó de progesterona natural micronizada 600 mg/día y valerato de estradiol 4 mg/día. Se realizó prueba de embarazo cuantitativa a los quince días y verificación de embriocardia al mes. Se compara: tasa de cancelación, días de estimulación, número de ovocitos aspirados, tasa de embarazo clínico por transferencia y tasa de aborto.

Resultados: Se incluyeron 115 pacientes: 69 al protocolo de microdosis y 46 al de *priming* de estradiol. No hubo diferencias estadísticas entre ambos protocolos en cuanto a: número de ovocitos aspirados, tasa de embarazo clínico y aborto. Los días de estimulación y la dosis total de gonadotropinas fue mayor con microdosis.

Conclusiones: Aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos protocolos, el de *priming* de estradiol por tener menos días de estimulación y dosis totales de gonadotropinas menores, implica mayor bienestar de la paciente.

Palabras clave: Baja reserva, Bajas respondedoras, Protocolos de estimulación, Microdosis de Acetato de Leuprolide, *Priming* de Estradiol.

SUMMARY

Objective: To compare microdose leuprolide acetate protocols and Estradiol Priming.

Methods: Retrospective study of 115 low-responding patients (according to Bologna Criteria), evaluated at UNIFERTES from January 2010 to December 2012, who underwent controlled ovarian hyperstimulation as per Microdose leuprolide acetate protocol or Estradiol Priming Protocols. Ovarian induction consisted of a set standard with gonadotropins, 450UI/day recombinant follicle-stimulating hormone + 150UI/day Human Menopausal Gonadotropin; performing an ovulation trigger shot with 10,000UI urinary human chorionic gonadotropin when obtaining 2 to 3 follicles of 17-18mm diameter. Follicular aspiration is performed with double lumen needle, 35 hours from trigger shot with *in vitro* fertilization in sequential media, and embryo transfer on day 3. Luteal phase support consisted of 600mg/day micronized natural progesterone and 4mg/day of estradiol valerate. Quantitative pregnancy test was carried out at fifteen days and embryo cardiac activity validation at one month. The following are compared: cancellation rate, stimulation days, number of aspirated oocytes, rate of clinical pregnancy by transfer and abortion rate.

Results: 115 patients were included: 69 underwent microdose leuprolide acetate protocol flare and 46 underwent estradiol priming. There were no statistical differences between both protocols with regards to: number of aspirated oocytes, rate of clinical pregnancy by transfer and abortion rate. Stimulation days and therefore, gonadotropins total dosage was greater with microdose leuprolide acetate protocol.

Conclusions: Even though there were no significant statistical differences between both protocols, estradiol priming entails greater patient's wellbeing, since it requires less stimulation days and less gonadotropin total dosages.

Keywords: Low reserve, Low-responding, Stimulation Protocols, Microdose Leuprolide Acetate Protocol, Estradiol Priming.

INTRODUCCIÓN

La profesionalización de la mujer en las últimas décadas, involucra un retraso en la maternidad que ha conllevado

¹ Unidad de Fertilidad Unifertes, Caracas, Venezuela.

a un incremento del número de parejas que requieren apoyo por técnicas de reproducción asistida (TRA). Es así como el envejecimiento ovárico se constituye como el principal reto para la medicina reproductiva, y según la literatura, puede afectar a 9 % a 24 % de las pacientes infértiles (1,2).

Este envejecimiento ovárico reduce la probabilidad de embarazo por: 1) conllevar a una disminución de la reserva ovárica; paralela a 2) una pobre calidad ovocitaria (por alteración cromosómica), que deriva en bajas tasas de clivaje y de implantación (3 - 6).

En este orden de ideas, la expresión clínica en TRA de este envejecimiento ovárico es conocida como “Baja Respuesta” y constituye uno de los problemas más frustrantes porque implica larga duración del tratamiento, alto costo, alta tasa de cancelación (24 % - 68 %) y poco éxito (1,2).

Según Ferraretti y col. (7), este concepto fue expresado por primera vez en 1983, por García y col., quienes reportaron el caso de una paciente estimulada con hormona foliculo estimulante (FSH) y gonadotropina menopáusica humana (hMG), que presentó una baja cantidad de ovocitos aspirados y, por ende, un bajo número de embriones disponibles para la transferencia (7,8).

Múltiples interpretaciones de este concepto han surgido a lo largo del tiempo. En aras de unificar el término, y permitir la comparación entre estudios, que conlleve al desarrollo de estrategias de trabajo, la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) estableció los criterios de Bologna. Según estos, una paciente debe ser catalogada como baja respondedora cuando (7):

- a) Cuento con el antecedente de dos episodios previos de baja respuesta con máxima estimulación, en ausencia de edad materna avanzada o de otra prueba de reserva ovárica alterada.
- b) O presente dos o más de las siguientes características:
 - 1) Edad mayor o igual a 40 años, u otro factor de riesgo (intervenciones quirúrgicas sobre ovario, endometriosis, radioterapia, quimioterapia).
 - 2) Pobre respuesta previa a TRA (menos de tres ovocitos aspirados).

- 3) Prueba de reserva ovárica anormal (conteo de folículos antrales: 5 - 7 / hormona antimulleriana (HAM) 0,5-1,1ng/dL).

Para atender a este grupo de pacientes, la medicina reproductiva ha desarrollado múltiples protocolos de estimulación, basados en la fisiología del ciclo ovárico y su proceso de envejecimiento. Sin embargo, la aproximación terapéutica ideal para estas pacientes no ha sido bien establecida (9).

Entendiendo que la selección de la cohorte folicular es un proceso no hormono dependiente que ocurre desde el período intrauterino, se explica que existe una incesante depleción de la reserva ovárica. Esta disminución del parénquima ovárico, viene de la mano de la disminución en la producción de inhibina A (4, 5, 10) (Figura 1).

Por tanto, en la fase lútea tardía, la retroalimentación negativa, provocada por la inhibina A, sobre la producción hipofisaria de FSH, se ve disminuida. Este cambio en la fisiología del ciclo menstrual conlleva a: 1) un reclutamiento folicular temprano, que conduce a la elevación de los niveles de estradiol al inicio del ciclo y, 2) subsecuentemente habría reducción de la liberación de FSH, por retroalimentación negativa por estrógenos endógenos, con atresia de los folículos de menor diámetro y dominancia precoz, acortando finalmente la fase folicular y el ciclo menstrual. (4, 5, 10)

Estos fenómenos reducen la posibilidad de contar con un mayor número de folículos y una cohorte homogénea aptos para la aspiración de los óvulos, la fecundación in vitro y la formación de embriones de buena calidad (7, 11, 12).

Dentro de los protocolos de estimulación que buscan hacer frente a este envejecimiento ovárico se encuentran: el de microdosis de acetato de leuprolide, análogo agonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), y el de *priming* de estradiol.

Microdosis de acetato de leuprolide.

Scott y Navot (13), en 1994 diseñaron este protocolo. Plantea la administración del análogo agonista de la GnRH en su presentación multidosis, durante la fase

INDUCCIÓN DE OVULACIÓN EN PACIENTES BAJAS RESPONDEDORAS
EN FECUNDACIÓN *IN VITRO*: MICRODOSIS DE ACETATO DE LEUPROLIDE VS *PRIMING* DE ESTRADIOL.

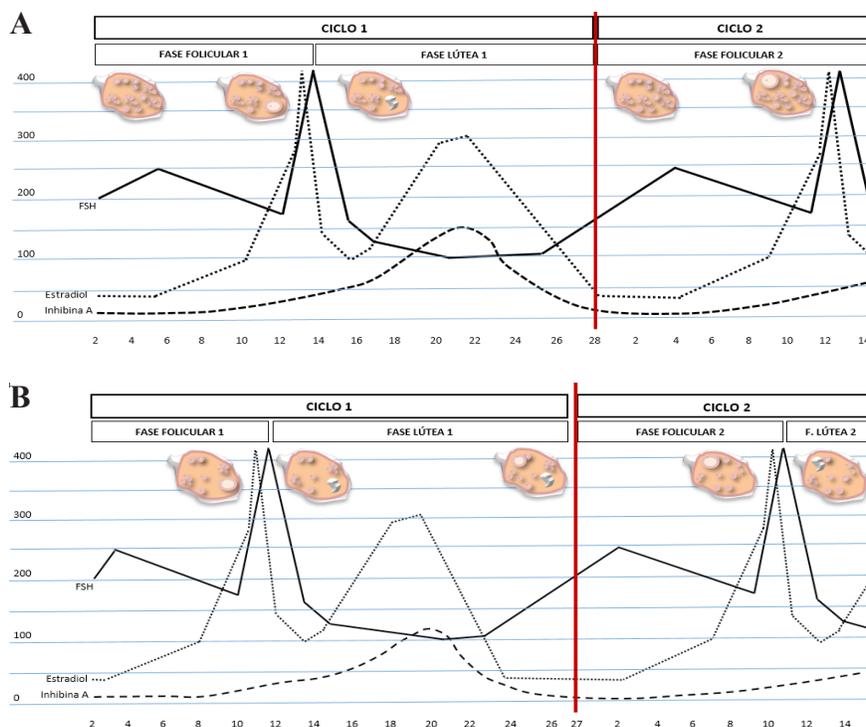


Figura 1. Envejecimiento ovárico. A) Ciclo menstrual sin reserva ovárica disminuida. B) Ciclo menstrual con compromiso de reserva ovárica. Se evidencia acortamiento del ciclo a expensas de disminución de la fase folicular. Reducción de la concentración de inhibina A, con incremento de FSH en fase lútea previa y de estradiol en fase folicular temprana.

folicular; valiéndose del efecto “*flare* o llamarada” causado por el mismo (13, 14).

Según este efecto, el agonista de GnRH con una alta afinidad por su receptor y una vida media más larga (2 a 6 horas) que la GnRH natural, induciría la síntesis y liberación de FSH y hormona luteinizante (LH) almacenada. De este modo, la inducción ovárica estaría potenciada por la secreción endógena de gonadotropinas, disminuyendo el número de ampollas de FSH recombinante a utilizar y conllevando a un mayor número de folículos reclutados, a una mayor concentración de estradiol al momento del disparo ovulatorio y a una menor tasa de cancelación (15-17).

Priming de estradiol

Fanchin y col. (18), introducen este protocolo en el año 2003, basados en los fundamentos desarrollados a continuación: en las pacientes con baja respuesta,

existe una marcada discrepancia en los diámetros foliculares que conlleva a que los folículos de menor dimensión, con menor número de receptores de FSH, no presenten una maduración satisfactoria, al evidenciar la disminución de esta gonadotropina en la fase folicular media.

Este crecimiento folicular asincrónico tiene una explicación ya señalada, y se corresponde con la elevación precoz que ocurre en los niveles de FSH en la fase lútea tardía, a consecuencia de la disminución de los niveles de inhibina A. De este modo, algunos folículos iniciarían su desarrollo en la fase lútea tardía, y la administración de gonadotropinas exógenas intensificaría esta discrepancia, solo potenciando el desarrollo de folículos de mayores dimensiones y llevando a la atresia a folículos con menor número de receptores (16, 19 - 22).

En concordancia con esta línea de ideas, Fanchin y col. (18), plantearon suprimir la secreción luteal

de FSH para prevenir el crecimiento folicular heterogéneo, mediante la administración exógena de estrógeno (16, 20 - 22).

Con esta investigación se pretende comparar el protocolo de microdosis de acetato de leuprolide versus el de *priming* de estradiol para la estimulación en bajas respondedoras, en aras de definir su utilidad.

MÉTODOS

Estudio retrospectivo, conducido en la unidad de fertilidad UNIFERTES, durante el período enero de 2010 a diciembre de 2012, en ciento quince (115) pacientes que cumplían con los criterios de Bologna de baja respondedora: 69 pacientes fueron tratadas con el protocolo de microdosis de acetato de leuprolide y 46 pacientes con *priming* de estradiol.

El protocolo de microdosis se indicó posterior al uso de anticoncepción combinada de 10-14 días. Al tercer a cuarto día de interrupción del anticonceptivo, se inició la administración de 40 mcg de acetato de leuprolide (Lupron®; Abbott, EEUU) cada 12 horas hasta el día del disparo ovulatorio.

En el protocolo de *priming* de estradiol se indicó 2 mg de valerato de estradiol (Progynova®; Bayer, Alemania) en la fase lútea, previa corroboración ecográfica de la ovulación, hasta el día de la menstruación. Se aplicó una dosis diaria de 0,25 mg de ganirelix por tres días consecutivos (Cetrotide®; Merk-Serono, Suiza), desde el día posterior al inicio del *priming*.

La hiperestimulación ovárica controlada, en ambos grupos, fue realizada con pauta fija de gonadotropinas FSHr 450 UI/día (Gonal-F®; Merck-Serono, Bari, Italia) o Puregon® (MSD, Alemania) y hMG 150 UI/día (Menopur®; Ferring, Suiza), asociando esquema flexible con antagonista en el grupo del *priming* de estradiol. El disparo ovulatorio fue efectuado al evidenciar dos o tres folículos con diámetros de 17-18 mm, mediante el uso de 10.000 UI de gonadotropina coriónica humana urinaria (hCGu) purificada (Pregnyl®; Organon MSD, Holanda). Se realizó en ambos grupos aspiración folicular con sistema bilumen a las 35 horas del disparo. La fecundación *in vitro* y el cultivo de embriones se realizó con medios secuenciales (Vitrolife) con transferencia en día 3; soporte de fase lútea con progesterona natural micronizada 600 mg/día (Utrogestan®; Besins Healthcare, Thailandia) y valerato de estradiol 4 mg/día (Progynova®; Bayer, Alemania). Prueba de embarazo cuantitativa a los quince días y verificación ecográfica de embriocardia un mes después.

Protocolo de microdosis de acetato de leuprolide: (16, 23, 24) (Figura 2)

1. Se realiza un bloqueo previo con anticonceptivo oral, de modo de minimizar el riesgo de rescate del cuerpo lúteo.
2. A los tres a cuatro días de suspensión del anticonceptivo, se inicia la administración de la menor dosis de agonista de GnRH capaz de generar el efecto flare (microdosis: 20 - 40 mcg de acetato de leuprolide cada 12 horas, subcutáneo). Este deberá ser mantenido hasta el disparo ovulatorio.

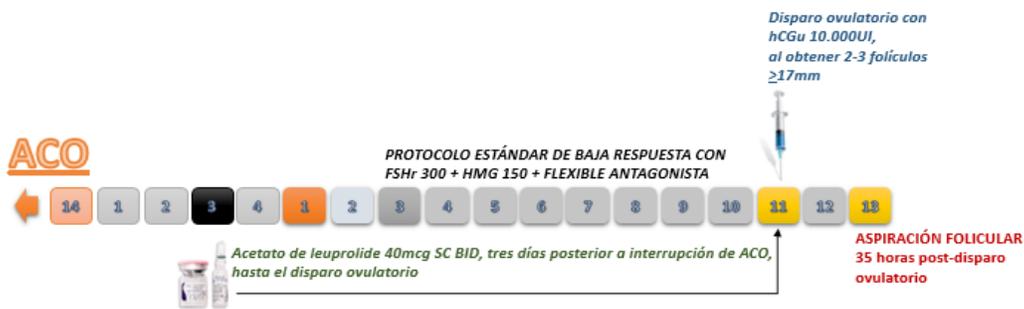


Figura 2. Protocolo con microdosis de acetato de leuprolide.

INDUCCIÓN DE OVULACIÓN EN PACIENTES BAJAS RESPONDEDORAS
EN FECUNDACIÓN *IN VITRO*: MICRODOSIS DE ACETATO DE LEUPROLIDE VS *PRIMING* DE ESTRADIOL.

3. En el segundo o tercer día del ciclo, se inicia la inducción ovárica controlada con FSHr y/o hMG.

Protocolo de *Priming* de estradiol: (18 - 22) (Figura 3)

1. Se inicia en el día 21 del ciclo, previa verificación de signos ecográficos de ovulación.
2. Se administra vía oral: 2 mg de valerato de estradiol diarios hasta la menstruación (o la administración transdérmica de 50 mcg de hemihidrato de estradiol interdiario).
3. El bloqueo del ascenso de FSH durante la fase lútea, puede ser potenciado con la administración de tres dosis diarias de análogo antagonista de la GnRH, desde el día siguiente al inicio del valerato de estradiol.
4. La hiperestimulación ovárica controlada se inicia al segundo o tercer día del ciclo siguiente; acompañada de protocolo con antagonista.

Se compara días de estimulación (DE), tasa de cancelación (TC) previa a la aspiración, número de ovocitos obtenidos (#Ovo), tasa de embarazo clínico por transferencia (TEC) y tasa de aborto (TA). El análisis estadístico es realizado por SPSS 19.0. Todos los datos son descritos mediante frecuencias absolutas, porcentajes, medias y su desviación estándar. Se aplicó el test de T-student para verificar significancia estadística.

RESULTADOS

En cuanto a las características epidemiológicas de los grupos, no se encontraron diferencias significativas

(en cuanto a edad, años de infertilidad, ni valor basal de FSH) (Tabla 1).

Aunque no es mencionada dentro de los criterios de Bologna, se presentan los valores basales de FSH de cada grupo, sin tener diferencias significativas. Resulta de interés que los mismos no daban indicios de la disminución de la reserva folicular de la muestra, por lo que no permitieron vislumbrar el comportamiento de baja respuesta que tendrían (valores de $8,6 \pm 2,9$ mUI/mL en el grupo de microdosis vs $8,3 \pm 2,6$ mUI/mL en el grupo de *priming* de estradiol).

Se evidenció un valor significativamente menor de HAM en el grupo de *priming* ($0,72 \pm 0,09$ vs $0,81 \pm 0,12$ ng/dL en el grupo de microdosis, $p=0,0001$) (Tabla 1), sin que esta situación haya conllevado a un menor #ovo por ciclo en esta categoría ($4,8 \pm 2,8$ ovocitos en el grupo de microdosis vs $5,85 \pm 2,8$ ovocitos en el grupo de *priming*, con $p=0,0513$) (Tabla 2).

En la tabla 2 se observa, además, que se encontró que solo hubo diferencia significativa en los DE. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la TC, #ovo, TEC, TA, entre los dos grupos:

- En cuanto a los DE, estos fueron mayores en el grupo de microdosis que en el de *priming* (10,72 vs 9,21 días respectivamente) ($p=0,0011$). Por tanto, la dosis total de gonadotropinas también se incrementó, resultando en un mayor costo para la paciente y mayor número de inyecciones.
- No hubo diferencias estadísticas en la TC previa a la aspiración entre ambos protocolos (26 % vs



Figura 3. Protocolo con *priming* de estradiol.

37 %) (p=0,2146).

- El #ovo también fue similar en los dos protocolos (4,8 vs 5,8) (p=0,0513).
- Aunque no hubo diferencias significativas entre la TEC y la TA entre ambos protocolos, se observó que

con microdosis hubo una tendencia a tener menor TEC y mayor TA. En consecuencia, no hubo diferencias significativas en la tasa de embarazos progresivos por transferencia, ni en el porcentaje de pacientes sin éxito por ciclo iniciado (Tabla 3).

Tabla 1
Características epidemiológicas de los grupos de microdosis de acetato de leuprolide y *priming* de estradiol.

	Microdosis de acetato de leuprolide (n= 69)	<i>Priming</i> de estradiol (n=46)	p
Edad (años)	38,4 ± 3,4	38,2 ± 3,2	0,7524
Años de infertilidad	2,6 ± 1,7	3,2 ± 1,6	0,0603
FSH basal (mUI/mL)	8,6 ± 2,9	8,3 ± 2,6	0,5725
HAM (ng/dL)	0,81 ± 0,12	0,72 ± 0,09	0,0001

Tabla 2
Resultados de los ciclos de fecundación *in vitro* según los grupos de microdosis de acetato de leuprolide y *priming* de estradiol.

	Microdosis de acetato de leuprolide (n= 69)	<i>Priming</i> de estradiol (n=46)	p
Días de estimulación	10,72 + 2,8	9,21 + 1,5	0,0011
Tasa de cancelación (%)	26 (18/69)	37 (17/46)	0,2146
N° de ovocitos obtenidos (X ± DE)	4,8 ± 2,8	5,85 ± 2,8	0,0513
Tasa de embarazo clínico por transferencia (%)	23,2 (12/51)	31,03 (9/29)	0,6184
Tasa de aborto (%)	33,33 (4/12)	11,11 (1/9)	0,6169

Tabla 3
Resultados finales de los ciclos de fecundación *in vitro* según los grupos de microdosis de acetato de leuprolide y *priming* de estradiol

	Microdosis de acetato de leuprolide (n= 69)	<i>Priming</i> de estradiol (n=46)
Embarazos clínicos progresivos por transferencia	8 (11,59 %)	8 (17,39 %)
Pacientes sin éxito por ciclo iniciado (*)	61 (88,41 %)	38 (82,61 %)

p=0,4180

(*) Incluye los casos cancelados previo o posterior a la aspiración, aquellos donde no se logró embarazo y aquellos que culminaron en aborto.

DISCUSIÓN

El número de DE fue significativamente menor con el protocolo de *priming*, pero estos resultados no concuerdan con los encontrados por otros autores. Algunos grupos no encontraron diferencias significativas, mientras que otros reportaron lo contrario a lo encontrado en el presente trabajo. En las investigaciones de Weitzman y col. (25) y Rodríguez-Purata y col. (26), los DE resultaron significativamente mayores en el grupo de *priming* de estradiol y la categoría de microdosis fue la que requirió menos días de tratamiento, a diferencia de los resultados encontrados en la presente investigación. Una explicación factible para esta divergencia, versa en el empleo de la mitad de dosis de estrógenos para el protocolo de *priming* de estradiol en el presente trabajo, con respecto a las empleadas por los otros autores. De tal modo, la supresión del eje hipofisario-gonadal pudo ser menor. Mientras que en el grupo de *priming* de los otros trabajos, la mayor dosis de estradiol (4 mg) que la usada en este trabajo (2 mg de estradiol), causó una mayor supresión, secundaria al bloqueo generado durante la fase lútea por la aplicación de estrógenos y análogos antagonistas (25).

La media de la edad de las participantes de este trabajo es semejante a la del trabajo de Weitzman y col. (25); siendo menor en los grupos de Shastri y col. (27) y Ozmen y col (28) y mayor en la publicación de Rodríguez-Purata y col. (26).

En ninguna de las investigaciones, los valores de FSH basales se asociaron con una disminución de la reserva ovárica. Con respecto a este punto, ya en el trabajo de Grzegorzczuk-Martin y col. (29) se planteó que un valor reducido de HAM era predictor de baja respuesta, independientemente del nivel de FSH. De igual manera, Oehninger y col. (30) señalaron que como predictor de baja respuesta, la HAM gozaba de mayor sensibilidad que el valor planteado de FSH. Por tanto, no resulta paradójico que la FSH no sea considerada dentro de los parámetros señalados por los criterios de Bologna.

Solo el trabajo de Ozmen y col. (28) reporta el valor de HAM de sus participantes, sin diferencias significativas entre los dos grupos. En cambio, los resultados de esta serie, mostraron que el grupo de pacientes tratadas con *priming* tenían una HAM significativamente menor que las pacientes del otro grupo y menor de 0,8, lo que indica que tenían un mal pronóstico (31, 32). A pesar de esto, el grupo de *priming* fue el que respondió en menor tiempo a la estimulación ovárica.

Por tanto, sumando los resultados obtenidos en las investigaciones expresadas (25-28) y en el presente trabajo, se estaría recolectando una experiencia de 1975 ciclos de microdosis y de 892 ciclos de *priming* de estradiol, que demostrarían que no existen diferencias en los resultados definitivos (#Ovo, TEC y TA) que favorezca el empleo de algunos de los protocolos discutidos. (Tabla 4)

Tabla 4. Comparación de estudios sobre microdosis de acetato de leuprolide versus *priming* de estradiol en pacientes bajas respondedoras

Trabajo referencia	Weitzman et al. (25)			Shastri et al. (27)			Ozmen et al. (28)		
	Priming	Microdosis p		Priming	Microdosis p		Priming	Microdosis p	
Nº de ciclos	45	76		117	69		43	104	
Descripción del protocolo	0,1mg de 17β estradiol transdérmico + ganirelix tres dosis.	ACO 21 d. Leuprolide 40mcg SC BID.		0,1 mg de 17β estradiol transdérmico + ganirelix tres dosis.	ACO 21 d. Leuprolide 40mcg SC BID.		No reportado	No reportado	
Descripción de IOC	150 – 450 UI FSHr + 75 – 300 UI de hMG.			450 – 600 UI de FSHr			No reportado	No reportado	
Edad (años)	37,8 + 3,7	38,6 + 3,5	0,2366	32 + 2,4	32 + 2,6	1,0000	34,5 + 5,7	36,1 + 5,8	0,1284
FSH basal (mUI/mL)	9,89 + 3,6	9,48 + 3,7	0,4100	2,7 + 1,8	3,7 + 3,2	0,0070	10,3 + 3,1	10,1 + 4,4	0,7866
HAM (ng/dL)	No reportada	No reportada	-----	No reportada	No reportada		1,5 + 1,0	1,6 + 1,1	0,6077
Días de estimulación	10,7 + 1,7	9,6 + 1,5	0,0003	12,6 + 2,1	12 + 2,9	0,1050	11,7 + 2,4	11 + 2,6	0,1312
Tasas de cancelación (%)	28,9	30,3	0,8730	10,3	18,8	0,1201	26,9	25,7	0,8372
Nº oocitos obtenidos	9,1 + 4,1	8,9 + 4,3	0,8018	8,2 + 4,6	8,7 + 5,5	0,5067	4,2 + 2,6	4,5 + 3,1	0,5775
Tasa de embarazo (%)	43,3	45,1	1,0000	30,5	21,1	0,1587	25,6	19,2	0,4398
Taza de aborto (%)	13,3	20,0	0,5519	No reportada	No reportada	-----	8,6	16,2	1,0000

Tabla 4. Comparación de estudios sobre microdosis de acetato de leuprolide versus priming de estradiol en pacientes bajas respondedoras (continuación).

Trabajo referencia	Rodríguez-Purata et al. (26)			Zapata et al.		
Protocolo	Priming	Microdosis	p	Priming	Microdosis	p
N° de ciclos	641	1657		46	69	
Descripción del protocolo	No reportado	No reportado		2 mg de valerato de estradiol + ganirelix tres dosis.	ACO 10-14 d. Leuprolide 40 mcg SC BID.	
Descripción de IOC	No reportado	No reportado		400 UI de FSHr + 150 UI de hMG		
Edad (años)	40,4 + 3,5	39,5 + 3,5	0,0001	38,2 + 3,2	38,4 + 3,4	0,7524
FSH basal (mUI/mL)	No reportada	No reportada	-----	8,3 + 2,6	8,6 + 2,9	0,5725
HAM (ng/dL)	No reportada	No reportada	-----	0,72 + 0,09	0,81 + 0,12	0,0001
Días de estimulación	10,2 + 1,7	9,8 + 1,8	0,0001	9,21 + 1,5	10,72 + 2,8	0,0011
Tasas de cancelación (%)	29,9	28,7	0,6598	37	26	0,2146
N° oocitos obtenidos	7,2 + 4,3	7,1 + 3,9	0,5924	5,85 + 2,8	4,8 + 2,8	0,0513
Tasa de embarazo (%)	28,1	28,6	0,9339	31,03	23,2	0,6184
Taza de aborto (%)	12,3	12,6	0,1441	11,11	33,33	0,6169

Se puede concluir que los protocolos con microdosis y *priming* de estradiol son comparables en tasas de embarazo. Pese al beneficio observado con estos esquemas, es importante siempre tener presente que la tasa de éxito en TRA en pacientes con baja respuesta es en general pobre; esto en consecuencia a que la calidad ovocitaria es el mayor determinante en la disminución de las tasas de embarazo en este grupo. Por tanto, esta situación no puede modificarse con los protocolos de estimulación ofertados. Sin embargo, el mayor pool de ovocitos aspirados debe ser un objetivo del clínico en fertilidad en pacientes con baja respuesta. (32)

REFERENCIAS

- Gorgy A, Taranissi M. Defining and predicting the poor responder! *Fertil Steril.* 2001; 75 (1): 226-227.
- Kyrou D, Kolibianakis EM, Venetis CA, Papanikolaou EG, Bontis J, Tarlatzis BC. How to improve the probability of pregnancy in poor responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2009; 91 (3): 749-766.
- American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and Practice Committee. Female age-related fertility decline. Committee Opinion 589. 2014; 101 (3): 633-634.
- Li Q, Geng XD, Zheng W, Tang J, Xu B, Shi QH. Current understanding of ovarian aging. *Sci China Life Sci.* 2012; 55 (8): 659-669.
- Crawford NM y Steiner AZ. Age-related infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2015; 42 (1): 15 - 25.
- Nelson SM, Telfer EE y Anderson RA. The ageing ovary and uterus: new biological insights. *Hum Reprod Update.* 2013; 19 (1): 67-83.
- 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 (7): 1616 - 1624.
- Oudendijk JF, Yardel F, Eijkemans MJ, Broekmans FJ, Broer SL. The poor responder in IVF: is the prognosis always poor? A systematic review. *Hum Reprod.* 2012; 18 (1): 1 - 11.
- Díaz H, López J. Inducción de ovulación en bajas respondedoras. En: Urbina MT, Lerner J, editores. *Fertilidad y Reproducción Asistida.* Caracas: Editorial Médica Panamericana; 2008. p 351-361.
- Fritz M, Speroff L, editores. *Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad.* 8° edición. Filadelfia: Editorial Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
- Hanoch J, Lavy Y, Holzer H, Hurwitz A, Simon A, Revel A, Laufer N. Young low responders protected from untoward effects of reduced ovarian response. *Fertil Steril.* 1998; 69 (6): 1001 - 1004.
- Veleva Z, Järvelä IY, Nuojua-Huttunen S, Martikainen H, Tapanainen JS. An initial low response predicts poor outcome in in vitro fertilization/intracytoplasmic

INDUCCIÓN DE OVULACIÓN EN PACIENTES BAJAS RESPONDEDORAS
EN FECUNDACIÓN *IN VITRO*: MICRODOSIS DE ACETATO DE LEUPROLIDE VS *PRIMING* DE ESTRADIOL.

- sperm injection despite improved ovarian response in consecutive cycles. *Fertil Steril*. 2005; 83 (5): 1384 - 1390.
13. Scott RT, Navot D. Enhancement of ovarian responsiveness with microdoses of gonadotropin-releasing hormone agonist during ovulation induction for in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1994; 61 (5): 880 - 885.
 14. Schoolcraft W, Schlenker T, Gee M, Stevens J, Wagley L. Improved controlled ovarian hyperstimulation in poor responder in vitro fertilization patients with a microdose follicle-stimulating hormone flare, growth hormone protocol. *Fertil Steril*. 1997; 67 (1): 93 - 97.
 15. Santimone M. Uso de análogos de GnRH en infertilidad. En: Cortiñas P, Karamé A, Levy A, Pizzi R, editores. Análogos de GnRH en patología ginecológica benigna. I Consenso Nacional. Caracas: Imprenta Negrín Central; 2008. p 99-104.
 16. Schoolcraft W, Surrey E. Ovarian hyperstimulation for poor responders. En: Aboulghar M y Rizk B, editor. Ovarian stimulation. New York: Cambridge University Press, 2011. p 77-86.
 17. Datta AK, Vitthala S, Tozer A, Zosmer A, Sabatini L, Davis C, Al-Shawaf T. Controlled ovarian hyperstimulation for low responders in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a low-dose flare protocol. *Fertil Steril*. 2011; 95 (5): 1809-1812.
 18. Fanchin R, Salomon L, Castelo-Branco A, Olivennes F, Frydman N, Frydman R. Luteal estradiol pre-treatment coordinates follicular growth during controlled ovarian hyperstimulation with GnRH antagonist. *Hum Reprod*. 2003; 18(12): 2698-2703.
 19. Reynolds K, Omurtag K, Jimenez P, Rhee JS, Tuuli MG, Jungheim E. Cycle cancellation and pregnancy after luteal estradiol priming in women defined as poor responders: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2013; 28 (11): 2981 - 2989.
 20. Chang EM, Han JE, Won HJ, Kim YS, Yoon TK, Lee WS. Effect of estrogen priming through luteal phase and stimulation phase in poor responders in in-vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet*. 2012; 29 (3): 225 - 230.
 21. Hill M, McWilliams GD, Miller KA, Scott R, Frattarelli J. A luteal estradiol protocol for anticipated poor-responder patients may improve delivery rates. *Fertil Steril*. 2009; 91 (3): 739 - 743.
 22. Frattarelli J, Hill M, McWilliams G, Miller K, Bergh P, Scott R. A luteal estradiol protocol for expected poor-responders improves embryo number and quality. *Fertil Steril*. 2008; 89 (5): 1118-1122.
 23. Surrey E, Bower J, Hill D, Ramsey J, Surrey M. Clinical and endocrine effects of a microdose GnRH agonist flare regimen administered to poor responders who are undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1998; 69 (3): 419 - 424.
 24. Tognotti E, Cavagna M, Busso NE. Estimulación ovárica en las pacientes con una respuesta baja. En: Busso NE y Pellicer A, editores. Inducción de la ovulación. 2ª edición. Barcelona: Elsevier; 2014. p 189 - 197.
 25. Weitzman V, Engmann L, DiLuigi A, Maier D, Nulsen J, Benadiva C. Comparison of luteal estradiol patch and gonadotropin-releasing hormone antagonist suppression protocol before gonadotropin stimulation versus microdose gonadotropin-releasing hormone agonist protocol for patients with a history of poor in vitro fertilization outcomes. *Fertil Steril*. 2009; 92 (1): 226 - 230.
 26. Rodriguez-Purata J, Luna M, Lee JA, Cervantes E, Grunfeld L, Mukherjee T, et al. Optimal treatment strategy for the patient with diminished ovarian reserve: estrogen priming protocol vs microflare. *Fertil Steril*. 2015; 104 (3): e329- e330.
 27. Shastri S, Barbieri E, Kligman I, Schoyer K, Davis O, Rosenwaks Z. Stimulation of the young poor responder: comparison of luteal estradiol/gonadotropin-releasing hormone antagonist priming protocol versus oral contraceptive microdose leuprolide. *Fertil Steril* 2011; 95 (2): 592 - 595.
 28. Ozmen D, PabuÇcu EG, Sonmezer M, Atabekoglu C, Berker B, PabuÇcu R. Estrogen priming GnRH antagonist regimen is an efficient protocol in poor responders. *Fertil Steril*. 2013; 100 (3 Suppl): S519.
 29. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22521986> Grzegorzczuk-Martin V, Khrouf M, Bringer-Deutsch S, Mayenga JM, Kulski O, Cohen-Bacrie P, et al. Low circulating anti-Müllerian hormone and normal follicle stimulating hormone levels: which prognosis in an IVF program? *Gynecol Obstet Fertil*. 2012; 40 (7 - 8): 411 - 418.
 30. Oehninger S, Nelson SM, Verweij P y Stegmann BJ. Predictive factors for ovarian response in a corifollitropin alfa/GnRH antagonist protocol for controlled ovarian stimulation in IVF/ICSI cycles. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015; 13: 117 - 123.
 31. La Marca A, Giulini S, Tirelli SA, Bertucci E, Marsella T, Xella S, Volpo A. Anti-Müllerian hormone measurement on any day of menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology. *Hum Reprod* 2007; 22 (3): 766-771.
 32. Dokuzeylül N, Karlikaya G, Kahraman S. Which is your favourite protocol in women > 43 years old? Microdose flare? Antagonist? Or no way out! *Ferti Steril*; 2008: 90 (Suppl): S238.