

EDITORIAL**¿PODEMOS PREDECIR UNA RESPUESTA NORMAL A LA ESTIMULACIÓN OVÁRICA? UN RETO A NUESTRO ALCANCE**

La evolución que en las dos últimas décadas ha experimentado la fecundación in Vitro ha resultado sorprendente incluso para el juicio de los más optimistas. Los extraordinarios avances logrados en la eficacia de los tratamientos han tenido como consecuencia que los porcentajes de ovocitos fecundados, embriones divididos, implantados y gestaciones clínicas se haya multiplicado hasta por tres.

La superación de las sucesivas barreras técnicas y de eficacia viene obligando desde hace años a reformular la definición del éxito de estos tratamientos, incluyendo en la misma la dimensión de seguridad, aceptabilidad y búsqueda de la mejora en la vivencia que la paciente tiene durante el proceso.

No hay consenso sobre el número ideal de ovocitos a obtener, aunque es habitual realizar una definición por exclusión: una candidata a respuesta normal es aquella en la que no concurren factores predisponentes para una respuesta anómala por exceso o por defecto.

En un contexto en el que cada vez precisamos menos ovocitos y embriones para conseguir el éxito terapéutico final emerge una cuestión clásica con renovada actualidad. ¿Cómo podemos saber si una paciente va a responder “adecuadamente” a una estimulación convencional? Esta pregunta es especialmente pertinente ante un primer ciclo, donde no hay experiencia previa con la que comparar.

Con carácter previo a cualquier prueba complementaria, los datos obtenidos en la anamnesis cuidadosa y la exploración deben identificar factores de riesgo de respuesta anómala: presencia de ovarios poliquísticos, cirugía ovárica previa, alteraciones ponderales, endometriosis, tabaquismo, etc.

Se han descrito una gran cantidad de factores predictivos de respuesta ovárica a la estimulación, habitualmente buscando la detección de la paciente con riesgo de baja respuesta. Desafortunadamente, no tienen la misma eficacia y algunos de los que estiman un compromiso de la reserva ovárica no son igualmente eficaces en la predicción de la respuesta ovárica, ofreciendo ventajas e inconvenientes todos ellos. Ni siquiera su combinación es siempre útil, por lo que en este editorial intentaremos revisar los más relevantes y cómo podríamos definir el perfil de la normrespondedora basándonos en los marcadores más importantes desde el punto de vista clínico.

La edad de la mujer es sin duda el parámetro más determinante de la posibilidad de embarazo, tanto en la población general como en pacientes de fecundación in Vitro. Recientemente, en una revisión sistemática y meta-análisis (van Loendersloot y col., 2010) se indica que mujeres con ≥ 35 años tienen una menor posibilidad de embarazo tras FIV en comparación con mujeres más jóvenes. Al mismo tiempo, la baja respuesta a la estimulación es más frecuente en mujeres con una edad ≥ 35 años cuando los ovarios empiezan a ser menos sensibles a las gonadotropinas (Weissman y col., 2008). Por otro lado, la posibilidad de hiperrespuesta se incrementa a menor edad de la mujer. (Luke B et al. 2010).

El recuento de folículos antrales es la variable más aceptada en los últimos años por sus muchas ventajas (sencillo, barato, accesible, reproducible y consistente ciclo a ciclo). Cualquier especialista en reproducción puede realizar un recuento folicular que predice con sensibilidad y especificidad elevadas la respuesta a la estimulación ovárica. Las imágenes tridimensionales no han mejorado la sensibilidad de la ecografía en 2D convencional para el recuento de antrales (Scheffer Ultrasound Ob Byn 2002). Aunque no hay consenso en

los límites del recuento folicular normal, los más aceptados son un inferior de 6-7 y un superior de 18-20 (Devroey y col, 2009; ASRM 2008)

Otros marcadores ecográficos como el volumen ovárico no mejoran la capacidad predictiva de una respuesta insuficiente a la estimulación (Hendriks y col, 2007).

La determinación de la FSH basal (fase folicular precoz) ha sido, hasta el momento, el marcador hormonal más utilizado para estudio de la reserva ovárica. Estudios clásicos ponían de manifiesto la utilidad de esta hormona para prever la respuesta ovárica a la estimulación con gonadotropinas (Muasher y col., 1988). Un metanálisis publicado por Bancsi y col. (2003) puso de manifiesto que la determinación basal de FSH puede prever la pobre respuesta en FIV, mientras que su utilidad en la predicción del embarazo es baja. Ahora bien, más recientemente algunos autores indican que la probabilidad de gestación se incrementa cuando los valores de FSH no superan los 10 UI (Ottosen y col., 2007; Sabatini y col., 2008). Como inconvenientes, la determinación de FSH basal requiere ser realizada en unos días determinados del ciclo, tiene variabilidad intercíclica y puede estar alterada por la administración reciente de fármacos como contraceptivos hormonales y otros.

La determinación basal de estradiol sérico tiene en nuestra experiencia un valor discriminatorio en la identificación de pacientes con baja respuesta cuando se acompañan de valores normales de FSH. Por todo ello, probablemente la utilidad de la determinación de los niveles de estradiol en el estudio de la reserva ovárica se limite a detectar aquellas pacientes con niveles de FSH basal “aparentemente” normales al estar inhibida su secreción por la presencia de niveles elevados de estradiol.

La utilidad de la AMH en la estimación de la reserva ovárica viene siendo evaluada desde hace años, y su capacidad para la predicción de la respuesta a la estimulación del desarrollo folicular múltiple ha sido confirmada por estudios prospectivos aparecidos recientemente (La Marca y col, 2010).

La concentración sérica de AMH no experimenta variaciones sustanciales a lo largo del ciclo ovárico (La Marca y col, 2006; Streuli y col, 2008) ni intercíclicas (Fanchin y col, 2005; Streuli y col, 2008), lo que representa una clara ventaja para su utilización como estimador de respuesta a la estimulación. Tiene además la ventaja de tener una alta capacidad de discriminación. La mayor parte de los estudios prospectivos que han comparado la AMH con otros predictores clásicos de respuesta concluyen que el nivel de AMH supera la capacidad de la edad, la FSH y el estradiol basales en la estimación cuantitativa de la respuesta a la estimulación (La Marca y col, 2010). Puede afirmarse que la eficacia predictiva entre el recuento de folículos antrales y la concentración de AMH son comparables (Broer y col, 2010). Asumiendo que los estudios son heterogéneos, los puntos de corte más aceptados para pronosticar baja respuesta son en torno a 0,9-1,3 ng/ ml y para respuesta alta de 3,36 ng/ ml.

Los últimos datos indican que los test dinámicos no añaden valor predictivo positivo ni negativo a las pruebas descritas.

El resultado de ciclos previos de estimulación ovárica constituye un dato del máximo valor para establecer el pronóstico de los tratamientos subsiguientes y, eventualmente, la estrategia para abordar los mismos. La cancelación previa por baja respuesta eleva el riesgo de cancelación en ciclos subsiguientes, así como un antecedente de un ciclo que ha cursado con hiperrespuesta a la estimulación o que ha derivado en un síndrome de hiperestimulación ovárica se considera un factor de riesgo claro para la nueva aparición de este efecto adverso (Humaidan y col, 2010).

En conclusión, disponemos de herramientas suficientemente robustas que, interpretadas en conjunto, permiten predecir fiablemente la respuesta normal a la estimulación ovárica en un alto porcentaje de pacientes. En este grupo, en el que vamos a obtener buenos resultados en términos de efectividad y seguridad, resulta necesario mejorar el tratamiento con valores añadidos como aceptabilidad y comodidad, que permitan un mayor cumplimiento y satisfacción de la paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- Van Loendersloot, van Wely M, Limpens J et al. Predictive factors in In Vitro Fertilization (IVF): a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010; 16: 577-89.
- Weissman A and Howles CM: treatment strategies in assisted reproduction for the low responder patient. In *Textbook of Assisted Reproductive Techniques* 3rd edition. Edited by: Gardener E, Weissman A, Howles CM, Shoham Z. Informa Healthcare; 2008.
- Luke B, Brown M, Morbeck D, Hudson S et al Factors associated with hyperstimulation syndrome (OHSS) and its effect on assisted reproductive technology (ART) treatment and outcome. *Fertil Steril* 2010; 94: 1399-404.
- Scheffer G, Broekmans F, Bancsi L, Habbema J, Looman, Te Velde R. Quantitative transvaginal two-and three-dimensional sonography of the ovarios: reproducibility of astral follicle counts. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 270-75.
- Devroey P, Aboulghar M, Garcia-Velasco J, Griesinger G, Humaidan P, Kolibianakis E, Ledger W, Tomás C, Fauser BC. Improving the patient's experience of IVF/ICSI: a proposal for an ovarian stimulation protocol with GnRH antagonist co-treatment. *Hum Reprod*. 2009; 24:3063-72.
- Hendriks D, Kwee J, Mol B, Te Velde E, Broekmans F. Ultrasonography as a tool for the prediction of outcome in IVF patients: a comparative meta-analysis of ovarian volume and astral follicle count. *Fertil Steril* 2007; 87: 764-75.
- Muasher SJ, Oehninger S, Simonetti S et al. The value of basal and/or stimulated serum gonadotropin levels in prediction of stimulation response and in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1988; 50: 298-307.
- Bancsi LF, Broekmans FJ, Mol BW et al. Performance of basal follicle-stimulating hormone in the prediction of poor ovarian response and failure to become pregnant after in vitro fertilization: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2003; 79: 1091-100.
- Ottosen LD, Kesmodel U, Hindkjaer J et al. Pregnancy prediction models and SET criteria for IVF patients-do we need more information? *J Assist Reprod Genet* 2007; 24: 29-36.
- Sabatini L, Zosmer A, Hennessy EM et al. Relevance of basal serum FSH to IVF outcome varies with patient age. *Reprod Biomed Online* 2008; 17: 10-9.
- La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Arsenio AC, Stabile G, Volpe A. Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update*. 2010;16:113-30
- La Marca A, Stabile G, Arsenio AC, Volpe A. Serum anti-Mullerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod*. 2006; 21: 3103-7
- Streuli I, Fraise T, Pillet C, Ibecheole V, Bischof P, de Ziegler D. Serum antimüllerian hormone levels remain stable throughout the menstrual cycle and after oral or vaginal administration of synthetic sex steroids. *Fertil Steril*. 2008; 90: 395-400
- Fanchin R, Taieb J, Lozano DH, Ducot B, Frydman R, Bouyer J. High reproducibility of serum anti-Mullerian hormone measurements suggests a multi-staged follicular secretion and strengthens its role in the assessment of ovarian follicular status. *Hum Reprod*. 2005; 20: 923-7
- Broer SL, Dólleman M, Opmeer BC, Fauser BC, Mol BW, Broekmans FJ. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2010. [Epub ahead of print - 2010 Jul 28 doi:10.1093/humupd/dmq034]
- Peñarrubia J, Fábregues F, Manau D, Creus M, Carmona F, Casamitjana R, Vanrell JA, Balasch J. Previous cycle cancellation due to poor follicular development as a predictor of ovarian response in cycles stimulated with gonadotrophin-releasing hormone agonist-gonadotrophin treatment. *Hum Reprod* 2005;20: 622-8
- Humaidan O, Quartarolo J and Papanikolaou G. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. *Fertil Steril* 2010; 94: 389-400.

***Buenaventura Coroleu**

Instituto Universitario Dexeus.

Servicio de Medicina de la Reproducción

Departamento de Obstetricia, Ginecología y Reproducción

Institut Universitari Dexeus. Barcelona.

Juan A García-Velasco
IVI-Madrid, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid

Federico Pérez-Milán
Unidad de Reproducción Humana. Departamento de Obstetricia y Ginecología
Hospital General Universitario Gregorio Marañón (H. Materno-Infantil). Madrid.
Universidad Complutense de Madrid

Gorka Barrenetxea
Servicio de Obstetricia, Ginecología y Reproducción Asistida. Quirón Bilbao
Profesor Titular de Ginecología y Obstetricia UPV/EHU

Manuel Fernández-Sánchez
IVI-Sevilla.

Joaquín Llácer
Instituto Bernabeu, Elche.

José Antonio Ruiz-Balda
Hospital Universitario 12 de octubre, Madrid.

Victoria Verdú
GineFIV, Madrid.