

Doble estimulación en el mismo ciclo ovárico (DuoStim) para aumentar la recuperación ovocitaria en pacientes bajas respondedoras: revisión sistemática de la evidencia científica actual

Double stimulation in the same ovarian cycle (DuoStim) to increase oocyte retrieval in poor-responder patients: systematic review of current scientific findings

Fernández Gracia, I¹; Gil García, L²; Calvo Urrutia, M³; Cristóbal García, I³

¹Hospital de Barbastro, Servicio Aragonés de Salud (Barbastro, Huesca, España).

²Hospital Nuestra Señora del Prado (Talavera de la Reina, Toledo, España).

³Hospital Clínico San Carlos (Madrid, España).

RESUMEN

Objetivo: Esta revisión tiene como objetivo investigar la eficacia de la doble estimulación en el mismo ciclo ovárico (DuoStim), en términos de recuperación ovocitaria, tasa de cancelaciones, duración de los ciclos, tasa de abortos y tasa de gestaciones clínicas y evolutivas, en pacientes bajas respondedoras según los criterios de Bolonia, comparándola con la estimulación convencional en fase folicular.

Métodos: Se lleva a cabo una búsqueda sistemática de la literatura de los últimos 10 años (2010-2020) en la base de datos PubMed. Se incluyen tanto ensayos clínicos randomizados como cohortes prospectivas y retrospectivas, metaanálisis y revisiones sistemáticas, de pacientes normo e hipo respondedoras estimuladas durante la fase folicular y la fase lútea del mismo ciclo ovárico (DuoStim). Se lleva a cabo un análisis detallado de toda la evidencia científica disponible sobre el tema a fecha de abril de 2020 y se metaanalizan los estudios observacionales disponibles a este respecto que cumplen los criterios de inclusión y exclusión que se definen, realizando una primera comparación estadística de las variables resultado entre estimulación en fase folicular versus lútea en pacientes con baja respuesta sometidas a DuoStim y una segunda comparación estadística entre los resultados obtenidos tras DuoStim versus Estimulación Convencional. Para el análisis de variables dicotómicas se emplean Odds ratio, mientras que para el análisis de variables continuas se emplea la Diferencia de Medias, ambas con intervalos al 95% de confianza. El modelo de efectos aleatorios se emplea para combinar los resultados acorde a su heterogeneidad, aplicando el test estadístico I^2 para evaluarla. En el metaanálisis se han incluido un total de 6 estudios observacionales, siendo 3 de ellos prospectivos randomizados y 3 retrospectivos. En la primera comparación se incluyen un total de 549 ciclos en fase folicular y 455 en fase lútea. En la segunda comparación se consideran 237 pacientes sometidas a ciclo de estimulación doble frente a 408 pacientes con estimulación convencional.

Resultados: El metaanálisis llevado a cabo indica que dentro de un protocolo DuoStim en mujeres con baja respuesta ovárica, la recuperación ovocitaria es mayor tras la fase lútea que tras la folicular. En cambio, no se hallan diferencias estadísticamente significativas en el resto de parámetros evaluados: duración de la estimulación, tasa de cancelaciones,

Correspondencia: Laura Gil García
loragege@gmail.com

SOLICITUD REIMPRESIÓN: Email: fertilidad@editorialmedica.com

ovocitos MII recuperados, tasa de fecundación, tasa de gestación clínica y gestación clínica en curso y tasa de pérdida temprana de la gestación. Respecto al DuoStim versus Estimulación Convencional, existe evidencia científica que refiere mayor recuperación de ovocitos MII tras DuoStim. El metaanálisis realizado no halla diferencias estadísticamente significativas en la tasa de gestación clínica entre ambos protocolos.

Conclusión: La estimulación en fase lútea (LPS) aumenta la recuperación ovocitaria con respecto a la estimulación convencional en fase folicular (FPS) en pacientes bajas respondedoras, sin diferencias significativas en los días de estimulación ni en las tasas de cancelación de ciclo con respecto a la FPS. Tampoco se objetivan diferencias en el número de ovocitos maduros recuperados ni en las tasas de gestación clínica entre LPS y FPS, ni entre DuoStim y Estimulación Convencional. Con ello, se necesita más evidencia científica a fin de evaluar la relación coste-beneficio del DuoStim en la mejora de los resultados reproductivos en pacientes bajas respondedoras, así como la generalización de la LPS como una herramienta más en los protocolos de estimulación ovárica en pacientes de mal pronóstico. En cualquier caso, se debe considerar que el nivel de evidencia de este metaanálisis es bajo o muy bajo.

(Rev. Iberoam. Fert Rep Hum, 2020; 38; © Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana)

Palabras clave: *Estimulación en fase lútea, estimulación en fase folicular, doble estimulación, DuoStim, Pacientes bajas respondedoras.*

SUMMARY

Objective: This review aims to investigate the efficacy of double stimulation in the same ovarian cycle (DuoStim), in terms of oocyte retrieval, cancellation rate, cycle length, miscarriage rate, and clinical and evolutionary pregnancy rate, in poor responders according to the Bologna criteria, comparing it with conventional stimulation in the follicular phase.

Methods: A systematic search of the literature of the last 10 years (2010-2020) was carried out in the PubMed database. Both randomized clinical trials and prospective and retrospective cohorts, meta-analyses and systematic reviews of normal and hyporesponsive patients stimulated during the follicular phase and the luteal phase of the same ovarian cycle (DuoStim) are included. A detailed analysis of all the scientific evidence available on the subject as of April 2020 is carried out and the observational studies available in this regard that meet the inclusion and exclusion criteria that are defined are meta-analyzed, performing a first statistical comparison of the outcome variables between follicular versus luteal phase stimulation in patients with low response undergoing DuoStim and a second statistical comparison between the results obtained after DuoStim versus Conventional Stimulation. For the analysis of dichotomous variables, Odds ratio is used, while for the analysis of continuous variables the Difference of Means is used, both with 95% confidence intervals. The random effects model is used to combine the results according to their heterogeneity, applying the I² statistical test to evaluate it. A total of 6 observational studies were included in the meta-analysis, 3 of them being randomized prospective and 3 retrospective. The first comparison includes a total of 549 cycles in the follicular phase and 455 in the luteal phase. In the second comparison, 237 patients undergoing a double stimulation cycle were considered compared to 408 patients with conventional stimulation.

Results: The meta-analysis carried out indicates that within a DuoStim protocol in women with poor ovarian response, oocyte recovery is greater after the luteal phase than after the follicular phase. On the other hand, no statistically significant differences were found in the rest of the parameters evaluated: duration of stimulation, cancellation rate, MII oocytes recovered, fertilization rate, clinical and ongoing clinical pregnancy rate, and early pregnancy loss rate. Regarding DuoStim versus Conventional Stimulation, there is scientific evidence that refers to greater recovery of MII oocytes after DuoStim. The meta-analysis carried out did not find statistically significant differences in the clinical pregnancy rate between the two protocols.

Conclusion: Luteal phase stimulation (LPS) increases oocyte retrieval compared to conventional follicular phase stimulation (FPS) in low responders, without significant differences in stimulation days or cycle cancellation rates with respect to FPS. There were also no differences in the number of mature oocytes retrieved or in clinical pregnancy rates between LPS and FPS, or between DuoStim and Conventional Stimulation. With this, more scientific evidence is needed in order to evaluate the cost-benefit ratio of DuoStim in improving reproductive results in poor responders, as well as the generalization of LPS as one more tool in ovarian stimulation protocols in patients a poor prognosis. In any case, it should be considered that the level of evidence of this meta-analysis is low or very low.

(Rev. Iberoam. Fert Rep Hum, 2020; 38; © Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana)

Keywords: *Luteal phase stimulation, Follicular phase stimulation, Double stimulation, DuoStim, Poor ovarian response.*

INTRODUCCIÓN

La definición aportada por la ESHRE tras el Consensus Meeting de Bolonia permitió unificar el criterio de baja respuesta ovárica (POR, por sus siglas en inglés) a fin de homogeneizar las poblaciones a estudio. Según los criterios de Bolonia, podemos hablar de POR siempre que se cumplan al menos 2 de los siguientes criterios:

- edad > 39 años o cualquier otro factor de riesgo de baja respuesta;
- ciclo previo con menos de 4 ovocitos recuperados;
- o alteración de tests de reserva ovárica (recuento de folículos antrales inferior a 5-7 entre los 2 ovarios, hormona antimülleriana (AMH) menor de 0,5 – 1 ng/ml)

[¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.].

La respuesta folicular asincrónica es frecuente en pacientes bajas respondedoras, por lo cual decidir el momento de inicio y fin de la estimulación ovárica controlada (EOC) puede resultar un reto [¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.].

Desde hace más de 10 años el modelo clásico de desarrollo folicular ha empezado a cambiar, dejando de hacer referencia a una única cohorte folicular a favor de la existencia de varias oleadas o cohortes de desarrollo folicular a lo largo de un ciclo. El estudio de la función ovárica en humanos está limitado por aspectos éticos, por lo que los modelos estudiados en animales de granja han sido utilizados para tratar de dilucidar el mecanismo de selección folicular en humanos, al considerarse comparables [¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.]. En modelos bovinos se ha observado un crecimiento sincrónico de folículos repetido dos o tres veces a lo largo del ciclo menstrual [¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.]. Haciendo alusión a los estudios realizados por Baerwald et al., existe evidencia de que de forma similar, en mujeres sanas, se produce un crecimiento folicular repetido en forma de oleadas [¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.]. Resultaría de gran interés poder diferenciar de qué oleada derivan los ovocitos recuperados tras un ciclo de estimulación, a fin de modificar nuestra conducta en las Unidades de Reproducción Asistida para aumentar el rendimiento de las técnicas [¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.]. El concepto de DuoStim surge de la implementación de la estimulación en fase lútea a la estimulación convencional en fase folicular, resultando de especial interés en las pacientes con POR en las que se obtiene un número insuficiente de ovocitos durante la estimulación en fase folicular (6).

Dentro de los objetivos concretos de este estudio destaca

evaluar si existen diferencias entre los resultados obtenidos tras la estimulación en fase lútea y folicular por un lado, y por otro entre los protocolos de estimulación convencional versus la doble estimulación en el mismo ciclo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Objetivo de la búsqueda: preguntas a responder

1. Dentro de un protocolo DuoStim en pacientes bajas respondedoras, ¿existen diferencias estadísticamente significativas entre los resultados obtenidos en fase lútea y folicular?
2. Comparando DuoStim versus Estimulación Convencional en pacientes con POR, ¿existen diferencias estadísticamente significativas en las tasas de recuperación ovocitaria y gestación entre ambos protocolos de estimulación ovárica?

Estrategia de búsqueda

Se realiza una revisión sistemática en la base de datos PubMed, con filtro de publicaciones de los últimos 10 años. Las palabras clave para la búsqueda son: “Luteal phase stimulation”, “Follicular phase stimulation”, “DuoStim”, “Poor ovarian response”, “Double stimulation”, que se combinan con otros 6 términos a fin de acotar la búsqueda a publicaciones en el ámbito de la Reproducción Asistida: “In Vitro Fertilization,” “IVF,” “Assisted Reproductive Techniques”, “Medically Assisted Reproduction”.

La búsqueda preliminar con esta combinación de términos, junto con los criterios de selección que se exponen posteriormente, arroja un total de 1008 resultados, de los cuales se excluyen 468 por encontrarse repetidos, seleccionando un total de 541 publicaciones, tal y como queda reflejado en el diagrama de flujo PRISMA (Fig. 1).

Selección de los estudios

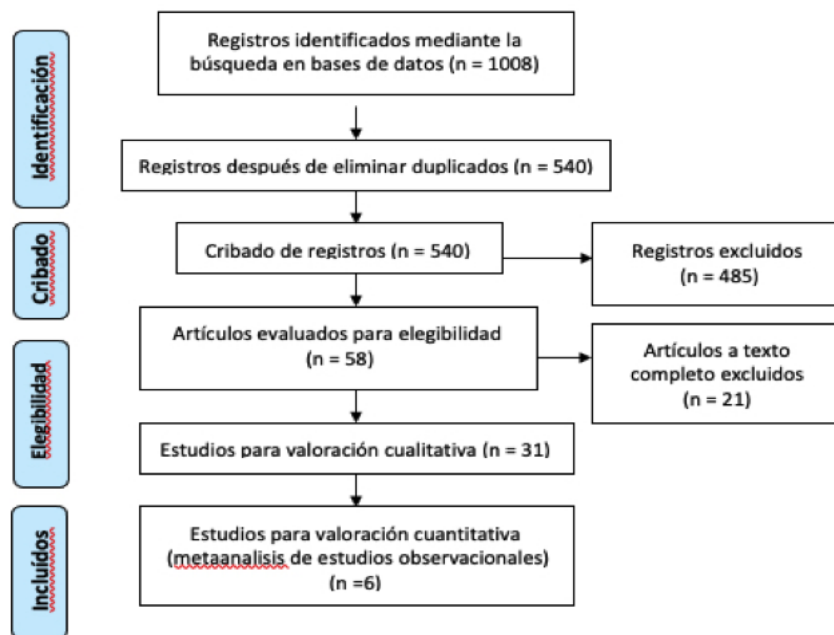
Como criterios de selección de los resultados obtenidos en la base de datos PubMed se han considerado los siguientes:

- Año de publicación: 2010-2020.
- Tipo de estudio: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Reviews, Observational Study.
- Idioma de la publicación: inglés y español.
- Especie y sexo de la población a estudio: humana, sexo femenino.

Para el análisis cuantitativo de los resultados (metaanálisis) se seleccionan exclusivamente aquellos estudios que plan-

FIGURA 1

Diagrama de flujo PRISMA



tean la estimulación ovárica en las 2 fases del ciclo (DuoStim) sobre cada paciente de una cohorte de bajas respondedoras definidas según los criterios de Bolonia (1). Dentro de este grupo de estudios se seleccionan exclusivamente aquellos en los que cada una de las pacientes de la cohorte reciban entre sí idéntica pauta de estimulación para la fase folicular y para la fase lútea, pudiendo ser ésta última igual o distinta a la de la fase folicular. Con estos criterios se obtienen un total de 6 cohortes prospectivas y retrospectivas. Para una segunda fase del estudio se seleccionan aquellas cohortes, prospectivas o retrospectivas, de pacientes con POR definida según los criterios de Bolonia, sometidas a DuoStim versus Estimulación Convencional, comparándolos entre sí.

En la primera comparación se incluyen un total de 549 ciclos en fase folicular y 455 en fase lútea. En la segunda comparación se consideran 237 pacientes sometidas a ciclo de estimulación doble frente a 408 pacientes con estimulación convencional.

Criterios de exclusión

Se excluyen los estudios realizados en el contexto de preservación de la fertilidad en pacientes con cáncer. Se excluye también el estudio publicado en 2018 por

Leahomschi, por no estar disponible en inglés. Por último, se excluyen los estudios realizados en ciclo natural. Con ello obtenemos un total de 37 publicaciones de los últimos 10 años. De ellas, 31 se seleccionan para análisis cualitativo, que será abordado en la Discusión, y 6 para evaluación cuantitativa (metaanálisis de estudios observacionales sobre DuoStim).

Variables resultado

Como variables resultado se seleccionan las siguientes:

- Días de estimulación.
- Tasa de ciclos cancelados.
- Ovocitos recuperados por ciclo.
- Cantidad de ovocitos en metafase II recuperados por ciclo.
- Tasa de ovocitos en metafase II recuperados por ciclo respecto al total de ovocitos recuperados.
- Tasa de ovocitos fecundados de todos los obtenidos.
- Tasa de gestación clínica y de gestación evolutiva, entendiendo por gestación clínica la obtención de una BHCG positiva con visualización de saco gestacional por ecografía y por gestación evolutiva aquellos em-

barazos que superan las 12 semanas tras objetivarse lado cardíaco embrionario.

- Tasa de gestación en curso se define como aquella que va más allá de las 20 semanas, entendida como sinónimo de tasa de nacidos vivos.
- Tasa de abortos, considerando como aborto precoz aquel que se produce dentro de las 12 primeras semanas de gestación.

Evaluación y análisis de sesgos

La evaluación y el análisis de los sesgos se lleva a cabo se lleva a cabo mediante la herramienta Robins-I (Risk of Bias in Non-Randomized Studies of Interventions) con respecto a: sesgo debido a confusión, sesgo en la selección de participantes en el estudio, sesgo en la clasificación de las inter-

venciones, sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas, sesgo debido a datos faltantes, sesgo en la medición de resultado y sesgo en la selección del resultado informado (7). (Fig. 2 y 3)

Análisis estadístico

Se realizó una primera comparación estadística de las variables resultado entre estimulación en fase folicular versus lútea en pacientes con POR sometidas a DuoStim. Posteriormente, se realiza una segunda comparación estadística entre los resultados obtenidos tras DuoStim versus Estimulación Convencional en bajas respondedoras. Para el análisis de variables dicotómicas, se emplean Odds ratio (OR) con intervalos al 95 % de confianza (95 % CI). Los CI (intervalos de confianza) que incluyan el valor nulo (1) se considera que no alcanzan la significación estadística, al no

FIGURA 2

Resumen del riesgo de sesgos de los estudios incluidos en el metaanálisis

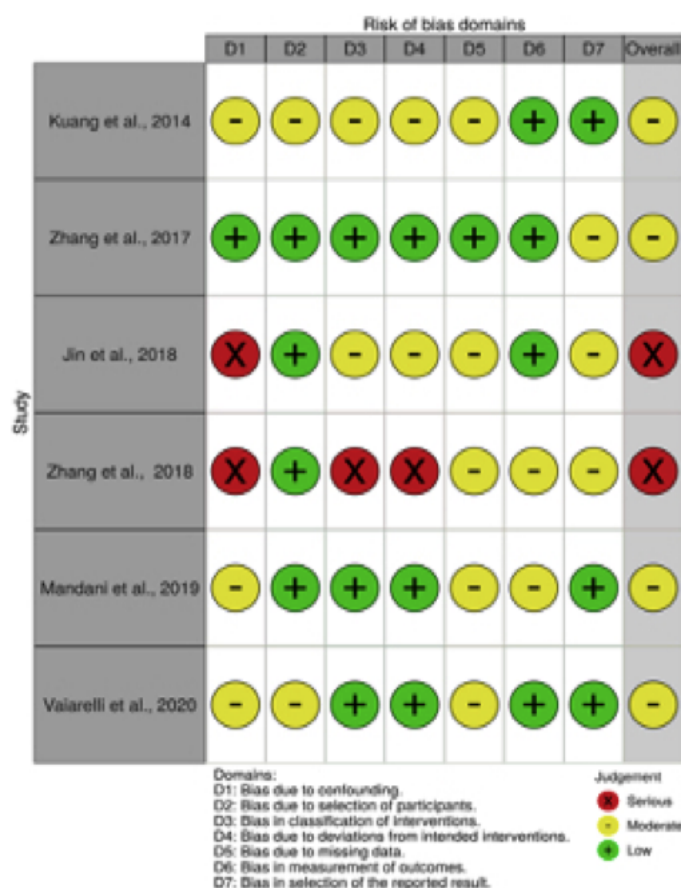
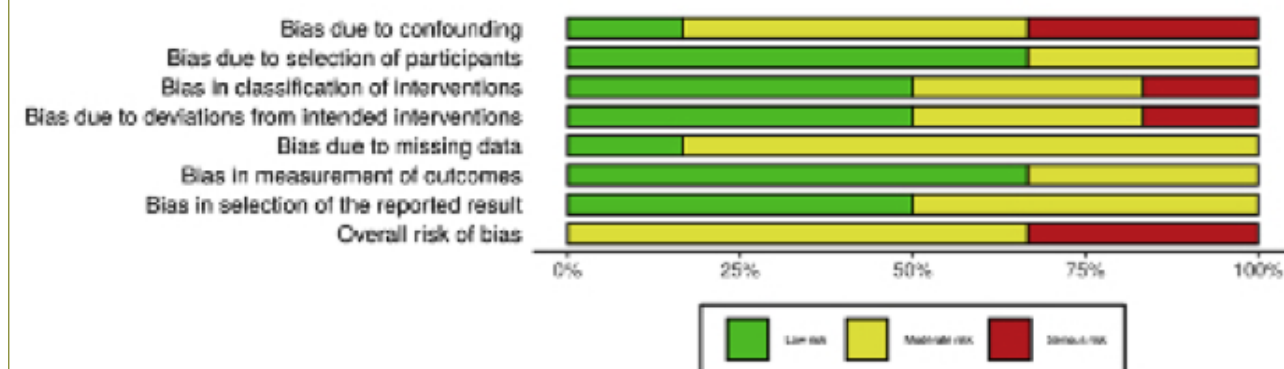


FIGURA 3

Evaluación del riesgo de sesgos de los estudios incluidos en el metaanálisis



haber evidencia suficiente para rechazar la hipótesis nula al nivel de confianza dado. Para el análisis de variables continuas se emplea la Diferencia de Medias (MD) con intervalos al 95% de confianza (95 % CI). Una diferencia de medias mayor o menor que 0 representa una diferencia estadísticamente significativa. Un P valor <0,05 se considera estadísticamente significativo. El modelo de efectos aleatorios se emplea para combinar los resultados acorde a su heterogeneidad. Aplicamos el test estadístico I² para evaluar la heterogeneidad.

RESULTADOS

Estudios para valoración cuantitativa

1. Comparación entre estimulación en fase folicular (FPS) y estimulación en fase lútea (LPS) dentro de un protocolo DuoStim en mujeres con por según criterios Bolonia

Características principales de los estudios observacionales

De los 6 estudios incluidos en el metaanálisis, en 3 se realizó un análisis prospectivo de los datos (8, 12, 13) mientras que los otros 3 fueron de naturaleza retrospectiva (9-11). Las características principales de los estudios se resumen en la Tabla 1.

Protocolos de estimulación empleados

Se observó disparidad entre los estudios analizados en relación a los protocolos de estimulación empleados. En todos

ellos, salvo en el estudio de Vaiarelli de 2020 (13), la FPS se llevó a cabo mediante un protocolo de baja dosis de gonadotropinas con el empleo de pauta oral (clomifeno y/o letrozol). Dentro de estos protocolos de baja dosis, la administración exógena de gonadotropinas, fundamentalmente menotropina (HMG) aunque también FSH urinaria purificada (HP FSH), fueron empleadas para apoyar el desarrollo folicular. En contraposición a los anteriores, Vaiarelli et al. [13] se basaron en un protocolo que empleaba dosis máximas de FSH y LH (300 UI/día y 75-150 UI/día). Además, en algunos de los estudios (10, 13), se utilizaron también los antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) a fin de prevenir el aumento precoz de la LH durante la estimulación. Para desencadenar la ovulación se administraron tanto gonadotropina coriónica humana recombinante (rHCG) como agonistas de la GnRH. El empleo de ibuprofeno en la cohorte prospectiva de Madani et al. (12) tuvo como finalidad evitar una rotura folicular previa a la punción ovárica. La medroxiprogesterona fue utilizada por Kuang (8) para retrasar la menstruación hasta después de la segunda punción ovárica.

Dentro de los 5 estudios que compararon la dosis total de gonadotropinas exógenas requeridas para FPS y LPS (8-12), en 2 de ellos se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a un mayor requerimiento de dosis HMG para LPS en comparación con FPS (8, 12). Del mismo modo, en el estudio de Zhang et al. (10) se requirió una dosis más alta de gonadotropinas para LPS en comparación con FPS. El inicio de la segunda fase del protocolo DuoStim (LPS) en los distintos estudios oscila entre 0 y 7 días tras FPS. Por otra parte, se utilizaron diferentes criterios

TABLA 1

Características principales de los estudios observacionales y de los protocolos de estimulación empleados

ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	Nº PACIENTES FPS	Nº PACIENTES LPS	Protocolo FPS	Trigger FPS	Folículos para LPS	Días entre PO	Protocolo LPS	Trigger LPS
Kuang et al. 2014 [8]	Prospectivo	38	30	Agonistas CC, Let, HMG	2 o más FA 2-8 mm	0-1 días	Let, HMG Medrox	Agonistas, GnRH	
Zhang et al. 2016 [9]	Retrospectivo	153	153	CC, GonE	Agonistas GnRH	FA 5 -10 mm	1 día	GonE	rHCG
Jin et al. 2018 [10]	Retrospectivo	76	72	Let o CC, HMG, antagonistas GnRH	Agonistas GnRH	NA	1-3 días	CC, HMG	rHCG
Zhang et al. 2018 [11]	Retrospectivo	61	61	CC, HMG	rHCG	2 o más FA 2-8 mm	2-7 días	CC, HMG	rHCG
Madani et al. 2019 [12]	Prospectivo	121	104	CC, Let, HMG	Buserelina Ibuprofeno	2 o más FA 2-8 mm	1 día	Let, HMG	Buserelina
Vaiarelli et al. 2020 [13]	Prospectivo	100	100	rFSH, rLH, antagonistas GnRH	Agonistas GnRH	NA	5 días	rFSH, rLH, antagonistas	Agonistas GnRH

****FPS:** follicular phase stimulation, **LPS:** luteal phase stimulation. Las pacientes bajas respondedoras (POR) fueron definidas según los criterios Bolonia. **PO:** punción ovárica, **FA:** folículos antrales, **CC:** citrato de clomifeno, **Let:** letrozole, **HMG:** gonadotropina humana de menopáusica, **rFSH:** FSH recombinante, **rHCG:** BHCG recombinante, **GonE:** gonadotropinas exógenas, **Medrox:** medroxiprogesterona, **NA:** no aplicable.

respecto al número y tamaño de los folículos requeridos para iniciar LPS, sin aplicarse ningún criterio en el caso de Vaiarelli (16). Las principales características de los protocolos empleados se resumen en la Tabla 1.

Duración de la estimulación y tasa de cancelación del ciclo

De los 6 estudios analizados, 5 hacen alusión a la duración

y 4 a las tasas de cancelación de cada una de las 2 fases del DuoStim, recogido en la Tabla 2.

Tan sólo 1 estudio mostró diferencias estadísticamente significativas respecto a la mayor duración de la estimulación durante LPS con respecto a FPS (9). Los 4 estudios restantes no objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre la duración de ambas fases (8,10-13). La heterogenei-

TABLA 2

Duración de la estimulación y tasa de cancelación del ciclo

Estudio	Periodo de estimulación (días)		Tasa de cancelación por ciclo	
	FPS	LPS	FPS	LPS
Kuang et al. 2014 (8)	10,2±2,4	10,8±3,1	20/38 (52,6%)	13/30 (43,3%)
Zhang et al 2017 (9)	3,9±3,2	8,7±3,5	19/153 (12,4%)	5/153 (3,3%)
Jin et al. 2018 (10)	7,5±2,4	8,3±4,0	25/72 (34,7%)	21/76 (27,6%)
Zhang et al. 2018 (11)	6,9±4,1	7,9±4,0	NA	NA
Madani et al. 2019 (12)	8,0±2,6	7,8±2,8	12/121 (9,9%)	23/104 (22,1%)
Vaiarelli et al 2020 (13)	NA	NA	NA	NA

****FPS:** follicular phase stimulation, **LPS:** luteal phase stimulation, **NA:** no aplicable

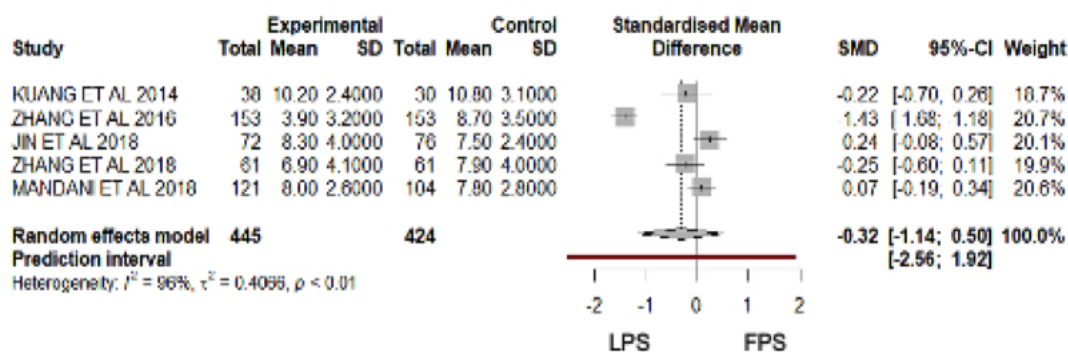
dad total fue estadísticamente significativa ($I^2 = 95,7 \%$, $P < 0,0001$), siendo superior al 80 %, por lo que los resultados se deben interpretar con cuidado ya que existe variabilidad inter-estudios. El análisis de todos los datos agrupados no revela diferencias estadísticamente significativas entre las distintas cohortes de pacientes respecto a la duración de FPS y LPS (MD = -0,32, 95 %CI = -1,14, 0,50). Fig. 4.

Cantidad de ovocitos y MII recuperados

Respecto al número total de ovocitos recuperados, los 6 estudios aportan datos de cada una de las 2 fases del DuoStim (8-13). El estudio publicado por Jin et al. (10) ofrece los resultados en forma de mediana e intervalo, por lo que no se ha incluido en el metaanálisis de los resultados. En relación al número de ovocitos maduros (MII) recuperados en cada

FIGURA 4

Forest plot de los días de estimulación de cada fase (FPS y LPS) del DuoStim



Respecto a las tasas de cancelación de ciclo, 2 estudios mostraron diferencias estadísticamente significativas entre FPS y LPS, uno de ellos hacia tasas mayores en LPS (12) y otro en FPS (9). Los otros 2 estudios restantes no objetivaron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de cancelación entre las 2 fases (8, 10). La heterogeneidad total fue estadísticamente significativa ($I^2 = 79,7 \%$, $P = 0,002$). El análisis de todos los datos agrupados no revela diferencias estadísticamente significativas entre las distintas cohortes de pacientes respecto a la tasa de cancelaciones durante FPS y LPS (OR = 1,30, 95 %CI = 0,28, 6,08). Fig. 5.

fase del DuoStim, encontramos resultados en 3 estudios (8, 9, 12). Los datos se recogen en la Tabla 3.

Se observan diferencias estadísticamente significativas en la recuperación ovocitaria entre FPS y LPS en 5 de los 6 estudios, refiriendo mayor número de ovocitos recuperados en LPS en todos los casos (8-11, 13). El estudio restante (12) no halla diferencias estadísticamente significativas en el número de ovocitos recuperados entre las 2 fases de la estimulación. La heterogeneidad total fue estadísticamente significativa ($I^2 = 67,4 \%$, $P = 0,0154$). El análisis de todos los datos agrupados revela diferencias estadísticamente sig-

FIGURA 5

Forest plot de las tasas de cancelación de ciclo

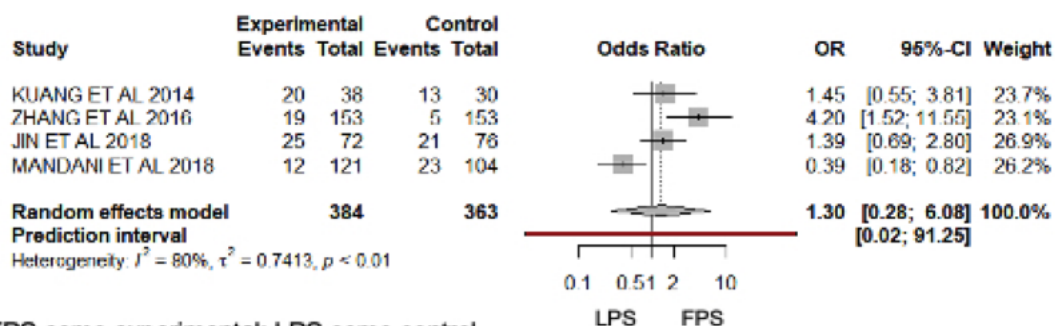


TABLA 3

Número total de ovocitos, número total de ovocitos MII y tasa de MII

ESTUDIO	Número de ovocitos recuperados		Número de ovocitos MII		Tasa de ovocitos MII ^a	
	FPS	LPS	FPS	LPS	FPS	LPS
Kuang et al. 2014 [8]	1.7 ± 1.0	3.5 ± 3.2	1.4 ± 1.0	2.7 ± 2.7	53/62 (85.5%)	82/105 (78.1%)
Zhang et al. 2016 [9]	2.2 ± 1.6	3.3 ± 2.6	2.03 ± 1.53	3.16 ± 2.55	311/333 (93.4%)	483/499 (96.8%)
Jin et al. 2018 [10]	1(1-2)	2 (1-4)	NA	NA	25/35 (71.4%)	46/58 (79.3%)
Zhang et al. 2018 [11]	1.3 ± 0.9	1.8 ± 1.1	NA	NA	325/416 (78.1%)	374/551 (67.9%)
Madani et al. 2019 [12]	1.5 ± 1.1	1.5 ± 2	1.4 ± 1.0	1.2 ± 1.6	NA	NA
Vaiarelli et al. 2020 [13]	2.4 ± 1.5	3.1 ± 2.2	NA	NA	NA	NA

^aFPS: follicular phase stimulation, LPS: luteal phase stimulation, MII: metafase II, NA: no aplicable. a Ovocitos MII divididos por el número de ovocitos totales obtenidos tras la recuperación ovocitaria.

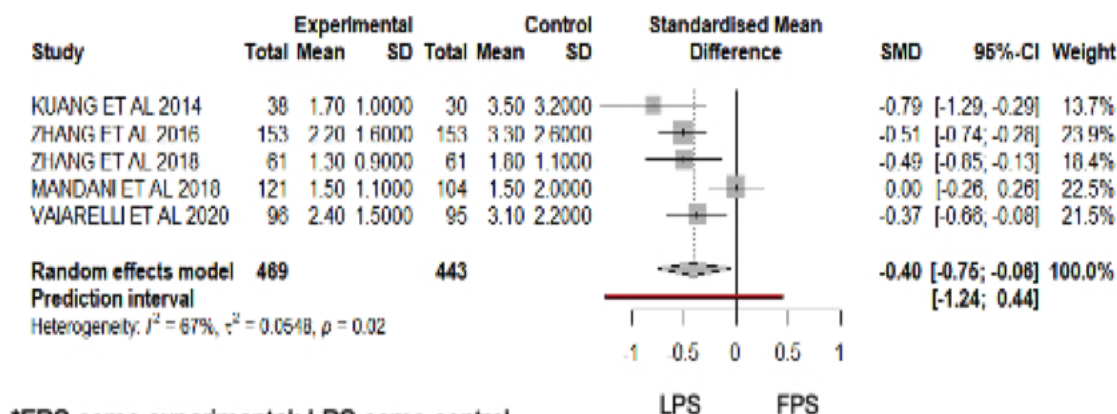
nificativas entre la recuperación ovocitaria tras FPS y LPS, a favor de LPS (MD = -0,40, 95 %CI = -0,75, -0,06). Fig. 6.

Respecto a ovocitos MII recuperados, 2 estudios hallan di-

ferencias estadísticamente significativas a favor de un mayor número de ovocitos MII recuperados en LPS, respecto a FPS (8, 9). El estudio restante (12), en cambio, no encuentra diferencias estadísticamente significativas en los

FIGURA 6

Forest plot del número total de ovocitos recuperados



ovocitos MII recuperados en cada fase de estimulación. La heterogeneidad total fue estadísticamente significativa ($I^2 = 88,6\%$, $P = 0,0002$), siendo superior al 80% , por lo que los resultados se deben interpretar con cuidado ya que existe variabilidad inter-estudios. El análisis de todos los datos agrupados no revela diferencias estadísticamente significativas entre la recuperación de ovocitos maduros MII tras FPS y LPS ($MD = -0,33$, 95% CI = $-1,42, 0,76$). Fig. 7.

Tasa de fecundación y tasa de embarazo clínico

Respecto a la tasa de fecundación, definida como el número de cigotos con 2 pronúcleos obtenidos respecto a los ovocitos inseminados, 5 estudios aportan resultados sobre ambas fases (FPS y LPS) del DuoStim (8-11, 13). En relación a la tasa de embarazo clínico, definida como la presencia de latido cardíaco fetal en la semana 6-7 de embarazo,

4 estudios muestran sus resultados para cada fase de estimulación ovárica (8-11). Los datos se recogen en la Tabla 4.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de fecundación entre FPS y LPS en ninguno de los 5 estudios analizados (8-11, 13). La heterogeneidad total no fue estadísticamente significativa ($I^2 = 39,7\%$, $P = 0,1564$). El análisis de todos los datos agrupados no revela diferencias estadísticamente significativas entre las tasas de fecundación tras FPS y LPS ($OR = 0,93$, 95% CI = $0,56, 1,54$). Fig. 8.

De los 4 estudios analizados respecto a la tasa de embarazo clínico, tan sólo el de Zhang et al. (10) halló diferencias estadísticamente significativas entre ambas fases de estimulación. En dicho estudio, se observó una tasa de embarazo

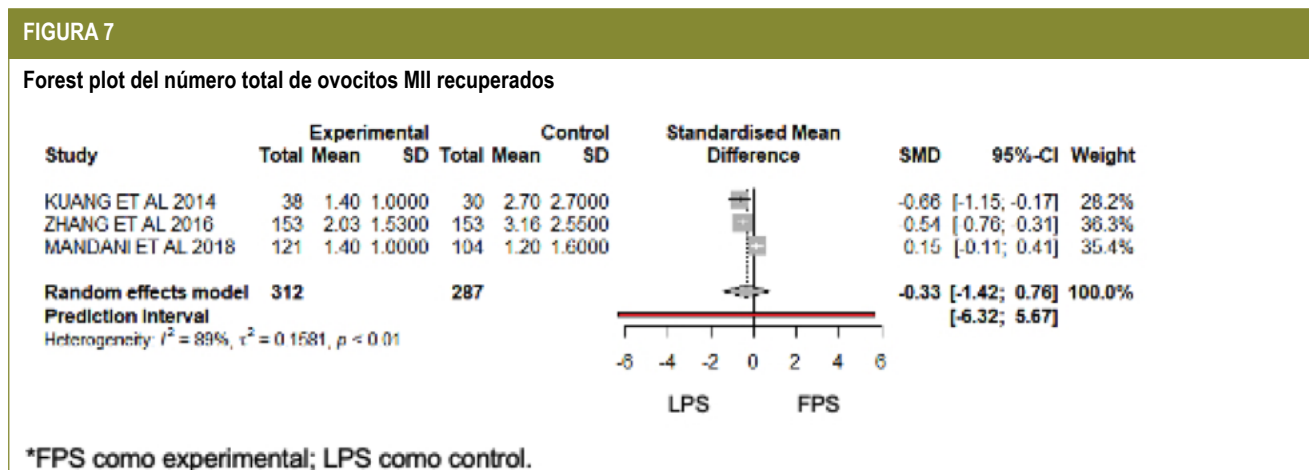


TABLA 4

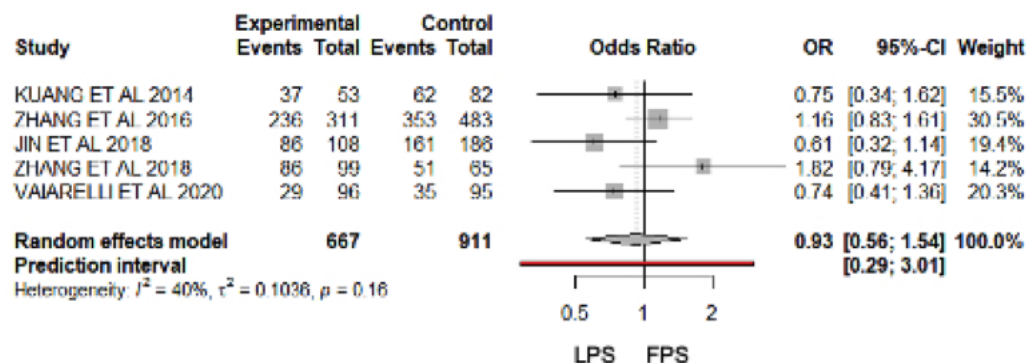
Tasa de fecundación y de embarazo clínico tras FPS y LPS

ESTUDIO	Tasa de fecundación		Tasa de embarazo clínico	
	FPS	LPS	FPS	LPS
Kuang et al. 2014 (8)	37/53 (69,8%)	62/82 (75,6%)	8/13 (61,5%)	5/7 (71,4%)
Zhang et al. 2016 (9)	236/311 (75,8%)	353/483 (73,1%)	3/28 (10,7%)	14/36 (38,9%)
Jin et al. 2018 (10)	86/108 (79,6%)	161/186 (86,5%)	7/20 (35,0%)	12/32 (37,5%)
Zhang et al. 2018 (11)	86/99 (86,9%)	51/65 (78,5%)	4/29 (13,8%)	3/14 (21,4%)
Madani et al. 2019 (12)	NA	NA	NA	NA
Vaiarelli et al. 2020 (13)	30,7%±32,8%	36,2%±33,5%	NA	NA

****FPS: follicular phase stimulation, LPS: luteal phase stimulation, NA: no aplicable. a Tasa de fecundación: definida como el número de cigotos con 2 pronúcleos, obtenido por cada ovocito inseminado**

FIGURA 8

Forest plot de la tasa de fecundación de los ovocitos recuperados.



*FPS como experimental; LPS como control.

clínico significativamente mayor tras LPS que tras FPS. Al metaanalizar los 4 estudios (8-11) la heterogeneidad total no fue estadísticamente significativa ($I^2 = 0\%$, $P = 0.3914$), presentando homogeneidad entre los estudios. El análisis de todos los datos agrupados no revela diferencias estadísticamente significativas entre las tasas de embarazo clínico tras FPS y LPS (OR = 0,50, 95 % CI = 0,16, 1,61). Fig. 9.

Tasa de nacidos vivos / gestación en curso y tasa de pérdida temprana de la gestación/ aborto espontáneo

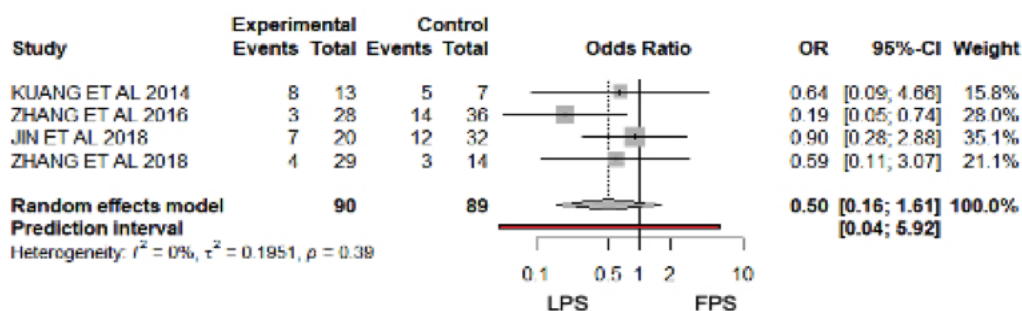
Tasa de gestación en curso se define como la gestación que se encuentra ≥ 20 semanas. Pérdida temprana de la gestación se define como la pérdida gestacional dentro de las primeras 12 semanas de embarazo. De todos los estudios analizados, 4 muestran datos sobre ambos parámetros (8-11). Los datos se recogen en la Tabla 5.

De los 4 estudios analizados respecto a la tasa de gestación en curso, ningún estudio halló diferencias estadísticamente significativas entre ambas fases de estimulación. Al metaanalizar los 4 estudios (8-11) la heterogeneidad total no fue estadísticamente significativa ($I^2 = 0\%$, $P = 0.6295$), presentando homogeneidad entre los estudios. El análisis de todos los datos agrupados no revela diferencias estadísticamente significativas entre las tasas de gestación **en curso** tras FPS y LPS (OR = 0,67, 95 % CI = 0,27, 1,67). Fig. 10.

De los 4 estudios analizados respecto a la tasa de pérdida temprana de la gestación, nuevamente ninguno de ellos halló diferencias estadísticamente significativas entre ambas fases de estimulación. Al metaanalizar los 4 estudios (8, 19, 10, 11) la heterogeneidad total no fue estadísticamente significativa ($I^2 = 0\%$, $P = 0.6537$), presentando homogeneidad

FIGURA 9

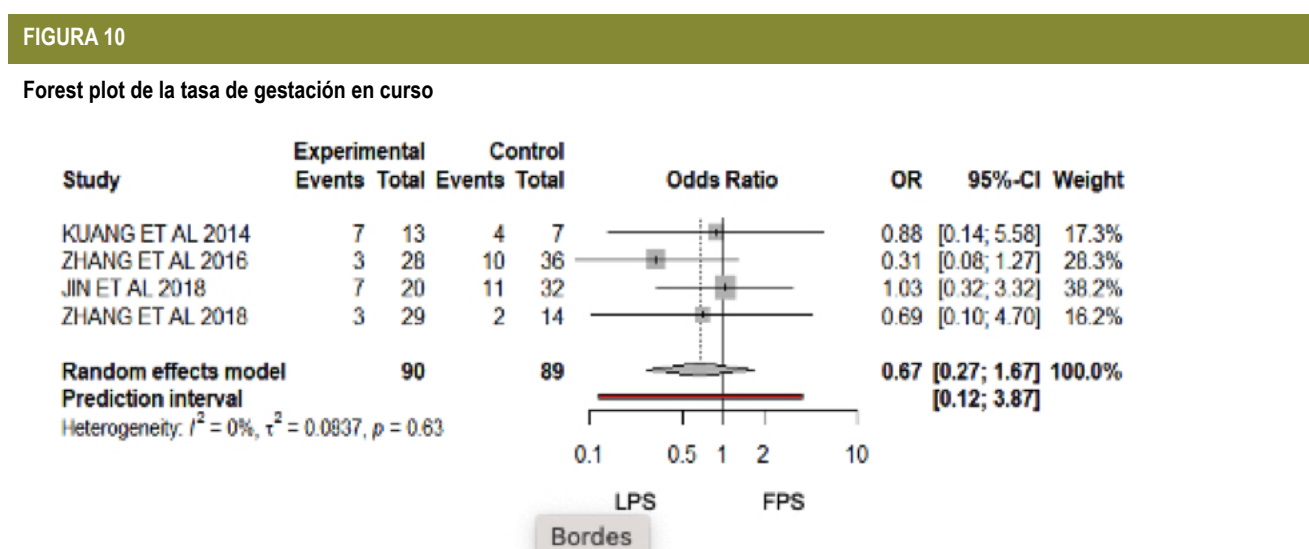
Forest plot de la tasa de embarazo clínico



*FPS como experimental; LPS como control.

TABLA 5				
Tasa de nacidos vivos / gestación en curso y tasa de pérdida temprana de gestación / aborto espontáneo tras FPS y LPS				
ESTUDIO	Nacimiento vivo/Gestación en curso		Aborto espontáneo/Pérdida temprana de la gestación	
	FPS	LPS	FPS	LPS
Kuang et al. 2014 (8)	7/13 (53,8%)	4/7 (57,1%)	1/8 (12,5%)	1/5 (20%)
Zhang et al. 2017 (9)	3/28 (10,7%)	10/36 (27,7%)	0/3 (0%)	4/14 (28,6%)
Jin et al. 2018 (10)	7/20 (35,0%)	11/32 (34%)	0/20 (0%)	1/12 (8,3%)
Zhang et al. 2018 (11)	3/29 (10,3%)	2/14 (14,3%)	1/4 (25%)	0/3 (0%)
Madani et al. 2019 (12)	NA	NA	NA	NA
Vaiarelli et al. 2020 (13)	NA	NA	NA	NA

****FPS: follicular phase stimulation, LPS: luteal phase stimulation, NA: no aplicable**



entre los estudios. El análisis de todos los datos agrupados no revela diferencias estadísticamente significativas entre las tasas de aborto temprano tras FPS y LPS (OR = 0,44, 95 % CI = 0,02, 10,22). Fig. 11.

2. Comparación entre Duostim y estimulación convencional en mujeres con por según criterios Bolonia

De los 6 estudios incluidos en el metaanálisis previo, 3 aportan datos sobre la eficacia de los 2 tipos de ciclos (estimulación doble y convencional) en subgrupos de pacientes con POR según los criterios de Bolonia. Tabla 6.

Tan sólo se metaanaliza la tasa de gestación clínica, que es un dato aportado por los 3 estudios, siendo el resto de las variables analizadas por separado. No obstante, dado que el tamaño muestral es pequeño, los resultados se deben tomar

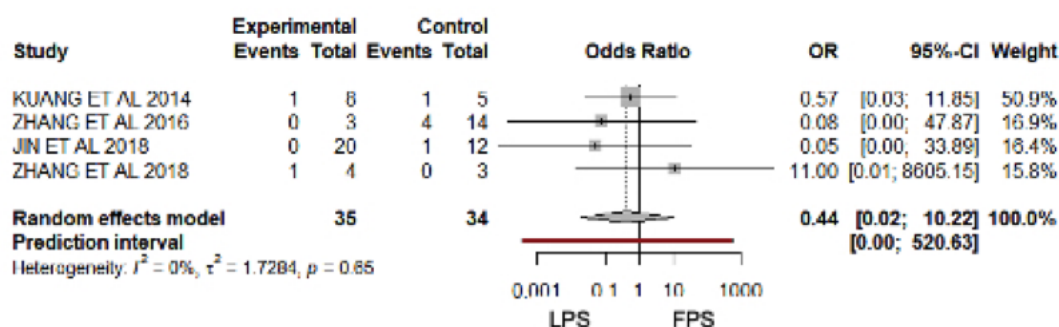
con mucha cautela, a la espera de futuros estudios que aporten mayor evidencia científica sobre el tema.

Características principales de los estudios observacionales

De los 3 estudios incluidos, 2 se basan en una cohorte retrospectiva (10, 11) y 1 en una prospectiva (13). Jin et al. (10) dividió a su cohorte de pacientes en 3 subgrupos: grupo A (n=76, DuoStim), grupo B (n=52, sólo LPS), grupo C (n=132, FPS con estimulación ovárica mínima). En esta parte de nuestra revisión comparamos los grupos A y C a fin de detectar diferencias entre el DuoStim y la estimulación convencional. Zhang et al. (11) establecieron 3 cohortes retrospectivas de pacientes: grupo Fo (n=231, FPS con estimulación convencional), grupo Lu (n=154, sólo LPS), y un tercer grupo (n=61, DuoStim). Comparamos el grupo

FIGURA 11

Forest plot de la tasa de pérdida temprana de la gestación



*FPS como experimental; LPS como control.

TABLA 6

Características principales de los estudios observacionales

ESTUDIO	POBLACIÓN	Nº pacientes DuoStim	Nº pacientes Estimulación Convencional
Jin et al. 2018 (10)	POR	76	132
Zhang et al 2018 (11)	POR	61	79
Vaiarelli et al. 2020 (13)	POR	100	197

** Las pacientes bajas respondedoras (POR) fueron definidas según los criterios Bolonia

Fo con el grupo sometido a DuoStim. Por último, Vaiarelli et al. (13) dividieron su cohorte prospectiva en 2 grupos: 100 pacientes que recibieron DuoStim y 197 estimulación convencional. La comparación de los resultados de ambos grupos es el objetivo principal de su estudio.

Protocolos de estimulación empleados

Las pautas de estimulación para cada fase del ciclo se resumen en la Tabla 1 (10, 11, 13).

Tasa de ovocitos MII recuperados y tasa de fecundación (Tabla 7)

Respecto a la tasa de ovocitos MII recuperados, se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos protocolos (DuoStim y ConStim) en el estudio de Jin et al. (OR = 0.50, 95 % CI = 0.26, 0.96), a favor del DuoStim. En el estudio de Zhang et al., en cambio, también se hallan diferencias estadísticamente significativas pero en este caso a favor de la estimulación convencional (OR = 1.74, 95 % CI = 1.15, 2.64) (10, 11). Sobre la tasa de fecundación, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre DuoStim y estimulación convencional en ninguno de los 2

estudios (Jin et al. OR = 0.63, 95 % CI = 0.39, 1.03) (Zhang et al. OR = 1.27, 95 % CI = 0.80, 2.01) (10, 11).

Tasa de gestación evolutiva y tasa de pérdida temprana de la gestación / aborto precoz (Tabla 8)

Respecto a la tasa de gestación evolutiva, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos protocolos en ninguno de los 2 estudios (Jin et al. OR = 1.32, 95 % CI = 0.59, 2.99) (Zhang et al. OR = 0.45, 95 % CI = 0.17, 1.19) (10, 11). En relación a la tasa de pérdida temprana de la gestación, tampoco se observan diferencias estadísticamente significativas entre DuoStim y estimulación convencional en ninguno de los 2 estudios (Jin et al. OR = 0.89, 95 % CI = 0.05, 15.40) (Zhang et al. OR = 1.69, 95 % CI = 0.07, 6.90) (10, 11).

Tasa de embarazo clínico

Los 3 estudios analizados en esta segunda parte de la revisión muestran datos sobre la tasa de gestación clínica tras cada forma de estimulación (DuoStim y ConStim), por lo que se procede a su metaanálisis (10, 11, 13). (Tabla 9)

TABLA 7				
Tasa de MII recuperados y tasa de fecundación tras DuoStim y Estimulación Convencional				
ESTUDIO	Tasa de MII recuperados		Tasa de fecundación	
	DuoStim	ConStim	DuoStim	ConStim
Jim et al 2018 (10)	71/93 (76,3%)	143/165 (86,75)	247/294 (84%)	250/280 (89,3%)
Zhang et al. 2018 (11)	129/164 (78,6%)	374/551 (67,9%)	137/164 (83,5%)	441/551 (80,0%)
**ConStim: estimulación convencional; DuoStim: doble estimulación.				

TABLA 8				
Tasa de gestación evolutiva y tasa de aborto precoz tras DuoStim y Estimulación Convencional				
ESTUDIO	Tasa de gestación clínica en curso		Tasa de aborto precoz	
	DuoStim	ConStim	DuoStim	ConStim
Jin et al 2018 (10)	18/52 (34,6%)	16/56 (28,5%)	1/10 (5,3%)	1/17 85,8%)
Zhang et al 2018 (11)	6/43	25/94 (26,6%)	1/7 (14,3%)	6/31 (19,4%)

TABLA 9		
Tasa de gestación clínica tras DuoStim y Estimulación Convencional.		
ESTUDIO	Tasa de gestación clínica	
	DuoStim	Con Stim
Jin et al. 2018 (10)	19/52 (36,5%)	17/56 (30,4%)
Zhang et al 2018 (11)	7/43 (16,2%)	31/94 (33,0%)
Vaiarelli et al. 2020 (13)	15/100 (15%)	16/197 (8%)
**ConStim: estimulación convencional; DuoStim: doble estimulación		

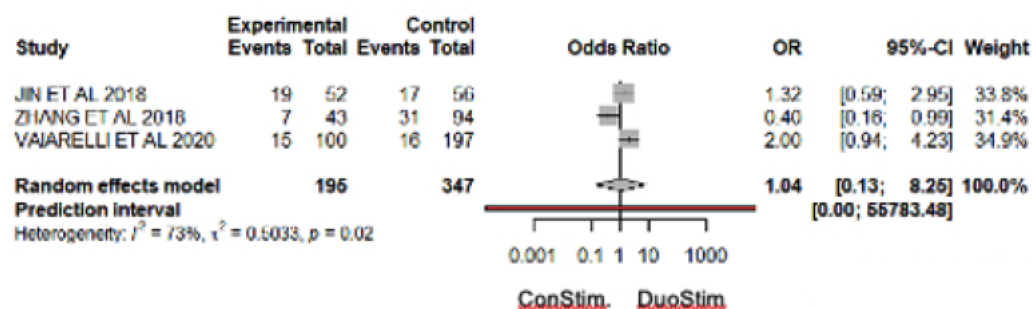
Respecto a la tasa de embarazo clínico, sólo el estudio de Zhang et al. (11) halla diferencias estadísticamente significativas entre ambos protocolos (DuoStim y ConStim) (OR = 0,40, 95 % CI = 0,16, 0,99), ligeramente a favor de la estimulación convencional. Los otros 2 estudios no hallan diferencias estadísticamente significativas (Jin et al. OR = 1,32, 95 % CI = 0,59, 2,95) (Vaiarelli et al. OR = 2,00, 95 % CI = 0,94, 4,23) (11, 13). Al metaanalizar los 3 estudios (10, 11, 13) la heterogeneidad total fue estadísticamente significativa ($I^2 = 73 \%$, $P = 0,0247$). El análisis de los datos agrupados no reveló diferencias estadísticamente significativas entre las tasas de gestación clínica tras DuoStim y estimulación convencional (OR = 1,04, 95 % CI = 0,13, 8,25). Fig. 12.

DISCUSIÓN

La baja respuesta ovárica (POR) es una condición que de forma global afecta a un 9 - 24 % de las mujeres que se someten a un ciclo de fecundación in vitro (FIV) en el mundo (14). Según la definición aportada por la ESHRE tras su reunión de Bolonia en 2011, en torno a un 10,3 % de las mujeres sometidas a estimulación ovárica controlada (EOC) cumplirían criterios de POR (15). Son numerosos los tratamientos adyuvantes y las pautas de estimulación ovárica que se han empleado hasta la fecha en este subgrupo de pacientes, sin haberse demostrado clara superioridad de unas frente a otras. Los modelos animales han permitido el estudio de la función ovárica en forma de oleadas foliculares

FIGURA 12

Forest plot de la tasa de embarazo clínico comparando estimulación convencional con DuoStim



*DuoStim como experimental; ConStim como control.

dentro de un mismo ciclo, lo cual, junto a las estimulaciones en fase lútea llevadas a cabo en pacientes oncológicas a fin de preservar la fertilidad, han supuesto un modelo para el desarrollo del DuoStim. El DuoStim supone una primera estimulación del ovario de forma convencional, en fase folicular, seguida de una segunda estimulación en fase lútea, siendo necesaria en todos los casos la criopreservación de los embriones resultantes con transferencia de los mismos en diferido (16). De este modo logramos recuperar mayor número de ovocitos por ciclo estimulado, resultando muy interesante en pacientes con POR y necesidad de diagnóstico genético preimplantacional (PGT-A) para seleccionar los embriones euploides, dado que en esos casos se precisa de una muestra embrionaria aceptable capaz de asumir las potenciales pérdidas que pudieran derivar de la biopsia (5, 17). Por otra parte, el DuoStim se ha propuesto como una estrategia que disminuye el abandono de las técnicas de Reproducción Asistida en parejas con mal pronóstico, especialmente aquellas con historia de ciclos previos sin transferencia, el grupo de pacientes que más frecuentemente abandona los tratamientos por una cuestión fundamentalmente psicológica y en menor medida económica (16).

La técnica del DuoStim fue propuesta por primera vez en 2014 por Kuang et al. (8), empleando lo que denominaron protocolo Shanghai. Seleccionaron 38 pacientes que cumplieran criterios de POR y las estimularon con 25mg/día de citrato de clomifeno (CC) y 2,5 mg/día de letrozol. A partir del día 6 de estimulación añadían 150 UI de gonadotropina humana de menopaúsica (HMG). El primer trigger se hacía con análogos de la GnRH administrando también ibuprofeno a fin de evitar una rotura folicular previa a la punción ovárica. El día de la punción dejaban sin punccionar aquellos folículos de diámetro menor a 10 mm para una segunda es-

timulación en fase lútea, la cual se iniciaba en caso de objetivarse 2 o más folículos antrales (FA) en el examen ecográfico. La segunda estimulación se llevó a cabo con 225 UI de HMG y 2,5 mg de Letrozol, administrados desde el mismo día o el día siguiente de la primera recuperación ovocitaria. En esta segunda fase se utilizó también medroxiprogesterona para retrasar la menstruación hasta después de la punción. El segundo trigger se hizo de nuevo con análogos de la GnRH. Tras el DuoStim en 26 de las 38 mujeres estimuladas (68,4 %) consiguieron embriones criopreservados que se transfirieron después, logrando 13 gestaciones clínicas. Con ello, el estudio demostró que la doble estimulación en un ciclo ovárico (DuoStim) proporcionaba mejores oportunidades de recuperación ovocitaria en un periodo de tiempo corto en mujeres con POR, abriendo un nuevo camino de esperanza para pacientes con mal pronóstico reproductivo. Como alternativa al protocolo Shanghai de minimal stimulation, Vaiarelli et al. (5) proponen en 2016 un nuevo protocolo de EOC seguido de PGT-A en pacientes con mal pronóstico. Este grupo italiano plantea la estimulación con dosis máximas de FSH y LH (300 UI/día y 75-150 UI/día, respectivamente) y el empleo de un antagonista de la GnRH para evitar una ovulación precoz tanto en la fase folicular como en la fase lútea, observando una mayor recuperación de ovocitos y obteniendo al menos un embrión proveniente de un único ciclo de EOC, para su posterior transferencia.

El empleo de dosis altas de gonadotropinas o bien minimal stimulation es un tema controvertido y muy discutido en la literatura, por lo que revisando diferentes artículos encontramos conclusiones dispares al respecto. Una revisión de la Cochrane publicada en 2017 (18) llegaba a la conclusión de que en la población general de mujeres que se someten

a un ciclo de FIV, la EOC con bajas dosis de gonadotropinas se asocia a menor número de ovocitos recuperados por ciclo. Respecto a las pobres respondedoras, el estudio publicado en 2018 por el grupo español liderado por Elena Labarta (19), comparó ambas formas de estimulación (clomifeno y HMG versus estimulación convencional) dentro de una cohorte formada por 46 mujeres catalogadas de POR según los criterios de Bolonia. Comparando los resultados intrapaciente llegaron a la conclusión de que los protocolos de minimal stimulation con clomifeno y bajas dosis de gonadotropinas eran una buena alternativa cuando la estimulación convencional había fallado, o incluso como primera línea de tratamiento, objetivando que aunque la recuperación ovocitaria era menor, se conseguían embriones significativamente de mejor calidad ($p=0,002$), así como más ovocitos maduros ($p=0,001$), con respecto a la estimulación convencional en bajas respondedoras. Por el contrario, en ciclos de estimulación convencional se requería de una dosis mayor de gonadotropinas por embrión de buena calidad obtenido (+2194 IU; 95 % IC 618 a 3170). Por otra parte, Liu et al. publicaron en 2017 un estudio (20) sobre 103 mujeres mayores de 38 años a las cuales sometieron a doble estimulación ovárica dividiéndolas en 4 grupos de tratamiento según el protocolo de estimulación empleado durante la fase folicular. Uno de los 4 grupos fue sometido a minimal stimulation (clomifeno y HMG) durante la primera fase del DuoStim, obteniéndose resultados equiparables a los otros 3 grupos (agonista corto, antagonista, medroxyprogesterone acetate pituitary down-regulation protocol) en términos de ovocitos maduros y embriones criopreservados, con superioridad del DuoStim sobre la estimulación exclusiva en fase folicular. En cualquier caso, se necesita de estudios randomizados que comparen la minimal stimulation versus estimulación convencional en bajas respondedoras y especialmente dentro de protocolos de DuoStim, a fin de arrojar conclusiones sobre las pautas de tratamiento más adecuadas que nos permitan obtener gestación, pese a menor recuperación ovocitaria, con el mínimo consumo de gonadotropinas.

El estudio más reciente de la bibliografía actual en relación con estimulación en segunda fase del ciclo es el ensayo clínico aleatorizado publicado por Llacer et al. (21) en febrero de 2020. En contraposición a los estudios mencionados y analizados anteriormente, de tipo observacional, cabe destacar que se trata de un estudio experimental sobre una muestra de pacientes con POR de acuerdo con los criterios de Bolonia, aleatorizadas en un grupo control, estimulado en fase folicular (FPS), frente a un grupo a estudio, estimulado en fase lútea (LPS) y seleccionado mediante test urinarios de LH. Todas las pacientes en ambos grupos fueron estimuladas con un protocolo antagonista con idénticas

dosis de gonadotropinas (300 UI de FSH y 150 UI de LH recombinantes al día). Tras la punción folicular se analizó la madurez de los ovocitos recuperados y posteriormente se procedió a la microinyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). Tras analizar los datos obtenidos, se vio que el número de ovocitos maduros recuperados y la duración del tratamiento fueron similares en ambos grupos, sin hallarse diferencias estadísticamente significativas. Tampoco se hallaron diferencias en el consumo global de gonadotropinas, número de ovocitos recuperados, tasa de supervivencia de los ovocitos a la vitrificación y desvitrificación, tasa de fecundación o tasa de cancelación del ciclo. Lo que sí difería entre los 2 grupos es el índice de sensibilidad ovárica (OSI), significativamente mayor en el grupo LPS en comparación con el FPS. El índice OSI se obtiene de dividir el número de ovocitos recuperados entre los valores de hormona antimülleriana (AMH) al inicio del ciclo, por lo que, dado que los niveles de AMH son más elevados al comienzo de la fase folicular, parece lógico pensar que fuera más alto en las pacientes del grupo LPS. Algunos autores plantean la hipótesis de que la relación OSI representa mejor la capacidad de respuesta ovárica que la cantidad de ovocitos recuperados por ciclo, eliminando la disparidad de valores de AMH en las distintas pacientes como posible factor de confusión de este estudio, ya que inicialmente no se estratificó la muestra según valores de AMH (22). Como punto fuerte del ensayo clínico cabe destacar que el empleo de las mismas dosis y protocolo de estimulación para los 2 grupos elimina posibles sesgos relacionados con el uso de diferentes esquemas de EOC, como sucede en el estudio de Kuang et al. de 2014 (8), que comentábamos al inicio de esta discusión y que supuso el primer planteamiento del DuoStim. En definitiva, los resultados del estudio de Llacer enfatizan la idea ya propuesta por otros autores previamente mencionados, de que la estimulación ovárica en fase lútea tiene una eficacia comparable a la estimulación ovárica en fase folicular en términos de ovocitos MII recuperados. Además, dado que la sensibilidad ovárica fue mayor en el grupo LPS, se plantea la estimulación en fase lútea como una estrategia de mejora de la capacidad de respuesta ovárica en mujeres jóvenes con POR. No obstante, este estudio no ha sido incluido en el presente metaanálisis por no ser de tipo observacional sino experimental.

Haciendo alusión a nuestros resultados, y pese a que la recuperación ovocitaria fue mayor tras la fase lútea que, tras la folicular, no hallamos diferencias estadísticamente significativas en la cantidad de ovocitos MII recuperados ni en el resto de los parámetros evaluados (duración de la estimulación, tasa de cancelaciones, tasa de fecundación, tasa de gestación clínica en curso y tasa de pérdida temprana de la gestación). Sin embargo, como limitaciones de este trabajo

cabría destacar que la heterogeneidad inter-estudios ha sido significativa para la mayoría de las variables resultado y el tamaño muestral pequeño, por lo que el nivel de evidencia de este metaanálisis es bajo o muy bajo. Con ello, se necesitan más estudios prospectivos aleatorizados que evalúen la relación coste-beneficio del DuoStim, una técnica ha supuesto un nuevo paradigma en los protocolos de estimulación ovárica, ofreciendo nuevas posibilidades para pacientes bajas respondedoras, así como la posibilidad de iniciar la EOC cuando la mujer lo desee, con independencia de la fase del ciclo en que se encuentre.

CONCLUSIÓN

Los datos obtenidos en esta revisión plantean la posibilidad de incluir la estimulación en fase lútea (LPS) dentro de los protocolos de estimulación ovárica en bajas respondedoras, al comprobarse que ofrece mayores posibilidades de recuperación ovocitaria con respecto a la estimulación convencional en fase folicular (FPS) en este perfil de pacientes, sin diferencias significativas en los días de estimulación ni en las tasas de cancelación de ciclo con respecto a la FPS. No obstante, no se hallan diferencias significativas en el número de ovocitos maduros recuperados ni en las tasas de gestación clínica entre LPS y FPS. Asimismo, la tasa de gestación clínica tampoco difiere entre DuoStim y Estimulación Convencional. Por ello, se necesitan más estudios adicionales que evalúen la relación coste-beneficio del DuoStim en la mejora de los resultados reproductivos en pacientes de mal pronóstico, así como la generalización de la LPS como una herramienta más en los protocolos de estimulación ovárica en bajas respondedoras.

BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- De Mello Bianchi, P. H., Serafini, P., Monteiro da Rocha, A., Assad Hassun, P., Alves da Motta, E. L., Sampaio Baruselli, P., & Chada Baracat, E. Review: Follicular Waves in the Human Ovary: A New Physiological Paradigm for Novel Ovarian Stimulation Protocols. *Reproductive Sciences* 2010, 17(12), 1067–1076.
- Miura R. Physiological characteristics and effects on fertility of the first follicular wave dominant follicle in cattle. *J Reprod Dev* 2019, 65(4):289–295.
- Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA. Characterization of ovarian follicular wave dynamics in women. *Biol Reprod* 2003, 69:1023–31.
- Ubbaldi FM, Capalbo A, Vaiarelli A, Cimadomo D, Colamaria S, Alviggi C, Rienzi L. 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* 2016; 105(6): 1488–1495.
- Sfakianoudis, Konstantinos & Pantos, Konstantinos & Grigoriadis, Sokratis & Rapani, Anna & Maziotis, Evangelos & Tsioulou, Petroula & Giannelou, Polina & Kontogeorgi, Adamantia & Pantou, Agni & Vlahos, Nikolaos & Koutsilieris, Michael & Simopoulou, Mara. What is the true place of a double stimulation and double oocyte retrieval in the same cycle for patients diagnosed with poor ovarian reserve? A systematic review including a meta-analytical approach. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2019. 37.
- Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Vandenbroucke JP, Moher D, Altman DG, Pocock SJ, Gøtzsche PC. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ [Internet]*. 2016 [cited 2019, Oct 13];355.
- Kuang Y, Chen Q, Hong Q, Lyu Q, Ai A, Fu Y, et al. Double stimulation during the follicular and luteal phases of poor responders in IVF/ICSI programmes (Shanghai protocol). *Reproductive biomedicine online*. Elsevier 2014; 29:684–691.
- Zhang Q, Guo XM, Li Y. Implantation rates subsequent to the transfer of embryos produced at different phases during double stimulation of poor ovarian responders. *Reproduction, Fertility and Development*. CSIRO 2017; 29: 1178–1183.
- Jin B, Niu Z, Xu B, Chen Q, Zhang A. Comparison of clinical outcomes among dual ovarian stimulation, mild stimulation and luteal phase stimulation protocols in women with poor ovarian response. *Gynecol Endocrinol*. 2018; 34: 694–7.
- Zhang W, Wang M, Wang S, Bao H, Qu Q, Zhang N, et al. Luteal phase ovarian stimulation for poor ovarian responders. *JBRA Assist Reprod*. 2018; 22:193.
- Madani T, Hemat M, Arabipour A, Khodabakhshi SH, Zolfaghari Z. Double mild stimulation and egg collection in the same cycle for management of poor ovarian responders. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. Elsevier 2019; 48: 329–333.
- Vaiarelli, Alberto & Cimadomo, Danilo & Conforti, Alessandro & Schimberni, Mauro & Giuliani, Maddalena & D'Alessandro, Pietro & Colamaria, Silvia & Alviggi, Carlo & Rienzi, Laura & Ubbaldi, Filippo. Luteal phase after conventional stimulation in the same ovarian cycle might improve the management of poor responder patients fulfilling the Bologna criteria: a case series. *Fertility and sterility* 2020. 113.
- Keay SD, Liversedge NH, Mathur RS, Jenkins JM. Assisted conception following poor ovarian response to gonadotrophin stimulation. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997; 104(5): 521–7.
- Yang S, Chen X, Zhen X, Wang H, Ma C, Li R, et al. The prognosis of IVF in poor responders depending on the bologna criteria: a large sample retrospective study from China. *Biomed Res Int*. 2015.
- Labarta, Elena. DuoStim: a new strategy proposed for women with poor ovarian response. *Fertility and Sterility* 2020. 113. 76–77.
- Sfakianoudis K, Pantos K, Grigoriadis S, Rapani A, Maziotis E, Tsioulou P, Giannelou P, Kontogeorgi A, Pantou A, Vlahos N, Koutsilieris M, Simopoulou M. J Assist Reprod Genet. 2020 Jan;37(1):181–204. doi: 10.1007/s10815-019-01638-z. Epub 2019 Dec 3.
- Kamath MS, Maheshwari A, Bhattacharya S, Lor KY, Gibreel A. Oral medications including clomiphene citrate or aromatase inhibitors with gonadotropins for controlled ovarian stimulation in women undergoing in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 11:CD008528.
- Labarta, Elena & Marin, Diego & Remohí, José & Bosch, Ernesto. Conventional versus minimal ovarian stimulation: an intra-patient comparison of ovarian response in poor-responder women according to Bologna Criteria. *Reproductive* 2018. *BioMedicine Online*. 37.
- Liu C, Jiang H, Zhang W, Yin H. Double ovarian stimulation during the follicular and luteal phase in women ≥ 38 years: a retrospective case-control study. *Reproductive Biomedicine Online*. Elsevier 2017; 35: 678–684.
- Llacer, Joaquín & Moliner, B. & Luque, Lydia & Bernabeu, Andrea & Lledó, Belén & Castillo, Juan & Guerrero, Jaime & Ten, Jorge & Bernabeu, Rafael. Luteal phase stimulation versus follicular phase stimulation in poor ovarian responders: Results of a randomized controlled trial. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2020. 18

22. Li HW, Lee VC, Ho PC, Ng EH. Ovarian sensitivity index is a better measure of ovarian responsiveness to gonadotrophin stimulation than the number of oocytes during in-vitro fertilization treatment. *J Assist Reprod Genet.* 2014; 31(2): 199–203.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Este manuscrito no ha sido publicado previamente, ni está en consideración para ser publicado en otra revista. Todos los autores han contribuido a la realización de este trabajo y no existen conflictos de intereses asociados a la redacción de este manuscrito.