REVISTA IBEROAMERICANA DE FERTILIDAD Y REPRODUCCION HUMANA

ARTÍCULO

DOBLE ESTIMULACIÓN DURANTE LA FASE FOLICULAR Y LÚTEA: UNA HERRAMIENTA ÚTIL PARA BAJAS RESPONDEDORAS.

AUTORES

1. M Fátima Palomo Rodríguez[1]
2. Jara Gallardo Martínez[1]
3. María Pineda Mateo[1]
4. Manuel Pantoja Garrido[1]

[1] Médico especialista en Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla (España)

CORRESPONDENCIA

María Pineda Mateo

Hospital Univ. Virgen Macarena. Sevilla (España)
Tel.: (+34) 697843730
Email: mariapinedam@hotmail.es

Declaración conflicto de intereses
El autor primer firmante del manuscrito de referencia, en su nombre y en el de todos los autores firmantes, declara que no existe ningún potencial conflicto de interés relacionado con el artículo.

RESUMEN

• **Introducción:** La baja respuesta ovárica tiene una incidencia del 5% al 24% y constituye un desafío para el profesional y puede ser motivo de frustración para los pacientes. El concepto de DuoStim o de doble estimulación en un mismo ciclo surge de implementar una estimulación durante la fase lútea a la convencional en fase folicular, con el objetivo de conseguir mayor respuesta ovárica y mayor número de ovocitos sin aumentar las tasas de complicaciones.

• **Material y métodos:** búsqueda bibliográfica en la literatura publicada sobre el protocolo de doble estimulación ovárica, enfocado sobre todo a aquellas mujeres que cumplen los criterios de Bolonia, publicados en los últimos 10 años; es decir, desde 2011 a 2021.

• **Resultados:** tabla de elaboración propia que recopila algunos de los artículos más interesantes sobre el tema tratado.

• **Discusión:** el protocolo DuoStim nos permite limitar el riesgo de cancelación del ciclo y maximiza el número de ovocitos por estimulación, siendo por tanto un procedimiento más costo-efectivo.

• **Conclusiones:** El protocolo de Shanghai proporciona una opción aceptable con un régimen de trata-

DOBLE ESTIMULACIÓN DURANTE LA FASE FOLICULAR Y LÚTEA: UNA HERRAMIENTA ÚTIL PARA BAJAS RESPONDEDORAS.

miento más eficiente en el tiempo y menos costoso para los pacientes con baja respuesta ovárica.

Palabras clave:
Doble estimulación, DuoStim, protocolo Shanghai, baja respuesta ovárica.

ABSTRACT

• **Introduction:** Low ovarian response has an incidence of 5% to 24% and is a challenge for the professional and can be a source of frustration for patients. The concept of DuoStim or double stimulation in the same cycle arises from implementing a stimulation during the luteal phase to the conventional one in the follicular phase, with the aim of achieving greater ovarian response and a greater number of oocytes without increasing reaction rates.

• **Material and methods:** bibliographic research in the literature published on the double ovarian stimulation protocol, focused on all those women who meet the Bologna criteria, published in the last 10 years; that is, from 2011 to 2021.

• **Results:** self-made table that compiles some of the most interesting articles on the subject matter.

• **Discussion:** the DuoStim protocol allows us to limit the risk of cycle cancellation and maximizes the number of oocytes per stimulation, thus being a more cost-effective procedure.

• **Conclusions:** The Shanghai protocol provides an acceptable option with a more time-efficient and less expensive treatment regimen for patients with poor ovarian response.

Keywords:
Double stimulation, DuoStim, Shanghai protocol, low ovarian response.

DOBLE ESTIMULACIÓN DURANTE LA FASE FOLICULAR Y LÚTEA: UNA HERRAMIENTA ÚTIL PARA BAJAS RESPONDEDORAS.

INTRODUCCIÓN

La baja respuesta ovárica se define según la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) como aquella identidad que cumpla al menos dos de las siguiente tres características (Criterios de Bolonia) : edad materna avanzada o cualquier otro factor de riesgo de respuesta ovárica deficiente; mala respuesta ovárica previa; o una prueba de reserva ovárica anormal durante los tratamientos de fertilidad. Además constituye un desafío y una frustración no sólo para los pacientes, sino también para el médico. Tiene una incidencia entre el 5-24% y puede estar asociada a una baja reserva ovárica .

Se han empleado numerosos protocolos de tratamiento con altas dosis de gonadotropinas, junto con fármacos adyuvantes, para mejorar la respuesta ovárica y las tasas de embarazo3, . En general, las tasas de embarazo de las pacientes con baja reserva ovárica son bajas, teniendo una tasa de nacidos vivos por ciclo iniciado de aproximadamente el 6% , pudiendo diferenciar también en grupos de edad, siendo del 7,1% en pacientes <40 años y 5,2% 40 años .

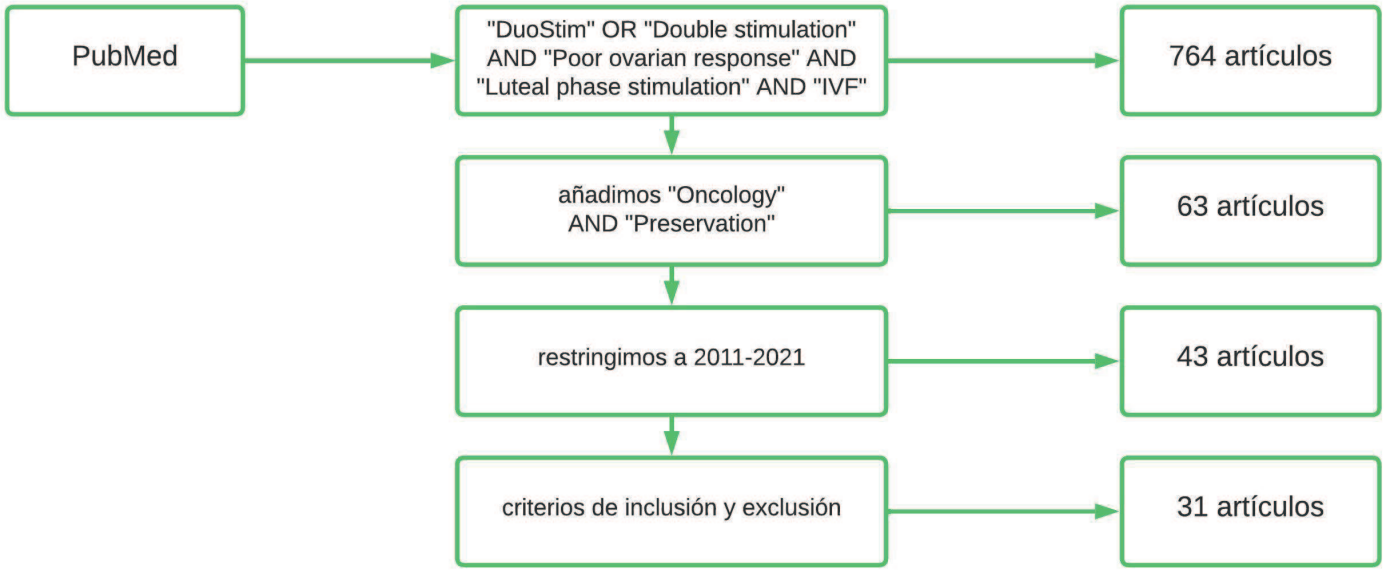
El concepto de DuoStim o de doble estimulación en un mismo ciclo surge de implementar una estimulación durante la fase lútea a la convencional en fase folicular, sobre todo cobrando mayor utilidad en las pacientes con baja respuesta ovárica en las que se obtienen un número insuficiente de ovocitos sólo estimulando en primera fase del ciclo .

El **objetivo** de este trabajo es una búsqueda bibliográfica exhaustiva en la literatura publicada sobre el protocolo de doble estimulación ovárica, enfocado sobre todo a aquellas mujeres que cumplen los criterios de Bolonia anteriormente descritos, para hacer una revisión sobre el conocimiento actual del mismo; así como realizar una comparación en cuanto a efectividad, posibles efectos secundarios y costes con respecto a los protocolos de estimulación habituales.

Material y método

En cuanto a la **estrategia de búsqueda**, se ha realizado una revisión sistematica en la base de datos PubMed, con filtro de publicaciones de los últimos 10 años (2011-2021). Las **palabras claves** utilizadas para dicha búsqueda han sido: "DuoStim", "Double stimulation", "Poor ovarian response", "Luteal phase stimulation" asociado a "IVF" e "In Vitro Fertilization". También se añadió en una segunda fase de búsqueda la palabra clave de "oncology" y "preservation" para completar esta revisión en aquellas pacientes que necesitan una estimulación rápida, previa al inicio de algún tratamiento que ponga en riesgo su fertilidad, sin tener en cuenta en qué momento del ciclo se encuentra. Con todos estos términos de búsqueda se obtuvieron 674 artículos. Como **criterios de inclusión** se seleccionaron aquellos artículos entre los últimos 10 años que versaran sobre la doble estimulación en el ciclo ovárico, focalizado sobre todo en bajas respondedoras, que incluyeran resultados aplicables a nuestra práctica diaria. Se **excluyeron** aquellos artículos que no cumplieras dichos criterios y aquellos cuya población diana eran pacientes oncológicas con deseo de preservación de la fertilidad previo al tratamiento gonadotóxico. Con todo ello quedó un total de 31 artículos. Tras analizarlos

pormenorizadamente se han citado 22 de ellos y se ha elaborado una tabla (Tabla 1) con los más destacados. A continuación, se expone en forma de *flow chart* como se ha realizado la selección de los mismos.



Estudio		n	Bolonia	Edad	AMH	RAF	E.F.F.	E.F.L	Tasa gestaciones clínicas	Abortos	Nacido vivo
Kuang et al. (2)	2014	178	38	36.4±5	nc	3.8±1.8	38	30	56,5% (13/23)	15,4% (2/13)	84,6% (11/13)
Wei et al. (13)	2015	162	162	36.1 ± 4.4	nc	3.1 ± 2.2 /4.1 ± 1.6	1.6 ± 1.1	3.5 ± 3.4	50.0% (1/2) 33.3% (4/12)	0%	nc
Ubaldi et al. (4)	2016	51	51	39.2±3.4	12.3-7.5 IU (5.0–28.2)	5.2 ±2.3	49	58	71%/62.5%	80% (12/15)	16,7% (2/15)
Vaiarelli et al. (17)	2018	353	310	40±3	1.0 ± 1.0 (0.1–2)	5.3 ± 2.5 (3–13)	1229	1442	48.1% (39/81)/ 59.0% (49/83)	11.1% (4/36) 8.9% (4/45)	39,5% (32/81)/ 49,4% (41/83)
Cimadomo et al. (18)	2018	188	188	40±2.9	0.9±0.6	5.0 ± 2.5	3.6 ± 2.1	4.3 ± 2.8	42%/53%	nc	26% (17/65)/ 27% (23/85)
Madani et al. (15)	2018	121	121	37.4±4	0.52±0.51		1.52□1.16	1.50 □1.98	19.75%	3,75%	16%
Alsbjerg et al. (20)	2019	54	45	36.7±3.6	nc	4.4±1.9	2.4 □ 2.1	3.7 □ 2.6	29% (13/45)	10/21 (48%)	24%(11/45)
Cecchino et al.(18)	2020	93	79	38.4±3.1	1.03±0.79	6.6±2.7	5 (0-16)	4 (0-15)	nc	nc	nc
Luo et al. (21)	2020	304	304	38.3±4.8	nc	5.1±4.2	1.71 ± 1.3	3.58 ± 4.54	26%/47%	42.85%/21.15%	nc

Tabla 1.- Resultados de los artículos más destacados y citados por otros autores, con su referencia de cita: n (número de pacientes), AMH (hormona antimülleriana), RAF (recuento de folículos antrales), EFF (ovocitos totales obtenidos mediante estimulación en fase folicular), EFL (ovocitos totales obtenidos mediante estimulación en fase folicular). Nc (no consta). Cuando aparecen dos datos cuantitativos expresados en forma de porcentajes en la tasa de gestación clínica, abortos y nacidos vivos se refiere a que el primero es en fase folicular y el segundo en fase lútea.

DOBLE ESTIMULACIÓN DURANTE LA FASE FOLICULAR Y LÚTEA: UNA HERRAMIENTA ÚTIL PARA BAJAS RESPONDEDORAS.

DISCUSIÓN

Tradicionalmente se conocía el modelo clásico de un único reclutamiento folicular durante el ciclo menstrual. Sin embargo, a partir de estudios ecográficos, como el de Baerwald et al.[8] en 2003, aparece un nuevo concepto sobre la foliculogénesis, considerándola como un proceso en forma de varias oleadas, en número de dos a tres, en un mismo periodo ovulatorio en mujeres sanas. Se demostró en estudios con animales que los ovocitos formados más tarde de la fase folicular tienen una competencia similar por lo que se abre una puerta de oportunidades en cuanto a los tratamientos y resultados de las técnicas de reproducción asistida (TRA)[9] .

El factor tiempo cobra especial importancia en las pacientes con infertilidad ya que puede ser un arduo camino hasta la consecución de un hijo sano. Por ello, se debe minimizar el tiempo de tratamiento necesario, sobre todo en aquellas pacientes que van a someterse a tratamientos gonadotóxicos, extirpación de gónadas o pacientes en las que se presupongan malos resultados en las TRA. Es por este motivo que se han propuesto el inicio aleatorio de la estimulación (*random start*), la estimulación durante la fase lútea (LPS) y conjuntamente con la estimulación en fase folicular (FPS) conocido como DuoStim, estimulación dual o protocolo de Shanghai.

Según la definición aportada por la ESHRE descrita anteriormente en este documento, en torno a un 10,3% de las mujeres sometidas a estimulación ovárica cumplirían criterios de baja respuesta ovárica. Hasta el momento se han empleado numerosos protocolos de tratamientos en este subgrupo de pacientes sin tener la certeza clara de superioridad de unos frente a otros .

El protocolo DuoStim se realiza con una primera estimulación del ovario de forma habitual, 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 un momento posterior. Se diseñó especialmente para aquellas pacientes con factores de mal pronóstico que cumplan los criterios de baja respuesta ovárica (POR, por sus siglas en inglés) para mejorar los resultados reproductivos obteniendo un mayor número de ovocitos en menor tiempo[11]. De esta forma logramos recuperar mayor número de ovocitos por ciclo estimulado disminuyendo el abandono de las técnicas de Reproducción Asistida por una cuestión sobre todo psicológica y económica[12] .

La técnica del DuoStim fue descrita por primera vez en 2014 por Kuang et al.2, empleando el protocolo Shanghai. Seleccionaron 38 pacientes que cumplían criterios de POR y las estimularon con 25mg/día de Citrato de Clomifeno y 2,5 mg/día de Letrozol. A partir del 6º día de estimulación añadían 150 UI de gonadotropina humana de menopaúsica (HMG). La primera inducción de la ovulación se realizó con análogos de la GnRH administrando también Ibuprofeno a fin de evitar una rotura folicular anterior a la punción, donde se descartaban aquellos folículos menores a 10 mm. En una segunda estimulación, pero esta vez en fase lútea, se utilizaba 225 UI de HMG y 2,5 mg de Letrozol, administrados desde el mismo día o el día siguiente de la primera recuperación ovocitaria, asociando Medroxiprogesterona para retrasar la menstruación hasta después de la punción. La segunda inducción se hizo de nuevo con análogos de la GnRH. Tras el DuoStim en 26 de las 38 mujeres estimuladas

DOBLE ESTIMULACIÓN DURANTE LA FASE FOLICULAR Y LÚTEA: UNA HERRAMIENTA ÚTIL PARA BAJAS RESPONDEDORAS.

(68,4 %) se consiguieron embriones criopreservados, logrando 13 gestaciones clínicas. Con ello, el estudio abrió un nuevo camino de esperanza para pacientes con mal pronóstico reproductivo ya que mediante la doble estimulación en un mismo ciclo ovárico se conseguía una mayor recuperación ovocitaria en un periodo de tiempo corto.

En 2016, y como alternativa al anterior, Ubaldi et al.[11] proponen una 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 estimulación para su posterior transferencia. En el mismo año, Wei et al. confirmaron los resultados iniciales de Kuang con el mismo protocolo adoptado en 23 pacientes con POR que cumplían los criterios de Bolonia; donde el número de ovocitos fue significativamente mayor con LPS en comparación con FPS (3,5 ± 3,4 frente a 1,6 ± 1,1, p = 0,01).

En 2017, Zhang et al.[14] , en un estudio retrospectivo de 153 pacientes con POR que cumplían de nuevo los criterios de Bolonia, en línea con los estudios anteriores, informaron que la estimulación en fase lútea dio lugar a una cantidad significativamente mayor de ovocitos y a embriones de buena calidad en comparación con la fasea folicular. Cabe destacar además que en este estudio se encontró que aquellos embriones obtenidos después de la estimulación en fase lútea tuvieron tasas de implantación significativamente más altas (7,84 frente a 27,69; p = 0,014).

También similar al protocolo de Shanghai es el usado en el estudio de 2018 por Madani et al.[15], que recurrió a la asociación de Citrato de Clomifeno con Letrozol desde el tercer al séptimo día del ciclo, manteniendo el Clomifeno hasta el día anterior a la inducción de la ovulación. Posteriormente se inyectó gonadotropina menopáusica humana cada dos días a partir del sexto día de la estimulación. Una vez observados mediante ecografía uno o dos folículos dominantes (de unos 18 mm de diámetro), la maduración ovocitaria se realizó con Acetato de buserelina, dejando todos los folículos menores de 12 mm para la segunda estimulación en fase lútea. Posteriormente se realizaron procedimientos habituales para la extracción y fecundación de los ovocitos. Al día siguiente se prescribió de nuevo Letrozol, asociado a HMG. Cuando el diámetro de un folículo dominante alcanzó los 18 mm, se indujo de nuevo la etapa final de maduración de los ovocitos con Acetato de buserelina. Al igual que en el protocolo de Shanghai, se asoció Ibuprofeno 600 mg el día de activación y el día siguiente para prevenir la posible rotura del folículo antes de la recogida de óvulos. Previa a la transferencia de embriones congelados, la preparación endometrial se realizó deteniendo la administración de GnRH y manteniendo el Valerato de estradiol y asociando Progesterona, hasta la primera ecografía a las 7 semanas de gestación . Este grupo afirmó que el número medio de ovocitos y la tasa de fertilización después del protocolo de Shanghai fueron más altos que los del protocolo antagonista anterior y que además, las tasas de embarazo y de nacidos vivos fueron del 19,7% y del 16%, lo que podría ser clínicamente importante.

En cuanto a la tasa de cancelación (sin respuesta y sin

ovocitos) en dicho estudio fue del 28,5; similar a la informada por Kuang (31,6%)[2]. También, Vaiarelli afirma que el protocolo DuoStim nos permite limitar el riesgo de cancelación del ciclo y maximiza el número de ovocitos por estimulación, siendo por tanto, más costo efectivo y convertiéndose en una herramienta muy útil en pacientes oncológicos o con mal pronóstico[18]. Sin embargo, abogan por la necesidad de aumentar los conocimientos sobre rentabilidad y más datos embriológicos y clínicos[19].

Por su parte, Sfakianoudis et al[7]. aunque no niega la gran utilidad que tiene en mujeres con edad avanzada o con baja respuesta ovárica, reclama más estudios sobre las complicaciones a corto y largo plazo de la estimulación según este protocolo, ya que sometemos las pacientes a una alta dosis de gonadotropinas en un corto periodo de tiempo y no tenemos evidencia científica publicada en la actualidad sobre ello.

En 2019, Alsbjerg et al.[20] de forma análoga a los anteriores autores, obtiene una mayor tasa de ovocitos en la estimulación en fase lútea. Sin embargo, describe en esta etapa mayor consumo de FSH y a diferencia de los demás, no encontró diferencias entre el número de embriones criopreservados o el número de pacientes sin embriones, comparando ambas fases estimuladas.

Además, recientemente se han descubierto diferencias en cuanto a las tasas de embriones criopreservados y embriones de buena calidad según la pauta de inducción de la ovulación utilizada. En aquellas pacientes en las que se utilizó rec-HCG o GnRH-a fue significativamente más alta que en aquellas en las que se utilizó u-hCG, consiguiendo mejores resultados en protocolos de doble estimulación que únicamente en fase folicular[21].

De nuevo, en este año, 2021, Polat et al. reitera todo lo dicho anteriomente, al comparar la estimulación doble frente a la convencional en pacientes con POR ya que presentan menor tasa de cancelación con un número mayor de ovocitos y embriones obtenidos. Análogamente a los anteriores autores concluyen que el DuoStim se postula como una estrategia eficaz en aquellas situaciones que requieren una obtención de ovocitos urgente: enfermedades malignas sometidas a criopreservación de ovocitos y pacientes en edad materna avanzada o con reserva ovárica reducida[22].

CONCLUSIONES

1. Cada vez son más las parejas que al postponer su deseo genésico en el tiempo se ven en la necesidad de recurrir a técnicas de reproducción asistida, con peor respuesta y menos tasa de éxito a las mismas.

2. El descubrimiento de oleadas de crecimiento folicular en diferentes fases del ciclo nos permite la estimulación en la fase lútea o el inicio en cualquier fase del ciclo.

3. Para pacientes de mal pronóstico y que no acepten ovodonación la acumulación de óvulos mediante el protocolo de Shanghai proporcionaría una opción aceptable con un régimen de tratamiento más eficiente en el tiempo y menos costoso.

4. DuoStim reduce el tiempo entre la primera y la segunda recuperación de ovocitos. Por lo tanto, esto es muy importante, especialmente en casos de infertilidad o pacientes que necesitan tratamiento contra el cáncer y preservación de la fertilidad, donde un tiempo de espera más prolongado puede disminuir las posibilidades de

DOBLE ESTIMULACIÓN DURANTE LA FASE FOLICULAR Y LÚTEA: UNA HERRAMIENTA ÚTIL PARA BAJAS RESPONDEDORAS.

embarazo y aumentar las posibilidades de abandono.

5. Se ha demostrado eficaz con tasas significativamente mayores de consecución de ovocitos, embriones congelados y gestaciones evolutivas.

6. Se requieren más estudios para analizar las complicaciones a corto y largo plazo, aunque a priori no parecen aumentar la tasa de hiperestimulación ovárica a pesar de usar mayor dosis de gonadotropinas.

BIBLIOGRAFÍA

(1) Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, et al. 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. doi:10.1093/humrep/der092

(2) Kuang Y, Chen Q, Hong Q, et al. Double stimulations during the follicular and luteal phases of poor responders in IVF/ICSI programmes (Shanghai protocol). Reprod Biomed Online. 2014;29(6):684-691. doi:10.1016/j.rbmo.2014.08.009

(3) Loutradis D, Drakakis P, Vomvolaki E, Antsaklis A. Different ovarian stimulation protocols for women with diminished ovarian reserve. J Assist Reprod Genet. 2007;24(12):597-611. doi:10.1007/s10815-007-9181-2

(4) Ubaldi F, Vaiarelli A, D'Anna R, Rienzi L. Management of poor responders in IVF: is there anything new?. Biomed Res Int. 2014;2014:352098. doi:10.1155/2014/352098

(5) La Marca A, Grisendi V, Giulini S, et al. Live birth rates in the different combinations of the Bologna criteria poor ovarian responders: a validation study. J Assist Reprod Genet. 2015;32(6):931-937. doi:10.1007/s10815-015-0476-4

(6) Polyzos NP, Nwoye M, Corona R, et al. Live birth rates in Bologna poor responders treated with ovarian stimulation for IVF/ICSI. Reprod Biomed Online. 2014;28(4):469-474. doi:10.1016/j.rbmo.2013.11.010

(7) Sfakianoudis K, Pantos K, Grigoriadis S, et al. 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. J Assist Reprod Genet. 2020;37(1):181-204. doi:10.1007/s10815-019-01638-z

(8) Polyzos NP, Nwoye M, Corona R, et al. Live birth rates in Bologna poor responders treated with ovarian stimulation for IVF/ICSI. Reprod Biomed Online. 2014;28(4):469-474. doi:10.1016/j.rbmo.2013.11.010

(9) Ginther OJ, Gastal EL, Gastal MO, Bergfelt DR, Baerwald AR, Pierson RA. Comparative study of the dynamics of follicular waves in mares and women. Biol Reprod. 2004;71(4):1195-1201. doi:10.1095/biolreprod.104.031054

(10) Fernández Gracia I, Gil García L, Calvo Urrutia M, Cristóbal García, I. Doble estimulación en el mismo ciclo ovárico (DuoStim) para aumentar la recuperación ovocitaria en pacientes bajas respondedoras: revisión sistemática de la evidencia científica actual. Rev Iberoam Fertil Reprod Hum. 2021; 38

(11) Ubaldi FM, Capalbo A, Vaiarelli A, et al. Follicular versus luteal phase ovarian stimulation during the same menstrual cycle (DuoStim) in a reduced ovarian reserve population results in a similar euploid blastocyst formation rate: new insight in ovarian reserve exploitation. Fertil Steril. 2016;105(6):1488-1495.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.03.002

(12) Labarta E. DuoStim: a new strategy proposed for women with poor ovarian response. Fertility and Sterility. 2020 (113): 76-77.

(13) Wei LH, Ma WH, Tang N, et al. Luteal-phase ovarian stimulation is a feasible method for poor ovarian responders undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection- embryo transfer treatment compared to a GnRH antagonist protocol: a retrospective study. Taiwan J Obstet Gynecol 2016; 55: 50–54.

(14) Zhang Q, Guo XM and Li Y. Implantation rates subsequent to the transfer of embryos produced at different phases during double stimulation of poor ovarian responders. Reprod Fertil Dev 2017; 29: 1178–1183.

(15) Madani T, Hemat M, Arabipoor A, Khodabakhshi SH, Zolfaghari Z. Double mild stimulation and egg collection in the same cycle for management of poor ovarian responders. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2019;48(5):329-333. doi:10.1016/j.jogoh.2018.12.004

(16) Vaiarelli A, Cimadomo D, Trabucco E, et al. Double Stimulation in the Same Ovarian Cycle (DuoStim) to Maximize the Number of Oocytes Retrieved From Poor Prognosis Patients: A Multicenter Experience and SWOT Analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2018;9:317. Published 2018 Jun 14. doi:10.3389/fendo.2018.00317

(17) Cimadomo D, Vaiarelli A, Colamaria S, et al. Luteal phase anovulatory follicles result in the production of competent oocytes: intra-patient paired case-control study comparing follicular versus luteal phase stimulations in the same ovarian cycle. Hum Reprod. 2018;33(8):1442-1448. doi:10.1093/humrep/dey217

(18) Vaiarelli A, Cimadomo D, Ubaldi N, Rienzi L, Ubaldi FM. What is new in the management of poor ovarian response in IVF?. Curr Opin Obstet Gynecol. 2018;30(3):155-162. doi:10.1097/GCO.0000000000000452

(19) Alsbjerg B, Haahr T, Elbaek HO, Laursen R, Povlsen BB, Humaidan P. Dual stimulation using corifollitropin alfa in 54 Bologna criteria poor ovarian responders - a case series. Reprod Biomed Online. 2019;38(5):677-682. doi:10.1016/j.rbmo.2019.01.007

(20) Luo Y, Sun L, Dong M, et al. The best execution of the DuoStim strategy (double stimulation in the follicular and luteal phase of the same ovarian cycle) in patients who are poor ovarian responders. Reprod Biol Endocrinol 2020; 18: 102.

(21) Polat M, Mumusoglu S, Yarali Ozbek I, Bozdag G, Yarali H. Double or dual stimulation in poor ovarian responders: where do we stand?. Ther Adv Reprod Health. 2021;15:26334941211024172. Published 2021 Jun 30. doi:10.1177/26334941211024172