

## Tratamiento de pacientes con pronóstico de baja respuesta: comparación de dos protocolos de supresión hipofisaria

### *Treatment of patients with poor response prognosis: comparison of two protocols of pituitary suppression*

Marín Palazón M\*, Rubio Rubio J.M.\*\*\*, Sánchez-Gutiérrez M\*, Urgal Ayala A\*, Monzó Miralles A\*\*, Romeu Sarrió A\*\*

\*Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital General Universitario La Fe. Valencia. ,  
\*\*Servicio de Ginecología-Reproducción Humana. Hospital General Universitario La Fe. Valencia.

#### **Resumen**

**Introducción:** *La baja respuesta a la estimulación ovárica es uno de los grandes problemas de la práctica clínica en medicina de la reproducción.*

*Existen múltiples publicaciones que intentan definir los criterios diagnósticos de baja respuesta pero, la mayoría de ellos son retrospectivos, obtenidos a partir del resultado de un ciclo previo de estimulación. Así, lo más importante sería definir aquellos criterios pronósticos de baja respuesta que permitieran individualizar el tratamiento de estas pacientes con el fin de obtener una estimulación adecuada y, por lo tanto, aumentar las posibilidades de gestación de las mismas.*

**Objetivo:** *Comparar un protocolo de supresión hipofisaria con antagonistas de GnRH en pacientes con baja respuesta con la administración de agonistas de GnRH en protocolo largo disminuyendo la dosis al comienzo de la estimulación.*

**Material y métodos:** *Se han establecido dos grupos de tratamiento. En el grupo A (63 ciclos) se realizó la supresión hipofisaria con un agonista de GnRH desde el día 22 del ciclo previo a la estimulación, disminuyendo la dosis a la mitad al comenzar la administración de FSH; en el grupo B (101 ciclos) se utilizó un antagonista de GnRH a partir de la observación ecográfica de un folículo de al menos 14 mm. Los criterios de selección de las pacientes fueron alguno de los siguientes: edad ( 38 años, FSH día 3º > 8,5 UI/L o antecedente de baja respuesta previa.*

**Resultados:** *No existen diferencias significativas en el número de folículos desarrollados, ovocitos recuperados, ovocitos en estadio metafase II ni embriones de buena calidad obtenidos. El nivel de estradiol en el día de administración de HCG, la duración del estímulo y la dosis total de gonadotropinas fueron significativamente menores en el grupo del antagonista (sin diferencias en la concentración de estradiol por folículo). No se han observado diferencias en la tasa de gestación por ciclo iniciado (grupo A 31,7%; grupo B 30,7%), aunque sí una tendencia a una menor tasa de cancelación en el grupo del antagonista (grupo A 20,6%; grupo B 10,9%).*

---

**Correspondencia:** Dra. María Marín Palazón.  
Servicio de Ginecología-Reproducción Humana  
Hospital La Fe.  
Av/ Campanar, 21  
46009. Valencia.  
E-mail: hairamarin@hotmail.com.

Conclusión: *El uso de antagonistas de GnRH en pacientes con pronóstico de baja respuesta alcanza resultados similares a los obtenidos con los agonistas y permite disminuir la duración de la estimulación y la dosis total de gonadotropinas utilizadas.*

**Palabras clave:** Antagonistas de la GnRH. Agonistas de GnRH. Baja respuesta. Fecundación in Vitro.

### **Summary**

*Introduction: Poor response to ovarian stimulation is one of the greatest problems in clinical practice. There are many studies trying to define criteria for poor ovarian response, but most of them are retrospective studies, getting data from a previous stimulation cycle. In this way, the most important thing is to define prognostic criteria for poor response that allow to individualize the treatment to achieve an appropriate stimulation and therefore to rise the pregnancy chance.*

*Objective: Our aim was to compare a GnRH-antagonists protocol for pituitary suppression in poor responders undergoing an IVF/ICSI cycle with a luteal initiation of GnRh agonists with reduction of dose when stimulation starts.*

*Material and Methods: We compared two ovarian stimulation protocols. In group A (63 cycles) pituitary suppression with GnRh-agonists starting from day 22 of previous luteal phase was done. The agonists dose was diminished to half when administration of FSHr started. In group B (101 cycles) a GnRH-antagonists was given since a follicle at least of 14 mm was observed. Selection criteria were woman age ( 38 years, FSH on day 3 > 8,5 UI/L or being poor responders in a previous cycle.*

*Results: No differences were observed in number of follicles developed, oocytes recovered, metaphase II number and good quality embryos. The estradiol level on the day of administration of HCG, the stimulation length and amount of gonadotrophins administered were significantly lower in the GnRH-antagonists group (without differences in the estradiol concentration per follicle). There is no difference in pregnancy rates per cycle (group A, 31,7%; group B, 30,7%), but a downward trend in cancellation rates in the GnRH antagonists group was found (group A, 20,6%; group B, 10,9%).*

*Conclusion: GnRH-antagonists used in poor responders achieve similar results to GnRH agonists protocols and allow reducing the stimulation days and total gonadotrophins dose.*

**Key words:** Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) antagonist. GnRH agonist. Poor response. IVF.

## **INTRODUCCIÓN**

Gran parte del éxito de las técnicas de reproducción asistida (TRA) depende, entre otros aspectos, de una adecuada valoración inicial de las pacientes y del desarrollo de protocolos de estimulación ovárica individualizados, con el fin último de optimizar los resultados reproductivos, fundamentalmente en términos de tasas de embarazo y nacidos vivos, entre otros.

Es necesario, por tanto, evaluar el tipo de paciente en función de su reserva ovárica y otros factores que puedan predecir su respuesta a la estimulación. En este sentido, el manejo de la "baja respondedora" continúa siendo un desafío para la mayoría de los clínicos, puesto que tanto el pronóstico de baja respuesta como el protocolo idóneo de estimulación para estas pacientes sigue siendo motivo de controversia.

La primera dificultad que se encuentra al tratar el problema de la baja respuesta a la estimulación ovárica, es la falta de uniformidad en las definiciones. Cada autor que estudia este tema ha dado generalmente su propia definición de baja respuesta, lo cuál hace muchas veces poco comparables los estudios publicados al respecto; no obstante, en general, la mayoría coinciden en dos aspectos fundamentales: escaso desarrollo folicular durante la estimulación y, por lo tanto, mal pronóstico en cuanto a tasa de gestación (1).

Hay que señalar que la baja respuesta implica un diagnóstico retrospectivo, es decir, la baja respuesta se diagnostica durante el ciclo de estimulación ovárica. Para establecer unos criterios diagnósticos, generalmente el investigador selecciona un grupo de pacientes cuyos resultados reproductivos tras la estimulación fueron poco satisfactorios, y a partir de

ahí intenta caracterizarlas en función de parámetros como el nivel de estradiol alcanzado al final de la estimulación, el número de folículos desarrollados o la cantidad de ovocitos recuperados. Los valores de estas variables establecidos para diagnosticar la baja respuesta también varían según los estudios, situándose el límite de estradiol entre 300 y 1000 pg/ml y el de folículos u ovocitos entre 3 y 5. Se han utilizado estos criterios solos o combinados entre ellos, lo que da idea de la dificultad para comparar las distintas estrategias de tratamiento propuestas (1).

Sin embargo, con objeto de seleccionar el protocolo de estimulación más adecuado en cada caso, es interesante caracterizar ese grupo de pacientes con alta probabilidad de responder escasamente a la estimulación, es decir, establecer unos criterios pronósticos de baja respuesta. Aunque, evidentemente, no existe ningún test predictivo al cien por cien, hay una serie de parámetros que han resultado ser buenos predictores de la respuesta ovárica, como determinaciones hormonales basales (niveles plasmáticos de FSH<sub>2</sub> y estradiol el día 3 de ciclo (3)) y tras estímulo (nivel de FSH tras estimulación con citrato de clomifeno) y, más recientemente los niveles de inhibina B (4, 5). La edad superior o igual a 40 años puede también caracterizar a una paciente como baja respondedora, por la disminución en la reserva folicular que se supone en estas pacientes, aunque no debería considerarse la edad como indicador único, prestando atención a otros marcadores de reserva folicular. En esta línea, la medición ecográfica de los ovarios y el recuento basal de folículos antrales parecen proporcionar un buen pronóstico de baja respuesta (6). A todo esto cabe añadir el criterio lógico del antecedente de baja respuesta previa a la estimulación.

En este trabajo los criterios adoptados para caracterizar a una paciente con pronóstico de baja respuesta son, en un intento de simplificar y evitar pruebas excesivas y costosas, la edad de 38 años o superior, una FSH en día 3 de ciclo mayor de 8,5 UI/l y/o el antecedente de baja respuesta en un ciclo anterior. El nivel de FSH basal de 8,5 UI/l fue considerado elevado tras evaluación de un grupo de mujeres con función ovárica normal (7). Así mismo se observó que las pacientes con determinaciones de FSH el día 3<sup>o</sup> superiores a esta cifra se caracterizaron por presentar tasas de cancelación significativamente mayores y tasas de embarazo llamativamente inferiores (7).

Con todo lo señalado, es de esperar las dificultades que entraña elaborar una estrategia eficaz de tratamiento en las pacientes catalogadas de baja respuesta. Por definición, no responden de forma adecuada a dosis estándar de gonadotropinas, y el intento de mejorar los

resultados de la estimulación con dosis más altas no ha conseguido el beneficio esperado.

Con la aparición de los agonistas de GnRH y su aplicación en los protocolos de estimulación se consiguió mejorar los resultados y disminuir el número de ciclos cancelados, debido principalmente a su capacidad para prevenir el pico de LH, con posibles efectos deletéreos para la calidad ovocitaria, y para evitar ovulaciones prematuras (8). Su uso en protocolo largo (comenzando su administración en la mitad de la fase lútea del ciclo previo) ha sido el que mejores resultados ha proporcionado, prefiriéndose a las alternativas de protocolo corto o ultracorto (9). Sin embargo se ha señalado que las pacientes con baja reserva ovárica pueden responder mal a la estimulación con gonadotropinas cuando se utiliza un agonista de GnRH desde la fase lútea anterior. Esto se debe a la interferencia que el agonista ejerce en el periodo inicial de reclutamiento folicular, especialmente perjudicial en un tipo de paciente que ya de por sí tiene una reserva ovárica disminuida (10, 11). Una estrategia para minimizar este efecto sería detener la administración del agonista o disminuir la dosis administrada al principio del ciclo (al comenzar la estimulación con gonadotropinas).

Según la mayoría de estudios, los antagonistas de GnRH parecen ser igualmente eficaces que los agonistas para la prevención del pico prematuro LH, sin diferencias significativas al respecto. Algunos autores hablan de una menor tasa de gestación si los comparamos con el agonista en protocolo largo (12). Sin embargo, el uso de antagonistas de GnRH presenta la ventaja sobre los agonistas de evitar la supresión ovárica excesiva en la etapa de reclutamiento folicular, crucial para las pacientes diagnosticadas de baja respuesta.

El objetivo del presente estudio ha sido comparar dos protocolos de estimulación ovárica controlada en pacientes con alta probabilidad de desarrollar baja respuesta: en uno se utilizó un agonista de GnRH para la supresión hipofisaria (acetato de triptorelina, en protocolo largo y disminuyendo la dosis al comienzo de la estimulación) y en otro la supresión se realizó con un antagonista de GnRH (cetorelix o ganirelix).

## MATERIAL Y MÉTODOS

En el presente trabajo se han estudiado de forma prospectiva y comparativa, 164 ciclos de estimulación ovárica controlada en pacientes sometidas a fecundación in vitro (FIV) en el Servicio de Ginecología- Reproducción Humana del Hospital La Fe de Valencia en el periodo comprendido entre los años 2001 y 2003.

Se incluyeron en el estudio pacientes con diagnóstico de esterilidad que reunían alguno de los siguientes criterios, que determinan un pronóstico de baja respuesta a la estimulación ovárica:

1. Edad igual o superior a 38 años
2. Niveles FSH basal mayor de 8,5 UI/L en el día 3 de ciclo
3. Ciclo previo anterior cancelado por baja respuesta (definida por un desarrollo de menos de 3 folículos preovulatorios durante el ciclo de estimulación)

La población de estudio se distribuyó de forma aleatoria en dos grupos, asignando a cada uno un protocolo de supresión hipofisaria/estimulación ovárica:

- a) Agonista de GnRH en protocolo largo: acetato de triptorelina (Decapeptyl®, Ipsen Pharma) en dosis de 0,1 mg/día, disminuyendo la misma a la mitad al comenzar la estimulación ovárica con FSHr (n= 63).
- b) Antagonista de GnRH: ganirelix (Orgalutrán®, Organon) o cetrorelix (Cetrotide®, Serono), administrando 0,25 mg/día a partir de la visualización ecográfica de un folículo de al menos 14 mm y hasta administrar la hCG (n = 101)

#### \* Procedimiento de reproducción asistida:

En ambos grupos se llevó a cabo una estimulación ovárica controlada con FSH recombinante (FSHr) (Puregón®, lab. Organon o Gonal®, lab. Serono), desde el día 3º de ciclo, con dosis inicial de 450 UI/día (modificándose en función de la respuesta individual de cada paciente). La forma en que se realizó la supresión hipofisaria constituye la variable de estudio, consistiendo, según lo descrito, en la administración de acetato de triptorelina desde el día 22 del ciclo previo, o de un antagonista de GnRH (cetrorelix o ganirelix) a partir de la visualización ecográfica de un folículo de 14 mm.

El control del desarrollo folicular se realizó mediante ecografía transvaginal y determinación de los niveles de estradiol sérico, administrando FSHr hasta obtener criterios de madurez folicular, definidos por desarrollo de al menos 3 folículos de diámetro igual o superior a 18, momento en el cuál se indicó la administración de 10000 UI de HCG (Profasi®, Serono).

Los criterios de cancelación fueron el desarrollo de menos de 3 folículos tras la estimulación (baja respuesta) o un E2 > 3500 pg/ml (riesgo de hiperestimulación ovárica).

Se programó la punción- aspiración sistemática de todos los folículos (14mm 35-36 horas tras la administración de HCG, procediendo, tras obtención y cla-

sificación de los ovocitos, a su fecundación o microyección de espermatozoides.

Se analizó la calidad embrionaria, según la clasificación morfológica de Veek, considerando embriones de buena calidad aquellos que presentaron un número de células igual o mayor a 4 y un grado morfológico 1 o 2.

La transferencia de los embriones se llevó a cabo a las 48-72 horas tras la punción, transfiriéndose un máximo de 3 embriones.

Las variables analizadas en cada uno de los grupos fueron:

- Características de las pacientes: edad de la mujer, índice de masa corporal (IMC), edad de la pareja, duración de la esterilidad, niveles de FSH y LH el día 3 de ciclo, antecedentes de baja respuesta y diagnóstico de esterilidad para los factores femenino y masculino.
- Características de los protocolos de estimulación: dosis de gonadotropinas y duración de la estimulación
- Resultados de la estimulación ovárica: número y tamaño de los folículos, grosor endometrial y estradiol sérico el día de HCG, número de folículos puncionados, número y caracterización de los ovocitos obtenidos y número de embriones de buena calidad.
- Resultados globales: tasa de cancelación, tasa de gestación (por ciclo iniciado, por punción y por transferencia) y tasa de implantación.

La valoración de los datos obtenidos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS versión 11.0. Se utilizó la prueba t de Student para la comparación de variables cuantitativas y la chi-cuadrado para la comparación de proporciones.

## RESULTADOS

Al comparar ambos grupos en cuanto a las características básicas de las pacientes y sus parejas, no se encontraron diferencias apreciables entre ellos. La edad media de las pacientes fue de  $35,82 \pm 3,13$  años en el grupo del antagonista y  $35,75 \pm 3,3$  años en el de triptorelina, sin diferencias significativas, como tampoco las hubo en el IMC ( $23,36 \pm 3,65$  vs.  $23,04 \pm 3,4$ ) edad de la pareja ( $37,16 \pm 3,94$  vs.  $37,59 \pm 5,04$ ) o los años de esterilidad ( $7,07 \pm 3,76$  años vs.  $7,37 \pm 3,39$  años).

Las determinaciones analíticas hormonales basales también resultaron similares, con una FSH basal de  $10,17 \pm 3,77$  UI/L (antagonista) y  $10,29 \pm 4,92$  (triptorelina) y LH basal de  $5,29 \pm 2,6$  UI/L (antagonista) y  $6,81 \pm 6,48$  UI/L (triptorelina).

La distribución de las pacientes según el diagnóstico de esterilidad fue equivalente en los dos grupos estudiados: en conjunto, en un 37,8 % no se halló ninguna causa aparente de esterilidad femenina tras su estudio; el 62,2% restante estaba diagnosticada de: anovulación (12,8%), endometriosis (14,6%), anomalía tubárica (27,4%) y fase lútea inadecuada (7,3%).

Las características del semen también fueron similares en ambos grupos de estudio.

No hubo diferencias significativas entre ambos grupos ni en el número de folículos con tamaño mayor de 16 mm ni en el grosor endometrial el día de HCG, si bien estos folículos fueron significativamente mayores en el grupo del antagonista (tabla 1).

**Tabla 1**

*Comparación del nº y tamaño de los folículos y el grosor endometrial el día de HCG entre ambos grupos*

	Agonista (n = 50)	Antagonista bajando (n = 90)	P
Nº folículos > 16mm	6,32 ± 2,53	6,43 ± 3,07	,827
Diámetro folículo mayor	21,12 ± 1,49	22,26 ± 2,07	,001
Grosor endometrial	12,08 ± 2,41	11,56 ± 3,17	,313

Aunque los niveles de estradiol fueron significativamente más elevados el día de HCG en el grupo en que se realizó supresión hipofisaria con agonistas, no se observaron diferencias entre ambos grupos al determinarlos el día de la punción folicular. Si consideramos el nivel de estradiol en relación con el número de folículos el día de HCG, tampoco se apreciaron diferencias entre los dos grupos de estudio (tabla 2).

Al analizar la duración del estímulo, de la fase folicular (desde la menstruación hasta el día de la punción) y la cantidad total de gonadotropinas (FSHr) utilizadas durante la estimulación, se observó una disminución estadísticamente significativa de todos estos parámetros en el grupo en que la supresión hipofisaria se realizó con un antagonista de GnRH, como se puede apreciar en la tabla 3.

**Tabla 2**

*Comparación de niveles de estradiol los días de HCG y de la punción entre ambos grupos*

	Agonista bajando (n = 50)	Antagonista (n = 90)	P
E <sub>2</sub> día HCG	1377,24 ± 606,75	1175,32 ± 469,79	,036
E <sub>2</sub> día de la punción	794,08 ± 520,97	684,12 ± 323,91	,138
E <sub>2</sub> por folículo	238,15 ± 114,13	208,34 ± 104,06	,129

**Tabla 3**

*Duración de la fase folicular, del estímulo con FSHr y dosis total de la misma en ambos grupos*

	Agonista bajando (n = 50)	Antagonista (n = 90)	P
Días de estímulo	9,89 ± 1,74	8,57 ± 1,82	,000
Días fase folicular	14,58 ± 2,84	12,86 ± 1,87	,000
Dosis total FSHr	4101,59 ± 1000,75	3212 ± 1177,38	,000

No se observaron diferencias en el número de folículos puncionados ni en el número de ovocitos recuperados (totales y en metafase II) entre los dos grupos. Sí se ha observado un menor número de embriones de buena calidad en el grupo del antagonista, con una diferencia estadísticamente significativa (tabla 4).

**Tabla 4**

*Nº de folículos puncionados, ovocitos recuperados (totales y en metafase II) y de embriones de calidad (criterios de Veek)*

	Agonista bajando (n = 50)	Antagonista (n = 90)	P
Nº folículos	9,70 ± 4,34	8,52 ± 4,24	,121
Nº ovocitos	7,92 ± 4,13	6,93 ± 4,02	,99
Nº ovocitos metafase II	5,06 ± 3,46	4,58 ± 3,46	,433
Nº embriones de buena calidad	1,7 ± 1,16	1,02 ± 1,06	,001

Los resultados globales del ciclo de estimulación en términos de tasa de gestación y cancelación se muestran respectivamente en las tablas 5 y 6.

Las tasas de gestación por ciclo iniciado, por ciclo en que se realizó punción folicular y por transferencia fueron similares en el grupo del agonista y el del antagonista. Si atendemos al número de ciclos en los que la punción no se realizó (ciclos cancelados), se observa una tendencia a una menor tasa de cancelación en el grupo del antagonista, próxima a la significación estadística, aunque sin alcanzarla.

## DISCUSIÓN

La baja respuesta a la estimulación ovárica continúa siendo uno de los grandes problemas de la práctica clínica en reproducción asistida. Las altas dosis de gonadotropinas requeridas por este tipo de pacientes incrementa el coste ya de por sí elevado de los ciclos de FIV/ICSI, a lo cuál hay que sumar las altas tasas de cancelación y los pobres resultados obtenidos, lo

**Tabla 5***Nº de embarazos en cada grupo y comparación de la tasa de gestación, por ciclo iniciado, por punción y por transferencia*

	Tasa gestación (%)				Tasa de implantación %
	Nº embarazos	Por ciclo iniciado	Por punción	Por-Transferencia	
Agonista bajando	20	31,7	40	42,6	52,5
Antagonista	31	30,7	34,4	36,5	54,59
		p = 0.887	p = 0.492	p = 0,513	p = 0,777

**Tabla 6***Resumen del total de ciclos en los que se realizó punción folicular, transferencia embrionaria y los que fueron cancelados. Comparación de la tasa de cancelación en ambos grupos*

	Nº total de ciclos	Nº de ciclos puncionados	Nº de ciclos transferidos	Nº de ciclos cancelados	Tasa de cancelación (%)	p
Agonista bajando	63	50	47	13	20,6	0,086
Antagonista	101	90	85	11	10,9	

que hace, en definitiva, poco eficientes los planes de tratamiento diseñados para ellas.

Si bien es cierto que el especialista se encuentra con una doble dificultad al afrontar este tema, por un lado la falta de uniformidad en las definiciones de baja respuesta y por tanto de conclusiones válidas en los estudios publicados, y por otro la ausencia de un modelo ideal de tratamiento, cada vez son más los esfuerzos realizados en investigación con vistas a desarrollar esquemas terapéuticos que optimicen los resultados reproductivos en la baja respondedora.

La capacidad tanto de agonistas como de antagonistas para prevenir el pico de LH (y con ello sus consecuencias deletéreas para la calidad ovocitaria y del embrión) se encuentra ampliamente demostrada en la literatura (8, 13, 14). Distintos estudios apoyan la eficacia de disminuir la dosis de los agonistas de GnRH (15, 16).

En un estudio realizado en nuestro centro se compararon de forma prospectiva y aleatorizada cuatro protocolos de hiperestimulación ovárica controlada en los que la supresión hipofisaria se realizó con agonistas de GnRH en protocolo largo. En dos de ellos se interrumpió la administración del agonista al inicio de la estimulación y en otros dos se disminuyó su dosis a la mitad, realizando la estimulación con FHS recombinante (FSHr) sola o asociada con hMG. El protocolo que mejores resultados proporcionó en cuanto a menores tasas de cancelación y mayor tasa de em-

barazo fue aquél que disminuyó a la mitad la dosis del agonista a la mitad al comenzar la estimulación, y cuando ésta se llevó a cabo sólo con FSHr (17).

Sin embargo, el reciente descubrimiento de receptores de GnRH en el ovario (11) ha sugerido un posible efecto negativo de los agonistas de GnRH sobre el ovario, suprimiendo en exceso el desarrollo folicular al actuar en la fase folicular temprana, momento en que tiene lugar el reclutamiento de folículos que posteriormente podrán ser estimulados (18). Este efecto adquiere especial importancia en la baja respondedora, que ya de por sí tiene mermada su reserva folicular.

En este sentido, los antagonistas de GnRH podrían aportar ventajas añadidas a las de los agonistas, ya que actúan de manera inmediata mediante un bloqueo reversible de los receptores hipofisarios, previniendo así cualquier pico prematuro de LH sin necesidad de desensibilización previa de la hipófisis. De ese modo, pueden ser administrados cuando ya existe cierto número de folículos en desarrollo, lo que podría suponer una importante ventaja en pacientes con escasa reserva folicular.

Sin embargo, a pesar de sus beneficios teóricos, la mayoría de estudios que han intentado demostrar las ventajas de los antagonistas no revelan una mayor eficacia clínica con respecto a los agonistas (18-20), incluso podrían ser responsables de menores tasas de implantación y embarazo, quizá debido a

efectos directos sobre la calidad embrionaria o la receptividad endometrial (12). En lo que respecta a nuestro trabajo, sí hemos observado un efecto negativo de los antagonistas sobre la calidad embrionaria (disminución significativa del número de embriones de buena calidad), sin diferencias en cuanto a las tasas de embarazo.

Del mismo modo hemos observado unos niveles de estradiol el día de hCG significativamente menores cuando se utilizó un antagonista de GnRH pero no hubo diferencias en la concentración de estradiol por folículo. Varios estudios publicados demuestran que no parece existir una influencia directa de los antagonistas sobre la esteroidogénesis ovárica (21-23), aunque se ha señalado que podrían interferir otras funciones ováricas.

Lo que sí parece evidente, a la vista de nuestro estudio es que el uso de antagonistas de GnRH en pacientes con alta probabilidad de desarrollar de baja respuesta puede proporcionar resultados finales similares en los ciclos de estimulación acortando significativamente la duración de los tratamientos y disminuyendo la cantidad de unidades de FSHr necesarias, con una reducción final en el coste de los mismos. Otros trabajos mostraron resultados similares en pacientes normo-respondedoras (24, 25).

Muchos autores apuntan, sin embargo, que es necesaria una curva de aprendizaje en el manejo de los antagonistas de GnRH y su aplicación en hiperestimulación ovárica controlada. Probablemente se podrían mejorar en el futuro los resultados reproductivos con el desarrollo de regímenes de antagonistas más flexibles, teniendo en consideración las características individuales de cada paciente (12).

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Tarlatzis BC, Zepiridis L, Grimbizis G, Bontis J.:** Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: a systematic review. *Human Reproduction Update* 2003; 9 (1):61-76.
2. **Torner J, Philput C, Jones G, Muasher S.:** Basal follicle-stimulating hormone level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age. *Fertil Steril* 1991; 55:784-91.
3. **Evers J, Slaats P, Land JA, Dumoulin JC, Dunselman GA.:** Elevated levels of basal estradiol-17beta predict poor response in patients with normal basal levels of follicle-stimulating hormone undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1998; 69 (6): 1010-4.
4. **Seifer D, Lambert-Masserlian B, Hogan JW, Gardiner AC, Blazar AS and Berk CA.:** Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril* 1997; 67: 110-14.
5. **Fawzy M LA, Harrison RF, Knight PG, Groome N, Hennelly B, Robertson WR.:** Day 5 inhibin B levels in a treatment cycle are predictive of IVF outcome. *Hum Reprod* 2002; 17 (6): 1535-43.
6. **Bancsi LF BF, Bijkemans MJ, de Jong FH, Habbema JD, te Velde ER.:** Predictors of poor ovarian response in invitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2002; 77: 328-36.
7. **Romeu M.:** El fallo ovárico oculto y su importancia en reproducción asistida: Valencia, 2000.
8. **Loumaye E.:** The control of endogenous secretion of LH by gonadotropin-releasing hormone agonist during ovarian hyperstimulation for in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 1990; 5: 357-76.
9. **Cramer D, Powers DR, Oskowitz SP, Liberman RF, Hornsterin MD, Mcshane PM, et al.:** Gonadotropin hormone agonists use in assisted reproduction cycles: the influence of long and short regimens on pregnancy rates. *Fertil Steril* 1999; 72: 83-89.
10. **Kowalic A, Barmat L, Damario M, Lio HC, Davis O, RosenwaksVZ.:** Ovarian estradiol production in vivo. Inhibitory effect of leuprolide acetate. *J. Reprod. Med* 1998; 43: 413-17.
11. **Leung PCK.:** GnRH receptor and potential action in human ovary. *Gynaecol Endocrinol* 1999; 13:10.
12. **Al-Inany H, Alboulghar M.:** Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception (Cochrane review). *The Cochrane Library* 2004 (4).
13. **Diedrich K, Diedrich C, Santos E et al.:** Suppression of the endogenous luteinizing hormone surge by the gonadotrophin-releasing hormone antagonist cetrorelix during ovarian stimulation. *Hum Reprod* 1994; 9: 788-91.
14. **Albano C, Smitz J, Camus M et al.:** Hormonal profile during the follicular phase in cycles stimulated with a combination of human menopausal gonadotrophin and gonadotrophin-releasing hormone antagonist (Cetrorelix). *Hum Reprod* 1996; 11 (10): 2114-18.
15. **Feldberg D, Parhi J, Ashkenazi J, Dicker D, Shalev J and Ben-Rafael Z.:** Minidose gonadotropin releasing hormone agonist is the treatment of choice in poor responders with high FSH levels. *Fertil Steril* 1994; 62: 343-346.
16. **Olivennes F, Righini C, Fanchin R, Torrisi C, Hazout A, Glissant M, Fernández H and Frydman F.:** A protocol using a low dose of gonadotrophin-releasing hormone agonist might be the best protocol for patients with high FSH concentrations on day-3. *Hum Reprod* 1996; 11: 1169-72.
17. **Rubio JM.:** Análisis crítico de las estrategias para la

prevención y tratamiento de la baja respuesta en fecundación in vitro.: Universidad de Valencia, 2002.

18. **Craft I, Gorgy A, Hill J et al.:** Will GnRH antagonists provide a new hope for patients considered 'difficult responders' to GnRH agonist protocols? *Human Reproduction* 1999; 14: 2959-62.
19. **Akman M, Erden HF, Tosun SB, Bayazit N, Aksoy E, Bahceci M.:** Addition of GnRH antagonists in cycles of poor responders undergoing IVF. *Hum Reprod* 2000; 15: 2145-47.
20. **Akman M, Erden HF, Tosun SB, Bayazit N, Aksoy E, M B.:** Comparison of agonistic flare-up protocol and antagonistic multiple dose protocol in ovarian stimulation of poor responders: results of a prospective randomized trial. *Human Reproduction* 2001; 16 (5): 868-70.
21. **Lin Y KJ, Hillensjo T.:** Is there a difference in the function of granulosa-luteal cells in patients undergoing in-vitro fertilisation either with gonadotrophin-releasing hormone agonist or gonadotrophin-releasing hormone antagonist? *Hum Reprod* 1999; 14: 885-8.
22. **Ortmann O, Oltmanns K, Weiss JM, et al.:** Effects of the GnRH antagonist Cetrorelix on steroidogenesis in human granulosa lutein cells. *Hum Reprod* 1998; 13: 252.
23. **Weiss J, Oltmanns K, Gürke EM, Polack S, Eick F, Felberbaum R, Diedrich K, Ortmann.:** Actions of gonadotropin-releasing hormone antagonists on steroidogenesis in human granulosa lutein cells. *European Journal of Endocrinology* 2001; 144: 677-85.
24. **Olivennes F, Belaisch-Allart J, Emperaire JC et al.:** Prospective, randomized, controlled study of in-vitro fertilization-embryo transfer with a single dose of a luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) antagonist (cetrorelix) or a depot formula of an LH-RH agonist (triptorelin). *Fertil Steril* 2000; 73: 314-20.
25. **Albano C, Felberbaum RE, Smitz J, et al.:** Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone releasing hormone (LHRH)-antagonist cetrorelix and the LHRH-agonist buserelin. *Hum Reprod* 2000; 15: 526-31.