

2000 DE 2001 2002  
ABR/24 2 29/94  
4 N-3  
2 E

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA

FACULTAD DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA  
DE MEDICINA

ABR. 25 1994  
SECRETARÍA DE SERVICIOS ESCOLARES  
DEPARTAMENTO DE POSGRADO  
MDM

ANÁLISIS DEL COMPORTAMIENTO BIOLÓGICO EN PACIENTES CON UN SOLO OVARIO, HIPERESTIMULADAS PARA CAPTURA OVULAR

DR. ALBERTO ALVARADO DURAN  
PROFESOR TITULAR

DR. JESÚS P... SEGURA  
SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA Y EDUCACIÓN PROFESIONAL

T E S I S  
QUE PRESENTA:  
DR. VICENTE HUEZO CASILLAS  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN:  
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN  
H U M A N A

Asesores: Dr. Alberto Kably Ambe, Dr. Claudio Serviere Zaragoza,  
Dr. Antonio Espinoza de los Monteros



INPer

MEXICO, D. F.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

1994



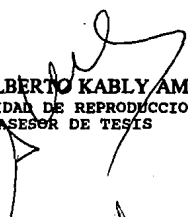
## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.


**DR. ALBERTO ALVARADO DURAN**  
JEFE DE CLINICAS ESPECIALES  
PROFESOR TITULAR



**DR. ALBERTO KABLY AMBE**  
JEFE DE LA UNIDAD DE REPRODUCCION ASISTIDA  
ASESOR DE TESIS



**DR. CLAUDIO SERVIERE ZARAGOZA**  
ADSCRITO A LA UNIDAD DE REPRODUCCION ASISTIDA  
ASESOR DE TESIS



**DR. ANTONIO ESPINOZA DE LOS MONTEROS**  
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA  
ASESOR DE TESIS

**A MIS PADRES VICENTE Y AGUSTINA CON CARÍÑO  
Y RESPETO.**

**A MIS HERMANOS POR SU APOYO INCONDICIONAL.**

**A XANA: GRACIAS POR SU APOYO Y AMOR.**

**A MIS MAESTROS, HOSPITAL Y PACIENTES POR  
ENSEÑARME A SER.**

## INDICE

INTRODUCCION.....	2
ANTECEDENTES.....	3
JUSTIFICACION.....	13
OBJETIVOS.....	14
METODOLOGIA.....	16
RESULTADOS.....	43
DISCUSION.....	49
BIBLIOGRAFIA.....	55

# **ANALISIS DEL COMPORTAMIENTO BIOLOGICO EN PACIENTES CON UN SOLO OVARIO, HIPERESTIMULADAS PARA CAPTURA OVULAR.**

Instituto Nacional de Perinatología S.S. México, D.F.

## **INTRODUCCION:**

Desde hace varias décadas, el síndrome de ovario único ha sido motivo de preocupación y, no obstante el interés al respecto, en la actualidad permanece como una incógnita por despejar en relación al problema que encierran sus múltiples aspectos. ( 5 )

El funcionamiento ovárico está íntimamente relacionado con la hipófisis y el hipotálamo, el incremento de las concentraciones de estradiol es paralelo al crecimiento folicular activo, alcanzando su máximo los días previos a la ovulación siendo necesarios para desencadenar el pico preovulatorio de LH. ( 18, 23 )

El crecimiento del folículo es simultaneo a la maduración del oocito y la

medición de las dimensiones foliculares en forma seriada, aunado a las concentraciones de estradiol sérico, son de gran utilidad, para predecir la madurez ovular. ( 19 )

El folículo incrementa su diámetro en forma lineal, variando entre 14 y 30 mm la medida que sirve para sospechar un ovocito maduro y próximo a ovular, tomándose también como parámetro para la aplicación de la hCG que inducirá la maduración final del oocito. (19, 22 )

### **ANTECEDENTES:**

El ovario único se origina cuando se extirpa una gónada dejando la otra en su lugar. ( 5 )

Las consecuencias de la extirpación de un ovario han sido estudiadas experimentalmente de una manera sistemática y completa llegándose a conclusiones precisas, no así en lo que respecta al campo clínico, en donde los trabajos aunque minuciosos, aportan resultados todavía confusos y no tienen aplicaciones prácticas. ( 5, 3 )

Las circunstancias en las que se origina el ovario único son:

- a). castración unilateral practicada sobre un ovario patológico, sea por infección o neoplasia en cualquiera de sus variedades.
- b). castración unilateral por trastornos funcionales como: dismenorreas, síndrome premenstrual, situación que cada vez se ve con menos frecuencia.
- c). Castración en ocasión a una laparotomía por apendicitis o embarazo extrauterino, etc., en que se encuentra el ovario modificado en su aspecto macroscópico.

De los tres factores anteriores, puede estar indicado el primero bien meditado y después de haber cumplido con los requisitos establecidos de cirugía ovárica. ( 5 )

Los aspectos clínicos de este síndrome son variables, siendo más aparente en la mujer joven que en la premenopáusica, en la que la castración unilateral puede anticipar la menopausia ( 3 ).

Las manifestaciones clínicas pueden ser de hiper o hipomenorrea y, en ocasiones, amenorreas de tipo climaterico.



Al lado de estos trastornos funcionales se observa la aparición sobre el ovario restante, de una hiperplasia ovárica que trae consigo un cortejo de trastornos tales como:

Modificaciones anatómicas y dolorosas locales, así como de orden general que se refieren a síndrome vasomotor, signos de desequilibrio de la función tiroidea, cefaleas, acroparestesias, entre las más importantes. ( 5, 3 )

Dentro de los hechos experimentales se ha observado que a los seis meses después de haber efectuado la hemicastación en animales como conejos, gato y cobayo, en el ovario restante existe un aumento de los folículos, de manera que su número se encuentra sensiblemente igual a los ovarios normales; también se aprecia una hipertrofia vicariante de tejido intersticial, así como un aumento del peso de los ovarios ( 9, 3 ).

El efecto de la oofórectomía unilateral en el desarrollo folicular, puede analizarse en términos de hipertrofia compensatoria del ovario contralateral (incremento del peso) debido a que la reducción del parénquima ovárico trae consigo un estímulo no frenado de la hipófisis. Representado por persistencia o incremento del número de cuerpos luteos y aumento de la actividad folicular.(3, 9,10)

Lipschutz propuso que la hipertrofia ovárica seguida de la oofórectomia unilateral causa un incremento en el desarrollo folicular y esto depende de un factor corporal general. Propuso en 1926 la ley de la constancia numérica folicular: El número de oocitos dentro del desarrollo folicular, el ritmo de desarrollo folicular y el grado como es alcanzado el desarrollo es constante y controlado por factores somáticos fuera del ovario, ( doble número de ovulaciones/ ovulación compensatoria). ( 3, 9)

El efecto compensatorio folicular a largo plazo involucra diferentes ajustes de la función ovárica-hipofisiaria.

En los animales esta hipertrofia del ovario es pasajera, mientras se estabilizan los equilibrios hormonales, debido a que se manejan ovarios sanos; pero en la mujer, habitualmente se extirpan ovarios patológicos, siendo más difícil su adaptación dado que ya existía el desequilibrio y en ocasiones esa hipertrofia ovárica puede llegar a degenerar en quiste ( 9 ).

Trabajos posteriores confirmaron lo anterior y señalaron el papel importante que juega la hipófisis en estos cambios.

Colhrane demostró recientemente que esta transformación ovárica se hace bajo la influencia de la hipófisis: Este autor trasplanta en las ratas impúberes la hipófisis de ratas que han sufrido la extirpación de un solo ovario y, algunos días después de la intervención, evalúa las variaciones funcionales de esta hipófisis gracias a las manifestaciones ováricas de los animales injertados. ( 6 )

Se puede concluir de estos trabajos que entre el décimo y el vigésimo día después de la intervención sobre el ovario, la hipófisis presenta un aumento de su función gónado-estimulante que tiende en seguida a disminuir. ( 2 )

Arlon y otros han probado que este estímulo hipofisiario se hace por vía mixta: tanto por vía neuro-endócrina, como por vía hormonal. ( 9 )

También se han estudiado la interrelación entre tiroides y el ovario restante, pero las conclusiones no son precisas.

A nivel hormonal existe un incremento transitorio de los niveles séricos de Hormona Folículo estimulante, con cambios menores y variables en Hormona Luteinizante. ( 4, 9 )

En el equilibrio entre la hipófisis y el ovario, interviene por un lado la hormona folículo estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH) y por otro los estrógenos y la progesterona. En esta acción homeostática intermitente se ven involucrados los factores masa ovárica y masa hipofisiaria, así como calidad de los respectivos parénquimas. ( 9, 18, 21, 23 )

Desde el punto de vista biológico, existe un marcador indirecto de la función ovárica: los niveles basales de FSH.

Se ha encontrado que estos niveles basales de FSH en el tercer día del ciclo o bien el nivel sérico de estradiol, se correlaciona estrechamente en forma prospectiva con los resultados de la respuesta ovárica en los programas de Reproducción Asistida. ( 12, 14 )

En un estudio realizado por Kably y cols. se encontró que los niveles séricos basales de FSH, diferían en forma significativa entre pacientes con respuesta adecuada ( 8.1 mUI/ml ) e inadecuada ( 13.9 mUI/ml), y que los niveles séricos de pacientes buenas respondedoras, tendían a encontrarse por abajo de 10mUI/ml. ( 8, 15, 16 )

En las pacientes que se les ha realizado ooforectomía unilateral con el correr de los años la masa folicular podrá agotarse o reducirse en tal grado que ya no será capaz de equilibrar funcionalmente a la hipófisis. De esto resultará un desequilibrio con predominio prehipofisiario y los escasos folículos crecerán, sufrirán atresia y, al ser sobreestimulados, degeneran en quistes foliculares. No habrá, pues, ovulación y, al no haberla, no habrá cuerpo luteo, a nivel del endometrio se producirá un estímulo estrogénico continuo, pudiendo desarrollar hiperplasia y dar origen a sangrados disfuncionales.

Si el ovario único es sólo un fragmento ovárico, ocurrirá que la considerable disminución de la masa ovárica provocará el desenfreno hipofisiario.

El exceso de gonadotropina actuará sobre una masa ovárica cuantitativamente y cualitativamente insuficiente que no podrá, por lo menos momentáneamente equilibrar al sobre estímulo pituitario y se producirá el desarrollo de quistes.

( 9, 5 )

Estos quistes post-operatorios en el ovario residual son frecuentes de observar ya un mes después de la laparotomía. En otras ocasiones su aparición es más tardía y ello obedece a que el parénquima ovárico fue primeramente suficiente, pero, agotada en forma importante su reserva folicular, el resto

degenera en formaciones quísticas.

En tales casos el equilibrio inestable que antes existía desaparece y es reemplazado por un equilibrio estable con predominio hipofisiario.

En un estudio Speert y cols., de 12 pacientes que requirieron segunda laparotomía 2 años después de la oofórectomía por complicaciones de embarazo ectópico, en 6 el ovario se encontraba aumentado de tamaño a causa de múltiples cuerpos luteos y quistes foliculares, y en las otras 6 el ovario era normal. ( 17 )

La estimulación del crecimiento folicular y maduración, en las pacientes que ingresan a los programas de reproducción asistida se realiza mediante la aplicación diaria de Gonadotropinas menopáusicas humanas (hMG) y Hormona folículo estimulante pura.

Las gonadotropinas se fijan a zonas receptoras dentro del ovario y producen su efecto por vía de un segundo mensajero mediado por AMPc. ( 1, 23 )

La FSH se fija a las células de la granulosa para estimular su proliferación e inducir la aromatización. La LH se fija durante la foliculogénesis a las células de la teca y más tarde a las células de la granulosa, después de ser estimuladas por FSH, que ha provocado la producción de receptores a LH en

las células de la granulosa de folículos en crecimiento. ( 18, 20 )

La administración de hormona gonadotropina coriónica (hCG) para inducir la ovulación y maduración final del oocito, emula el pico de LH.

El ritmo de crecimiento folicular, y el número de folículos en desarrollo, puede variar según los ciclos, incluso empleando siempre el mismo esquema. ( 22 )

La dosis HMG puede variar de 2 a 8 ampolletas al día, durante 5 a 12 días, cada paciente responde de forma individual a la hMG, por lo cual debe de realizarse un régimen individualizado. La cantidad de medicación y la duración de la terapia varían no sólo en pacientes diferentes, sino a medida que se pasa de un ciclo de tratamiento a otro en la misma paciente. ( 1, 22 )  
Por ello, es imperativo monitorizar a la paciente cuidadosamente para determinar cuando existe un folículo maduro, y así decidir el momento en que debe interrumpirse la estimulación con gonadotropinas y prevenir el desarrollo del Síndrome de hiperestimulación ovárica. Lo anterior se realiza mediante la elaboración de ultrasonido vaginal seriado y medición de estrógenos plasmáticos.(17,20)

El aumento de estrógenos durante la fase activa de la foliculogénesis es rápido, a menudo en forma exponencial.

Ahora: ¿que sucede en las paciente con un ovario que ingresan en un programa de reproducción asistida, y son sometidas a hiperestimulación ovárica controlada con menotropinas?. ¿como se comportan?, ¿que pronóstico tiene en cuanto a cantidad de folículos desarrollados y consecuentemente cantidad oocitos capturados, grado de madurez y finalmente tasa de embarazos?

Sobre éste aspecto solo existe un estudio al respecto, multicéntrico, de agosto de 1986 a junio de 1988, donde reportan que el porcentaje de embarazos en pacientes con un ovario, disminuyó significativamente a 7.7 % comparada con 11.2 de las que tienen ambos ovarios, siendo altamente significativo con una  $p < 0.05$ , debido esto a mala respuesta ovárica al esquema de hiperestimulación controlada. ( 11).



## **JUSTIFICACION:**

Dentro de los programas de reproducción Asistida en todo el mundo, existe un común denominador que es la hiperestimulación ovárica controlada, que permite capturar ovocitos fertilizables en número mayor a la cuota fisiológica.

Las parejas que ameritan un programa de Reproducción Asistida tienen en su mayoría cefurias pélvicas previas y un número no determinado de éstas, tienen oofórectomía unilateral.

Es importante evaluar y conocer si la respuesta folicular en este grupo de pacientes es similar o difiere de aquellas con gónadas intactas, con el fin de evaluar los resultados como número de ovocitos capturados y su grado de madurez, tasa de cancelación, fertilización y embarazo.

## **OBJETIVOS:**

### **OBJETIVO PRINCIPAL:**

1. Evaluar el comportamiento biológico de las pacientes que tienen oofórectomía unilateral y que son sometidas a un esquema de hiperestimulación ovárica dentro de un programa de Reproducción Asistida.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

1. Conocer la respuesta a la hiperestimulación ovárica en función de: basales de FSH/LH, número de folículos desarrollados, niveles séricos de estradiol, porcentaje de ovocitos capturados y grado de madurez, tasas de cancelación, porcentaje de fertilización y porcentaje de embarazo.

2. Determinar la incidencia de pacientes con oofórectomía unilateral en la Unidad de Reproducción Asistida INPer.

3. Conocer las causas más frecuentes de oofórectomía.
  
4. Comparar la respuesta de éstas pacientes con un grupo con ambos ovarios, con las mismas características y determinar si existen diferencias en cuanto al número total de menotropinas necesarias, curva de estradiol y de desarrollo folicular.
  
5. Evaluar su respuesta, medida a través de número de pacientes canceladas por ser esta inadecuada, número de oocitos capturados, tasas de fertilización y embarazo.
  
6. Identificar si el tener un ovario solamente es un criterio de exclusión suficiente para la paciente que requiere Reproducción Asistida.

## **MATERIAL Y METODOS:**

Fueron revisados 443 expedientes de pacientes de la Unidad de Reproducción Asistida del Instituto Nacional de Perinatología en el período comprendido entre enero de 1990 y julio de 1993, con problema de esterilidad ( primaria y secundaria ) y que se les practico alguna técnica de Reproducción Asistida, que tenían ausencia de un ovario y otro grupo, control, con las mismas características pero con ambos ovarios, las cuales se les realizó hiperestimulación ovárica controlada previa a la recuperación ovular por medio de laparoscopia o ultrasonido vaginal para procedimientos de FIV-TE o GIFT.

Se seleccionaron dos grupos de 43 pacientes. El grupo problema correspondió a todas las pacientes con ausencia de un ovario que ingresaron a un procedimiento de Reproducción Asistida GIFT o FIV-TE.

El grupo control se seleccionó de aquellas pacientes que ingresaron al programa con ambos ovarios durante el período de estudio, con la misma edad, causa de esterilidad y procedimiento realizado, de los ciclos más próximos al de las pacientes del grupo de casos.

Los criterios de inclusión de las pacientes fueron:

1. Pacientes que ingresaron a un procedimiento de Reproducción Asistida (FIV-TE o GIFT) de enero 1990 a julio 1993, en la Unidad de reproducción Asistida INPer.
2. Estudios clínicos y paraclínicos de esterilidad completos, realizados en el INPer y vigentes.
3. Ausencia de un ovario (grupo problema), y en las pacientes del grupo control presencia de ambos ovarios, con edad, procedimiento realizado y causa de esterilidad similar.
4. Pacientes que recibieron esquema de hiperestimulación ovárica controlada a base de FSH pura 3 ampolletas 75 unidades del 3 al 5 día del ciclo, hMG (Gonadotropina menopausica humana 75U FSH/ 75U LH ) 3 ampolletas a partir del 3 día del ciclo hasta el día 12, dosis respuesta, y hCG (Hormona gonadotropina coriónica) para maduración final 10.000 unidades IM.

**Criterios de exclusión:**

- 1. Pacientes que recibieron análogos GNRH u otro esquema de estimulación ovárica controlada distinto.**
- 2. Pacientes que por algún motivo, no cumplieron con los requisitos del Programa de Reproducción Asistida.**
- 3. Enfermedades crónicas.**

**Para el grupo de GIFT fue requisito el tener una o ambas trompas uterinas permeables, y para el FIV-TE obstrucción tubaría bilateral.**

**DEFINICION DE VARIABLES:**

**INDEPENDIENTES:**

Edad, en años cumplidos.

Tipo de esterilidad. Se clasifica en primaria y secundaria y por factores, de acuerdo a criterios establecidos.

Procedimiento realizado. Fertilización in vitro y transferencia embrionaria (FIV-TE) y transferencia de gametos intratubaria (GIFT).

Presencia de un ovario o ambos.

**DEPENDIENTES:**

Estradiol sérico. Medido en pg/ml a partir del día 8 del ciclo hasta el día de la aplicación de la hCG.

Gonadotropinas basales. Medidas en día 3 del ciclo en MUI/ml tanto FSH y LH.

Esquema de estimulación. Medido en número de ampolletas aplicadas durante la hiperestimulación ovárica controlada.

Curva de crecimiento folicular. Medida mediante ultrasonido vaginal de tiempo real, transductor vaginal de 5 Mhz, a partir del día 8 del ciclo hasta el día 12.

Número y calidad de ovocitos capturados. Clasificados de acuerdo a clasificación establecida por Micara y cols. en 1988. ( 13 )

Porcentaje de fertilización. Evaluada a través de número de ovocitos fertilizados, del total de ovocitos capturados de cada paciente.

Porcentaje de transferencia. Se calculo de número de ovocitos fertilizados, entre el número de preembriones transferidos.

Tasa de embarazo. Se definió como la presencia de embrión por ultrasonido y una subunidad beta de Hormona Gonadotropina Coriónica positiva; entre las pacientes que se transfirieron por ciclo iniciado.



Porcentaje de cancelación. Se define como el número de pacientes canceladas por mala respuesta a la Hiperestimulación ovárica controlada o-basales elevadas, entre el número de pacientes en muestra.

Del total de procedimientos realizados en el período de estudio (443) 268 correspondieron a FIV-TE y 175 a GIFT.

El porcentaje de pacientes con un ovario fue de 9.7% ( N=43 ).

Se administro con el fin de concentrar a las pacientes en un período menstrual similar, norethisterona (Primolut-nor) 10 mg al día a partir del 1 a 5 día del ciclo previo suspendiéndose 4 a 6 días antes de iniciar la estimulación ovárica, sin pasar de 30 días de administración.

Todas las pacientes recibieron el mismo esquema de Estimulación ovárica consistente en dos ampolletas de 75 U de FSH pura (Fertinorm, SERONO) y dos ampolletas de hMG 75 U (pergonal, SERONO) del 3 al 5 días del ciclo, seguidos de hMG a partir del 6 día del ciclo a dosis respuesta.

La monitorización de la respuesta fue evaluada con la determinación basal de estradiol (E2) el día 3 del ciclo con un seguimiento diario de las concentraciones de E2 en suero a partir del día 8 del ciclo, esto se realizo por

medio de radioinmunoanálisis en fase sólida. La sensibilidad del ensayo fue de 8 pg/ml.

El seguimiento del crecimiento folicular se llevó a cabo por medio de ultrasonido vaginal con un aparato Aloka 2000 de tiempo real y 5 Mhz. a partir del día 8 hasta el día de la aplicación del hCG.

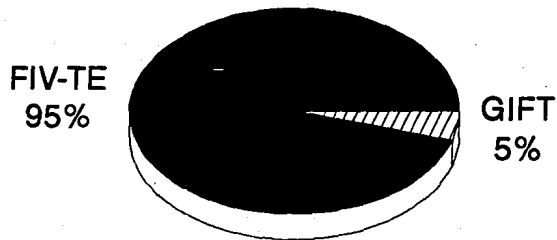
La inducción de la maduración final de los ovocitos se realizó mediante la administración de 10 000 UI de hCG (Profasi, SERONO) cuando existían dos o más folículos mayores de 16 mm.

La captura ovular se realizó 34 a 38 horas posteriores a la administración de hCG.

Para el análisis estadístico se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión y tasas.

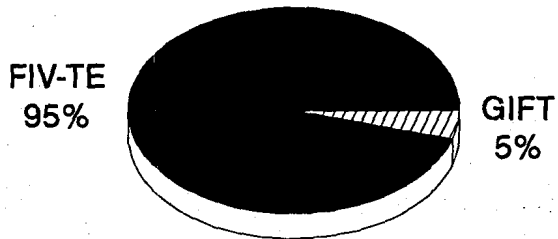
Para ver significancia estadística, T de Students para muestras no apareadas, se cruzaron las variables FSH basal con edad y pacientes canceladas y no canceladas con FSH basal, mediante prueba chi cuadrada y razón de momios para valorar el riesgo de ser cancelada de acuerdo al nivel basal FSH.

**Fig.1 Pacientes con un ovario  
Procedimiento realizado**



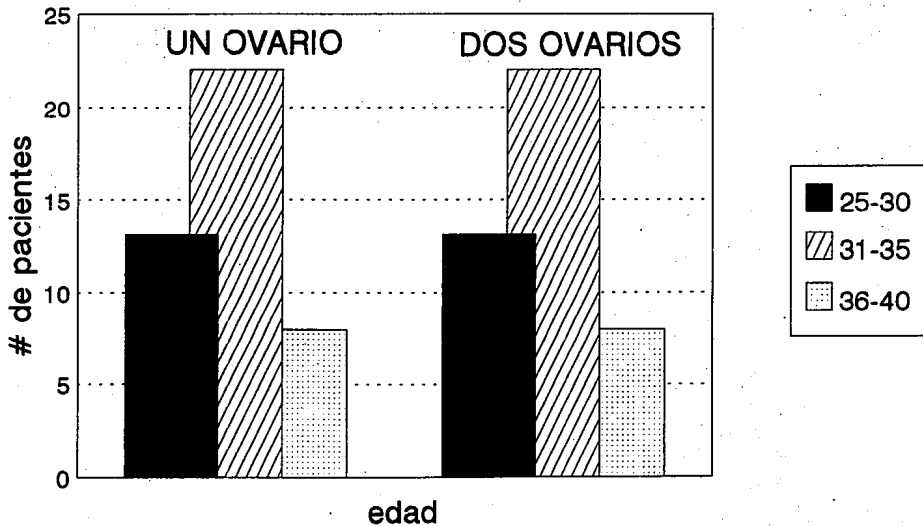
N=43

**Fig.1 Pacientes con dos ovarios  
Procedimiento realizado**

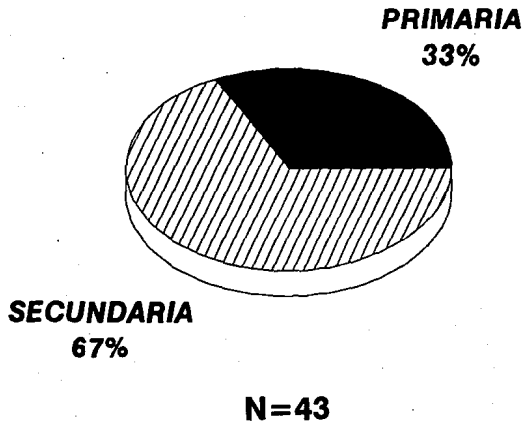


N=43

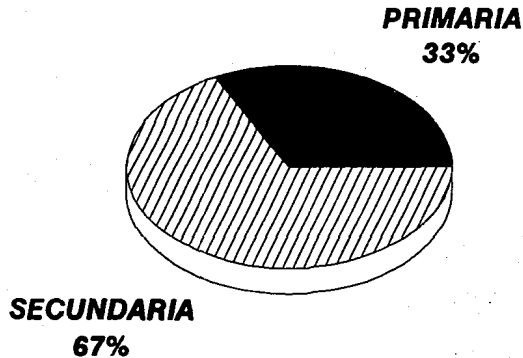
Fig.2 Edad de las pacientes con 1 y 2 ovarios.



**Fig.3 Pacientes con un ovario.  
Tipo de Esterilidad**



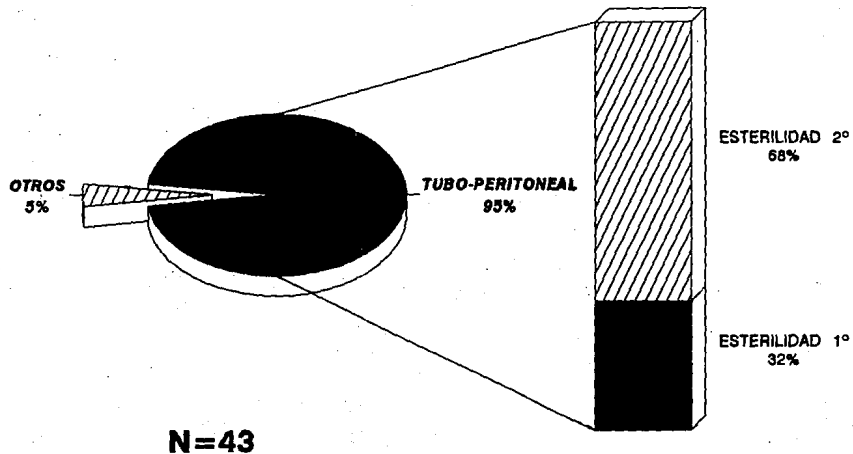
**Fig.3 Pacientes con dos ovarios.  
Tipo de Esterilidad**



**N=43**

**Fig.4 Pacientes con un ovario  
Causa de la Esterilidad**

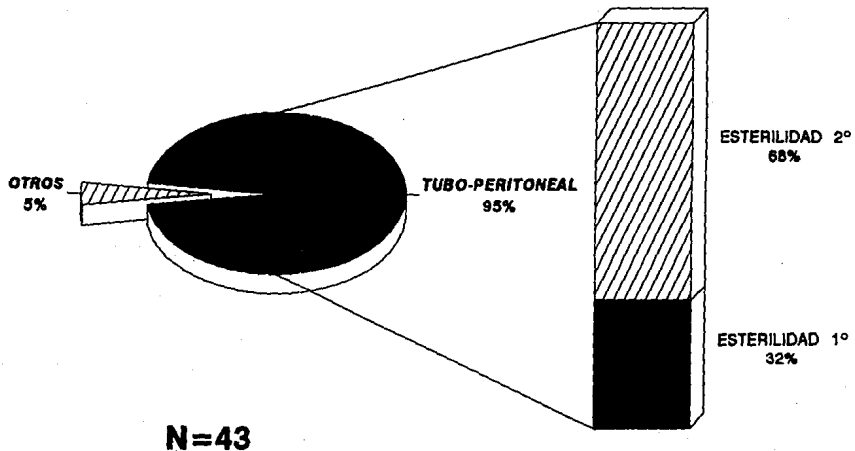
28



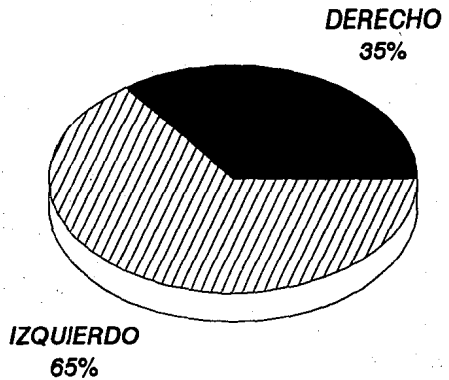


**Fig.4 Pacientes con dos ovarios.  
Causa de la Esterilidad**

29

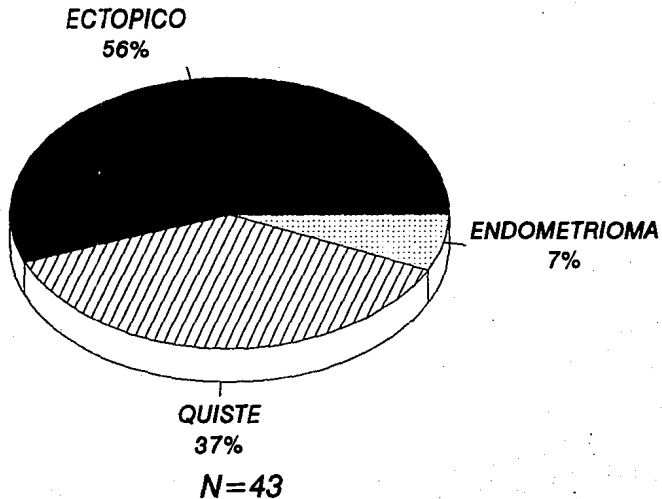


**Fig.5 Pacientes con un ovario.  
Ovario presente**



**N=43**

**Fig.6 Pacientes con un ovario.  
Causa de la ooforectomía**



**Fig. 7 Pacientes con 1 y 2 ovarios  
Gonadotropinas basales día 3<sup>o</sup>**

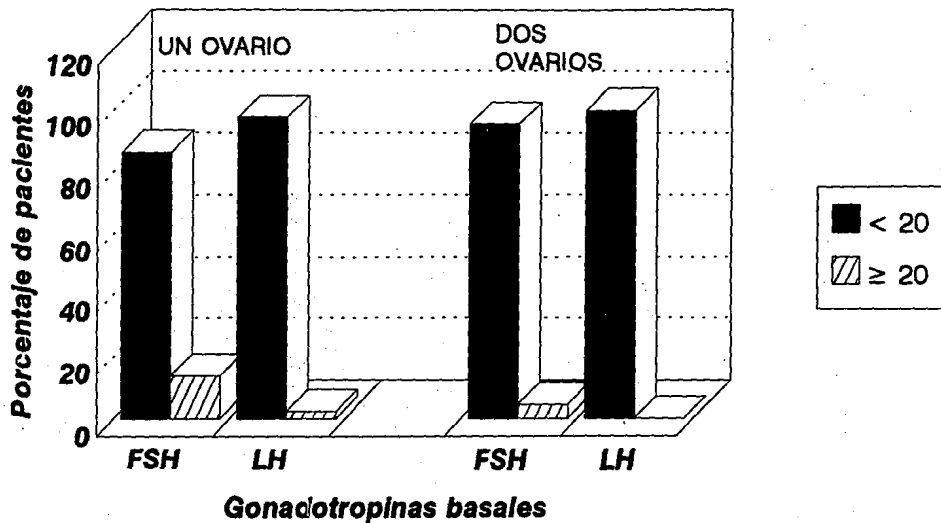


Fig.8 Número de ampolletas FSH pura y hMG  
Pacientes con un ovario.

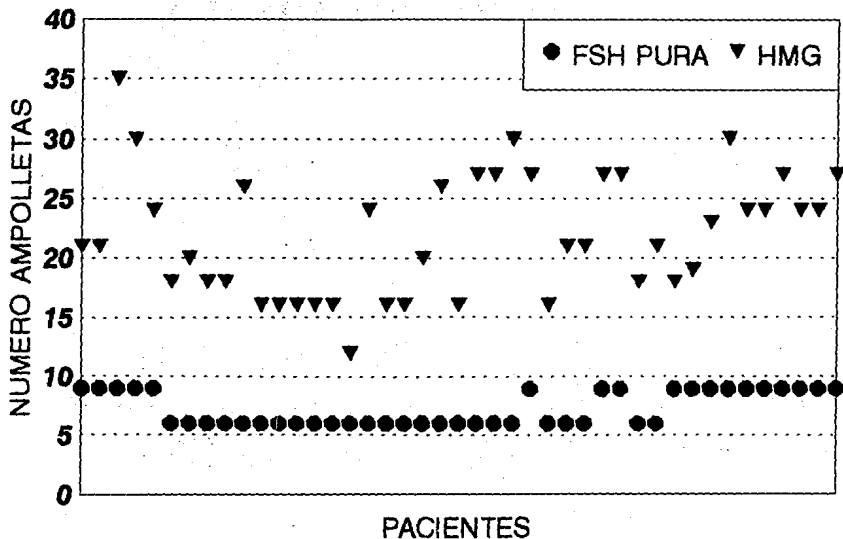
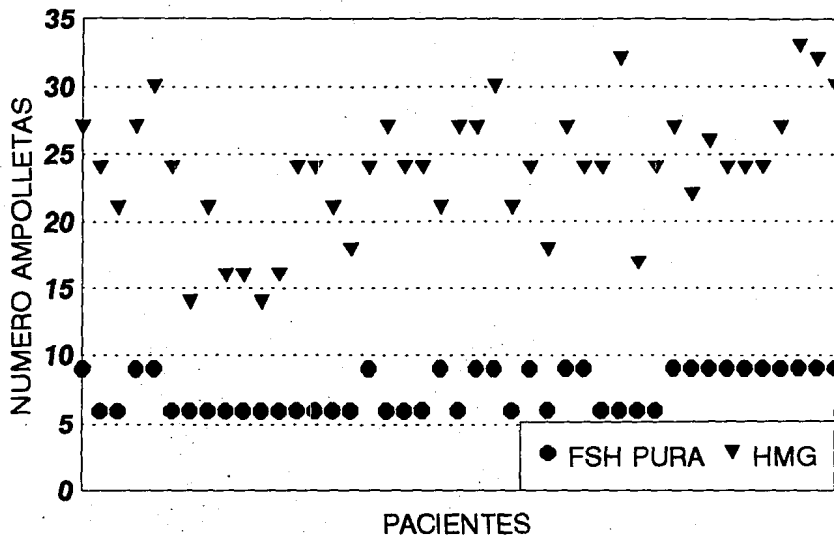


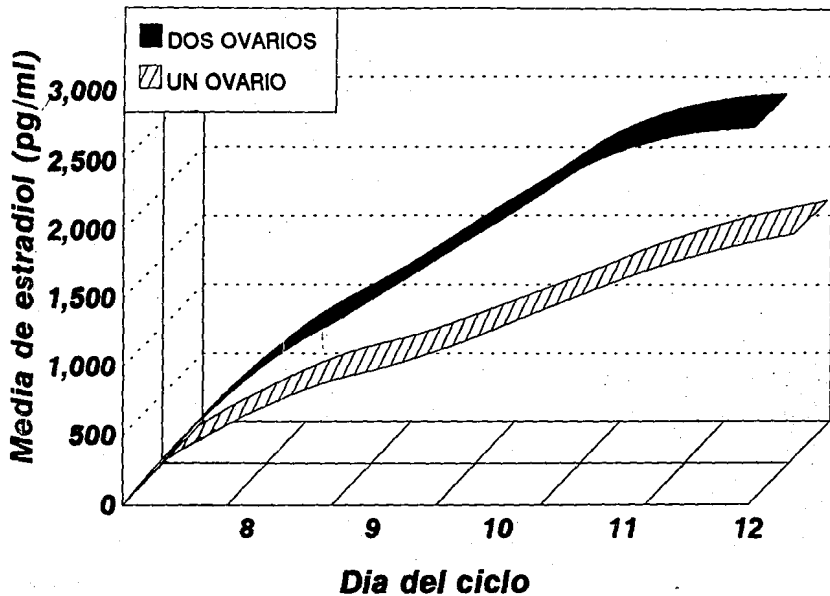
Fig.9 Número de ampolletas FSH pura y hMG  
Pacientes con ambos ovarios.



**Tabla 1. Valores medios de estradiol en los diferentes días de la hiperestimulación ovarica.**

dia ciclo	UN OVARIO	DOS OVARIOS	PROB.
8	466 ± 68 SE	917 ± 81 SE	P<.005
9	740 ± 116	1483 ± 131	P<.005
10	1082 ± 141	2055 ± 149	P<.005
11	1425 ± 164	2564 ± 184	P<.005
12	1639 ± 170	2708 ± 255	P<.005

Fig.10 Curva de estradiol serico

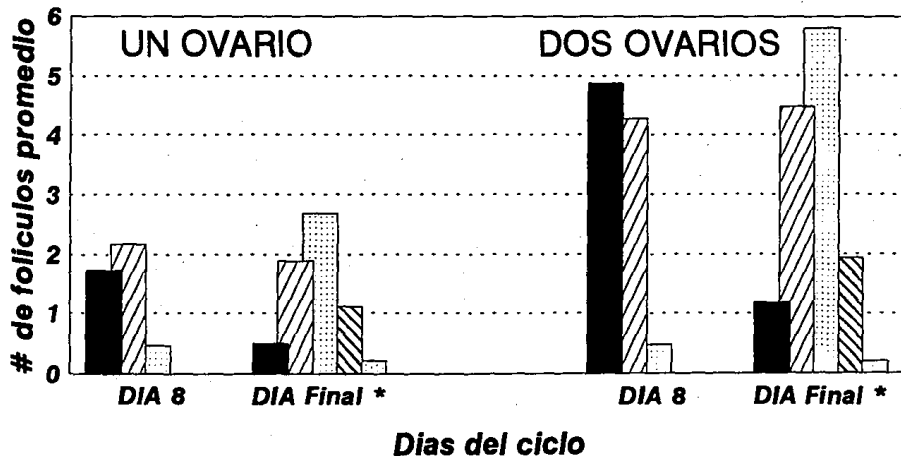




**Tabla 2. Diametro folicular por ultrasonido  
media de foliculos encontrados.**

diametro folicular	UN OVARIO	DOS OVARIOS	PROB.
<b>DIA 8° DEL CICLO</b>			
-10	1.7 ± 0.3	4.9 ± 0.5	P < .005
10-14	2.2 ± 0.3	4.3 ± 0.4	P < .005
15-19	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.2	P < .05
20-24	---	---	---
25-29	---	---	---
<b>DIA FINAL ( APLICACIÓN DE hCG )</b>			
-10	0.5 ± 0.1	1.2 ± 0.2	P > .05
10-14	1.9 ± 0.2	4.5 ± 0.5	P < .005
15-19	2.7 ± 0.4	5.8 ± 0.4	P < .005
20-24	1.1 ± 0.2	1.9 ± 0.3	P > .05
25-29	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.1	P > .05

**Fig.11 Diametro folicular por Ultrasonido.  
Número promedio de folículos en día 8 del  
ciclo y día de aplicación de hCG.**



**\* Aplicación hCG**

MENOR 10
  10-14
  15-19
  20-24
  25-29

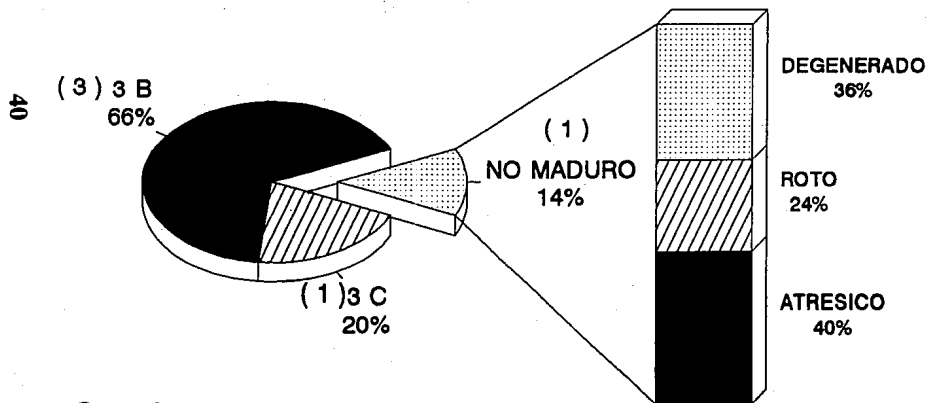
**Tabla 3. Pacientes con uno y dos ovarios.  
Calidad y cantidad de ovocitos capturados.**

Calidad	UN OVARIO	DOS OVARIOS
3B	110	228
3C	47	82
Atresico	4	8
Roto	4	4
Degenerado	4	7
total oocitos capturados	169	329
Promedio oocitos capturados	4	7.6

N=31

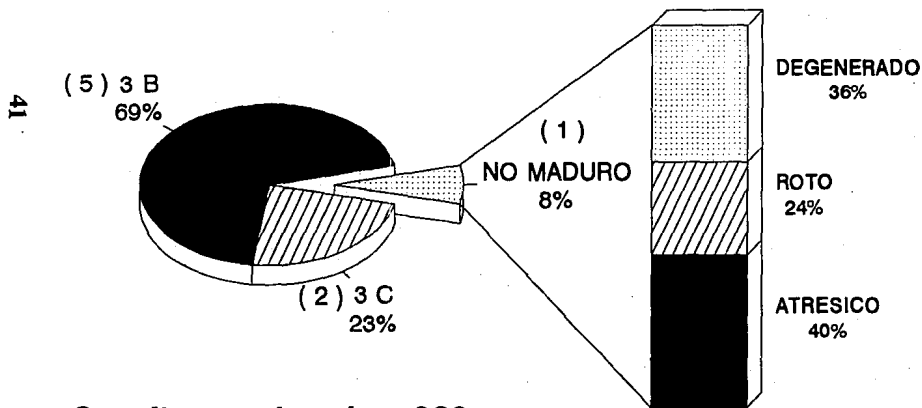
N=42

**Fig.12 Calidad de ovocitos.  
Media de oocitos capturados en  
pacientes con un ovario.**



**Ovocitos capturados: 169**

**Fig.13 Calidad de ovocitos.**  
Media de oocitos capturados en  
pacientes con ambos ovarios.



**Ovocitos capturados: 329**

## Tabla 4. Pacientes con uno y dos ovarios. Resultados:

N=	Un ovario 43		Dos ovarios 43	
	F	%	F	%
Canceladas*	8	18.6	0	0
Captura de Ovocitos	31	88.5	42	97.6
Fertilización	18	58	26	61
Transferencia embrionaria	18	100	26	100
Embarazo	3	7	5	11.6

\* Cancelada por mala respuesta a la hiperestimulación ovarica

N=31

N=42

## RESULTADOS:

En la muestra realizada de enero de 1990 a julio de 1993 se efectuaron un total de 443 procedimientos de los cuales 268 (60.5%) fueron FIV-TE y 175 (39.5%) GIFT, la incidencia de pacientes con oofórectomía unilateral fue de 43 que corresponden al 9.7%, de éstas 95% ingresaron a FIV-TE y 5% a GIFT. (fig.1)

Para fines del estudio sólo se analizaron las pacientes con un ovario que fueron sometidas a FIV-TE.

El total de embarazos en el período de estudio fue de 46 correspondiendo en 8 a FIV-TE y 38 a GIFT, de estos el 0.9% correspondió a pacientes con un ovario sometidas a FIV-TE.

La edad promedio de ingreso al programa correspondió a 32 años en ambos grupos, con un intervalo entre 31 y 35 años. (fig.2)

El tipo de esterilidad fue primaria en el 33% de los casos y secundaria en el 67%, en ambos grupos. (fig.3)

La causa de la esterilidad era tubo-peritoneal en el 95% de las pacientes y de estas el 68% tenían esterilidad secundaria.(fig.4)

El ovario presente en las pacientes con un ovario era el izquierdo en un 65% de los casos (fig.5) y la causa de la ooférectomia fue debido en su mayor parte al antecedente de embarazo ectópico (56%) y quiste de ovario en el 37%.(fig.6)

En relación a los niveles basales de gonadotropinas en fase folicular temprana, la Hormona fólculo estimulante (FSH) tuvo una media en las pacientes con un ovario de  $11.9 \pm 1.0$  SE, y en el grupo control de  $9 \pm 0.7$  SE, con una diferencia  $p = < 0.05$ , teniendo valores mayores las pacientes con antecedentes de ooférectomia unilateral.

Los valores basales de Hormona luteinizante (LH) en las pacientes con uno y dos ovarios fue similar: de  $7 \pm 0.6$  SE VS  $6.6 \pm 0.5$  SE respectivamente, sin una diferencia significativa ( $p > 0.05$ ).

En lo que respecta al esquema de hiperestimulación ovárica controlada; en el grupo de pacientes con dos ovarios se utilizó un promedio de  $7.4 \pm 0.2$  SE ampollas de FSH pura por paciente y en el grupo con un ovario  $7.2 \pm 0.2$  SE. No hubo diferencia significativa ( $p > 0.05$ ).



En lo que respecta a la aplicación de Hormonas menopáusicas humanas (hMG) fue de  $23.7 \pm 0.7$  SE y  $21.9 \pm 0.8$  SE ampollas por paciente respectivamente sin una diferencia significativa ( $p > 0.05$ ). (fig.8-9)

En cuanto a niveles basales de estradiol en día 3 del ciclo existió una diferencia significativa ( $p < 0.005$ ), siendo mayores en las pacientes con dos ovarios, con una media en el grupo de un ovario  $24.9 \pm 2.1$  SE y grupo con dos ovario  $35.6 \pm 3.4$  SE. La curva de estradiol durante la hiperestimulación ovárica controlada presento un patrón de duplicación cada 24 horas en ambos grupos, sin embargo existió una diferencia significativa en los valores medios de estradiol de cada día de seguimiento en las pacientes con un ovario comparadas con las pacientes con ambos ovarios, con valores medios menores desde el día octavo del ciclo hasta el día de la captura ovular con una diferencia de  $p < 0.005$ . (tabla 1, fig.10)

En el desarrollo folicular se observo un número mayor de folículos reclutados, considerado esto como la presencia de folículos con diámetros entre 10-14 mm en día 8 del ciclo, en las pacientes con dos ovarios teniendo una media de folículos reclutados de  $4.3 \pm 0.3$  SE, comparado con pacientes con un ovario  $2.2 \pm 0.4$  SE con una diferencia significativa en el número de folículos reclutados  $p < 0.005$ .(tabla 2)

En lo que respecta al número de folículos preovulatorios, considerados éstos como la existencia de dos o más folículos mayores de 16mm, con un rango de 15-19mm, en el grupo con dos ovarios se encontraron mayor número de estos el día de la aplicación de la hCG, con una media para el grupo de dos ovarios de  $5.8 \pm 0.4$  SE comparado con el grupo con un ovario  $2.7 \pm 0.4$  SE con una diferencia significativa  $p < 0.005$ .(tabla 2) No hubo diferencia en folículos mayores de 20mm.

La media de folículos aspirados en las pacientes con un ovario fue menor ( $4.7 \pm 0.6$  SE) comparado con el grupo con dos ovarios ( $8.5 \pm 0.5$  SE), con una diferencia significativa  $p < 0.005$ .(fig.11)

La diferencia encontrada entre folículos por ultrasonido y aspirados se debe a la punción de folículos menores de 15mm.

El número promedio de ovocitos capturados también fue mayor en las pacientes con dos ovarios comparado con el grupo con un ovario,  $7.7 \pm 0.6$  SE VS  $3.9 \pm 0.6$  SE respectivamente, con una diferencia significativa ( $p < 0.005$ ). El número total de ovocitos maduros (grados 3B y 3C) obtenidos fue mayor en el grupo con dos ovarios en forma significativa  $p < 0.005$ .( un ovario grado 3B  $2.8 \pm 0.5$  SE VS dos ovarios  $5.3 \pm 0.6$  SE y en el grado 3C  $.8 \pm 0.2$  SE VS  $1.8 \pm 0.3$  SE respectivamente ). No existió diferencia

significativa en los ovocitos atrósicos, rotos o degenerados ( $p > 0.05$ ). (tabla 3, fig.12-13)

La media de ovocitos fertilizados fue mayor en el grupo con dos ovarios,  $2.6 \pm 0.4$  VS  $1.2 \pm 0.3$  SE (un ovario) con una  $p < 0.005$ .

El número de preembriones transferidos: en pacientes con un ovario  $1.1 \pm 0.3$  SE VS dos ovarios  $2.6 \pm 0.4$  SE con una ( $p < 0.005$ ).

Del total de pacientes con un ovario se cancelaron 8 de 43, por mala respuesta al esquema de hiperestimulación ovárica controlada, traducida por menor cantidad de folículos reclutados y ausencia de desarrollo mayor con niveles medios de estradiol por debajo de 150 pg/ml. Todas las pacientes ( 8 ) tenían niveles basales de FSH  $\geq 20$  U. En el grupo con ambos ovarios no se canceló ninguna paciente y solamente una tenía niveles basales de FSH  $\geq 20$ U. En esta paciente no se obtuvieron ovocitos al momento de la captura ovular.(fig.7)

De las 35 pacientes con un ovario restantes que ingresaron a captura ovular solamente se obtuvieron ovocitos en 31 dando una tasa de captura de 88.5%; de éstas sólo en 18 se logró fertilización ( 58% ), y en el 100% se realizó transferencia, lográndose 3 embarazos de 18 transferencias dando un porcentaje de embarazo por transferencia de 16.6%.

En el grupo con ambos ovarios de 43 pacientes se obtuvieron ovocitos en 42 dando una tasa de captura de 97.6%. De estas solo en 26 se logro fertilización 61 %, con transferencia del 100%, lográndose 5 embarazos de 26 transferencias dando un porcentaje de embarazo por transferencia de 19.2%.

(tabla 4)

Cuando se correlacionó mediante prueba de chi cuadrada el nivel basal de FSH en día 3 del ciclo con la edad de la paciente no se encontró ninguna correlación en ambos grupos  $p > 0.05$ .

Al contrastar los niveles basales de  $FSH \geq 20$  U con las cancelaciones o no, se encontró una correlación positiva entre los niveles basales de FSH y el hecho de ser cancelada por mala respuesta con una  $p < 0.005$ . Se realizó razón de momios para ver el riesgo encontrándose este de 16.5 veces más de ser cancelada, con un intervalo de confianza de 95% (1.7-204.4).

## **DISCUSION:**

La incidencia de pacientes con un sólo ovario en los programas de Reproducción Asistida en el Instituto Nacional de Perinatología en la Unidad de Reproducción Asistida es del 9.7%, la causa de dicha oofórectomia generalmente se debe a cirugía asociada a embarazo ectópico, lo anterior no necesariamente aunado a complicaciones de este como la ruptura, inclusive en la modalidad no rota, lo anterior demuestra, por un lado, el diagnóstico tardío o el tratamiento inadecuado de ésta entidad que aun impera en nuestros días con la poca realización del tratamiento conservador como salpingostomía lineal o inyección local de metrotexate. Es por lo anterior que la mayor parte de los casos se asociaron a pacientes portadoras de esterilidad secundaria.

La diferencia encontrada en los valores basales de Hormona folículo estimulante (FSH) en fase folicular temprana en las pacientes con oofórectomia unilateral, demuestran el hallazgo reportado por Colhrane y cols. ( 6 ) en animales de experimentación, y explica el impacto en la disminución de la reserva de folículos primordiales en estas pacientes capaces de producir suficiente cantidad de estradiol para llevar a cabo un mecanismo de retroalimentación adecuado, y aunado a los diferentes protocolos de

Hiperestimulación ovárica controlada podrían disminuir aun más la reserva folicular expresada como aumento de los niveles basales de FSH.

No se encontró asociación alguna cuando se correlacionaron los niveles basales de FSH con la edad, a diferencia de lo reportado por Espinoza y cols (15) donde si hubo una correlación positiva entre niveles basales de FSH mayores 20U y una edad mayor de 35 años, más esto nos indica, en el caso de pacientes con oofórectomía unilateral independientemente de la edad de la paciente, que tienen un mayor riesgo (de 16.5 veces) de desarrollar falla ovárica traducida por aumento de los niveles basales de FSH secundario a la reducción de folículos primordiales totales.

Por lo tanto las pacientes con oofórectomía unilateral tienen un mayor riesgo de tener niveles basales de FSH  $\geq 20U$  independientemente de la edad.

Se detecto en el presente estudio una correlación positiva al compara los niveles basales de FSH ( $\geq 20 U$ ) y el riesgo de ser canceladas por mala respuesta a la hiperestimulación ovárica de 16 veces más con una  $p < 0.005$ , relacionando esto con niveles menores de FSH.

No hubo ninguna diferencia en el número de ampolletas necesarias, tanto de FSH pura como de menotropinas menopáusicas humanas, durante todo el

esquema de estimulación ovárica para lograr dos o más folículos igual o mayores de 16 mm.

La diferencia real estriba en el hecho que las pacientes con oofórectomía unilateral tienen mayor riesgo de ser canceladas, en la muestra de pacientes se observaron 8 pacientes canceladas por mala respuesta al esquema de hiperestimulación comparadas con el grupo de pacientes con ambos ovarios en donde ninguna paciente fue eliminada.

Las pacientes con dos ovarios tienen mayor número de folículos primordiales que pueden ser reclutados, dando esto como consecuencia la posibilidad de obtener mayor número de folículos maduros comparadas con las pacientes con oofórectomía unilateral, de lo anterior dependerá que estas últimas cursen con niveles medios de estradiol menores durante el seguimiento, por un número reducido de folículos en desarrollo, lo que trae consigo tal vez condiciones menos favorables para la implantación por menor efecto a nivel de endometrio, y lo más importante menor cantidad de ovocitos recuperados disminuyendo esto la oportunidad de conseguir un número adecuado de ovocitos para su fertilización y preembriones para su transferencia.

Solo se observó diferencia en la cantidad total de ovocitos obtenidos por

paciente, como era de esperarse, en aquellas con dos ovarios por mayor número de folículos maduros desarrollados, más el porcentaje de relación de los diferentes grados de madures de los ovocitos obtenidos fue similar en ambos grupos. No existió diferencia significativa, lo cual indica que el tener un ovario no influye sobre la calidad de los ovocitos obtenidos o dicho de otra forma, las pacientes con antecedentes de oofórectomía tienen la misma oportunidad de tener ovocitos maduros, aptos para ser fertilizados, desarrollando preembriones adecuados para ser transferidos.

Existió diferencia aparente en el número de pacientes donde se logró obtener ovocitos al momento de la captura, siendo ésta significativa, así como también en cuanto a ovocitos fertilizados, más esto último por tener numéricamente una mayor cantidad de ovocitos obtenidos en pacientes con ambos ovarios.

La diferencia en los embarazos logrados no se puede asegurar que sea debida al hecho de tener un ovario, debido a que se requiere de una muestra mayor en un estudio prospectivo.



Lo que si se puede afirmar es un riesgo mayor de las pacientes con oofórectomía unilateral de cursar con niveles basales de FSH igual o mayor a 20 U, por disminución del número de folículos primordiales, y/o alteraciones en los mecanismos de regulación neuro-endócrina y de éstas su riesgo de ser canceladas aumenta hasta 16 veces.

En cuánto a las pacientes que cursan con niveles de gonadotropinas consideradas dentro de límites normales, también se observo un mayor riesgo de ser canceladas por mala respuesta a los diferentes esquemas de hiperestimulación ovárica controlada en el grupo en estudio, lo cual dependerá de la patología agregada que origino o es asociada a la oofórectomía, y el tiempo de evolución, dando como consecuencia probablemente falla de los procesos de compensación que hasta el momento habfan servido para mantener una homeostasis. Lo anterior no quiere decir que esta mantenía un funcionamiento endócrino normal, siendo el evento de hiperestimulación el desencadenante o el que hace evidente dicha falla.

Por lo anterior se puede considerar que las pacientes con oofórectomía y niveles de FSH basal  $\geq 20$  U tienen que ser excluidas de los programas de reproducción asistida debido a que esto demuestra el agotamiento de la reserva funcional de folículos primordiales, o bien son las pacientes que

ameritan ser manejadas con análogos de GnRH en fase lutea previa para disminuir los niveles de FSH.

En lo tocante a pacientes con niveles de FSH dentro de límites normales ( $\leq 20U$ ), estas tienen mayor riesgo de ser canceladas por mala respuesta debido a la disminución de la reserva funcional de folículos primordiales, y este hecho detecta qué paciente cursa con una falla compensada, por lo cual también debe valorarse minuciosamente su nuevo ingreso a un programa de reproducción asistida.

Finalmente se considera que las pacientes con un solo ovario que han completado sus estudios dentro de límites normales y que son aceptadas para fertilización IN VITRO, muestran una respuesta ovárica de todo o nada, es decir, las que al inicio del esquema responden adecuadamente lo harán durante el resto del ciclo, por lo que al primer dato de mala respuesta deben ser canceladas.

## **BIBLIOGRAFIA:**

1. Archer, F. M.D.:Inducción de la ovulación. Clin Obstétric and Ginecol.1984;4: 1159-1256.
2. Bast, J.D, and Greenwald, G.S.: Acute and chronic elevations in serum leveles of FSH after unilateral ovariectomy in the cyclic hamster. Endocrinology; 1977. 100: 955-966.
3. Bunster, E.: Problemas fisiopatologicos del ovario residual. Memorias III Congreso Latino-Americano de Obstetricia y Ginecología. Junio 1958: 339-340.
4. Butcher, R.L.: Changes in gonadotropins and steroids asociated with unilateral ovariectomy of the rat. Endocrinology, 1977;101: 830-839.
5. Camilo Mansur, M. Prom y H. Martinez. Problemas fisiopatologicos del ovario residual. Memorias III congreso Mexicano de Ginecologfa y Obstetricia;1958: 11-13.

6. Cochrane, R.L. and Holmes, R.L.: Unilateral ovariectomy and hipophysectomy in the rhesus monkey. *J. Endocrinol.* 1966;35: 427-428.
7. Chiras, D.D., and Greenwald, G.S.: Acute effects of unilateral ovariectomy on follicular development in the cyclic hamster. *J. Reprod Fertil.* 1978;52:221-225.
8. Fenicher, P., Grimaldi, M.: Predictive value of hormonal profiles before stimulation for in vitro Fertilization. *Fertil Steril*,1989;51:845.
9. Gore-Langton, R.E. and Armstrong, D.T.: Follicular selection and its control . EN: E. Knobil. **THE PHYSIOLOGY OF REPRODUCTION, VOL I: 387-446** ed. Raven Press. New York; 1988.
10. Greenwald, G.S.: Quantitative study of follicular development in the ovary of the intact or unilaterally ovariectomized hamster. *J. Reprod Fertil.* 1961;2:351-361.
11. Haan, R.E., Bernardus.: Results of IVF from prospective multicentre study. *Human Reprod.*1991;6:805-810.

12. Hershing, A., Asis, M.C., Diamond, M.P.:

The predictive value and the management of cycles with low initial estradiol levels. *Fertil Steril*, 1990;53:1064.

13. Micara G., Nottola S.A., Familiari G., Linari A., Aragona C., Motta P.M.: La morfología dell óvovita e del pre-embriov humano.

EN: Evolvovne delle tecniche FIVET e GIFT ( Cefalú E., Ferraretti A.P., Gianaroli L., Palermo R., eds.) *Incontri Seroov*, 1988; p. 93-101.

14. Muasher, S.J.: The value of basal and/or stimulated serum gonadotropin levels in prediction of stimulation response and in vitro Fertilization outcome. *Fertil Steril*. 1988;50:298.

15. Saldivar-Martinez, L., Kably, A., Espinoza-de los Monteros, A., et al.: Valor de los niveles basales de gonadotropinas para predecir la respuesta follicular en ciclos de FIV-TE y GIFT. *Perinatol reprod hum*. 1992;6:53-59.

16. Scott, R.T., Toner, J.P., Muasher, S.J., et al.: Follicle-Stimulating Hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. *fertil Steril*. 1989;51:651.

17. Speert, H., Nash, W. and Kaplan, A.L.: Tubal pregnancy. some observations on external migration of the ovum and compensatory hypertrophy of the residual ovary. *Obstet Gynecol*, 1956;7:322-324.
18. Speroff, L. *Clinical Gynecology Endocrinology and Infertility*. 4 ed:595. Williams and Wilkins. Baltimore. ed 4; 1989.
19. Kably, A., Pereira, S, et al.: Correlación de las concentraciones de estradiol y diámetro folicular con la madurez del ovocito en tres distintos esquemas de estimulación ovárica. *Ginecol Obstet Mex*.1993;6:1-7.
20. Kennedy, J. and Adashi, Y.:Inducción de la ovulación. *Ginecol and Obstetric. Temas Actuales*. 1987;4:739-765.
21. Williams, R.H. *Tratado de Endocrinología*. 6 ed:426. Edit. Interamericana. México,D.F;1985.
22. Wood, C. and Trounson, A. Uso de gonadotropinas purificadas para la estimulación ovárica en FIV. *Ginecol and Obstetric.Temas Actuales*.1985;4:813-23.

23. Yen, S.C. Reproductive Endocrinology. 3 ed:22. Saunders.  
Philadelphia;1991.