



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

**“INFERTILIDAD POR BAJA RESERVA OVÁRICA Y SU
MEJORÍA CON OXIGENACIÓN EN CÁMARA
HIPERBÁRICA
(REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN DE TEMA)”**

TESIS

Que para obtener el título de especialista en:

BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

PRESENTA

**Dr. Jesús Fernando Gallardo Pineda
NOMBRE DEL ALUMNO**

**Dr. Carlos Gerardo Salazar López Ortiz
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION**

**Dr. Sergio Téllez Velasco
ASESOR DE TESIS**



HOSPITAL ESPAÑOL

MÉXICO, D. F.

2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

ÍNDICE

Descripción del Caso Clínico.....	3
Introducción.....	5
Causas de infertilidad femenina (OMS).....	5
Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de la anovulación.....	5
Envejecimiento ovocitario.....	6
Células Germinales.....	7
Reserva ovárica.....	7
Evaluación de la reserva ovárica.....	8
• Parámetros clínicos.....	8
Pruebas dinámicas.....	8
• Prueba con citrato de clomifeno.....	8
• Prueba de análogos de la GnRH.....	8
• Prueba de FSH.....	9
Determinaciones hormonales.....	9
• Determinación basal de FSH.....	9
• Determinación de estradiol sérico.....	9
• Determinación de inhibina B.....	10
• Determinación de hormona antimulleriana.....	10
Parámetros ultrasonográficos.....	11
Biopsia de ovario.....	11
Cámara hiperbárica.....	12
Funciones terapéuticas para el oxígeno hiperbárico.....	12
Técnica.....	14
Contraindicaciones.....	14
Discusión de resultados.....	15
Conclusiones.....	17
Referencia bibliográfica.....	18

Descripción del Caso Clínico.

Pareja la cual acude por presentar diagnóstico de infertilidad secundaria de 4 años de evolución, ella de 40 años, casada, ocupación oficina, con obesidad grado 1 (IMC 31.1), resto sin alteraciones, niega alergias y transfusionales. Cirugías: litotomía vesical en el año 2011, y legrado uterino instrumentado por embarazo anembriónico en el año 2012, ambas cirugías sin complicaciones. Menarca a los 9 años con ciclos menstruales de 30-60x7 días, inicio de vida sexual a los 30 años; gestaciones 1, aborto 1 (2012), con una pareja sexual, sin método de planificación familiar. Histerosalpingografía: útero en AVF, con bordes regulares con buen llenado de cavidad sin presencia de lesión, salpinges permeables, presentando Cotte positivo atípico sugestivo de síndrome adherencial. Ultrasonido endovaginal: Útero AVF, de 73x52x25mm sin alteraciones, de bordes regulares, endometrio lineal de 4mm, presenta ovario derecho de 3.4 x 2.5cm. con la presencia de 4 folículos antrales menores de 10mm. Ovario izquierdo con medidas de 3 x 2.5cm. sin la presencia de folículos antrales. Histeroscopia: vagina normal, cérvix visible, orificio cervical externo e interno sin alteraciones, cavidad uterina de bordes regulares sin patología intracavitaria, con ostium visibles. Hormonales: FSH 5.4mUI/ml, LH 4.4UI/L, E2 70pg/ml, P4 0.2ng/ml, prolactina 14ng/ml, TSH 1.6mUI/ml, Hormona antimulleriana 1.0 ng/ml, cultivo vaginal general y espermático con búsqueda de mycoplasma y chlamydia negativos, perfil TORCH sin alteraciones, VDRL negativo, perfil viral (HIV, Hepatitis B y C) negativos.

El de 37 años, casado, ocupación oficina, con antecedente de sobrepeso (IMC 29), resto sin alteraciones, niega transfusionales y alérgicos, apendicetomía en el año 2000 sin complicaciones. Presenta fertilidad comprobada, niega paternidad. Espermatobioscopia: volumen de 3.5 ml, concentración de 125millones, motilidad progresiva 90%, morfología 3%, diagnóstico de teratozoospermia.

Se concluye en sesión conjunta que se trata de un caso de una infertilidad secundaria de 4 años de evolución /factor edad/ tubo-peritoneal / obesidad grado 1/ teratozoospermia. Por lo cual se recomienda disminución de peso, dieta y ejercicio, iniciando la administración de ácido fólico por vía oral.

Se realiza 1 ciclo de inseminación intrauterina estimulada con citrato de clomifeno 150mg del día 3 al 7 del ciclo, seguida con menotropinas 75 UI al día, hasta el día 13 del ciclo, teniendo el crecimiento de dos folículos de 18 mm, realizando disparo con hCG 10000 UI con una muestra espermática reportada como normozoospermia postcapacitación. Presentando prueba inmunológica de embarazo (PIE) negativa.

Se decide realizar un ciclo de Fertilización In Vitro (FIV) estimulando con FSH-r iniciando el día 2 del ciclo con una dosis total de 1650 UI agregando menotropinas 1275 UI a partir del día 7 del ciclo y cetorelix 0.25mg los días 8 al 14 del ciclo, realizando disparo con hCG 10 000 UI el día 14 del ciclo, con una aspiración de 3 ovocitos en metafase II los cuales fueron fecundados con FIV convencional, decidiendo suspender transferencia por mala calidad endometrial. Observaciones: solo desarrollo crecimiento folicular el ovario de lado derecho y el diámetro mayor del endometrio fue de 7 mm no trilaminar.

Se realiza preparación endometrial, previa aplicación de análogo agonista, se inicia la administración de valerato de estradiol iniciando en día 3 del ciclo a dosis de 2mg al día por tres días, 4mg al día por tres días y 6mg al día hasta el día de la transferencia, se realizó transferencia de 3 embriones en día 19 del ciclo, con un crecimiento endometrial de 7 mm trilaminar presentando PIE negativo.

Se realiza ciclo de FIV realizando estimulación ovárica con Letrozol 2.5mg, del día 3 al 7 del ciclo, continuando con menotropinas 1200 UI, así como cetorelix 0.25mg del día 8 al 15 del ciclo, aplicando parche de estradiol hemihidratado 50 mcg los días 11, 13 y 15 del ciclo, y realizando disparo con hCG 10000UI el día 15 del ciclo teniendo un crecimiento endometrial de 6 mm trilaminar, obteniendo 2 ovocitos en metafase II los cuales fueron fecundados con FIV convencional, sin tener embriones para transferir al día 5 de desarrollo embrionario.

Se realizan 20 sesiones de Oxigenación en Cámara hiperbárica a 2.5 atmósferas de 60 minutos cada una, en un periodo de dos meses, realizando una medición de hormona antimulleriana con títulos al inicio de 1.0 ng/ml y con un resultado al final de las sesiones de 1.4 ng/ml.

Se realiza ciclo de FIV con FSH-r y LH-r 150/75 UI + menotropinas 75 UI al día, iniciando el día 2 al 13 del ciclo, realizando disparo en día 13 con hCG-r 250 ug, teniendo una aspiración de 5 ovocitos en metafase II, realizando fecundación con FIV convencional, con un desarrollo a día 5 de 3 embriones, y una transferencia de 3 en etapa de blastocito, endometrio de 7 mm. Con resultado de PIE positivo.

COMPARACIÓN DE LOS CICLOS DE FIV

No. de ciclo	Estimulación (FSH-r)- (LH-r)	Menotropinas	Inicio de antagonista	Día de disparo	Endometrio	# ovocitos obtenidos	Transferencia en fresco	Día de transferencia	P.I. E.
1	1650UI	1275UI	8 Cetorelix	14 hCG	7 mm	3	No	3	(-)
2	Letrozol	1200UI	8 Cetorelix	15 hCG	7 mm	2	No	No desarrollo	°
3	1950UI FSH/975 UI	975UI	8 Cetorelix	13 hCG	7 mm	5	Si	5	(+)

Gráfica 1.- Comparación de los diferentes ciclos de FIV

Introducción

La infertilidad es una condición médica muy particular, ya que se trata a una pareja, en lugar de un solo individuo. Se define como la incapacidad de una pareja para concebir después de 12 meses de relaciones sexuales regulares sin el uso de métodos anticonceptivos en mujeres menores de 35 años de edad, y posterior a seis meses de relaciones sexuales regulares sin el uso de anticonceptivos en mujeres de 35 años o mayores (1).

Causas de infertilidad femenina (OMS)

En un estudio de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 8,500 parejas infértiles, el factor de la infertilidad femenina se informó en un 37 % de las parejas infértiles en los países desarrollados, y hombres como factor de la infertilidad en el 35 %(2). Las parejas restantes tenían infertilidad inexplicada o quedaron embarazadas durante el estudio. Los factores femeninos identificables más comunes, que representaron el 81 por ciento de la infertilidad femenina, fueron los siguientes (2):

- Endometriosis (15 %)
- Adherencias pélvicas (12 %)
- bloqueo de trompas (11 %)
- Otras anomalías tubáricas (11 %)
- La hiperprolactinemia (7 %)

Nuestro estudio se enfoca a los Trastornos ovulatorios - ovulación infrecuente (oligoovulación) o la ovulación ausente (anovulación) la infertilidad se debe a que no se dispone de un ovocito durante los ciclos menstruales para su fertilización (2).

La Organización Mundial de la Salud ha clasificado la anovulación en tres grupos principales, y reconoce la hiperprolactinemia como etiología adicional. Este sistema es útil para la definición y el tratamiento de trastornos anovulatorios de acuerdo con la disfunción endocrina subyacente (2).

Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de la anovulación.

- **Clase 1 de la OMS: anovulación hipogonadismo hipogonadotrópico (amenorrea hipotalámica)**

Estas mujeres tienen niveles bajos o baja - normal de hormona folículo estimulante (FSH) y concentraciones de estradiol sérico bajos debido a la disminución de la secreción hipotalámica de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) o la falta de respuesta a la GnRH.

- **Clase 2: anovulación normoestrogénica normogonadotrópica**

Estas mujeres pueden secretar cantidades normales de gonadotropinas y estrógenos. Sin embargo, la secreción de FSH durante la fase folicular del ciclo es inferior a la normal. Este grupo incluye a las mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP). Algunas ovulan en ocasiones, especialmente aquellos con oligomenorrea.

- **Clase 3: anovulación hipoestrogénica hipergonadotrópica**

Las principales causas son la insuficiencia ovárica prematura (ausencia de folículos ováricos debido a la menopausia precoz) o a la resistencia de ovario.

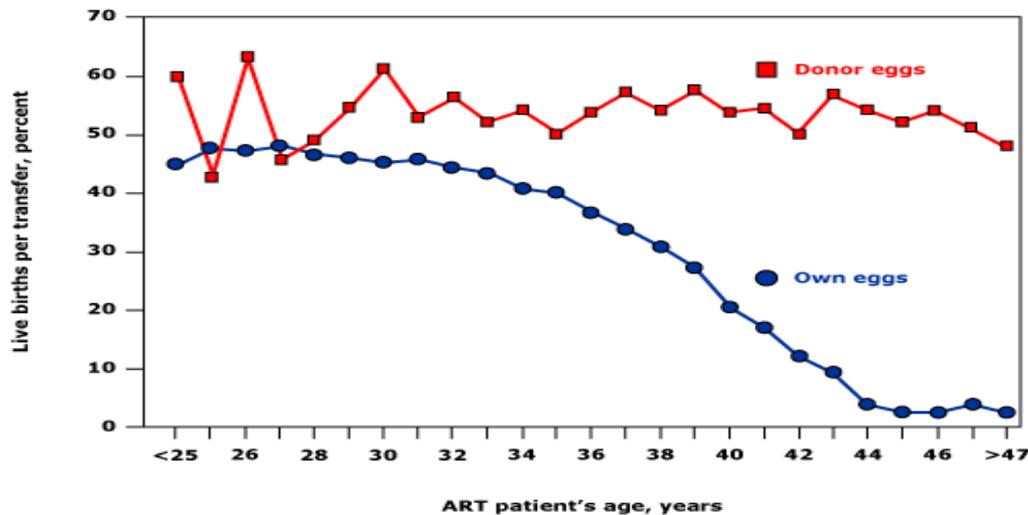
- **Anovulación debida a hiperprolactinemia.**

Estas mujeres no ovulan debido a que la hiperprolactinemia inhibe las gonadotropinas y por lo tanto la secreción de estrógenos, que pueden tener ciclos anovulatorios regulares, pero la mayoría tienen oligomenorrea o amenorrea. Sus concentraciones de gonadotropina de suero son generalmente normales (2).

La clase a la cual pertenece nuestro grupo de trabajo es la clase 3, por lo tanto nos enfocaremos un poco sobre esta afección.

Envejecimiento ovocitario

La edad es un factor importante que afecta la fertilidad de la mujer (figura 1). La disminución en fecundabilidad con el envejecimiento es probablemente debido a una disminución en la cantidad y la calidad de los ovocitos.



Gráfica 2.- Reproducido de: Centros para el Control y la Prevención de la Sociedad Americana de Enfermedades de Medicina Reproductiva, 2008. Porcentajes de las transferencias que resultaron en nacidos vivos para los ciclos de tratamientos de reproducción asistida (TRA) utilizando embriones frescos de óvulos propios y de donantes, por la edad del paciente en (TRA), 2006.

En la gráfica anterior se compara porcentajes de las transferencias que terminan en nacimientos vivos para los ciclos de (TRA) utilizando embriones frescos de óvulos de donantes con los de los ciclos de (TRA) con óvulos propios de la mujer, entre las mujeres de diferentes edades. La probabilidad de que un óvulo fertilizado se implante está relacionada con la edad de la mujer que produjo el óvulo. Por lo tanto, el porcentaje de transferencias que resultan en nacimientos vivos para los ciclos con embriones de ovocitos propios desciende conforme las mujeres envejecen. Por el contrario, dado que las donantes de óvulos son típicamente de entre 20 y 30 años, el porcentaje de transferencias que resultan en nacimientos vivos para los ciclos con embriones de óvulos de donantes se mantuvo consistentemente alto por encima de 40 por ciento.

Células Germinales

El complemento de células germinales del ovario alcanza su ápice de 6 a 7 millones de folículos en el feto femenino a mitad de la gestación, seguido de un desgaste constante de 1-2 millones de folículos en el nacimiento hasta los 300.000 folículos en el inicio de la pubertad (3). La tasa de pérdida de los folículos se acelera después de la mujer sobrepasa los 30 años (4-5). Otros insultos al ovario como el tabaquismo, la radiación, la quimioterapia, y las enfermedades autoinmunes también aceleran la pérdida folicular (6-7). Las mujeres con una piscina folicular ovárica empobrecida pueden continuar ovulando regularmente, pero tienen infertilidad debido a la mala calidad de los ovocitos restantes en la piscina folicular terminal.

La pérdida de la calidad de los ovocitos con respecto a la edad de la mujer se piensa que es debido a un aumento en la no disyunción meiótica. Hipótesis sobre los mecanismos implican diferencias entre las células germinales cuando se forman durante la vida fetal, daño en las células germinales que se acumula en el transcurso de la vida de una mujer, o cambios relacionados con la edad en la calidad de las células de la granulosa que rodean el ovocito (8).

En cuanto a los quistes de ovario se realizó una revisión de los datos epidemiológicos, elaborado principalmente a partir de estudios comparativos y de cohortes, llegaron a la conclusión de que no está claro si los pequeños (<3 a 6 cm) quistes de ovario tienen un papel en la infertilidad y que los efectos del tratamiento quirúrgico son a menudo más perjudicial que el propio quiste para la reserva ovárica [9]. La mayoría de estos datos involucraron al endometrioma.

Reserva ovárica.

El término “reserva ovárica” describe, en la biología reproductiva, el potencial funcional del ovario; es decir, la capacidad ovárica de conjuntar la foliculogénesis y la esteroidogénesis.

Evaluación de la reserva ovárica.

- **Parámetros clínicos**

Como en otras especialidades médicas, en medicina reproductiva una buena historia clínica es sumamente importante para poder llegar a un diagnóstico y tratamiento adecuado, uno de los parámetros más importantes en la reserva ovárica es la edad existiendo una relación entre la edad y el número de folículos primordiales, por eso mismo en las parejas que presentan edades mayores de 35 años debemos de evaluar la reserva ovárica. Así como también los antecedentes de exposición a gonadotóxicos, quimioterapia, radioterapia, cirugías ováricas, alteraciones autoinmunitarias, nos pueden ayudar a diagnosticar una baja reserva ovárica(x).

Pruebas dinámicas.

- **Prueba con citrato de clomifeno**

La prueba consiste en administrar 100 mg de citrato de clomifeno en día 5 al 9 del ciclo y medir la FSH en los días 3 y 10 del mismo ciclo, la suma de las cifras basales de FSH esperadas no debe de ser mayor de 26mUI/ml, y se consideran un indicador de utilidad en la predicción de embarazo y de la respuesta a la hiperestimulación ovárica controlada, específicamente en pacientes mayores de 35 años. La prueba fue descrita por Navot y cols, la prueba se basa en las propiedades antiestrogénicas del Citrato de clomifeno, en donde las mujeres con baja reserva ovárica las células de la granulosa producen escasa inhibina por lo cual se mantendrá alterada la retroalimentación ovárica – hipofisaria (23).

- **Prueba de análogos de la GnRH**

Esta prueba con estimulación con análogos de hormona liberadora de gonadotropina (PEaGnRH) y se basa en la capacidad que tiene los análogos de realizar la estimulación de FSH y LH hipofisarias y por consiguiente la elevación secundaria de las cifras de estradiol sérico, seguido de una desensibilización hipofisaria debido a la ocupación de los receptores de GnRH regulada por los análogos (27).

Consiste en aplicar análogos de GnRH (leuprolide o goserelina) en los días 3,4 o 5 del ciclo menstrual y calculando estradiol basal, el procedimiento se repite 24 horas después. Una prueba adecuada revela un incremento significativo de las concentraciones basales de estradiol, resultado que refleja de manera indirecta la actividad folicular esteroideogénica; sin embargo, no existen evidencias suficientes que apoyen el papel de la PEaGnRH en la evaluación de la reserva ovárica, ya que los resultados no predicen de manera confiable el logro de embarazo. Otra de las críticas a esta prueba son los costos de la administración del análogo; a este respecto, la prueba con citrato de clomifeno ofrece mejores resultados (28).

- **Prueba de FSH**

Esta prueba se diseñó evaluando la reserva ovárica a través de la capacidad esteroidogénica folicular con las mediciones de estradiol sérico, y la administración de una FSH exógena.

Se realiza en día 3 del ciclo menstrual la administración de 300UI de FSHr y 24 horas después se realiza nuevamente la medición de E2, en donde una mujer con buena reserva ovárica tendrá un aumento considerable en los niveles de estradiol como respuesta a la FSHr. Esta prueba tiene una buena sensibilidad para evaluar la reserva ovárica, no ha demostrado ventajas sobre indicadores simples como la FSH basal, además que presentan mayores costos y riesgo de hiperestimulación (29).

Determinaciones hormonales

- **Determinación basal de FSH.**

La determinación de FSH basal es una de las pruebas más utilizadas en la evaluación de la reserva ovárica, debido a su bajo costo y accesibilidad, la medición se puede realizar los días 3,4 o 5 del ciclo menstrual

Se reportó que teniendo un punto de corte de 10UI/ml. en la determinación basal de FSH presentaba una sensibilidad y especificidad con valores predictivos positivos negativos de 87, 100, 100 y 94% respectivamente con pacientes mayores de 30 años que se realizó tratamiento de reproducción asistida.

La elevación de la hormona se traduce en una alteración en la fase proliferativa y con una incapacidad de regular la foliculogénesis y maduración folicular, con una disfunción ovulatoria y acortamiento de la fase lútea en las pacientes que presentaron cifras mayores de 12 UI/ml (31,32).

Van Rooij y Cols. Observaron que sólo cuando se obtienen valores mayores de 20 UI/ml la tasa de embarazo disminuye independientemente de la edad.

- **Determinación de estradiol sérico**

Conforme aumenta la edad en la mujer, se encuentra un acortamiento de la fase folicular, lo que se puede explicar por un reclutamiento folicular temprano, reflejando así un estradiol elevado.

Teóricamente se considera una disfunción esteroidogénica en los resultados de E2 basal menores de 30pg/ml, en la práctica clínica la determinación de esta hormona carece de aplicabilidad debido a que sus concentraciones séricas varían y de que no existen puntos de corte que demuestren una sensibilidad y especificidad en la reserva ovárica (33,34).

- **Determinación de inhibina B**

Esta hormona es una glucoproteína, la cual se produce en las células de la granulosa y la teca, presenta acciones parácrinas en el desarrollo y crecimiento folicular así como una retroalimentación negativa en la liberación de FSH.

Las concentraciones séricas de inhibina B guardan una relación inversamente proporcional con las cifras de FSH en la fase proliferativa temprana del ciclo menstrual, ya que la primera se produce selectivamente en las células de la granulosa de los folículos en crecimiento. Desde este contexto, la determinación sérica de las concentraciones de inhibina B es un buen indicador del funcionamiento folicular e, indirectamente, de la reserva ovárica. Las concentraciones séricas de inhibina B menores de 45 pg/ml revelan una mala respuesta a la hiperestimulación ovárica controlada y, posiblemente, alteraciones en la reserva ovárica. Sin embargo, se han observado altas tasas de resultados falsos-positivos en la determinación basal de inhibina B en pacientes sometidas a programas de fertilización asistida; además, es un procedimiento poco accesible y menos confiable que otros indicadores de la reserva ovárica (35,36).

- **Determinación de hormona antimulleriana**

La hormona antimulleriana es una glucoproteína que pertenece a la familia del factor de crecimiento transformante β ; es producida por las células de Sertoli, y en el desarrollo embrionario es responsable de la regresión de los conductos paramesonérficos. La originan, de manera específica, las células de la granulosa de los folículos en crecimiento; y, al parecer, esta hormona es un modulador permisivo de la foliculogénesis y esteroidogénesis ovárica. Desde este contexto, la determinación sérica de hormona antimulleriana a lo largo del ciclo menstrual ha mostrado ser un indicador clínico confiable en la evaluación de la reserva ovárica, ya que traduce de forma indirecta la cantidad y actividad de los folículos reclutados y en fase de maduración. Comparada con otros indicadores de la reserva ovárica, como la FSH, el estradiol y la inhibina B, la hormona antimulleriana manifiesta menos variabilidad y sus concentraciones son uniformes a lo largo del ciclo menstrual (2.4 ± 1.1 ng/ml en mujeres ovulatorias). Las concentraciones séricas de esta hormona disminuyen proporcionalmente con el envejecimiento, y se correlacionan estrechamente con el número de folículos recuperados en pacientes a quienes se les realiza fertilización in vitro (37,38, 39). Sin embargo, no hay consenso sobre el valor de umbral sugestivo de un reducido potencial fertilizante (43, 44 ,45). Interpretación de los niveles de AMH es ensayo dependiente de laboratorio (46, 47), por lo tanto, los médicos deben estar guiados por los valores de referencia de su propio laboratorio. En general, un nivel muy por encima de umbral inferior de laboratorio para su normal sugiere la reserva ovárica adecuada. A medida que el nivel cae por debajo del límite inferior de la normalidad, la probabilidad de reserva ovárica disminuida aumenta progresivamente, con niveles muy bajos el paciente tendrá una respuesta deficiente a la FIV. Una revisión sugiere las siguientes pautas generales (48).

- AMH < 0,5 ng / ml predice disminución de la reserva ovárica con menos de tres folículos en un ciclo de FIV

- AMH < 1,0 ng / ml predice la reserva ovárica de línea de base con una probabilidad de huevos limitados a la recuperación
- AMH > 1,0 ng / ml pero < 3,5 ng / ml sugiere una buena respuesta a la estimulación
- AMH > 3,5 ng / ml predice una respuesta vigorosa a la estimulación ovárica y se debe tener precaución con el fin de evitar el síndrome de hiperestimulación ovárica

Parámetros ultrasonográficos.

Se puede realizar un conteo de los folículos antrales por medio de la realización de ultrasonido endovaginal y es uno de los principales indicadores de estudios paraclínicos en donde se evalúa la reserva ovárica y la predicción a la respuesta a la hiperestimulación ovárica controlada en paciente con tratamientos de reproducción asistida.

Se realiza midiendo el número y el diámetro de los folículos los cuales deben de estar en número de 5 a 10 folículos y de 2 a 10 mm de diámetro, en mujeres a las que se les practicó tratamiento en reproducción asistida que presentaban conteo folicular mayor de cinco folículos con diámetro mayor de 5mm. Observaron una buena respuesta ovárica a la hiperestimulación exógena lo que se resumió con buenas tasas de embarazo. Este conteo de folículos antrales se correlaciona positivamente con otros indicadores de la reserva ovárica. Se ha sugerido que la determinación ultrasonográfica del volumen ovárico daría más certidumbre a este método. Existe una correlación positiva entre la edad de la paciente y el volumen ovárico, ya que éste disminuye a partir de los 35 años de edad. No obstante, no ha sido posible determinar su valor predictivo en la respuesta a la hiperestimulación ovárica controlada y las tasas de embarazo (40,41).

Biopsia de ovario.

El patrón de referencia en la evaluación de la reserva ovárica es el conteo de la población de folículos primordiales en ambos ovarios en cualquier momento de la vida reproductiva de la mujer. Esto no es posible desde ningún punto de vista; sin embargo, a través de laparoscopia se pueden obtener muestras de tejido ovárico, examinarlas estructuralmente y contar el número de folículos. Vital y colaboradores (42), estudiaron tres grupos de pacientes con disfunción ovulatoria y baja reserva ovárica evaluada mediante la prueba de citrato de clomifeno; observaron que la biopsia de ovario no proporciona información adicional a la obtenida en la caracterización clínica de los grupos, y que la muestra de tejido analizado es insuficiente para extrapolar el conteo de folículos encontrados a los del resto del ovario, a excepción de las pacientes con insuficiencia ovárica prematura que carecían de folículos y en quienes la biopsia ovárica pudo dar información de utilidad en el diagnóstico y pronóstico reproductivo. De acuerdo con esto, la biopsia no resulta útil en la evaluación de la reserva ovárica de pacientes infértiles (42).

Cámara hiperbárica.

Según el Comité de Oxígeno Hiperbárico de la Undersea and Hyperbaric Medical Society (UHMS), el tratamiento con oxígeno hiperbárico consiste en que el paciente respire oxígeno al 100% de una manera continua o intermitente dentro de una cámara, a una presión en el interior mayor a 1.4 atmósferas absolutas. Es importante señalar que la exposición de partes aisladas del cuerpo a oxígeno al 100% o el tratamiento en “cámaras” de plástico o vinyl no son consideradas por la UHMS como terapias con oxígeno hiperbárico. Muchos piensan que el uso de oxígeno hiperbárico en medicina es reciente, y se sorprenden cuando se enteran que esta tecnología tiene más de 200 años de uso, en sus inicios para enfermedades propias de personas que trabajaban más allá de la presión atmosférica (enfermedades disbáricas: buceo, minas, túneles subterráneos...). También, en forma empírica, más por entusiasmo que por estudios científicos concienzudos, se indicaba en las más variadas enfermedades, con los llamados “baños de aire comprimido”, con los que se obtenían resultados inciertos, con lo que llegó el desencanto por esta tecnología. En 1960, a partir de los trabajos realizados por Ita Boerema y Brummelkamp, el primero profesor y cirujano cardiovascular de la Universidad de Amsterdam, Holanda, descubrió que su uso prolongaba el tiempo de isquemia al ocluir los grandes vasos sanguíneos, lo que mejoraba los resultados finales de los pacientes. No tardó, junto con otros médicos, en realizar estudios científicos en donde demostró la posibilidad de uso de esta tecnología en diferentes enfermedades originadas por: hipoxia (injertos, colgajos dañados), infecciones (principalmente por anaerobios), lesiones difíciles de cicatrizar (tejido radiado), padecimientos con disminución aguda del volumen corpuscular y cuando se requiere transfusión sanguínea inmediata, como en los seguidores del grupo religioso de Testigos de Jehová en quienes no podía conseguirse sangre o derivados de la misma (49).

Oxígeno hiperbárico (OHB) sirve como terapia primaria o adjunta para una amplia gama de condiciones médicas (tabla 2). En los Estados Unidos, más de 500 instalaciones hiperbáricas ofrecen ya sea de un solo ocupante o en multiplaza. La mayor parte de los beneficios de la OHB se explican por las relaciones físicas simples que determinan la concentración de gas, volumen y presión. OHB es más comúnmente utilizado en condiciones de hipoxia tisular o para el tratamiento de la enfermedad de descompresión o embolia gaseosa, en el que las burbujas de gas obstruyen el flujo de sangre.

Funciones terapéuticas para el oxígeno hiperbárico.

1. Embolia de aire o gas
2. Envenenamiento por monóxido de carbono
3. Enfermedad por descompresión
4. Mionecrosis clostridial (gangrena gaseosa)
5. Lesión por aplastamiento y otras formas de isquemia traumática
6. Curación mejorada de heridas problemáticas, incluyendo heridas diabéticas
7. Anemia severa
8. Absceso cerebral actinomicótica

9. Infecciones necrotizantes de tejidos blandos
10. Osteomielitis refractaria
11. Necrosis por radiación de los tejidos blandos y el hueso
12. Injertos y colgajos de piel comprometidos

El aumento de la entrega de oxígeno - la Ley de Henry establece que la cantidad de un gas ideal disuelto en solución es directamente proporcional a su presión parcial. Por lo tanto, la concentración de oxígeno disuelto en plasma de 0,3 ml / dl a nivel del mar (1,0 atm) aumenta a 1,5 ml / dl después de la administración de 100 por ciento de oxígeno, mientras que el oxígeno hiperbárico, presentadas en 3,0 atm se obtiene un contenido de oxígeno disuelto de 6 ml / dl. Esta última cifra es suficiente para satisfacer las necesidades de extracción de oxígeno del tejido de descanso, independientemente de la idoneidad de la reserva de oxígeno de la hemoglobina unida. La capacidad de OHB para aumentar el contenido de oxígeno y de forma independiente satisfacer las necesidades de oxígeno del tejido en reposo ha llevado a su uso en condiciones de suministro de oxígeno comprometida, como la anemia profunda, monóxido de carbono, envenenamiento , y la isquemia aguda y crónica (50,51,52).

En el siguiente apartado se explica un poco de la fisiología y como es que ayuda en diferentes patologías.

- **Reducción del tamaño de las burbujas de gas** - El uso de la terapia de oxígeno hiperbárico para la enfermedad por descompresión se basa en la ley de Boyle, ya que el volumen de las burbujas de nitrógeno es inversamente proporcional a la presión ejercida sobre él. A 3,0 atm, el volumen de la burbuja disminuye en aproximadamente dos tercios. Además disolución burbuja se logra mediante la sustitución de nitrógeno inerte dentro de las burbujas con el oxígeno, que luego se metaboliza rápidamente por los tejidos (51).
- **El antagonismo de monóxido de carbono** - monóxido de carbono (CO) se une a la hemoglobina con una afinidad de 200 a 250 veces mayor que la de oxígeno. La presencia de carboxihemoglobina (COHb) da como resultado un desplazamiento hacia la izquierda y la forma hiperbólica de la curva de disociación de la oxihemoglobina, que corresponde a una marcada disminución de la capacidad de transporte de oxígeno y en la liberación de oxígeno en los tejidos. La vida media de cinco y cincuenta y seis hora de la COHb en el aire ambiente disminuye a 40 a 80 minutos con 100 por ciento de oxígeno normobárica (NBO). Con la terapia de OHB, la vida media de COHb disminuye aún más a los 15 y 30 minutos (53,54).
- **Mejora de la cicatrización de la herida** - In vitro, el canal OHB modula los efectos locales y sistémicos que se encuentran en la lesión aguda y crónica, isquemia, y la inflamación (55, 56,57). Muchos de sus efectos son mediados por especies reactivas del oxígeno (por ejemplo, los radicales libres, peróxido de hidrógeno, ácido hipocloroso derivados del

oxígeno) y especies reactivas de nitrógeno (por ejemplo, óxido nítrico), que se generan en el tejido (58). Hiperoxia local induce vasoconstricción y reduce el edema vasogénico después de un traumatismo agudo (58). OHB mejora la isquemia-reperusión inducida por leucocitos afluencia (59). Al alterar las condiciones de hipoxia local, OHB facilita la proliferación de fibroblastos, angiogénesis, y cicatrización de la herida. OHB aumenta la actividad bactericida de los neutrófilos, limita la exotoxina de esporas y la producción clostridial, mata anaerobios tales como *Clostridium perfringens*, e inhibe el crecimiento de varios otros patógenos bacterianos (51).

Técnica.

Cámaras Multiplaza permiten un seguimiento más estrecho de los pacientes en estado crítico, mientras que cámaras para una sola son los más apropiados para el tratamiento de condiciones médicas crónicas en pacientes estables (52). Presión de la cámara por lo general se mantiene entre 2,5 y 3,0 atm, con tratamiento de duración de 45 a 300 minutos, dependiendo de la indicación. El tratamiento agudo puede requerir uno o dos tratamientos, mientras que las condiciones médicas crónicas pueden justificar hasta 30 o más sesiones. Por lo general, la terapia hiperbárica se administra con oxígeno a presión o aire. Las presiones superiores a 2,8 a 3,0 atm, particularmente durante períodos de exposición prolongados hiperbáricas, aumentan dramáticamente el riesgo de tanto neurológica y la toxicidad pulmonar por oxígeno (51). El helio / oxígeno (heliox) o nitrógeno / oxígeno (nitrox) mezclas se indican sólo en ciertos casos de enfermedad por descompresión.

Contraindicaciones.

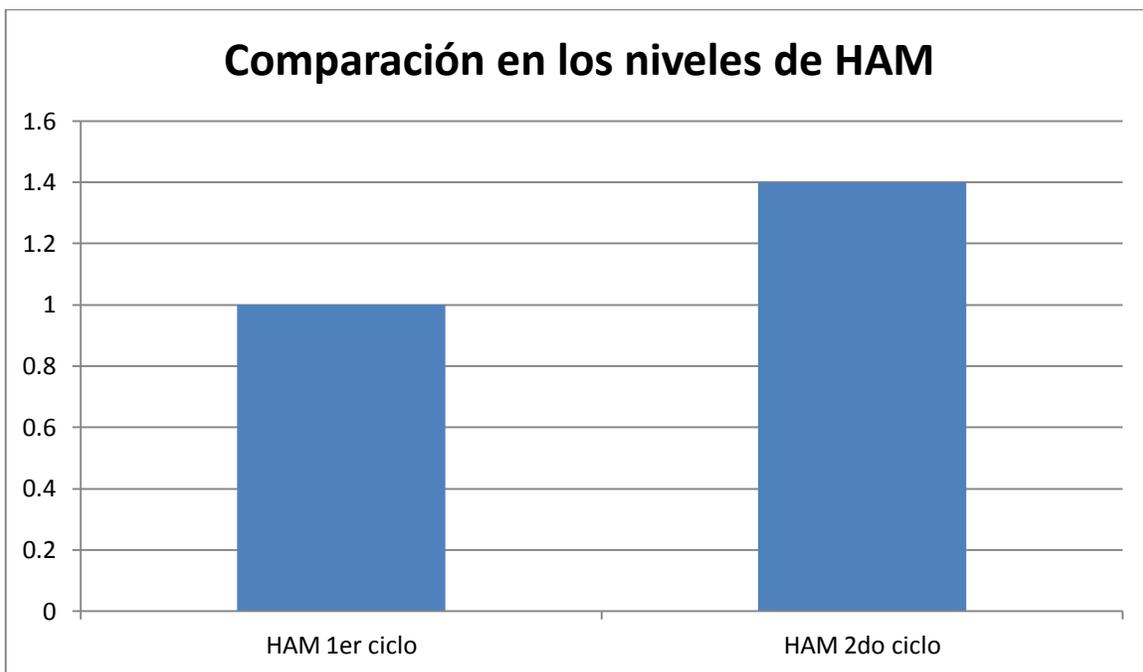
La única contraindicación absoluta para la terapia de HBO es el neumotórax no tratado. Las contraindicaciones relativas incluyen la enfermedad obstructiva pulmonar, bullas pulmonares asintomáticas o ampollas en la radiografía de tórax, trastornos convulsivos, infecciones respiratorias o de los senos nasales superiores, o del oído recientes, cirugía torácica, fiebre descontrolada, y la claustrofobia (60). Antes se creía que el embarazo representaba una contraindicación para la oxigenación hiperbárica OHB, pero ahora se considera un tratamiento para los pacientes con intoxicación por monóxido de carbono.

Futuras indicaciones para OHB se pueden derivar de la lesión por isquemia, reperusión y la inflamación.

Discusión de resultados

En el caso presentado se observaron mejorías tanto en la respuesta ovárica, como en la respuesta embrionaria.

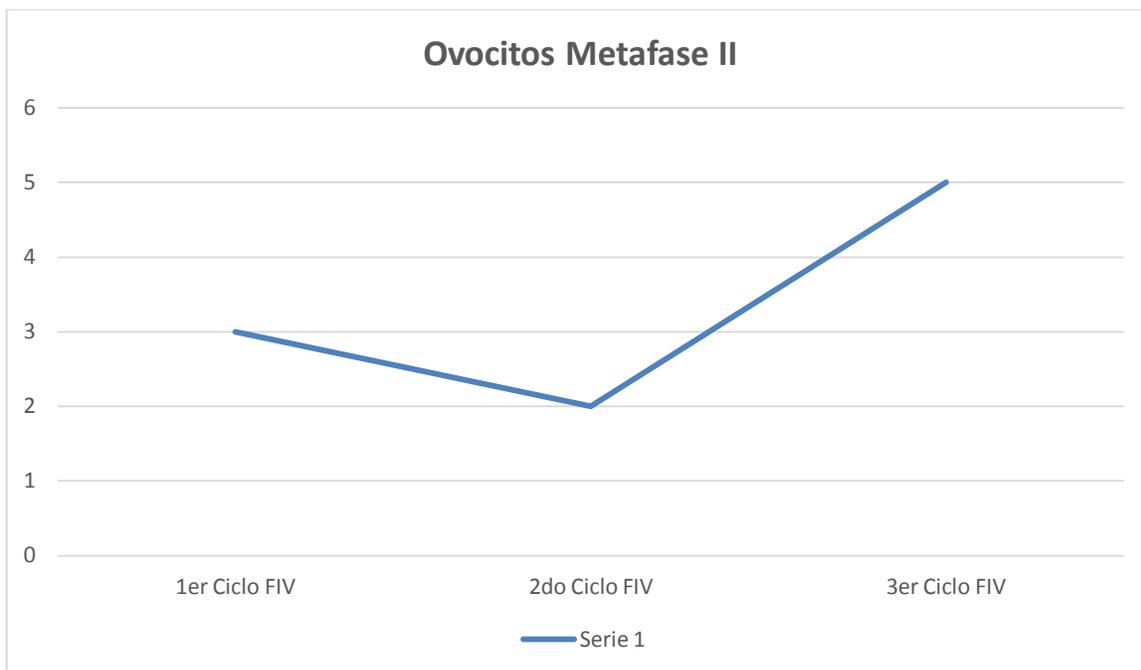
Presentó un aumento considerable de la Hormona antimulleriana, la cual hoy en día es uno de los marcadores más específicos para poder predecir una mejor respuesta ovárica en los tratamiento de reproducción asistida, la cual aumentó en un 40% posterior a la oxigenación con cámara hiperbárica.



Gráfica 3.- Comparación de los niveles de Hormona Antimulleriana en los diferentes ciclos de FIV

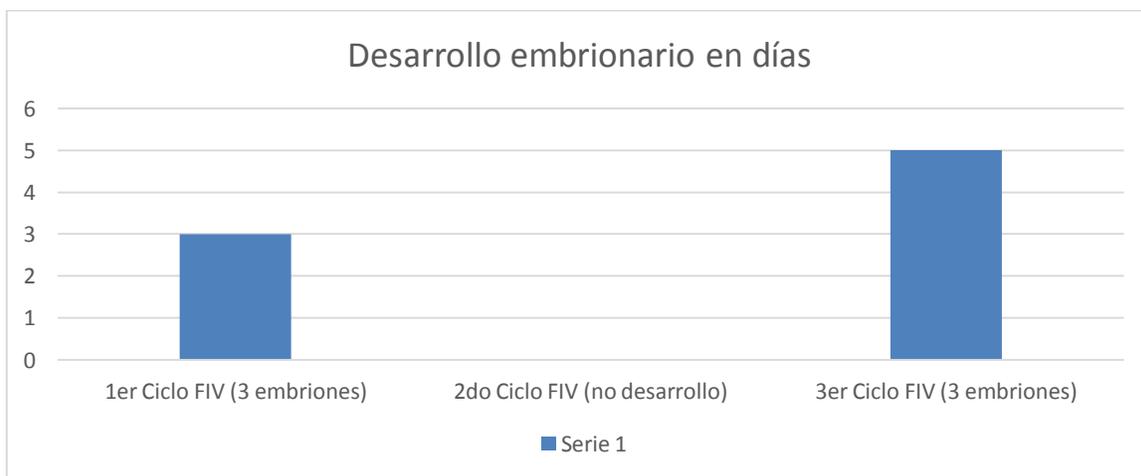
Presentó un mejor trabajo ovárico en cuanto a producción de folículos, ya que en las primeras estimulaciones, no presentaba un buen desarrollo folicular en ovario izquierdo, y el cual se vio mejorado tras la oxigenación hiperbárica.

Presentó un mayor número de ovocitos en metafase II capturados en comparación con estimulaciones anteriores, mejorando la cantidad de 3 (1er ciclo), 2 (2do ciclo) a 5 (3er ciclo).



Gráfica 4.- Ovocitos maduros en los diferentes ciclos de FIV

Presentó una mejoría en cuestión de desarrollo embrionario, primer ciclo llegaron 3 embriones a día 3, segundo ciclo no continuó desarrollo ningún embrión, 3 ciclo llegaron 3 embriones a día 5.



Gráfica 5.- Desarrollo embrionario por días en los diferentes ciclos de FIV.

Presentó embarazo posterior a la transferencia de embriones en día 5, ciclo en el cual se practicaron las sesiones de cámara hiperbárica.

No presentó mejoría en el crecimiento endometrial en ninguno de los ciclos de FIV.

Conclusiones.

¿El oxígeno hiperbárico ayuda a una mejor perfusión, funcionamiento y resultados del ovario en pacientes con baja reserva ovárica sometidos a tratamientos de reproducción asistida?

Existe un gran porcentaje de pacientes los cuales presentan una disminución de la función ovárica, la mayoría de las pacientes pasan la edad de 35 años, en donde las causas probables de una baja reserva ovárica son variadas, una de las causas es la edad cronológica en donde observamos que tienen gran repercusión sobre la capacidad del ovario en mantener una buena función, sin poder lograr un buen desarrollo folicular y en donde la mayoría de los folículos que logran desarrollarse, tienen un estado deteriorado en el material genético, los cuales realizan un trabajo deficiente en los procedimientos con fines reproductivos.

Existen medidas en las cuales se ha tratado de tener una mejor respuesta del ovario, sin poder tener un resultado visible o considerado como de ayuda para este tipo de pacientes, hasta el momento no se tiene un tratamiento óptimo.

Este estudio tiene la finalidad de poder brindar una ayuda a las pacientes con baja reserva ovárica, en donde se utilizó la oxigenación brindada por la cámara hiperbárica y en donde los resultados obtenidos en una sola paciente fueron muy alentadores, se concluye que se necesita un mayor número de casos para poder asegurar que la oxigenación en cámara hiperbárica es de ayuda, he invitamos a que se realice más investigación relacionada sobre baja reserva ovárica, conjugando la oxigenación por parte de la cámara hiperbárica.

Referencia bibliográfica.

- 1.-Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2008; 90:S60.
- 2.- WHO Technical Report Series. Recent Advances in Medically Assisted Conception Number 820, 1992, pp 1-111.
- 3.- Baker TG. Radiosensitivity of mammalian oocytes with particular reference to the human female. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 110:746.
- 4.- Richardson SJ, Senikas V, Nelson JF. Follicular depletion during the menopausal transition: evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65:1231.
- 5.- Faddy MJ, Gosden RG. A mathematical model of follicle dynamics in the human ovary. *Hum Reprod* 1995; 10:770.
- 6.- Jick H, Porter J. Relation between smoking and age of natural menopause. Report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program, Boston University Medical Center. *Lancet* 1977; 1:1354.
- 7.- Westhoff C, Murphy P, Heller D. Predictors of ovarian follicle number. *Fertil Steril* 2000; 74:624.
- 8.- Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev* 2009; 30:465.
- 9.- Legendre G, Catala L, Morinière C, et al. Relationship between ovarian cysts and infertility: what surgery and when? *Fertil Steril* 2014; 101:608.
- 10.- Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson S, et al. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod* 1992;7:1342-1346.
- 11.- Richardson SJ, Senikas V, Nelson JF. Follicular depletion during the menopausal transition; evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:1231-1237.
- 12.- Santoro N, Banwell T, Tortoriello D. Effects of aging and gonadal failure on the hypothalamic-pituitary axis in women. *Am J Obstet* 1998;178:732-741.
- 13.- Klein NA, Battaglia DE, Miller PB. Ovarian follicular development and the follicular fluid hormones and growth factors in normal women of advanced reproductive age. *J Clin Endocr Metab* 1996;81:1046-1951.
- 14.- Scott RT, Hofmann GE. Prognostic assessment of ovarian reserve. *Fertil Steril* 1995:63:1-11.
- 15.- Guleki B, Bulbul Y, Onvural A, Yorukoglu K, et al. Accuracy of ovarian reserve test. *Hum Reprod* 1999:14:2822-2826.

- 16.- Ficicioglu C, Kutlu T, Baglam E, Bakacak Z. Early follicular antimullerian hormone as an indicator of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2006;85:592-596.
- 17.- Baker TG. A quantitative and cytological study of germ cells in human ovaries. *Proc Roy Soc Lond (Biol)* 1963;158:417- 433.
- 18.- Hirshfield AN. Development of follicles in the mammalian ovary. *Int Rev Cytol* 1991;124:43-51.
- 19.- De Pol A, Vccina F, Forabosco A, Cavazzuti E, et al. Apoptosis of germ cells during human prenatal oogenesis. *Hum Reprod* 1997;12:2235-2241.
- 20.- Vital-Reyes VS, Téllez Velasco S, Hinojosa Cruz JC, Reyes-Fuentes A. Apoptosis ovárica. *Ginecol Obstet Mex* 2001;69:101-109.
- 21.- Vital-Reyes VS, Reyes-Fuentes A. Fisiología de la reproducción. En: *Fundamentos de Ginecología y Obstetricia*. 1ª ed. México: Méndez Editores, 2004;p:3.18-3.27.
- 22.- Bowens S, Norian J, Santoro, Pal L. Simple tools for assessment of ovarian reserve (OR): individual ovarian dimensions are predictors of OR. *Fertil Steril* 2007;88:390- 395.
- 23.- 15. Navot D, Rosenwaks Z, Margalioth EJ. Prognostic assessment of female fecundity. *Lancet* 1987;2:645-647.
- 24.- 16. Hoffman GE, Danforth DR, Seifer DB. Inhibin-B: the physiologic basis of the clomiphene citrate challenge test for ovarian reserve screening. *Fertil Steril* 1998;69:474-477.
- 25.- Loumaye E, Billion JM, Mine JM, Psalti I, et al. Prediction of individual response to controlled ovarian hyperstimulation by means of a clomiphene citrate challenge test. *Fertil Steril* 1990;53:295-301.
- 26.- Franco RC, Ferriani RA, Moura MD, Reis RM, et al. Evaluation of ovarian reserve: comparison between basal FSH level and clomiphene test. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2002;24:323-327.
- 27.- Ranieri DM, Quinn F, Makhoulouf A, Khandum I, et al. Simultaneous evaluation of basal follicle-stimulating hormone and 17-beta-estradiol response to gonadotropin releasing hormone analogue stimulation: an improved predictor of ovarian reserve. *Fertil Steril* 1998;70:227-233.
- 28.- Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, et al. A systematic review of test predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update* 2006;12:685-718.
- 29.- Kwee J, Schats R, McDonnell J, Schoemaker J, et al. The clomiphene citrate challenge test versus exogenous folliclestimulating hormone ovarian reserve test as a single test for identification of low responders and hyperrresponders to in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2006;85:1714-1722.
- 30.- Ramalho de Carvalho B, Japur da Sá Rosa e Silva AC, Rosa e Silva JC, et al. Ovarian reserve evaluation: state of art. *J Assist Reprod Genet* 2008;25:311-322.

- 31.- Van Monfrans JM, Hoek A, van Hoof MH, et al. Predictive value of basal follicle-stimulating hormone in a general subfertility population. *Fertil Steril* 2000;74:97-103.
- 32.- Letterie GS, Lee JS, Padmanabhan V. Assessment of ovarian reserve by using the follicle-stimulating hormone isoform distribution pattern to predict the outcome of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2006;86:1547-1549.
- 33.- Frattarelli JL, Bergh PA, Drews MR, et al. Evaluation of basal estradiol levels in assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 2000;74:518-524.
- 34.- Licciardi FL, Liu HC, Rosenwaks Z. Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1995;64:991-994.
- 35.- Seifer DB, Lambert Messerlian G, Hogan JW, et al. Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril* 1997;67:110-114.
- 36.- Tinkanen H, Blauer M, Laippala P, et al. Correlation between serum inhibin-B and other indicators of the ovarian function. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;94:109- 113.
- 37.- Kwee J, Schats R, McDonnell J, Themmen A, et al. Evaluation of anti-Mullerian hormone as a test for the prediction of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2008; 90:737-743.
- 38.- Gnoth C, Schuring AN, Friol K, Tigges J, et al. Relevance of anti-Mullerian hormone measurement in a routine IVF program. *Hum Reprod* 2008;23:1359-1365.
- 39.- Muttukrishna S, McGarrigle H, Wakim R, Khadum I, et al. Antral follicle count, anti-Mullerian hormone and inhibin-B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? *BJGO* 2005;112:1384-1390.
- 40.- Haadsma ML, Bukman A, Groen H, Roelofzen EMA, et al. The number of small antral follicles (2-6 mm) determines the outcome of endocrine ovarian reserve test in a subfertile population. *Hum Reprod* 2007;22:1925-1931.
- 41.- Jayaprakasan K, Campbell B, Hopkisson J, Clewes J, et al. Establishing the intercycle variability of three-dimensional ultrasonographic predictors of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2008;90:2126-2132.
- 42.- Vital-Reyes VS, Chhieng D, Rodriguez-Burford C, Tellez- Velasco S, et al. Ovarian biopsy in infertile patients with ovarian dysfunction. *Int J Gyn Pathol* 2005;25:90-94.
- 43.- Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, et al. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update* 2006; 12:685
- 44.- de Vet A, Laven JS, de Jong FH, et al. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril* 2002; 77:357.

- 45.- Weghofer A, Dietrich W, Barad DH, Gleicher N. Live birth chances in women with extremely low-serum anti-Mullerian hormone levels. *Hum Reprod* 2011; 26:1905.
- 46.- Nelson SM, Iliodromiti S, Fleming R, et al. Reference range for the antimüllerian hormone Generation II assay: a population study of 10,984 women, with comparison to the established Diagnostics Systems Laboratory nomogram. *Fertil Steril* 2014; 101:523.
- 47.- Rustamov O, Smith A, Roberts SA, et al. Anti-Mullerian hormone: poor assay reproducibility in a large cohort of subjects suggests sample instability. *Hum Reprod* 2012; 27:3085.
- 48.- Toner JP, Seifer DB. Why we may abandon basal follicle-stimulating hormone testing: a sea change in determining ovarian reserve using antimüllerian hormone. *Fertil Steril* 2013; 99:1825.
- 49.- César L Luna Rodríguez, Fundamento científico de la oxígeno terapia hiperbárica en el tratamiento del pie diabético infectado grave en medicina basada en evidencias; *Medicina Interna de México*. Volumen 26, núm. 4, julio-agosto 2010
- 50.- Tibbles PM, Edelsberg JS. Hyperbaric-oxygen therapy. *N Engl J Med* 1996; 334:1642.
- 51.- Leach RM, Rees PJ, Wilmshurst P. Hyperbaric oxygen therapy. *BMJ* 1998; 317:1140
- 52.- Van Meter KW. A systematic review of the application of hyperbaric oxygen in the treatment of severe anemia: an evidence-based approach. *Undersea Hyperb Med* 2005; 32:61.
- 53.- PACE N, STRAJMAN E, WALKER EL. Acceleration of carbon monoxide elimination in man by high pressure oxygen. *Science* 1950; 111:652.
- 54.- Ernst A, Zibrak JD. Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 1998; 339:1603.
- 55.- Nylander G, Lewis D, Nordström H, Larsson J. Reduction of postischemic edema with hyperbaric oxygen. *Plast Reconstr Surg* 1985; 76:596.
- 56.- Zamboni WA, Wong HP, Stephenson LL. Effect of hyperbaric oxygen on neutrophil concentration and pulmonary sequestration in reperfusion injury. *Arch Surg* 1996; 131:756.
- 57.- Luongo C, Imperatore F, Cuzzocrea S, et al. Effects of hyperbaric oxygen exposure on a zymosan-induced shock model. *Crit Care Med* 1998; 26:1972.
- 58.- Thom SR. Hyperbaric oxygen: its mechanisms and efficacy. *Plast Reconstr Surg* 2011; 127 Suppl 1:131S.
- 59.- Marx RE, Ehler WJ, Tayapongsak P, Pierce LW. Relationship of oxygen dose to angiogenesis induction in irradiated tissue. *Am J Surg* 1990; 160:519.
- 60.- Toklu AS, Korpınar S, Erelel M, et al. Are pulmonary bleb and bullae a contraindication for hyperbaric oxygen treatment? *Respir Med* 2008; 102:1145.