



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POST GRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

**"VALOR DE LOS NIVELES BASALES DE
GONADOTROPINAS PARA PREDECIR LA RESPUESTA
FOLICULAR EN CICLOS DE FIV-TE Y GIFT".**

DR. SAMUEL NARON
DIRECTOR GENERAL

DR. ALBERTO ALVARADO
PROFESOR TITULAR

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALIZACION EN BIOLOGIA DE
LA REPRODUCCION HUMANA
QUE PRESENTA:
DR. JOSE LUCIO SALDIVAR MARTINEZ

Asesor: Dr. Alberto Alvarado-Durán



INPer

MEXICO, D. F.

FALLA DE ORIGEN

1992



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.

I N D I C E

	Página
INTRODUCCION	1
JUSTIFICACION	9
OBJETIVOS	10
MATERIAL Y METODOS	11
RESULTADOS	14
DISCUSION	16
CONCLUSIONES	19
ANEXOS	20
BIBLIOGRAFIA	28

INTRODUCCION

I N T R O D U C C I O N

En reproducción asistida, uno de los propósitos fundamentales, es el reclutamiento folicular múltiple, que permite capturar ovocitos fertilizables.

Desde el advenimiento de fármacos inductores de ovulación, que se inició en 1930 por Cole, con la utilización de gonadotropinas séricas de yegua embarazada, seguido del uso de gonadotropinas hipofisarias humanas, citrato de clomifeno,menotropinas y últimamente GnRh y sus análogos, se conoce que la respuesta ovárica es muy variable y depende de un complejo mecanismo de señales Hipotálamo-Hipófisis-Gonada que regulan la capacidad de respuesta del ovario.

Hasta el momento, mucho se conoce acerca de los mecanismos que regulan el funcionamiento del eje Hipotálamo-Hipofisis-Gonada (1-3), pero gracias a los fenómenos observados (a veces paradójicos) en Reproducción Asistida, nos damos cuenta que la fisiología ovárica es más compleja de lo que solíamos creer.

Si bien ha prevalecido por largo tiempo el concepto acerca de que los niveles séricos de Estradiol, que decrecen paulatinamente en la fase folicular previa, activan el mecanismo de retroalimentación que dispara incrementos progresivos de hormona folículo-estimulante (iniciandose el reclutamiento folicular, (1-3) hoy se co

noce que no sólo los esteroides gonadales regulan estos fenómenos (4-6).

Aunque los nuevos conocimientos, no se han validado del todo en humanos, se sabe que la Inhibina (producida por las células de la granulosa) es responsable en parte de la secreción diferencial de hormona foliculo-estimulante durante el ciclo menstrual (4, 5).

Existen relaciones recíprocas entre la FSH y la Inhibina (5), por una parte la FSH estimula a las células de la granulosa para la síntesis y liberación de Inhibina y ésta a su vez es capaz de suprimir la liberación de FSH, en forma muy selectiva y específica, de manera tal que en el humano, éstas interrelaciones permiten que el crecimiento folicular y la cohorte sean siempre constantes (4-5).

No sólo la Inhibina interviene en la regulación de la fisiología ovárica. Recientemente, se han aislado otros peptidos gonadales con actividades biológicas opuestas (5, 6). La Folistatina tiene la capacidad de suprimir selectivamente la liberación de FSH, además de ejercer junto con la Inhibina un efecto aditivo. En estudios in vitro, se han encontrado que la Folistatina depleta menos la FSH intracelular, comparándola con la acción de la Inhibina, lo que sugiere que la Folistatina puede actuar primariamente en la supresión de la liberación de FSH, más que el efecto que ejerce

la Inhibina en la liberación y síntesis de FSH (5).

Por otro lado, durante el proceso de aislamiento de Inhibina en líquido folicular (5), se encontraron otros peptidos denominados Activinas (β A β B y β A β A) cuyo efecto biológico es contrario al de Inhibina y Folistatinas; es decir aumenta la secreción basal de FSH, con un efecto que es más potente al de GnRh. Su efecto intragonadal, a diferencia del de Inhibina y Folistatina, (inhibición de la actividad de Aromatasa inducida por FSH) consiste en regular el crecimiento, diferenciación y función de las células granulosa que se traduce con un aumento de la actividad de Aromatasa y la subsiguiente esteroidogénesis (5, 6).

Estas complejas interrelaciones neuro-endocrinas, clínicamente se manifiestan como desarrollo folicular y esteroidogénesis. Exceso y deficiencias en la producción de una glándula, pueden alterar la producción de otras hormonas.

Muchas funciones son afectadas por el balance entre hormonas, actuando juntas o en secuencia.

Los esteroides gonadales en el eje Hipotálamo-Hipófisis, no pueden actuar, como vemos, para la secreción diferencial de FSH observada durante la fase folicular, una variedad de factores secundarios, en una u otra vía pueden también ejercer su influencia en la secreción de FSH. Otro ejemplo de ello, es el TGF β , un

factor protéico de crecimiento (encontrado en todos los tejidos) que promueve la secreción basal de FSH y mejora la esteroidogénesis (5).

En resumen, la secreción diferencial de FSH en la fase folicular, está modulada por la Inhibina, Activinas y Folistatinas, que junto con el TGF β , modulan la actividad de Aromatasa estimulada por FSH y, finalmente, los esteroides gonadales, específicamente el Estradiol, más que el orquestador del eje Hipotálamo-Hipófisis-Gonada, es una consecuencia final de dichos mecanismos.

En reproducción asistida, la respuesta ovárica a los esquemas de estimulación, puede ser evaluada con una infinidad de parámetros: número de folículos desarrollados, o aspirados, niveles séricos de Estradiol, ovocitos capturados y su grado de madurez, tasas de cancelación, fertilización y de embarazo, etc, etc. sin embargo, a pesar de que la gran mayoría de pacientes tienen condiciones clínicas muy similares, la calidad de las respuestas es muy heterogénea.

Este fenómeno ha originado una serie de investigaciones, encaminadas a encontrar un indicador, con el suficiente valor predictivo para evitar que se sometan a estos procedimientos a pacientes con mal pronóstico para la respuesta ovárica. En sus trabajos iniciales, Edwards y cols. (7) reportaron una tasa de implantación muy

baja en pacientes mayores de 40 años, señalando también que la tasa de abortos se incrementa abruptamente a esta edad. Estos resultados son acordes a los hallazgos de Padilla y García (8), en que además observan un efecto negativo, altamente significativo entre la edad y la tasa de éxitos de FIV-TE en pacientes mayores de 40 años. Recientemente (9) se ha atribuido a una receptividad uterina reducida, a las altas tasas de pérdida de embarazos en mujeres mayores de 37 años y se postula actualmente que los malos resultados reproductivos en mujeres de edad avanzada son debidos a: (7-10)

- * Disminución de la fertilización de ovocitos.
- * Disminución de la viabilidad de embriones.
- * Deficiente respuesta folicular.
- * Altas tasas de cancelación.
- * Aumento de anormalidades cromosómicas.
- * Tasa de aborto aumentada.
- * Factor uterino: (miomas, vascularidad deficiente, disminución del grosor endometrial y síntesis endometrial de prostaglandinas deficiente).

Desde el punto de vista biológico, existe un marcador indirecto de función ovárica: los niveles basales de FSH (11). Se han publi-

cado numerosos trabajos que analizan las fluctuaciones en los niveles séricos de gonadotropinas en pacientes en edad reproductiva y durante la etapa de transición hacia la menopausia, siendo el hallazgo más prevalente la elevación en los niveles basales de FSH asociados a la edad (envejecimiento biológico VS envejecimiento cronológico) (12, 13). Este fenómeno puede ser originado por:

- 1).- Un número reducido de folículos ováricos funcionales.
- 2).- Una disminución de la secreción de Estrogenos y,
- 3).- Una reducción en la cantidad de Inhibina como consecuencia de un número reducido de folículos (12).

Este patrón hormonal perimenopáusico, es también observado en algunas pacientes en plena edad reproductiva y puede ser desencadenado por:

- 1).- Antecedente de ooforectomía.
- 2).- Antecedente de Radio y Quimioterapia.
- 3).- Enfermedad pélvica inflamatoria crónica.
- 4).- Cirugía abdominal previa.
- 5).- Endometriosis pélvica.
- 6). Adherencias pélvicas laxas.
- 7).- Trastornos autoinmunes o bienestar determinado genotípicamente.

Este fenómeno hace importante considerar en Reproducción Asistida a los niveles basales de FSH como un indicador de reserva ovárica funcional (14), ya que se conoce por esta circunstancia que el envejecimiento biológico, no siempre está representado por el envejecimiento cronológico. Scott y Toner (15-16) no encontró diferencias en las edades de pacientes con menos de 15 mUI/ml contra aquellas con más de 25 mUI/ml de FSH, más los resultados reproductivos finales (tasa de embarazo y embarazo en evolución) fueron significativamente más bajos para el segundo grupo. Aún así, pacientes con FSH basal alta, pueden embarazarse, lo que hace pensar que la FSH sólo refleja menores posibilidades de éxito y definitivamente sólo representa el potencial reproductivo de ese ciclo (15-17).

Se ha encontrado que los niveles basales de FSH en el tercer día del ciclo o bien el nivel sérico de Estradiol, estimulado por Citrato de Clomifeno, Menotropinas, GnRha se correlacionan estrechamente en forma prospectiva con los resultados reproductivos de FIV-TE y GIFT. (18-21).

La variabilidad espontánea de los niveles séricos interciclo de FSH no pronostican cambios en la respuesta ovárica, por lo que este método no tiene actualmente utilidad práctica (22).

En 1986, Mac Lachlan y cols. (23), encontraron que los niveles plasmáticos de Inhibina aumentan en paralelo con los de Estradiol

durante la estimulación ovárica y se correlacionaban además en forma muy significativa con el número de folículos determinados ultrasonográficamente y con el número de ovocitos capturados. Esta correlación, apoya la idea de que tanto la Inhibina como el Estradiol son indicadores de crecimiento folicular.

JUSTIFICACION

JUSTIFICACION

En reproducción asistida, los resultados finales de la captura ovular: número de ovocitos capturados y grado de madurez, tasa de fertilización, segmentación, implantación, tasa de embarazo, tasa de aborto y de embarazo en evolución, dependen en gran medida de:

- 1) Etiología de la esterilidad.
- 2) Calidad del semen usado.
- 3) Sesgo de observador
- 4) Variables técnicas.
- 5) Evolución obstétrica.

Por lo que, correlacionarlos con los niveles basales de FSH (reserva ovárica funcional), resulta sin fundamento. Los niveles basales de FSH (reserva ovárica funcional) representan directamente sus consecuencias lógicas: Desarrollo folicular

Niveles séricos de estradiol.

OBJETIVOS

O B J E T I V O S

- 1.- Conocer si los niveles séricos basales de gonadotropinas hipofisarias predicen la respuesta folicular en ciclos de FIV-TE y GIFT. Considerando exclusivamente la respuesta folicular (niveles séricos de Estradiol y diámetros foliculares preovulatorios).

MATERIAL Y METODOS

MATERIALES Y METODOS

Se analizaron los expedientes de 130 pacientes sometidas a FIV-TE y GIFT en la Clínica de Reproducción Asistida del Instituto Nacional de Perinatología del 1º de enero al 31 de diciembre de 1991.

Pacientes que recibieron análogos de GnRh, y otro esquema de estimulación ovárica controlada fueron descartadas. Se excluyeron pacientes con tiroidopatías, hiperandrogenismo, hiperprolactinemia, obsesidad, síndrome de ovarios poliquísticos y con antecedente de ooforectomía y cirugía ovárica previa.

Se incluyeron 35 pacientes, de las que se recabó: edad, tipo y evolución de la esterilidad, niveles basales de FSH y LH y Estradiol en el tercer día del ciclo, dosis total de gonadotropinas exógenas requeridas, cifras de Estradiol normalizado (por folículo preovulatorio mayor de 16 mm de diámetro) y número de folículos preovulatorios mayores de 16 mm de diámetro medidos por ultrasonografía vaginal.

Todas las pacientes recibieron el mismo esquema de estimulación ovárica consistente en dos ampulas de FSH pura y dos ampulas de hMG del 3º al 5º día del ciclo (Fertinorm[®] Pergonal[®] Serono), seguidos de hMG a partir del 6º día del ciclo con el método de "Step Up". La monitorización de la respuesta fue evaluada con la deter-

minación sérica de Estradiol desde el 8º día del ciclo y la medición de los diámetros foliculares por ultrasonografía vaginal del 8º día del ciclo hasta el día de la captura ovular para FIV-TE y GIFT.

Para la determinación sérica de gonadotropinas hipofisarias basales y Estradiol sérico, se utilizaron kits comerciales de RIA (Lab. Amersham, England).

La inducción de la maduración final de los ovocitos se realizó con la administración de 10,000 UI de hCG (Profasi® Serono), cuando se encontró una cifra de Estradiol sérico normalizado de 250 pg/folículo y más de dos folículos preovulatorios mayores de 16 mm de diámetro por ultrasonografía vaginal.

Se categorizó la respuesta ovárica como adecuada (Grupo I) cuando el Estradiol sérico durante la estimulación se duplicó cada 24 horas, con cifras normalizadas de más de 250 pg/folículo y la tasa de crecimiento folicular fue mayor de 2 mm por día y se obtuvieron finalmente más de dos folículos preovulatorios mayores de 16 mm de diámetro.

La respuesta ovárica se catalogó como inadecuada (Grupo II) cuando no se cumplieron estos requisitos.

Los resultados se analizaron con Estadística Descriptiva y

se aplicó la prueba T de Student para determinar la significancia (definida como $P < 0.05$) de las diferencias en los niveles de FSH, LH, E., E.N, cantidad de gonadotropinas administradas y número de folículos preovulatorios entre los dos grupos de pacientes. Los datos fueron expresados en valores medios \pm desviación standard (D.S.).

RESULTADOS

RESULTADOS

De los 130 expedientes evaluados, sólo 35 (26.9%) cumplieron con los criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

Las pacientes tuvieron una edad promedio de 33.2 años, con rango entre 26 y 40 años.

Respecto a las categorías de diagnóstico: 16 pacientes (45.7%) tenían esterilidad primaria y 19 (54.3%) esterilidad secundaria. El 74.3% (26 pacientes) fueron sometidas a FIV-TE y 25.7% (9 pacientes) a GIFT (Tabla I).

En función de respuesta folicular, se forman dos grupos: Grupo I (22 pacientes) con respuesta catalogada como adecuada y Grupo II (13 pacientes) con respuesta inadecuada.

Estadísticamente, no se encontraron diferencias epidemiológicas entre ambos grupos en relación a la edad, tipo de esterilidad y su evolución (Tabla I).

La evaluación estadística de los niveles basales de FSH y LH entre ambos grupos, reveló diferencias muy notorias: El Grupo I (respuesta adecuada) mostró una cifra media basal de FSH de 8.1 mUI/ml \pm 3.5 D.S., contra 13.9 mUI/ml \pm 6.1 D.S. Del grupo II (res-

puesta inadecuada) con un valor de P de 0.007 (diferencia altamente significativa). El valor de P fue de 0.037 (diferencia significativa) en relación a la cifra media basal de LH del Grupo I (respuesta adecuada) $3.5 \text{ mUI/ml} \pm 1.9 \text{ D.S.}$ contra el Grupo II (respuesta inadecuada) $5.7 \text{ mUI/ml} \pm 3.1 \text{ D.S.}$ Tabla II.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las dosis totales de gonadotropinas exógenas administradas (FSH pura y hMG) a ambos grupos (Tabla III).

Respecto a la respuesta folicular, las diferencias entre ambos grupos fueron aún más significativas. Las pacientes con respuesta adecuada (Grupo I) desarrollaron un promedio de 4.1 folículos pre-ovulatorios, comparado con un promedio de 0.923 folículos en el grupo con respuesta inadecuada (Grupo II), siendo el valor de P: 0.000 (altamente significativa).

En lo referente a cifras de estradiol normalizado, el valor de P fue de 0.000 (altamente significativo); $579.9 \text{ pg/folículo} \pm 349.5 \text{ D.S.}$ en el Grupo I contra $112.3 \text{ pg/folículo} \pm 172.0 \text{ D.S.}$ en el Grupo II. Tabla IV.

DISCUSSION

D I S C U S I O N

Los presentes resultados indican que los niveles séricos basales de FSH y LH, difieren en forma significativa entre pacientes con respuesta adecuada e inadecuada.

Las variables epidemiológicas en general y particularmente la edad, no difieren estadísticamente entre ambos grupos y aunque en el presente estudio no se excluyeron a pacientes mayores de 37 años (por su baja capacidad reproductiva demostrada (8-14)) comparar los dos grupos de respuesta folicular en función de la edad resulta interesante, ya que los resultados sugieren que el envejecimiento cronológico (edad), no es paralelo al envejecimiento biológico o la reserva ovárica funcional (niveles basales de FSH). (Figura I y II) pacientes con respuesta inadecuada, con edades similares a las del grupo de respuesta adecuada, tienen una diferencia altamente significativa en los valores séricos de FSH.

Como puede verse en la Figura I, los niveles basales de LH en ambos grupos, no tienen un patrón que indique cierta tendencia y partiendo del hecho conocido, acerca de que la Lh tiene pocas implicaciones en la fase folicular, estos resultados poco atraen la atención. A diferencia de la LH, los niveles séricos de FSH en las pacientes con respuesta adecuada, tienden a concentrarse por abajo del nivel de las 10 mUI/ml, observamos que contrastan

con el grupo de respuesta inadecuada, donde el 53% de las pacientes en este grupo, tuvo un nivel serico de FSH por arriba de los 10 mUI/ml, resultados que están acordes a lo reportado en la literatura (15-19).

Muy importante resulta el hecho de no haber encontrado diferencias estadísticas en las dosis totales de gonadotropinas exógenas administradas a ambos grupos, pues contrastando este hecho con el hallazgo altamente significativo en los niveles de FSH de ambos grupos (Tabla II y III) sugiere claramente que las pacientes con respuesta inadecuada con los niveles de FSH basal, tienen una reserva ovárica funcional muy reducida (al menos en ese ciclo), ya que con edades similares al grupo de pacientes con respuesta adecuada, responden en forma muy deficiente con el mismo esquema y dosis de gonadotropinas exógenas recibidas (Tabla IV y Figura III, III BIS). Esta respuesta folicular, evaluada con el número de folículos preovulatorios mayores de 16 mm de diámetro y las cifras de Estradiol normalizado es diferente estadísticamente con alta significancia a favor del grupo de respuesta adecuada.

Estas diferencias altamente significativas en la respuesta folicular entre ambos grupos, está directamente relacionada a los niveles séricos basales de FSH (más que la LH) Figura IV y V. La diferencia entre ambos grupos en los niveles de FSH predicen, al menos en forma retrospectiva la respuesta folicular ($P = 0.007$)

Tanto la FSH como la edad, constituyen índices predictivos

de resultados en Reproducción Asistida, en la cual, pocos predictores están aún disponibles. La cantidad de variación encontrada para edad y FSH basal, disminuye conforme los resultados se evalúan con variables que no están directamente relacionadas con la respuesta folicular (niveles séricos de estradiol y desarrollo folicular).

Esta disminución en el poder predictivo no es sorpresa (8-10, 15-16), ya que aún con la mayor estimulación ovárica, la tasa de implantación es menor de 15% y por lo tanto, sugiere el efecto o interferencia de otras variables no definidas que hacen diferentes las relaciones entre la respuesta ovárica y los resultados finales de los procedimientos de Reproducción Asistida.

El presente estudio, es uno de los pocos conocidos hasta el momento, que consideran (bajo fundamentos científicos en el conocimiento de la fisiología ovárica) que los niveles séricos basales de FSH, sólo se pueden correlacionar con la calidad de la respuesta ovárica.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- 1.- Los niveles séricos basales de FSH y LH en el tercer día del ciclo, antes de la estimulación ovárica exógena, predicen sensiblemente la calidad de la respuesta folicular, distinguiendo dos patrones diferentes.
- 2.- Los niveles séricos basales de FSH distinguen claramente que el envejecimiento cronológico no es paralelo al envejecimiento biológico o a la reserva ovárica funcional.

ANEXOS

Tabla I.

<u>VARIABLES EPIDEMIOLOGICAS</u>		
	<u>GRUPO I</u>	<u>GRUPO II</u>
Número de pacientes	22	13
Edad Promedio	32.8 (26-40)*	33.8 (31-37)*
Esterilidad I	11	5
Esterilidad II	11	8
Evolución Promedio Esterilidad	7.4 (1-22)*	8.6 (2-15)*
* Rango		

Tala II.

<u>DIFERENCIAS ENTRE FSH Y LH BASALES</u>			
	<u>GRUPO I</u>	<u>GRUPO II</u>	
FSH	8.1 mUI/ml \pm 3.5 DS	13.9 mUI/ml \pm 6.1 DS	a
LH	3.5 mUI/ml \pm 1.9 DS	5.7 mUI/ml \pm 3.1 DS	b
a: Altamente significativo. P = 0.007			
b: Significativo. P = 0.037			

Tabla III.

DIFERENCIAS ENTRE LAS DOSIS TOTALES DE GONADOTROPINAS

	GRUPO I	GRUPO II	
FSH	I 827.2 UI ± 360.4 DS	I 996.1 UI ± 206.6 DS	a
LH	I 390.9 UI ± 376.5 DS	I 546.1 UI ± 206.6 DS	a

a: No significativo

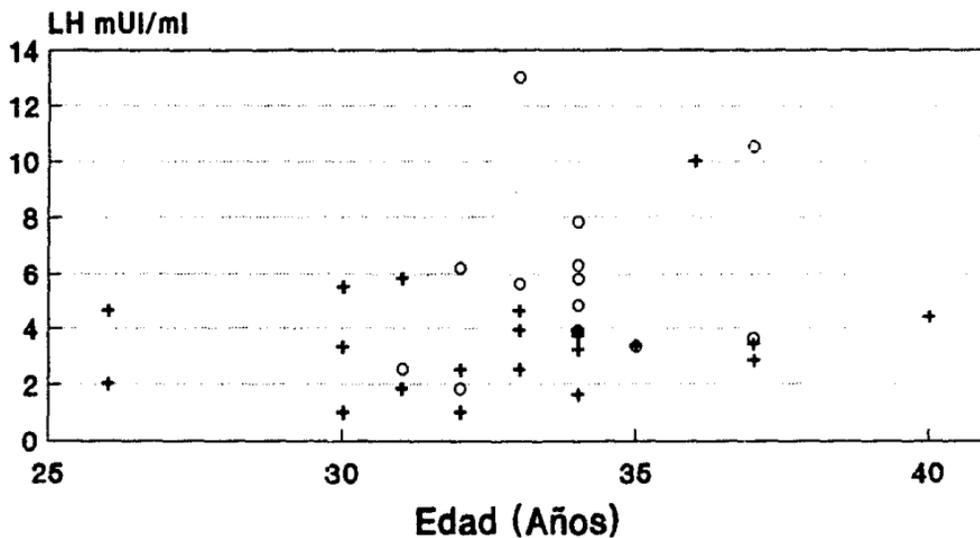
Tabla IV

DIFERENCIAS EN LA RESPUESTA FOLICULAR

	GRUPO I	GRUPO II	
Folículos preovulatorios 16 mm	4.1 1.8 DS	0.923 1.4 DS	a
Cifras Estradiol normalizado	579.9 pg/Fol	112.3 pg/Fol	a

a: Altamente significativo. P = 0.000

FIGURA I
RELACION DE LOS NIVELES BASALES DE LH
CON LA EDAD DE LA PACIENTE

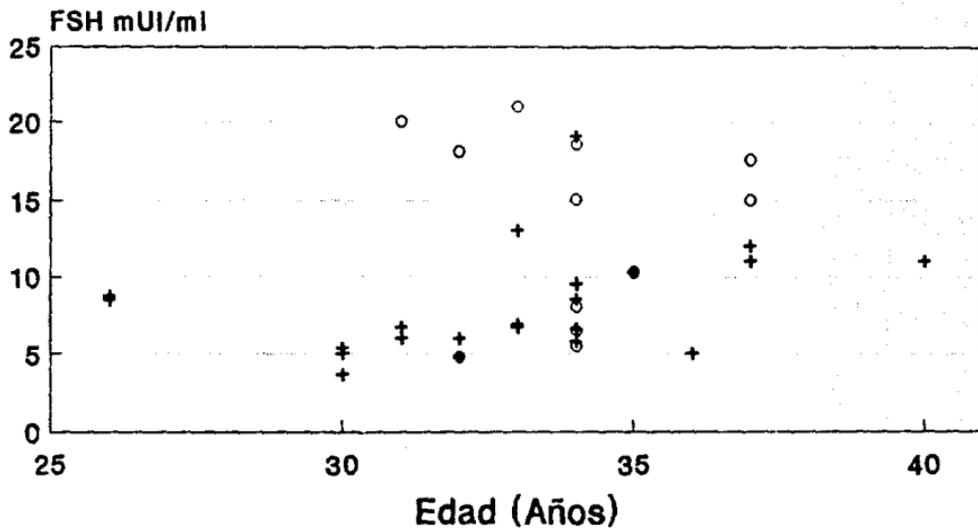


Respuesta:

+ Adecuada (n=22)

o Inadecuada (n=13)

FIGURA II
RELACION DE LOS NIVELES BASALES DE FSH
CON LA EDAD DE LA PACIENTE

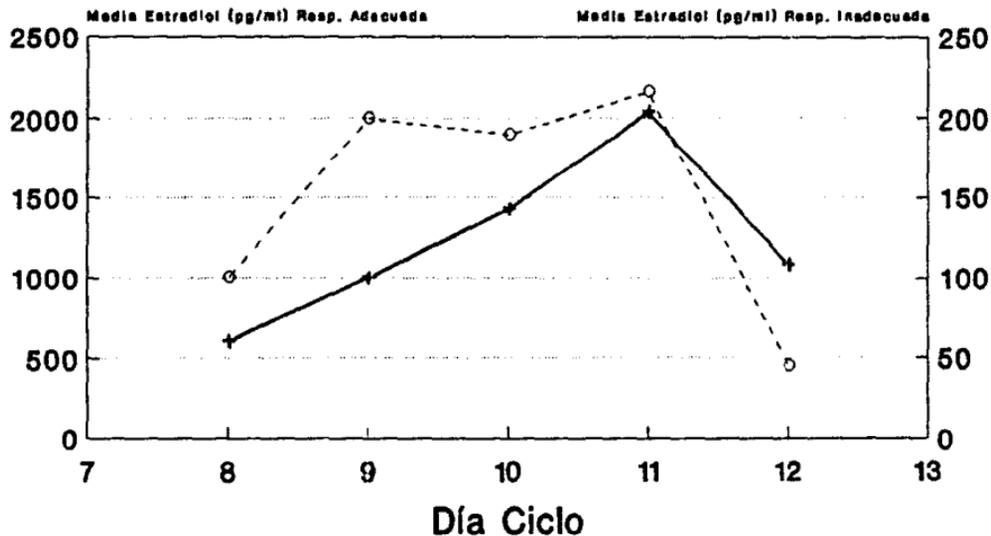


Respuesta:

+ Adecuada (n=22)

o Inadecuada (n=13)

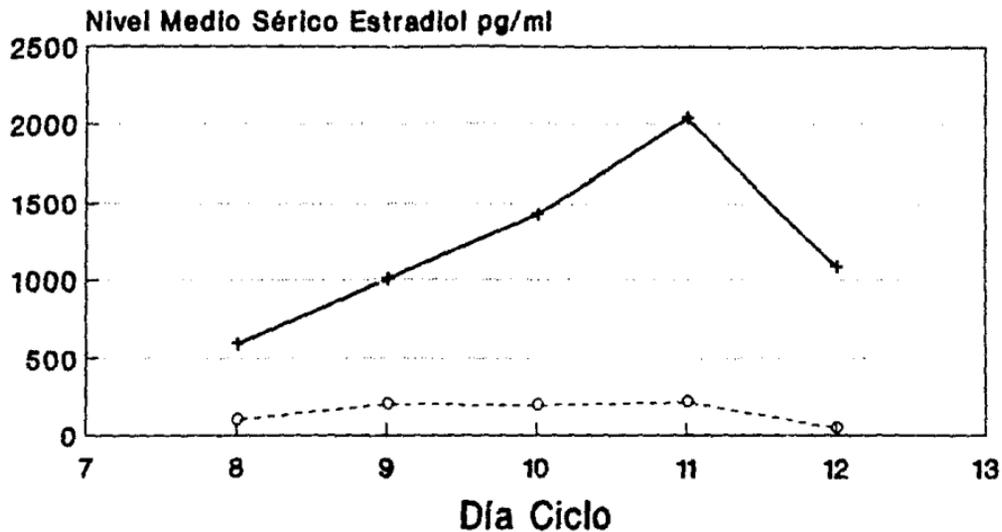
FIGURA III
CURVA DE ESTRADIOL SERICO
DURANTE LA ESTIMULACION OVARICA



Respuesta:

—+— Adecuada (n=22) -o- Inadecuada (n=13)

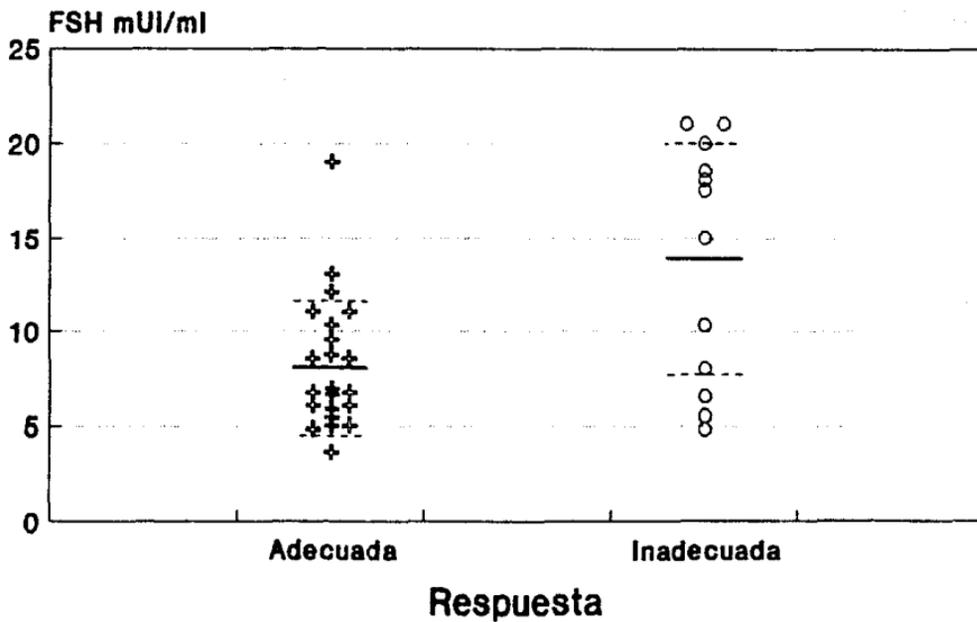
FIGURA III'
CURVA DE ESTRADIOL SERICO
DURANTE LA ESTIMULACION OVARICA



Respuesta:

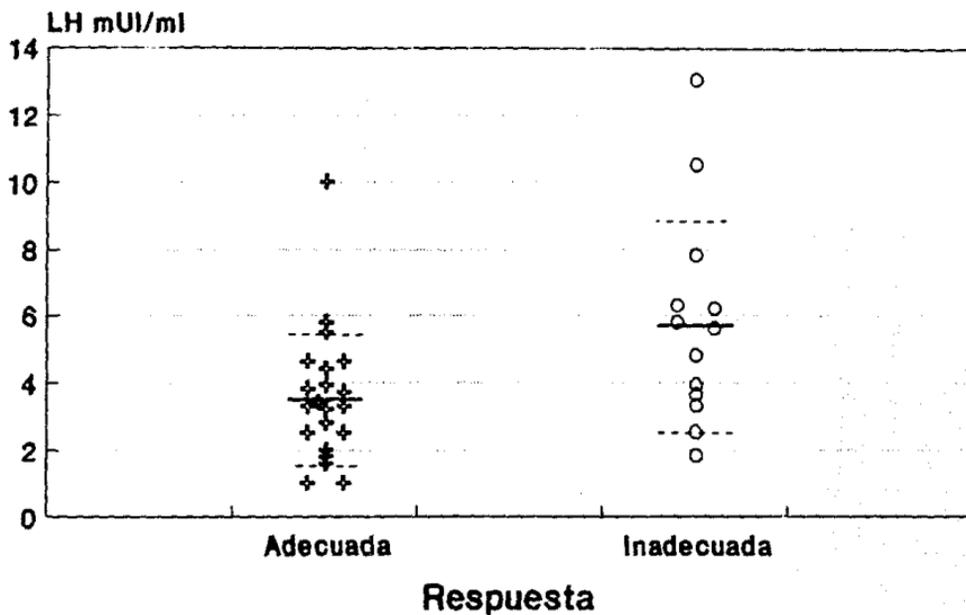
—+— Adecuada (n=22) -○- Inadecuada (n=13)

FIGURA IV
DIFERENCIAS EN LOS NIVELES BASALES: FSH



$p = .007$

FIGURA V
DIFERENCIAS EN LOS NIVELES BASALES: LH



p = .037

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Fritz MA, Speroff L: The endocrinology of the menstrual cycle: The interaction of folliculogenesis and neuroendocrine mechanisms, *Fertil Steril.* 38: 509, 1982.
- 2.- Hodgen GD, The dominant ovarian follicle. *Fertil Steril* 38: 281, 1982.
- 3.- Talbert LM: Endocrinology of normal menstrual cycles. *Obstet Gynaecol Report.* 1: 12, 1990.
- 4.- Fyndlay J: The nature of inhibin and its use in the regulation of fertility and diagnosis of infertility. *Fertil Steril.* 46: 770, 1986.
- 5.- Ying SY: Inhibins, activins and follistatins: Gonadal proteins modulating the secretion of follicle-stimulating hormone. *Endocrine Reviews.* 9: 267, 1988.
- 6.- Nandedkar TD, Moodbidri SB: Control follicular maturation in the mouse by a nonsteroidal regulation from sheep follicular fluid. *Int J Fertil.* 33: 52, 1988.
7. Edwards RG, Fishel SB, Cohen J, Fehilly CB, Purdy JM: Factors influencing the success of in vitro fertilization for alleviating human infertility. *J In Vitro Fert Embryo Transfer.* 1: 3, 1984.

8. - Padilla SL, García JE: Effect of maternal age and number of in vitro fertilization procedures on pregnancy outcome. *Fertil Steril.* 52: 270, 1989.
- 9.- Dicker D, Goldman JA, Ash Kenazi J, Feldberg D, Shele FM, Levy T: Age and pregnancy rates in in vitro fertilization. *J In Vitro Fert Embryo Transfer.* 8: 141, 1991.
- 10.- Romeu A, et al: Results of in vitro Fertilization Attempts in women 40 years of age and older: The Norfolk experience. *Fertil Steril.* 47: 130, 1987.
- 11.- Reyes FI, Winter JSD, Fuiman C: Pituitary-ovarian relationships preceding the menopause. *Am J Obstet Gynecol.* 129: 557, 1977.
- 12.- Gindroff PR, Jewelewicz R: Reproductive potential in the older woman. *Fertil Steril.* 46: 989, 1986.
- 13.- Musey VC, Collins DC, Musey PI, Saltzman M, Preedy JRK, Age-related changes in the female hormonal environment during reproductive life. *Am J Obstet Gynecol.* 157: 312, 1987.
- 14.- Jones GS, Muasher SJ, Rosenwals Z, Acosta AA, Liu HC: The peri menopausal patient in in vitro fertilization: The use of gonadotropin-releasing hormone. *Fertil Steril.* 46: 885, 1986.
- 15.- Scott RT, Toner JP, Muasher SJ, Oehninger S, Robinson S, Rogenwaks S: Follicle-Stimulating hormone levels on cycle day 3

are predictive of in vitro fertilization outcome. Fertil Steril 51: 651, 1989.

- 16.- Toner JP, Philiput CB, Jones GS, Muasher SJ: Basal follicle-Stimulating hormone levels is a better predictor of in vitro fertilization performance than age. Fertil Steril. 55: 784, 1991.
- 17.- Fenichel P, Grimaldi M, Olivero JF, Donzeau M, Gillet JY, Harter M: Predictive value of hormonal profiles before stimulation for in vitro fertilization. Fertil Steril. 51: 845, 1989.
- 18.- Muasher SJ, et al: The value of basal and/or stimulated serum gonadotropin levels in prediction of stimulation response and in vitro fertilization outcome. Fertil Steril. 50: 298, 1988.
- 19.- Padilla SL, Bayati S, Garcia JE: Prognostic value of the early serum estradiol response to leuprolide acetate in in vitro fertilization. Fertil Steril. 53: 288, 1990.
- 20.- Hershlag A, Asis MC, Diamond MP, De Cherney AH, Lavy G: The predictive value and the management of cycles with low initial estradiol levels. Fertil Steril. 53: 1064, 1990.
- 21.- Padilla SL, Smith RD, Garcia JE: The lupron* screening test tailoring the use of leuprolide acetate in ovarian stimulation for in vitro fertilization. Fertil Steril 56: 79, 1991.

- 22.- Scott RT, Hofmann GE, Dehninger S, Marsher SJ: Intercycle variability of day 3 follicle-stimulating hormone levels and its effects on stimulation quiality in in vitro fertilization. Fertil Steril. 54: 297, 1990.
- 23.- Mc Lachlan RL, Healy DL, Robertson DM, Kretser DM, Burger HG: Plasma inhibin levels during gonadotropin-induced ovarian hypersstimulation for IVF: A new index of follicular function?. Lancet 1: 1233, 1986.