



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS
SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL
ESTADO
CENTRO MEDICO NACIONAL
“20 DE NOVIEMBRE”**

**“RESPUESTA OVÁRICA EN MUJERES QUE PRESENTAN
FSH ALTA EN EL TERCER DÍA DE SU CICLO MENSTRUAL
Y QUE FUERON ESTIMULADAS CON FSHR MAS AGONISTA
DE GNRH EN UN CICLO DE FIV-TE.”**

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD

EN:

BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA

P R E S E N T A

DR. JORGE ALFONSO MARTINEZ GORDILLO

Asesor de Tesis:

DR. FERNANDO GAVIÑO GAVIÑO

DR. FRANCISCO JAVIER CEDILLO DIAZ

NUM. DE REGISTRO: 266.2008

MÉXICO, DF. 2008





Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

CMN 20 DE NOVIEMBRE

ISSSTE

DR. MAURICIO DI SILVIO LÓPEZ

Subdirector de Enseñanza e Investigación

DR. FERNANDO GAVIÑO GAVIÑO

Titular del curso de especialización

En Biología de la Reproducción Humana

DR. FERNANDO GAVIÑO GAVIÑO

Asesor de Tesis

DR. FRANCISCO JAVIER CEDILLO DIAZ

Asesor de Tesis

DR. JORGE ALFOSO MARTINEZ GORDILLO

Autor

Registro: 266.2008

DEDICATORIA

**A mis hijos Andrea Lizette y Jorge Alfonso por que son la luz
que iluminan mi camino**

AGRADECIMIENTOS

A mis maestros por dedicar su valioso tiempo a mi formación académica.

A mis compañeros y amigos residentes, Ana María, Fabiola, Cecilia Berenice, Magali y Tania por su apoyo siempre incondicional.

INDICE**PÁGINA**

Introducción.....	6
Resumen.....	7
Abstract.....	8
Planteamiento del problema.....	9
Antecedentes generales y específicos.....	10
Marco teórico.....	12
Objetivos.....	15
Hipótesis.....	16
Justificación.....	17
Material y métodos.....	18
Criterios de inclusión y exclusión.....	20
Resultados.....	21
Discusión.....	24
Conclusión.....	25
Bibliografía	26

INTRODUCCION

El ovario es una glándula con funciones gametogénicas y endocrinas, que se encuentran reguladas a través del eje hipotálamo-hipófisis-ovario. Las neuronas peptidérgicas hipotalámicas del núcleo arcuato son las encargadas de la síntesis y secreción pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropinas, la cual regula la síntesis y la liberación de las gonadotropinas (hormonas estimulante del folículo (FSH) y luteinizante (LH), que viajan a través de la circulación sistémica hasta unirse a sus receptores específicos en las gónadas femeninas. En el ovario, la FSH induce la maduración folicular así como la biosíntesis de estrógenos y progesterona, en tanto que la LH estimula la secreción de andrógenos y la luteinización de los folículos post ovulatorios.

Se denomina potencial reproductivo a la habilidad de una mujer para embarazarse en ausencia de cambios fisiopatológicos específicos en su sistema reproductivo. Éste disminuye con la edad, y se manifiesta inicialmente con menores tasas de fecundabilidad (probabilidad de concepción por ciclo) o fecundidad (probabilidad de nacido vivo por ciclo), que hacen que el tiempo necesario para lograr un embarazo sea mayor, apareciendo posteriormente un aumento en las tasas de infertilidad.

El envejecimiento ovárico, más que el envejecimiento uterino, parece ser el responsable de este fenómeno, disminuyendo la capacidad fértil de la mujer al disminuir tanto la cantidad como la calidad de los folículos remanentes.

La esterilidad se define en general como la incapacidad para concebir tras un año de relaciones sexuales sin protección anticonceptiva. Alrededor del 85%-90% de las parejas jóvenes y sanas conciben en el plazo de un año. Por tanto, la esterilidad afecta aproximadamente al 10%-15% de todas las parejas y es una parte importante en la práctica clínica de muchos médicos. Contrariamente a las creencias populares, la incidencia global de esterilidad ha permanecido relativamente estable en los últimos 30 años. No obstante, la evaluación y el tratamiento de la esterilidad han cambiado de forma espectacular durante ese periodo.

La mayor repercusión ha correspondido a tres avances fundamentales. En primer lugar, la introducción de la fertilización in Vitro (FIV) y otras técnicas de reproducción asistida (TRA). Las TRA han permitido estudiar los procesos reproductivos de maneras nuevas y más reveladoras y han mejorado claramente el pronóstico de muchas parejas estériles, en especial, cuando la esterilidad está relacionada con una lesión tubarica grave o con factores masculinos. En segundo lugar, la demografía de la población ha cambiado, lo que ha motivado un aumento del número de mujeres que intentan quedarse embarazadas mas tarde, cuando su fertilidad biológica es menor. Por último, los avances en las TRA y la preocupación por el deterioro de la fertilidad relacionado con la edad han atraído la atención de los medios de comunicación y han despertado el interés público por los problemas reproductivos y los tratamientos modernos. Por consiguiente, las parejas estériles tienen ahora más probabilidad de buscar consejo médico, evaluación y tratamiento.

RESUMEN

La identificación prospectiva de la paciente con pobre respuesta es un prerrequisito para la aplicación de un adecuado régimen de estimulación. Luego entonces, la ejecución exitosa de protocolos de estimulación especializada ha sido un adelanto significativo en la medicina reproductiva.

El problema fundamental en el reconocimiento clínico de la pobre respondedora es la falla de ambos ovarios al disminuir en cantidad y calidad a los oocitos. Esto es el resultado de falla ovárica, la cual puede ser proporcional a la edad cronológica de una mujer o independiente de ella.

Esto ha sugerido que la relación con la edad la calidad del ovocito disminuye, y es el resultado del defecto de origen del desarrollo del ovario en la etapa fetal. Estos ovocitos tienen menos probabilidad de ser reclutados hasta la edad reproductiva tardía.

Hay una reducción en el número de folículos en tales pacientes y esto es identificable por una elevación en la fase folicular temprana de la FSH.

El resultado final de este decline en la calidad y cantidad de los folículos es una franca respuesta a la FSH exógena, característica de la pobre respondedora.

En este trabajo se evaluó la respuesta ovárica en un ciclo de FIV estimuladas con folitropinas exógenas en pacientes con niveles mayores de 10 UI/lit de FSH en el tercer día del ciclo en comparación con pacientes que presentaban valores de FSH menor a 10 UI/lit.

ABSTRACT

The identification of prospective patient with poor response is a prerequisite for the implementation of an adequate system of stimulation. Thus, the successful implementation of protocols specialized stimulation has been a significant advance in reproductive medicine.

The fundamental problem in the clinical recognition of the poor respondent is the fault of both ovaries to decrease in quantity and quality oocytes. This is the result of ovarian failure, which may be proportional to the chronological age of a woman or independent of it.

This has suggested that the relationship with age diminishes the quality of oocytes, and is the result of the defect of origin of ovarian development in the fetal stage. These oocytes are less likely to be recruited until the late reproductive age.

There is a reduction in the number of follicles in such patients and this is identifiable by a rise in the early follicular phase of the FSH.

The end result of this decline in the quality and quantity of follicles is a frank response to FSH exógena characteristic of the poor respondent.

This study assessed the ovarian response in a cycle of IVF stimulated with exogenous follitropin in patients with higher levels of 10 IU / lt of FSH on the third day of the cycle compared with patients who had values less than 10 IU FSH / lt .

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Los valores séricos de FSH en el tercer día del ciclo menstrual hacen alguna diferencia en la respuesta ovárica cuando son sometidas a un ciclo de FIV?

ANTECEDENTES GENERALES

La esterilidad se define en general como la incapacidad para concebir tras un año de relaciones sexuales sin protección anticonceptiva. Alrededor del 85%-90% de las parejas jóvenes y sanas conciben en el plazo de un año. Por tanto, la esterilidad afecta aproximadamente al 10%-15% de todas las parejas y es una parte importante en la práctica clínica de muchos médicos. Contrariamente a las creencias populares, la incidencia global de esterilidad ha permanecido relativamente estable en los últimos 30 años. No obstante, la evaluación y el tratamiento de la esterilidad han cambiado de forma espectacular durante ese periodo.

La mayor repercusión ha correspondido a tres avances fundamentales. En primer lugar, la introducción de la fertilización in Vitro (FIV) y otras técnicas de reproducción asistida (TRA). Las TRA han permitido estudiar los procesos reproductivos de maneras nuevas y más reveladoras y han mejorado claramente el pronóstico de muchas parejas estériles, en especial, cuando la esterilidad está relacionada con una lesión tubarica grave o con factores masculinos. En segundo lugar, la demografía de la población ha cambiado, lo que ha motivado un aumento del número de mujeres que intentan quedarse embarazadas mas tarde, cuando su fertilidad biológica es menor.

Por último, los avances en las TRA y la preocupación por el deterioro de la fertilidad relacionado con la edad han atraído la atención de los medios de comunicación y han despertado el interés público por los problemas reproductivos y los tratamientos modernos. Por consiguiente, las parejas estériles tienen ahora más probabilidad de buscar consejo médico, evaluación y tratamiento.

La actitud hacia la mujer en nuestra sociedad ha cambiado de muchas maneras en los últimos 30 años, la probabilidad de que las mujeres se cases disminuyen con la edad: 84% a los 25 años, 72% a los 30 años, 52% a los 35 años y 41% a los 40 años.

El mayor número de opciones anticonceptivas y el acceso a los servicios de planificación familiar han contribuido a la disminución de las tasa de natalidad y fertilidad, ayudan a las mujeres a evitar el embarazo hasta alcanzar sus objetivos académicos y profesionales retrasando la fertilidad.

Estudios realizados indican que la fertilidad de la mujer alcanza el máximo entre los 20 y 24 años, disminuyendo de forma progresiva y con más rapidez a partir de los 40 años.

ANTECEDENTES ESPECIFICOS

E número de folículos ováricos disminuyen con la edad y con mayor rapidez a partir de los 38 años, las observaciones realizadas en ciclos estimulados indican que los folículos envejecidos pierden progresivamente sensibilidad a la estimulación con gonadotropina. Con la edad, se incrementa la dosis total y la duración del tratamiento necesario para estimular el desarrollo de varios folículos.

Las mujeres de más edad con ciclos ovulan con más frecuencia que las jóvenes, pero con la misma regularidad. Su incremento de la FSH compensa la disminución de la sensibilidad folicular a la estimulación de las gonadotropinas. Los folículos preovulatorios aparecen antes, pero crecen a una velocidad normal y alcanzan un tamaño normal. Las características del líquido folicular indican que están sanos. Es por eso que la disminución de la fertilidad relacionada con la edad se atribuye a una reducción de los folículos y a una anomalía de los ovocitos envejecidos.

Se han descritos varios métodos dirigidos a predecir la fecundabilidad futura o aportar información pronóstica a cerca de las probabilidades de lograr un tratamiento eficaz en mujeres con problemas de infertilidad. Una forma eficaz consiste en examinar la relación entre los resultados de las pruebas y las características y resultados del ciclo de FIV.

Las concentraciones séricas crecientes de FSH son uno de los primeros indicios del envejecimiento reproductor en las mujeres. La concentración sérica de FSH al principio de la fase folicular (3er día del ciclo) es la determinación más sencilla de la reserva ovárica.

Las concentraciones séricas de FSH en el tercer día del ciclo superiores a 10-15 UI/lt se consideran anormales por lo que se relaciona con mal pronóstico del éxito de la FIV independientemente de la edad.

MARCO TEORICO

Después de la introducción de la hiperestimulación ovárica en IVF pronto se identificó que la respuesta ovárica era significativamente diferente entre las pacientes (1).

El término pobres respondedoras no tiene una definición precisa en la literatura de técnicas de reproducción asistida. De tal modo, las pacientes son caracterizadas por tener una baja producción de folículos y oocitos en la fase de terapia exógena de gonadotropinas.

La calidad del oocito es también baja en este tipo de pacientes, y la tasa de embarazo clínico disminuye, incrementándose la tasa de aborto espontáneo así como la baja implantación al compararlas con grupos control con edad similar (2).

La identificación prospectiva de la paciente con pobre respuesta es un prerrequisito para la aplicación de un adecuado régimen de estimulación. Luego entonces, la ejecución exitosa de protocolos de estimulación especializada ha sido un adelanto significativo en la medicina reproductiva.

El problema fundamental en el reconocimiento clínico de la pobre respondedora es la falla de ambos ovarios al disminuir en cantidad y calidad a los oocitos. Esto es el resultado de falla ovárica, la cual puede ser proporcional a la edad cronológica de una mujer o independiente de ella (3).

Esto ha sugerido que la relación con la edad la calidad del ovocito disminuye, y es el resultado del defecto de origen del desarrollo del ovario en la etapa fetal. Estos ovocitos tienen menos probabilidad de ser reclutados hasta la edad reproductiva tardía.

Hay una reducción en el número de folículos en tales pacientes y esto es identificable por una elevación en la fase folicular temprana de la FSH.

El resultado final de este decline en la calidad y cantidad de los folículos es una franca respuesta a la FSH exógena, característica de la pobre respondedora (4).

Se piensa que la cohorte reclutada (folículos antrales pequeños) presentes durante la fase lútea tardía y la fase folicular temprana reflejan el total del contenido folicular del ovario. Tales folículos producen cantidades detectables de Inhibina B, estradiol y hormona anti-mülleriana.

La simple medición de los niveles plasmáticos de en el día 3 del ciclo ha sido utilizado de rutina como tamizaje para medir la sensibilidad ovárica en la estimulación, sin embargo, las predicciones basadas en los niveles basales de FSH algunas veces muestran disociación en el resultado de la respuesta en la estimulación para IVF.

En la actualidad el uso de varios marcadores, tales como niveles de estradiol (E2) en la fase folicular temprana, inhibina B, hormona antimülleriana o la combinación de estos, han sido utilizados, también el test de clomifeno y el de FSHr (EFFORT). Estos marcadores y tests son usados de alguna manera, con el objetivo de mejorar el valor predictivo de la medición basal de FSH (5).

Sin embargo todos estos marcadores son una medición indirecta de la reserva ovárica en IVF porque la pobre respuesta es usualmente definida como el resultado de la respuesta ovárica a la estimulación usando FSH/gonadotropina exógena. El incremento de dosis de gonadotropinas ha

resultado en el logro de crecimiento folicular, en reducción de la tasa de cancelación en previas pobres respondedoras.

La pobre o baja respuesta en la estimulación ovárica ha sido objeto de numerosos estudios. La dificultad en la interpretación de estos estudios es que la pobre respuesta es definida de diferentes formas (6).

En una revisión de 50 artículos realizados en la última década sobre la pobre o baja respuesta a la estimulación ovárica muchas definiciones se basan sobre el resultado en la IVF (cancelación del ciclo, niveles máximos de estradiol en plasma, número de folículos maduros, número de ovocitos obtenidos, dosis total de gonadotropinas usada) o características de la paciente según experiencia de pobre respondedora (nivel basal de FSH, edad).

En 15 estudios la definición de pobre respuesta fue basada en un solo criterio. En 9 estudios se utilizó el número de folículos maduros obtenidos (<2-5 folículos), en 4 de estos 9 estudios no fue definido el tamaño de folículos maduros obtenidos. En los otros 5 se utilizó el parámetro de 14-18 mm.

Cuatro estudios usaron el número de ovocitos (< 4-7) como único criterio. En 2 estudios se utilizó el nivel máximo de estradiol para definir pobre respuesta (< 1800-3700 pmol/L). Otros estudios utilizaron la combinación de criterios para definir a la pobre respuesta ovárica. En 10 estudios el nivel máximo de estradiol se combinó con el número de ovocitos obtenidos, número de folículos maduros o ambos.

En 5 estudios la pobre respuesta fue evaluada por el número de oocitos colectados o el número de folículos maduros y tiempo de cancelación del ciclo (7).

El número de ovocitos que es minimamente requerido para un éxito probable y tener disponible 2 embriones es de 4 ovocitos.

Por lo tanto, las pacientes con menos de 4 oocitos colectados o menos de 3 folículos maduros sirven para definir a la pobre respuesta.

IDENTIFICACION DE LA PACIENTE CON BAJA RESPUESTA A LA ESTIMULACION OVARICA

En la década de los 70's Sherman and cols. Describieron elevación de la FSH en la fase folicular temprana en mujeres con ciclos normales y con edad media de 30 años. Estos cambios endocrinos ocurrían 13 años antes del periodo normal de inicio de la menopausia. Esto la dirigía a una disminución en la fertilidad. En 1989 Scott reportó en un análisis prospectivo de 758 ciclos de IVF, analizando la relación de los niveles de FSH y tasa de embarazo. Toner apoyo este dato con su reporte de 1478 ciclos de IVF en donde los niveles de FSH altos fueron mejores predictores que la edad para definir a la pobre respondedora (8).

Niveles de estradiol sérico mayores de 50pg/mL pueden suprimir a la FSH por debajo del rango normal. Dejando niveles de FSH "normales" a pesar de la disminución de la reserva ovárica. Una elevación del estradiol en el día 3 del ciclo puede representar una acelerada tasa de desarrollo folicular (fase folicular corta) y puede, por si mismo, representar una disminución en la función reproductiva.

La tasa de embarazo disminuye marcadamente conforme el nivel de FSH incrementa, siendo la tasa de embarazo en curso menor de un 5% cuando el valor de FSH es mayor a 25 UI/L. La edad tuvo un menor valor predictivo que

el valor de FSH basal en este grupo de pacientes. Desde entonces, se han publicado muchos estudios de pacientes de programas de reproducción asistida que evalúan la importancia de la concentración de FSH en día tercero, tomando distintos parámetros como resultado, como son la respuesta ovárica, el crecimiento folicular, el número de ovocitos maduros obtenidos, o las tasas de embarazo o de cancelación (9).

También varía el valor de corte de FSH considerado para definir una reserva ovárica normal, lo que hace difícil comparar estos trabajos. Por ejemplo, Ebrahim et al. (1993) usa como valor de corte una FSH de 11.5 UI/L y su parámetro final es la tasa de embarazo en curso y número de ovocitos obtenidos, encontrando un coeficiente de probabilidad de 2.9 para embarazo clínico y de 14.1 para la obtención de 3 ó más ovocitos (10). En cambio, Sharif et al. (1998) usa como valor de corte una FSH de 10.8 UI/L, el parámetro evaluado fue la tasa de cancelación, obteniendo un coeficiente de probabilidad de 5.1. (11)

Un punto importante a considerar, al usar el nivel de FSH en día tercero como predictor de reserva ovárica, es la variabilidad interciclo de sus niveles, que en promedio fue de 4.2 ± 0.4 UI/L con un rango entre < 1 UI/L a 42 UI/L en 81 mujeres estudiadas por Scott en 1990. Las pacientes con una gran variabilidad interciclo y en que uno de los valores es alto, fueron malas respondedoras a la estimulación con gonadotropinas, independientemente del valor basal del ciclo de tratamiento (12).

También hay que tener en cuenta las posibles diferencias según el ensayo ocupado para medir el valor de FSH y las diferencias entre laboratorios.

Al parecer, en mujeres sanas con ciclos regulares, el valor de FSH es similar entre los días 2 y 5 del ciclo, lo que flexibilizaría levemente el día de la toma de muestra.

La evidencia presentada en los párrafos anteriores ha sido contradicha por publicaciones recientes que cuestionan el valor predictivo que tiene el valor de FSH para una paciente individual en términos de su respuesta ovárica o sus posibilidades de embarazo.

Broekmans reportó una baja sensibilidad y una predicción correcta en una proporción menor al 80% de los casos. Los autores proponen el análisis multivariado como método de análisis en cada clínica, y la utilidad de acompañar la medición basal de FSH con otros índices de reserva ovárica para maximizar su utilidad (13).

OBJETIVO GENERAL

Evaluar el desarrollo de folículos ováricos y su cantidad, en mujeres que son estimuladas con FSHr y agonista de GnRH cuando presentan FSH mayor a 10 UI/l en su tercer día del ciclo menstrual en un ciclo de FIV TE.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Evaluar si existe una correlación entre los niveles sanguíneos de FSH elevados en el tercer día del ciclo menstrual y la respuesta al tratamiento administrado mediante la formación de folículos en las mujeres que lo reciben en comparación con mujeres que presenten niveles normales de FSH.

Evaluar la tasa de cancelación a la estimulación ovárica controlada en pacientes con FSH mayor de 10 mUI/ml en el tercer día del ciclo menstrual en comparación con paciente que presenten FSH menor a 10 mUI/ml en el tercer día del ciclo menstrual.

HIPOTESIS

Las pacientes que presenten una concentración sérica de FSH $>10\text{mUI/ml}$ en el tercer día de su ciclo menstrual, y que han sido estimuladas con dosis terapéuticas de las hormonas FSHr y un agonista de GnRH no presentaran una adecuada respuesta ovárica caracterizada por la formación de 3 o mas folículos adecuados en cantidad y calidad de acuerdo a parámetros establecidos.

HIPOTESIS ALTERNA

Las pacientes que presenten una concentración sérica de FSH $>10\text{mUI/ml}$ en el tercer día de su ciclo menstrual, y que han sido estimuladas con dosis terapéuticas de las hormonas FSHr y un agonista de GnRH presentan una adecuada respuesta ovárica ya que tendrán la formación de folículos adecuados en cantidad y calidad de acuerdo a parámetros establecidos.

JUSTIFICACION

La concentración sérica de FSH en el día tercero del ciclo es una estimación indirecta de la reserva ovárica, ya que refleja la cantidad de estradiol e inhibina B que una cohorte folicular dada está produciendo y su efecto de retroalimentación negativa sobre la hipófisis.

Algunas patologías como la insuficiencia ovárica oculta y prematura pueden alterar los niveles de FSH en el tercer día del ciclo y llevar a la paciente a la subfertilidad. En estas pacientes son frecuentes los ciclos anovulatorios y una baja respuesta a la estimulación ovárica controlada.

Gran parte del éxito de las técnicas de reproducción asistida (TRA) depende, entre otros aspectos, de una adecuada valoración inicial de las pacientes y del desarrollo de protocolos de estimulación ovárica individualizados, con el fin último de optimizar los resultados reproductivos, fundamentalmente en términos de tasas de embarazo y nacidos vivos, entre otros. Por tanto, es necesario evaluar el tipo de paciente en función de su reserva ovárica y otros factores que puedan predecir su respuesta a la estimulación.

Este trabajo de investigación se diseñó con el objeto de seleccionar el protocolo de estimulación más adecuado en cada caso, es interesante caracterizar ese grupo de pacientes con alta probabilidad de responder escasamente a la estimulación, es decir, establecer unos criterios pronósticos de baja respuesta.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO

Se realizó un estudio comparativo *retrospectivo* 34 pacientes que acudieron al servicio de Biología de la Reproducción del CMN 20 de Noviembre en los periodos de 01-Enero-2007 al 31 de Diciembre del 2007.

Selección de la muestra.

Se revisaron los datos de los expedientes clínicos que presentaron los criterios de inclusión requeridos.

- 1.- Datos generales: edad, sexo, historia de infertilidad
- 2.- Datos de laboratorio: FSH en el tercer día del ciclo, perfil tiroideo, LH, estradiol, prolactina.
- 3.- Datos de gabinete: ultrasonido vaginal antes y durante la estimulación ovárica.
- 4.- Esquema de estimulación ovárica utilizado:
Se identificó y cuantificó el número de folículos formados en los ovarios a las pacientes sometidas a estimulación ovárica controlada con FSHr y agonista de GnRH.

A todos los folículos recolectados se evaluó su morfología y su capacidad de fertilización.

Se evaluaron los parámetros para cancelación del ciclo de estimulación ovárica una vez que este fue necesario.

Análisis del tratamiento hormonal recibido.

Se recopiló información con relación de la cantidad y tiempo del tratamiento hormonal que recibió la paciente con FSHr más agonista de GnRH. El análisis de los datos recolectados significó conocer el tiempo de inicio de tratamiento dentro del ciclo menstrual, la dosis recibida, así como el tiempo total del tratamiento.

Se recabó información acerca de otros medicamentos utilizados por la paciente que pudieran afectar la respuesta al tratamiento hormonal. No se presentó abandono de tratamiento.

El esquema utilizado fue el de protocolo largo que consiste en iniciar con anticonceptivos orales combinados un ciclo previo y administrar un agonista de GnRH (leuprolide) a dosis de 1 mg vía subcutánea al día en el día 21 de ese ciclo hasta que inicie siguiente ciclo, se disminuye la dosis de agonista de GnRH en el segundo día del ciclo menstrua y se inicia hormona folículo estimulante recombinante a dosis de 300 UI vía subcutánea diario. Se realiza seguimiento folicular por USG vaginal al quinto día de estimulación y se cita cada 48 o 72 horas. Cuando los folículos alcanzan un tamaño de 18 a 20mm se realiza aplicación de 15000 UI de hormona gonadotropina coriónica (Choragon) por vía intramuscular y 36 horas después se programa punción y aspiración folicular con recuperación ovular.

Evaluación de la respuesta ovárica.

Para evaluar la respuesta ovárica de nuestras pacientes, el expediente fue consultado y se recabaron los siguientes datos:

Procedimiento de gabinete realizado para la revisión de los ovarios, criterios para evaluación de cancelación del ciclo de estimulación ovárica controlada.

Para el análisis estadístico, se empleó el programa SPSS versión 15.

PROCEDIMIENTO

La respuesta ovárica se evaluó por el número de folículos formados a final del ciclo de estimulación por medio de ultrasonido transvaginal, considerando baja respuesta un número de folículos de 3 o menos folículos y buena respuesta la formación de 4 o más folículos.

La FSH sérica se tomó en el día 3 del ciclo menstrual en cada una de las pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión para el estudio.

El agonista de la hormona liberadora de gonadotropina utilizado fue leuprolide a dosis de 1mg al día por vía subcutánea iniciando el día 21 del ciclo menstrual anterior y disminuyendo a 0.5mg al día vía subcutánea al iniciar FSHr el día 2 del siguiente ciclo menstrual con la dosis de 300 UI al día vía subcutánea.

Análisis de resultado.

Los resultados obtenidos para cada variable se presentan en forma de tablas, esquemas. Cada una de las variables es presentada como promedios o porcentajes según corresponda y la comparación entre grupos se llevó a cabo por un análisis estadístico de Chi cuadrada.

VARIABLES

INDEPENDIENTES

- Estimulación ovárica con FSH recombinante en el tercer día del ciclo
- Uso de análogo agonista de GnRH en protocolo largo iniciando el día 21 del ciclo anterior

DEPENDIENTES

- Respuesta ovárica en calidad y cantidad de folículos
- Tasa de cancelación del ciclo de estimulación.

UNIVERSO

Este trabajo incluyó a todas las pacientes que estuvieron dentro del programa de FIV-TE en el servicio de biología de la reproducción humana, del centro médico nacional 20 de noviembre. En el periodo comprendido del 1º. De enero al 31 de diciembre del 2007.

El grupo 1 corresponde a las pacientes con edad de 25 a 45 años y que presentaron niveles séricos de FSH mayores a 10 mUI/ml en el tercer día del ciclo menstrual y que además hayan sido tratadas con FSHr y un agonista de GnRh.

El grupo 2 fue el de control con pacientes con edad de 25 a 45 años y niveles séricos de FSH menores a 10 mUI/ml en el tercer día del ciclo menstrual y que fueron tratadas con FSHr y un agonista de GnRH.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes femeninos de 25 a 45 años de edad con problemas de infertilidad.
- Pacientes femeninos derechohabientes de los servicios médicos del ISSSTE incluidas en el programa de FIV-TE
- Pacientes sin otra patología demostrable que afecte el sistema reproductor.
- Pacientes que presenten una concentración serica de FSH mayor de 10mUI/ml en el tercer día del ciclo de acuerdo a los reportes de laboratorio
- Pacientes sin ciclo de estimulación ovárica previa al estudio
- Pacientes sin diagnostico previo de baja respuesta ovárica.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes femeninos menores de 25 años de edad y mayores de 45 años de edad
- Pacientes que hayan presentado pobre respuesta a una estimulación ovárica previa
- Pacientes no derechohabientes de los servicios médicos del ISSSTE.
- Pacientes que abandonen el protocolo de estudio.

RESULTADOS

Por grupo de edad en el grupo 1 entre las edades de 25 a 29 años solo una paciente, entre 30 y 34 años, 3 pacientes, de 35 a 39 años 10 pacientes y de 40 a 44 años fueron en total 3 pacientes.

En el grupo 2 de 25 a 29 años una paciente, de 30 a 34 años 12 pacientes, de 35 a 39 años 4 pacientes, y no hubo pacientes en las edades de 40 a 44 años. (Tabla 1)

Tabla 1. edad y niveles de FSH por grupo

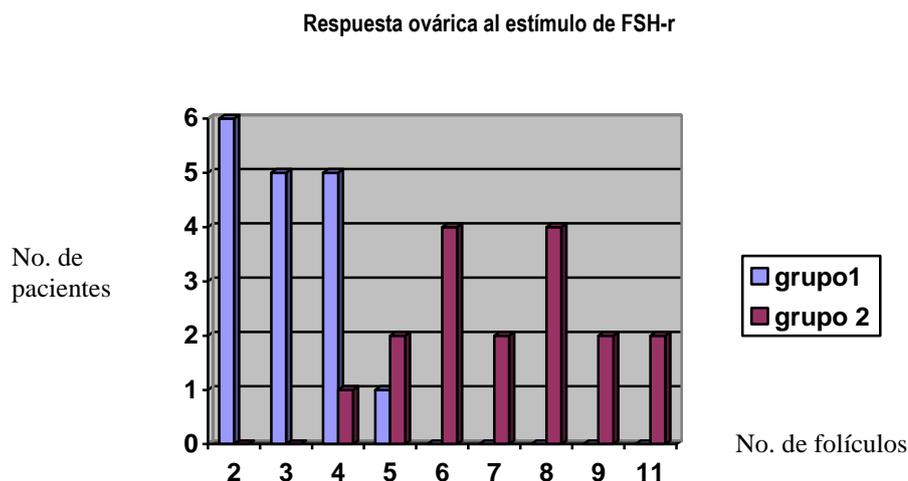
Edad	34.2 ± 3.6	32.3 ± 2.2	0.012
Nivel de FSH	13.1 ± 2.1	7.1 ± 2.4	0.001

Formación de folículos

En el grupo 1, un total de 6 pacientes solo formaron 2 folículos mayores de 18 mm. Con la formación de 3 folículos, fueron 5 pacientes. Otras 5 pacientes formaron 4 folículos y solo una paciente formó 5 folículos. No se presentó la formación de 6 o mas folículos es este grupo.

En el grupo 2, solo una paciente formó 4 folículos, 5 pacientes tuvieron la formación de 5 folículos, otras 4 pacientes formaron 6 folículos, dos pacientes mas lograron 7 folículos, cuatro pacientes formaron 8 folículos, otras dos formaron 9 folículos y dos pacientes formaron 11 folículos.

Gráfica 1.



Gráfica 1

Ovocitos capturados

En el grupo 1, en un total de 5 pacientes no se capturaron ovocitos, en una paciente se logró solo la obtención de uno, en 6 pacientes se logró la captura de 2 folículos, en 3 pacientes se capturaron 3 folículos y en 2 pacientes se logró la captura de 4 folículos, dando un total de 18 ovocitos capturados en este grupo.

El grupo 2, en 3 pacientes se obtuvo 4 ovocitos, en una paciente se capturaron 5 ovocitos, a 5 pacientes se le capturaron 6 ovocitos, en 3 pacientes se capturaron 7 ovocitos, dos pacientes con 8 ovocitos, una paciente con 11, una paciente mas con 12 y finalmente una paciente con 14 ovocitos capturados. En total se capturaron 121 ovocitos.

Al comparar ambos grupos se obtuvo una P de 0.002 siendo estadísticamente significativa.

Grafico 2.

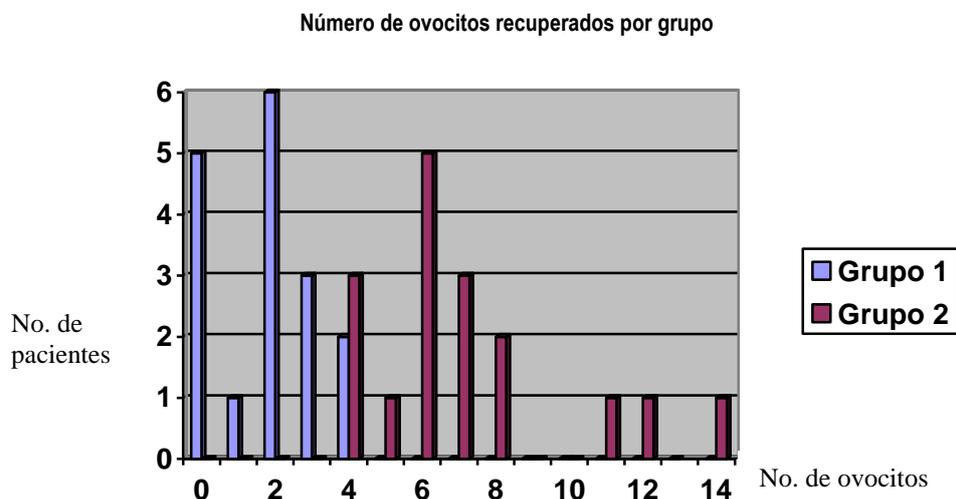


Grafico 2

Ovocitos fertilizados

En el grupo 1 se capturaron en total 30 ovocitos de los cuales solo 18 de ellos fertilizaron, resultando una tasa de fertilización de 60%.

En comparación con el grupo 2 en donde se capturaron 121 ovocitos y fertilizaron 94 de ellos, con una tasa de fertilización de 77.6%.

Grafico 3.

Tasa de fertilización por grupo

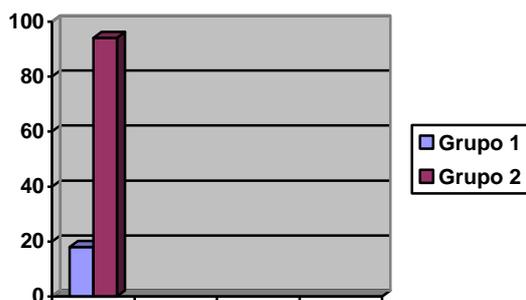


Grafico 3

Tasa de cancelación

En el grupo 1, de las 17 pacientes sometidas a un ciclo de estimulación ovárica, a 4 de ellas se le canceló el ciclo debido a pobre respuesta ovárica, evaluada por ultrasonido vaginal; 2 pacientes no tuvieron crecimiento folicular mayor de 10 mm. Y 2 pacientes más solo formaron 2 folículos luego de 12 días de estimulación ovárica controlada.

En el grupo 2 de control no se presentó cancelación de ningún ciclo debido a la adecuada respuesta presentada en las pacientes sometidas a estimulación ovárica controlada.

Tabla 2. Análisis de resultados. Comparación entre ambos grupos

No. de folículos	3.2 ± 1.2	6.3 ± 3.7	0.001
Días de estimulación	13.3 ± 2.3	12.4 ± 1.6	0.132
Ovocitos capturados	2.8 ± 1.6	7.2 ± 3.1	0.001
Ovocitos fertilizados	1.3 ± 0.9	6.2 ± 2.1	0.001
Dosis FSHr total (UI)	5125 ± 1125	3700 ± 900	0.001
Cancelación del ciclo	4	0	0.033

DISCUSION

La baja respuesta a la estimulación ovárica continúa siendo uno de los grandes problemas de la práctica clínica en reproducción asistida. Las altas dosis de gonadotropinas exógenas que se deben emplear en estas pacientes incrementan el costo en los programas de FIV TE, a lo que se le tiene que sumar los malos resultados obtenidos en cuanto a menor formación de folículos, menor tasa de recuperación de ovocitos, baja capacidad de fertilización y una mayor tasa de cancelación.

*Surrey y Cedars*¹⁴ sugirieron que los altos niveles de gonadotropinas (Gn) en mujeres con falla ovárica prematura (FOP) impiden la respuesta del resto de los folículos a las gonadotropinas por el mecanismo de *down regulation* en las células de la granulosa e impiden la respuesta del resto de los folículos a las Gn y si logramos inhibición de las mismas con estrógenos exógenos se restaurarían sus receptores y, por tanto, su respuesta. Se ha planteado que pudiera existir una relación inversa entre niveles de FSH y sensibilidad ovárica¹⁵: a mayores niveles de FSH menor sensibilidad ovárica; otros autores han propuesto que el nivel de FSH es un marcador más sensible de la calidad del oocito que de la función endocrina de los ovarios.¹⁶

En este sentido, se considera de suma importancia el valor predictivo de la FSH en el tercer día del ciclo para prever la respuesta ovárica cuando se va a realizar estimulación ovárica controlada para un ciclo de FIV TE.

Sin embargo existen otros marcadores de reserva ovárica como el estradiol, inhibina B, hormona antimulleriana, todos ellos también medidos en el tercer día del ciclo que aportan información importante de la reserva folicular ovárica.

CONCLUSIONES

Las mujeres que responden mal a la inducción de la ovulación (pobres respondedores) presentan un difícil y frustrante problema. A pesar de las diferencias en la definición, las pobres respondedoras a menudo tienen su ciclo de tratamiento cancelado a causa de presuntos malos resultados en términos de embarazo clínico, esto puede causar angustia emocional de la pareja, así como aumentar la carga financiera para el prestador de servicios, pareja o ambos.

En este estudio al igual que en la literatura referida a pobres respondedoras, se observó que los valores elevados de FSH en el tercer día del ciclo guarda una estrecha relación con la respuesta ovárica a la estimulación con gonadotropinas exógenas y las probabilidades de éxito reproductivo.

La pobre o mala respuesta ovárica observada en pacientes con valores de FSH mayor de 10 mUI/ml fueron evidentes en comparación con el grupo control que presentaron FSH menor de 10 mUI/ml reflejada en una menor cantidad de folículos formados, menor número de ovocitos capturados, menor tasa de fertilización y mayor número de ciclos cancelados.

Se sugiere la realización de pruebas de funcionamiento ovárico en pacientes con determinaciones de FSH en el tercer día del ciclo menstrual mayores de 10 mUI/ml antes del inicio de un ciclo de FIV TE y así otorgar un mejor pronóstico reproductivo.

BIBLIOGRAFIA

1. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet* 1978; 2(8085):366.
2. Ulug U, Ben Shlomo I, Turan E, Erden HF, Akman MA, Bahceci M. Conception rates following assisted reproduction in poor responder patients: a retrospective study in 300 consecutive cycles. *Reprod.Biomed.Online*. 2003; 6(4):439-43.
3. Sharif, K., Elgendy, M., Lashen, H et al. Age and basal follicle stimulating hormone as predictors of in vitro fertilization outcome. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1998; 105: 107-112.
4. Magarelli, P.C., Pearlstone, A.C. and Buyalos, R.P. Discrimination between chronological and ovarian age in infertile women aged 35 years and older: predicting pregnancy using basal follicle stimulating hormone, age and number of ovulation induction intra-uterine insemination cycles. *Hum. Reprod.* 1996; 11: 1214-1219.
5. Barroso, G., Oehninger, S., Monzo, A. et al. High FSH:LH ratio and low LH levels in basal cycle day 3: impact on follicular development and IVF outcome. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2001; 18: 499-505.
6. Barrenetxea G, Agirregoikoa JA, de Larruzea AL, Ganzabal T, Jimenez MR, Carbonero K, Mandiola M. LH supplementation in ovarian stimulation in poor responder women. A randomized controlled trial. *Human Reproduction*. 2006; Vol. 21, issue Suppl 1:155.
7. The Cochrane Library, Copyright 2007, The Cochrane Collaboration Volume (3), 2007 Interventions for 'poor responders' to controlled ovarian hyperstimulation (COH) in in-vitro fertilisation (IVF).
8. Akande VA, Fleming CF, Hunt LP, Keay SD and Jenkins JM (2002) Biological versus chronological ageing of oocytes, distinguishable by raised FSH levels in relation to the success of IVF treatment. *Hum Reprod* 17,2003±2008.
9. Winslow, K.L., Toner, J.P., Brzyski, R.G. et al. The gonadotropin-releasing hormone agonist stimulation test - a sensitive predictor of performance in the flare-up in vitro fertilization cycle. *Fertil. Steril.* 1991; 56: 711-717.
10. Ebrahim, A., Rienhardt, G., Morris, S. et al. Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 predict ovulation stimulation response. *J. Assist. Reprod. Genet.* 1993; 10: 130- 136.
11. Sharif, K., Elgendy, M., Lashen, H et al. Age and basal follicle stimulating hormone as predictors of in vitro fertilization outcome. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1998; 105: 107-112.

12. Scott R.T., Toner J.P., Muasher S.J., Oehninger S., Robinson S., Rosenwaks Z. Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1989; 51: 651-654.
13. Broekmans, F.J., Bancsi, L.F.J., Looman, C.W. et al. Comparison of basal markers of ovarian reserve in IVF: a prospective study. Abstracts of the 16th Annual Meeting of the ESHRE, Bologna, Italy 2000.
14. Surrey E, Cedars MI. The effect of gonadotropin suppression on the induction of ovulation in premature ovarian failure patients. *Fertil Steril* 1989;52:36-40.
15. Van Kastern YM, Hoek A, Schoemaker J. Ovulation induction in premature ovarian failure: A placebo -controlled randomized trial combining pituitary suppression with gonadotropin stimulation. *Fertil Steril* 1995;64:273-8.
16. Taylor AE, Adams JM, Mulder JE, Martin KA, Sluss PM, Crowley WF. A randomized controlled trial of estradiol replacement therapy in women with hypergonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2615-21.