



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Correlación de los parámetros bioquímicos, ultrasonográficos y demográficos con la respuesta ovárica a la estimulación en FIV

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

TESIS QUE PARA OBTENER EL TÍTULO COMO ESPECIALISTA EN BIOLOGÍA DE LA
REPRODUCCIÓN HUMANA
PRESENTA:

DR. ALFREDO CORTÉS VÁZQUEZ

ASESORES:

DR. JM ALFREDO GÓNGORA RODRÍGUEZ

DR. JESÚS DANIEL MORENO GARCÍA

DR. ALFREDO LEONARDO CORTÉS ALGARA

CIUDAD DE MÉXICO

AGOSTO 2018



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.

AUTORIZACIONES

DR. MAURICIO DI SILVIO LOPEZ
Subdirectora de Enseñanza e Investigación del
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

DR. JM ALFREDO GÓNGORA RODRÍGUEZ
Profesor titular del Curso de Posgrado de Biología de la Reproducción Humana
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

DR. ALFREDO CORTES VAZQUEZ
Médico residente de Biología de la Reproducción Humana
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre
ISSSTE

Agradecimientos

A mis padres, Norma y Alfredo, por su apoyo incondicional para lograr esta nueva meta.

A mi hermano Eduardo, por siempre tener los mejores consejos.

A mis abuelos por siempre ser una fuente de inspiración para mi trabajo.

ÍNDICE

| | Página |
|---|--------|
| MARCO TEÓRICO | |
| 1.1 Introducción | 5 |
| 1.2 Marcadores de reserva ovárica | 5 |
| 1.2.1 Hormona folículo estimulante | 6 |
| 1.2.2 Hormona Antimülleriana | 7 |
| 1.2.3 Conteo de folículos antrales | 9 |
| 1.2.4 Impacto de la edad en la reproducción | 9 |
| 1.3 Estimulación ovárica controlada | 11 |
| 1.4 Predicción de la respuesta ovárica | 11 |
| 1.5 Respuesta ovárica normal | 14 |
| 1.6 Baja respuesta ovárica | 15 |
| 1.7 Alta respuesta ovárica | 15 |
| II JUSTIFICACIÓN | 18 |
| III PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 18 |
| IV HIPOTESIS | 18 |
| V OBJETIVOS | 18 |
| VI MATERIAL Y MÉTODOS | 19 |
| VII RESULTADOS | 21 |
| VIII DISCUSIÓN | 23 |
| IX CONCLUSIONES | 24 |
| X BIBLIOGRAFÍA | 24 |
| XI ANEXOS | 26 |

I MARCO TEÓRICO

1.1 Introducción

La estimulación ovárica con gonadotropinas es un paso clave en la fertilización in vitro (FIV). La respuesta a la estimulación varía ampliamente de paciente a paciente y en los extremos lleva tanto a una respuesta ovárica excesiva con el riesgo de presentar un síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) o a una pobre respuesta ovárica, que conlleva una baja tasa de éxito en el tratamiento (7). De tal forma que existe la necesidad de la personalización de los tratamientos de reproducción asistida para evitar la cancelación de los ciclos por respuestas inadecuadas a las gonadotropinas.

La respuesta ovárica a la estimulación con gonadotropinas, está ligada a la reserva ovárica (RO), la cual se define como el número de folículos antrales que pueden ser estimulados con gonadotropinas (7). Esta valoración es de gran valor para determinar el pronóstico de los tratamientos de fertilidad y la elección del protocolo a aplicar en los tratamientos de reproducción asistida (TRA).

La RO puede ser evaluada por 2 parámetros directos, que son el conteo de folículos antrales (CFA) y la hormona antimülleriana (AMH por sus siglas en inglés). Estos parámetros han sido reportados como los que tienen el mejor valor predictivo de la respuesta ovárica (7). Aunque existen parámetros indirectos como la edad y niveles de hormona folículo estimulante (FSH por sus siglas en inglés) que influyen en el nivel de respuesta a las gonadotropinas. Otros parámetros como el IMC también pueden influir en la respuesta a la estimulación ovárica para los ciclos de FIV.

Por lo tanto es importante tener en mente que la respuesta ovárica parece ser multiparamétrica y por lo tanto es necesario integrar todos los parámetros para beneficiar la elección de las dosis iniciales de gonadotropinas.

1.2 Marcadores de reserva ovárica

El término reserva ovárica ha sido tradicionalmente utilizado para describir el potencial reproductivo de la mujer, el cual está determinado por la cantidad y la calidad de los ovocitos (1). La reserva ovárica es un fenómeno clínico complejo, que está influenciado por la edad, genética y variables ambientales (2).

La mujer al nacimiento cuenta con aproximadamente 2 millones de folículos (2) primordiales, los cuales sufren diversos procesos que los conducen a la atresia, lo que disminuye su cantidad de forma importante. De tal forma que para la edad de la menarquia se cuenta con aproximadamente 400,000 folículos (2). Conforme una mujer se alcanza los 30 años de edad, aproximadamente quedan 25,000 folículos solamente.

La disminución en la reserva ovárica de la mujer con el tiempo, es un paso irreversible y la tasa con la cual la mujer pierde los folículos varía considerablemente (2).

Los primeros marcadores de respuesta ovárica iniciaron en la década de 1980 para predecir la respuesta a la estimulación ovárica y la probabilidad de embarazo con el tratamiento (2). Estos marcadores incluyeron al principio pruebas bioquímicas basales y estimuladas. El primer marcador bioquímico fue la medición de la hormona folículo estimulante (FSH) en el día 3 del ciclo menstrual, la cual fue introducida en 1988. Así siguieron pruebas dinámicas como la prueba de Navot o de clomifeno (3), la prueba de estimulación con análogos de la GnRH, el conteo de folículos antrales (CFA) y la hormona antimülleriana (AMH).

La mayoría de estas mediciones tienen un pobre valor predictivo, frecuentemente porque son medidas indirectas de la reserva ovárica o tienen una amplia variabilidad intraciclo o interciclo.

Ahora bien, la prueba de reserva ovárica ideal debe cumplir ciertos requisitos como son:

- ✓ Accesibilidad
- ✓ No invasiva
- ✓ Rápidamente interpretable
- ✓ Mínima variabilidad

Finalmente debe tener validez, al tener buena sensibilidad y especificidad. Así también es importante hacer énfasis en que las pruebas de reserva ovárica tienen limitaciones y no deben ser un criterio único para negar el acceso a una terapia de reproducción asistida (2).

1.2.1 Hormona folículo estimulante

Los primeros estudios acerca de la elevación de la FSH basal en mujeres de edad avanzada con ciclos regulares, datan de 1976 por Sherman et al (3). Al observarse que la elevación de la FSH basal es una señal irrefutable del envejecimiento ovárico. Esta prueba es una medida indirecta de la reserva ovárica, que se basa en el concepto fisiológico de la retroalimentación negativa que ejercen los factores ováricos sobre la secreción hipofisiaria de FSH.

En esta prueba la elevación de FSH entre el día 2 y 4 del ciclo menstrual indica una baja producción de hormonas ováricas (particularmente estradiol, inhibina B y activinas) secundaria a la disminución de la cohorte de folículos preantrales y antrales dependientes de la FSH (2) (3).

Para realizar esta prueba, es requisito indispensable contar con un eje hipotálamo-hipófisis- ovario funcional. La FSH basal sólo debe ser utilizada con fines de asesoramiento y precisa de pruebas posteriores como son la determinación de

productos de secreción directa por parte de las células de la granulosa (3). De tal forma que la medición de la FSH solamente puede implicar una baja reserva ovárica cuando se encuentra asociada a una elevación del estradiol.

En cuanto a las ventajas que tiene la medición de FSH basal, se encuentra particularmente su alta especificidad, que oscila entre el 45 al 100% (2) para la predicción de la pobre respuesta ovárica, dependiendo de los valores utilizados.

| Valores de FSH basal | Interpretación |
|----------------------|---|
| <10mUI/ml | Valores normales |
| 10- 20 mUI/ml | Pueden corresponder a una baja respuesta ovárica. |
| >20 mUI/ml | Baja respuesta ovárica y mal pronóstico reproductivo. |

Adaptado de Remohí Gimenez et al.

No debe escapar a la observación, de que un solo valor alterado en una mujer menor de 40 años puede no predecir una baja respuesta ovárica a la estimulación o una incapacidad para lograr un embarazo.

1.2.2 Hormona Antimülleriana

La AMH, es una glicoproteína dimérica que pertenece a la familia de los factores de diferenciación y de crecimiento tipo β (3). Esta glicoproteína se produce a nivel de las células de la granulosa de los folículos antrales y preantrales. Su función es inhibir el reclutamiento de los folículos primordiales hacia la reserva de folículos primarios en crecimiento (3).

Fue encontrada por primera vez en el líquido folicular en 1993, posteriormente demostró su utilidad como marcador de reserva ovárica tras una investigación hecha con ratones carentes de AMH, donde se demostró una atresia acelerada en los ratones con deficiencia del gen de AMH (2). Así también la AMH atenúa el efecto de la FSH sobre los folículos en crecimiento inhibiendo su selección para la dominancia (3).

Esta hormona se expresa durante la génesis folicular temprana de forma normal en los folículos menores de 6 mm y es relativamente independiente de gonadotropinas a dosis fisiológicas, así como también se caracteriza por su poca variabilidad en el ciclo.

Su importancia para el estudio de la reserva ovárica radica en que de todas las pruebas de reserva ovárica, la AMH es la más sensible y temprana. Tiene una fuerte correlación con la cohorte folicular primordial, así como una relación inversa con la edad cronológica. Los niveles bajos de AMH (0.1-1.66 ng/ml) se han encontrado que tienen sensibilidades entre 44 y 97%, con especificidad entre 41

y 100% para la predicción de la respuesta ovárica (2). Así también es importante mencionar que su utilidad para predecir la hiperestimulación ovárica (usando valores de 3.36 a 5.0ng/dl) tiene una sensibilidad de 53-90.5% y especificidad de 70-94.9% (2).

Entre sus desventajas encontramos la falta de estandarización en la medición a nivel internacional. De hecho, antes del 2010 se utilizaban 2 análisis diferentes, que utilizaban anticuerpos diferentes y unidades diferentes (2). Así también varios estudios han provisto de diferentes valores para los grupos de edad, los cuales se enlistan en la siguiente tabla.

| Valores de AMH | Edad |
|----------------|---------|
| 0.5ng/ml | 45 años |
| 1 ng/ml | 40 años |
| 1.5 ng/ml | 35 años |
| 2.5 ng/ml | 30 años |
| 3.0 ng/ml | 25 años |

Adaptado de Seifer et al

Si el clínico desea evaluar la reserva ovárica a través de la AMH, debe tener en mente que existen factores ambientales y biológicos que tienen una influencia importante sobre los niveles de AMH, los cuales se esquematizan en el siguiente diagrama.



Adaptado de Seifer et al.

1.2.3 Conteo de folículos antrales

Existen hallazgos ecográficos que tienen utilidad en la predicción de la respuesta ovárica, entre los cuales tenemos:

- a) Conteo de folículos antrales
- b) Volumen ovárico
- c) Flujo vascular ovárico

Siendo el CFA el más aceptado, debido a que ha demostrado reflejar la cohorte de folículos primordiales restante en el ovario con un elevado grado de precisión. Esta prueba se realiza mediante ecografía vaginal, midiendo los folículos que tengan entre 2 y 10 mm (2), durante la fase folicular temprana (entre el día 3 al 5 del ciclo menstrual). Lo cual tiene una mayor correlación con la edad cronológica y mejor valor predictivo de la respuesta ovárica en un ciclo de FIV (3). Esta prueba tiene una baja sensibilidad (entre 73 y 97%) y una alta especificidad (entre 73 a 97%) para la predecir la baja respuesta ovárica.

Es importante señalar que su precisión se compromete cuando la paciente padece obesidad, sobrepeso o se realiza por diferentes sonografistas.

Entre las ventajas que tiene el CFA tenemos:

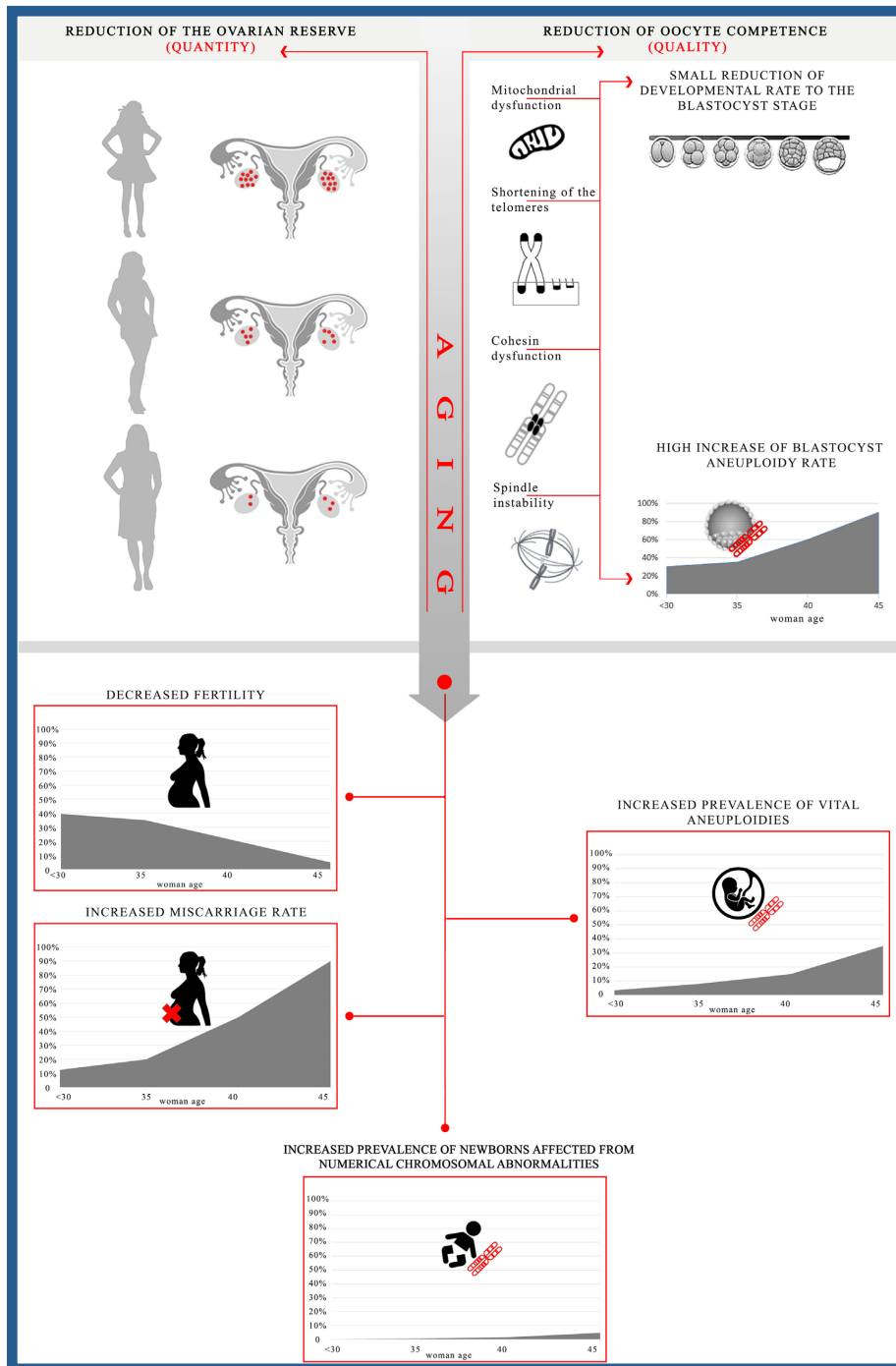
- a) Resultado inmediato
- b) Alta fiabilidad interciclo
- c) Buena fiabilidad interobservador

Y entre sus desventajas tenemos una tendencia del CFA para sobreestimar el número de folículos sensibles a las gonadotropinas debido a que también (de forma inevitable) mide los folículos atrésicos del mismo tamaño (2).

1.2.4 Impacto de la edad en la reproducción humana

En FIV, la edad materna es uno de los predictores más importantes de éxito. Siendo la edad materna avanzada (mayor a 35 años) la que muestra un impacto dramático sobre la tasa de aneuploidías embrionarias.

La edad materna es la principal causa de aneuploidías embrionarias, de hecho más del 90% de estas alteraciones, ocurren durante la ovogénesis, más específicamente por alteraciones en la segregación de los cromosomas. Siendo la meiosis I donde ocurren el 70% de los casos. Una de las hipótesis más importantes señala que los ovocitos que padecen una recombinación deficiente durante la fase de ovocito primario, serán los últimos en ser ovulados del ovario.



Extraído de Cimadomo D, et al.

Así también los organelos celulares del ovocito, no se escapan del efecto deletéreo del envejecimiento. Por ejemplo, la mitocondria (que es el organelo más numeroso dentro del ovocito) sufre cambios funcionales y estructurales que llevan a una disminución en la actividad metabólica de la mitocondria (5). Tales cambios son:

- 1) Vacuolización
- 2) Edema mitocondrial

3) Alteraciones de las crestas mitocondriales

La disminución en la generación de energía contribuye a la incapacidad para realizar el ensamblaje del huso mitótico, regulación del ciclo celular, segregación de los cromosomas, desarrollo embrionario y finalmente en la implantación.

Es preciso mencionar que el periodo de quiescencia del folículo primario tiene una vital importancia, debido a que el DNA mitocondrial carece de histonas protectoras y de mecanismos eficientes de reparación del DNA, lo cual lo hace especialmente susceptible para la sufrir mutaciones (5). De hecho las mutaciones del DNA mitocondrial son 25 veces más frecuentes que a nivel nuclear (5). Así también se ha observado que la concentración del DNA mitocondrial está disminuida en los ovocitos de las pacientes con mayor edad.

A nivel genético se encuentra un acortamiento de los telómeros de ovocitos de mujeres con edad materna avanzada. Este acortamiento en los telómeros se asocia a abortos recurrentes o falla de FIV, debido a que conduce a embriones aneuploides o fragmentados.

A nivel estructural el huso mitótico es responsable de la separación de ambos cromosomas homólogos y sus cromátides hermanas. Estas alteraciones se asocian a una mayor prevalencia de aneuploidias en mujeres de edad avanzada. Aproximadamente 80% de los husos mitóticos de mujeres con edad materna avanzada presentan elongaciones o acortamientos (5).

1.3 Estimulación ovárica controlada

La estimulación ovárica controlada (EOC) tiene por objetivo desarrollar varios folículos ováricos mediante una pauta de estimulación ovárica con gonadotropinas, con el fin de aumentar la tasa de embarazo. Esto implica el desarrollo de múltiples folículos, los cuales se controlan mediante ecografía vaginal y estradiol en sangre. Comúnmente se comienza la estimulación ovárica el día 2 al 5 del ciclo (3), con una dosis variable de gonadotropinas, la cual de forma ideal debe ser individualizada para cada caso. Posteriormente se realiza el primer control ecográfico y bioquímico a los 5 días de tratamiento. Los controles posteriores se efectúan dependiendo de la respuesta ovárica (3).

1.4 Predicción de la respuesta ovárica

Predecir la respuesta ovárica es una de los aspectos clave de las TRA, debido a que realizar la consejería apropiada en los pacientes dado el efecto que tiene el tratamiento permite crear expectativas antes de iniciar el tratamiento, así de esa forma el paciente cuenta con plena consciencia de sus probabilidades de éxito (8).

Conforme han ido evolucionando las TRA se han ido creando diversos modelos para predecir la respuesta ovárica, hasta ahora los más desarrollados son los modelos de Templeton, Nelson y McLernon (8), los cuales fueron realizados con ayuda de la base de datos de la *UK Human Fertilisation and Embryology Authority*.

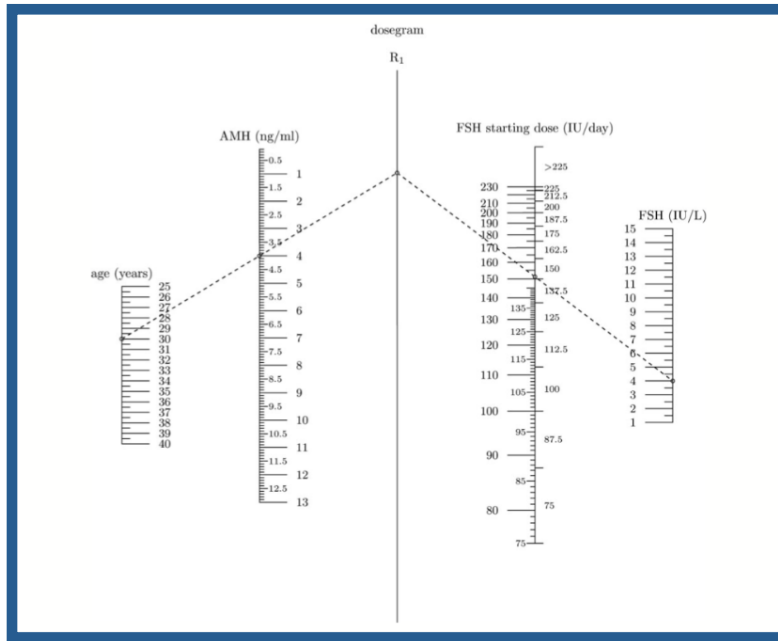
Estos modelos han sido validados de forma externa con datos no pertenecientes al Reino Unido. Esta predicción permitiría disminuir la tasa de cancelación de ciclos de FIV por baja respuesta. En un estudio publicado por La Marca y Sunkara, se reportó que en Italia se realizaron en 2010 un total de 52 676 ciclos de FIV, encontrando que aproximadamente 9.9% de los cuales fue cancelado, 6.7% por baja respuesta a la estimulación ovárica y 1.5% por riesgo de hiperestimulación ovárica (6).

Sin embargo, el realizar una personalización del tratamiento con para FIV no es tarea sencilla, debido a que existe una amplia gama de fármacos y opciones disponibles para la estimulación ovárica, como son los análogos de GnRH, diversas preparaciones de gonadotropinas, y otras terapias coadyuvantes.

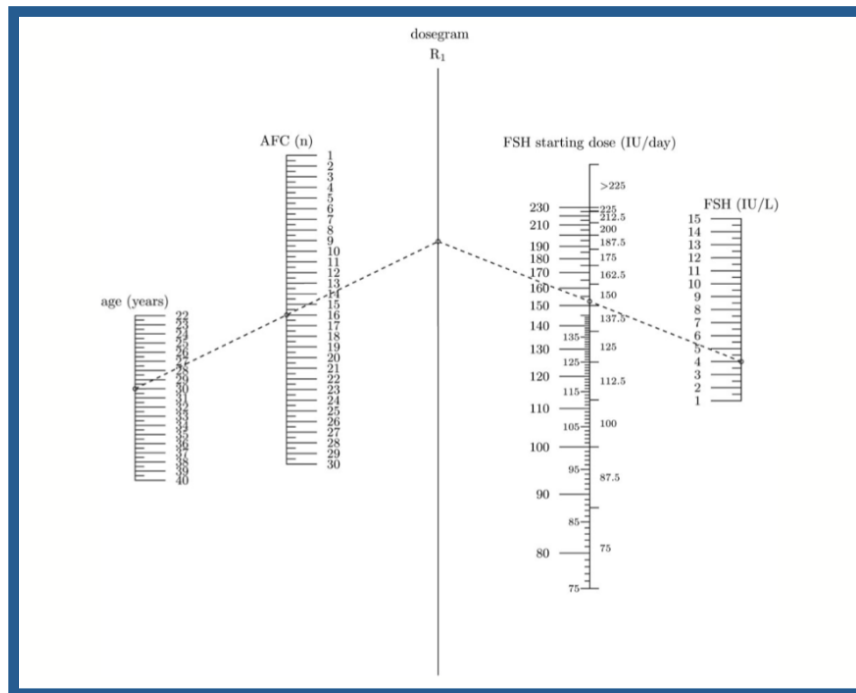
Es muy importante señalar que un factor clave en la estimulación ovárica con gonadotropinas es la dosis inicial. En diversas publicaciones se ha reportado que la problemática de que no existe una forma objetiva para calcular la dosis inicial de gonadotropinas y que la selección de un protocolo clínico es mucho más sencilla en aquellas pacientes que han tenido ciclos de FIV previos. Y dependiendo del resultado obtenido, es altamente probable que los médicos sigan los mismos protocolos. En aquellas pacientes que no han sido sometidas a protocolos previos de estimulación ovárica, el médico frecuentemente toma decisiones basadas en el empirismo y la preferencia del centro (6), así como también en:

- a) Edad
- b) IMC
- c) Características de los ciclos menstruales
- d) Datos sugestivos de SOP

Antonio La Marca y Sesh Sunkara realizaron una revisión sistemática encontrando que la individualización de los protocolos de estimulación ovárica en ciclos de FIV/ICSI puede realizarse a través de la categorización de las pacientes en base a sus niveles de AMH, generando así un nomograma que permite calcular la dosis inicial de gonadotropinas.



Extraído de La Marca et al



Extraído de La Marca et al

Así también un grupo de investigadores franceses encabezados por Chalumeau y colaboradores realizaron un estudio de correlación y validación de una puntuación para conocer la respuesta ovárica a la estimulación para FIV/ICl, permitiendo generar un modelo matemático que predice la respuesta ovárica (7).

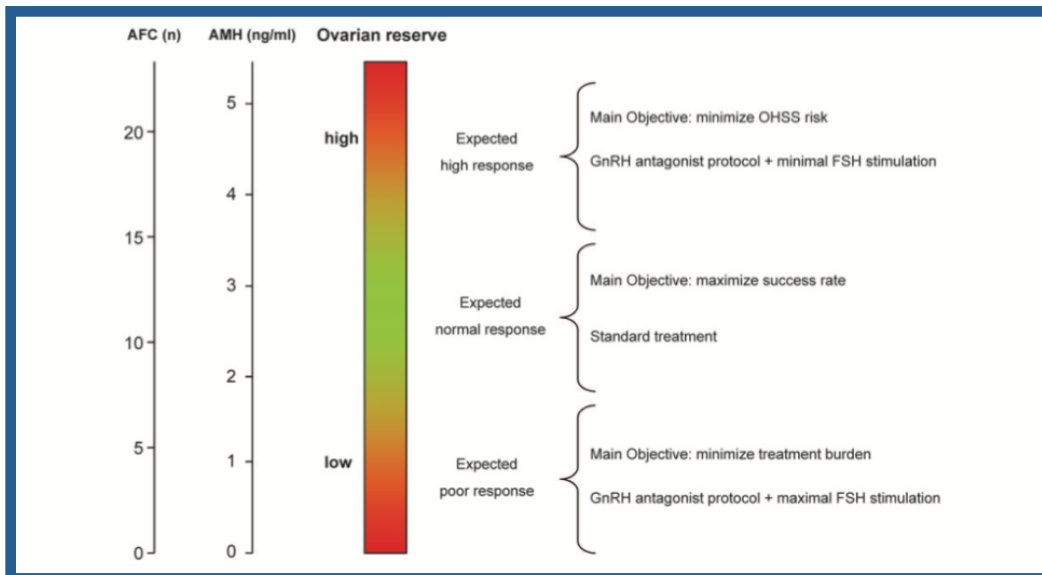
1.5 Respuesta ovárica normal

Diversos autores han tratado de definir cual es el número ideal de ovocitos a capturar posteriormente a la estimulación ovárica. Todo esto con el objetivo de maximizar las tasas de recién nacido vivo en ciclos transferencia embrionaria en fresco. Esto ha sido motivo de controversia, debido a que cada autor reporta un número diferente de ovocitos a capturar. En promedio se considera que una buena respuesta ovárica es aquella donde se capturan entre 10 a 15 ovocitos (4). Considerando las recientes políticas de congelar todos los embriones para ser transferidos en ciclos posteriores, el número de ovocitos para capturar debe ser mayor entonces.

Por lo tanto cuando se obtienen de una paciente un número menor de ovocitos, entre 4 y 9, no debe ser considerada como una respuesta óptima, de tal forma que Polyzos y Sunkara (4) clasificaron a esta clase de pacientes en base a su resultado tras la estimulación ovárica en:

- 1) Bajas respuesta ovárica: aquella paciente que cumple los criterios de Bolonia (3 o menos ovocitos capturados)
- 2) Hiporrespondedoras: aquellas a las que se les capturan 4 a 9 ovocitos.
- 3) Normorrespondedoras: aquellas a las que se les capturan entre 10 a 15 ovocitos.
- 4) Altas respondedoras: aquellas a las que les capturan 15 o más ovocitos.

Esta clasificación en uno de estos grupos es de capital importancia, debido a que define la estrategia a seguir en el tratamiento (4).



Extraído de La Marca et al

1.6 Baja respuesta ovárica

La baja respuesta ovárica es una condición clínica, con bajo pronóstico reproductivo, difícil de definir, que tiene una prevalencia que oscila entre el 9 y 24% de las mujeres. Este mal resultado reproductivo, no solamente genera una disminución en la cantidad de ovocitos capturados posteriormente a la estimulación ovárica, sino también se asocia a un bajo resultado reproductivo, presentando tasas de embarazo del 23.8% por ciclo, con una tasa acumulada de embarazo de 35.8% (9). Cuando se compara la tasa de embarazo por ciclo contra pacientes con respuestas ováricas normales, se encuentran diferencias significativas.

| | Tasa de embarazo por ciclo | Tasa acumulada de embarazo |
|--------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Baja respuesta ovárica | 23.8% | 35.8% |
| Respuesta ovárica normal | 44.0% | 62.8% |

Adaptado de Chai J, et al

Hasta la aparición de los criterios de Bolonia, no existía un consenso que definiera el concepto de baja respuesta ovárica. Estos criterios, fueron el primer intento concreto para construir un consenso internacional para definir esta entidad nosológica (4). De acuerdo a este consenso se requieren por lo menos 2 de las siguientes características:

- 1 Edad mayor a 40 años
- 2 Obtención de 3 o menos ovocitos tras una estimulación ovárica convencional
- 3 Prueba de reserva ovárica anormal

Sin embargo, en términos generales, la obtención de 3 o menos ovocitos tras una estimulación ovárica máxima son suficientes para clasificar a una paciente como una baja respondedora.

1.7 Alta respuesta ovárica

El término alta respuesta ovárica, se refiere a la captura de más de 15 a 20 ovocitos tras una estimulación ovárica convencional. Así también existen datos bioquímicos y ultrasonográficos que permiten sospechar una alta respuesta ovárica durante la estimulación con gonadotropinas, como son:

- Niveles de estradiol mayores de 2,500 a 4,000 pg/ml (10)
- Presencia de 13 folículos mayores de 11 mm el día del disparo (10)

La prevalencia de esta respuesta, es variable, dependiendo de la edad se encuentra entre 7 a 15%. Sobre decir que es de vital importancia la identificación de las pacientes que pudieran tener una alta respuesta ovárica a la estimulación ovárica, debido a que es el principal factor de riesgo para desarrollar el *Síndrome de Hiperestimulación Ovárica* (SHO). Y actualmente (al igual que con la baja respuesta ovárica), el cálculo de la dosis inicial de gonadotropinas recae sobre factores clínicos (que son considerados como factor de riesgo) como son:

- a) Edad menor de 40 años
- b) Oligoopsomenorrea
- c) Evidencia de *Síndrome de Ovarios Poliquísticos*
- d) Antecedente de una alta respuesta ovárica en un ciclo previo.
- e) Conteo folicular antral mayor de 12 a 16 folículos.

De tal forma que la identificación de pacientes altas respondedoras (a través de los modelos de predicción presentados) permite no solamente disminuir el riesgo de SHO, sino también modificar el esquema de estimulación y preferir determinados fármacos que han demostrado mejor desempeño en la estimulación ovárica. Tal es el caso del uso de antagonistas de GnRH tienen se asocian a una disminución en la aparición de respuestas ováricas altas, así como una disminución en las tasas de cancelación de debido a riesgo de SHO (4). Influyendo también en el disparo, el cual se preferiría realizar con agonista para evitar la aparición del SHO.

II JUSTIFICACIÓN

Desde la introducción de la píldora anticonceptiva en la década de 1960 (1), se inició la tendencia hacia el retraso de la maternidad. La cada día mayor eficacia en los métodos anticonceptivos permite a las mujeres planear y posponer el embarazo, e invertir el tiempo en la educación, realización profesional y mayor participación en la fuerza laboral. El retraso en la maternidad se ha observado principalmente en Europa, Estados Unidos, Australia y se ha extendido a latinoamérica. En un estudio realizado por Waldenstrom (1) concluyó que los principales factores responsables para el retraso de la maternidad están asociados a:

- a) Vivienda
- b) Obtención de seguridad financiera
- c) Mayores logros educativos

Sin embargo, con el retraso de la maternidad disminuye considerablemente la fertilidad. Al grado que actualmente en México como en el resto del mundo los problemas relacionados con infertilidad constituyen un problema de salud de la mujer, el posponer la maternidad aumenta el tiempo necesario para alcanzar el embarazo.

En general, la RO refleja la cantidad y calidad de los ovocitos en los ovarios, lo cual es un índice del potencial reproductivo de la mujer (1). Existe la necesidad de tener marcadores confiables de RO, así como la correlación de los diferentes tipos de marcadores, permite crear una escala de puntuación que permita, conocer el grado de respuesta y de esta forma la optimización de los recursos, de tal forma que objetivamente valore las posibilidades de éxito en los tratamientos de reproducción asistida (1).

Y de esta forma determinar el protocolo de estimulación ovárica en forma personalizada para las técnicas de reproducción asistida, evitando la cancelación de ciclos por falta de respuesta o el riesgo de hiperestimulación ovárica, lo cual tiene un impacto médico, económico y social.

Actualmente en el CMN 20 de Noviembre contamos con una unidad de reproducción asistida, donde realizamos tratamientos de FIV a pacientes con múltiples factores de riesgo para pobre respuesta ovárica e hiperestimulación ovárica, lo cual hace factible este protocolo de tesis.

El evaluar los parámetros bioquímicos, demográficos y ultrasonográficos, podrá generar una escala de puntuación que permita un mayor conocimiento de la respuesta ovárica a gonadotropinas y un mayor conocimiento del mismo, así como la optimización de recursos de nuestra institución.

III PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Es determinante la correlación entre las variables demográficas, bioquímicas y ultrasonográficas en la respuesta ovárica?

IV HIPÓTESIS

El conocimiento de la correlación de las variables ultrasonográficas, bioquímicas y demográficas permite conocer la respuesta ovárica a la estimulación en ciclos de FIV.

V OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

El objetivo de este estudio es integrar los parámetros demográficos, bioquímicos y ultrasonográficos en una puntuación que permita predecir la respuesta ovárica a la estimulación con gonadotropinas para ciclos de FIV.

5.2 Objetivos específicos

- a) Evaluar las correlaciones individuales de cada parámetro con la respuesta ovárica.
- b) Usar los parámetros que tengan una correlación significativa con la respuesta ovárica para establecer una puntuación predictiva.

VI MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo que incluyó a las pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y hubieran tenido al menos un ciclo de fertilización in vitro desde 2010 hasta marzo 2018, sin importar la causa de infertilidad.

El principal parámetro de evaluación fue el número de ovocitos capturados. La RO fue evaluada por CFA (2-10mm) usando una sonda endovaginal de 7.5MHZ 2D, todos los parámetros hormonales (FSH y estradiol) fueron evaluados con los equipos que cuenta el servicio de laboratorio clínico del CMN 20 de Noviembre en el día 2 a 3 del ciclo. Los datos fueron extraídos de la base de datos del Servicio de Reproducción Humana, del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Para la estimulación ovárica de las pacientes que se sometieron a ciclos de FIV/ ICSI en el servicio de Reproducción Humana, se usó un protocolo de estimulación ovárica que combinó FSHr (Gonal F Merck, Lyon Francia), antagonista de GnRH (Cetrotide 0.2mg Merk, Lyon, Francia). La dosis inicial de rFSH (75-450UI) fue subjetivamente elegida de acuerdo a la edad, IMC y RO. En el día 7-8, las dosis se ajustaron de acuerdo a los resultados del monitoreo ovárico. La ovulación fue desencadenada usando rHCG (Ovidrel, Merk, Lyon) cuando tuvieran al menos 2 a 3 folículos mayores a 18 mm. Las punciones fueron realizadas 34 a 36 horas después de la inyección de rHCG.

6.1 Análisis estadístico

Usando los datos de las pacientes se estudió la correlación individual de cada parámetro con la respuesta ovárica. Se realizó un análisis discriminante progresivo para de los principales parámetros para establecer una puntuación predictiva. Es importante señalar que las correlaciones se realizaron mediante los coeficientes de Pearson.

6.2 Criterios de inclusión:

- a) Pacientes que se sometieron a una estimulación ovárica para FIV con gonadotropinas y antagonista de la GnRH.
- b) Pacientes que hayan concluido su ciclo de FIV en el CMN 20 de Noviembre
- c) Pacientes que cuenten con perfiles hormonales basales y CFA realizados en el CMN 20 de Noviembre.

6.3 Criterios de exclusión

- a) Pacientes con expedientes incompletos
- b) Pacientes que se hayan sometido a ciclos de estimulación ovárica con letrozol, gonadotropinas y antagonista de la GnRH.
- c) Pacientes con capturas ovocitarias complejas, donde no se puncionen todos los folículos.

d) Pacientes que sean sometidas a ciclos de FIV para preservación de la fertilidad.

6.4 Criterios de eliminación

Pacientes no atendidas en el Centro Médico Nacional 20 Noviembre.

VII RESULTADOS

Como se puede observar en la tabla número 2, los parámetros que más correlación mostraron con la respuesta ovárica fueron el CFA, niveles basales de FSH y edad.

Algunos parámetros tuvieron poca correlación entre ellos, como fueron los niveles de FSH y el CFA.

| Tabla 2.- Correlación entre la respuesta ovárica (número de ovocitos capturados/dosis diaria promedio rFSH) y los diferentes parámetros | | |
|---|-------------------------|------------|
| | Coefficiente de Pearson | Valor de P |
| Edad | 0.329 | <0.0001 |
| IMC | 0.155 | <0.001 |
| FSH | 0.310 | <0.0001 |
| Estradiol | 0.071 | Ns |
| CFA | 0.460 | <0.0001 |
| CFA= conteo de folículos antrales, FSH= hormona folículo estimulante, IMC= Índice de masa corporal. | | |

Los parámetros que mejor correlacionaron entre sí fueron los niveles basales de FSH y el CFA, aunque su correlación con la respuesta ovárica fue muy pobre. Lo cual se puede observar en la tabla número 3.

| Tabla 3.- Correlaciones entre parámetros demográficos, ultrasonográficos y bioquímicos | | | | |
|--|------|-------|-----------|-------|
| | IMC | FSH | Estradiol | CFA |
| Edad | 0.03 | 0.069 | 0.135 | 0.241 |
| IMC | | 0.120 | 0.099 | 0.011 |
| FSH | | | 0.131 | 0.245 |
| Estradiol | | | | 0.128 |

También al realizar la correlación de los coeficientes durante el análisis discriminante progresivo pudimos observar que la mejor correlación con la respuesta ovárica se obtuvo cuando combinamos los parámetros como la edad, IMC, niveles basales de FSH y el CFA. Los cuales podemos observar en la tabla número 4.

| Tabla 4.- Evolución de los coeficientes de correlación con el análisis discriminante progresivo | |
|---|-------|
| Parámetros | r |
| CFA | 0.460 |
| CFA + Edad | 0.507 |
| CFA + Edad + FSH | 0.544 |
| CFA + Edad + FSH + IMC | 0.562 |
| CFA= conteo de folículos antrales, FSH= hormona folículo estimulante, IMC= Índice de masa corporal. | |

VIII DISCUSIÓN

De todos los parámetros demográficos, bioquímicos y ultrasonográficos que estudiamos, el CFA fue el que tuvo la correlación más alta con la respuesta ovárica, el cual fue mayor al estudio reportado por Chalumeau et al (7) aunque mucho menor que el Leher et al (8). Sin embargo, en nuestro estudio no fue posible evaluar la capacidad predoctora de la AMH, sabemos que tiene una buena correlación con la respuesta ovárica. Así también mejora su capacidad predictiva al combinarse con el CFA, como pudieron observar autores como Broekmans, Broer y Nastri (10).

Al comparar las correlaciones que obtuvimos de CFA+edad+IMC+ FSH tuvimos un resultado similar al que obtuvieron otros autores como Chalumeau et al (7).

Aunque cabe señalar que el CFA no tuvo la mejor correlación para predecir la baja respuesta ovárica, si tuvo un excelente desempeño para predecir una alta respuesta ovárica.

Lo que convierte al CFA en una buena herramienta, es su accesibilidad, debido a que se encuentra prácticamente en todas y cada una de las clínicas de reproducción asistida.

Entre sus debilidades tenemos la falta de estandarización de la técnica, aunque ya se han realizado consensos sobre la misma, no se profundizó en aspectos como la profundidad, ganancias y foco (11).

También es importante señalar que la resolución del ultrasonido es un factor a tener en cuenta, ya que con las nuevas tecnologías, que permiten una mejor visualización, el valor de corte para clasificar a una paciente con ovarios de morfología poliquística, se cambió de 12 a 25 folículos. Lo mismo para la paciente con sospecha de baja respuesta, con la cual el valor de corte pasó de <3 folículos a <12 en 2009 (11).

Por lo que los valores de corte del CFA irán cambiando de acuerdo a la tecnología disponible, impactando su potencial como un marcador de respuesta ovárica.

IX CONCLUSIONES

El uso del CFA, aunque tiene la mejor capacidad predictiva en nuestro estudio, tiene un valor limitado para predecir la respuesta ovárica a la estimulación con gonadotropinas. Debe ser utilizado en conjunto con otros marcadores para tener la mejor capacidad predictiva y poder utilizarse para la personalización de los tratamientos de reproducción asistida.

|

X BIBLIOGRAFÍA

- 1) Podfigurna Agnieszka, Lukaszuk Krzysztof et al “Testing ovarian reserve in premenopausal women: why, whom and how” *Maturitas* 109 (2018) 112-117
- 2) Seifer David, Tal Reshef “Ovarian reserve testing: a user’s guide” *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, Agosto 2017
- 3) Remohí Giménez José A, Bellver Pradas José, Matorras Weinig Roberto, et al “Manual práctico de esterilidad y reproducción humana” 4ª Edición, Editorial Panamericana, 2012
- 4) Vaiarelli Alberto, Cimadomo Danilo, Ubaldi Nicolò, Ubaldi Filippo, “What is new in the Management of poor ovarian response in IVF?” *Curr Opin Obstet Gynecol* Vol. 30 Número 00 2018
- 5) Cimadomo D et al “Impact of Maternal Age on Oocyte and Embryo Competence” *Frontiers in Endocrinology*, Vol. 9 Junio 2018
- 6) La Marca A, Sunkara S K “Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice” *Human Reproduction Update* Vol. 20 No. 1 p 124-140, 2014
- 7) Chalumeau C, Gatimel N, Cohade C, Lesourd F, et al “Establishment and validation of a score to predict ovarian response to stimulation in IVF” *Reproductive Biomedicine Online* (2017)
- 8) Lehert P, Chin W, Schertz J “Predicting live Birth for poor ovarian responders: the PROsPeR concept” *Reproductive Biomedicine Online* 37 , pags 43-52, 2018
- 9) Chai J, Lee V, Yeung T, et al “ Live Birth and Cumulative Live Birth Rates in Expected Poor Ovarian Responders Defined by the Bologna Criteria Following IVF/ICSI Treatment” *PLoS ONE* 10(3) doi:10.1371/Journal.pone.0119149
- 10) Itai Gat, Ekaterina Shlush, Quach Kevin, Librach Clifford (2015) “The continuum of high ovarian response: a rational approach to the Management of high responder patient subgroups” *Systems Biology in Reproductive Medicine*, 61:6 336-344
- 11) Stamatina Iliodromiti, Richard Anderson, Scott Nelson “Technical and performance characteristics o anti-Müllerian hormone and antral follicle count as biomarkers of ovarian response” *Human Reproduction Update* Vol. 21 No. 6 pp 698-710

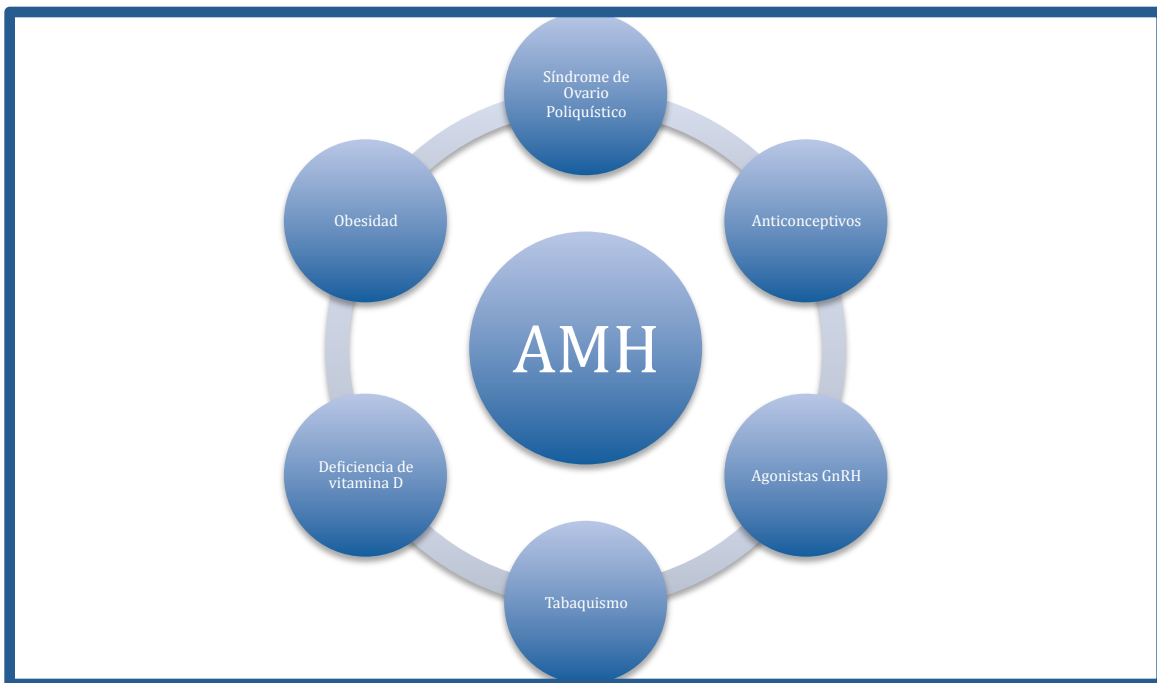
XI ANEXOS

| Valores de FSH basal | Interpretación |
|----------------------|---|
| <10mUI/ml | Valores normales |
| 10- 20 mUI/ml | Pueden corresponder a una baja respuesta ovárica. |
| >20 mUI/ml | Baja respuesta ovárica y mal pronóstico reproductivo. |

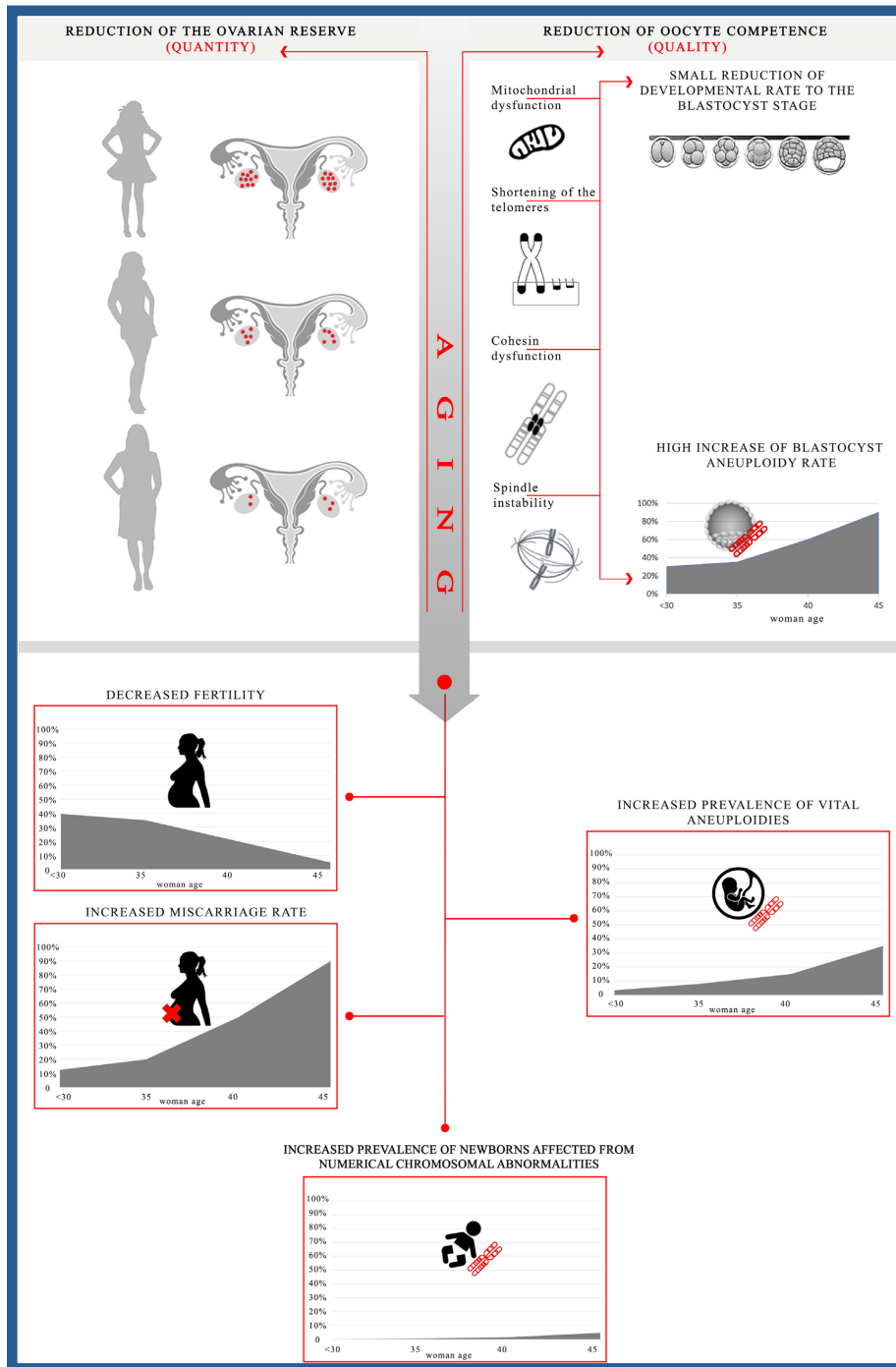
Adaptado de Remohí Gimenez et al.

| Valores de AMH | Edad |
|----------------|---------|
| 0.5ng/ml | 45 años |
| 1 ng/ml | 40 años |
| 1.5 ng/ml | 35 años |
| 2.5 ng/ml | 30 años |
| 3.0 ng/ml | 25 años |

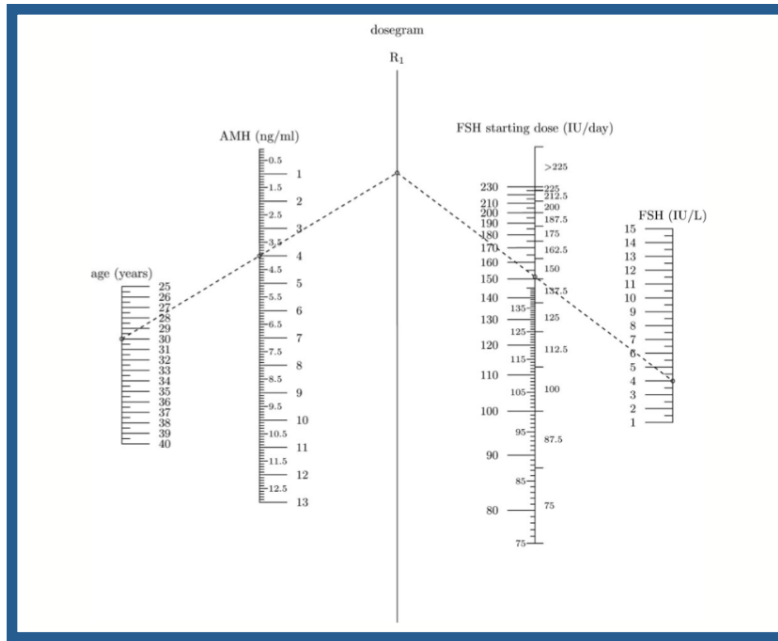
Adaptado de Seifer et al



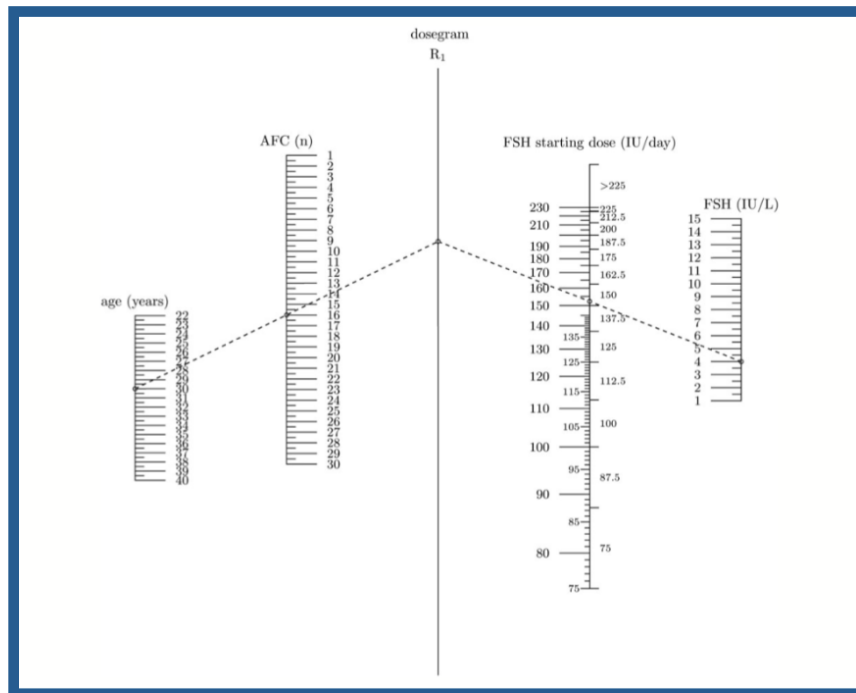
Adaptado de Seifer et al



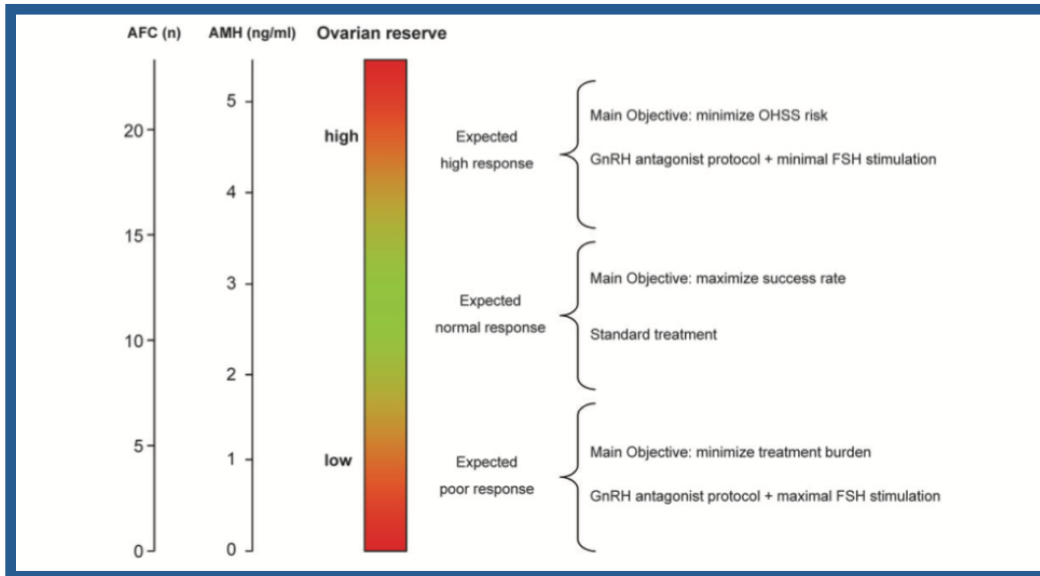
Extraído de Cimadomo D, et al



Extraído de La Marca et al



Extraído de La Marca et al



Extraído de La Marca et al

| | Tasa de embarazo por ciclo | Tasa acumulada de embarazo |
|--------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Baja respuesta ovárica | 23.8% | 35.8% |
| Respuesta ovárica normal | 44.0% | 62.8% |

Adaptado de Chai J, et al

| Tabla 2.- Correlación entre la respuesta ovárica (número de ovocitos capturados/dosis diaria promedio rFSH) y los diferentes parámetros | | |
|---|-------------------------|------------|
| | Coefficiente de Pearson | Valor de P |
| Edad | 0.329 | <0.0001 |
| IMC | 0.155 | <0.001 |
| FSH | 0.310 | <0.0001 |
| Estradiol | 0.071 | Ns |
| CFA | 0.460 | <0.0001 |
| CFA= conteo de folículos antrales, FSH= hormona folículo estimulante, IMC= Índice de masa corporal. | | |

| Tabla 3.- Correlaciones entre parámetros demográficos, ultrasonográficos y bioquímicos | | | | |
|--|------|-------|-----------|-------|
| | IMC | FSH | Estradiol | CFA |
| Edad | 0.03 | 0.069 | 0.135 | 0.241 |
| IMC | | 0.120 | 0.099 | 0.011 |
| FSH | | | 0.131 | 0.245 |
| Estradiol | | | | 0.128 |

| Tabla 4.- Evolución de los coeficientes de correlación con el análisis discriminante progresivo | |
|---|-------|
| Parámetros | r |
| CFA | 0.460 |
| CFA + Edad | 0.507 |
| CFA + Edad + FSH | 0.544 |
| CFA + Edad + FSH + IMC | 0.562 |
| CFA= conteo de folículos antrales, FSH= hormona folículo estimulante, IMC= Índice de masa corporal. | |