

¿La hormona foliculoestimulante basal en un ciclo previo de estimulación influye en la cantidad de ovocitos recuperados y ovocitos metafase II en pacientes que realizan técnicas de reproducción asistida?

The basal follicle stimulating hormone in a previous cycle of stimulation influences the amount of retrieved oocytes and Metaphase II oocytes in patients undergoing Assisted Reproduction Techniques?

M. Florencia Ugozzoli Llugdar*, Constanza Franco; Cristian Álvarez Sedo; Gabriel Fiszbajn; Susana Kopelman.

*Centro de Estudio Genética y Reproducción (CEGYR), Buenos Aires

E-mail: fugozzoli@cegyr.com

Resumen

Objetivo: determinar si los valores de la hormona foliculoestimulante (FSH) basal en ciclo previo de estimulación influyen en la cantidad de ovocitos recuperados totales y ovocitos metafase II (MII) en pacientes que realizan tratamiento de reproducción asistida (TRA) de alta complejidad en nuestra Institución.

Materiales y métodos: estudio retrospectivo y comparativo. Se incluyeron 135 ciclos de pacientes <38 años, que realizaron TRA en CEGYR (enero-diciembre de 2012). Las pacientes recibieron 14 a 21 días de anti-conceptivos orales combinados en ciclo previo, seguidos de hiperestimulación ovárica controlada (FSHr y antagonista GnRH en forma flexible). Solo se consideró el primer ciclo realizado por la paciente.

Se excluyeron aquellas pacientes en las que no se recuperaron ovocitos MII.

Se conformaron tres grupos, homogéneos para edad, dosis, medicación y conteo de folículos antrales: Grupo I: FSH menor o igual a 5 mUI/ml (33 pacientes). Grupo II: FSH entre 5,1-10 mUI/ml (91 pacientes). Grupo III: FSH mayor o igual a 10,1 mUI/ml (11 pacientes).

Se realizó el análisis estadístico de ANOVA.

Resultados: el Grupo I obtuvo un promedio de 11,4 ovocitos recuperados (DS $\pm$ 5,9) y 8,3 ovocitos MII (DS $\pm$ 4); el Grupo II, 11,6 (DS $\pm$ 7,2) y 8,4 (DS $\pm$ 4,5); y el Grupo III, 8,8 (DS $\pm$ 5,4) y 6,3 (DS $\pm$ 4) respectivamente, sin haber diferencias significativas entre los grupos ($p < 0,05$).

Conclusión: los niveles de FSH basal no afectan de manera significativa la tasa de ovocitos recuperados ni la de ovocitos MII luego de realizar TRA en este grupo de estudio.

Palabras clave: hormona foliculoestimulante, ovocitos metafase II, ovocitos recuperados.

Abstract

Objective: To determine if the basal values of follicle stimulating hormone (FSH) in the previous cycle to the ovarian stimulation, influences the amount of total oocytes and metaphase II oocytes (MII), in patients undergoing as-

sisted reproductive techniques (TRA) at our institution.

Materials and methods: Retrospective comparative study. Cycles from 135 patients <38 years, who performed TRA in CEGYR (January to December 2012) where included. Patients received 14 to 21 days of OCs in the previous cycle to controlled ovarian hyperstimulation (rFSH and GnRH antagonist, flexible protocol). Only the first cycle performed by the patient was considered.

We excluded those patients who did not have MII oocytes retrieved.

Three groups were formed, comparable for age, medication doses and antral follicle count: Group I: FSH equal to or less than 5 mUI/ml (33 patients). Group II: FSH between 5.1-10 mUI/ml (91 patients). Group III: FSH 10.1 mUI/ml or greater (11 patients). Statistical analysis was performed by ANOVA.

Results: Group I had an average of 11.4 oocytes retrieved (SD $\pm$ 5.9) and 8.3 MII oocytes (SD $\pm$ 4); Group II, 11.6 (SD $\pm$ 7.2) and 8.4 (SD $\pm$ 4.5) and Group III, 8.8 (SD $\pm$ 5.4) and 6.3 (SD $\pm$ 4) respectively, without significant differences between groups ($p < 0,05$).

Conclusion: Basal FSH levels did not significantly affect the rate of total number of oocytes or MII oocytes retrieved after performing ART in this study group.

Key words: follicle stimulating hormone, metaphase II oocytes, oocytes retrieved.

Introducción

Una prioridad en los TRA es poder brindar a las parejas una información apropiada acerca de sus posibilidades de embarazo (1).

Los resultados del tratamiento con técnicas de alta complejidad son directamente dependientes de la respuesta ovárica a la estimulación hormonal. La baja respuesta ovárica se asocia con mayor tasa de cancelación, menor cantidad de ovocitos recuperados y menor tasa de embarazo (1-2). La capacidad ovárica de responder al estímulo hormonal con un desarrollo folicular adecuado en los TRA está directamente relacionada con la reserva ovárica (cantidad y calidad de los ovocitos presentes en el



ovario). La correcta identificación de pacientes con pobre respuesta ovárica potencial es necesaria para poder brindar el asesoramiento indicado y decidir el manejo terapéutico (2).

Existen factores predictivos de la reserva ovárica, como son la edad de la paciente, el nivel basal de FSH, estradiol y el conteo de folículos antrales (CFA) (1-5).

Se han propuesto también el nivel de estradiol (4, 6, 7) y el volumen ovárico (1, 5, 6, 8) como parámetros predictores de la reserva ovárica, pero ninguno de ellos ha mostrado ser un buen indicador clínico.

El envejecimiento reproductivo está asociado con una reducción de la fuente de folículos primordiales y la pérdida de la calidad ovocitaria (9).

Se acepta que una disminución en la fuente de folículos ováricos se refleja por una caída en la producción de inhibina por las células de la granulosa, lo cual aumentaría los niveles de FSH, acelerando el crecimiento folicular en los folículos disminuidos en cantidad, pero aún con capacidad de respuesta, produciendo así un aumento en la secreción de estradiol. De esta manera, los niveles elevados de FSH y estradiol basales en la fase folicular temprana se correlacionan negativamente con el número de folículos reclutados y el número de ovocitos aspirados (8, 10, 11).

La fecundidad de la mujer disminuye con la edad mucho antes de ocurrir la menopausia.

La concentración de folículos primordiales en la corteza ovárica sufre una reducción exponencial por atresia a lo largo de los años, que empieza antes del nacimiento.

Un embrión de 8 semanas tiene un *pool* de 6×10^5 ovocitos, que a los 5 meses aumenta a 7×10^6 . Al nacer el *pool* se reduce a $1 \text{ ó } 2 \times 10^6$ ovocitos. En la pubertad, esta reserva se encuentra disminuida al 25%.

Alrededor de los 37 años, la pérdida de folículos se acelera, con la consiguiente pérdida de la capacidad reproductiva, aunque los ciclos menstruales pueden ser aún regulares.

Al llegar a la menopausia solo quedan presentes, y por muchos años, alrededor de 1000 folículos (4-6). La edad materna, por lo tanto, se asocia con una progresiva disminución de la cantidad de folículos capaces de responder a la estimulación ovárica y una menor calidad ovocitaria (5, 8).

El nivel de FSH al día 3 del ciclo es una estimación indirecta de la reserva ovárica y es la respuesta, por *feedback* a nivel de la pituitaria, de la cantidad de inhibina B y estradiol que producen una cohorte de folículos.

El envejecimiento del ovario conlleva una reducción en el número de folículos primordiales.

Si se pudiera medir el total de folículos remanentes, esta sería una medida adecuada para evaluar el potencial de fertilidad de una mujer. Una representación del *pool* de ovocitos remanentes es la determinación del

CFA, visible por ultrasonido al inicio de la fase folicular (4, 6, 8). Estos son la pequeña fracción ($<0,5\%$) del *pool* total de folículos que se desarrolla y aumenta de tamaño durante cada ciclo menstrual (5). Por lo tanto, una disminución en el CFA asociada a la edad es un reflejo de la reducción del *pool* de folículos primordiales (1, 4) que se manifiesta antes que los cambios en los niveles hormonales (6). El número de folículos sería un indicador de reserva ovárica, diferente a la edad cronológica, y su uso clínico parece ser prometedor (4, 5, 7).

Objetivo

El objetivo del presente trabajo es determinar si los valores de FSH basal en ciclo previo de estimulación influyen en la cantidad de ovocitos recuperados totales y ovocitos metafase II en pacientes que realizan tratamiento de reproducción asistida de alta complejidad en nuestra Institución.

Materiales y métodos

Estudio retrospectivo y comparativo. Se incluyeron 135 ciclos de pacientes menores de 38 años de edad, que realizaron TRA-ICSI (inyección intracitoplasmática de espermatozoides) en CEGYR desde enero a diciembre del 2012. Las pacientes recibieron de 14 a 21 días de anticonceptivos orales combinados en el ciclo previo seguido de hiperestimulación ovárica controlada con FSHr 225-300 UI y antagonista de GnRH en forma flexible. Solo se consideró el primer ciclo de ICSI realizado por la paciente en el período de tiempo estudiado.

Se excluyeron aquellas pacientes en las que no se recuperaron ovocitos MII.

Se conformaron tres grupos, homogéneos para edad, dosis, medicación y conteo de folículos antrales: Grupo I: FSH menor o igual a 5 mUI/ml (33 pacientes). Grupo II: FSH entre 5,1-10 mUI/ml (91 pacientes). Grupo III: FSH mayor o igual a 10,1 mUI/ml y menor o igual a 15 UI/ml (11 pacientes).

La ecografía con CFA se realizó en CEGYR el ciclo previo a la hiperestimulación ovárica en fase folicular temprana (mismo operador y mismo equipo).

Se realizó la aspiración folicular ovárica bajo anestesia general y mediante punción transvaginal bajo guía ecográfica se punzaron los folículos y se obtuvieron los líquidos foliculares, que fueron analizados por los biólogos en el laboratorio. Se consideraron ovocitos MII aquellos en los que se observó la presencia del primer corpúsculo polar.

Se realizó el análisis estadístico de ANOVA.

Resultados

En los tres grupos, la edad, dosis, medicación y conteo de folículos antrales fueron comparables. Todas

las pacientes tenían menos de 38 años de edad, con un promedio de 36 años en el Grupo I ($DS \pm 2$); 34 años en el Grupo II ($DS \pm 3$); y 37 años en el Grupo III ($DS \pm 1$). La dosis de medicación recibida diariamente para realizar la hiperestimulación ovárica fue entre 225-300 UI de FSHr y en todos los ciclos se utilizó conjuntamente antagonista de GnRH en forma flexible (cetorelix 0,25 mg). La ecografía con CFA se realizó el ciclo previo de la estimulación en CEGYR, en fase folicular temprana. En todas las pacientes se observó la presencia de entre 10 y 15 folículos antrales.

El Grupo I obtuvo un promedio de 11,4 ovocitos recuperados ($DS \pm 5,9$) y 8,3 ovocitos MII ($DS \pm 4$); el Grupo II, 11,6 ($DS \pm 7,2$) y 8,4 ($DS \pm 4,5$); y en el Grupo III, 8,8 ($DS \pm 5,4$) y 6,3 ($DS \pm 4$) respectivamente, sin haber diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p < 0,05$) (TABLA I).

Discusión

En un metaanálisis en el que se evaluó el papel de la FSH basal en la predicción de una respuesta ovárica pobre y el fracaso en lograr el embarazo después de un TRA, se demostró una posible aplicación clínica de la FSH basal referida solo a una minoría de pacientes con niveles de FSH extremadamente altos (12). Sin embargo, a la fecha, la FSH basal todavía es ampliamente usada en muchos centros de fertilidad.

Scheffer y cols. (7) estudió mujeres de diferentes edades para evaluar el nivel basal de FSH y estradiol, y el CFA. Estos fueron la única variable que mostró diferencias significativas, incluso a edades entre 35 y 40 años. Los niveles de FSH y estradiol basales solo mostraron variaciones significativas a edades mayores (41-46 años).

El nivel de corte de FSH basal considerado predictor de embarazo o de ovocitos recuperados es muy variable en la literatura. Un nivel de FSH al día 3

del ciclo mayor de 10 UI/l se ha relacionado con una mala respuesta y es considerado un factor predictor de resultado para el parámetro ovocitos maduros. Otro trabajo ha establecido el nivel de 11 UI/l como indicador de mala respuesta para este mismo parámetro. En el trabajo de Papaleo y cols. (2) se establece el nivel menor a 10-12 UI/l como valor predictivo de embarazo. Bukman y Heineman (5) establecen valores máximos de entre 10,8 y 17 UI/l como valores predictivos de embarazo y de ovocitos recuperados. En el trabajo de Broekmans y cols. (8) se mencionan valores máximos de entre 17 y 25 UI/l para predecir embarazo. Bancsi y cols. (12) mencionan rangos aún más amplios de valores de FSH predictores de pobre respuesta ovárica (8 a 25 UI/l) o de embarazo (6 a 25 UI/l).

Se han propuesto otras pruebas endocrinas de reserva ovárica como predictoras de respuesta ovárica, en la década pasada (5). En el campo de la ultrasonografía, también se ha informado sobre pruebas para evaluar la reserva ovárica.

Después de las comunicaciones iniciales de Scheffer y cols. (13) de que el ultrasonido transvaginal podría detectar una disminución en el conteo de los folículos relacionada con la edad, Chang y cols. (14) introdujeron el conteo de folículos antrales como un método no invasivo y fácil de realizar, que provee información esencial sobre la respuesta ovárica antes de iniciar la estimulación a gonadotrofinas en los TRA. Un número pequeño de folículos antrales está asociado con una respuesta ovárica disminuida durante la hiperestimulación ovárica controlada para los TRA, lo que respalda el concepto de que un número reducido de folículos primordiales brinda una cohorte pequeña de folículos antrales (15, 16).

Conclusión

Son cada vez más las pacientes menores de 38 años que consultan en los centros de reproducción asistida para realizar un tratamiento de alta complejidad. Poder estimar la reserva ovárica es útil no sólo para asesorar sobre las posibilidades de éxito en un TRA, sino también para poder aconsejar a una pareja que desea posponer los embarazos.

Los indicadores de reserva ovárica no deben utilizarse para excluir pacientes del tratamiento, sino para, evaluados en conjunto, poder ofrecer asesoramiento a la pareja acerca de las probabilidades de embarazo y poder diseñar el plan de tratamiento.

En este trabajo, los niveles de FSH basal previos al ICSI no afectan de manera significativa las tasas de ovocitos recuperados ni la de ovocitos MII luego de realizar TRA en estos grupos de estudio.

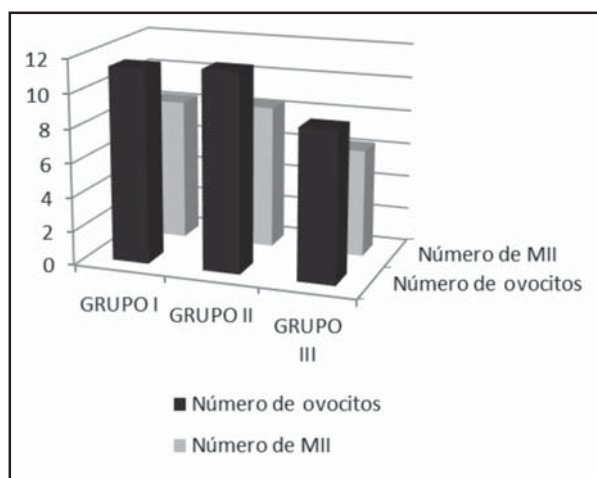


TABLA I. Promedio de ovocitos recuperados y ovocitos metafase II en los diferentes grupos de estudio.

Referencias

1. Kwee J, Elting M, Schats R, Bezemer PD, Lambalk CB, Schoemaker J. Comparison of endocrine tests with respect to their predictive value on the outcome of ovarian hyperstimulation in IVF treatment: results of a prospective randomized study. *Hum Reprod.* 2003;18:1422-7.
2. Papaleo E, De Santis L, Fusi F, et al. Natural cycle as first approach in aged patients with elevated follicle-stimulating hormone undergoing intracytoplasmic sperm injection: A pilot study. *Gynecol Endocrinol.* 2006;22:351-354.
3. Fábregues F, Balasch J, Creus M, Carmona F, Puerto B, Quintó L, Casamitjana R, Vanrell JA. Ovarian reserve test with human menopausal gonadotropin as a predictor of in vitro fertilization outcome. *J Assist Reprod Genet.* 2000;17:13-9.
4. Hansen KR, Morris JL, Thyer AC, Soules MR. Reproductive aging and variability in the ovarian antral follicle count: application in the clinical setting. *Fertil Steril.* 2003;80:577-83.
5. Bukman A, Heineman MJ. Ovarian reserve testing and the use of prognostic models in patients with subfertility. *Hum Reprod Update.* 2001;7:581-90.
6. Kline J, Kinney A, Kelly A, et al. Predictors of antral follicle count during the reproductive years. *Hum Reprod.* 2005;20:2179-2189.
7. Scheffer GF, Broekmans FJM, Looman CWN, et al. The number of antral follicles in normal women with proven fertility is the best reflection of reproductive age. *Hum Reprod.* 2003;18:700-706.
8. Broekmans FJ, Scheffer GJ, Bancsi LFJMM, et al. Ovarian reserve tests in infertility practice and normal fertile women. *Maturitas.* 1998;30:205-214.
9. Te Velde ER, Pearson PL. The variability of female reproductive ageing. *Human Reproduction Update.* 2002;8(3):141-54.
10. Lorusso F, Vicino M, Lamanna G, Trerotoli P, Serio G, Depalo R. Performance of different ovarian reserve markers for predicting the numbers of oocytes retrieved and mature oocytes. *Maturitas.* 2007;56:429-35.
11. Dumesic DA, Damaro MA, Session DR, Famuyide A, Lesnick TG, Thornhill AR, McNeilly AS. Ovarian morphology and serum hormone markers as predictors of ovarian follicle recruitment by gonadotropins for in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2538-43.
12. Bancsi LF, Broekmans FJ, Mol BW, Habbema JD, te Velde ER. Performance of basal folliclestimulating hormone in the prediction of poor ovarian response and failure to become pregnant after in vitro fertilization: a metaanalysis. *Fertil Steril.* 2003;79:1091-100.
13. Scheffer GJ, Broekmans FJ, Dorland M, Habbema JD, Looman CW, te Velde ER. Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility. *Fertil Steril.* 1999;72:845-51.
14. Chang MY, Chiang CH, Hsieh TT, Soong YK, Hsu KH. Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril.* 1998;69:505-10.
15. Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, te Velde ER, Broekmans FJ. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a metaanalysis and comparison with basal folliclestimulating hormone level. *Fertil Steril.* 2005;83:291-301.
16. Hendriks DJ, Mol BW, te Velde ER, Broekmans FJ. Ultrasonography as a tool for the prediction of outcome in IVF patients: a comparative meta-analysis of ovarian volume and antral follicle count. *Fertil Steril.* 2007;87:764-75.

Trabajo Original

¿Qué variables de la transferencia embrionaria disminuyen las tasas de embarazo en receptoras de ovodonación?

Variables that reduce embryo transfer pregnancy rates in oocyte donation receptors

M. Florencia Ugozzoli Llugdar, Andrea Quinteiro Retamar*, Cristian Álvarez Sedo, Sergio Papier, Susana Kopelman

*Centro de Estudios en Genética y Reproducción (CEGYR), Buenos Aires - E-mail: fugozzoli@cegyr.com

Resumen

Objetivo: determinar qué variables de la transferencia embrionaria (TE) disminuyen las tasas de embarazo en receptoras de ovodonación.

Materiales y métodos: estudio prospectivo de análisis multivariado.

Se incluyeron 200 receptoras del programa de ovodonación del CEGYR (julio 2011-diciembre 2012)

que realizaron TE de 2 embriones de buena morfología el día 3. Se evaluaron las variables: posición uterina, uso de pinza erina, uso de cánula metálica, sitio de transferencia, sangre dentro del catéter y regreso del catéter al laboratorio con embriones retenidos.

Resultados: el análisis multivariado dio como resultado lo siguiente: en el 88% de los casos, la posición uterina fue anteverso-flexión (AVF) (OR: 1,2; IC95%: