Valor predictivo del número de folículos antrales en la respuesta ovárica en hiperestimulación ovárica controlada

Anabella Lima, Luis Bégué, Héctor Miechi, Pedro Figueroa Casas†, María Eugenia Mackey, Carla López, Gustavo Botti, Carlos Morente

Presentado en reunión científica de SAMeR
PROAR – Programa de Asistencia Reproductiva de Rosario. Rosario, Santa Fe, Argentina
Reproducción 2008;23:35

Resumen

El objetivo del presente trabajo fue evaluar la capacidad predictiva del número de folículos antrales (FA) en la respuesta ovárica y su comparación con edad, FSH y E2 basales en hiperestimulación ovárica controlada. Se estudiaron en forma retrospectiva 143 ciclos de tratamientos de fertilización asistida de alta complejidad en PROAR entre agosto de 2005 y agosto de 2006. Se determinaron FSH y E2 basales y recuento total de los FA (4 a 10 mm de diámetro) por ecografía transvaginal al tercer día del ciclo. Se determinó el número de ovocitos recuperados y de ovocitos maduros. Se analizaron: coeficiente de Regresión (CR) y Coeficiente de Correlación (CC) entre los parámetros evaluados. El número de FA mostró una relación lineal significativa con el total de ovocitos recuperados y con el número de ovocitos maduros. El número de FA y el número de ovocitos recuperados tuvieron un CC=0.6 mostrando una mayor asociación que con la edad (CC=-0.4), FSH (CC=0.3) y E2 (CC=0.06). En conclusión, la determinación del número de FA fue útil en la predicción de la respuesta ovárica por ser un método no invasivo, sencillo y con un alto poder predictivo, mayor que la edad, FSH y E2 para este grupo de pacientes.

Correspondencia: *Anabella Lima*
Italia 1440, 1er Piso. Rosario, Santa Fe, Argentina.
Tel: 0341-4209162 – Tel-Fax: 0341-4244385
E-mail: proar@proar.com.ar

Palabras Claves: *folículos antrales, valor predictivo.*

Predictive value of the number of antral follicles in ovarian response to controlled hyperstimulation

Summary

The objective of this work was to evaluate the predictive value of the number of antral follicules (AF) in the ovarian response and to compare it with age, baseline FSH and E2 levels under controlled ovarian hyperstimulation. We studied retrospectively 143 cycles under assisted reproduction treatment from august 2005 to august 2006. On cycle day three, baseline FSH and E2 levels were determined and the AF (4-10 mm diameter) were counted by transvaginal ultrasound. The number of oocytes retrieved and the number of mature oocytes were taken as indicators of ovarian response. We analyzed: Regression Coefficient (RC) and Correlation Coefficient (CC) between the parameters evaluated. The number of AF showed a significant linear relation with the total of oocytes retrieved and with the number of mature oocytes. The AF and the oocytes retrieved presented a CC=0.6 showing a greater association than with age (CC=-0.4), FSH (CC=0.3) and E2 (CC=0.06). In conclusion, the assessment of the number of AF at the beginning of the treatment was useful to predict the ovarian

response. This noninvasive and simple tool provided in this group of patients a predictive power higher than other factors as age, FSH and E2 levels.

Key words: *antral follicles, predictive value.*

Introducción

Una prioridad en los programas de fertilización asistida de alta complejidad (FAAC) es poder brindar a las parejas una información apropiada acerca de sus posibilidades de embarazo.[1-5]

Los resultados del tratamiento con técnicas de FAAC 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.[1-6] La capacidad ovárica de responder al estímulo hormonal con un desarrollo folicular adecuado en los tratamientos de FAAC está directamente relacionada con la reserva ovárica (cantidad y calidad de los ovocitos presentes en el ovario).[4] La correcta identificación de pacientes con pobre respuesta ovárica potencial es necesaria para poder brindar el asesoramiento indicado y decidir el manejo terapéutico.[6-11]

Existen factores predictivos de la reserva ovárica como son la edad materna, el nivel basal de FSH y el recuento de folículos antrales (FA).[1-4-8-10]

Se han propuesto también el nivel de estradiol[1-4-9-10-12-13] y el volumen ovárico[1-5-9-12-14] como parámetros predictores de la reserva ovárica, pero ninguno de ellos ha mostrado ser un buen indicador clínico.

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 x 10^5 ovocitos, que a los 5 meses aumenta a 7 x 10^6. Al nacer el *pool* se reduce a 1 ó 2 x 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 consecuente pérdida de la capacidad reproductiva, aunque los ciclos menstruales pueden ser aún regulares. Al llegar a la menopausia sólo quedan presentes, y por muchos años, alrededor de 1.000 folículos.[8-9-12] 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 a una menor calidad ovocitaria.[9-11-14] La edad materna, como estimación epidemiológica, es un importante factor pronóstico de fertilidad en la población infértil general. Sin embargo, por sí sola la edad es un parámetro impreciso para estimar la reserva ovárica, evaluar la respuesta ovárica y predecir resultados en FAAC en casos individuales.[1-3-9] La reserva ovárica, si bien disminuye con la edad, es un parámetro biológico y no cronológico.[4]

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. Con el avance de la edad la concentración de FSH en la fase folicular temprana aumenta en respuesta a una disminución de la inhibina.[14] Los niveles elevados de FSH al día 3 se relacionan con una menor tasa de embarazo, pero un nivel basal normal de FSH no indica necesariamente una reserva ovárica adecuada.[11]

El envejecimiento del ovario conlleva una reducción en el número de folículos primordiales. Si se pudiera medir el total de folículos remanentes, ésta sería una medida adecuada para evaluar el potencial de fertilidad de una mujer. Una representación del *pool* de ovocitos remanentes es la determinación de los FA, visibles por ultrasonido al inicio de la fase folicular.[10;12-14] Los FA son la

pequeña fracción (<0,5 %) del *pool* total de folículos que se desarrolla y aumenta de tamaño durante cada ciclo menstrual.[9] Por lo tanto, una disminución de la cantidad de FA asociada a la edad es un reflejo de la reducción del *pool* de folículos primordiales [2-10] que se manifiesta antes que los cambios en los niveles hormonales.[12] El número de FA sería un indicador de reserva ovárica, diferente a la edad cronológica, y su uso clínico parece ser prometedor.[1-9-10-13]

El objetivo del presente trabajo fue evaluar la capacidad predictiva del número de FA en la respuesta ovárica y su comparación con la edad de la mujer, FSH y estradiol basales en hiperestimulación ovárica controlada.

Material y métodos

Se estudiaron en forma retrospectiva 143 ciclos de pacientes tratadas por FAAC en PROAR (Programa de Asistencia Reproductiva de Rosario) durante el período comprendido entre el 15/08/05 y el 07/08/06.

La edad de las pacientes fue 34 años promedio (SD 4.5). El 84% de las pacientes presentaba esterilidad primaria. El factor de esterilidad fue masculino (48%), femenino (27%), combinado (19%) y ESCA (6%). El tiempo de esterilidad fue de 3 años (mediana; rango intercaurtil: 2-5). (Tabla 1)

Tabla 1. *Características de las pacientes.*

Número de ciclos	143
Edad (años) – promedio ± DS	34 ± 4,5
Esterilidad primaria (%)	84
Tiempo de esterilidad (años) – Mna (rango intercuartil)	3 (2-5)
Factor de esterilidad (%)	
Masculino	48
Femenino	27
Combinado	19
ESCA	6

El día 3 del ciclo se realizó en todas las pacientes la determinación de estradiol y FSH basales y el recuento de los FA (aquellos visibles ecográficamente entre 4 y 10 mm de diámetro) en cada ovario por vía ecográfica transvaginal, realizado indistintamente por dos profesionales. Se utilizó un equipo ATL_HDI 1500 y un transductor endocavitario de 9 MHz.

Los estímulos utilizados fueron: gonadotrofinas más antagonistas (78.4%); gonadotrofinas más citrato de clomifeno más antagonistas (7.7%); gonadotrofinas más citrato de clomifeno (2.6%); gonadotrofinas solas (10.8%); análogos más gonadotrofinas (0.5%).

En todos los casos se registró el número de ovocitos recuperados, maduros e inmaduros.

Para el análisis estadístico se analizaron: Coeficiente de Regresión (CR) y Coeficiente de Correlación (CC), entre los parámetros evaluados.

Resultados

El número de FA mostró una relación lineal significativa con el total de ovocitos recuperados (CR=0.7 IC 95% 0.5-0.9), (Gráfico 1), y con el número de ovocitos maduros (CR=0.5 IC 95% 0.3-0.7) (Gráfico 2)

Grafico 1. *Ovocitos recuperados (total).*

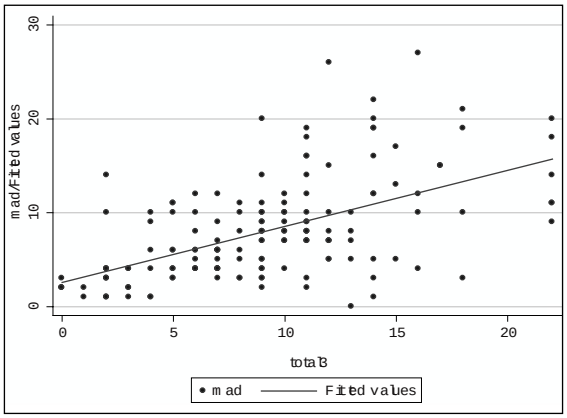
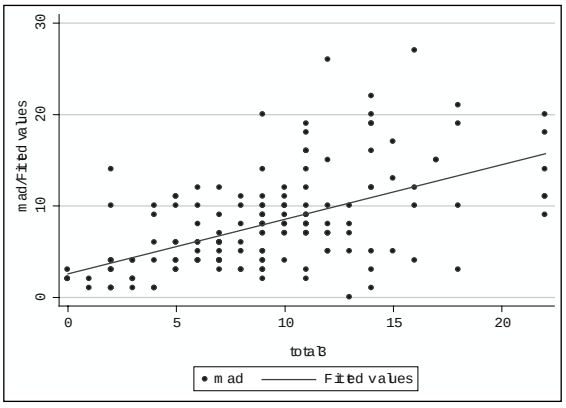


Grafico 2. *Ovocitos maduros.*



El número de FA y el número de ovocitos recuperados tuvieron un CC=0.6 mostrando una mayor asociación que con la edad (CC=-0.4), con la FSH (CC=0.3) y con el E2 (CC=0.06) (Tabla 2).

Se determinó el número de FA relacionados con una respuesta ovárica suficiente, entendida ésta como la obtención de 4 o más ovocitos maduros. (Tabla 3)

Tabla 2. *Coeficiente de correlación de ovocitos recuperados con:*

	CC
Folículos antrales	0.6
Edad	0.4
FSH	0.3
E2	0.06

Tabla 3. *Número de ovocitos maduros en relación con la cantidad de FA.*

	Pacientes (%)	
Número de FA	≥ 4 ovocitos maduros	< 4 ovocitos maduros
> 6	82,8	17,2
< 6	48,6	51,4

Las pacientes que presentaron 6 o más FA tuvieron un 85% más de probabilidad de tener una respuesta ovárica suficiente en relación a las pacientes que presentaron menos de 6 FA.

Discusión

La definición de folículos antrales es muy variable en la literatura: 2-12 mm;[9] 2-5 mm;[14] 2-10 mm;[10-13] 1,2-24,1 mm;[12] 2-8 mm.[11] En nuestro trabajo hemos definido los folículos antrales como todos aquellos visibles por ecografía transvaginal entre 4 y 10 mm de diámetro.

En el presente trabajo la determinación del número de FA mostró un valor predictivo de respuesta ovárica mayor que la edad, FSH y E2.

El trabajo de Nahum y col,[1] a diferencia del nuestro, utilizó dosajes de FSH y estradiol basales (día 3 del ciclo) tomados 2 a 3 meses antes del tratamiento en un ciclo espontáneo, dado que para el tratamiento de FAAC se utilizaron agonistas del GnRh desde el ciclo previo. Este estudio encontró que los FA (definidos como aquellos entre 2 y 6 mm de diámetro presentes al día 3 del ciclo) son un mejor predictor de resultado en procedimientos de FIV que la edad y el nivel de FSH (se utilizaron niveles de corte de 35 años y 10 UI/l respectivamente). Las pacientes que presentaban más de 6 FA mostraron una mayor tasa de embarazo respecto a las que presentaban 6 o menos FA, mostrando ser éstos el mejor factor predictivo de embarazo. Las pacientes con más de 6 FA mostraron, además de la mayor tasa de embarazo, menor edad, menor valor de FSH, mayor valor de estradiol y mayor número de ovocitos recuperados.

Chang y col,[11] evaluó la relación entre los FA (2-8 mm) y la edad de la paciente con el número de folículos dominantes y la tasa de embarazo en 107 pacientes tratadas con citrato de clomifeno y HMG que posteriormente realizaron inseminación intrauteri-

na. En este estudio se encontró que los FA disminuyeron en forma lineal con la edad. El número de folículos dominantes fue mayor en las pacientes con mayor número de FA. El grupo de pacientes que lograron un embarazo presentó mayor número de FA y de folículos dominantes que las que no se embarazaron. No se observaron embarazos en pacientes con menos de 5 FA. La tasa de embarazo fue mayor en el grupo con más de 15 FA que en el grupo que presentaba entre 5 y 15 FA.

Al igual que Nahum y col,[1] en el presente trabajo se encontró que la presencia de 6 o más FA mostró una mayor probabilidad de tener una respuesta ovárica suficiente, considerada ésta como la obtención de 4 o más ovocitos maduros.

En el trabajo de Bukman y Heineman[9] el recuento de FA (definidos como aquellos entre 2 y 12 mm) en la fase folicular temprana mostró ser un buen predictor del número de ovocitos recuperados y de la tasa de cancelación.

Scheffer y col,[13] estudió mujeres de diferentes edades, evaluando el nivel basal de FSH y estradiol, y el número de FA. Éstos fueron la única variable que mostró diferencias significativas, incluso a edades entre 35 y 40 años. El nivel de FSH y estradiol basales sólo mostró 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[1] para el parámetro ovocitos maduros. Otro trabajo ha establecido el nivel de 11 UI/l como indicador de mala respuesta para este mismo parámetro.[3] En el trabajo de Papaleo y col,[6] se establece el nivel menor a 10-12 UI/l como valor predictivo de embarazo. Bukman y Heineman[9] 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 col,[14] se mencionan valores máximos de entre 17 y 25 UI/l para predecir embarazo. Bancsi y col,[7] menciona 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).

La variabilidad interobservador en el recuento de FA es mínima cuando son dos los observadores, como ocurrió en nuestro estudio, especialmente cuando el recuento es bajo (menos de 10 FA).[10] Si bien el número de FA puede ser contado con una confiabilidad moderada a alta en condiciones de investigación, en la práctica clínica esta medición puede no ser tan precisa y no debería tomarse como único indicador de reserva.

Conclusión

Son numerosas las pacientes de edad avanzada con FSH elevada y bajo número de FA que consultan en los centros de FAAC, y su manejo terapéutico es un desafío.[6]

Poder estimar la reserva ovárica es útil no sólo para asesorar sobre las posibilidades de éxito en un tratamiento de FAAC sino también para poder aconsejar a una pareja que desea posponer los embarazos.[12]

Los indicadores de reserva ovárica no deben ser utilizados para excluir pacientes del tratamiento, sino para, evaluados en conjunto, poder ofrecer asesoramiento a la pareja acerca de las chances de embarazo y poder diseñar el plan de tratamiento.[9]

La determinación del número de FA al inicio del tratamiento es un método no invasivo, sencillo y con un alto poder predictivo, mayor a los ya conocidos factores como edad, FSH y estradiol. En consecuencia, se agrega para determinar con mayor confianza la posibilidad de embarazo o cancelación de un tratamiento de FAAC.

Referencias

1. Nahum R, Shifren J, Chang Y, y col. Antral Follicle Assessment as a Tool for Predicting Outcome in IVF - Is it a Better Predictor than Age and FSH? J Assist Reprod Genet 200;118:151-155.
2. Kwee J, Elting M, Schats R, y col. 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;18:1422-1427.
3. Fanchin R, Ziegler D, Olivennes F, y col. Exogenous follicle stimulating hormone ovarian reserve test (EFFORT): a simple and reliable screening test for detecting "poor responders" in in-vitro fertilization. Hum Reprod 1994;9:1607-1611.
4. Fábregues F, Balasch J, Creus M, y col. Ovarian Reserve Test with Human Menopausal Gonadotropin as a Predictor of In Vitro Fertilization Outcome. J Assist Reprod Genet 2000;17:13-19.
5. Hung Yu Ng E, Shang Tang O, Cheng Ho P. The significance of the number of antral follicles prior to stimulation in predicting ovarian responses in an IVF programme. Hum Reprod 2000;15:1937-1942.
6. Papaleo E, De Santis L, Fusi F, y col. 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.
7. Bancsi LF, Broekmans FJM, Mol BWJ, y col. Performance of basal follicle-stimulating hormone in the prediction of poor ovarian response and failure to become pregnant after in vitro fertilization: a meta-analysis. Fertil Steril 2003;79:1091-1100.
8. Chang M-Y, Chiang C-H, Hsieh T-T, y col. Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies. Fertil Steril 1998;69:505-510.
9. Bukman A, Heineman MJ. Ovarian reserve testing and the use of prognostic models in patients with subfertility. Hum Reprod Update 2001;7:581-590.
10. Hansen KR, Morris JL, Thyer AC, y col. Reproductive aging and variability in the ovarian antran follicle count: application in the clinical setting. Fertil Steril 2003;80:577-583.
11. Chang M-Y, Chiang C-H, Chiu TH, y col. The Antral Follicle Count Predicts the Outcome of Pregnancy in a Controlled Ovarian Huyperstimulation/Intrauterine Insemination Program. J Assist Reprod Genet 1998; 15:12-17.
12. Kline J, Kinney A, Kelly A, y col. Predictors of antral follicle count during the reproductive years. Hum Reprod 2005;20:2179-2189.
13. Scheffer GF, Broekmans FJM, Looman CWN, y col. The number of antral follicles in normal women with proven fertility is the best reflection of reproductive age. Hum Reprod 2003;18:700-706.
14. Broekmans FJ, Scheffer GJ, Bancsi LFJMM, y col. Ovarian reserve tests in infertility practice and normal fertile women. Maturitas 1998;30:205-214.