

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

UNIDAD DE POSGRADO

**“VALORACIÓN DE LA RESERVA OVÁRICA POR LA
MEDICIÓN DEL NÚMERO DE FOLÍCULOS
ANTRALES Y VOLUMEN OVÁRICOS EN LA FASE
FOLICULAR PRECOZ Y SU CORRELACIÓN CON LOS
VALORES DE FSH”**

TESIS

Para optar el Grado Académico de Magister en Fisiología

AUTOR

Luis Alberto Carpio Guzman

Lima – Perú

2014

INDICE GENERAL

	Pág.
CARÁTULA.....	i
ÍNDICE GENERAL.....	ii
LISTA DE TABLAS Y FIGURAS	iii
RESUMEN.....	v
ABSTRACT	vi
CAPITULO 1: INTRODUCCION.....	1
1.1 Situación Problemática	1
1.2 Formulación del problema.....	3
1.3 Hipótesis.....	3
1.4 Justificación del problema	3
1.5 Objetivos.....	4
1.5.1 Objetivo General.....	4
1.5.2 Objetivos Específicos	5
CAPITULO 2: MARCO TEORICO	6
CAPITULO 3. METODOLOGIA.....	14
CAPITULO 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	17
4.1 Presentación de resultados	17
4.2 Análisis, interpretación y discusión de resultados.....	25
CONCLUSIONES.....	29
RECOMENDACIONES.....	30
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32
ANEXOS.....	37

LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

LISTA DE TABLAS

Tabla N° 1: Características antropométricas de las mujeres comprendidas entre los 35 y 45 años que acuden a la Unidad de Infertilidad del Instituto Nacional Materno Perinatal, Enero del 2010 a Diciembre del 2011.

Tabla N° 2. Características Obstétricas de las mujeres comprendidas entre los 35 y 45 años que acuden a la Unidad de Infertilidad del Instituto Materno Perinatal en el periodo comprendido entre Enero del 2010 a Diciembre del 2011.

Tabla N° 3: Valor de FSH de las mujeres comprendidas entre 35 y 45 años que acuden a la Unidad de Infertilidad del Instituto Materno Perinatal en el periodo comprendido entre Enero del 2010 a Diciembre del 2011

Tabla N° 4: Recuento de Folículos Antrales por Ecografía Transvaginal de las mujeres comprendidas entre los 35 y 45 años que acuden a la Unidad de Infertilidad del Instituto Materno Perinatal en el periodo comprendido entre Enero del 2010 a Diciembre del 2011

Tabla N° 5: Volumen ovárico promedio por Ecografía Transvaginal de las mujeres comprendidas entre los 35 y 45 años que acuden a la Unidad de Infertilidad del Instituto Materno Perinatal en el periodo comprendido entre Enero del 2010 a Diciembre del 2011

Tabla N° 6: Recuento de folículos antrales y Valores de FSH de las mujeres comprendidas entre los 35 y 45 años que acuden a la Unidad de Infertilidad del Instituto Materno Perinatal en el periodo comprendido entre Enero del 2010 a Diciembre del 2011.

Tabla N° 7: Volumen Ovárico Promedio y Valores de FSH de las mujeres comprendidas entre los 35 y 45 años que acuden a la Unidad de Infertilidad del Instituto Materno Perinatal en el periodo comprendido entre Enero del 2010 a Diciembre del 2011.

Tabla N° 8: Estimación de los valores diagnósticos de la Reserva folicular ovárica por ecografía transvaginal y Valores de FSH de las mujeres comprendidas entre los 35 y 45 años que acuden a la Unidad de Infertilidad del Instituto Materno Perinatal.

Tabla N° 9: Comparación del Valor Diagnóstico del Recuento de Folículos Antrales y el Volumen Ovárico Promedio para la Evaluación de la Baja Reserva Ovárica considerando al Nivel de FSH como Gold Standard

LISTA DE FIGURAS

Figura N° 1: Diagnóstico de las mujeres comprendidas entre los 35 y 45 años que acuden a la Unidad de Infertilidad del Instituto Materno Perinatal en el periodo comprendido entre Enero del 2010 a Diciembre del 2011

RESUMEN

Introducción: El objetivo de este estudio es determinar el valor diagnóstico de la medición de la reserva folicular ovárica por ecografía transvaginal (número de folículos antrales y volumen ovárico promedio) con respecto a los valores de hormona folículo estimulante (FSH) en la fase folicular precoz en mujeres perimenopáusicas.

Materiales y Métodos: Es un estudio descriptivo y transversal en mujeres comprendidas entre los 35 y 45 años que acuden a la Unidad de Infertilidad del Instituto Nacional Materno Perinatal entre Enero del 2010 a Diciembre del 2011, que cumplan los criterios de inclusión.

Resultados: Se incluyeron 112 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. La edad promedio fue de 38.3 años. Se encontró que el Recuento de Folículos Antrales (AFC) tiene una Sensibilidad de 97.2%, una Especificidad de 81.5%, un VPP de 71.4% y un VPN 98.4%, para el diagnóstico de Baja Reserva Ovárica. El Volumen Ovárico Promedio tiene Sensibilidad de 45.5%, una Especificidad de 93.6%, un VPP de 75% y un VPN 80%, para el diagnóstico de Baja Reserva Ovárica.

Conclusión: El recuento de folículo antrales (AFC) es una mejor prueba diagnóstica de Baja Reserva Ovárica que el volumen ovárico promedio, cuando se compara con los niveles de FSH en fase folicular precoz.

Palabras clave: Recuento de Folículos Antrales (AFC), Volumen Ovárico Promedio, Reserva Ovárica

ABSTRACT

Introduction: The purpose of this study is to determine the diagnostic value of the measurement of the ovarian follicular reserve transvaginal ultrasound (number of antral follicles and ovarian volume average) with respect to the values of follicle stimulating hormone (FSH) in the early follicular phase in perimenopausal women.

Materials and Methods: This study is a descriptive and cross one, in women between 35 and 45 years attending at the Infertility Unit of the Maternal Perinatal Institute between January 2010 to December 2011, which meet the criteria inclusion.

Results: We included 112 patients who met the inclusion criteria. The average age was 38.3 years. We found that the antral follicle count (AFC) has a sensitivity of 97.2% and a specificity of 81.5%, a PPV of 71.4% and NPV 98.4%, for the diagnosis of Low Ovarian Reserve. The Ovarian Volume Average has sensitivity 45.5%, specificity of 93.6%, a PPV of 75% and NPV 80% for the diagnosis of Low Ovarian Reserve.

Conclusion: The antral follicle count (AFC) is a better diagnostic test Low Ovarian Reserve the average ovarian volume, when compared with the levels of FSH in early follicular phase.

Keywords: Antral Follicle Count (AFC), Volume Average Ovarian, Ovarian Reserve

CAPITULO 1: INTRODUCCION

1.1 Situación Problemática.

En las últimas décadas la mujer ha asumido roles muy importantes en lo que respecta a la actividad laboral y productiva de los países en desarrollo, asimismo en el campo político y gerencial han asumido hasta roles protagónicos. Todos estos logros han propiciado que las mujeres posterguen su capacidad reproductiva, pues durante gran parte de sus mejores años reproductivos, que desde el punto de vista fisiológico van desde los 18 hasta los 30 años, ocupan su tiempo en capacitación profesional y competencia laboral para lograr una ansiada estabilidad laboral y profesional entre los 30 y 40 años de edad. Es decir las mujeres actualmente están alcanzando cada vez mayor independencia económica y mayor poder adquisitivo en detrimento de sus mejores años reproductivos.

Esta realidad en los países desarrollados está llegando a ser un problema de salud pública, que se refleja en las bajas tasas de fecundidad cercanas a un dígito. Como consecuencia de esto, los tratamientos de reproducción asistida, sobre todo los de alta complejidad, se han incrementado notablemente, a pesar de sus altos costos, claro está, hay más mujeres infértiles pero con mayor poder adquisitivo.

Esto motiva que las mujeres se preocupen cada vez más en conocer su potencial reproductivo. La evaluación de la fertilidad femenina se sustenta en dos pruebas fundamentales, una de ellas es el estudio de la permeabilidad tubaría y de la cavidad endouterina lo cual se logra con el estudio radiográfico contrastado conocido como Histerosalpingografía. El otro estudio que evalúa la fertilidad femenina es la evaluación del número de ovocitos primarios o folículos antrales de ambos ovarios que refleja la capacidad fecundante, esto se denomina Reserva Ovárica y es dependiente de la edad de la paciente. La reserva ovárica evalúa el potencial reproductivo de una mujer y sirve como predictor de las tasas de embarazo y de nacidos vivos en los programas de reproducción asistida de baja y de alta complejidad.

Tradicionalmente la reserva ovárica se ha evaluado mediante la medición de los niveles en plasma de la hormona folículo estimulante (FSH), considerada el gold standard; sin embargo esta prueba tiene un costo elevado y necesita un laboratorio de mediana a alta complejidad que la hace poco reproducible en la mayoría de centros de salud a nivel nacional.

Otro marcador sérico de reserva ovárica que ha aparecido en los últimos años, la hormona Antimulleriana (AMH), que evalúa con mayor sensibilidad y especificidad el pool de folículos antrales, es una prueba mucho mas costosa y que no se realiza en ninguno de los establecimientos de salud del MINSA ni de la seguridad social.

Ante esta situación problemática el estudio ultrasonográfico de la reserva ovárica nos ofrece una alternativa de bajo costo y reproducible prácticamente en todos los centros de salud a nivel nacional, ya que requiere solo de un ecógrafo simple con un transductor Transvaginal, y un entrenamiento muy básico para la medición de los folículos antrales y volumen ovárico promedio.

Por lo tanto, la intención del presente trabajo es estudiar la sensibilidad, especificidad y valor predictivo de la evaluación ultrasonográfica de la

reserva ovárica al correlacionarla con los valores de FSH, considerado como el gold standard. De esta manera contaríamos con un test de evaluación de reserva ovárica eficaz, de bajo costo y reproducible en todos los centros de salud a nivel nacional.

1.2 Formulación del problema.

¿Cuál es el valor diagnóstico de la medición de la reserva folicular ovárica por ecografía transvaginal (número de folículos antrales y volumen ovárico promedio) con respecto a los valores de hormona folículo estimulante (FSH) en la fase folicular precoz, en mujeres perimenopáusicas de la Unidad de Infertilidad del Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima en el periodo de Enero del 2010 a Diciembre del 2011?

1.3 Hipótesis.

La medición de la reserva folicular ovárica por ecografía transvaginal (número de folículos antrales (AFC) y volumen ovárico promedio) medidos entre el segundo y el tercer día del ciclo menstrual en pacientes perimenopáusicas, es una buena prueba diagnóstica para evaluar la reserva ovárica.

1.4 Justificación del problema.

En el Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima aproximadamente el 50 % de mujeres que se atienden en la Unidad de Infertilidad son perimenopausicas (grupo etáreo comprendido entre los 35 – 50 años), en las cuales es importante determinar la reserva de folículos ováricos (reserva ovárica) con las cuales cuenta cada mujer que se va a someter a un tratamiento de reproducción asistida; ya que de esto depende el pronóstico de embarazo en dichas mujeres (tasas de embarazo y de nacidos vivos).

Por lo tanto contar con un método de diagnóstico para la valoración de dicha reserva ovárica, de bajo costo y fácil realización como es la ecografía transvaginal, sería de gran utilidad teniendo en cuenta además su sensibilidad y especificidad comparables a la medición de FSH, considerado el gold estándar, en la fase folicular precoz.

1.5 Objetivos

1.5.1 Objetivo General

- Determinar el valor diagnóstico de la medición de la reserva folicular ovárica por ecografía transvaginal (número de folículos antrales y volumen ovárico promedio) con respecto a los valores de hormona folículo estimulante (FSH) en la fase folicular precoz, en mujeres perimenopáusicas de la Unidad de Infertilidad del Instituto Nacional Materno

Perinatal de Lima en el periodo de Enero del 2010 a Diciembre del 2011

1.5.2 *Objetivos Específicos*

- Determinar por ecografía transvaginal el número de folículos antrales (AFC) durante el segundo o tercer día del ciclo menstrual.
- Determinar por ecografía transvaginal el volumen ovárico promedio durante el segundo o tercer día del ciclo menstrual.
- Determinar el valor basal de la FSH durante el segundo o tercer día del ciclo menstrual.
- Calcular la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del recuento de folículos antrales (AFC) y del volumen ovárico promedio usando como gold standard los niveles de FSH
- Comparar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del recuento de folículos antrales (AFC) y del volumen ovárico promedio, para el diagnóstico de Baja Reserva Ovárica, usando como gold standard los niveles de FSH
- Evaluar la concordancia entre los resultados del recuento de folículos antrales (AFC) y el volumen ovárico promedio con los niveles de FSH.

CAPITULO 2: MARCO TEORICO.

El potencial reproductivo que es la capacidad de una mujer para embarazarse disminuye con la edad, esto se debe a que el número de ovocitos de ambos ovarios decrece irreversiblemente después de su formación durante la vida fetal (Speroff, 2011). El número total de ovocitos es aproximadamente de 6 a 7 millones alrededor de la semana 20 de gestación, reduciéndose a 1- 2 millones al nacimiento, para llegar al inicio de la pubertad alrededor de 400000. Desde la primera regla o menarquia, hay una disminución constante del número de ovocitos debido a fenómenos de apoptosis y atresia folicular, a una tasa de alrededor de 1000 ovocitos por ciclo menstrual. Esta tasa se incrementa alrededor de los 37 años de edad hasta la menopausia (Gougeon, 1987; Faddy, 1992). Se ha descrito un nivel crítico de folículos remanentes de 25,000, bajo el cual la atresia folicular se acelera en forma biexponencial lo cual se correlaciona con la edad de aproximadamente 37 años y que coincide con el aumento de las tasas de infertilidad (Faddy, 1992; Toner, 1993).

Se ha acuñado el término de “reserva ovárica” para describir en forma indirecta la cantidad y la calidad de folículos remanentes en el ovario de una mujer en un momento determinado. Por lo tanto la valoración de la reserva ovárica es fundamental para evaluar el potencial reproductivo de la mujer y se toma como predictor de las tasas de embarazo y de nacidos vivos en los programas de reproducción asistida de baja y de alta complejidad (Toner, 1993, Scott, 2013).

Foliculogénesis y Marcadores de Reserva Ovárica

La foliculogénesis se inicia con el reclutamiento de una cohorte de folículos del pool de folículos primordiales y finaliza, bien con la ovulación, o bien con la desaparición del folículo por atresia. En nuestra especie, la foliculogénesis es un proceso largo, transcurriendo entre el reclutamiento y la ovulación aproximadamente 120 a 150 días, de acuerdo a los estudios realizados en primates por Gougon (1987). Los folículos primordiales van a sufrir una compleja serie de fenómenos de proliferación y diferenciación que los transformarán en folículos preantrales. Del pool de folículos preantrales, en cada ciclo menstrual uno de ellos va a completar su maduración (selección y crecimiento del folículo de De Graaf); el resto, acabarán sufriendo un proceso de atresia folicular por apoptosis.

La maduración folicular puede dividirse en dos fases: la fase preantral y la fase antral. Durante la fase preantral (independiente de gonadotropinas) el folículo sufrirá un proceso de crecimiento y diferenciación, sometido a una regulación de tipo autocrino/paracrino por factores de crecimiento locales. Durante la fase antral (dependiente de gonadotropinas) se produce un enorme crecimiento del tamaño folicular (que llega a alcanzar los 25 mm); esta fase está regulada fundamentalmente por FSH y LH, aunque diferentes factores de crecimiento producidos localmente participan en la regulación positiva o negativa de la foliculogénesis, la ovulación y la luteogénesis a través de mecanismos aún no bien caracterizados (Gougeon, 1994; Gougeon, 1996)

La foliculogénesis tiene lugar en la corteza ovárica, pudiéndose distinguir cuatro estadios de desarrollo diferentes: reclutamiento del folículo primordial, desarrollo del folículo preantral, selección y crecimiento del folículo de De Graaf y atresia folicular. (Faddy, 1992; Toner, 1993; Gougeon, 1994; Gougeon, 1996).

El folículo primordial contiene un ovocito primario (25 μm), en estado de arresto meiótico (profase de la primera división meiótica, estadio de dictioteno), rodeado por una capa única de células de la granulosa aplanadas. La lámina basal que rodea a las células de la granulosa aísla al folículo del resto del tejido ovárico, sin acceso directo al sistema vascular y, en consecuencia, al sistema endocrino. El reclutamiento de los folículos primordiales comienza ya durante la vida intrauterina y no cesa hasta que se agota la reserva ovárica. Este proceso sigue un patrón de tipo biexponencial: la velocidad se duplica cuando la reserva ovárica ha caído hasta un valor crítico próximo a los 25,000 folículos primordiales (lo que ocurre hacia los 37 años y se asocia con una caída acusada de la fertilidad). Los factores implicados en el reclutamiento folicular en nuestra especie se conocen relativamente mal, aunque se han identificado factores de tipo activador (ligando de kit derivado de la granulosa, proteína osteomorfogénica 7 derivada de la teca, niveles elevados de FSH) y factores de tipo inhibidor (hormona antimülleriana). (Hirshfield, 1985; Oktay, 1997; Knight, 2006)

Durante la foliculogénesis inicial, las células de la granulosa del folículo primario adoptan una morfología cuboidea y adquieren potencial mitótico. Comienzan a expresarse receptores para FSH en las células de la granulosa, lo que se atribuye a una acción autocrina/paracrina de la activina producida por la propia granulosa; el oocito experimenta un gran aumento de tamaño (supera las 100 μm) que parece mediado, al menos en parte, por el ligando de kit derivado de la granulosa, y un proceso de reactivación genómica. Se expresan nuevas proteínas, como ZP1 / ZP2 / ZP3 (que forman la zona pelúcida), GDF-9 (Growth Differentiation Factor -9, que estimula proliferación a nivel de granulosa, teca y folículos preantrales) y BMP – 15 (bone morphogenic protein – 15). Aparecen uniones gap entre el ovocito y las células de la granulosa, un paso crucial en el crecimiento del ovocito y del folículo, que permitirán el paso de nutrientes y sustancias reguladoras hacia el ovocito (cAMP, Ca^{2+} , etc.). El ovocito retoma su potencial mitótico, aunque éste estará reprimido por el cAMP producido por las células de la granulosa. (Oktay, 1997; Knight, 2006, Nilsson, 2004; McNatty, 2000)

Durante la fase del folículo secundario se produce la estratificación de las células de la granulosa (GDF-9, BMP -15) y la diferencia de células del estroma ovárico que rodean al folículo, con la aparición de las dos capas de la teca, teca interna y teca externa. La teca se vasculariza (angiogénesis), lo que permite ahora el acceso de las gonadotropinas al folículo en crecimiento.(McNatty, 2000; Yan, 2001; Westergaard, 1989)

El folículo de De Graaf, o folículo antral, se caracteriza por la aparición de una cavidad (antro folicular). El líquido folicular que lo rellena es un exudado plasmático, modificado por la presencia de productos de secreción aportados por el ovocito y por las células de la granulosa. Es el medio en el que residen el folículo y las células de la granulosa, y a través del cual las moléculas reguladoras tienen que pasar a uno y otro lado de este microambiente. La aparición de esta cavitación a nivel de uno de los polos del folículo requiere del concurso de dos proteínas expresadas por el propio folículo: el ligando de kit derivado de la granulosa y la conexina 37 del ovocito. La ausencia de cualquiera de estas dos proteínas bloquea el desarrollo de folículos antrales con la consiguiente anovulación.

Los folículos antrales se clasifican arbitrariamente en cuatro estadios de maduración: pequeño (01-06 mm), mediano (07-11 mm), grande (12-17 mm) y preovulatorio (18-25 mm). El tamaño del folículo antral está determinado por la expansión del líquido folicular (que aumenta 350 veces, desde 2 ml a 7 ml) y por la proliferación de las células de la granulosa y de la teca (cuyo número aumenta en un factor de hasta 100). Las células que integran el folículo antral se organizan espacialmente de una forma característica. Las células de la teca forman la capa más exterior, y se subdividen en dos poblaciones: teca externa, integrada por células musculares lisas inervadas por el sistema nervioso autónomo y de significación biológica poco conocida; y teca interna, integrada por células epitelioides que muestran la ultraestructura típica de las células esteroideogénicas. Están dotadas de receptores para LH e insulina, produciendo en respuesta a la estimulación cantidades elevadas de andrógenos, principalmente androstenediona, y

disponen de una rica irrigación capilar. Las células de la granulosa se organizan en cuatro subtipos: las células granulosas de la membrana, las periantrales, las del cumulus oophorus y las de la corona radiata. Todas ellas expresan receptores para FSH durante el desarrollo del folículo antral, pero no son funcionalmente equivalentes, sólo las células granulosas de la membrana tienen capacidad para expresar P450 aromatasas y receptor de LH. Esta organización espacial - funcional parece estar controlada por el establecimiento de un gradiente de morfógenos que se origina en el ovocito, algunos de los cuales han sido identificados como GDF-9 y BMP-15. (Craig, 2007; Mihm, 2008; Schneyer, 2000; McNatty, 1983).

Al final de la fase folicular del ciclo menstrual, uno de los miembros de la cohorte de folículos antrales es “seleccionado” y pasa a ser el folículo dominante. En este folículo la capacidad proliferativa de las células de la granulosa y de la teca se mantiene elevada de manera que crece con rapidez, en tanto que disminuye en el resto de los folículos antrales. El mecanismo subyacente al proceso de selección folicular no se conoce bien. Aunque sabemos que la captación de FSH hacia el líquido folicular por parte del folículo dominante es un paso crucial, los mecanismos que determinan que un único folículo adquiera esta capacidad para “secuestrar” FSH siguen siendo uno de los grandes problemas no resueltos de la fisiología de la reproducción. (Schneyer, 2000; McNatty, 1983; Shermann, 1979).

Marcadores de Reserva Ovárica.

Se han diseñado distintos exámenes para medir la reserva ovárica y estos se pueden agrupar en tres categorías (ASRM-2012) :

- Medición de hormonas ováricas o hipofisarias, en un día inicial del ciclo menstrual (segundo al tercero), tales como FSH, Inhibina, B Estradiol y hormona Antimülleriana (AMH).

- Pruebas con provocación, en las que se administra algún tipo de droga como análogos de GnRH, gonadotropinas o citrato de clomifeno, y se evalúa la respuesta ovárica a la provocación.
- Morfológicos: Ecografía ovárica, evaluando el número de folículos antrales (que midan de 2 a 9 mm) detectables en la ecografía o el volumen ovárico en la fase folicular precoz de un ciclo menstrual (segundo al tercer día).

Desde que Shermann y Korenman en 1979, describieran la elevación de los niveles séricos de FSH en la fase folicular precoz como cambios endocrinos que preceden al climaterio, hasta Scott en 1989, que en un estudio retrospectivo demuestra la disminución de la tasa de embarazo conforme el nivel de FSH se incrementa; desde entonces se ha utilizado la valoración de la FSH sérica en los días segundo o tercero del ciclo menstrual como el gold estándar para la valoración de la reserva ovárica (Scott, 1989).

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 gonadotrofinas, independientemente del valor basal del ciclo de tratamiento.

Es por esto que se han evaluado otros exámenes para poder determinar la reserva ovárica, tal como la concentración de Estradiol, Inhibina B y hormona antimulleriana (AMH), siendo la evaluación ecográfica del número de folículos antrales (que miden de 2 a 9 mm) y el volumen ovárico promedio en la fase folicular precoz (2do o 3er día del ciclo menstrual) los que han cobrado una gran importancia, debido a su bajo costo, fácil realización, sensibilidad y especificidad comparables a la del test de FSH.

Basado en el hecho de que el volumen ovárico disminuye con la edad, se han publicado varios trabajos sobre el rol de la medición del volumen ovárico

en la evaluación de la reserva ovárica. Lass en 1997 comparó el volumen ovárico en 2 grupos de mujeres con infertilidad, programadas para un procedimiento de fertilización in Vitro (FIV), definiendo un volumen ovárico mayor de 3 cc como normal, encontrando que mujeres con un volumen menor tenían una mayor tasa de cancelación y un mayor requerimiento de gonadotrofinas, con igual tasa de embarazo en ambos grupos.

Posteriormente, en 1999 Syrop reportó que el volumen ovárico era un buen predictor de respuesta ovárica en protocolos de estimulación, siendo incluso mejor que la medición de FSH en el 3er día del ciclo con un coeficiente de probabilidad para embarazo de 1.2.

Sin embargo otros trabajos demostraron que la medición del volumen ovárico en la fase folicular precoz, tenía un valor limitado como marcador de reserva ovárica. En el trabajo de Bancsi (2002) el área bajo la curva ROC (AUC ROC) para volumen ovárico fue de 0.69.

Se sabe fisiológicamente que el número de folículos ováricos disminuye con la edad. Por lo tanto la medición del número de folículos antrales, por ecografía transvaginal, en la fase folicular precoz, nos permite valorar en forma casi directa el pool de ovocitos primarios en un determinado período de tiempo. Se ha reportado que un número menor de 5 folículos antrales, medidos en el 2do o 3er día del ciclo menstrual; se relaciona con una menor tasa de embarazo (Chang, 1998) y con una menor respuesta a la estimulación ovárica, en los ciclos de reproducción asistida de alta complejidad (Pellicer, 1998).

En el estudio prospectivo publicado por Bancsi (2002), se realizó un análisis univariado del valor de las áreas bajo las curvas ROC de distintos marcadores de reserva ovárica, entre ellos: edad, valor basal de estradiol, de FSH y de inhibina B, y la medición ecográfica en fase folicular precoz del volumen ovárico promedio y del número de folículos antrales, como predictores de mala respuesta ovárica a la estimulación (desarrollo de menos de 3 folículos o recuperación de menos de 4 ovocitos en la

aspiración). Se encontró que el mejor marcador era el número de folículos antrales, con un ROC AUC de 0.87, seguido por el nivel de FSH basal (ROC AUC: 0.84). Por lo tanto la medición por ecografía transvaginal del número de folículos antrales y volumen ovárico nos permiten evaluar con una buena sensibilidad y especificidad la reserva de folículos ováricos.

A nivel nacional, no se han realizado estudios de investigación, que correlacionen los valores de FSH en la fase folicular precoz con la evaluación ultrasonográfica como marcador de reserva ovárica.

CAPITULO 3. METODOLOGIA

Es un estudio descriptivo y transversal que evalúa el valor diagnóstico de la medición ecográfica de la reserva ovárica mediante el recuento de folículos antrales y volumen ovárico promedio, usando los valores de la hormona foliculoestimulante (FSH) como el gold estándar durante la fase folicular precoz (segundo o tercer día del ciclo menstrual).

La población de estudio la constituyen las mujeres comprendidas entre los 35 y 45 años de edad que acuden a la Unidad de Infertilidad del Instituto Nacional Materno Perinatal, para la evaluación de fertilidad, en el período comprendido entre Enero del 2010 a Diciembre del 2011, según los criterios de inclusión.

Los criterios de inclusión fueron: grupo etáreo comprendido entre 35 y 45 años, que no tengan cirugías ováricas previas (ooforectomía, quistectomía), que no presenten tumoraciones anexiales que modifiquen el volumen ovárico (endometriomas, teratomas quísticos o quistes foliculares). Los criterios de exclusión fueron: Mujeres mayores de 45 años o menores de 35 años, mujeres con ooforectomía uni o bilateral y uso de anovulatorios.

La toma de la muestra poblacional para el estudio, fue de tipo no probabilístico. Los datos fueron recolectados mediante encuesta a partir de la ficha clínica. (Anexo N°1)

A las pacientes que cumplían los criterios de inclusión, se les aplicaba la encuesta, luego se les realizaba la ecografía transvaginal y después se les tomaba la muestra de sangre para conocer los niveles de FSH.

La evaluación de la hormona foliculoestimulante (FSH), se realizó mediante el método de análisis inmunoenzimático por quimioluminiscencia, para la medición cuantitativa de dicha hormona, muestra tomada el segundo o tercer día de la regla y analizada en el laboratorio del Instituto Nacional Materno Perinatal. El estudio ultrasonográfico de los ovarios se realizó mediante un transductor intracavitario vaginal de alta frecuencia de 6,5 Mhz., perteneciente a un equipo Aloka Prosound 3500 de alta resolución, en la Unidad de Infertilidad del INMP, y fueron todos los estudios realizados por un mismo evaluador que desconocía los valores de FSH.

Se consideró como valor de referencia de una adecuada reserva ovárica el valor de FSH ≤ 10 UI/L y Baja Reserva Ovárica el valor de FSH > 10 UI/L, tal como lo considera la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM).

Para calcular el volumen ovárico se utilizó la fórmula de la elipsoide alargada = $D1 \times D2 \times D3 \times 0.523$; y se calculó el volumen ovárico promedio (de ambos ovarios), asumiéndose como volumen ovárico normal aquel que fuera > 3 cc y Baja Reserva ≤ 3 cc. En cuanto al recuento o número de folículos antrales se consideró como una reserva ovárica adecuada cuando el número de folículos antrales de ambos ovarios sumaban 5 o más, y Baja Reserva < 5 folículos. Se consideraron folículos antrales aquellos que median entre 2 a 9 mm durante la fase folicular precoz (2do ó 3er día del ciclo menstrual).

La información se procesó en forma electrónica con el programa estadístico SPSS versión 20.0. Cada variable se definió de acuerdo a la operacionalización de variables respectiva.

Se elaboró las tablas de contingencia entre las variables de niveles de FSH y Recuento de folículos antrales, y niveles de FSH y Volumen Ovárico Promedio.

Se calculó la S, E, VPP y VPN del Recuento de Folículos Antrales y del Volumen Ovárico Promedio. Se compararon dichos resultados con indicadores como la Razón de Verosimilitud y el índice de Youden.

Se usó Kappa de Cohen para evaluar la concordancia de las pruebas diagnósticas con los niveles de FSH. Con valores de Kappa de 0.81-1.0 que indican excelente concordancia, 0.61-0.80 buena concordancia y 0.41-0.60 concordancia moderada.

Los resultados se presentan en tablas de distribución de frecuencia simple y cruzadas para variables cualitativas y medidas de tendencia central (promedio) y variabilidad (mínimos y máximos) para las variables cuantitativas. También se utilizan gráficos de barras para la presentación gráfica de los datos.

CAPITULO 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Presentación de resultados

Se estudiaron 112 mujeres comprendidas entre los 35 y 45 años de edad que acudieron a la Unidad de Infertilidad del Instituto Nacional Materno Perinatal, para su evaluación de fertilidad, en el período comprendido entre Enero del 2010 a Diciembre del 2011, que cumplían los criterios de inclusión.

Entre las características antropométricas de las pacientes atendidas se tuvo que el promedio de sus edades era 38.3 ± 3.4 con un mínimo de 35 y máximo de 45 años; el promedio del peso era 60.8 ± 7.4 con un mínimo de 47 y máximo de 86 Kg.; el promedio de talla de 1.6 metros con un mínimo de 1.5 m y un máximo de 1.7 m; y el Índice de Masa Corporal (IMC) de 25.1 ± 2.8 , con un mínimo de 18.4 y un máximo de 33.6. (Ver Tabla N°1)

Tabla N° 1: Características antropométricas de las mujeres comprendidas entre los 35 y 45 años que acuden a la Unidad de Infertilidad del Instituto Nacional Materno Perinatal, Enero del 2010 a Diciembre del 2011.

Datos Generales	Promedio \pm DS (Min. - Máx.)
Edad	38.3 \pm 3.4 (35 - 45)
Peso	60.8 \pm 7.4 (47 - 86)
Talla	1.6 \pm 0.0 (1.5 - 1.7)
IMC	25.1 \pm 2.8 (18.4 - 33.6)

Fuente. Ficha Adhoc.

Con respecto a sus características obstétricas el número de gestaciones promedio observado fue de 1.6 \pm 1.5 con un mínimo de 0 y un máximo de 8 gestaciones; el promedio de partos a término fue 0.7 \pm 0.8 con un mínimo de 0 y un máximo de 4 partos; el promedio del número de abortos fue 1.1 \pm 1.2 con un valor mínimo de 0 y un máximo de 8; además el promedio de los hijos vivos fue 1.0 \pm 0.8 con un mínimo de 0 y un máximo de 4. (Ver Tabla N° 2).

Tabla N° 2. Características Obstétricas de las mujeres comprendidas entre los 35 y 45 años que acuden a la Unidad de Infertilidad del Instituto Materno Perinatal en el periodo comprendido entre Enero del 2010 a Diciembre del 2011.

Características Obstétricas	Promedio \pm DS (Min. - Máx.)
Gestas.	1.6 \pm 1.5 (0 - 8)
Partos a término	0.7 \pm 0.8 (0 - 4)
Abortos	1.1 \pm 1.2 (0 - 8)
N° hijos vivos	1.0 \pm 0.8 (0 - 4)

Fuente. Ficha Adhoc.

El diagnóstico en el 69.6% de las pacientes fue infertilidad secundaria y en el 30.4% fue infertilidad primaria. (Ver Figura N° 1)

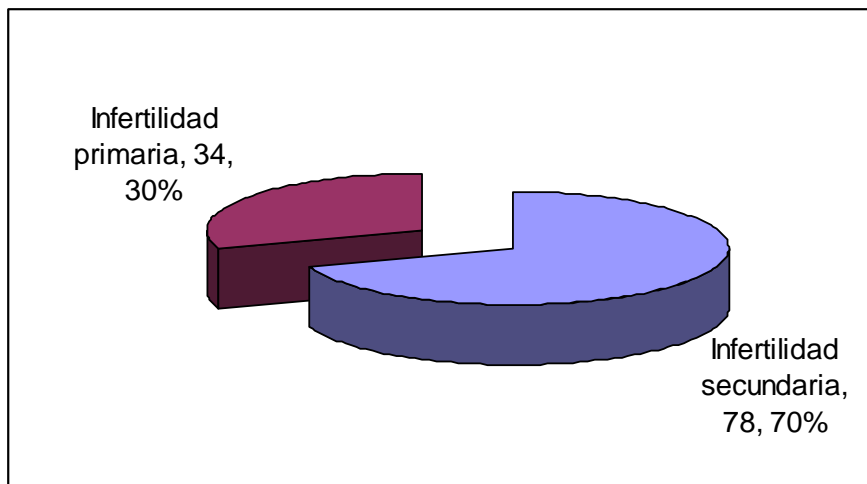


Figura N° 1: Diagnóstico de las mujeres comprendidas entre los 35 y 45 años que acuden a la Unidad de Infertilidad del Instituto Materno Perinatal en el periodo comprendido entre Enero del 2010 a Diciembre del 2011. Fuente. Ficha Adhoc.

Se encontró en el 67.86% (76 de 112) de las mujeres estudiadas un valor de FSH menor o igual a 10 UI/L, y en el 32.14% (36 de 112) un valor de FSH mayor a 10 UI/L (Ver tabla N°3)

Tabla N° 3: Valor de FSH de las mujeres comprendidas entre 35 y 45 años que acuden a la Unidad de Infertilidad del Instituto Materno Perinatal en el periodo comprendido entre Enero del 2010 a Diciembre del 2011

VALOR DE FSH	N	%
(> 10 UI/L)	36	32.14
(< ó = 10 UI/L)	76	67.86
TOTAL	112	100.00

Fuente. Ficha Adhoc.

Realizada la ecografía transvaginal se encontró en el 56.25% (63 de 112) de las mujeres estudiadas un recuento de 5 a más folículos antrales y en el 43.75% (49 de 112) un recuento menor a 5 folículos antrales. (Ver tabla N°4)

Tabla N° 4: Recuento de Folículos Antrales por Ecografía Transvaginal de las mujeres comprendidas entre los 35 y 45 años que acuden a la Unidad de Infertilidad del Instituto Materno Perinatal en el periodo comprendido entre Enero del 2010 a Diciembre del 2011

RECuento DE FOLÍCULOS ANTRALES (AFC)	N	%
Baja reserva (<5 folículos)	49	43.75
Normal reserva (5-15 folículos)	63	56.25
TOTAL	112	100

Fuente. Ficha Adhoc.

Se encontró en el 82.14% (92 de 112) de las mujeres estudiadas un volumen ovárico promedio mayor de 3 cc, y en el 17.86% (20 de 112) un volumen ovárico promedio menor o igual a 3 cc. (Ver tabla N°5)

Tabla N° 5: Volumen ovárico promedio por Ecografía Transvaginal de las mujeres comprendidas entre los 35 y 45 años que acuden a la Unidad de Infertilidad del Instituto Materno Perinatal en el periodo comprendido entre Enero del 2010 a Diciembre del 2011

VOLUMEN OVÁRICO PROMEDIO	N	%
Baja reserva (< ó = 3cc)	20	17.86
Normal reserva (> 3cc)	92	82.14
TOTAL	112	100.00

Fuente. Ficha Adhoc.

Para poder estimar la validez de las pruebas diagnósticas en estudio se elaboraron las tablas de contingencia entre los resultados de la evaluación ultrasonográfica del recuento de folículos antrales y los niveles de FSH, y entre el volumen ovárico promedio y los niveles de FSH. (Ver Tabla N° 6 y N°7)

Tabla N° 6: Recuento de folículos antrales y Valores de FSH de las mujeres comprendidas entre los 35 y 45 años que acuden a la Unidad de Infertilidad del Instituto Materno Perinatal en el periodo comprendido entre Enero del 2010 a Diciembre del 2011.

Recuento de Folículos Antrales	Valor de FSH		Total
	Baja Reserva Ovárica	Buena reserva ovárica	
	FSH > 10 UI/L	FSH ≤ 10 UI/L	
Baja reserva (<5 folículos)	35	14	49
Reserva normal (5-15 folículos)	1	62	63
Total	36	76	112

Fuente. Ficha Adhoc.

Tabla N° 7: Volumen Ovárico Promedio y Valores de FSH de las mujeres comprendidas entre los 35 y 45 años que acuden a la Unidad de Infertilidad del Instituto Materno Perinatal en el periodo comprendido entre Enero del 2010 a Diciembre del 2011.

Volumen Ovárico Promedio	Valor de FSH		Total
	Baja Reserva Ovárica	Buena reserva ovárica	
	FSH > 10 UI/L	FSH ≤ 10 UI/L	
Baja reserva (≤ 3cc)	15	5	20
Reserva normal (>4 cc)	18	74	92
Total	33	79	112

Fuente. Ficha Adhoc.

A partir de estas tablas de contingencia podemos hallar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

En la evaluación de la medición ecográfica del Recuento de Folículos Antrales en el diagnóstico de Baja Reserva ovárica, usando los niveles de FSH como gold standard, encontramos una sensibilidad de 0.97 (IC 95% 0.90 – 1), una especificidad de 0.82 (IC 95% 0.72 – 0.90), VPP de 0.71 (IC 95% 0.57 – 0.85) y VPN de 0.98 (IC 95% 0.94 – 1).

En la evaluación de la medición ecográfica del volumen ovárico promedio en el diagnóstico de Baja Reserva ovárica, usando los niveles de FSH como gold standard, encontramos una sensibilidad de 0.45 (IC 95% 0.27 – 0.63), una especificidad de 0.93 (IC 95% 0.87 – 0.99), un VPP de 0.75 (IC 95% 0.53 – 0.96) y un VPN de 0.80 (IC 95% 0.71 – 0.89). (Ver Tabla N°8)

Tabla N° 8: Estimación de los valores diagnósticos de la Reserva folicular ovárica por ecografía transvaginal y Valores de FSH de las mujeres comprendidas entre los 35 y 45 años que acuden a la Unidad de Infertilidad del Instituto Materno Perinatal.

Estimación del Valor Diagnóstico	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Número de folículos antrales.				
Baja reserva (<5 folículos)	0.97	0.82	0.71	0.98
Volúmenes Ováricos.				
Baja reserva (\leq 3cc)	0.45	0.93	0.75	0.80

Fuente. Ficha Adhoc.

Luego realizamos la comparación del valor diagnóstico de ambas pruebas ecográficas evaluadas (Recuento de folículos antrales y el volumen ovárico promedio) para el diagnóstico de baja reserva ovárica, comparándolos con el nivel de FSH>10 UI/L como gold standard, y obtenemos la siguiente tabla. (Ver Tabla N°9)

Tabla N° 9: Comparación del Valor Diagnóstico del Recuento de Folículos Antrales y el Volumen Ovárico Promedio para la Evaluación de la Baja Reserva Ovárica considerando al Nivel de FSH como Gold Standard

Evaluación del Valor Diagnóstico	Recuento de Folículos Antrales		Volumen Ovárico Promedio	
	< 5 folículos	IC 95%	< 3 cc	IC 95%
Sensibilidad	97.22	90.47 - 100.00	45.45	26.95 - 63.96
Especificidad	81.58	72.21 - 90.95	93.67	87.67 - 99.67
Índice de validez	86.61	79.85 - 93.76	79.46	71.54 - 87.39
Valor Predictivo Positivo	71.43	57.76 - 85.10	75	53.52 - 96.48
Valor Predictivo Negativo	98.41	94.53 - 100.00	80.43	71.79 - 89.08
Índice de Youden	0.79	0.69 - 0.89	0.39	0.21 - 0.57
Razón de verosimilitud +	5.28	3.28 - 8.50	7.18	2.84 - 18.15
Razón de verosimilitud -	0.03	0.00 - 0.28	0.58	0.42 - 0.80
Índice de Kappa	0.72	0.59 - 0.85	0.44	0.26 - 0.62

Fuente. Ficha Adhoc.

Comparando el índice de Youden, que sirve para analizar la capacidad del método de diagnóstico, y que varía de (-1) a (+1), hallado por la siguiente fórmula: $Y = Se + Es - 1$, vemos que el Recuento de folículos antrales tiene un IY 0.79 y el Volumen ovárico promedio de 0.39. Como la prueba diagnóstica es tanto mejor cuanto el índice de Youden se acerca a 1, se observa que el Recuento de folículos antrales es mejor.

Hallamos la razón de verosimilitud para cada una de estas pruebas, considerada como la mejor medida de utilidad de una prueba diagnóstica, ya que al no estar influido por la prevalencia de la enfermedad permite realizar comparaciones entre diferentes tests diagnósticos. El recuento de folículos antrales tiene una Razón de Verosimilitud (o Likelihood Ratio) positiva (RV+) de 5.28 (valor considerado para una prueba moderada) y una Razón de

Verosimilitud negativa (RV-) de 0.03 (valor considerado como un buen test); mientras que el Volumen Ovárico Promedio tiene una RV+ de 7.18 (valor considerado para una prueba moderada) y una RV- de 0.58 (valor considerado prácticamente inútil para excluir una prueba diagnóstica), por lo que la primera es mejor.

En cuanto a la concordancia con el nivel de FSH >10 UI/L, evaluada por el índice de Kappa, obtuvimos para el Recuento de Folículos Antrales un índice de Kappa de 0.72 (lo cual corresponde a una concordancia Buena) y el Volumen Ovárico Promedio de 0.44 (lo cual corresponde a una concordancia Moderada).

4.2 Análisis, interpretación y discusión de resultados

La declinación del potencial reproductivo de la mujer relacionado con la edad, es el principal factor que contribuye al incremento de la prevalencia de infertilidad en los países desarrollados, fenómeno que ya estamos empezando a observar en países en vías de desarrollo como el nuestro.

Por lo tanto, la evaluación de la reserva ovárica, que forma parte del estudio inicial de la pareja infértil, es uno de los pilares para evaluar el potencial reproductivo de las mujeres mayores de 35 años de edad, momento a partir del cual hay una declinación cuantitativa acelerada biexponencial del número de folículos antrales o capital folicular con que cuenta una mujer, tal como lo determinó Faddy de acuerdo a un modelo matemático (1992).

De los resultados obtenidos podemos inferir que el recuento de folículos antrales (AFC) es un buen test para diagnosticar la baja reserva ovárica (sensibilidad de 0,97, especificidad de 0.82, VPP de 0.71, VPN 0.98), mejor

que el volumen ovárico promedio (sensibilidad de 0.45, especificidad de 0.94, VPP de 0.75, VPN de 0.80).

La presencia de esta baja sensibilidad en lo que respecta al volumen ovárico como marcador de baja reserva ovárica ha sido encontrada por otros investigadores como Kwee y Hendriks, señalando que el volumen ovárico refleja indirectamente el número de folículos antrales, pero también mide la cantidad de estroma, de vascularización y la presencia de otras líneas foliculares como cuerpos lúteos y folículos persistentes que pueden alterar la medición (Kwee, 2007; Hendriks, 2007).

Por tanto el recuento de folículos antrales es un mejor marcador que el volumen ovárico, para evaluar la baja reserva ovárica, ya que mide en forma directa y objetiva la cohorte de folículos antrales que contienen en su interior ovocitos primarios en profase de la primera división meiótica, y que han sido reclutados gracias a la acción de la hormona folículo estimulante. La presencia de folículos antrales observados por ultrasonido refleja en forma directa e inobjetable el pool o reserva de ovocitos primarios con que cuenta una mujer en un determinado periodo de tiempo o edad.

Este hallazgo también ha sido reportado por algunos trabajos como el de Bancsi et al, el cual compara los test de reserva ovárica bioquímicos tomados el tercer día del ciclo menstrual tales como FSH basal, Estradiol e Inhibina B; con los marcadores ultrasonográficos: AFC y volumen ovárico promedio, y evalúa la respuesta ovárica a los tratamientos de inducción de ovulación, midiendo el número de ovocitos aspirados, la tasa de implantación, la tasa de embarazo y de nacidos vivos, observando que el recuento de folículos antrales es el mejor marcador que pronostica la respuesta ovárica en los tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad (Bancsi, 2002).

Otros investigadores han comparado ambas pruebas, FSH basal y AFC, con un tercer marcador que es la hormona antimulleriana que actualmente es considerado el marcador más sensible y específico para la evaluación de la

reserva ovárica (Fanchin, 2003; Broer, 2009, Ahmed, 2012, Himabindu 2013).

La hormona antimülleriana (AMH) es una glicoproteína dimérica perteneciente a la superfamilia del factor de crecimiento transformante β , producida por las células granulosas de los folículos preantrales (primarios y secundarios) y antrales pequeños, y su secreción cesa en los folículos dominantes (Fanchin, 2003; Broer, 2009, Durlinger, 1999; Visser, 2005; La Marca, 2006; La Marca, 2010). Actúa inhibiendo el reclutamiento de los folículos primordiales, así como también la fase de crecimiento folicular dependiente de FSH. Al expresarse exclusivamente en las células granulosas de los folículos no seleccionados, se convierte en un candidato ideal para evaluar la cantidad de folículos que contienen ovocitos primarios, el potencial reproductivo de la mujer. Se ha observado además que la hormona antimülleriana no sufre variación importante en su concentración durante el ciclo menstrual lo que permite que pueda ser dosada en cualquier día del ciclo menstrual, a diferencia de la FSH. Dado que la AMH es considerada el mejor marcador bioquímico para evaluar la reserva ovárica, algunos investigadores han evaluado comparativamente la reserva ovárica mediante la medición de los niveles séricos de AMH y el recuento de folículos antrales por ultrasonido.

Fanchin et al realizaron un análisis de varios marcadores de reserva ovárica y los compararon con la AMH, tomada como gold standard. Midieron los niveles séricos en el tercer día del ciclo menstrual tanto de AMH, FSH, Estradiol e Inhibina B, asimismo hicieron una evaluación ecográfica del número de folículos antrales. Al hacer el análisis de correlación estadística encontraron que los niveles séricos de AMH correlacionaban mejor con el número de folículos antrales (AFC), que con otros biomarcadores conocidos: FSH, E2, LH y Inhibina B. (Fanchi, 2003).

Broer et al hace un metaanálisis de estudios que evalúan a la AMH y al AFC para predecir la respuesta a la estimulación ovárica medida por el número de ovocitos reclutados en un tratamiento de FIV. Encuentra que la sensibilidad y

especificidad de ambas pruebas para predecir la estimulación ovárica son comparables, lo que les da un gran valor clínico (Broer, 2009)

Si bien es cierto la hormona Antimulleriana es un buen marcador de reserva ovárica, por su sensibilidad, especificidad y poca variabilidad intraciclo e interciclo, sin embargo en nuestro medio por su alto costo, no se dosa en ninguno de los hospitales del Estado ni de la seguridad social lo cual hace que no sea útil para los fines de la evaluación de la fertilidad de las mujeres de nuestro país.

Es por eso que un test de reserva ovárica como la medición ultrasonográfica de los folículos antrales que hemos demostrado en nuestro trabajo tiene una alta sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo adecuados, siendo una prueba de mucha utilidad para nuestra realidad, ya que puede ser realizada con un entrenamiento básico en ultrasonido, en cualquier dependencia de salud a nivel nacional, implicando un bajo costo.

CONCLUSIONES

- El recuento de folículos antrales tiene una sensibilidad de 97%, una especificidad de 82%, valor predictivo positivo de 71% y valor predictivo negativo de 98%.
- El volumen ovárico promedio tiene una sensibilidad de 45%, una especificidad de 93%, valor predictivo positivo de 75% y valor predictivo negativo de 80%.
- Al compararlas, el recuento de folículos antrales por vía ecográfica es una mejor prueba diagnóstica de la reserva folicular ovárica, en comparación con el volumen ovárico promedio por vía ecográfica para la valoración de baja reserva ovárica (S: 97% vs 45%, E: 82% vs 93%; VPP: 71% vs 75%; VPN: 98% vs 80%; RV+ 5.28 vs 7.18; RV- 0.03 vs 0.58)
- En cuanto a la concordancia con el nivel de FSH >10 UI/L, evaluada por el índice de Kappa, obtuvimos para el Recuento de Folículos Antrales un índice de Kappa de 0.72 (lo cual corresponde a una concordancia Buena) y el Volumen Ovárico Promedio de 0.44 (lo cual corresponde a una concordancia Moderada).

RECOMENDACIONES

- La infertilidad ya es un problema de salud pública porque la sufren aproximadamente el 15% de las parejas a nivel mundial, afectando su bienestar y salud emocional, y nuestro país no es ajeno a esta problemática.
- La evaluación de la reserva ovárica es uno de los pilares en los que se basa el estudio de fertilidad de las parejas que acuden a los centros de salud por problemas de infertilidad. La medición de la FSH en el tercer día del ciclo menstrual, es la prueba más utilizada a nivel mundial para evaluar la reserva ovárica, sin embargo no esta disponible en todos los centros de salud de nuestro país, por requerir mayor complejidad en lo que respecta a laboratorio y entrenamiento de personal, lo cual como consecuencia eleva el costo de la prueba.
- El recuento de folículos antrales (AFC), surge como una prueba con una alta sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativos óptimos, que la convierten en un test alternativo a la FSH basal, con la ventaja de su menor costo y fácil reproducibilidad, ya que solo requiere de un ecógrafo con un transductor transvaginal básico, que se puede encontrar en la mayoría de los centros de salud de nuestro país de tan difícil geografía. De esta manera el AFC es actualmente el mejor marcador para evaluar la reserva ovárica, desde el punto de vista de costo y beneficio que es también un buen indicador del valor de una prueba.

- Por lo tanto recomendamos que el Recuento de Folículos Antrales por ultrasonido, debe ser incluido en los protocolos de evaluación de la pareja infértil en los establecimientos de salud a nivel nacional.
- Asimismo, recomendamos que en todos los hospitales en donde se forman a los médicos especialistas en gineco - obstetricia y en radiología, se capacite en la medición ultrasonográfica tanto del número de folículos antrales y volumen ovárico promedio, lo cual actualmente no es una práctica habitual.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Society for Reproductive Medicine.(ASRM-2012). Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril* 98,1407–15.
- Ahmed S, Sherif Sh, Tamer A, Hesham A and Odette W. (2012). Antral follicular count is a better indicator for the assessment of ovarian reserve. *Evidence Based Women's Health Journal*, 2,126–132.
- Bancsi, L.F., Broekmans, F.J., Eijkemans, M.J. et al. (2002) Predictors of poor ovarian response in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril*, 77, 328-336.
- Broer, S.L., Mol, B.W., Hendriks, D., Broekmans, F.J. (2009) The role of antimüllerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril*, 91, 705–14.
- Chang, M.Y., Chiang, C.H., Hsieh, T.T., et al. (1998). Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproduction technologies. *Fertil. Steril*, 69, 505-510.
- Craig, J., Orisaka, M., Wang, H., Orisaka, S., Thompson, W., Zhu, C., Kotsuji, F., Tsang, B.K. (2007) Gonadotropin and intra-ovarian signals regulating follicle development and atresia: the delicate balance between life and death. *Front Biosci*, 12, 3628–3639.
- Durlinger, A.L., Kramer, P., Karels, B., de Jong, F.H., Uilenbroek, J.T., Grootegoed, J.A., Themmen, A.P. (1999) Control of primordial follicle recruitment by anti-Müllerian hormone in the mouse ovary. *Endocrinology*, 140, 5789–5796.

- Faddy, M.J., Gosden, R.G., Gougeon, A., Richardson, S.J., Nelson, J.F. (1992). Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod*, 7, 1342–1346.
- Fanchin, R., Schonauer, L.M., Righini, C., Guibourdenche, J., Frydman, R., Taieb, J. (2003) Serum anti-Mullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum Reprod*, 18, 323–327.
- Gougeon, A., Chainy, G.B.N. (1987) Morphometric studies of small follicles in ovaries of women at different ages. *J Reprod Fertil*, 81, 433-42.
- Gougeon, A. (1996) Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. *Endocr Rev*, 17, 121–55.
- Gougeon, A., Ecochard, R., Thalabard, J.C. (1994) Age-related changes of the population of human ovarian follicles: increase in the disappearance rate of non-growing and early-growing follicles in aging women. *Biol Reprod*, 50, 653–63.
- Hendriks, D.J., Kwee, J., Mol, B.W., et al. (2007) 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*, 87, 764–775.
- Himabindu Y, Sriharibabu M, et al. (2013) Anti-mullerian hormone and antral follicle count as predictors of ovarian response in assisted reproduction. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 6, 27-31.
- Hirshfield, A.N. (1985) Comparison of granulosa cell proliferation in small follicles of hypophysectomized, prepubertal, and mature rats. *Biol Reprod*, 32, 979–987.
- Knight, P.G., Glister, C. (2006) TGF-beta superfamily members and ovarian follicle development. *Reproduction*, 132, 191–206.
- Kwee, J., Elting, M.E., Schats, R., et al. (2007) Ovarian volume and antral follicle count for the prediction of low and hyper responders with in vitro fertilization. *J Reprod Biol Endocrinol*, 5, 9.

- La Marca, A., Stabile, G., Arsenio, A.C., Volpe, A. (2006) Serum anti-Mullerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod*, 21, 3103–3107.
- La Marca, A., Sighinolfi, G., Radi, D., Argento, C., Baraldi, E., Arsenio, A.C., et al. (2010) Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update*, 16, 113–130.
- Lass, A., Skull, J., McVeigh, E. et al. (1997). Measurement of ovarian volume by transvaginal sonography before ovulation induction with human menopausal gonadotrophin for in-vitro fertilization can predict poor response. *Hum. Reprod*, 12, 294-297.
- McNatty, K.P., Hillier, S.G., Boogaard, A.M., Trimpos-Kemper, T.C., Reichert, L.K., Hall, E.V. (1983) Follicular development during the luteal phase of the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*, 56, 1022–1031.
- McNatty, K.P., Fidler, A.E., Juengel, J.L., Quirke, L.D., Smith, P.R., Heath, D.A., Lundy, T., OConnell, A., Tiddall, D.J. (2000) Growth and paracrine factors regulating follicular formation and cellular function. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 163, 11–20.
- Mihm, M., Evans, A.C. (2008) Mechanisms for dominant follicle selection in monovulatory species: a comparison of morphological, endocrine and intraovarian events in cows, mares and women. *Reprod Dom Anim*, 43, 48–56.
- Nilsson, E.E., Skinner, M.K. (2004) Kit ligand and basic fibroblast growth factor interactions in the induction of ovarian primordial to primary follicle transition. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 214, 19–25.
- Oktay, K., Briggs, D., Gosden, R.G. Ontogeny of follicle-stimulating hormone receptor gene expression in isolated human ovarian follicles. *J Clin Endocrinol Metab*, 82, 3748–3751.

- Pellicer, A., Ardiles, G., Neuspiller, F., et al. (1998). Evaluation of the ovarian reserve in young low responders with normal basal levels of follicle stimulating hormone using three-dimensional ultrasonography. *Fertil. Steril*, 70, 671-675.
- Schneyer, A.L., Fujiwara, T., Fox, J., Welt, C.K., Adams, J., Messerlian, G.M. (2000) Dynamic changes in the intrafollicular inhibin/activin/follistatin axis during human follicular development: relationship to circulating hormone concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*, 85, 3319–3330.
- Scott M N. (2013) Biomarkers of ovarian response: current and future applications. *Fertil Steril*, 99, 963 – 969.
- Scott, R.T., Toner, J.P., Muasher, S.J., Oehninger, S., Robinson, S., Rosenwaks, Z. (1989). Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*, 51, 651-654.
- Scott, R.T., Hofmann, G.E., Oehninger, S., Muasher, S.J. (1990) Intercycle variability of day 3 follicle-stimulating hormone levels and its effect on stimulation quality in in vitro fertilization. *Fertil. Steril*, 53, 297-302.
- Shermann, B.M., West, J.H., Korenman, S.G. (1979). The menopausal transition: analysis for LH, FSH, estradiol and progesterone concentration during menstrual cycles of older women *J. Clin. Endocrino. Metab*, 42, 629-636.
- Soliman et al. (2012) Antral follicular count is a better indicator for the assessment of ovarian reserve. *Evidence Based Women's Health Journal*, 2, 126–132
- Speroff, L., Glass, R.H., Kase, N.G. (1994). The ovary: embryology and development. En: Speroff L. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. Baltimore: Williams & Wilkins, 93–107.
- Speroff, L., Glass, R.H., Kase, N.G. (2011). The ovary: embryology and development. En: Speroff L. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. (pp. 93-107) Baltimore: Williams & Wilkins.

- Syrop, C.H., Dawson, J.D., Husman, K.J. et al. (1999). Ovarian volume may predict assisted reproductive outcome better than follicle stimulating hormone concentration on day 3. *Hum. Reprod*, 14, 1752-1756.
- Tietze, C. (1957). Reproductive span and rate of reproduction among Hutterite women. *Fertil Steril*, 8, 89-97.
- Toner, J.P., Flood, J.T. (1993). Fertility after the age of 40. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 20, 261–272.
- Visser, J.A., Themmen, A.P. (2005) Anti-Müllerian hormone and folliculogenesis. *Mol Cell Endocrinol*, 234, 81–86.
- Westergaard, L.G., Andersen, C.Y. (1989) Epidermal growth factor (EGF) in human preovulatory follicles. *Hum Reprod*, 4, (3), 257–260
- Yan, C., Wang, P., De Mayo, J., et al. (2001) Synergistic roles of bone morphogenetic protein 15 and growth differentiation factor 9 in ovarian function. *Mol Endocrinol*, 15, (6), 854–866

ANEXOS

Anexo 1: Ficha de Recolección de Datos

Valoración de la reserva ovárica por la medición del número de folículos antrales y volumen ovárico en la fase folicular precoz y su correlación con los valores de FSH

FICHA N°

Nombre: _____

Edad: _____

Peso: _____

Talla: _____

Fecha de última regla: _____

Fórmula Obstétrica: _____

Fecha de la evaluación: _____

Diagnósticos:

Antecedentes Quirúrgicos y Patológicos

MEDICIÓN DE LA RESERVA OVÁRICA

1. VALOR DE FSH

2. VALOR DE ESTRADIOL

3. NÚMERO DE FOLÍCULOS ANTRALES (suma de ambos ovarios)

OD OI

SUMA

4. VOLUMEN OVÁRICO (de ambos ovarios)

OD OI

PROMEDIO