



## Guía 2

### ESTUDIO DE LA RESERVA FUNCIONAL OVÁRICA

**Autores: Enrique Pérez de la Blanca.**

**Centro: Clínica Quirón-Málaga.**

### ¿QUÉ CONOCEMOS COMO RESERVA FUNCIONAL OVÁRICA?

Se conoce como reserva ovárica (RO) a la mayor o menor dotación folicular que tienen los ovarios de una mujer en un momento dado. Es un parámetro importante desde los puntos de vista tanto endocrinológico como reproductivo, al tratarse de un concepto cuantitativo que guarda correlación con la calidad de los folículos y ovocitos disponibles. Se trataría pues de un marcador pronóstico, tanto de la fertilidad de la mujer, como del tiempo restante hasta el establecimiento de la menopausia.

La reserva funcional ovárica, también denominada “potencial ovulatorio”, sería la parte de la dotación folicular capaz de ser estimulada y reclutada por las gonadotropinas para emprender el crecimiento y llegar a la madurez. Reflejaría sólo de forma indirecta y variable la RO total. Dado el propósito de esta guía de práctica clínica, centrada principalmente en el diagnóstico y prevención de la disfunción reproductiva, nos referiremos a ambos conceptos de manera indistinta aunque no son idénticos.

La RO viene determinada por la interacción de tres factores: la dotación folicular inicial, su ritmo de atresia o pérdida, y la actuación de factores externos o individuales que pudiesen afectar a éstas dos circunstancias. La disminución de la RO es, además, un proceso fisiológico, continuo e irreversible, con una gran variabilidad que puede manifestarse a nivel étnico, familiar o individual.

Es fácil comprender tras lo expuesto, que mujeres de la misma edad pueden tener potenciales reproductivos diferentes o responder de forma distinta a la estimulación ovárica. De esta forma, ante la ausencia de una referencia objetiva que determine los intervalos normales de cantidad y calidad ovocitaria, el hecho de que un grupo de mujeres en edad reproductiva y con ciclos

menstruales regulares, sufra de una menor fecundidad o menor respuesta a la estimulación que otro grupo de mujeres de su misma edad, nos haría hablar de “baja reserva ovárica” (BRO), término que debemos distinguir de los conceptos de menopausia y fallo ovárico prematuro, estados de insuficiencia ovárica en las que la reserva folicular está agotada.

**Se conoce como reserva ovárica (RO) a la mayor o menor dotación folicular que tienen los ovarios de una mujer en un momento dado.**

**Es un marcador pronóstico, tanto de la fertilidad de la mujer, como del tiempo restante hasta el establecimiento de la menopausia.**

## **FISIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA RESERVA OVÁRICA**

La capacidad reproductiva de la mujer se inicia tras la pubertad y su fecundabilidad, alcanza un máximo a lo largo de la tercera década de la vida, disminuyendo después de manera progresiva hasta la menopausia. Las razones de esta evolución en la capacidad reproductiva tienen su origen en múltiples factores de los que, el más importante, es la edad de sus gametos: los ovocitos.

Ya al nacer, la dotación folicular del ovario es muy inferior a la alcanzada durante la etapa fetal que llega a ser de 6-7 millones de folículos, bajando al nacer hasta unos 2 millones, que se reducen a unos 200.000 en el momento de la menarquia. Esto se debe a que los folículos primordiales que se formaron en la etapa embrionaria, sufren un proceso continuo de diferenciación que los lleva en su mayoría a la atresia, llegando sólo unos pocos finalmente a ser ovulados. Este proceso de depleción es más rápido cuantos menos folículos primordiales van quedando. Esto se debe a que con la disminución de folículos remanentes, se produce una bajada en los niveles de inhibina B y hormona antimülleriana (AMH), lo que produce un aumento de la hormona folículo-estimulante (FSH) al inicio de la fase folicular que provoca, a su vez, un incremento en la velocidad de desarrollo, con maduraciones foliculares defectuosas y asincrónicas que aumentan el ritmo de atresia.

Hasta el momento actual se admite que el “pool” de ovocitos con el que una mujer nace, es finito y no tiene capacidad de regeneración, aunque algunos estudios están intentando aclarar la probable existencia y significado funcional de posibles células madre germinales en el ovario, concepto aún teórico y sin utilidad práctica.

La disyunción cromatídica durante la meiosis del ovocito contenido en el folículo, es menos eficaz conforme aumenta la edad, incrementándose la incidencia de aneuploidías, más concretamente de disomías autosómicas, que reducen la viabilidad del ovocito o del cigoto derivado de su eventual fecundación, lo que se refleja en una disminución de la fertilidad y una mayor tasa de defectos cromosómicos y abortos.

Estos hechos motivan que la edad guarde una acusada correlación inversa con la probabilidad de embarazo, aunque la variabilidad individual es bastante amplia y se debe, no sólo al envejecimiento natural, sino también a procesos patológicos o noxas externas que pueden aparecer a lo largo de la vida reproductiva, acelerando el proceso de “envejecimiento ovárico”.

Entre las condiciones que se asocian a una disminución del número de folículos, aparte de las de índole familiar o de las idiopáticas, que son la mayoría, se encuentra el síndrome de Turner, en el que la dotación está disminuida al nacimiento. Las mutaciones del gen FMR1 (asociado al síndrome X frágil) y otros menos frecuentes (pre mutación CgC<sub>n=55-200</sub>, gen AMRH<sub>2</sub>, gen AIRE, etc.) causan la depleción folicular por un reclutamiento excesivo. En otros casos no se conoce el mecanismo del daño, como ocurre en la disminución de la RO asociada al gen BRCA1 asociado al cáncer de mama.

Otra causa de disminución de la RO, es la presencia a nivel ovárico de lesiones ocupantes de espacio o de origen yatrógeno, como ocurre en la endometriosis u otros procesos quirúrgicos sobre la gónada.

La quimioterapia y la radioterapia son también frecuentes causas de BRO secundaria, del mismo modo que lo son varios procesos autoinmunes, siendo los tiroideos los más frecuentemente observados. Esto podría explicar por qué la presencia de aborto habitual, en el que se barajan mecanismos autoinmunes, también es un factor de riesgo de padecer este problema. Por último, puede que algunos tóxicos, disruptores endocrinos y, con mucha más evidencia, el tabaquismo, tengan relación causal con una disminución de la RO.

Conociendo la fisiopatología, podríamos enunciar los factores de riesgo conocidos para sufrir una BRO (Tabla I).

<b>Tabla I. Factores de riesgo de BRO</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Edad reproductiva avanzada (mas de 35 años)</b></li><li>- <b>Historia familiar de menopausia temprana</b></li><li>- <b>Problemas genéticos relacionados</b></li><li>- <b>Enfermedades con afectación ovárica</b></li><li>- <b>Cirugía ovárica previa</b></li><li>- <b>Antecedente de tratamiento quimioterápico gonadotóxico o radioterapia pélvica</b></li><li>- <b>El hábito de fumar tabaco</b></li></ul>

## **RESPUESTA OVÁRICA**

En el ciclo ovárico fisiológico humano, oleadas de folículos primordiales microscópicos conteniendo ovocitos inmaduros, son reclutados para

desarrollarse hasta llegar a formar grandes folículos antrales, de los que sólo uno es seleccionado para la ovulación de un ovocito maduro. Distinguimos así, en el proceso ovulatorio, las fases de reclutamiento, selección y ovulación, reguladas mediante mecanismos cuyo estudio profundo excede los propósitos de ésta capítulo. La parte inicial del proceso es independiente de las gonadotropinas, pero las últimas fases dependen de éstas hormonas, posibilitando al médico su manipulación farmacológica, lo que puede ser de gran utilidad en las áreas de la contracepción y la reproducción asistida.

Las cohortes de folículos primordiales reclutadas, dependientes ya de las gonadotropinas, tienen un umbral de requerimiento de FSH que ha de ser superado para mantener su crecimiento. Durante éste, el folículo produce estradiol en cantidades crecientes, capaces de retroalimentar negativamente a la hipófisis que, al disminuir la producción de FSH, impide que los folículos menos maduros sigan creciendo. Si esa FSH es aportada de forma exógena, podremos mantener el crecimiento de algunos folículos destinados a la atresia, consiguiendo que completen el proceso y puedan también albergar ovocitos maduros y competentes.

### **¿QUÉ UTILIDAD TIENE DETERMINAR LA RO?**

En el mundo desarrollado, nuestro medio, antes de los años setenta la pérdida de RO no suponía una gran preocupación, pues la edad de inicio de la maternidad en la mayoría de las mujeres era mucho mas temprana que en la época actual. De esa manera, el adelanto del establecimiento de una BRO suponía, en todo caso, una disminución del tamaño de la familia, más que una esterilidad. La difusión de la contracepción, la incorporación de la mujer al mundo laboral y su mayor acceso a la educación, supusieron un incremento considerable en la edad del primer embarazo, al tiempo que el número de mujeres sin hijos se multiplicó por dos en los últimos 20 años.

Teniendo en cuenta estos aspectos epidemiológicos y fisiopatológicos, la determinación de la RO podría ser útil por varios motivos. En primer lugar nos permitiría asesorar acerca de su pronóstico reproductivo a una mujer que aún no ha intentado tener hijos, o a aquélla que va a llevar a cabo un tratamiento de hiperestimulación ovárica con el objeto de solucionar una disfunción reproductiva. En segundo lugar, podría ayudar a decidir si se lleva a cabo un ciclo de tratamiento e individualizarlo de acuerdo con un pronóstico de respuesta del ovario a un determinado protocolo o dosis de fármaco, ayudando así a optimizar los resultados y minimizar sus riesgos. Por último, podría ser una manera de valorar el posible efecto que sobre la RO haya podido tener la utilización de un determinado tratamiento médico o quirúrgico realizado con otro propósito, por ejemplo tras recibir quimioterapia o ser operada por endometriosis (Tabla II).

**Tabla II. Utilidad de la estimación de la RO**

- **Pronóstico en tratamientos de reproducción asistida**
- **Individualización de la hiperestimulación ovárica controlada**
- **Valoración tras tratamientos médicos y quirúrgicos**
- **Pronóstico reproductivo en mujeres no infértiles**

## **LA EDAD COMO MARCADOR DE RESERVA OVÁRICA**

El efecto de la edad sobre la capacidad reproductiva de las mujeres es un hecho bien estudiado y se sabe que a partir de los 35 años, la probabilidad de embarazo natural es significativamente menor. Lo mismo ocurre en poblaciones de mujeres tratadas mediante inseminación intrauterina y FIV. En ésta última, a mayor edad se observa, no solo una menor probabilidad de embarazo, sino también tendencia a la obtención de un menor número de ovocitos y a una menor tasa de implantación embrionaria. La importancia del factor edad sobre la calidad ovocitaria se pone de manifiesto al evaluar los resultados de los programas de donación de ovocitos, en los que la edad de la mujer receptora tiene escaso impacto en las tasas de implantación, que aunque parecen disminuir levemente a partir de los 40 años, lo hacen en virtud de factores relacionados con patologías uterinas que tienen mayor incidencia en edades avanzadas, como son la adenomiosis, los miomas o los pólipos endometriales. También la existencia de factores ajenos a la calidad ovocitaria, empeora el pronóstico gestacional de las mujeres de edad más avanzada por problemas de carácter obstétrico, que alcanzan mayor incidencia en estos segmentos etarios, como son los estados hipertensivos del embarazo, la diabetes gestacional, la finalización de la gestación mediante cesárea o la obtención de un mayor número de recién nacidos de bajo peso y en definitiva, una mayor morbi-mortalidad perinatal.

Pero en la mujer, la edad es un mal marcador de la respuesta a la hiperestimulación, y su correlación con el número de ovocitos obtenidos es muy baja. El propósito de los tests marcadores de reserva ovárica (TRO) es identificar mujeres con pronóstico de respuesta ovárica diferente al esperado para su edad. De esta manera una mujer con probable baja respuesta puede beneficiarse de un ajuste al alza de la dosis. Un riesgo de hiperrespuesta inesperado en otras, puede ser evitado. En sentido similar, podríamos identificar a una mujer de mayor edad, en la que merezca la pena realizar o repetir el tratamiento ante una previsible buena respuesta que compense en cierto modo el mal pronóstico que a priori su edad pudiera otorgarle.

La edad es el factor pronóstico de gestación más importante. A mayor edad se observa menor probabilidad de embarazo, tendencia a la obtención de un menor número de ovocitos y una menor tasa de implantación embrionaria.

## ¿CÓMO SE PUEDE MEDIR LA RO?

Actualmente no se conocen biomarcadores de la dotación de folículos primordiales, y los TRO conocidos presentan sólo una relación indirecta con el número de aquéllos, basada en la suposición, confirmada mediante estudios biopsicos, de que la “reserva ovárica funcional” medida con TRO, se correlaciona con la dotación folicular total. Así, la estimación de la RO permitiría hacer una predicción indirecta de la duración de la vida reproductiva.

La definición de “baja respuesta” es muy variable y la reciente instauración de los llamados criterios de Bolonia, un intento por homogenizar la definición de BRO que sólo recientemente están empezando a aplicarse, hace que los estudios hasta ahora disponibles vean limitada su utilidad, al responder a poblaciones no homogéneas definidas según criterios que varían de estudio a estudio.

Para la estimación de la RO se utilizan pruebas bioquímicas y estudios ecográficos del ovario. Las pruebas bioquímicas pueden ser basales, como la medición de los niveles séricos de FSH, estradiol, inhibina B y AMH, y pruebas de provocación, como el test de clomifeno. El estudio ecográfico del ovario se lleva a cabo mediante la medición de su volumen y el recuento de folículos antrales (AFC por sus siglas en inglés). Se han omitido algunas otras pruebas en desuso, como la biopsia ovárica, algunos test hormonales dinámicos y otras pruebas analíticas y ecográficas cuya eficacia o eficiencia no han sido aún avaladas aún por la evidencia científica y la práctica clínica habitual (Tabla III).

Tabla III. TESTS DE RESERVA OVÁRICA								
TEST	Valor de corte	Baja respuesta		No embarazo		Fiabilidad	Limitaciones	Validez como marcador de hiper-respuesta
		Sensibilidad %	Especificidad %	Sensibilidad	Especificidad			
FSH basal (UI/mL)	10	-	++	+	-	Limitada	Baja sensibilidad	Malo
	20	++	++++	-	++++			
AMH (ng/mL DSL ELISA)	0,2	++++	+++	n.e.		Buena	Diferentes tipos de ensayo	Muy bueno
	0,7	-	++	n.e.				
AFC (n)	4	+	+++	-	++++	Buena	Baja sensibilidad	Muy bueno
	10	-	+	-	+			
Inhibina B (pg/mL)	40	++	+	n.e.		Limitada	Poco extendido	n.e.
	45	-	++	n.e.				
Test de Clomifeno (FSH en día 10 <sup>o</sup> )	10	-	+	-	+	Limitada	Complicado	n.e.
	22	++++	++++	+	++++			

n.e. : no establecido o no estudiado suficientemente.  
% de especificidad o sensibilidad: (-)<50%, (+)=70-75%, (++)=76-90%, (+++)=91-95%, (++++)>95%

Un TRO debería ser capaz de identificar, con alta especificidad y sensibilidad a aquellas pacientes con muy escasas o nulas posibilidades de alumbrar un recién nacido vivo tras un tratamiento de reproducción asistida, de forma que

se puedan establecer límites en la recomendación de unos tratamientos con elevados costes y no exentos de riesgos, a pacientes con una razonable posibilidad de gestación. Un marcador ideal debería, además, ser coste-eficiente y dar lugar, en su obtención, a un mínimo de molestias y complicaciones para la paciente.

## **TESTS DE RESERVA OVÁRICA Y PRONÓSTICO EN REPRODUCCIÓN ASISTIDA**

### **Test bioquímicos de la RO**

La inhibina B y la AMH son glucoproteínas secretadas en los pequeños folículos ováricos. La AMH sérica es producida por los folículos preantrales y antrales, mientras que la inhibina B es secretada principalmente por los folículos preantrales. Al disminuir la dotación folicular con la edad, baja la concentración sérica de ambas. La inhibina B produce una retroalimentación negativa sobre la hipófisis en su secreción de FSH, por lo que al disminuir su concentración se produce un incremento de FSH en la fase lútea tardía y al inicio de la fase folicular. Esta elevación más temprana acelera el crecimiento folicular y el aumento de estradiol, lo que disminuye la duración de la fase folicular y por lo tanto, del ciclo. Todas estas hormonas pueden ser medidas en sangre en un momento dado, de manera pasiva, o tras pruebas de provocación que cuantifican la respuesta del eje hipotálamo-hipofisario al estímulo producido.

### **FSH basal**

La determinación de FSH sérica ha sido durante mucho tiempo el parámetro más utilizado para establecer la RO, y aunque su cuantificación analítica es bastante satisfactoria, adolece de una gran variabilidad ciclo a ciclo y su eficacia queda limitada a su medición en la fase folicular temprana. La alta variabilidad de la FSH hace que sea un parámetro cuya dosificación suela repetirse cuando no concuerda con la información clínica, ya que una determinación aislada, sobre todo en mujeres menores de 40 años, tiene mucho menos valor predictivo que unos niveles persistentemente elevados. Pero no hay pruebas de que esperar a un ciclo con FSH “favorable” aporte alguna ventaja para los tratamientos.

Valores elevados de FSH en esta fase se asocian a un resultado pobre en la estimulación ovárica y a dificultades de concepción. En la predicción de la baja respuesta, la FSH basal tiene una alta especificidad (83-100%) en los varios niveles de corte publicados (10-20 UI/L), pero su sensibilidad es mucho más variable (10-80%) y disminuye cuanto más alto es el nivel de detección establecido. Con puntos de corte altos (>18 UI/L), se han alcanzado niveles de predicción de la incapacidad de obtener un recién nacido vivo del 100% de especificidad, pero aquí la sensibilidad de este marcador es baja, del 10-30%. De esta manera, aunque la mayoría de las mujeres, afectadas o no por una BRO, tendrán una FSH normal, su medición tiene utilidad clínica porque una

FSH elevada ofrece una alta probabilidad de predecir una baja respuesta y un fracaso concepcional. El valor predictivo positivo de la FSH es aún mayor en mujeres de edad avanzada. Sin embargo, no se ha encontrado correlación entre la elevación precoz de los niveles de FSH y la edad de establecimiento de la menopausia. Tampoco, la FSH alta se correlaciona con la aneuploidía en gestaciones conseguidas mediante fertilización “in vitro” (FIV).

**Podemos concluir que la FSH basal elevada en mujeres cíclicas, no es un buen marcador de la probabilidad de gestación. Sí es buen indicador de probable baja respuesta a la estimulación, pero sólo a niveles muy altos (>20 IU/L) por lo que no puede ser utilizado como test diagnóstico y sí como un test de cribado con propósitos informativos (Nivel de evidencia III, grado de recomendación C).**

### **Estradiol basal**

El nivel sérico de estradiol en la fase folicular precoz es poco fiable como TRO dada su gran variabilidad inter e intracíclica. Aunque en los días 2<sup>o</sup>-4<sup>o</sup> del ciclo el valor es normalmente inferior a 50 pg/mL, un valor de 60-80 pg/mL puede estar indicando envejecimiento ovárico. De forma aislada es un parámetro que no debe ser utilizado en el cribado de la BRO, pero adquiere valor junto a un nivel basal normal de FSH ya que puede tratarse de una “falsa normalidad” secundaria a su capacidad de retroalimentación negativa sobre la hipófisis.

**La mayoría de los estudios demuestran una escasa capacidad predictiva para el nivel de estradiol basal como TRO, tanto para la respuesta ovárica a la estimulación como para la probabilidad de embarazo (Nivel de evidencia III).**

### **Prueba de provocación con citrato de clomifeno y otras pruebas dinámicas.**

La medición del nivel de FSH en los días tercero y décimo de un ciclo, tras haber administrado 100 mg de clomifeno entre los días quinto al noveno, se conoce como “test de clomifeno”. Se basa en que la supresión de FSH que produciría la retroalimentación negativa de niveles crecientes de estradiol e inhibina B, derivados de una cohorte de folículos en crecimiento, dejaría de producirse cuando la RO disminuye, produciéndose una elevación llamativa de la FSH en lugar de una disminución. Así, un nivel elevado de FSH en el día 3<sup>o</sup> o 10<sup>o</sup> del ciclo en que se realiza el test (FSH>10UI/l), sería indicativo de una probable BRO.

La variabilidad intercíclica de los valores obtenidos en la prueba es alta y, aunque sus rangos de especificidad y sensibilidad son ligeramente superiores



a los de la FSH basal en la estimación de las probabilidades de baja respuesta a la estimulación o de embarazo, la complejidad de su realización le resta eficiencia, lo que hace que su uso no esté justificado.

**Al nivel de evidencia actual, el “test de clomifeno”, como ocurre con otras pruebas dinámicas aún más costosas y complicadas (EFORT, GAST), y avaladas tan sólo por estudios muy heterogéneos, no deben ser usadas en el cribado de la BRO, ya que se pueden obtener resultados similares con la determinación basal de FSH (Nivel de evidencia III, grado de recomendación C).**

### **Hormona Antimülleriana (AMH)**

Como los folículos preantrales secretan AMH durante la fase inicial de su crecimiento, aún independiente de gonadotropinas, la concentración de AMH es bastante estable entre ciclos y durante éstos. La disminución del número de folículos que se produce con el paso del tiempo lleva aparejada una disminución paulatina y fisiológica de los niveles de AMH.

La AMH podría ser el TRO más práctico por varias razones. Es el marcador hormonal que más precozmente, ya desde los 21 años, comienza a disminuir en la vida de la mujer. Parece ser que sus niveles no dependen del momento del ciclo menstrual ni del embarazo, algo discutido por algunos estudios que siguen recomendando su utilización en fase folicular precoz, sobre todo en mujeres jóvenes. Los valores séricos no se ven alterados con la utilización previa de anticoncepción hormonal u otros fármacos, aunque si se ha observado su disminución durante la administración de anovulatorios o de análogos GnRH, efecto que ha de ser tenido en cuenta, pero que parece desaparecer tras la retirada de éstos tratamientos.

Una desventaja de la AMH es que existen varios tipos de ensayo para su detección, lo que hace difícil la comparación de los niveles obtenidos en diferentes estudios con diferentes métodos. En la práctica, el valor sérico de AMH de una paciente debe interpretarse valorando el método utilizado y sus niveles de corte.

En algunas ocasiones se han observado discrepancias importantes entre valores de FSH muy elevados y niveles normales de AMH. Estas pacientes tienen muy mal pronóstico y esta circunstancia, con motivos aún por esclarecer, disminuye parte de la eficacia de la AMH como TRO.

**Un valor muy bajo de AMH, que depende del tipo de test utilizado en cada laboratorio, sugiere la existencia de una BRO e identifica a mujeres con alto riesgo de baja respuesta a la estimulación ovárica, pero no es predictivo de las probabilidades de embarazo (Nivel de evidencia III, grado de recomendación C).**

## **Inhibina B**

Los niveles de inhibina B se ven aumentados tras la acción de la GnRH o de la FSH, lo que produce una gran variabilidad intracíclica, variabilidad que también es bastante alta entre ciclos. El nivel sérico de inhibina es más bajo en mujeres pobres respondedoras, pero el poder predictivo de este marcador es inadecuado, tanto para la respuesta a la estimulación como para el pronóstico de embarazo.

**El uso rutinario de los niveles de Inhibina B como marcador de BRO o de probabilidad de embarazo no está recomendado al nivel de evidencia actual. (Nivel de evidencia III, grado de recomendación C).**

## **Marcadores ecográficos de la RO**

### **Recuento de folículos antrales (RFA)**

La suma de los folículos antrales visibles en ambos ovarios, explorados mediante ecografía transvaginal al inicio de la fase folicular, se correlaciona con la RO y con la respuesta a los tratamientos de estimulación ovárica, habiéndose observado buena consistencia de sus valores a lo largo de diferentes ciclos y entre varios observadores. Metodológicamente, al valorar los diferentes estudios, nos encontramos con la dificultad derivada de que se utilicen diferentes diámetros foliculares a la hora de realizar el recuento, algo que ha de tenerse en cuenta al aplicar el uso de este marcador. A pesar de que, tanto la elección del recuento de los folículos de 2-5 mm, como la de aquéllos que miden de 2-10 mm, ofrece resultados similares, el hecho dificulta el meta-análisis de los estudios y el establecimiento de un punto de corte generalizado.

Una limitación del RFA con respecto a la AMH, es el hecho de que su valoración debe realizarse en un momento determinado del ciclo y sin la utilización de anticoncepción hormonal. Además su estimación depende mucho del operador y, en algunas ocasiones, viene dificultada por diferentes factores como la presencia de quistes ováricos, endometriomas, etc.

En pacientes de FIV, RFA de menos de 4 a 10 folículos son muy específicos de baja respuesta (73-100%), pero la sensibilidad es menor (9-73%). Con estos mismos valores, la predicción de la probabilidad de no-embarazo tiene una especificidad del 64-100%, pero una sensibilidad de tan sólo 8-33%.

**El RFA puede ayudar a predecir una mala respuesta ovárica a la estimulación con valores muy bajos, pero no es eficaz al pronosticar una baja probabilidad de embarazo, por lo que no debe utilizarse como criterio único de valoración (Nivel de evidencia III, grado de recomendación C).**

## Volumen ovárico

Si medimos ecográficamente tres diámetros máximos del ovario en tres planos del espacio, y el valor obtenido en milímetros lo multiplicamos por 0,52, obtendremos su volumen. La media del valor obtenido para ambos ovarios es un valor con alta variabilidad intercíclica, variabilidad que disminuye cuando se utilizan ecógrafos tridimensionales (3D).

El volumen ovárico se correlaciona bien con el RFA y la respuesta ovárica, pero no tan bien con la probabilidad de embarazo. Un volumen de <3mL o un diámetro medio de <2 cm son bastante específicos de baja respuesta (80-90%) pero la sensibilidad es muy variable (11-80%). En este sentido, el valor predictivo positivo es muy bajo en pacientes de bajo riesgo (17%), y en las de alto riesgo alcanza un 53%.

Los estudios realizados excluyen a las pacientes con cirugía ovárica previa y a las afectadas por síndrome de ovario poliquístico (SOP) por lo que su utilidad en estas poblaciones es limitada.

**Como método de cribado de BRO, el RFA es mejor marcador que el volumen ovárico (Nivel de evidencia III, grado de recomendación C).**

## Combinación de tests

Los TRO que hemos ido exponiendo no alcanzan en ningún caso capacidades predictivas del cien por cien (tabla III), y los estudios acerca de su utilidad están hechos bajo definiciones heterogéneas de los aspectos pronósticos analizados, sobre poblaciones diferentes, y con distintos diseños, medios técnicos y protocolos de tratamiento. Estudiados de forma multivariada no se ha conseguido que sus diferentes combinaciones aporten mayor valor predictivo que el que ofrecen de forma aislada.

Uno de los factores que contribuyen a la dificultad del estudio de los TRO, es el hecho de que sus modelos predictivos dependen, en alto grado, las consecuencias de la predicción a que dan lugar. Por ejemplo, algunas pacientes para las que el resultado del test es malo, no son tratadas. Además, la edad, factor pronóstico importantísimo, es frecuentemente omitida en el estudio.

Cuando se han meta-analizado los estudios que incluyen las características de las pacientes individuales (edad, índice de masa corporal y duración de la infertilidad) en el modelo de predicción de baja respuesta y de probabilidad de embarazo, la edad de la paciente es, por sí sola, el marcador más potente de entre ellas. De entre los TRO, tanto la AMH como en RFA han mostrado ser eficaces en la predicción de la baja respuesta, superando ambos a la FSH basal, pero ninguno de los tres ha demostrado ser más satisfactorio que la edad al estimar la probabilidad de embarazo.

En este caso, la inclusión de AFC y AMH, si es capaz de dar lugar a modelos multivariantes que mejoran el poder predictivo aislado de la edad en la baja respuesta a la estimulación, pero no superan la eficacia del uso de AMH o AFC aislados. De nuevo, cuando hablamos de la probabilidad de embarazo, la edad sigue siendo, aunque modesto, el valor más eficaz, no superado por ninguna combinación de tests. Debemos remarcar que AMH, AFC y edad son marcadores independientes de la probabilidad de embarazo.

**Los TRO deberían realizarse a mujeres con infertilidad de más de 6 meses de evolución y con factores de riesgo de BRO (Nivel de evidencia IV, grado de recomendación D).**

**En el momento actual no está justificada en la práctica clínica la utilización de una combinación de varios tests de RO para estimar el riesgo de baja respuesta al tratamiento, siendo AMH y AFC, utilizados de forma aislada, los más eficaces al tener menor variabilidad que la FSH. (Evidencia de nivel II, grado de recomendación B).**

**Ninguna prueba ni combinación de pruebas, es mejor que la edad en la predicción de la probabilidad de embarazo (Nivel de evidencia II, grado de recomendación B).**

**Los TRO disponibles son pruebas de carácter informativo y pronóstico. No son capaces de establecer la incapacidad absoluta de concebir y dar a luz un recién nacido vivo, por lo que su resultado no puede ser el único criterio para limitar o negar el acceso a un tratamiento de fertilidad (Nivel de evidencia IV, grado de recomendación D).**

## **INDIVIDUALIZACIÓN DE LA HIPERESTIMULACIÓN OVÁRICA CONTROLADA (HOC)**

La correcta individualización de la dosis inicial de gonadotropinas en un tratamiento de HOC es importante desde el punto de vista clínico. Una dosis menor de la necesaria en una mujer con buena capacidad de respuesta podría dar lugar a un resultado sub-óptimo que disminuyese la probabilidad de embarazo, y una dosis excesiva podría provocar un síndrome de hiperestimulación ovárica.

La predicción de una mala respuesta basada en valores desfavorables de AMH (según niveles de corte adaptados a cada población y dependiendo del tipo de método de laboratorio utilizado) o de RFA, alcanzaría verdadero valor clínico si diese lugar a alguna actitud clínica concreta. No hay, a día de hoy, un consenso en la intervención que, llevada a cabo en estas pacientes, podría aumentar la efectividad de los tratamientos. No se ha demostrado que un ajuste de dosis motivado por los TRO dé lugar a la mejora de la tasa de

embarazos o disminuya las cancelaciones cuando se trata a pacientes con BRO, y la baja capacidad predictiva de estos tests no nos autoriza a rechazar el tratamiento de una paciente basándonos sólo en su resultado.

Los tratamientos de reproducción asistida son psicológicamente exigentes, y si la información recibida acerca de su pronóstico ayuda a una pareja a reducir sus posibilidades de abandono, tolerando mejor un resultado negativo, podría aumentar sus probabilidades de éxito.

En la identificación del riesgo de una respuesta excesiva a la estimulación ovárica, referida generalmente como la obtención de más de 15-20 ovocitos tras una estimulación normal y que ocurre en un 7% de los casos, se han utilizado criterios clínicos como la edad, una larga duración de los ciclos menstruales, la existencia de síntomas de síndrome de ovario poliquístico (SOP) o el antecedente de hiper-respuesta en un ciclo anterior. Se ha observado, aunque aún con bajo nivel de evidencia por la escasa calidad de los estudios publicados, que tanto el nivel de AMH como el RFA, pueden tener utilidad clínica en este sentido. Este hecho que abre el camino al estudio, aún no realizado, de cómo la puesta en marcha de diversos protocolos individualizados de frenación, ajustes de dosis o fármaco de fijación de la hora de punción, basados en el uso de estos marcadores, podría ayudarnos a evitar posibles complicaciones derivadas de la previsible hiper-respuesta.

Encontramos datos en la literatura que parecen apuntar a que la individualización de la dosis de inicio de estimulación en un ciclo de FIV, basada en la AMH, podría aportar beneficios al tratamiento, ya sea mediante la reducción del SHO, bien reduciendo los costes en gonadotropinas o, incluso, mejorando las tasas de embarazo. En este sentido se han valorado tanto los TRO por separado como de manera multivariable intentando realizar nomogramas que, teniendo en cuenta edad, AFC o AMH, y FSH basal, nos darían una dosis óptima de FSH a administrar al inicio del ciclo para obtener el mejor resultado con los mínimos riesgos. Estos trabajos son un primer paso, aunque faltan grandes estudios prospectivos que validen la aplicación clínica de las observaciones realizadas.

**La correcta individualización de la dosis inicial de gonadotropinas en un tratamiento de HOC es importante desde el punto de vista clínico: puede evitar un resultado sub-óptimo así como prevenir un SHO, reducir los costes en gonadotropinas e incluso mejorar las tasas de gestación.**

**Una correcta información recibida acerca de su pronóstico ayuda a una pareja a reducir sus posibilidades de abandono, tolerando mejor un resultado negativo y podría aumentar sus probabilidades de éxito.**

## VALORACIÓN POST-TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Entre las pacientes infértiles son frecuentes los problemas ginecológicos benignos susceptibles de cirugía conservadora, cirugía que puede afectar al potencial reproductivo al disminuir la cantidad de tejido ovárico y el flujo vascular de la gónada, pudiendo actuar negativamente sobre la RO entendida como “potencial reproductivo”.

Parece que en poblaciones de mujeres que han sufrido la extirpación de endometriomas, la respuesta ovárica a la hiperestimulación es menor y la edad media de la menopausia disminuye. La controversia en este sentido parte tanto del sesgo de selección, al formar estas mujeres parte de una población ya afectada de subfertilidad, como del factor de confusión que introducen las diferentes técnicas y estadios quirúrgicos usados, el grado de experiencia de los cirujanos y los resultados analizados. Además hay estudios que señalan la existencia previa a la cirugía de menores niveles de AMH en las pacientes afectadas por endometriomas.

La variación que pudiese producirse como consecuencia de la excisión de endometriomas ováricos, se ha estudiado en varios meta-análisis que denotan la existencia de una posible disminución de la RO, estimada con AMH, al encontrar una bajada de sus valores postoperatorios. La gran heterogeneidad de los trabajos analizados (método de dosificación de AMH, tipo de cirugía, lateralidad del proceso, edades, AMH basales, etc.), resta valor a los resultados. Sorprendentemente, en estos mismos estudios, no se encuentran diferencias en cuanto al RFA total pre y post-operatorio. Los autores, además, ponen de manifiesto la posibilidad de que la dificultad preoperatoria en la estimación del RFA en ovarios afectados por endometriomas, puede ser la responsable de ésta ilógica discrepancia.

Aún con muy escaso nivel de evidencia, la literatura sugiere que la utilización de electrocoagulación bipolar durante la cirugía de los endometriomas produciría mayor disminución de la RO que la sutura del ovario, tanto a nivel de AFC como de AMH, pero no observa ninguna diferencia en cuanto a las tasas de gestación posteriores. Se han hecho observaciones similares referidas a la extirpación de quistes benignos.

En cuanto al impacto de la cirugía por hidrosálpinx, se sugiere que es mejor el bloqueo proximal mediante electrocoagulación que la extirpación de la trompa o trompas afectadas.

Por ahora no hay estudios con nivel de evidencia aceptable para sacar conclusiones a este respecto.

La cirugía de extirpación de un endometrioma parece producir una disminución de la RO pero la gran heterogeneidad de los trabajos analizados (método de dosificación de AMH, tipo de cirugía, lateralidad del proceso, edades, AMH basales, etc.), resta valor a los resultados.

Aún con muy escaso nivel de evidencia, la literatura sugiere que la utilización de electrocoagulación bipolar durante la cirugía de los endometriomas produciría mayor disminución de la RO que la sutura del ovario.

En cuanto a la cirugía del hidrosalpinx, se sugiere, sin tener estudios con nivel de evidencia aceptable, que es mejor el bloqueo proximal mediante electrocoagulación que la extirpación de la trompa o trompas afectadas.

## PRONÓSTICO REPRODUCTIVO EN MUJERES NO INFÉRTILES

La alta capacidad predictiva acerca de la RO que presentan algunos TRO, en especial la AMH, ha motivado la apertura de importantes líneas de investigación en grupos de población femenina con otros problemas referidos a aspectos genéticos, oncológicos, menopausia, etc. (tabla IV).

Tabla IV. Posible uso de los TRO en mujeres no infértiles
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Predicción de la edad de la menopausia</b></li><li>• <b>Diagnóstico y pronóstico de SOP</b></li><li>• <b>Valoración de donantes de ovocitos</b></li><li>• <b>Pronóstico y consejo reproductivo</b><ul style="list-style-type: none"><li>○ tras embolización miomas</li><li>○ pacientes con enfermedades autoinmunes</li><li>○ mujeres con antecedente de bajo peso al nacer</li><li>○ diabéticas tipo I</li><li>○ antecedentes de tratamientos oncológicos</li><li>○ población general</li></ul></li><li>• <b>Valoración previa a preservación de gametos</b><ul style="list-style-type: none"><li>○ Niñas con síndrome de Turner</li></ul></li></ul>

El periodo más fértil de la vida de la mujer se encuentra entre los 20 y 37 años y su fertilidad disminuye rápidamente desde 10-12 años antes de la menopausia. La gran variabilidad observada en el envejecimiento ovárico de cada mujer se manifiesta en el amplio rango de edades en las que puede aparecer una menopausia fisiológica, entre 40 y 60 años, lo que hace que una mujer de 35 años pueda tener un estado de senescencia ovárica mucho más avanzado que otra de su misma edad. Así, la predicción de la menopausia sería útil en la estimación de un pronóstico de la vida fértil. Los datos acerca de la utilidad de los marcadores de reserva ovárica, se basan en pacientes bajo tratamiento por infertilidad. Cuando se trata de mujeres no infértiles, se han

descrito estudios de cohortes investigando el potencial de la AMH como marcador de la fecundabilidad, sin gran éxito predictivo. Hay que hacer notar que el incremento de la AMH tras el nacimiento, continúa hasta los 20-25 años, por lo que, hacer estimaciones predictivas antes de esa edad, basadas en esa hormona, no es factible. En cuanto a la edad de la menopausia, la AMH parece ser mejor predictor que la edad de la menopausia materna.

Otro problema que parece existir en la predicción es el hecho de que la utilización de contracepción hormonal, algo frecuente en este tipo de mujeres, disminuye los niveles de AMH y AFC, lo que altera la predicción al compararse con mujeres infértiles que llevan tiempo sin utilizar contracepción hormonal.

Se ha conseguido experimentalmente, estimar de forma individual la edad de la menopausia a partir de la edad y la AMH, pero los intervalos de confianza obtenidos son amplios y la estimación es poco exacta en mujeres más jóvenes. Son resultados esperanzadores que deberán seguir siendo estudiados.

En las mujeres afectadas por SOP, se observan altos valores de AMH, volumen ovárico y RFA. Se está estudiando qué posible valor diagnóstico y pronóstico pudiera tener la estimación de estos TRO a la hora de establecer, por ejemplo, la severidad del proceso en cada paciente, o el uso y consecuencias de la diatermia ovárica laparoscópica o “drilling ovárico”, ya que se ha observado, por ejemplo, que las pacientes con niveles mas bajos de AMH serían las que más se beneficiarían de éste tratamiento.

Continuamente se están sugiriendo nuevas posibles utilidades de los TRO. Se investiga el probable riesgo de BRO en recién nacidas de bajo peso, en mujeres con diabetes tipo I, en pacientes afectadas por enfermedades autoinmunes como el lupus o tras la embolización de arterias uterinas para el tratamiento de miomas. En todas estas circunstancias se observa un riesgo de desarrollo de BRO que podría ser interesante evaluar con vistas a establecer pronósticos y ayudar a tomar decisiones a estas pacientes.

En las niñas afectadas con síndrome de Turner, aquéllas con cifras de AMH detectables son las que podrían beneficiarse más de una criopreservación de tejido ovárico ya que son las que más posibilidades tienen de disponer de folículos en su tejido gonadal.

La gran mejora en los resultados del tratamiento del cáncer infantil y juvenil, ha dado lugar a altas tasas de supervivencia. Es por esto que las implicaciones a largo plazo del tratamiento utilizado, en relación con el daño gonadal o la fertilidad, deben ser objeto de estudio. La AMH podría ayudar a valorar qué tratamientos quimioterápicos son particularmente dañinos para el ovario. Podría, asimismo, ayudar a valorar la reserva ovárica una vez restablecidos los ciclos menstruales tras el tratamiento de quimio o radioterapia, lo que tendría utilidad informativa para la paciente, desde el punto de vista reproductivo, y para los oncólogos, en el sentido de ayudar, por ejemplo, a estimar la necesidad y duración de tratamientos supresores en tumores hormono-dependientes. El papel de la AMH y otros TRO en este campo está aun por determinar.



**Los datos acerca de la utilidad de los marcadores de reserva ovárica, se basan en pacientes bajo tratamiento por infertilidad. Cuando se trata de mujeres no infértiles, se han descrito estudios de cohortes investigando el potencial de la AMH como marcador de la fecundabilidad, sin gran éxito predictivo.**

Las Guías de Práctica Clínica de la SEF y de la SEGO pretenden contribuir al buen quehacer profesional de todos los ginecólogos, especialmente de los más alejados de los grandes hospitales y clínicas universitarias. Presentan métodos y técnicas de atención clínica aceptadas, contrastadas y utilizadas por especialistas en cada tema. Estas guías no deben interpretarse de forma rígida ni excluyente, sino que deben servir para la atención individualizada a las pacientes. No agotan todas las posibilidades, ni pretenden sustituir a los protocolos ya existentes en los Departamentos y Servicios Hospitalarios.

## **BIBLIOGRAFÍA**

American College of Obstetrician and Gynecologists. Ovarian reserve testing. A committee opinion No. 618. *Obstet Gynecol* 2015; 125: 268-73.

Broekmans FJ, Kwee J, Hendricks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 685-718.

Broer SL, Broekmans FJ, Laven JS, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications. *Hum Reprod Update* 2014; 20: 688-701.

Broer SL, Dolleman M, Opmeer BC, Fauser BC, Mol BW, Broekmans FJ. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011; 17: 46-54.

Broer SL, Mol BW, Hendriks D, Broekmans FJ. The role of antimüllerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril* 2009; 91: 705-14.

Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA, Dolleman M, Opmeer BC, Bossuyt P, Eijkemans MJ, Mol BW, Broekmans FJ. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of the ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Hum Reprod Update* 2013; 19: 26-36.

Broer SL, Dolleman M, Opmeer BC, Fauser BC, Mol BW, Broekmans FJ. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011; 17: 46-54.

Broer SL, Ben Willem JM, Hendriks D, Broekmans FJ. The role of antimüllerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril* 2009; 91: 705-14

Depmann M, Faddy MJ, van der Schouw YT, Peeters PH, Broer SL, Kelsey TW, Nelson SM, Broekmans FJ. The relation between variation in size of the primordial follicle pool and age at natural menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 1298.

Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of antimüllerian hormone in women. *Hum Reprod Update* 2014; 20: 370-85.

Dunlop CE, Anderson RA. Uses of anti-Müllerian hormone (AMH) measurement before and after cancer treatment in women. *Maturitas* 2015; 80: 245-50.

Elmashad AI. Impact of laparoscopic ovarian drilling on anti-Müllerian hormone levels and ovarian stromal blood flow using three-dimensional power Doppler in women with anovulatory polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2011; 95: 2342-6.

Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod*. 2011; 26: 1616–24

Gheorghisan-Galeteanu AA, Hinescu ME, Enciu AM. Ovarian adult stem cells: hope or pitfall? *J Ovarian Res* 2014; 7: 71.

Gibreel A, Maheshwari A, Battacharya S, Johnson NP. Ultrasound tests of ovarian reserve: a systematic review of accuracy in predicting fertility outcomes. *Human Fertility* 2009; 12: 95-106.

Hansen KR, Hodnett GM, Knowlton N, Craig LB. Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number. *Fertil Steril* 2011; 85:170-175.

Hendriks DJ, Mol BJ, Bancsi LF, te Velde ER, Broekmans FJ. The clomiphene citrate challenge test for the prediction of poor ovarian response and nonpregnancy in patients undergoing in vitro fertilization: a systematic review. *Fertil Steril* 2006; 86: 807-18.

Huddelston HG. Biomarkers of ovarian reserve in women with polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med* 2013; 31: 452-461.

Hvidman HW, Petersen KB, Larsen EC, Macklon KT, Pinborg A, Andersen AN. Individual fertility assessment and pro-fertility counselling; should this be offered to women and men of reproductive age? *Human Reprod* 2015; 30: 9-15.

Iwase A, Nakamura T, Nahakara T, Goto M, Kikkawa F. Assessment of ovarian reserve using anti-Müllerian hormone levels in benign gynecologic conditions and surgical interventions: a systematic narrative review. *Reprod Biol Endocrinol* 2014; 12: 125.

La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Hum Reprod Update* 2014; 20: 124-140.

Jain T, Soules MR, Collins JA. Comparison of basal follicle-stimulating hormone versus the clomiphene citrate challenge test for ovarian reserve screening. *Fertil Steril* 2004; 82: 180-5

Maheshwari A, Gibreel A, Battacharya S, Johnson NP. Dynamic tests of ovarian reserve: a systematic review of diagnostic accuracy. *Reprod Biomed Online* 2009; 18: 717-734.

Muzii L, Di Tucci C, Di Felicianantonio M, Marchetti C, Perniola G, Panici PB. The effect of surgery for endometrioma on ovarian reserve evaluated by antra follicle count: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2014; 29: 2190-8.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015; 103: e9-e17.

Raffi F, Metwally M, Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endoc Metab* 2012; 97: 3146-54.

Somigliana E, Berlanda N, Benaglia L, Vigano P, Vercellini P, Fedele L. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimüllerian hormone level modifications. *Fertil Steril* 2012; 98: 1531-8.

Tal R, Tal O, Seifer BJ, Seifer DB. Antimüllerian hormone as predictor of implantation and clinical pregnancy after assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2015; 103: 119-30.

Mills M, Rindfuss RR, McDonald P, te Velde E. Why do people postpone parenthood? Reasons and social policy incentives. *Hum Reprod Update* 2011; 17: 848-60.

Tremellen K, Savulescu J. Ovarian reserve screening: a scientific and ethical analysis. *Hum Reprod* 2014; 29: 2606-14.

Uncu G, Kasapoglu I, Ozerkan K, Seyhan A, Yilmaztepe AO, Ata B. Prospective assessment of the impact of endometriomas and their removal on ovarian reserve and determinants of the rate of decline in ovarian reserve. *Hum Reprod* 2013; 28: 2140-5.

Verhagen TE, Hendriks DJ, Bancsi LF, Mol BW, Broekmans FJ. The accuracy of multivariate models predicting ovarian reserve and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2008; 14: 95-100.