

Estudio retrospectivo de la ausencia de ovocitos en la punción folicular tras estimulación ovárica para Fecundación in Vitro

Retrospective study of lack of oocytes after ovarian retrieval with controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization

Rubio JM, García Sanchez Y, Fortuño S, Salas B, Vañó B, Monzó A, Romeu A

Servicio de Ginecología-Reproducción. Hospital Maternal La Fe. Valencia.

Resumen

El síndrome del folículo vacío (SFV) se define como la no recuperación de ningún ovocito tras la punción folicular, después de una respuesta folicular a la estimulación ovárica, hormonal y ecográfica adecuada. Es más frecuente en ciclos de estimulación en los que se realiza la supresión hipofisaria con agonistas de la GnRH, aunque también ocurre con antagonistas. Su etiología es discutida y la recurrencia aumenta con la edad de la paciente y el número de ciclos de estimulación ovárica controlada realizados, pero no hay factores predictivos claros. Se presenta un estudio descriptivo retrospectivo de 33 casos de EFS, de los cuales 3 fueron recurrentes.

Palabras clave: Síndrome del folículo vacío. Agonistas GnRH. Recurrencia.

Summary

In the assisted reproductive technologies, the empty follicle syndrome (EFS) consists on the unsuccessful oocyte retrieval, after an apparent appropriate answer to the ovarian stimulation. It's more frequent in cycles with GnRH agonist, although it can be with antagonist. The aetiology is discussed and the recurrence is higher as the age of the patients and the number of the cycle increases, but there are not clear predictive factors. Its present a retrospective and descriptive study with 33 cases of EFS, 3 of them were recurrent.

Key words: Empty follicle syndrome. GnRH agonist. Recurrence.

Correspondencia: Dr. D. Alberto Romeu
Servicio de Ginecología (Reproducción Humana)
Hospital Universitario La Fe
Avda. Campanar, 21
46009 Valencia
e-mail: romeu_alb@gva.es

INTRODUCCIÓN

El síndrome del folículo vacío fue descrito por primera vez por Coulam en 1986 (1) en una mujer con infertilidad de causa desconocida, definiéndolo como la ausencia de recuperación de ovocitos tras una estimulación ovárica controlada para FIV, con desarrollo folicular y niveles séricos de estradiol adecuados (2-5).

Este síndrome ocurre en un 1-7% de las mujeres sometidas a técnicas de reproducción asistida para FIV (6-8). La ausencia de ovocitos conlleva unas consecuencias económicas importantes y la frustración emocional de la paciente.

Es más frecuente en ciclos de estimulación ovárica controlada para FIV en los que se realiza supresión hipofisaria con agonistas de la GnRH y en mujeres de edad avanzada, por lo que se postula que puede existir una disfunción ovárica que aumenta con la edad y que produce atresia precoz de los ovocitos (9).

Otra etiología que se ha postulado esta relacionada con el uso de HCG para inducción de la ovulación, así fallos en su administración (subcutánea normalmente) o en su fabricación, su origen urinario o el descenso en su actividad biológica in vivo (7) pueden favorecer la ausencia de ovocitos en la captación.

No existe una explicación de la etiopatogenia de este síndrome, pero diferentes causas han sido descritas o postuladas en la literatura. De hecho el SFV puede ser un problema multifactorial ya pueden concurrir varios

factores etiológicos para su desarrollo. Por otro lado, existe una susceptibilidad individual para la génesis del SFV que condiciona la farmacocinética de la hCG utilizada para la inducción de la ovulación.

No existen factores predisponentes que puedan ayudar a establecer el pronóstico por lo que, con el presente artículo, se ha pretendido caracterizar las pacientes que desarrollan el síndrome para establecer criterios que nos ayuden a predecir la aparición del mismo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se presenta un estudio retrospectivo descriptivo que recoge los 33 casos de EFS que ocurrieron en el servicio de reproducción del Hospital la Fe de Valencia de un total de 8000 ciclos realizados hasta el año 2006.

Las variables estudiadas fueron edad de la mujer y de la pareja, IMC, tabaco, causa y años de esterilidad, características del semen, tipo de supresión hipofisaria utilizada: análogos de la GnRH (agonistas o antagonistas), tipo de HCG utilizada (urinaria, recombinante), número de ciclo en que se produce el EFS, ciclos previos con recuperación de ovocitos.

Las características de las pacientes que recurrieron se muestran de forma individualizada (Tabla 1).

Los datos estadísticos se analizaron con el programa SPSS versión 11.0.

Tabla 1

Características de las tres pacientes que recurrieron

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Edad Mujer	38	31	30
Edad Hombre	43	40	38
IMC	20,31% (Normopeso)	23,63% (Normopeso)	27,53% (Sobrepeso)
Tabaco	NO	NO	NO
Causa Esterilidad	Factor Tubárico	Anovulación	Anovulación
Años Esterilidad	> 10 años	< 10 años	< 10 años
Semen	Normal	Oligoastenospermia Severa	Astenospermia moderada
Agonista GnRH	PROCRIN/DECA	SYNAREL	DECAPEPTIL
Tipo HCG	URINARIA	RECOMBINANTE	RECOMBINANTE
Número folículos ? 16 mm día hCG	5 - 5	4 - 8	9 - 8
Diámetro folículos	21 - 21	21 - 21	20 - 18
Línea Endometrial	15 - 13	11 - 10	12 - 12
Estradiol día HCG	1214 - 1151	972 - 1286	2129 - 1194
Días estimulación	12 - 14	13 - 8	13 - 11
Unidades de FSH	44? - 4200	3000 - 2475	2800 - 1650
Folículos puncionados	7 - 7	6 - 18	13 - 15

RESULTADOS

La incidencia de EFS encontrada en nuestro centro es de un 0,41% (33 casos de 8000 ciclos realizados).

La recurrencia fue de un 9% (3 casos de los 33).

La edad media de las pacientes fue de 34,2 +/- 3,7 años (rango 28-41) y la edad media de las parejas fue de 37,73 +/- 5,0 años (rango 29-53).

El 75,8% de las pacientes presentaban un peso dentro de los límites normales (Normopeso IMC 18-25 Kg/m²), el 24,2% un sobrepeso (IMC 25-30 Kg/m²) y un 3% eran obesas (IMC > 30 Kg/m²).

El 60,6% de las pacientes no eran fumadoras, el 21,1% fumaba menos de 10 cigarrillos y el 18,2% más de 20 cigarrillos.

La edad media de las 3 pacientes que recuieron fue de 33 años. Todas ellas se encontraban dentro del grupo de no fumadoras y dos con normopeso y una con sobrepeso.

El 72,7% de las pacientes presentaba una esterilidad menor de 10 años y el 27,3% mayor de 10 años. Las causas de esterilidad revelaron un 30,3% de factor tubárico, un 30,3% de anovulación, un 21,2% de factor masculino y un 18,2% de endometriosis (Figura 1).

En un 12,1% de pacientes se observó un seminograma dentro de la normalidad, en un 36,4% de casos existía oligoastenospermia (moderada 6,1% y severa 30,3%) y sólo astenospermia en un 51,5% (24,2% moderada y 27,3% severa).

No hubo diferencias en las dosis de gonadotrofinas utilizadas durante la estimulación ovárica controlada.

La supresión hipofisaria se realizó con agonistas de la GnRH en el 93,3% de las pacientes y, en sólo dos (6,1%), con antagonistas. Los agonistas utilizados se pueden observar en la Figura 2. Para inducir la ovulación se empleó HCG urinaria en un 57,6% y HCG recombinante en el 42,2% (figura 3).

En el 60,6% (20 pacientes) de los casos no se obtuvieron ovocitos en el primer ciclo de estimulación, en el 30,3% (10 pacientes) esto ocurrió en el segundo ciclo y en el 9,1% (3 pacientes) en el tercer ciclo. Del total de pacientes analizadas en un 21,2% se obtuvieron ovocitos en un ciclo previo y en un 27,3% en un ciclo posterior al EFS.

Las características de las pacientes que recuieron se recogen en la tabla 1 aunque se observa que no existen características clínicas comunes que permitan establecer un factor pronóstico claro.

DISCUSIÓN

Como ya se ha comentado el síndrome del folículo vacío (SFV) se caracteriza por la ausencia de recu-

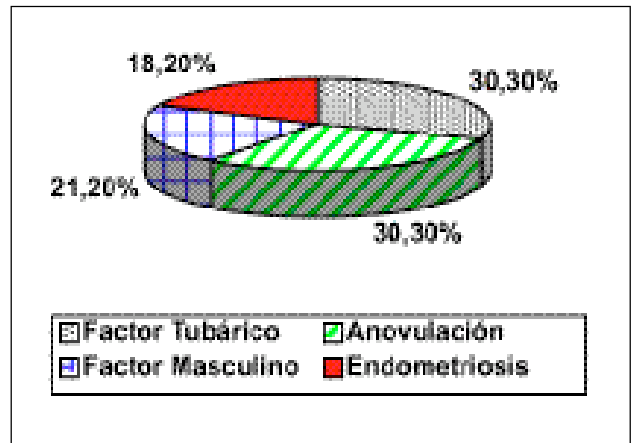


Figura 1

Causas de Esterilidad en las pacientes con EFS

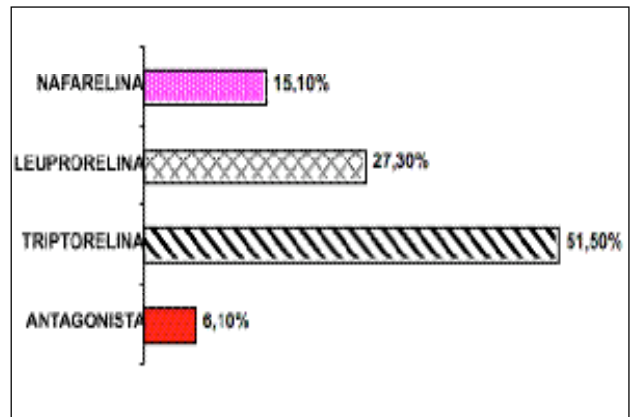


Figura 2

Tipo de supresión hipofisaria utilizada durante la estimulación ovárica controlada

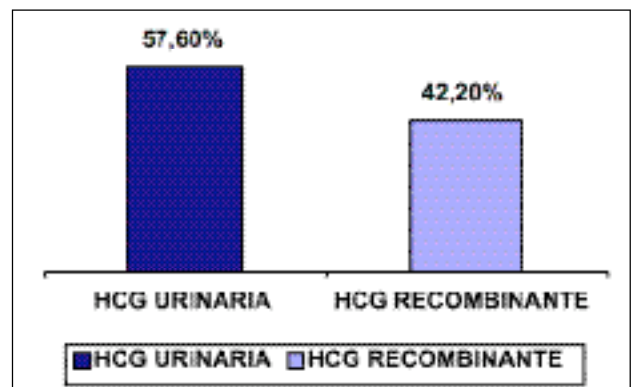


Figura 3

Tipo de hCG utilizada en la inducción de la ovulación

peración ovocitos a pesar de repetidas aspiraciones y lavados de folículos maduros después de una inducción de la ovulación tras una estimulación ovárica controlada para FIV y/o ICSI (1-5).

El síndrome es considerado un evento esporádico en la mayoría de los casos existiendo una recuperación de ovocitos exitosa en previos y/o subsecuentes ciclos, lo cual implicaría que la condición está relacionada con un desarrollo folicular anormal durante los ciclos en cuestión (2, 6, 10)

Los mecanismos responsables del SFV permanecen oscuros, aunque numerosas hipótesis han sido postuladas como el error humano en la administración de hCG (7, 10, 11), problemas en la biodisponibilidad individual de la hCG2, (4,12) y también se ha de considerar la probabilidad de disfunción en la foliulogénesis (6) como causante del síndrome.

Los eventos celulares que dirigen la ruptura folicular y la liberación del ovocito durante un ciclo ovárico normal han sido analizados exhaustivamente (13, 14). La LH desencadena una serie de mecanismos que implican un reblandecimiento del tejido conectivo del folículo; con ello el complejo ovocito-cúmulo comienza a desprenderse de la pared folicular. Algunos autores han referido una falta o ausencia de reblandecimiento en los elementos de anclaje del complejo ovocito-cúmulo como la responsable del fallo en la recuperación de ovocitos (10).

La administración de hCG, como desencadenante del pico endógeno preovulatorio de LH, juega un papel crucial en los eventos intrafoliculares que deben ser completados antes de la recuperación ovocitaria, tales como un reblandecimiento del tejido conectivo folicular (10). Así sería fácil entender aquellos casos del SFV que ocurren presumiblemente debido a la ausencia de la inyección de hCG (7, 15) o a problemas de biodisponibilidad de la misma.

Es importante reseñar la importancia de la relación temporal entre la administración de la hCG y la punción folicular, para desarrollar adecuadamente los mecanismos previos a la ovulación que permitan obtener el ovocito, considerándose el tiempo apropiado, alrededor de las 36 horas (7, 10) de forma que una punción folicular previa a él supondría la ausencia de recuperación ovocitaria.

Si la recuperación ovocitaria se realiza muy temprano, una segunda aspiración debe ser llevada a cabo a las 36 horas. En casos donde el intervalo es apropiado, el análisis inmediato de la concentración sérica de hCG podrá identificar a las mujeres que se beneficiarían de una segunda inyección de hCG pero de un diferente lote.

La baja concentración sérica de progesterona obtenida el día que ocurre el SFV indica que los eventos

periovulatorios no han ocurrido (12, 16, 17). Esto podría estar relacionado con una mala biodisponibilidad o una alteración en la bioactividad de la hCG. Se ha observado un aumento en los niveles de progesterona en pacientes con una segunda administración de hCG y una segunda punción folicular (18).

Hay que tener en cuenta la susceptibilidad individual a desarrollar el síndrome ya que cada paciente tiene diferente umbral de respuesta folicular a la hCG (19). Así se observa que la baja biodisponibilidad de la hCG administrada es posiblemente la causa más común y mejor documentada del SFV (2, 4), y la razón para ello incluye varios factores: - el error en la regulación del tiempo entre la hCG y la punción (7, 10), - el error en la dosificación (11), - el error en la administración de hCG urinaria, - variaciones individuales en el umbral de respuesta folicular a la hCG urinaria (19) o aclaramiento de la hCG2. Adicionalmente, la baja biodisponibilidad puede estar relacionada con un defecto intrínseco en la actividad biológica in-vivo de algunos lotes comercializados de hCG urinaria (2,12).

No hay factores predisponentes para el SFV y no ha sido posible predecirlo por el modelo de la respuesta ovárica a la estimulación, ya sea endocrinológicamente o ecográficamente (6), aunque un simple test para confirmar su presencia ha sido descrito midiendo la concentración sérica de hCG el día de la punción folicular (3).

La sustitución de la hCG urinaria administrada, por una única dosis de agonistas de GnRH para desencadenar la ovulación ha sido usada satisfactoriamente en ciclos de FIV para pacientes con alto riesgo de desarrollar el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) (17).

Lok en 2003 (20), describió el primer caso de SFV en un ciclo de FIV con antagonistas. Este es además el primer caso en el cual los agonistas de GnRH fueron usados para desencadenar la ovulación en lugar del tratamiento tradicional con hCG lo que supone una nueva opción de tratamiento para esta infrecuente pero estresante y cambiante condición.

La recurrencia del síndrome en la misma paciente ha sido descrita solo muy ocasionalmente y ningún tratamiento había sido planteado en tales casos (1, 21-23) describió el primer caso de SFV recurrente a pesar del uso de diferentes lotes de hCG urinaria, y lo trató exitosamente con hCG recombinante (23).

Algunos autores han descrito como tratamiento, una vez confirmada la ausencia de ovocitos en la punción, la administración de una segunda dosis de hCG y la realización de una punción folicular 24-36 horas después, pero sólo en pacientes con hCG detectable

en suero y niveles séricos elevados de progesterona el día de la punción fallida (4,5,24). Se plantean dos posibilidades para explicar esta situación: - la dosis de hCG utilizada tenía insuficiente bioactividad o - los ovarios mostraron una insuficiente o tardía respuesta a la dosis administrada (4,24). Esto podría ser contrastado con la mayor frecuencia de SFV en pacientes de edad avanzada, aunque en nuestra casuística la edad media de las pacientes fue 34,2 +/- 3,7 años.

BIBLIOGRAFÍA

- Bustillo M.:** Unsuccessful oocyte retrieval: technical artefact or genuine 'empty follicle syndrome'? *Reprod Biomed Online* 2004; 8: 59-67.
- Kourtis A, Rousso D, Panidis D.:** The empty follicle syndrome. *J Endocrinol Invest* 2004; 27: 187-91.
- Quintans CJ, Donaldson MJ, Blanco LA, Pasqualini RS.:** Empty follicle syndrome due to human errors: its occurrence in an in-vitro fertilization programme. *Hum Reprod* 1998; 13: 2703-5.
- Coulam C, Bustillo M, Schulman J.:** Empty follicle syndrome. *Fertil. Steril.*, 1986; 46: 1153-1155.
- Lok F, Pritchard J, Lashen H.:** Successful treatment of empty follicle syndrome by triggering endogenous LH surge using GnRH agonist in an antagonist down-regulated IVF cycle. *Hum. Reprod.* 2003; 18: 2079-2081.
- Ben-Shlomo I, Schiff E, Levran D, Ben-Rafael Z, Mashiach S, Dor J.:** Failure of oocyte retrieval during in vitro fertilization: a sporadic event rather than a syndrome. *Fertil. Steril.*, 1991; 55: 324-327.
- Abdalla IH, Ah-Moye M, Brisden P, Howe DL, Okonofus F, Craft I.:** The effect of the dose of human chorionic gonadotropin and the type of gonadotropin stimulation on oocyte recovery rates in an in vitro fertilization program. *Fertil. Steril.*, 1987; 48: 958-963.
- Hassan HA, Saleh HA, Khalil O, Baghdady I, Ismaiel I.:** Double oocyte aspiration may be a solution for empty follicle syndrome: case report. *Fertil. Steril.*, 1998; 69: 138-139.
- Itskoitz-Eldor J, Levron J, Kol S.:** Use of gonadotropin releasing hormone agonist to cause ovulation and prevent the ovarian hyperstimulation syndrome. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1993; 36: 701-710.
- Meniru GI, Graft IL.:** Evidence from a salvaged treatment cycle supports an aetiology for the empty follicle syndrome that is related to terminal follicular developmental events. *Hum. Reprod.*, 1997; 12: 2385-2387.
- Ndukwe G, Thornton S, Fishel S, Dowell K, Aloum M, Green S.:** "Curing" empty follicle syndrome. *Hum. Reprod.*, 1997; 12: 21-23.
- Papier S, Lipowicz R, De Vicentis S, Nodar F, Olmedo SB, Acosta A.:** Pregnancy obtained by the transfer for frozen-thawed embryos originating from a rescued empty follicle syndrome cycle. *Fertil. Steril.* 2000; 74: 603-604.
- Peñarrubia J, Balasch J, Fábregues F, Creu M, Cívico S, Vanrell JA.:** Recurrent empty follicle syndrome successfully treated with recombinant human chorionic gonadotrophin: case report. *Hum. Reprod.*, 1999; 14: 1703-1706.
- Tarlatzis BC.:** Oocyte collection and quality. *Assist. Reprod. Rev.*, 1992; 2: 16.
- Ubaldi F, Nagy Z, Janssenwillen C, Smitz J, Van Steirteghem A, Devroey P.:** Ovulation by repeated human chorionic gonadotrophin in "empty follicle syndrome" yields a twin clinical pregnancy. *Hum. Reprod.*, 1997; 12: 454-456.
- Zegers-Hochschild F, Fernández E, Mackenan A, Fabres C, Altieri E, López T.:** The empty follicle syndrome: a pharmaceutical industry syndrome. *Hum. Reprod.*, 1995; 10: 2262-2265.
- La Sala GB, Ghirardini G, Cantarelli M. Et al.:** Recurrent empty follicle syndrome. *Hum. Reprod.*, 1991; 6: 651-652.
- Rudak E, Dor J, Kimchi M. Et al.:** Anomalies of human oocytes from infertile women undergoing treatment by in vitro fertilization. *Fertil. Steril.*, 1990; 54: 292-296.
- Awonuga A, Govindbhai J, Zierke S, Schnauffer K.:** Continuing the debate on empty follicle syndrome: can it be associated with normal recovery? *Hum. Reprod.*, 1998; 13: 1281-1284.
- Asch RH, Li HP, Yovich JL, et al.:** Failed oocyte retrieval after lack of human chorionic gonadotrophin administration in assisted reproductive technology. *Fertil. Steril.*, 1992; 58: 361-365.
- Ndukwe G, Thornton S, Fishel S, et al.:** Predicting empty follicle syndrome. *Fertil. Steril.*, 1996; 66: 845-847.
- Evbomwan IO, Fenwick JD, Shiels R, Herbert M, Murdoch AP.:** Severe ovarian hyperstimulation syndrome following salvage of empty follicle syndrome. *Hum. Reprod.* 1999; 14: 1707-1709.
- Tsuiki A, Rose BI, Hung TT.:** Steroid profiles of follicular fluids from a patient with the empty follicle syndrome. *Fertil. Steril.*, 1998; 49: 104-107.
- Khalaf Y, Braude P.:** "Curing" empty follicle syndrome (letter). *Hum. Reprod.*, 1997; 12: 1601.
- Ashkanazi J, Feldberg D, Shele M. Et al.:** Empty follicle syndrome: an entity in the etiology of infertility of unknown origin, or a phenomenon associated with purified follicle-stimulating hormone therapy? *Fertil. Steril.*, 1987; 48: 152-154.
- Espey LL, and Lipner H.:** Ovulation. In Knobil, E. and Neill, J.D. (eds), *The Physiology of Reproduction*, Vol. 1, 2nd edn. Raven Press, New York, 1994; pp. 725-780.

27. **Tsafirri A, Braw-Tal RH, Reich R.:** Follicular development and the mechanism of ovulation. In Insler, V. and Lunenfeld, B. (eds), *Infertility: Male and Female*. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1993; pp. 103-144.

28. **Seibel MM, Smith DM, Levesque L, et al.:** The temporal relationship between luteinizing hormone surge and the human oocyte maturation. *Am. J. Obstet. Gynaecol.*, 1982; 142: 568-572.