

Técnicas de Reproducción Asistida

¿Es posible predecir la reserva ovárica mediante la Hormona Antimülleriana (HAM) y el Recuento de Folículos Antrales (RFA) en pacientes con fallo previo de Técnicas de Reproducción Asistida (TRA)?

Is it possible to predict ovarian reserve using Antimüllerian Hormone (AMH) and Antral Follicle Count (AFC) in patients with previous Assisted Reproduction Technique Failure (ART)?

Fernando Bonilla-Musoles, Juan Carlos Castillo, Oscar Caballero, Jordi Perez-Panades, Francisco Raga, Francisco Bonilla Jr., Lorenzo Abad de Velasco, Miguel Dolz.

Resumen

Se ha realizado una FIV-TE en 80 mujeres previamente sometidas a TRA comparando el valor del RFA y de la HAM entre bajas y normorespondedoras.

El RFA entre ecografía 2D y 3D vaginal empleando los modos inverso, AVC y VOCAL mostró que estos últimos son muy superiores.

La relación de la HAM con el RFA fue estadísticamente significativa y señala que ambos parámetros son reflejo de "reserva ovárica". Las diferencias entre mujeres con respuesta normal y con baja respuesta son claramente significativas.

La HAM y el RFA han mostrado ser más predictivos que la edad.

La relación de la HAM y RFA con la LH, Prolactina, 17β-Estradiol y FSH: han mostrado que estas a recen de significación.

Al comparar las medias de HAM y RFA en grupos de FA (5 vs >5) con la madurez de los ovocitos se aprecia que son predictivas.

La salida de la regresión lineal de la HAM y el RFA con la calidad de los embriones muestra que el modelo es incapaz de detectar una relación.

La HAM y el RFA no han sido predictivas con el pronóstico reproductivo.

Proponemos a la HAM y el RFA como únicos parámetros a determinar para reserva ovárica. Valores muy bajos (11,1 pmol/l = 1,54 ng/ml) podrían emplearse como predictivos, con una sensibilidad del 64,8 y especificidad de 66,7%, e informar de las bajas posibilidades de éxito.

Con valores muy bajos de HAM y RFA hemos tenido embarazos, lo que no permite negar la FIV si se solicita, a sabiendas de los pobres resultados. La pareja deberá estar perfectamente informada.

Correspondencia: Dr. D. Fernando Bonilla-Musoles
Facultad de Medicina de Valencia
Departamento de Obstetricia y Ginecología
Blasco Ibáñez, 17
46010 Valencia. España.
profesorbonillamusoles@hotmail.com

Palabras clave: HAM. Recuento folículos antrales. Ultrasonidos modo inverso. AVC. VOCAL. Baja respuesta.

Summary

This study compares AFC and AMH values in 80 IVF cycles including low and normo responder patients with previous ART failure

The AFC obtained with 2D and 3D vaginal ultrasound scanning using inverse mode, AVC and VOCAL showed that the later were clearly superior.

The correlation between AMH and AFC was statistically significant and shows that both parameters reflect the actual "ovarian reserve". The differences between women with normal and low response are clearly significant.

AMH and AFC have shown to be more predictive than age alone.

LH, Prolactin, 17 β -Estradiol and FSH show a poor predictive value compared to AMH and AFC.

A subgroup analysis according to oocyte recovery (5 vs >5) showed that AMH and AFC are predictive of oocyte maturation.

Regression analysis shows that AMH and AFC are not predictive of embryo quality.

AMH and AFC are not predictive of reproductive outcome.

We propose AMH and AFC as optimal parameters to estimate ovarian reserve. Low values (11,1 pmol/l = 1,54 ng/ml) predict poor outcomes with 64,8% and 66,7% sensibility and specificity respectively.

AMH and AFC are not intended to deny IVF treatment but to inform patients about realistic possibilities of success.

Key words: AMH. Antral follicle count. Ultrasound inverse mode. AVC. VOCAL. Low responders.

INTRODUCCIÓN

La edad avanzada es hoy la primera causa de esterilidad femenina en España. Un problema que aterra, que debe hacer pensar seriamente en el pronóstico reproductivo y en posibles terapéuticas alternativas.

Amén, en la última década nos hemos convertido en el país con el más bajo índice de natalidad mundial (1). La participación de la mujer en el mundo laboral y un deseo de procreación a edades cada vez más avanzadas son las causas que han llevado a estas lamentables situaciones.

Nos enfrentamos cada vez más en la clínica ante pacientes que apenas tienen reserva ovárica pero desean procrear.

El bajo índice de éxitos se debe a su escasa reserva y la mala calidad de los ovocitos restantes. A estas edades se estima que entre el 70 y el 80% son portadores de defectos cromosómicos o genéticos, (2-4), pero a demás, los mejores ovocitos son reclutados en los primeros años reproductivos.

La aparición de la menopausia ocurre cuando solo restan unos mil folículos, sin embargo, el declive de

la fertilidad precede en muchos años y esta estimada en unos 13,5 años.

Datos obtenidos a partir de la Epidemiología y la Biología Reproductiva demuestran que hasta un 10% de la población femenina esta en situación de experimentar una reducción acelerada de su potencial reproductivo antes de los 32 años (5), disminuye al 25% a partir de los 35 y las posibilidades de gestación espontánea a partir de los 40 no supera el 4%.

Pero el aspecto más trascendental en la reserva es que se trata de una función biológica más que cronológica y que, en consecuencia, el inicio del declive puede ser muy variable. Con frecuencia existe discrepancia entre ambas (5).

Numerosos investigadores coinciden hoy en considerar a la HAM un novedoso marcador de reserva, respuesta a las gonadotropinas, resultados en FIV y, quizás, reproductivos (6-19).

La determinación de esta hormona, junto con el recuento de folículos antrales con modos ecográficos de última generación, parece pueden abrir nuevas expectativas que eviten, o al menos reduzcan, el número de pacientes sometidas a técnicas de Reproducción Asistida (TRA) con mal o muy mal pronóstico.

JUSTIFICACIÓN

Son numerosísimas las hormonas que se han propuesto determinar (FSH, LH, PRL, inhibina B) y pruebas (clomifene, altas dosis de gonadotropinas, agonistas, etc.), llenas de esperanzas pero que al final han mostrado ser poco eficaces (20).

El coste de las medicaciones empleadas en TRA, el discomfort psíquico y económico en la pareja, el riesgo de complicaciones asociadas a la estimulación y a la técnica y la posibilidad de fracasos previsibles, justifican la necesidad de lograr una información relevante antes de iniciar los tratamientos (21). Hoy día, cuando la seguridad y la relación coste/beneficio son la base de las TRA, deben evitarse muy bajas o muy altas respuestas.

MATERIAL Y MÉTODO

El presente trabajo tiene como objetivo evaluar la eficacia de la HAM y el RFA como análisis predictivos de reserva ovárica y posiblemente de resultados reproductivos.

Como objetivo secundario la valoración estimativa de los costes acarreados en TRA previas.

El estudio abarca 80 pacientes con antecedente de fallo a TRA (inducciones de ovulación, IAH, FIV/ICSI, incluyendo cirugías ováricas para esta finalidad). Una vez se dispuso de los resultados de la inducción, se realizó un análisis de subgrupos teniendo en cuenta el número de ovocitos recuperados:

- Grupo 1, baja respuesta: < 5. (n= 44,55%)
- Grupo 2, respuesta normal: 5. (n= 36,45%)

Todas ellas fueron sometidas a un nuevo ciclo FIV/ICSI.

En todos se dispuso de determinaciones hormonales basales (FSH, LH, PRL, 17 β - estradiol) y HAM el día + 3; realizadas preferentemente en el ciclo anterior a la estimulación y de ecografía basal (RFA con 2D/3D vaginal al inicio del ciclo de estimulación, ecografo Voluson E-8 General Electric, Zipf, Austria; transductor vaginal de 7,5 MHz, dotado de modo inverso, AVC y vocal) (22).

Las técnicas de determinación fueron: FSH, LH, PRL y 17 β E2= Enzimoimmunoensayo tipo sándwich, Human Gesellschaft für Biochemie und Diagnostica MbH, Wiesbaden. Alemania, la sensibilidad analítica de este enzimoimmunoensayo (ELISA). Para la HAM= AMH/MIS Enzimoimmunoensayo, Instrumentación Laboratory & Beckman-Coulter, Viena, Austria. Sensibilidad analítica (ELISA) esta estimada en 0.1 ng/ml correspondiente a 0.7 pmol/L.

Criterios de inclusión por baja respuesta y de exclusión

Se han propuesto numerosos (6): La cancelación de ciclos de inducción previos; número de ovocitos recuperados el día de la punción entre <3 y < 7 (17); obtención de < 5 ovocitos en los programas FIV. (21) y un número de folículos el día de administración de la HCG o el de la punción <6 entre ambos ovarios y determinados con modo inverso o VOCAL (Fig. 1).

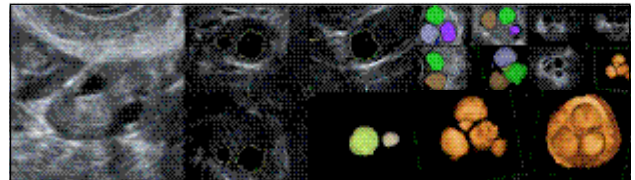


Figura1

2D vaginal, AVC, modo inverso y VOCAL

Hemos considerado este último como el más fidedigno al que hemos añadido los casos de fallo ovárico oculto o fallo ovárico precoz independientemente de la edad, dos o más fallos de TRA, haber sido cancelada por baja respuesta e intervenidas quirúrgicamente de patología ovárica severa en uno o ambos ovarios (endometriosis, quistectomias amplias, etc.) (Fig. 2).

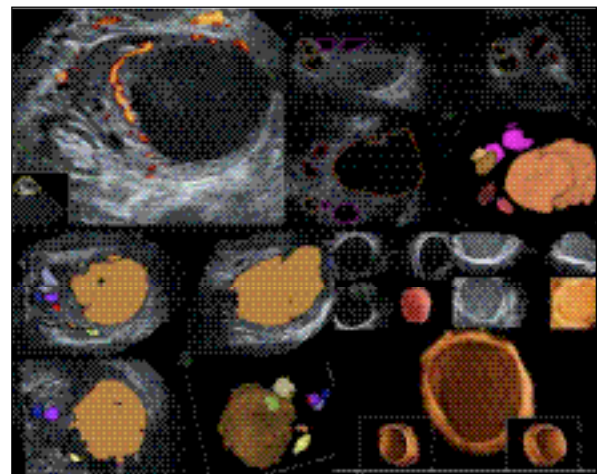


Figura2

Ecografía 2D vaginal Doppler (arriba izquierda), 3D y 3D modo VOCAL. En color marrón un foco de endometriosis.

El resto de colores corresponden a FA. La paciente, gracias a esta técnica, muestra que aún tiene reserva

Han sido eliminados: Parejas con factor masculino severo (< 5 millones esp /ml)

MÉTODO

Casuística

Dispusimos de los siguientes parámetros:

1. Identificación; Edad; Antecedentes de TRA; Cirurgías a que habían sido sometidas y coste de las técnicas realizadas. Este último, solo estimativo pues la gran mayoría proceden de centros privados y ha sido calculado de acuerdo a costes hospitalarios pertenecientes a Sanidad Pública (IAH= 450 €; FIV/ICSI = 2000 €, congelación= 150 €, vitrificación= 350 €, recepción de ovocitos= 2000 €). No se han valorado los costes de cirugías previas).

2. Valores hormonales y de HAM. Los valores de esta han sido unificados en ng/ml (fueron remitidos tanto en pmol/l como en ng/ml o µg/ml.)

3. Cálculo de folículos antrales con sistemas modo inverso/modo VOCAL y/o modo AVC; dosis total de gonadotropinas suministradas y días de estimulación; total de ovocitos recuperados; % de ovocitos maduros obtenidos y fertilizados; total de embriones obtenidos GI, GII y otra calidad; Número de embriones transferidos y su calidad; Gestaciones obtenidas; Evolución clínica (número de abortos, gestaciones ectópicas o embarazos en curso).

En resumen: 54 casos (67,5%) tuvieron baja respuesta y el resto (n= 26, 32,5%) fueron normo respondedoras. Todos los datos fueron incluidos en un programa de memoria File Maker:

Modos empleados en la cuantificación de los folículos antrales con Ecografía

Los folículos antrales han sido valorados (22, 23) empleando los modos inverso, VOCAL y AVC (Figs. 3 y 4)

Estudio estadístico

Se ha empleado el paquete estadístico InfoStat (2008) versión 2008. Grupo InfoStat, FCA, Universidad Nacional de Córdoba. Argentina Utilizando como test paramétrico de análisis de la varianza el test de ANOVA, y para verificar la significación de este, utilizamos el test no paramétrico de Kruskal Wallis, el nivel de significación que hemos aceptado es $< 0,05$.

Para aceptar la normalidad de los datos hemos realizado la prueba de Kolmogórov-Smirnov (también conocida como Prueba K-S), prueba no paramétrica que hemos utilizado para determinar la bondad de ajuste de dos distribuciones de probabilidad entre sí para los residuos estandarizados.

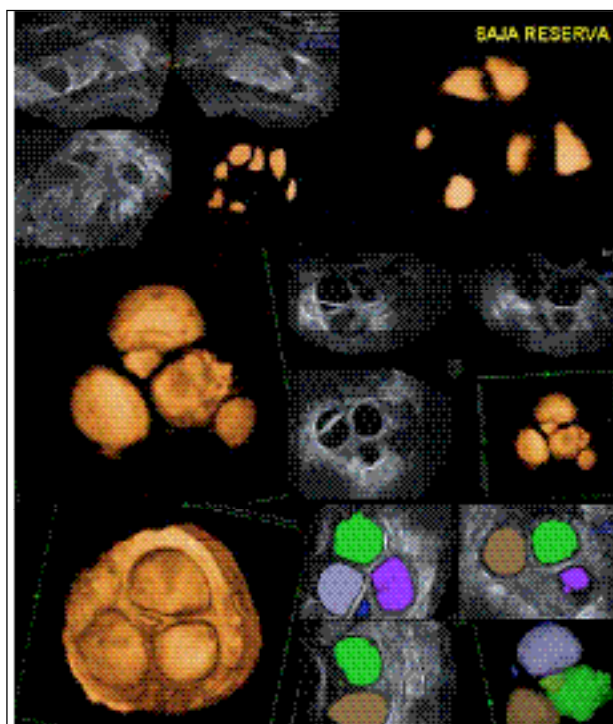


Figura 3

Cálculo del número de folículos antrales estimado mediante ecografía 3D y modo inverso. Mostramos los resultados que se obtienen comparados con la imagen ecográfica transvaginal 2D. Arriba el día + 3, en el centro tras estimulación. Abajo 4D interna de un ovario con solo 3 folículos donde hemos comparado con el modo VOCAL. Todas las imágenes con baja reserva

RESULTADOS

1. **Costo en gonadotropinas y gasto económico global.** Una de las pretensiones ha sido conocer si con la determinación de la HAM es posible evitar realizar TRA carentes de éxito y consecuentemente evitargastos.

Hemos calculado el gasto total previo y el consumo de gonadotropinas en el presente ciclo. No se han valorado los de las cirugías previas ni, excepto las gonadotropinas mencionadas, los inherentes a la TRA actual (hormonas, ecografías, etc). Han sido evaluados sobre los de una institución pública (nuestro Hospital). Son gastos estimativos, ya que realmente alcanzan más de lo que exponemos. Los cálculos de medicación se han establecido en 0,30 céntimos de euro por Unidad internacional de gonadotropina recombinante de acuerdo a datos aportados por Organon Madrid.

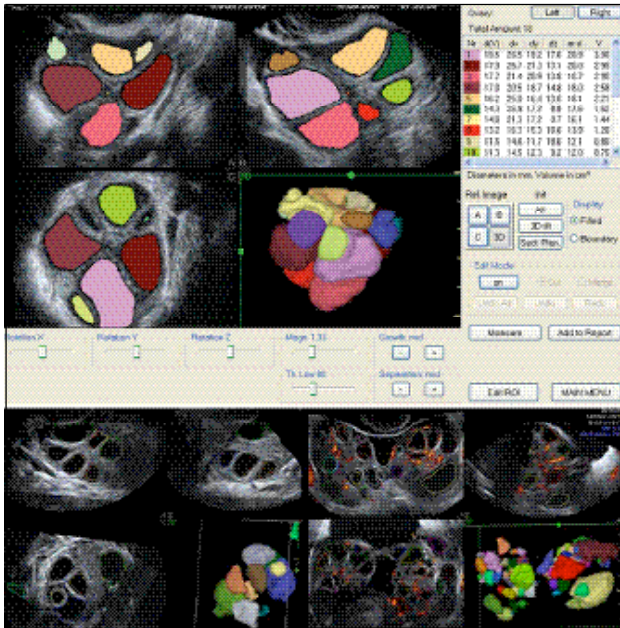


Figura4

Sistemas AVC y VOCAL, que colorea cada uno de los folículos y valora sus diámetros y el volumen (arriba). En dos casos con buena respuesta, mostrando por tanto, numerosos folículos asincrónicos. La 2D, en los planos ortogonales, muestra al mismo tiempo el Doppler energía. (Abajo derecha)

El gasto total ha ascendido a (Tabla 1).

El gasto de los casos sometidos a tratamientos previos de RA (54) asciende a 324.710 €. El total de gonadotropinas empleadas en el ciclo actual ha sido de 235.340 UI, siendo la media por caso de 2.942 UI, El monto asciende a 70.600 € equivalente a 883 € por caso. La suma total de gastos ha sido pues de 395.310 € equivalente a 4.941 € por caso.

Difícilmente pueden justificarse estos gastos cuando, como mencionaremos, los resultados son pobres.

2. Diferencias en el RFA entre la 2D vaginal y

la 3D vaginal empleando los modos inverso, AVC y VOCAL: Fueron constatadas desde el inicio del estudio ya que la 2D solo visualiza dos planos. Se observó que el empleo de la 3D, especialmente el modo AVC e inverso (figs, 3 y 4) resultaron ser superiores en visualización y cuantificación de FA y de forma automática. Ahorrarón infinidad de tiempo y elimina, como han señalado otros (23), diferencias inter e intra observador.

A ello deben sumarse otras ventajas: El modo inverso muestra toda estructura con contenido líquido, lo que hace tener la certeza de hallarnos frente a folículos antrales y no se precisa la estandarización de la técnica como en la 2D (22,23). El modo AVC cuantifica, mide diámetros y volúmenes de forma automática, diferenciándolos de cualquier otra estructura (Fig.4).

3. Relación de la HAM con el RFA. Al aplicar una regresión lineal el modelo fue significativo indicando cierta relación entre ambas variables ($F[1,72]=7.01$, $p=0,0099$, $R^2=0,09$). A medida que los valores de HAM aumentan, mayor es el RFA. Esta relación muestra que ambos parámetros son objetivos de “reserva ovárica”.

4. Diferencias de HAM entre mujeres baja y normorespondedoras. Los resultados muestran una evidente correlación estadísticamente significativa de extraordinario interés clínico, que completa los resultados anteriormente expuestos. El análisis de la varianza entre niveles de HAM en bajas y normo respondedoras es de ($F[1,77]=7,50$; $p=0,0077$). Nuestros datos muestran una media de $10,6 \pm 9,88$ pmol/l para baja respuesta y $18,04 \pm 14,23$ pmol/l para normo respondedoras.

Un valor de HAM 11,1 pmol/L predice la baja respuesta con una sensibilidad y especificidad del 64 y 66% respectivamente (Fig. 5). Resultados similares a los obtenidos por otros autores (59).

5. Relación de la HAM y RFA con la edad. El análisis de la varianza no detecta diferencias significativas en los niveles de HAM y grupos de edad ($F[2,76]R^2=0.10$, $p=0.9015$), siendo estos:

Tabla 1

TRA previas= Realizada en ciclos anteriores; Gonadot= Gonadotropinas empleadas en el presente ciclo; €= Gasto en gonadotropinas; Total €= Gasto de TRA y gonadotropinas

	TRA previas €	Gonadot	€ en Gonadot	Total €
TOTAL	324.710 €	235.340-UI	70.600 €	395.310 €
MEDIA	4.059 €	2.942-UI	883	4.941 €

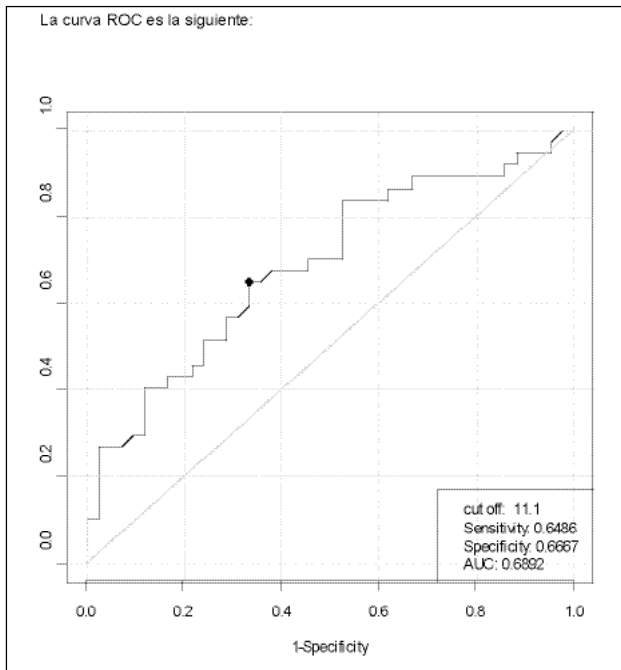


Figura 5

Curva ROC. Sensibilidad y especificidad de la HAM entre baja y normo respondedoras. El corte se establece en 11.1 pmol/l.

Grupo 1 (<35 años) con una media de $13,95 \pm 12,89$ pmol/l

Grupo 2 (35-40 años) con una media de $12,87 \pm 12,47$ pmol/l

Grupo 3 (> 40 años) con una media de $15,21 \pm 11,20$ pmol/l.

El test de Kruskal-Wallis para variaciones de RFA entre los mismos grupos tampoco ha mostrado diferencias significativas. La media del grupo 1 fue de $5,92 \pm 3,01$; en el grupo 2 de $5,33 \pm 1,88$ y en el grupo 3 de $5,22 \pm 3,31$.

La edad está incluida como un criterio básico en todos los protocolos de la literatura.

Estos resultados no deben sorprender, pues los grupos de pacientes por edad son heterogéneos respecto a valores de HAM y el RFA.

La HAM parece ser más predictiva que la propia edad, algo que indican varios trabajos de la literatura.

6. Diferencias en el RFA entre mujeres normales y bajas respondedoras

Hemos realizado el test de Kruskal-Wallis para el RFA entre normo y baja respuesta obteniendo una media de $4,37 \pm 1,81$ folículos para baja y $7,35 \pm 3,01$ para normo respuesta, observando diferencias significativas ($p < 0,0001$).

7. Relación de la HAM y del RFA con las hormonas LH, prolactina y 17β- estradiol

La relación de valores obtenidos de HAM y del RFA con la LH y la PRL muestra que no tienen significación.

Más interés tienen los resultados de la determinación basal del 17β-Estradiol por la repercusión clínica que ha tenido. Observamos mediante un ANOVA que no existen diferencias significativas entre esta hormona en las normo y las bajas respondedoras ($p = 0,7964$), siendo la media para las bajas de $78,74 \pm 62,81$ y para las normo de $80,97 \pm 62,84$. A su vez tampoco hemos visto una relación entre el estradiol y la HAM ($p = 0,8001$).

8. Relación de la HAM y el RFA con la hormona FSH

Esta hormona ha tenido y tiene gran auge como marcador de reserva, pero nuestros resultados muestran que no se dan valores de referencia aplicables para establecer límites de confianza.

Mediante el análisis de la varianza los niveles de esta hormona en normo y bajas respondedoras no detectan diferencias significativas ($p = 0,5460$). No es pues un parámetro de interés.

9. Relación entre la HAM y cantidad de ovocitos recuperados

Aunque no puede considerarse un parámetro seguro de calidad ovocitaria por estar sometido a variables en el procedimiento de obtención y laboratorio, los resultados muestran una merma importante en el número de ovocitos que se recuperan entre normo y bajas respondedoras. La media muestra se pierde un 40% de los folículos que se visualizan (Fig. 6).

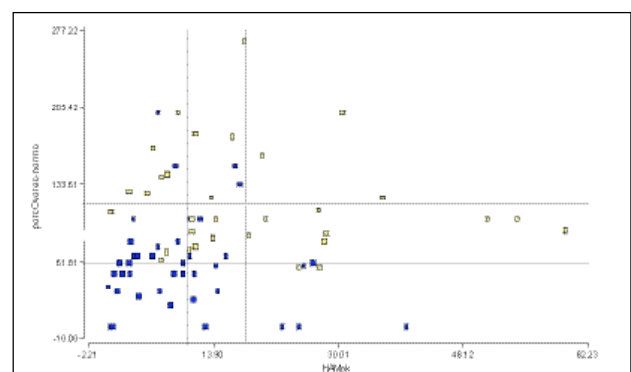


Figura 6

Proporción de ovocitos recuperados. En azul la proporción de ovocitos recuperados en bajas respondedoras.

10. Relación entre HAM y ovocitos maduros

Hemos comparado, mediante un análisis de la varianza, las medias de HAM para grupos de ovocitos maduros (<5 vs 5) se aprecia que existen diferencias estadísticamente significativas $F[1,66]=4,14$; $p=0,0459$. La HAM es pues predictiva de madurez ovocitaria. Este dato es de enorme interés clínico.

11. Relación entre RFA y ovocitos maduros

Mediante un análisis de la varianza hemos obtenido una relación estadísticamente significativa entre el RFA y ovocitos maduros $F[1,62]=19,71$; $p < 0,0001$. La ecografía es pues igualmente predictiva.

12. Relación entre la HAM y cantidad de ovocitos fertilizados

El análisis de la regresión lineal ajustada considerando a la HAM como variable independiente y los ovocitos fertilizados grados G1 y G2 como dependiente muestra que no existe relación entre las variables. ($p=0,3640$).

13. Relación entre el RFA y cantidad de ovocitos fertilizados

Realizando una regresión lineal ajustada y considerando el RFA como variable independiente, muestra que esta relación no es estadísticamente significativa ($p=0,1526$).

14. Relación entre la HAM y la calidad embrionaria G1 y G2

Presentamos la salida de la regresión lineal ajustada considerando a la HAM como variable independiente y los embriones G1 y G2 como dependiente.

El coeficiente asociado de la recta tiene un p-valor de 0.3640. Con tanta variabilidad el modelo no es capaz de detectar relación entre ambas variables (Fig. 7).

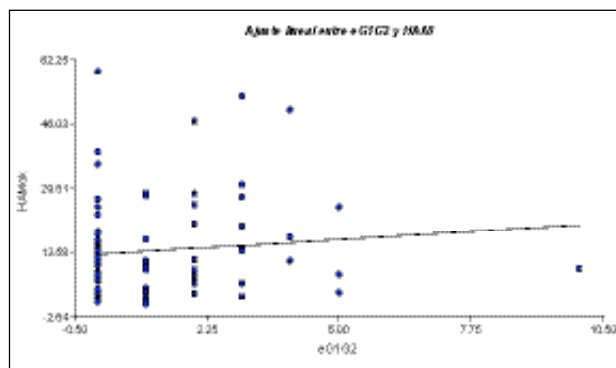


Figura 7

Relación con la calidad embrionaria. La curva es prácticamente horizontal

15. Relación entre el RFA y la calidad embrionaria G1 y G2

La regresión lineal no ha mostrado diferencias significativas, ya que existe gran variabilidad en los datos obtenidos. ($p=0,1526$). Carece de valor predictivo.

16. Relación entre la HAM y pronóstico reproductivo

Mediante el análisis de la varianza no detectamos diferencias significativas en el valor de HAM entre las mujeres que quedan o no quedan gestantes ($p=0,8861$).

Por grupos de edad, y para descartar que esta tenga interacción con la gestación, es decir que sólo la edad fuera capaz de lograr mayor número de embarazos, no hemos detectado diferencias significativas ($p=0,3549$), tampoco se han detectado diferencias con los niveles de HAM entre gestaciones por grupos de edad ($P=0,7920$).

17. Resultados reproductivos finales

Hubo (Tabla 2):

Tabla 2
Resultados finales

VARIABLE	RESULTADOS (%)	COMENTARIOS
Gestación en curso	12 / 17 (29%)	Baja tasa
Embarazos ectópicos	2 / 17 (14%)	En España 1/120 = 0,8%
Abortos	3 / 17 (18%)	Medial en España 11%
TOTAL GESTACIONES	17 / 80 (21%)	Tasa muy baja en relación tasas FIV/ICSI del HC en general (42%)

La aparición de 2 embarazos ectópicos no puede considerarse con valor estadístico, se trata de dato del azar.

DISCUSIÓN

En las dos últimas décadas se han propuesto numerosos parámetros como marcadores predictivos de reserva (24).

Una reciente publicación (25) concluye que muchos de ellos tienen escaso valor (FSH, LH, Inhibina B, Estradiol basal, EFFORT, test de clomifeno) y señala que los más predictivos y de aplicación clínica serían el RFA, la HAM y el test de estimulación con agonistas (GAST); datos que concuerdan con nuestros resultados.

El principal objetivo de estos tests es identificar pacientes jóvenes con reserva ya reducida y aquellas mayores que aún la poseen. De lograrse, podrían optimizarse los tratamientos o de confirmarse la patología recurrir a TRA más eficaces como la ovodonación con el fin de obtener los mejores resultados reproductivos.

El conocimiento real del pool restante es imposible, pero se ha visto que el RFA está relacionado. Su medición se considera hoy uno de los parámetros más precisos.

En el examen ecográfico se han valorado numerosos parámetros (20, 26, 27-29). Los hallazgos más relevantes han sido:

Volumen ovárico: cuando es $< 3 \text{ cm}^3$ se asocia con baja respuesta y alto índice de cancelaciones (30-32). Ha mostrado ser buen predictor del número de folículos que persisten cuando es excesivamente pequeño (33), pero para un cálculo acertado debe emplearse el AVC. Otros parámetros ecográficos son más sensibles (20). No debe emplearse.

Recuento de folículos antrales: En mujeres sub fértiles y en aquellas sometidas a estimulación, tanto la ecografía vaginal 2D como aún mejor los modos 3D (20, 23, 26, 28), han mostrado ser los mejores.

El empleo de transductores de alta frecuencia (7,5-10MHz) permite observarlos desde tamaños de 2 a 3mm. (28, 33-39).

Igualmente, existe relación entre el RFA, número de ovocitos recuperados y aporta mejor información de pronóstico de baja respuesta (33, 35, 36). Un número que varía en la literatura entre <3 y <6 folículos antrales en el día de la hCG, sería un índice de mal pronóstico (28, 32, 40-43).

Doppler color y Doppler energía: Han sido empleados para el control vascular del desarrollo folicular, diagnóstico del folículo ovulatorio, valoración del cuerpo lúteo y en pacientes con disovulación, pero no

son capaces de predecir, ni la reserva, ni la aparición de hiperestimulación (69, 70).

Valoración 3D Nuestro grupo (37, 45-47) ha investigado la reserva empleando 3D en vez de 2D. Ésta ha mostrado la alta reproductibilidad RFA y sus mediciones (20, 22, 23, 28, 48, 49). Al visualizar los tres planos ortogonales el número de FA que se observan difiere del observado con 2D y es más exacto.

En pacientes con baja reserva comparadas con normales se han observado diferencias interesantes. En planos ortogonales aparece un número basal disminuido de FAs y estos son algo más grandes, miden entre 5 y 7 mm. en vez de entre 2 y 3 mm. Es la expresión de un reclutamiento y crecimiento más precoz por el efecto de tasas circulantes de FSH en el límite superior de la normalidad. Reciben así una mayor cantidad de esta hormona.

Modos AVC (automatic volumen calculation) y (VOCAL (Virtual organ computer-aided analysis): Permiten el cálculo volumétrico en base a numerosos cortes tomográficos. La técnica puede aplicarse al modo inverso y de esta forma se conoce con mayor exactitud el número y el volumen de cualquier estructura que se desee (20, 23, 48).

Modo inverso y visión en cortes múltiples. Permiten la demostración inmediata de los FA. Las imágenes se almacenan en cine loop y pueden visualizarse en todos los ángulos espaciales, obteniendo una exacta visión en tiempo real (47, 48). Este modo elimina los tejidos ecográficamente densos (músculo, estroma, etc.) mientras que transforma en positivos aquellos que no lo son (quistes, hidrosalpinx, etc.). Junto con AVC (20, 22-24, 47, 49-52) son, en nuestra opinión, los más prometedores.

La FIV-TE: Un porcentaje de mujeres responden mal a los protocolos de inducción (9-24%) (54, 55). Se acepta como un excelente parámetro de baja reserva pero la respuesta a la estimulación en la FIV sería la última vía a emplear para conocerla.

Aunque puede estar mediada por otros factores (obesidad e IMC) o por ciertos polimorfismos del receptor de la FSH (6), pensamos que debería evitar llegarse a realizar cuando el pronóstico es infausto. No siempre se logra (56-58).

Cabe concluir:

La valoración de la relación coste/beneficio muestra un dispendio económico difícilmente justificable cuando los resultados son tan parcos. La HAM sería una buena alternativa a la hora de recomendar bien no recurrir a la FIV-TE o hacerlo con técnicas alternativas de mejor pronóstico (Ovodon, adopción).

La comparación del RFA entre la 2D y la 3D vaginal empleando los modos inverso, AVC y VOCAL muestra que son muy superiores, ahorran tiempo y reducen diferencias inter e intra observador. El modo inverso enseña toda estructura con contenido líquido, por lo que estamos ante la certeza de hallarnos frente a folículos antrales.

La relación de la HAM con el RFA: muestra una significación estadística clara. A valores más bajos de HAM, menor el número de folículos antrales observados con modo inverso. Esta relación señala que ambos parámetros son reflejo de la "reserva ovárica existente".

Las diferencias en la HAM y el RFA entre mujeres con respuesta normal y con baja respuesta son claramente significativas.

La HAM y el RFA relacionadas con la edad ha mostrado ser más predictivos que esta. Las diferencias entre baja y normo respondedoras evidencian una correlación estadísticamente significativa de extraordinario interés clínico.

La estabilidad de la HAM observada con la edad y a lo largo del ciclo, ha permitido emplearla de forma mucho más cómoda que otras hormonas.

La relación de la HAM y RFA con la LH, Prolactina y 17β -Estradiol: han mostrado que estas carecen de significación. Deben ser eliminadas de los protocolos.

La determinación basal del 17β -Estradiol, que tanta repercusión bibliográfica ha tenido, tiene nula relación con la HAM y el RFA.

No hemos hallado correlación de la HAM y RFA con la hormona FSH. Más aún, si bien por encima de un valor límite de 10 UI ha habido 2 falsos positivos, el número de mujeres no embarazadas con valores de normalidad es alto.

La FSH (excepción hecha de los estudios basales de la esterilidad) carece de valor, para la reserva.

Al comparar las medias de HAM en grupos de FA (<5 vs >5) con la madurez de los ovocitos: se aprecia que son predictivas de madurez ovocitaria.

Relación entre RFA y madurez ovocitaria: Los resultados evidencian una clara relación. En este sentido la ecografía sería igual de predictiva que la HAM.

La salida de la regresión lineal con la calidad de los embriones G1 y G2 muestra que la recta para la relación entre la HAM y la calidad embrionaria G1 G2, es ajustada, casi horizontal. Con tanta variabilidad, el modelo es incapaz de detectar una relación entre estas variables.

El análisis estadístico de la relación entre el RFA y la calidad embrionaria G1 G2 no muestra diferencias

significativas, ya que existe gran variabilidad en los datos obtenidos. Por tanto carece de valor predictivo.

No hemos detectado diferencias significativas entre mujeres que quedan y no quedan gestantes en la relación entre la HAM, RFA y pronóstico reproductivo. No son predictivas.

Proponemos a la HAM y el RFA como únicos parámetros a determinar para reserva ovárica. Valores muy bajos (1,15 ng/ml = 8 pmol/l) podrían emplearse como predictivos, e informar de las mínimas posibilidades de éxito del tratamiento.

Con valores inferiores a 1 ng/ml cabría recomendar directamente otras alternativas reproductivas (ovorrecepción).

El hecho de que con valores muy bajos de HAM y RFA hayamos tenido embarazos no permite, como hubiéramos deseado, negar la FIV a quién la solicite aun a sabiendas de lo que presumiblemente acontecerá. La pareja deberá estar perfectamente informada

BIBLIOGRAFÍA

1. **Bukman A, Heineman MJ.:** Ovarian reserve testing and the use of prognostic models in patients with subfertility. *Human Reprod Update.* 2001; 7: 581-590.
2. **Tarin JJ, Ruiz A, Miró F, Bonilla-Musols F, Pellicer A.:** Failed in vitro fertilization of human oocytes: a cytogenetic analysis. *Fertil Steril* 1991; 56: 290-295.
3. **Pellicer A, Rubio C, Vidal F, Remohi J.:** In vitro fertilization plus preimplantation genetic diagnosis in patients with recurrent miscarriage: an analysis of chromosome abnormalities in human preimplantation embryos. *Fertil Steril* 1999; 71: 1033-1039.
4. **Ebner T, Sommergruber M, Moser M, Shebl O, Schreier-Lechner E, Tews G.:** Basal level of anti-Müllerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles. *Human Reprod.* 2006; 8: 2022-2026.
5. **Peñarubia J.:** Etiología y teorías sobre baja respuesta. En Cuadernos de Medicina Reproductiva García-Velasco, JA y Remohi J. Adalia Ed. Madrid. 2007; 13: 9-21.
6. **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: 705-714.
7. **Fanchin R, Schonauer LM, Righini C, Guibourdenche J, Frydman R, Taieb J.:** Serum anti-Müllerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum Reprod* 2003; 18: 323-327.
8. **Fiçicioglu C, Kutlu T, Baglam E, Bakacak Z.:** Early follicular antimüllerian hormone as an indicator of ovarian reserve. *Fertil. Steril.* 2006; 85: 592-596.

9. **Hazout A, Bouchard P, Seifer DB, Aussage P, Junca AM, Cohen-Bacrie P.**: Serum antimüllerian hormone/müllerian-inhibiting substance appears to be a more discriminatory marker of assisted reproductive technology outcome than follicle-stimulating hormone, inhibin B, or estradiol. *Fertil Steril* 2004; 82: 1323-1329.
10. **La Marca A, Volpe A.**: The anti-müllerian hormone and ovarian cancer. *Hum Reprod Update* 2007; 3: 265-273.
11. **La Marca A, Broekmans FJ, Volpe A, Fauser BC, Macklon NS.**: Anti-Müllerian hormone (AMH): what do we still need to know? *Hum Reprod*. 2009. En prensa.
12. **Muttukrishna S, Suharjono H, McGarrigle H, Sathanandan M.**: Inhibin B and anti-Müllerian hormone Markers of ovarian response in IVF/ICSI patients? *Brit. J. Obstet. Gynaecol* 2004; 111: 1248-1253.
13. **Peñarrubia J, Fabregues F, Manau D, Creus M, Casals G, Casamitjana R, Carmona F, Vanrell JÁ, Blasch J.**: Basal and stimulation day 5 anti-Müllerian hormone serum concentrations as predictors of ovarian response and pregnancy in assisted reproductive technology cycle stimulated with gonadotropin-releasing hormone agonist-gonadotropin treatment. *Hum Reprod* 2005; 20: 915-922.
14. **Seifer DB, MacLaughlin DT, Christian BP, Feng B, Shelden RM.**: Early follicular serum müllerian inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 2002; 77: 468-471.
15. **Tremellen KP, Kolo M, Gilmore A, Lekamge DN.**: Anti-Müllerian hormone as a marker of ovarian reserve. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2005; 45: 20-24.
16. **Van Rooij IA, Broekmans FJ, Te Velde ER, Fauser BC, Bancsi LF, Te Jong FH, Temen AP.**: Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum. Reprod.* 2002; 17: 3065-3071.
17. **La Marca A, Sighinolfi D, Radi C, Argento E, Baraldi A, Carducci Artensio G, Stabile G, Volpe A.**: Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Human Reprod Update* 2009, ver pubmed. En prensa.
18. **Cheng-Hsuan W, Yu-Ching C, Hsin-Hung W, Jyueger Y, Yu-Jun C, Horng-Der T.**: Serum anti-Müllerian hormone predicts ovarian response and cycle outcome in IVF patients. *J Assist Reprod Genet* 2009; 26: 383-389.
19. **Fanchin R, Schonauer LM, Righini C, Frydman R, Taieb J.**: Serum anti-Müllerian dynamics during controlled ovarian hyperstimulation. *Human Reprod* 2003; 18: 328-332.
20. **Bonilla-Musoles F, Dolz M, Moreno J, Raga F.**: Reproducción Asistida: Manejo clínico. Ed. Panamericana. Madrid, 2009.
21. **Nardo LG, Gelbaya TA, Wilkinson H, Roberts SA, Yates A, Penberton P, Laing Y.**: Circulating basal anti-Müllerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2008; 90: 1-8.
22. **Broekmans FJ, de Ziegler D, Howles CM, Gougeon A, Trew G, Olivennes F.**: The antral follicle count: practical recommendations for better standardization. *Fertil Steril*. 2009 en prensa.
23. **Deutch TD, Joergner AI, Matson EDO, Oehninger CDS, Bocca AS, Hoenigmann AD, Abuhamad FA.**: Automated assessment of ovarian follicles using a novel three-dimensional ultrasound software *Fertil. Steril* 2009; 92: 1562-1568.
24. **Scheffer GJ, Broekmans FJM, Bancsi LF, Habbema JD, Looman CW, Te Velde ER.**: Quantitative transvaginal two- and three-dimensional sonography of the ovaries: reproductibility of antral follicle counts. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 270-275.
25. **Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB.**: A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Human Reprod Update*, 2006; 12: 685-718.
26. **Pellicer A, Ardiles G, Neuspiller F, Remohi J, Simón C, Bonilla-Musoles F.**: Evaluation of the ovarian reserve in young low responders with normal basal levels of follicle-stimulating hormone using three-dimensional ultrasonography. *Fertil Steril* 1998; 78: 671-675.
27. **Dolz M, Osborne N, Bonilla-Musoles F.**: Polycystic ovarian syndrome: Assessment with color Doppler angiography and Three-Dimensional ultrasonography. *J.Ultrasound Med.* 1999; 18: 313-313.
28. **Bonilla-Musoles F.**: Ecografía vaginal, Doppler y tridimensión en Obstetricia y Ginecología. Panamericana Edit. Madrid 2000.
29. **Bonilla-Musoles F.**: 4D Ultrasound in Obstetrics Panamericana Edit. Madrid 2006.
30. **Karande V.**: Managing and predicting low response to standard in vitro fertilization therapy: a review of the options. *Mol Cell Endocrinol* 2005; 234: 81-86.
31. **Hendricks DJ, Mol BW, Bancsi LF, Te Velde ER, Broekmans FJ.**: Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level. *Fertil Steril* 2005; 83: 291-301.
32. **Reuss ML, Kline J, Santos R et AL.**: Age and ovarian follicle pool assessed with transvaginal ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 624-627.
33. **Chang MI, Chiang CH, Hsieh TT, Soong Y, Hsu K.**: Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 1998; 69: 505-510.
34. **Tomas C, Nuojuua-Huttmen N, Martikainen H.**: Pretreatment transvaginal ultrasound examination predicts ovarian responsiveness to gonadotrophins in in vitro fertilization. *Human Reprod* 1997; 12: 220-223.

35. **Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijkemans MJ, De Jong FH, Habbema JD, De Velde ER.:** Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2002; 77: 328-336.
36. **Craig H, Syrop MD, Brad Van Voorhis MD.:** Use of ultrasound to predict and optimize outcomes of ovulation induction. En: Vishvanath C, Karande C: *Infertility and Reproductive Medicine Clinics of North America*. 2003; 14: 269-291.
37. **Mc Ilveen M, Skull JD, Ledger WL.:** Evaluation of the utility of multiple endocrine and ultrasound measures of ovarian reserve in the prediction of cycle cancellation in a high-risk IVF population. *Hum Reprod*. 2007; 22: 778-785.
38. **Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijkemans MJ, de Jong FH, Habbema JD, te Velde ER.:** Predictors of poor ovarian response in in-vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2002; 77: 328 -336.
39. **Barad DH, Weghofer A, Gleicher N.:** Comparing anti-Müllerian hormone (AMH) and follicle-stimulating hormone (FSH) as predictors of ovarian function. *Fertil Steril* 2009; 91: 1553-1555.
40. **Scheffer GJ, Broekmans FJM, Dorland M.:** Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women proven natural Fertility. *Fertil Steril* 1999; 72: 845-851.
41. **Frattarelli JL, Levi AJ, Miller BT, Segars JH.:** A prospective assessment of the predictive value of basal antral follicles in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2003; 80: 50-355.
42. **Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, Te Velde ER, Broekmans FJ.:** Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level. *Fertil Steril* 2005; 83: 291-301.
43. **Jurema MW, Bracero NJ, Garcia JE.:** Fine tuning cycle day 3 hormonal assessment of ovarian reserve improves in vitro fertilization outcome in gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles. *Fertil Steril* 2003; 80: 1156-1161.
44. **Engelmann L, Sladkevicius P, Agrawal R, Bekir JS, Campbell N, Tan SL.:** Value of ovarian stromal blood flow velocity measurement after pituitary suppression in the prediction of ovarian responsiveness and outcome of in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril* 1999; 71: 22-29.
45. **Lass A, Skull J, McVeigh E, Margara R, Winston R.:** Measurement of ovarian volume by transvaginal sonography before ovulation induction with human menopausal gonadotrophin. *Human Reprod* 1997; 12: 294-297.
46. **Syrop CH, Willhoite A, Van der Voorhis BJ.:** Ovarian volume: a novel outcome predictor for assisted reproduction. *Fertil Steril*. 1995; 64: 1167-1171.
47. **Raine-Fenning NJ, Lam PM.:** Assessment of ovarian reserve using the inversion mode. Picture of the month. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 104-106.
48. **Castillo JC, De León G, Zelaya A, Raga F, Bonilla Jr. F, Bonilla-Musoles F.:** ¿A donde vamos en Ultrasonidos? Un esfuerzo para ver la vida intraútero más claramente. *Progresos Obstet Ginecol* 2006; 49: 127-133.
49. **Raine-Fenning NJ, Campbell BK, Clewes JS, Johnson IR.:** The interobserver reliability of ovarian volume measurement is improved with three-dimensional ultrasound, but dependent upon technique. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29: 1685-1690.
50. **Raine-Fenning NJ, Jayaprakasan K, Clewes JS.:** Automated follicle tracking facilitates standardization and may improve work flow. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2007; 30: 1015-1018.
51. **Raine-Fenning NJ, Jayaprakasan K, Clewes JS.:** Automated follicle tracking facilitates standardization and may improve work flow. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2007; 30: 1015-1018.
52. **Raine-Fenning N, Jayaprakasan K, Clewes J, et al.:** SonoAVC: a novel method of automatic volume calculation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 691-696.
53. **Van Disseldorp J, Lambalk CB, Kwee J, Looman CW, Eijkemans MJ, Fauser BC, Broekmans FJ.:** Comparison of inter -and intra- cycle variability of anti-Müllerian hormone and antral follicle counts. *Hum Reprod.* 2010; 25: 221-227.
54. **Keay SD, Liversedge NH, Mathur RS, Jenkins JM.:** Assisted conception following poor ovarian response to gonadotrophin stimulation. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 521-527.
55. **De Boer EJ, Tonkelaar L, te Velde ER, Burger CW, Klip H, Van Leeuwen FE.:** A low number of retrieved oocytes at in Vitro fertilization treatment is predictive of an early menopause. *Fertil Steril* 2002; 77: 978-985.
56. **Nikolaou D, Lavery N, Turner C, Margara R, Trew G.:** Is there a link between an extremely poor response to ovarian hyperstimulation and early ovarian failure. *Human Reprod.* 2002; 17: 1106-1111.
57. **Beckers NGM, Macklon NS, Eijkemans MJC, Fauser BCJM.:** Women with regular menstrual cycles as a poor response in ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization exhibit follicular phase characteristics suggestive of ovarian aging. *Fertil Steril* 2002; 78: 291-297.
58. **García JE, Jones GS, Acosta AA, Whright G.:** HMG/HCG follicular maturation for oocyte aspiration: phase II, 1981. *Fertil Steril.* 1983; 39: 174-179.
59. **Gnoth C, Schuring AN, Friol K, Tigges J, Mallmann P, Godehardt E.:** Relevance of anti-müllerian hormone measurement in a routine IVF program. *Human Reprod.* 2008; 23: 1359-1365.