

REVISIÓN DE LA TÉCNICA DE LA EVALUACIÓN ULTRASONOGRAFICA DE LA RESERVA OVÁRICA MEDIANTE EL RECuento DE FOLÍCULOS ANTRALES Y EL VOLUMEN OVÁRICO PROMEDIO

Luis Alberto Carpio Guzmán¹.

RESUMEN

La evaluación de la reserva ovárica es uno de los pilares fundamentales del diagnóstico de la pareja infértil. La medición de la hormona folículo estimulante (FSH) ha sido considerada el gold standard para dicha evaluación, sin embargo la evaluación ultrasonográfica (Recuento de folículos antrales y Volumen ovárico promedio) es una alternativa que tiene ventajas por su bajo costo y ser fácilmente reproducible desde el punto de vista técnico. El objetivo de este artículo es revisar y dar a conocer la técnica ultrasonográfica de la evaluación de la reserva ovárica con la finalidad de unificar criterios para su realización a nivel hospitalario.

Palabras clave: Reserva ovárica; Ultrasonografía; Volumen ovárico (fuente: DeCS BIREME).

ULTRASONOGRAPHIC EVALUATION TECHNIQUE OF OVARIAN RESERVE BY ANTRAL FOLLICLE COUNT AND OVARIAN VOLUME AVERAGE

ABSTRACT

The assessment of ovarian reserve is one of the cornerstones of the diagnosis of the infertile couple. The measurement of follicle stimulating hormone (FSH) has been considered the gold standard for such assessment, however ultrasonographic evaluation (antral follicle count and ovarian volume average) is an alternative that has advantages for its low cost and easily reproducible from technical point of view. The aim of this paper is to review and publicize the ultrasound technique of assessing ovarian reserve in order to unify criteria for implementation in hospitals.

Key words: Ovarian reserve; Ultrasonography; Ovarian volume (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La evaluación de la fertilidad de la mujer se sustenta en dos pruebas fundamentales, una de ellas es el estudio de la permeabilidad tubaria y de la cavidad endouterina lo cual se logra con un estudio radiográfico contrastado conocido como Histerosalpingografía. El otro estudio que evalúa la fertilidad femenina es la medición del pool de folículos primarios o folículos antrales que refleja la capacidad fecundante, esto se denomina Reserva Ovárica y es dependiente de la edad de la paciente. La reserva ovárica evalúa el potencial reproductivo de una mujer y sirve como predictor de las tasas de embarazo y de nacidos vivos en los programas de reproducción asistida de baja y de alta complejidad.

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

Antimülleriana (AMH), que evalúa con mayor sensibilidad y especificidad el pool de folículos antrales, es una prueba mucho más costosa y que no se realiza en ninguno de los establecimientos de salud del MINSA ni de ESSALUD.

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

RESERVA OVÁRICA: DEFINICIONES

El potencial reproductivo que es la capacidad de una mujer para embarazarse disminuye con la edad, esto se debe a que el número de ovocitos de ambos ovarios decrece irreversiblemente después de su formación durante la vida fetal¹. El número total de ovocitos es aproximadamente de 6 a 7 millones alrededor de la semana 20 de gestación, reduciéndose a 1-2 millones al nacimiento, para llegar al inicio de la pubertad alrededor

¹ Médico Jefe del Servicio de Ginecología Especializada del Instituto Nacional Materno Perinatal. Lima-Perú.

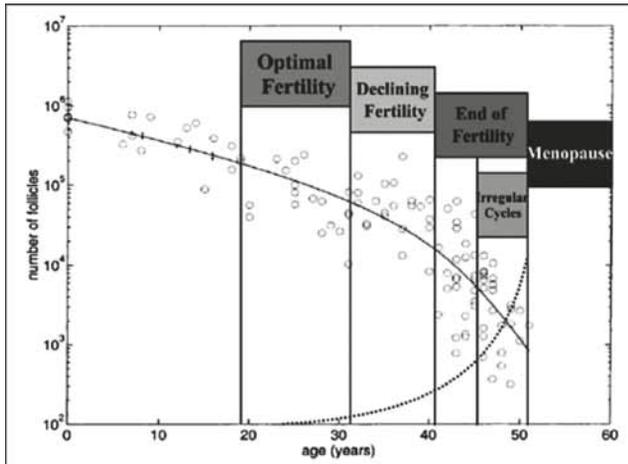


Figura 1. Declinación de la reserva ovárica con la edad.

de 400000. Desde la primera regla o menarquia, hay una disminución constante del número de ovocitos debido a fenómenos de apoptosis y atresia folicular, a una tasa de alrededor de 1000 ovocitos por ciclo menstrual. Esta declinación se incrementa alrededor de los 37 años de edad hasta la menopausia ^{2,3}(Figura 1).

Se ha acuñado el término de “reserva ovárica” para describir en forma indirecta la cantidad y la calidad de folículos remanentes en el ovario de una mujer en un momento determinado. Por lo tanto la valoración de la reserva ovárica es fundamental para evaluar el potencial reproductivo de la mujer y se toma como predictor de las tasas de embarazo y de nacidos vivos en los programas de reproducción asistida de baja y de alta complejidad ⁴.

FOLICULOGÉNESIS Y MARCADORES DE RESERVA OVÁRICA

La foliculogénesis se inicia con el reclutamiento de una cohorte de folículos del pool de folículos primordiales y finaliza, bien con la ovulación, o bien con la desaparición del folículo por atresia. En nuestra especie, la foliculogénesis es un proceso largo, transcurriendo entre el reclutamiento y la ovulación aproximadamente 120 a 150 días, de acuerdo a los estudios realizados en primates por Gougeon². Los folículos primordiales van a sufrir una compleja serie de fenómenos de proliferación y diferenciación que los transformarán en folículos preantrales. Del pool de folículos preantrales, en cada ciclo menstrual uno de ellos va a completar su maduración (selección y crecimiento del folículo de De Graaf) y el resto, acabarán sufriendo un proceso de atresia folicular por apoptosis.

La maduración folicular puede dividirse en dos fases: la fase preantral y la fase antral. Durante la fase preantral (independiente de gonadotropinas) el folículo sufrirá un proceso de crecimiento y diferenciación, sometido a una regulación de tipo autocrino/paracrino por factores de crecimiento locales. Durante la fase antral (dependiente de gonadotropinas) se produce un enorme crecimiento del

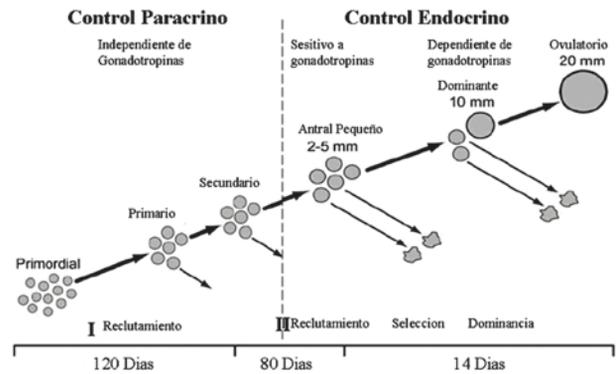


Figura 2. Foliculogénesis

tamaño folicular (que llega a alcanzar los 25 mm); esta fase está regulada fundamentalmente por FSH y LH, aunque diferentes factores de crecimiento producidos localmente participan en la regulación positiva o negativa de la foliculogénesis, la ovulación y la luteogénesis a través de mecanismos aún no bien conocidos^{5,6} (Figura 2).

La foliculogénesis tiene lugar en la corteza ovárica, pudiéndose distinguir cuatro estadios de desarrollo diferentes: reclutamiento del folículo primordial, desarrollo del folículo preantral, selección y crecimiento del folículo de De Graaf y atresia folicular³⁻⁶.

El reclutamiento de los folículos primordiales comienza ya durante la vida intrauterina y no cesa hasta que se agota la reserva ovárica. Este proceso sigue un patrón de tipo biexponencial: la velocidad se duplica cuando la reserva ovárica ha caído hasta un valor crítico próximo a los 25,000 folículos primordiales (lo que ocurre hacia los 37 años y se asocia con una caída acusada de la fertilidad)^{3,4}.

Al final de la fase folicular del ciclo menstrual, uno de los miembros de la cohorte de folículos antrales es “seleccionado” y pasa a ser el folículo dominante. En este folículo la capacidad proliferativa de las células de la granulosa y de la teca se mantiene elevada de manera que crece con rapidez, en tanto que disminuye en el resto de los folículos antrales. El mecanismo subyacente al proceso de selección folicular no se conoce bien. Aunque sabemos que la captación de FSH hacia el líquido folicular por parte del folículo dominante es un paso crucial, los mecanismos que determinan que un único folículo adquiera esta capacidad para “secuestrar” FSH siguen siendo uno de los grandes problemas no resueltos de la fisiología de la reproducción ^{7,8,9}

MARCADORES DE RESERVA OVÁRICA

Se han diseñado distintos exámenes para medir la reserva ovárica y estos se pueden agrupar en tres categorías:

- Medición de hormonas ováricas o hipofisiarias, en un día inicial del ciclo menstrual (segundo al tercero),

tales como FSH, Inhibina B, Estradiol y hormona Antimulleriana (AMH).

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

Desde que Shermann y Korenman en 1979⁹, describieran la elevación de los niveles séricos de FSH en la fase folicular precoz como cambios endocrinos que preceden a la menopausia, hasta Scott en 1989¹⁰, que en un estudio retrospectivo demuestra la disminución de la tasa de embarazo conforme el nivel de FSH se incrementa; desde entonces se ha utilizado la valoración de la FSH sérica en los días segundo o tercero del ciclo menstrual como el gold estándar para la valoración de la reserva ovárica.

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

VOLUMEN OVÁRICO Y RESERVA OVÁRICA

Basado en el hecho de que el volumen ovárico disminuye con la edad, se han publicado varios trabajos sobre el rol de la medición del volumen ovárico en la evaluación de la reserva ovárica. Lass en 1997 comparó el volumen ovárico en 2 grupos de mujeres con infertilidad, programadas para un procedimiento de fertilización in Vitro (FIV), definiendo un volumen ovárico mayor de 3 cc como normal, encontrando que mujeres con un volumen menor tenían una mayor tasa de cancelación y un mayor requerimiento de gonadotropinas, con igual tasa de embarazo en ambos grupos¹¹.

Posteriormente, en 1999 Syrop reportó que el volumen ovárico era un buen predictor de respuesta ovárica en protocolos de estimulación, siendo incluso mejor que la medición de FSH en el 3er día del ciclo con un coeficiente de probabilidad para embarazo de 1.2.¹²

Sin embargo otros trabajos demostraron que la medición del volumen ovárico en la fase folicular precoz, tenía un valor limitado como marcador de reserva ovárica. En el trabajo de Bancsi el área bajo la curva ROC (AUC ROC) para volumen ovárico fue de 0.69.¹³

RECuento DE FOLÍCULOS ANTRALES Y RESERVA OVÁRICA

Se sabe fisiológicamente que el número de folículos ováricos disminuye con la edad. Por lo tanto la medición del número de folículos antrales, por ecografía transvaginal, en la fase folicular precoz, nos permite valorar en forma casi directa el pool de ovocitos remanentes en un determinado período de tiempo. Se ha reportado que un número menor de 5 folículos antrales, medidos en el 2do o 3er día del ciclo menstrual se relaciona con una menor tasa de embarazo¹⁴ y con una menor respuesta a la estimulación ovárica, en los ciclos de reproducción asistida de alta complejidad¹⁵.

TÉCNICA ULTRASONOGRÁFICA PARA EVALUACIÓN DE LA RESERVA OVÁRICA

El estudio ultrasonográfico de los ovarios se puede realizar mediante un transductor transvaginal de alta frecuencia de 5-7.5 Mhz, en escala de grises, bidimensional.

El momento ideal para la valoración es en la fase folicular precoz, 2° a 3° día del ciclo menstrual. La paciente no debe presentar tumores ováricos (quistes funcionales >10mm, teratomas, endometriomas, etc) que puedan alterar la medición ecográfica. Además, no debería haber recibido anticonceptivos hormonales en el ciclo previo.

Volumen Ovárico

Para hallar el volumen ovárico, cada ovario debe ser medido en tres planos ortogonales. Para calcular el volumen ovárico se debe utilizar la fórmula de la elipsoide alargada

$$VO = D1 \times D2 \times D3 \times (\pi/6)$$

$$VO = D1 \times D2 \times D3 \times 0.523$$

Donde D1, D2 y D3 son los tres diámetros máximos longitudinal, anteroposterior y transversal respectivamente. El volumen ovárico promedio es el promedio del volumen calculado para ambos ovarios en la misma paciente. (Figura 3)

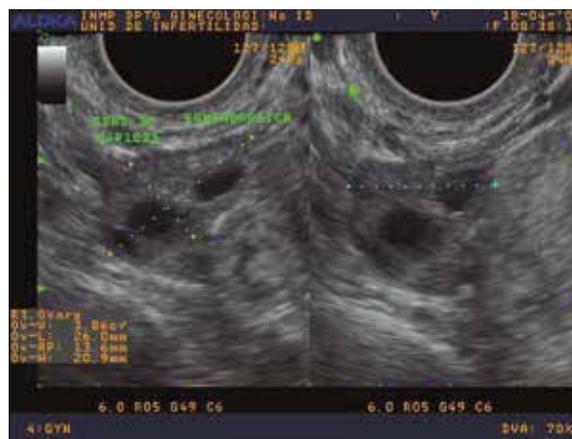


Figura 3. Medición ultrasonográfica del volumen ovárico en los tres planos ortogonales.

Se asume que el volumen ovárico promedio normal es aquel que mide más de 3cc, y se considera baja reserva si es menor o igual de 3cc.

La variabilidad intra e interobservador es pequeña como lo señalan Goswamy¹⁶ y Lass¹¹.

La evaluación del volumen ovárico también es útil para el diagnóstico ecográfico de los ovarios poliquísticos, los cuales miden más de 10 cc, tal como se señalan en los criterios de Rotterdam del 2003¹⁷. (Figura 4)



Figura 4. Ovario poliquístico. Observar el volumen ovárico incrementado.

Recuento de Folículos Antrales

Se consideran folículos antrales aquellos que miden entre 2 a 9 mm durante la fase folicular precoz (2do ó 3er día del ciclo menstrual) y se debe evaluar en el plano sagital, en el diámetro longitudinal máximo del ovario, y en un solo plano. Luego se realiza la sumatoria encontrada en ambos ovarios.

Se considera como una reserva ovárica adecuada cuando el número de folículos antrales de ambos ovarios suman 5 o más, y Baja Reserva si suman menos de 5 folículos. También sirve para evaluar ovarios poliquísticos en el cual se pueden hallar más de 12 folículos antrales por ovario, como lo estipula los criterios de Rotterdam del 2003. (Figura 5)

CONCLUSIÓN

Como podemos advertir de la revisión expuesta, la técnica ultrasonográfica de la evaluación de la reserva ovárica: recuento de folículos antrales y volumen ovárico promedio, es sencilla y reproducible en cualquier establecimiento de salud que cuente con ecógrafo 2D con transductor endocavitario transvaginal y personal capacitado. En nuestra institución, sería costo efectivo implementar en forma rutinaria esta evaluación. En la unidad de Infertilidad hemos iniciado un estudio descriptivo, prospectivo, con el fin de conocer el valor diagnóstico de la evaluación ecográfica de la reserva ovárica con respecto a los niveles de FSH como gold estándar, cuyos resultados están en evaluación y se publicará prontamente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Speroff L, Glass RH, Kase NG (2011). The ovary: embryology and development. En: Speroff L. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. (pp. 93-107) Baltimore: Williams & Wilkins.
2. Gougeon A, Chainy GBN (1987). Morphometric studies of small follicles in ovaries of women at different ages. *J Reprod Fertil* 81, 433-42.
3. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF (1992). Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod*, 7, 1342-1346
4. Toner JP, Flood JT(1993). Fertility after the age of 40. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 20, 261-272

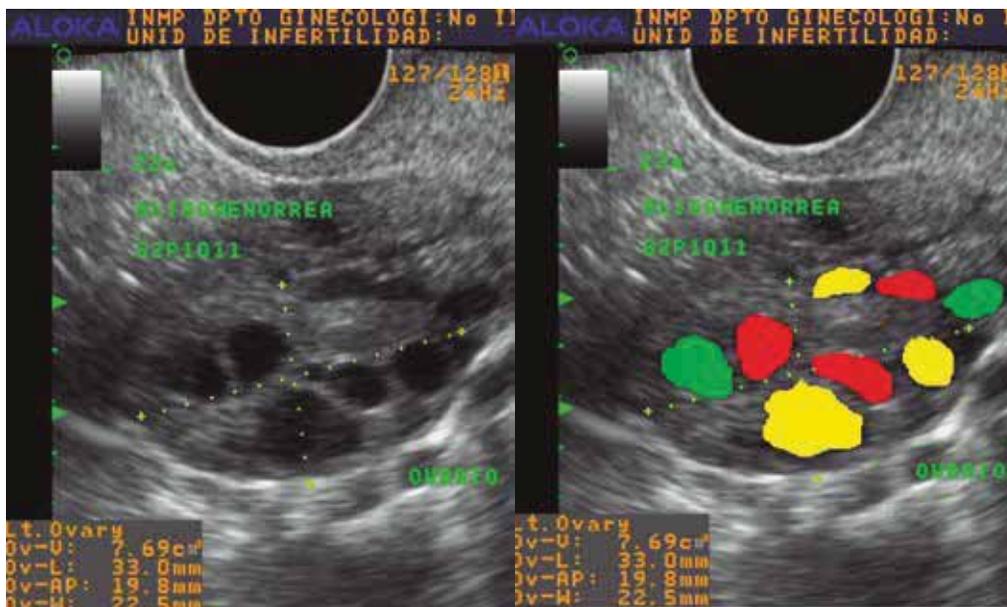


Figura 5. Recuento de folículos antrales por ecografía.

5. Gougeon A, Ecochard R, Thalabard JC(1994). Age-related changes of the population of human ovarian follicles: increase in the disappearance rate of non-growing and early-growing follicles in aging women. *Biol Reprod* 50, 653–63.
6. Gougeon, A. (1996) Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. *Endocr Rev*, 17, 121–55.
7. SchneyerAL, Fujiwara T, Fox J, Welt CK, Adams J, Messerlian GM (2000). Dynamic changes in the intrafollicular inhibin/activin/follistatin axis during human follicular development: relationship to circulating hormone concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*, 85, 3319–3330.
8. McNatty KP, Hillier SG, Boogaard AM, Trimpos-Kemper TC, Reichert LK, Hall EV (1983). Follicular development during the luteal phase of the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*, 56, 1022–1031.
9. Shermann, B.M., West, J.H., Korenman, S.G. (1979). The menopausal transition: analysis for LH, FSH, estradiol and progesterone concentration during menstrual cycles of older women *J. Clin. Endocrino. Metab*, 42, 629-636
10. Scott, R.T., Toner, J.P., Muasher, S.J., Oehninger, S., Robinson, S., Rosenwaks, Z. (1989). Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*, 51, 651-654
11. Lass, A., Skull, J., McVeigh, E. et al. (1997). Measurement of ovarian volume by transvaginal sonography before ovulation induction with human menopausal gonadotrophin for in-vitro fertilization can predict poor response. *Hum. Reprod*, 12, 294-297
12. Syrop, C.H., Dawson, J.D., Husman, K.J. et al. (1999). Ovarian volume may predict assisted reproductive outcome better than follicle stimulating hormone concentration on day 3. *Hum. Reprod*, 14, 1752-1756
13. Bancsi, L.F., Broekmans, F.J., Eijkemans, M.J. et al. (2002) Predictors of poor ovarian response in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril*, 77, 328-336
14. Chang, M.Y., Chiang, C.H., Hsieh, T.T., et al. (1998). Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproduction technologies. *Fertil. Steril*, 69, 505-510
15. Pellicer, A., Ardiles, G., Neuspiller, F., et al. (1998). Evaluation of the ovarian reserve in young low responders with normal basal levels of follicle stimulating hormone using three-dimensional ultrasonography. *Fertil. Steril*, 70, 671-675.
16. Goswamy, R., Campbell, S., Royston, J. (1988) Ovarian size in postmenopausal women. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 95, 795-801
17. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). (2004). *Hum Reprod*, 19, 41-47