Artículo original
Ginecol Obstet Mex 2024; 92 (11): 464-475.

https://doi.org/10.24245/gom.v92i11.26

Relación entre la FSH basal y la respuesta ovárica con concentraciones normales de otros marcadores de reserva ovárica

Relationship between baseline FSH values and ovarian response with normal levels of other ovarian reserve markers.

César Adrián Paniagua Narváez,[1] Juan Carlos Barros Delgadillo,[2] Cinthya Muñoz Manrique,[3] Edgar Barrientos Galeana[2]

Resumen

OBJETIVO: Determinar si las concentraciones elevadas de FSH basal, en relación con los límites de normalidad, pueden predecir la respuesta ovárica.
MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio de cohorte retrospectiva, llevado a cabo en pacientes en quienes se practicaron técnicas de reproducción asistida (FIV-ICSI) entre los meses de enero del 2020 a diciembre del 2023 en la Unidad de Reproducción Asistida del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. La respuesta se evaluó mediante regresión logística y análisis multivariado para determinar la probabilidad de baja respuesta y subóptima según las concentraciones basales de FSH.
RESULTADOS: Se analizaron 292 ciclos, de los que el 26.7% (n = 78) fueron repetidos. La probabilidad de respuesta subóptima (menos de 9 ovocitos recuperados) fue significativamente mayor con concentraciones basales de FSH mayores de 7.5 mIU/mL en comparación con ≤ 7.5 mIU/mL y alta probabilidad de recuperar menos de 4 ovocitos y entre 4 y 9 ovocitos. En pacientes con marcadores normales se observó mayor probabilidad de respuesta subóptima con FSH > 7.5 mIU/mL, incluso ajustando por edad e IMC. La probabilidad de baja respuesta (menos de 4 ovocitos) fue mayor pero no significativa. En pacientes con reserva ovárica alterada se observó una tendencia similar.
CONCLUSIÓN: Las concentraciones elevadas de FSH basal en límites de normalidad se asocian con una respuesta ovárica subóptima en ciclos de FIV-ICSI, incluso con marcadores de reserva ovárica normales.

PALABRAS CLAVE: Hormona folículo estimulante basal; reserva ovárica; hormona antimülleriana; límites de FSH normal; recuperación ovocitaria.

Abstract

OBJECTIVE: To determine whether elevated basal FSH concentrations relative to normal limits can predict ovarian response.
MATERIALS AND METHODS: Retrospective cohort study of patients who underwent assisted reproductive techniques (IVF-ICSI) between January 2020 and December 2023 at the Assisted Reproduction Unit of the Instituto Nacional de Perinatología. The ovarian stimulation response according to basal FSH concentrations (≤7.5 vs. >7.5-12 mIU/mL) was evaluated by logistic regression and multivariate analysis to determine the probability of low response and suboptimal responce.
RESULTS: Data from 292 cycles were analyzed, of which 26.7% (n = 78) were cycles. The probability of retrieving less than 4 oocytes (low) and between 4 and 9 oocytes

[1] Ginecobstetra, residente de Biología de la Reproducción Humana.
[2] Ginecoobstetra, especialista en Biología de la Reproducción Humana; coordinador de Reproducción Asistida.
[3] Doctora en Ciencias en Nutrición Poblacional.
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Ciudad de México.

Recibido: julio 2024
Aceptado: septiembre 2024

Correspondencia
Juan Carlos Barros Delgadillo
jcbarros@yahoo.com

Este artículo debe citarse como: Paniagua-Narváez CA, Barros-Delgadillo JC, Muñoz-Manrique C, Barrientos-Galeana E. Relación entre la FSH basal y la respuesta ovárica con concentraciones normales de otros marcadores de reserva ovárica. Ginecol Obstet Mex 2024; 92 (11): 464-475.

(suboptimal response) was significant in patients with basal FSH >7.5 mUI/mL independent of the ovarian reserve markers. The probability of suboptimal response (less than 9 oocytes retrieved) was significantly higher with baseline FSH concentrations >7.5 mIU/mL in patients with normal ovarian reserve markers and after adjusting for age and BMI, the probability remains. The odds of a low response (less than 4 oocytes) was higher, but not significant. In patients with reduced ovarian reserve, the probability of low or suboptimal response was not significant with basal FSH ≤7.5 vs. >7.5 mIU/mL. **CONCLUSION:** Elevated basal FSH concentrations within normal limits (>7.5-12 mIU/mL) are associated with low and suboptimal ovarian response in IVF-ICSI cycles, even in the presence of normal ovarian reserve markers.

KEYWORDS: Basal FSH; Ovarian Reserve; Anti-Müllerian Hormone; Normal FSH range; Oocyte yield.

ANTECEDENTES

La hormona foliculoestimulante (FSH) es una glicoproteína dimérica producida por la hipófisis anterior, responsable de la espermatogénesis testicular y foliculogénesis ovárica que actúa, respectivamente, en el receptor de las células de Sertoli y de la granulosa.

La FSH estimula a las células de la granulosa para expresar la aromatasa y, con ello, favorecer la conversión de andrógenos en estrógenos. Ese aumento de estrógenos inhibe la secreción de FSH por el gonadotropo, vía retroalimentación negativa.[1] Conforme disminuye la reserva ovárica, la cantidad de folículos reclutables disminuye, lo que implica una menor concentración de la hormona antimülleriana y de la cohorte folicular en desarrollo, con menores concentraciones de estradiol y mayores de FSH.

Durante los tratamientos de reproducción asistida, la finalidad primordial de la estimulación ovárica es maximizar la obtención de ovocitos y, por lo tanto, aumentar la probabilidad de embarazo clínico y de recién nacido vivo. En la práctica diaria las pruebas de reserva ovárica se utilizan para planear el tratamiento, individualizarlo y, a su vez, estimar las expectativas de respuesta a la estimulación ovárica.[2]

A lo largo del tiempo se han aplicado diversos métodos para estimar la reserva ovárica, hoy llamados marcadores de reserva ovárica: medición de las concentraciones basales de FSH, de hormona antimülleriana y evaluación, mediante ultrasonido, de la cantidad de folículos antrales.[3]

La respuesta ovárica a la estimulación puede ser diferente en mujeres de edad similar y de acuerdo con los valores individuales de los marcadores de reserva ovárica. Existe una asociación probada entre edad, marcadores de reserva ovárica y los resultados de las técnicas de reproducción asistida. Estas pruebas tienen cierta capacidad predictiva de la respuesta ovárica a la estimulación con gonadotropinas; sin embargo, esa predicción es limitada: hormona antimülleriana, conteo folicular antral y FSH basal son las que más se utilizan para evaluar la reserva ovárica. Si bien la hormona antimülleriana y el conteo folicular antral son biomarcadores más informativos de la reserva y la respuesta ovárica, las concentraciones basales de FSH siguen

siendo una prueba válida, aunque utilizada con menor frecuencia.[4]

Es de aceptación general que la reserva ovárica está disminuida cuando las concentraciones de FSH superan las 10-12 IU/L.[5] Las concentraciones elevadas de FSH se asocian con baja recuperación ovocitaria y una alta tasa de cancelación de ciclos. La documentación de elevaciones de FSH en fase folicular temprana (día 2 a 5 del ciclo) y su relación con el envejecimiento reproductivo se estableció, por primera vez, hace más de 40 años. Mediante la observación de las características endocrinas en ciclos de fertilización in vitro de mujeres con baja respuesta se determinó que las concentraciones de FSH en la fase folicular temprana con frecuencia están elevadas. La FSH ha sido la prueba de reserva ovárica endocrina inicial más ubicua y aceptada. Esto sin dejar de lado que es una prueba con limitaciones significativas y, en la mayoría de los casos, debería indicarse como una ayuda pronóstica, en lugar de una prueba excluyente.[6]

En la práctica médica contemporánea, las cuantificaciones de la FSH basal prácticamente se han abandonado como herramienta para evaluar la reserva ovárica y planificar la estimulación ovárica. Esto porque se considera que los valores que se encuentran dentro de los límites de referencia son inconsecuentes e inconsistentes, además de que su variabilidad intra e inter-ciclo se interpreta como un indicador de mediciones "no confiables".[5,12]

Antes de la adopción generalizada de la hormona antimülleriana, como el marcador de laboratorio estándar de reserva ovárica, se utilizaban las cuantificaciones de la FSH basal para evaluar la función ovárica. La ventaja de la hormona antimülleriana es que al ser producida por los folículos preantrales y antrales de 2 a 7 mm, sus concentraciones tienen una variación mínima intra e interciclo.[8]

Las concentraciones de FSH que se encuentran en los límites de lo normal en fase folicular temprana (≤ 12 mUI/mL) por lo general se consideran óptimas y confiables para predecir la respuesta ovárica. Sin embargo, algunos autores han encontrado que las variaciones, incluso en estos límites, pueden tener implicaciones en la calidad y cantidad de óvulos disponibles para la fertilización durante los tratamientos de reproducción asistida.[9]

Para obtener una evaluación más completa y precisa de la respuesta ovárica es necesaria la interpretación de las concentraciones de FSH en conjunto con otros marcadores, como la hormona antimülleriana y la edad de la paciente.[2] La combinación de estos factores proporciona una visión integral de la capacidad reproductiva de una mujer y ayuda al médico a personalizar los protocolos de tratamiento de fertilización in vitro y mejorar las posibilidades de éxito.[9]

Por lo anterior, el objetivo del estudio fue: determinar si las concentraciones elevadas, en relación con los límites de normalidad, de FSH basal pueden predecir la respuesta ovárica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de cohorte retrospectiva, llevado a cabo en pacientes en quienes se practicaron técnicas de reproducción asistida (FIV-ICSI) entre los meses de enero del 2020 a diciembre del 2023 en la Unidad de Reproducción Asistida del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. *Criterios de inclusión:* pacientes de 25 a 43 años que ingresaran por primera vez o de forma repetida a un ciclo de fertilización asistida con medición de FSH basal ≤ 12 mUI/mL en día 1 a 3 del ciclo, valores de hormona antimülleriana en límites de normalidad durante los 12 meses previos al inicio de la estimulación ovárica y con conteo folicular antral hasta de 25. Además, que hubieran iniciado la estimulación con FSH recombinante o con gonadotropinas

https://doi.org/10.24245/gom.v92i11.26

posmenopáusicas humanas a dosis de 225 UI o más, manteniendo la misma dosis por al menos seis días.

Criterios de exclusión: pacientes con esperada hiperrespuesta (definida por concentraciones de hormona antimülleriana ≥ 6.25 ng/mL o un conteo folicular antral ≥ 25), con algún tratamiento hormonal previo al inicio de la estimulación u objeto de *priming* (cebado) ovárico o con antecedente de cirugía anexial o endometriomas (predictores de baja respuesta ovárica).

Con la información reunida en una base de datos se hicieron el análisis y cálculo del comportamiento de las concentraciones basales de FSH a fin de establecer los valores de normalidad de la población estudiada. Se utilizó el percentil 75 para agrupar los datos en dos categorías: ≤ 7.5 mUI/mL y más de 7.5 mUI/mL. De acuerdo con las concentraciones de hormona antimülleriana y conteo folicular antral se calcularon los valores entre los percentiles 5 y 95 para determinar la normalidad. Para hormona antimülleriana mayor de 0.0 a menos de 0.6 y más de 3 y menos de 6.2 ng/mL, respectivamente, y para conteo folicular antral mayor de 0 y más o menos menor de 4 y mayor de 15 y menor de 25, correspondientemente. Se analizó la relación entre las categorías de FSH y los valores de hormona antimülleriana y el conteo folicular antral con la respuesta ovárica (ovocitos recuperados).

Se hizo el análisis general de los resultados de los ciclos de primera vez y repetidos, además de un subanálisis de los ciclos con inesperada baja respuesta, hiporrespuesta (FORT menor de 42%, FOI menor de 50%) o con respuesta subóptima (recuperación de menos de 9 ovocitos) solo en las pacientes con valores normales de hormona antimülleriana mayor de 1.1 ng/mL y conteo folicular antral mayor de 5.

Se revisaron los datos del expediente electrónico y de los registros físicos del expediente para recabar la totalidad de la información de los ciclos. *Variables independientes de estudio*: valor de FSH basal en percentiles y el valor absoluto de hormona antimülleriana y como variable dependiente la respuesta ovárica. También se analizaron otras variables: edad, índice de masa corporal, tipo y tiempo de infertilidad, factor alterado de infertilidad, tipo de análogo de GnRH y gonadotropina utilizada en la estimulación ovárica, dosis, concentraciones de estradiol y progesterona el día del disparo, tipo de disparo (con hCG o dual: hCG y agonista de GnRH), cantidad de folículos totales, maduros (mayores de 17 mm), ovocitos recuperados y ovocitos maduros, índice FORT y FOI y los resultados del ciclo (tasa de fertilización, implantación, embarazo clínico, aborto, embarazo en curso y recién nacido vivo).

Las pacientes acudieron al INPer en día 2 o 3 de su ciclo menstrual para la práctica de un ultrasonido endovaginal basal en el que se determinó su conteo folicular antral. Mediante diversos factores: edad, IMC, hormona antimülleriana y conteo folicular antral se decidieron las dosis, en consenso con los médicos adscritos del servicio, y se inició la estimulación con hormona folículo estimulante (FSH recombinante-FSHr) o gonadotropina menopáusica humana (hMG) a dosis entre 225 y 375 UI/día por vía subcutánea. Los análogos de GnRH se administraron en protocolo agonista largo, con acetato de leuprolide o acetato de triptorelina a dosis de 1mg al día sc o 0.2 mg por vía subcutánea desde el día 21 del ciclo previo hasta la desensibilización hipofisiaria, momento en que se disminuyó la dosis a 0.5 y 0.1 mg al día, respectivamente y hasta el día de la aplicación de la hCG o con un antagonista de GnRH en protocolo fijo (día 6 de estimulación) o flexible con acetato de cetrorelix 0.25 mg al día una vez que la paciente hubiera logrado uno o más folículos mayores de 14 mm, o una concentración de estradiol sérico mayor de 400 pg/mL.

A partir del sexto día del ciclo se dio seguimiento a las pacientes y, posteriormente, cada

48 horas. Durante esas valoraciones se hicieron modificaciones a las dosis conforme a la respuesta obtenida en el desarrollo folicular y los resultados de la cuantificación de hormonas (LH, FSH, estradiol y progesterona) séricas. La estimulación ovárica continuó hasta tener evidencia de, al menos, 3 folículos ≥ de 18 mm de diámetro, momento en el que se indujo la maduración ovocitaria final con la administración de gonadotropina coriónica humana recombinante (hCGr) 250 mcg en dosis única o un agonista de GnRH: triptorelina 0.2 mg o disparo dual con hCGr 250 mcg y triptorelina 0.2 mg. La captura de ovocitos se efectuó 34 a 36 horas después del disparo, mediante aspiración folicular transvaginal guiada por ultrasonido. La fertilización de los ovocitos fue in vitro convencional o ICSI a criterio del servicio de Embriología de la unidad de reproducción asistida. La transferencia embrionaria se efectuó en fresco o con embriones desvitrificados luego de un ciclo de preparación endometrial. Los embriones se transfirieron en día 3 o 5 de desarrollo embrionario, con visión ultrasonográfica transabdominal, con un catéter suave para transferencia embrionaria.

En los ciclos de preparación endometrial se utilizó valerato de estradiol a dosis de 8 mg al día, con seguimiento a los 8 días posteriores al inicio de la preparación y, posteriormente, cada 2 días. En esas evaluaciones, de acuerdo con la morfología del endometrio (revisada vía ultrasonido endovaginal) y las concentraciones de estradiol sérico, se decidía si era necesario modificar las dosis. Al alcanzar concentraciones de estradiol sérico ≥ 200 pg/mL y un grosor endometrial mayor de 7 mm, con morfología trilaminar, se indicaba abrir la ventana de implantación con 800 mg al día de progesterona natural micronizada o con 180 mg al día de progesterona en gel al 8% durante los días necesarios conforme a las características de los embriones vitrificados (3 o 5 días completos), posteriormente se llevó a cabo la transferencia embrionaria.

El soporte de fase lútea se inició a partir del día de la captura ovocitaria o en el momento de abrir la ventana de implantación en ciclos de preparación endometrial: con progesterona natural micronizada a la dosis de 800 mg al día, por vía vaginal o progesterona en gel al 8%, que se continuó hasta la indicación médica según los desenlaces.

Se cuantificaron las concentraciones de gonadotropina coriónica humana en suero 15 días posteriores a la transferencia embrionaria. Se dio seguimiento a las pacientes con prueba positiva, se practicaron ultrasonidos hasta evidenciar el saco gestacional, embrión y actividad cardiaca. Posteriormente se hizo el correspondiente envío al servicio de Obstetricia del INPer para continuar con el control prenatal.

Análisis estadístico

Para evaluar la distribución de la variable de respuesta (ovocitos recuperados) y la variable independiente (concentraciones basales de FSH en mUI/mL) se hizo un análisis descriptivo detallado. Además, se examinó la asociación bivariada entre otras variables clínicas predictoras de la respuesta ovárica y la cantidad de ovocitos recuperados. Con base en la distribución de las concentraciones basales de FSH se utilizó el percentil 75 para agrupar los datos en dos categorías: ≤ 7.5 mUI/mL y más de 7.5 mUI/mL. Para establecer probabilidades entre ciertas variables se calculó la reducción del riesgo relativo (RRR) y se aplicaron modelos de regresión logística multinomial para determinar la probabilidad de obtener una baja respuesta ovárica después de la estimulación. Para ello se compararon las concentraciones basales de FSH mayores a 7.5 con las menores a 7.5 mUI/mL; se consideraron posibles variables confusoras y se estratificaron por mal pronóstico en la estimulación ovárica. El análisis se efectuó con el programa estadístico STATA versión 12 y se consideró un nivel de significación con $p < 0.05$.

https://doi.org/10.24245/gom.v92i11.26

RESULTADOS

Se analizó la información de 292 ciclos, de los que el 26.7% (n = 78) fueron repetidos. Las características de la población estudiada, dividida según las concentraciones basales de FSH con corte de 7.5 mU/mL se encuentran en el **Cuadro 1**.

En cuanto a las características de edad o IMC, tipo de infertilidad, factor alterado, dosis y tipo de gonadotropina no se encontraron diferencias entre ambos grupos. Sí se observó una diferencia significativa en cuanto a valores de hormona antimülleriana y conteo folicular antral (menores en el grupo con FSH basal superiores a 7.5 mUI/mL). En cuanto a desenlaces de la estimulación ovárica controlada se observó mayor cantidad de ovocitos recuperados, maduros y fertilizados en el grupo con concentraciones de FSH ≤ 7.5 mUI/mL. Los desenlaces reproductivos no demostraron diferencias entre uno y otro grupo.

La media y desviación estándar (± DE) de las concentraciones basales de FSH observada fue de 6.3 ± 2.4 mIU/mL. Esas concentraciones fueron ligeramente menores en los ciclos repetidos en comparación con los no repetidos (5.9 ± 2.3 *vs* 6.44 ± 2.4 mIU/mL; p = 0.05).

Previo a la estimulación se observaron parámetros alterados de reserva ovárica (hormona antimülleriana ≤ 1.1 ng/mL y conteo folicular antral menor de 5) en el 25.3% (n = 74) de los ciclos. De éstos, el 45.2% (n = 33) tuvo concentraciones basales de FSH mayores a 7.5 mIU/mL. En referencia a los ciclos con hormona antimülleriana ≥ 1.2 ng/mL y conteo de folículos antrales ≥ 5 (valores normales), el 54.8% (n = 40) tuvieron concentraciones basales de FSH mayores de 7.5 mIU/mL.

El promedio de ovocitos recuperados después de la estimulación fue de 8.9 ± 5.0 en el total de los ciclos (n = 292). En gran parte de los ciclos (54.1%, n = 158) se recuperaron entre 4 y 9 ovocitos (respuesta subóptima), seguidos de ciclos en los que se recuperaron más de 9 ovocitos (37.3%, n = 109, respuesta normal-óptima). Solo en una proporción baja de ciclos (8.6%, n = 25) se recuperaron menos de 4 ovocitos (baja respuesta).

La probabilidad de una respuesta subóptima a la estimulación ovárica (menos de 9 ovocitos recuperados) fue significativamente mayor cuando las concentraciones basales de FSH superaron las 7.5 mIU/mL en comparación con concentraciones basales ≤ 7.5 mIU/mL (p < 0.01). En los ciclos con FSH basal ≤ 7.5 mIU/mL se observó una mayor probabilidad de recuperación de menos de 4 ovocitos (RRR 6.8; IC95%: 2.58-18.02; p < 0.01), seguida de una recuperación de entre 4 y 9 ovocitos (RRR 3.2; IC95%: 1.65-6.30; p < 0.01).

Se hizo un subanálisis de los grupos con inesperada respuesta subóptima o baja entre las pacientes con marcadores de reserva ovárica normal (hormona antimülleriana ≥ 1.2 ng/mL y conteo folicular antral ≥ 5) y se observó mayor probabilidad de recuperar entre 4 y menos de 9 ovocitos (respuesta subóptima) en pacientes con concentraciones de FSH basal superiores a 7.5 mIU/mL (RRR 2.36; IC95%: 1.18-5.02 p = 0.02) y al ajustar los resultados para edad (más de 35 años) e IMC (mayor de 30) se observó una mayor probabilidad de respuesta subóptima (RRR 2.54; IC95%: 1.17-5.51; p = 0.02). A su vez, en las pacientes con valores de FSH superiores a 7.5 mIU/mL (RRR 3.25; IC95%: 0.73- 14.28; p = 0.11) se observó una mayor probabilidad de recuperar menos de 4 ovocitos, aunque ello no fue significativo. Al ajustar estos resultados con edad e IMC también se advirtió una mayor probabilidad de obtener una baja respuesta en esta población (RRR 3.51; IC95%: 0.75-16.45; p = 0.11) que tampoco fue estadísticamente significativa. **Cuadro 2**

Cuadro 1. Características de la población estudiada dividida en grupos según las concentraciones de FSH

	FSH ≤ 7.5 mUI/mL n = 219 (%)	FSH > 7.5 mUI/mL n = 73 (%)	p
Edad (años)	35.0 ± 3.9	35.7 ± 3.6	0.163[a]
IMC (kg/m^2)	26.8 ± 3.4	29.9 ± 3.2	0.558[a]
FSH (IU/mL)	5.3 ± 1.5	9.3 ± 1.8	<0.001[a]
AMN (ng/mL)	2.4 ± 1.4	1.5 ± 1.1	<0.001[a]
Conteo folicular antral (n)	15.1 ± 5.7	10.8 ± 5.8	<0.001[a]
Tipo de infertilidad			
Primaria	135 (61.9)	40 (54.8%)	0.281[b]
Secundaria	84 (38.1)	33 (45.2%)	
Tiempo de infertilidad, años	5 ± 3.8	5 ± 3.3	0.182[a]
Factor alterado			
Endocrino-ovárico	33 (15.1)	13 (17.8)	0.217[b]
Tuboperitoneal	16 (7.3)	1 (1.4)	
Uterino	8 (3.4)	4 (5.5)	
Masculino	4 (1.8)	4 (5.5)	
Mixto	158 (72.1)	51 (69.9.1)	
Dosis total de gonadotropinas			
≤ 2225	15 (6.9)	5 (6.9)	1.000[b]
Más de 2250	204 (93.1)	68 (93.1)	
Tipo de gonadotropinas			
FSH	19 (8.7)	3 (4.1)	0.242[b]
FSH y gonadotropinas posmenopáusicas humanas	171 (78.1)	56 (76.7)	
Gonadotropinas posmenopáusicas humanas	29 (13.2)	14 (19.2)	
Ovocitos recuperados (DE)	9.8 ± 5.1	6.2 ± 3.5	<0.001[a]
Ovocitos maduros (DE)	7.5 ± 4.4	4.9 ± 3.1	<0.001[a]
Ovocitos fertilizados (DE)	6.4 ± 4.4	3.9 ± 3.1	<0.001[a]
Embarazo clínico (%)	50 (25)	14 (22.2)	0.654[b]
Embarazo en curso (%)	39 (19.5)	13 (20.6)	0.844[b]
Aborto (%)	17 (8.5)	4 (6.4)	0.583[b]
Recién nacido vivo (%)	35 (17.9)	11 (18.0)	0.975[b]

[a]Prueba de U de Mann-Whitney.
[b]Prueba de χ^2.

En el grupo de pacientes con parámetros de reserva ovárica alterada (hormona antimülleriana menor de 1.2 ng/mL y conteo folicular antral menor de 5) se percibió una mayor probabilidad de recuperar menos de 4 ovocitos (baja respuesta) y entre 4 y menos de 9 ovocitos (respuesta subóptima) en las pacientes con concentraciones de FSH superiores a 7.5 IU/mL; esos resultados no fueron significativos. Al ajustarlos a la edad e IMC se encontraron desenlaces similares, que resultaron significativos. **Cuadro 3**

Se evaluó la relación de las concentraciones basales de FSH (en los dos grupos propuestos menores de 7.5 y mayores de 7.5 mUI/mL) y la cantidad de ovocitos recuperados conforme

https://doi.org/10.24245/gom.v92i11.26

Cuadro 2. Relación entre las concentraciones basales de FSH y la cantidad de ovocitos recuperados en ciclos con AMH ≥ 1.2 ng/mL y conteo folicular antral ≥ 5

40 pacientes	Modelo crudo			Modelo ajustado*		
	RRR	IC95%	p	RRR	IC95%	p
Menos de 4 ovocitos recuperados						
FSH > 7.5 mIU/mL	3.25	0.73, 14.28	0.11	3.51	0.75, 16.45	0.11
≥ 4 y ≤ 9 ovocitos recuperados						
FSH > 7.5 mIU/mL	2.36	1.18, 5.02	0.02	2.54	1.17, 5.51	0.02
Más de 9 ovocitos recuperados	Referencia					

*Modelo ajustado por edad mayor de 35 años, categoría de IMC y ciclo repetido.

Cuadro 3. Relación entre las concentraciones basales de FSH y la cantidad de ovocitos recuperados en ciclos con concentraciones de hormona antimülleriana menores de 1.2 ng/mL y conteo folicular antral menor de 5

n = 33	Modelo crudo			Modelo ajustado*		
	RRR	IC 95%	p	RRR	IC95%	p
Menos de 4 ovocitos recuperados						
FSH > 7.5 mIU/mL	7.50	0.69, 81.25	0.09	8.10	0.72-90.71	0.09
≥4 y ≤ 9 ovocitos recuperados						
FSH > 7.5 mIU/mL	3.83	0.42, 35.11	0.23	4.62	0.49-43.95	0.18
Más de 9 ovocitos recuperados	Referencia					

*Modelo ajustado por edad para mayores de 35 años, categoría de IMC y ciclo repetido.

a la estratificación de los valores de hormona antimülleriana en 4 grupos: hormona antimülleriana 0.0 < 0.6, > 0.6 a ± 1.2, > 1.2 a ± 3.0 y > 3.0 a < 6.25 (medido en ng/mL). Se observaron menos ovocitos recuperados en los grupos con hormona antimülleriana 0.0 a < 0.6 y > 0.6 a ≤ 1.2 **(Figura 1)**. Se efectuó el mismo proceso con los valores de conteo folicular antral que se categorizaron en cuatro grupos: conteo folicular antral mayor de 0 a ≤ 4, mayor de 4 a ≤ 9, > 9 a ≤ 15 y mayor de 15 a ≤ 29. En los grupos con un conteo folicular antral de 0 a 4 y 4 a 9 con concentraciones de FSH por encima de 7.5 mUI/mL se encontró una menor proporción de ovocitos recuperados. **Figura 2**

DISCUSIÓN

La estimulación ovárica controlada es un procedimiento decisivo de los tratamientos de reproducción asistida dirigido a inducir el desarrollo de múltiples folículos en los ovarios y aumentar la probabilidad de recuperar un número óptimo de ovocitos, lo que es fundamental para el éxito de estos tratamientos por estar directamente relacionada con las tasas de recién nacido vivo.[9]

En diversos estudios se ha demostrado que la recuperación de una cantidad óptima de ovocitos se encuentra entre 15 y 20.[9,19] Tal cantidad se asocia con las tasas más altas de nacimientos

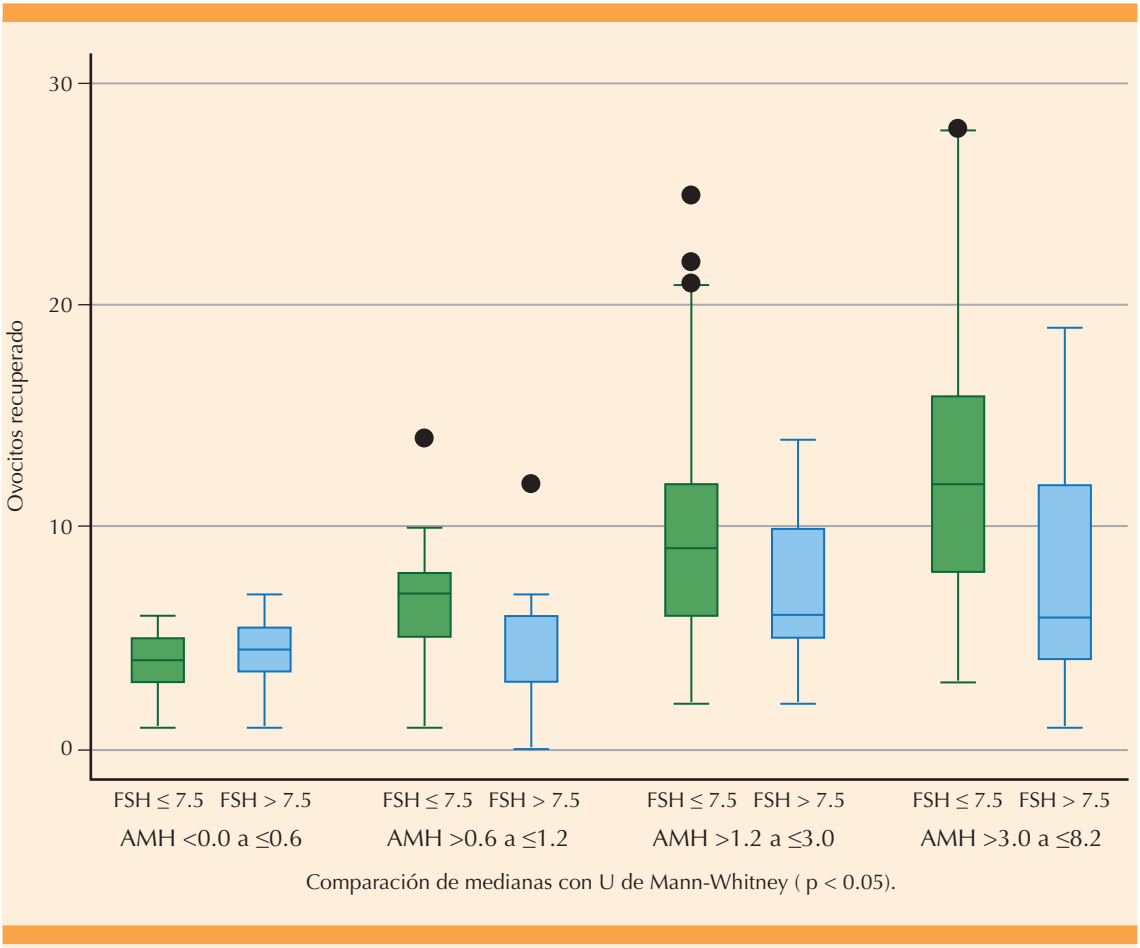


Figura 1. Relación entre las concentraciones basales de FSH y la cantidad de ovocitos recuperados según la estratificación de la hormona antimülleriana.

vivos después de las transferencias en fresco y congelados. A su vez, la tasa de recién nacido vivo también está estrechamente relacionada con la cantidad de ovocitos recuperados.

La eficacia de estos tratamientos depende, en gran medida, de la reserva ovárica de la paciente, que puede evaluarse mediante varios marcadores biológicos. Estos marcadores son indicadores decisivos del potencial reproductivo y juegan un papel fundamental en la personalización de los protocolos de estimulación ovárica controlada para optimizar la recuperación de ovocitos.[11] Los marcadores de reserva ovárica más utilizados en la actualidad son la hormona antimülleriana y el conteo folicular antral.[12] La hormona antimülleriana es uno de los más fiables porque las concentraciones superiores a 1.2 ng/dL predicen una buena respuesta y mayor cantidad de ovocitos recuperados, al igual que un conteo folicular antral adecuado indica una mayor cantidad de folículos disponibles para la estimulación, lo que por lo general resulta en la recuperación de más ovocitos.[13]

https://doi.org/10.24245/gom.v92i11.26

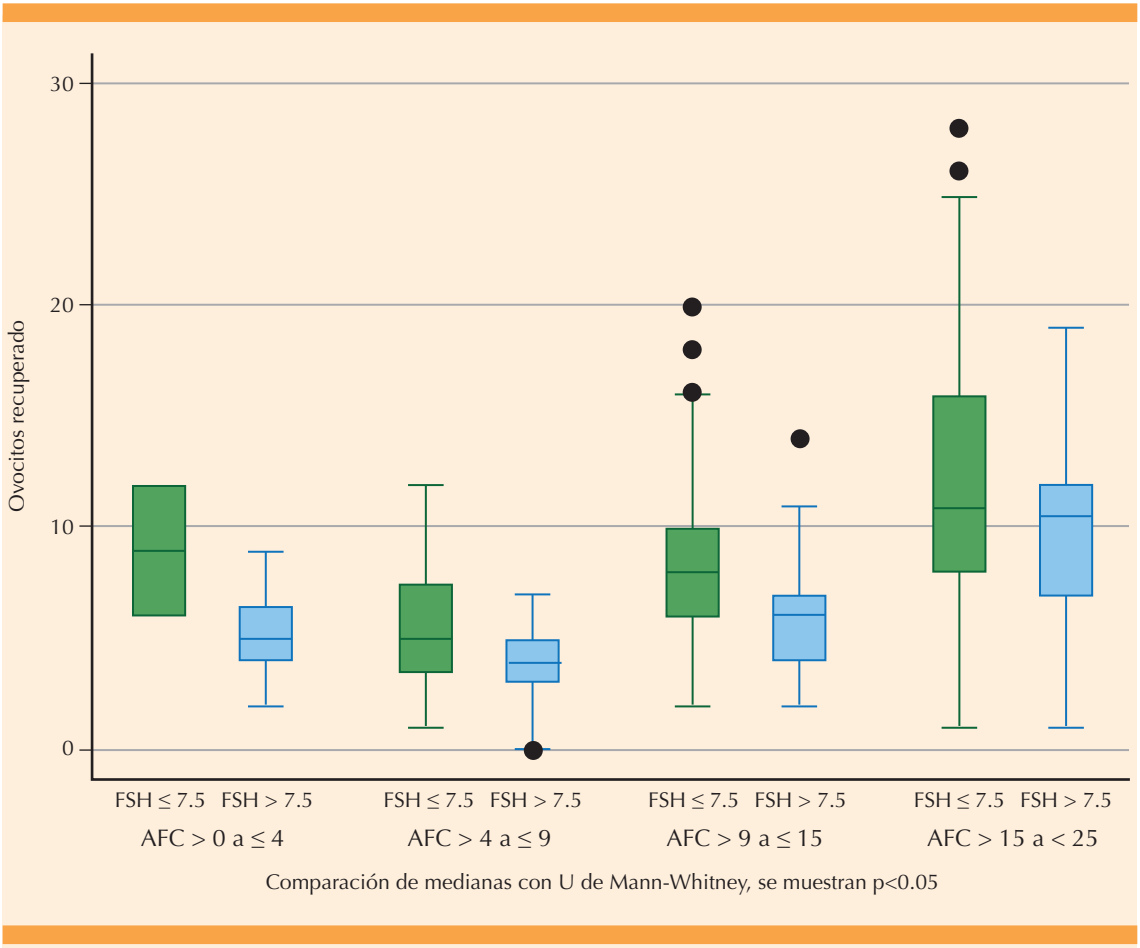


Figura 2. Relación entre concentraciones basales de FSH y ovocitos recuperados según la estratificación del conteo folicular antral.

La FSH elevada puede predecir una menor respuesta a la estimulación y esta poblacion puede beneficiarse de protocolos de estimulación más intensos o alternativos para maximizar la recuperación de ovocitos.[14]

Los resultados de este estudio responden al objetivo planteado porque se demuestra una asociación directa entre las concentraciones de FSH basal elevadas, dentro de su rango normal, y los resultados de la estimulación ovárica controlada, específicamente en la cantidad de ovocitos recuperados. También se encontró relación con una inesperada subóptima y baja respuesta. Esta asociación persistió al procesar el análisis de regresión para factores que podrían actuar como confusores (edad, IMC y ciclo repetido). No se observó efecto de las concentraciones de FSH en pacientes con indicios a ser bajas respondedoras, por marcadores de reserva ovárica alterados.

Del Gallego y colaboradores[2] reportaron que en mujeres mayores de 35 años con marcadores de reserva ovárica normales (hormona antimülleriana ≥ 1.2 ng/mL y conteo folicular antral ≥ 5)

tuvieron mayor probabilidad de una inesperada respuesta baja o subóptima con concentraciones mayores de FSH dentro de su rango normal,[2] dividido en percentiles: percentil 25 a 75 > 6.1 a 8.5 mUI/mL, percentil 75 a 90 > 8.5 a ≤ 9.9 mUI/mL y percentil > 90 > 9.9 a < 12.5 mUI/mL, con OR de 3.04; IC95%: 3.47-8.64; OR 3.47; IC95%: 1.28-9.83 y OR 8.64; IC95%: 2.84-28.47, respectivamente.

Miller y colaboradores[3] dividieron a pacientes con ciclos de estimulación ovárica controlada en 3 grupos: FSH alta (más de 10 IU/L), FSH normal (menos de 5 - <10 IU/L) y FSH baja (menos de 5 IU/L) y observaron que las pacientes del grupo con FSH alta tuvieron menos ovocitos recuperados en comparación con los otros grupos de FSH normal y baja: 15 ± 8, 18 ± 9, y 21 ± 8 (p = 0.02), respectivamente.

Sun y colaboradores[15] reportaron que las pacientes con una respuesta inapropiada a la estimulación ovárica (menos de 9 ovocitos recuperados) tenían concentraciones mayores de FSH basal comparadas con quienes reaccionaron normalmente: 6.08 en comparación con 6.78 IU/L (p = 0.002), respectivamente.

El estudio refuerza la información de diversas publicaciones recientes donde se demuestra esta relación entre las concentraciones basales elevadas de FSH en su rango normal y la respuesta a la estimulación ovárica controlada, incluso ante valores normales de otros marcadores de reserva ovárica.[2, 3,15] En esos estudios no se plantea un punto de corte para determinar el riesgo de mayores tasas de respuesta subóptima o baja; sin embargo, nuestra información propone como punto de corte valores de FSH basal superiores a 7.5 mUI/mL para identificar a las pacientes que, catalogadas como idóneas para respuesta normal (por valores normales de marcadores de reserva ovárica) tienen una mayor probabilidad de respuestas inferiores inesperadas en relación con sus concentraciones basales de FSH.

La FSH basal puede actuar (y antes se consideraba de elección) como un marcador importante de respuesta ovárica porque las concentraciones elevados de FSH (más de 12 mUI/mL) sugieren una disminución en la reserva ovárica.[16,17]

Las fortalezas de este estudio estriban en el análisis de regresión multivariado que tomó en cuenta factores ampliamente estudiados que se relacionan y tienen repercusión en la respuesta a la estimulación ovárica controlada: edad e IMC con los que se mantiene la asociación entre estas variables. Además, es relevante haber excluido a las pacientes con pretratamiento hormonal que pudieran alterar las concentraciones basales de FSH. Esto último permitió obtener poblaciones más homogéneas en términos de sesgo y resultados más aplicables. Una de las limitaciones del estudio fue el tamaño de la muestra. Obviamente que al incluir más pacientes (ciclos) el peso de los resultados sería mayor y ello permitiría un análisis más exhaustivo. En el análisis se incluyeron pocas variables independientes debido al tamaño de la muestra, lo que puede no reflejar de forma tan completa la relación entre variables dependientes e independientes. En estudios subsiguientes será necesario, o ideal, incluir otras variables además de la edad e IMC que se asocien con baja respuesta a la estimulación (alteraciones metabólicas, hábitos higiénico-dietéticos, etc.) para analizar si este tipo de factores tiene correlación con concentraciones de FSH y, por lo tanto, con la respuesta a la estimulación ovárica. El diseño retrospectivo de este trabajo, como el de todos los de este tipo, es una limitante porque la contraparte de ensayos prospectivos podría, entre otros parámetros, evaluar la relación del mismo esquema de estimulación para pacientes con diferentes concentraciones basales de FSH y evaluar la respuesta para así establecer el valor de la variable independiente (concentración de FSH basal) en la respuesta ovárica.

https://doi.org/10.24245/gom.v92i11.26

CONCLUSIONES

Las concentraciones basales de FSH son predictoras de respuesta a la estimulación ovárica controlada y, específicamente, de inesperada baja respuesta o subóptima. La variabilidad de la FSH y su menor predictibilidad, comparada con la hormona antimülleriana, subrayan la necesidad de combinar múltiples marcadores para personalizar los protocolos de estimulación en ciclos de FIV-ICSI y mejorar los resultados. Este estudio proporciona evidencia útil para continuar investigando el papel de la FSH en la respuesta ovárica y su integración a otros marcadores en la práctica clínica para así poder indicar tratamientos verdaderamente individualizados, mejorar al máximo la respuesta a la estimulación ovárica controlada y, por lo tanto, aumentar la probabilidad de tener un recién nacido vivo en casa.

REFERENCIAS

1. Tsakos E, Tolikas A, Daniilidis A, Asimakopoulos B. Predictive value of anti-müllerian hormone, follicle-stimulating hormone and antral follicle count on the outcome of ovarian stimulation in women following GnRH-antagonist protocol for IVF/ET. Arch Gynecol Obstet 2014; 290 (6): 1249-53. https://doi.org/10.1007/s00404-014-3332-3
2. Del Gallego R, Lawrenz B, Ata B, et al. The association of "normal" early follicular FSH levels with unexpected poor or suboptimal response when other markers of ovarian reserve are reassuring. A retrospective cohort study. Reprod Bio Med 2023; 48 (3):103701. https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2023.103701
3. Miller CM, Melikian REM, Jones TL, et al. Follicle Stimulating Hormone (FSH) as a predictor of decreased oocyte yield in patients with normal anti-Müllerian Hormone (AMH) and antral follicle count (CFA). J Reprod Infertil 2023; 24 (3): 181-87. https://doi.org/10.18502/jri.v24i3.13274
4. Shahrokh TE, Mehrabi F, Taati R, et al. Analysis of ovarian reserve markers (AMH, FSH, CFA) in different age strata in IVF/ICSI patients. Int J Reprod Biomed 2016; 14 (8): 501-6.
5. Ribeiro S, Sousa M. In vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection predictive factors: a review of the effect of female age, ovarian reserve, male age, and male factor on IVF/ICSI treatment outcomes. JBRA 2023; 27 (1): 97-111. https://doi.org/10.5935/1518-0557.20220000
6. Buratini J, Dellaqua TT, Dal Canto M, et al. The putative roles of FSH and AMH in the regulation of oocyte developmental competence: from fertility prognosis to mechanisms underlying age-related subfertility. Hum Reprod Update 2022; 28 (2): 2022232-254. https://doi.org/10.1093/humupd/dmab044
7. Ata B. Why ovarian stimulation should be aimed to maximize oocyte yield. Reprod Biomed Online 2023; 23: S1472-6483. https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2023.01.016
8. Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, et al. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. Hum Reprod 2011; 26 (7): 1768-74. https://doi.org/10.1093/humrep/der106
9. Drakopoulos P, Blockeel C, Stoop D, et al. Conventional ovarian stimulation and single embryo transfer for IVF/ICSI. How many oocytes do we need to maximize cumulative live birth rates after utilization of all fresh and frozen embryos? Hum Reprod 2016; 31 (2): 370-6. https://doi.org/10.1093/humrep/dev316
10. 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 (1): 124-40. https://doi.org/10.1093/humupd/dmt037
11. Penzias A, Azziz R, Bendikson K, et al. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. Fertil Steril 2020; 114: 1151-57. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.09.134
12. Esteves SC, Yarali H, Vuong, et al. Antral follicle count and antiMüllerian hormone to classify low-prognosis women under the POSEIDON criteria: a classification agreement study of over 9000 patients. Hum Reprod 2021: 36: 1530-54. https://doi.org/10.1093/humrep/deab056
13. Fasouliotis SJ, Simon A, Laufer N. Evaluation and treatment of low responders in assisted reproductive technology: a challenge to meet. J Assist Reprod Genet 2000; 17: 357-73. https://doi.org/10.1023/a:1009465324197
14. Ilgaz NS, Aydos OSE, Karadag A, et al. Impact of follicle-stimulating hormone receptor variants in female infertility. J Assist Reprod Genet 2015; 32: 1659-68. https://doi.org/10.1007/s10815-015-0572-5
15. Sun PP, Zhang YM, Zhu HY, et al. The relationship between serum FSH level and ovarian response during controlled ovarian stimulation. Ginekol Pol 2023; 94 (6): 470-75. https://doi.org/10.5603/GP.a2022.0010
16. Weghofer A, Margreiter M, Fauster Y, et al. Age-specific FSH levels as a tool for appropriate patient counselling in assisted reproduction. Hum Reprod 2005; 20 (9): 2448-52. https://doi.org/10.1093/humrep/dei076
17. Barad DH, Weghofer A, Gleicher N. Age-specific levels for basal follicle-stimulating hormone assessment of ovarian function. Obstet Gynecol 2007; 109 (6):1404-10. https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000264065.37661.a0