Artículo original
Ginecol Obstet Mex. 2019 septiembre;87(9):594-599.

Punto de corte de la concentración basal de FSH como factor pronóstico para la obtención de ovocitos en ciclos de FIV con protocolo antagonista

Cut-off value in FSH levels as a prognostic factor for oocyte yield in IVF cycles with antagonist protocol.

Luis Rodrigo Guarneros-Valdovinos,[1] Kenia Lizbeth Benítez-Castro,[2] Esperanza Carballo-Mondragón,[3] Alberto Kably-Ambe[4]

Resumen

OBJETIVO: Determinar el punto de corte de la concentración basal de FSH y su valor pronóstico en la obtención de ovocitos con protocolo de antagonistas en ciclos de fertilización *in vitro*.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo, efectuado en pacientes en el primer ciclo de fertilización in vitro con un protocolo antagonista. Se formaron dos grupos de acuerdo con las concentraciones basales de FSH: en el grupo 1 permanecieron las pacientes con concentración de FSH menor de 7 mIU/mL y en el grupo 2 con concentraciones mayores de 7 mIU/mL. Parámetros de estudio: dosis total de gonadotropinas, pico de estradiol, cantidad de ovocitos recuperados, de ovocitos en metafase II, de embriones disponibles para transferencia y tasa de embarazo. Para comparar las diferencias de medias entre ambos grupos se realizó la prueba de t de Student. El análisis estadístico se realizó con el programa JMP 9.0. El valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS: Se registraron 1441 pacientes: 927 en el grupo 1 y 514 en el grupo 2. Las mujeres del grupo 1 reportaron menor edad (34.3 *vs* 35.3; $p < 0.05$), mayor cantidad de ovocitos (11.15 *vs* 8.26; $p < 0.05$) y, en general, ovocitos maduros (7.4 *vs* 5.3; $p < 0.05$). No se encontró diferencia significativa en las tasas de embarazo entre ambos grupos (27.98 *vs* 28.92; $p = 0.54$).

CONCLUSIONES: La concentración basal de FSH mayor de 7 mIU/mL se correlaciona significativamente con menor cantidad de ovocitos recuperados en los ciclos de fertilización in vitro con protocolo de antagonistas.

PALABRAS CLAVE: FSH; FIV; respuesta ovárica; ovocitos obtenidos.

Abstract

BACKGROUND: Measurement of follicle-stimulating hormone (FSH) is used as a marker of ovarian reserve. The number of oocytes obtained is significantly lower among women with higher FSH levels.

OBJECTIVE: To know the cut-off level of FSH and its prognostic value in the number of oocytes retrieved.

METHODS: Retrospective study performed on patients in their first cycle of in vitro fertilization with an antagonist protocol. The patients were separated into two groups according to the basal FSH concentrations: group 1 FSH lower than 7 mIU / mL, group 2 with concentrations greater than 7 mIU / mL. Compared variables among groups were: age, total dose of gonadotropins, peak of estradiol, total number of oocytes retrieved, number of oocytes in metaphase II, number of embryos available for transfer, and the pregnancy rate.

RESULTS: Group 1 included 927 women, while group 2 included 514 women. Age was lower in group 1 (34.3 vs. 35.3, $p < 0.05$). In group 1 more oocytes were obtained (11.15 vs 8.26, $p < 0.05$), as well as more mature oocytes (7.4 vs 5.3, $p < 0.05$). There

[1] Coordinador clínico.
[2] Adscrito al servicio de Ginecología y Obstetricia, jefe del Centro Mexicano de Fertilidad.
[3] Directora del laboratorio de la Unidad de Reproducción Asistida.
[4] Curso de alta especialidad en infertilidad y técnicas de reproducción asistida. Centro Mexicano de Fertilidad, Hospital Ángeles Lomas.

Recibido: marzo 2019

Aceptado: julio 2019

Correspondencia
Luis Rodrigo Guarneros Valdovinos
cepam1999@gmail.com

Este artículo debe citarse como
Guarneros-Valdovinos LR, Benítez-Castro KL, Carballo-Mondragón E, Kably-Ambe A. Punto de corte de la concentración basal de FSH como factor pronóstico para la obtención de ovocitos en ciclos de FIV con protocolo antagonista. Ginecol Obstet Mex. 2019 septiembre;87(9):594-599.
https://doi.org/10.24245/gom.v87i9.3452

was no significant difference in pregnancy rates between both groups (27.98 vs. 28.92, p = 0.54).

CONCLUSIONS: A baseline FSH> 7 correlates significantly with obtaining fewer oocytes in IVF treatment cycles with antagonist protocols.

KEYWORDS: FSH; IVF; Ovarian response; Recover oocyte.

ANTECEDENTES

El éxito de la fertilización in vitro depende en gran medida de la cantidad y calidad de ovocitos obtenidos o recuperados después de los procedimientos de estimulación ovárica controlada.[1] La baja respuesta a la estimulación con gonadotropinas condiciona la obtención de menor cantidad de ovocitos y resulta en tasas de nacimiento más bajas.[2] Para predecir la respuesta a la estimulación e informar a las pacientes el pronóstico en fertilización in vitro se han propuesto diversas pruebas. En la actualidad se utilizan, sobre todo, tres marcadores de reserva ovárica: medición basal de las concentraciones de hormona foliculoestimulante (FSH), hormona antimülleriana (AMH) y conteo de folículos antrales.[3]

La medición basal de la FSH se efectúa en el día 2-4 del ciclo menstrual, en la fase folicular temprana. Las concentraciones mayores de 10-12 mUI/mL se asocian con baja respuesta y falla para lograr el embarazo.[4] Diversos autores han demostrado que, incluso con valores aparentemente normales de FSH (menos de 10 mUI/mL), la cantidad de ovocitos obtenidos es significativamente menor en mujeres con mayores concentraciones de FSH. [4-7]

Es importante que antes del inicio de la estimulación ovárica controlada cada centro determine el punto de corte adecuado en las concentraciones de FSH, con la intención de definir a las mujeres con valores normales y respuesta esperada adecuada. Por lo tanto, el objetivo del estudio fue: conocer el punto de corte en las concentraciones basales de FSH y su valor pronóstico en la cantidad de ovocitos obtenidos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo efectuado con base en la información de los expedientes de pacientes que llevaron a cabo su primer ciclo de tratamiento de fertilización in vitro en un centro privado de reproducción asistida. Criterio de inclusión: pacientes con concentraciones basales de FSH medidas en los 6 meses previos al inicio de la estimulación ovárica, que fueron estimuladas con un protocolo con antagonista de GnRH.

La estimulación ovárica controlada se iniciaba, según la edad de la mujer y el conteo de folículos antrales, con FSH recombinante (FSHr 75 a 300 unidades) sola o en combinación con hormona luteinizante (LH, 75 a 300 unidades) (Gonal-f®, Merck; Merapur®, Ferring; Pergoveris®, Merck). La dosis se modificaba según los hallazgos en el ultrasonido de seguimiento folicular y las concentraciones hormonales. Se indicaba administración del antagonista de GnRH cetrorelix (Cetrotide®, Merck) al tener un folículo de 14

mm de diámetro o concentraciones séricas de estradiol mayores de 400 pg/mL. Cuando por lo menos dos folículos alcanzaban 18 mm de diámetro se administraba gonadotropina coriónica humana (hCG) recombinante (Ovidrel® 250 mg; Merck) para la inducción de la ovulación. La captura de ovocitos se efectuaba 34 a 36 horas después del disparo de hCG recombinante, y 3 a 5 días posteriores a la captura ovular se realizaba la trasferencia embrionaria. Catorce días después de la transferencia se llevaba a cabo la cuantificación de la fracción beta de hCG en sangre. El embarazo clínico se definió por la existencia de saco gestacional con embrión y frecuencia cardiaca fetal en el ultrasonido practicado a los 28 días postransferencia.

En un diagrama de dispersión se observó que a partir de los valores de FSH mayores de 7 mIU/mL disminuía la cantidad de ovocitos obtenidos ($p < 0.0001$) (**Figura 1**). De esta manera se dividió a las pacientes en dos grupos, según el valor basal de FSH: grupo 1, con concentraciones de FSH menores de 7 mUI/mL; grupo 2, concentraciones de FSH mayores de 7 mUI/mL.

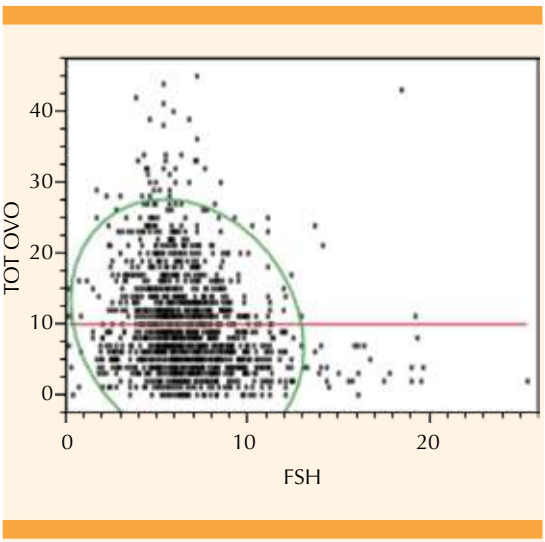


Figura 1. Cantidad total de ovocitos según la concentración de FSH.

En ambos grupos se comparó la edad, dosis total de gonadotropinas exógenas, pico de estradiol, cantidad total de ovocitos obtenidos, de ovocitos en metafase II, de embriones disponibles para transferencia y la tasa de embarazo clínico.

Los datos se presentaron como la media de cada parámetro. Para comparar las diferencias de medias entre ambos grupos se realizó la prueba de t de Student. El análisis estadístico se realizó con el programa JMP 9.0. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Se estudiaron los expedientes de 1441 mujeres, cuyas características generales se muestran en el **Cuadro 1**. El promedio de edad del grupo 1 fue de 34.3 años (límites 20 y 47 años) y el del grupo 2 de 35.3 años (límites 21 y 45 años), con una diferencia significativa en la edad entre ambos grupos. En el grupo 1, la variación de valores de FSH fue de 0.1 a 7 mUI/mL, mientras que en el grupo 2 fue de 7.05 a 25.3 mUI/mL.

En el **Cuadro 2** se incluyen las características del ciclo de FIV. Aunque se utilizó una menor dosis de gonadotropinas en el grupo 2 (2638 *vs* 2846 UI; $p < 0.05$), el pico de estradiol fue mayor en el grupo 1 (2815 *vs* 2166 pg/mL; $p < 0.05$).

Cuadro 1. Características generales de las pacientes (n = 1441)

Característica	Grupo 1 FSH ≤7 (n = 927)	Grupo 2 FSH ≥7 (n = 514)	p*
Edad (años)	34.31 ± 4.12	35.36 ± 4.19	<0.05
IMC (kg/m²)	23.90 ± 3.19	23.34 ± 3.44	NS
FSH basal	5.17 ± 1.36	9.18 ± 2.38	-

Valores expresados media y desviación estándar. *t de Student. NS: No significativo.

https://doi.org/10.24245/gom.v87i9.3452

Cuadro 2. Características del ciclo de FIV con protocolo antagonista (n = 1441)

Característica	Grupo 1 FSH ≤7 (n = 927)	Grupo 2 FSH >7 (n = 514)	p*
Dosis total de gonadotropinas (UI)	2638.05	2846.58	<0.05
E_2 en el día del disparo (pg/mL)	2815.86	2166.15	<0.05
Cantidad total de ovocitos obtenidos	11.15 ± 7.48	8.26 ± 6.31	<0.05
Cantidad de ovocitos en metafase II	7.40	5.35	<0.05
Cantidad de embriones	2.54	2.28	<0.05

Valores expresados como media y desviación estándar. *t de Student.

Se encontró una diferencia significativa en la cantidad total de ovocitos obtenidos en ambos grupos: 11.15 *vs* 8.26; $p < 0.05$. La cantidad de ovocitos maduros (metafase II) también fue mayor en el grupo 1 (7.4 *vs* 5.3; $p < 0.05$).

En relación con las tasas de embarazo, no se encontró diferencia significativa entre uno y otro grupo: 27.98 vs 28.92; $p = 0.54$.

DISCUSIÓN

El punto de corte analizado en este estudio fue de 7 mU/mL. En el diagrama de dispersión se observa que ese valor es el punto a partir del cual existe una diferencia significativa en la cantidad de ovocitos recuperados. En otros estudios se han reportado valores específicos por edad, en límites similares.

En el estudio de Barad y colaboradores[5] se introdujo el concepto de envejecimiento ovárico prematuro, en referencia a las pacientes con concentraciones de FSH por encima del percentil 95 esperado para la edad. Fue así como se reportaron valores en el percentil 95 en mujeres menores de 33 años, incluso de 6.98 mUI/mL. En las pacientes entre 33 y 37 años se registraron valores de 7.93 mUI/mL, mientras que en las de 38 a 41 años las concentraciones basales de FSH llegaron a 8.41 mUI/mL. Esas concentraciones fueron similares a las reportados por Fang y sus coautores[7] en los mismos grupos de edad: 7.84, 8.12 y 8.47 mUI/mL, respectivamente.

En este estudio el valor más alto de FSH en las mujeres del grupo 2 fue de 25 mUI/mL. Si bien se trata de una concentración anormal que se correlaciona con baja respuesta, en las mujeres menores de 35 años pueden alcanzarse tasas aceptables de embarazo.[4] Los valores altos de FSH no son un criterio de exclusión para una mujer apta para fertilización in vitro, sino un factor pronóstico que debe conocer la paciente y su pareja en relación con la respuesta esperada.[8]

En ambos grupos se encontró una diferencia significativa en edad debido a la relación inversa que existe entre ésta y la reserva ovárica.[1] De la misma manera, en el grupo 2 la dosis requerida para la estimulación ovárica fue mayor porque las concentraciones de estradiol eran más bajas (2815 *vs* 2166 pg/mL; $p < 0.05$) al momento de la inducción de la ovulación. Otros parámetros del ciclo de estimulación ovárica que se han considerado en diferentes estudios como factores de baja respuesta han sido: menos de 3 a 5 folículos en el día de la administración de hCG, menos de 4 ovocitos obtenidos y pico de estradiol con concentraciones menores de 300 a 500 pg/mL.[2]

La cantidad de ovocitos obtenidos fue significativamente mayor en el grupo con concentraciones de FSH menores de 7 mUI/mL, con un promedio

de 11, en comparación con 8 ovocitos en el grupo 2. Además, se obtuvieron más ovocitos en metafase II en el grupo 1 (7.4 *vs* 5.3; $p < 0.05$). A pesar de esto, la tasa de embarazo no fue diferente entre ambos grupos, quizá debido a que no se tomaron en cuenta otros factores, como el factor masculino y los diagnósticos de esterilidad de cada grupo. Las concentraciones de FSH, incluso en límites normales (menos de 10 mU/mL), se correlacionan con la cantidad de ovocitos obtenidos. Con concentraciones de FSH más altas para la edad se obtienen menos ovocitos.[9] Sin embargo, los valores de FSH menores de 10 mUI/mL no parecen tener repercusiones en las tasas de embarazo. Algunos estudios han demostrado que en mujeres mayores de 35 años las variaciones en los valores basales de FSH no son predictivos de la cantidad de ovocitos que se obtendrán, mientras los valores permanezcan en los límites normales (menos de 10 mUI/mL).[10,11]

Aún cuando las concentraciones basales de FSH se correlacionan inversamente con la respuesta ovárica, la tasa de nacimientos parece ser menos dependiente de este parámetro, sobre todo en mujeres jóvenes. Por lo tanto, la reserva ovárica disminuida (según las concentraciones de FSH) no se asocia con aumento en el riesgo de aborto posterior a FIV en mujeres menores de 35 años.[6,12]

La concentración de FSH es más efectiva que la edad para predecir la respuesta ovárica y las tasas de cancelación en ciclos de FIV, mientras que la edad es más efectiva para predecir la tasa de embarazo.[13,14]

En la actualidad, la concentración de la hormona antimülleriana se considera el principal marcador de reserva ovárica por las ventajas que tiene en relación con la medición de FSH basal: concentraciones constantes a lo largo del ciclo, menor variación entre ciclos, no requiere medición concomitante de estradiol, puede ser un marcador más temprano y predecir un rango de respuesta baja a alta, entre otros. Las concentraciones de FSH podrían ser más útiles que la hormona antimülleriana para discriminar la gravedad de algunos casos de baja respuesta, cuando las concentraciones de hormona antimülleriana son menores de 0.5 ng/mL, según si las concentraciones de FSH son menores o mayores de 15 mUI/mL.[15]

Este estudio fue un análisis preliminar para definir un punto de corte útil en nuestro centro para predecir la respuesta ovárica, debido a que las poblaciones de pacientes y los procedimientos de laboratorio pueden ser distintos. En análisis subsecuentes se considerará el rango de concentraciones específicas por edad, para proponer la individualización del esquema y las dosis de la estimulación con las gonadotropinas exógenas.

Por último, la capacidad de los marcadores de reserva ovárica para pronosticar los resultados del tratamiento de FIV mejora cuando se analizan en conjunto. De esta manera, al asesorar a una pareja en relación con los posibles resultados del tratamiento de FIV, deben valorarse de manera conjunta los marcadores de reserva ovárica que han demostrado mayor utilidad clínica:[1,3] el conteo de folículos antrales, las concentraciones de hormona antimülleriana y la concentración basal de FSH.

CONCLUSIONES

Un valor basal de FSH mayor de 7 mUI/mL se correlaciona de manera significativa con la obtención de menos ovocitos en los ciclos de tratamiento de FIV con protocolos antagonistas. El valor basal de la FSH debe considerarse conjuntamente con la edad de la mujer, aun cuando se trate de valores menores de 10 mUI/mL para poder otorgar una asesoría individual acerca del pronóstico del tratamiento.

https://doi.org/10.24245/gom.v87i9.3452

REFERENCIAS

1. van Loendersloot LL, et al. Predictive factors in in vitro fertilization (IVF): a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2010;16:577-589. DOI: 10.1093/humupd/dmq015
2. Ferraretti AP, et al. ESHRE consensus on the definition of "poor response" to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. Hum Reprod 2011;26:1616-1624. DOI: 10.1093/humrep/der092
3. American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. Fertil Steril 2015;103:e9-17. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.093
4. Weghofer A, et al. Age-specific FSH levels as a tool for appropriate patient counselling in assisted reproduction. Hum Reprod 2005;20:2448-2442. DOI: 10.1093/humrep/dei076
5. Barad DH, et al. Age-specific levels for basal follicle-stimulating hormone assessment of ovarian function. Obstet Gynecol 2007;109:1404-1410. DOI: 10.1097/01.AOG.0000264065.37661.a0
6. van Rooij IA, et al. Women older than 40 years of age and those with elevated follicle-stimulating hormone levels differ in poor response rate and embryo quality in in vitro fertilization. Fertil Steril 2003;79:482-488. DOI: 10.1016/s0015-0282(02)04839-2
7. Fang T, et al. Predictive value of age-specific FSH levels for IVF-ET outcome in women with normal ovarian function. Reprod Biol Endocrinol 2015;13:63. DOI: 10.1186/s12958-015-0056-6
8. Van Rooij IA, et al. High-follicle stimulating hormone levels should not necessarily lead to the exclusion of subfertile patients from treatment. Fertil Steril 2004;81:1478-1485. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2003.10.054
9. Roberts JE, Spandorfer S, Fasouliotis SJ et al. Taking a basal follicle-stimulating hormone history is essential before initiating in vitro fertilization. Fertil Steril 2005;83:37-41. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2004.06.062
10. Sabatini L, et al. Relevance of basal serum FSH to IVF outcome varies with patient age. Reprod Biomed Online 2008;17:10-19.
11. Esposito MA, et al. A moderately elevated day 3 SFH concentration has limited predictive value, especially in younger women. Hum Reprod 2002;17:118-123. DOI: 10.1093/humrep/17.1.118
12. 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. DOI: 10.1016/s0015-0282(03)02159-9
13. Chuang CC, et al. Age is a better predictor of pregnancy potential than basal follicle-stimulating hormone levels in women undergoing in vitro fertilization. Fertil Steril 2003;79:63-68. DOI: 10.1016/s0015-0282(02)04562-4
14. Abdalla H, et al. An elevated basal FSH reflects a quantitative rather than a qualitative decline of ovarian reserve. Hum Reprod 2004;19:893-898. DOI: 10.1093/humrep/deh141
15. Toner JP, et al. Why we may abandon basal follicle-stimulating hormone testing: a sea change in determining ovarian reserve using antimüllerian hormone. Fertil Steril 2013;99:1825-1830. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.03.001

CITACIÓN ACTUAL

De acuerdo con las principales bases de datos y repositorios internacionales, la nueva forma de citación para publicaciones periódicas, digitales (revistas en línea), libros o cualquier tipo de referencia que incluya número doi (por sus siglas en inglés: Digital Object Identifier) será de la siguiente forma:

REFERENCIAS

1. Katarina V, Gordana T. Oxidative stress and neuroinflammation should be both considered in the occurrence of fatigue and depression in multiple sclerosis. Acta Neurol Belg 2018;34(7):663-9. doi: 10.1007/s13760-018-1015-8.
2. Yang M, et al. A comparative study of three different forecasting methods for trial of labor after cesarean section. J Obstet Gynaecol Res 2017;25(11):239-42. doi: https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2015.04.015