

Estudio descriptivo de ciclos estimulados con gonadotropinas

Por los Dres. D. Baez, C. Costas, R. Rodríguez, A. Fernández, J.M. Troyano, J.C. Alberto*

RESUMEN

Se ha monitorizado la ovulación en 32 ciclos estimulados con gonadotropinas de mujer menopáusica. Los métodos empleados fueron: valoración del moco cervical, determinación seriada de estradiol en sangre, examen ecográfico de los ovarios para valoración del desarrollo folicular y curva de temperatura basal.

En los ciclos estimulados con gonadotropinas la hiperestimulación es la regla: mayor número de folículos se desarrollan en cada ciclo y mayores cifras de estradiol.

La monitorización hormonal y ecográfica es imprescindible en estos ciclos para evitar las dos complicaciones más temidas, el síndrome de hiperestimulación y los embarazos múltiples.

SUMMARY

We have monitorized the ovulation of 32 menopausal gonadotrophins stimulated cycles.

The used methods were: valoration of the cervical mucus, consecutive oestradiol determination in blood, echographic examene of the ovaries to valorate the follicular development and the basal temperature curve.

The hiperstimulation in the gonadotrophins stimulated cycles is usual we found bigger number of developed follicles and higer level of oestradiol in each cycles.

The hormonal and echographic monitorization is necessary in these cycles to value the two most feared complications as there are the hiperstimulation syndrome and the multiple pregnancies.

INTRODUCCION

En tiempos pasados, la mujer con disfunción ovárica tenía pobres esperanzas de embarazo. En la actualidad, se cuenta con una serie de fármacos que han ampliado el campo terapéutico y han dado esperanzas a las parejas estériles cuyo único problema era la anovulación y que alcanzan un porcentaje de embarazo prácticamente igual al de las parejas normales.

La estimación de la respuesta ovárica a las gonadotropinas se basa en la valoración de la esteroidogénesis ovárica, en el desarrollo anatómico de los folículos y en la respuesta de los órganos diana (moco cervical, epitelio vaginal).

La monitorización de la terapia gonadotropinica es esencial para obtener resultados satisfactorios. Los objetivos de la monitorización son, en esencia:

A.- Determinar la dosis y el tiempo de aplicación de la terapia.

B.- Determinar el momento óptimo para la administración de la gonadotropina coriónica.

C.- Determinar si ha habido ovulación.

D.- Prevenir en lo posible las dos complicaciones más graves de esta medicación: el síndrome de hiperestimulación y los embarazos múltiples.

MATERIAL Y METODO

Este grupo estuvo constituido por treinta y dos ciclos estimulados con gonadotropinas de mujer menopáusica (Pergonal 500, Serono, Madrid, España) y en las que se indujo la ovulación con 10.000 UI de gonadotropina coriónica (Pregnyl 5.000, Organon, Madrid, España). Estas pacientes estaban afectas de amenorrea hipofisaria, déficit de moco cervical y un caso iba a ser sometido a inseminación con semen de donante.

El protocolo de estudio fue el siguiente:

Días del ciclo

*Departamento de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario de Canarias. Tenerife. España.
Recibido para su publicación el 5-2-91

TABLA 1

Día del ciclo	Estradiol pg/ml	Límites confidenciales	Desviación típica
3	45.1	45.1±6.58	21.3
5	66.2	66.2±11.8839.1	
7	126	126±45.38	149
9	200	200±43.7	144
10	274	274±50.53	167
11	364	364±73.18	241
12	559	559±150.8497	
13	681	681±157.5519	
14	690	690±167.47552	
15	731	731±224.77	745
16	642	642±228.15	755
17	580	580±231.53	765

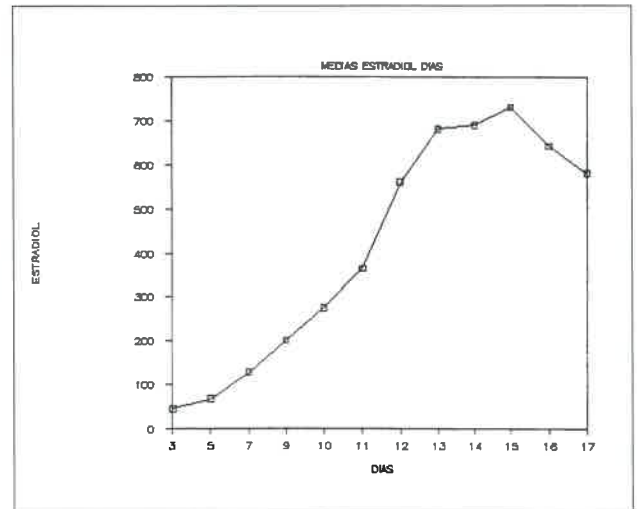


Figura 1.

TABLA 2

Día del ciclo	Progesterona ng/ml	Máximo	Mínimo	Desviación típica
21	16,8	40	6	8,8
23	12,7	40	6	7,4
26	8	40	6	6,2

Estradiol: 3, 5, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17.

Progesterona: 21, 23, 26.

Test cervical: 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17.

Curva de temperatura basal: todo el ciclo.

HMG.- Dosis individualizadas.

HCG.- 10.000 UI. Folículo > 20 mm. Estradiol > 700 pg/ml.

Se realizaba determinación de estradiol y ecografía ovárica antes de empezar el tratamiento para descartar presencia de quistes ováricos; normalmente el día 3 del ciclo. Si estaban en amenorrea se les prescribía, habiendo descartado el embarazo, gestágenos durante cinco días para provocar una descamación endometrial y era considerada como menstruación.

Se comienza con 75-150 UI de HMG intramuscular, que las pacientes se inyectaban a las 8 p.m. de cada día.

El quinto día del ciclo se volvía a practicar ecografía y determinación de estradiol. El séptimo día del ciclo se volvía a realizar las mismas exploraciones. A partir del día 9 del ciclo y hasta el 17 del ciclo, el seguimiento fue diario, tanto hormonal como ecográficamente.

A partir del cese de la menstruación se valoraba el factor cervical, insistiendo en la cantidad de moco, la filancia

y la cristalización en hehecho, así como en la apertura del orificio cervical externo.

La dosis de HMG fue individualizada y se aumentaba o no, dependiendo de la respuesta estrogénica y el tamaño folicular.

Cuando se visualizaba un folículo de 20 mm o más, o el valor del estradiol era superior a 700 pg/ml, se interrumpía la administración de HMG y 36 horas después, se prescribía la inyección intramuscular de 10.000 UI de HCG.

Aquellas pacientes que desarrollaban síndrome de hiperestimulación eran valoradas cada 48 horas hasta la resolución del mismo.

El mismo día de la administración de la HCG se comenzaba con coitos o con inseminaciones.

La progesterona se determinaba en suero los días 21, 23 y 26.

La mayoría de las pacientes recogieron su temperatura basal.

El método de determinación de hormonas esteroideas fue el radioinmunoensayo, utilizando Kits comerciales, suministrados por la casa DPC (Diagnostic Products Corporation. California. USA).

El ecógrafo utilizado para las exploraciones ultrasónicas de los ovarios fue un Philips Sonodiagnostic R.

Método estadístico. En este estudio descriptivo se determinan los estadísticos tanto de tendencia central como de dispersión que definen cada una de las variables en estudio.

RESULTADOS

Estradiol.- Si para los ciclos basales la determinación

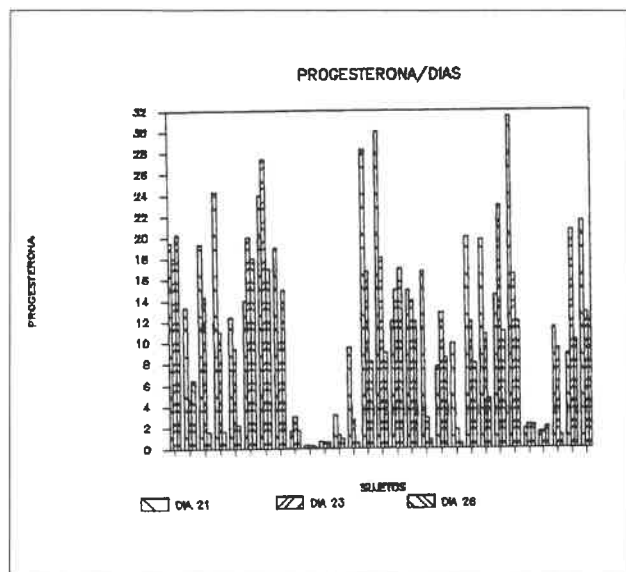


Figura 2.

de estradiol es importante para monitorizar la ovulación, en los ciclos estimulados con gonadotropinas es una necesidad que se explica por el hecho de basarnos en la cifra de estradiol para variar la dosis de gonadotropinas exógenas administradas.

La distribución de las medias de este parámetro, por días puede observarse en la tabla 1, y su representación gráfica en la figura 1.

Progesterona.— Los valores obtenidos del cálculo de las medias de los tres días en que se determinó, quedan expresados en la tabla 2, la gráfica 2 representa estos valores. Veinte ciclos presentaron el pico de progesterona el día 21 y el resto el día 23.

Medida del ovario.— De gran valor la medida del ovario en este grupo, puesto que la detección y graduación ecográfica del síndrome de hiperestimulación se lleva a cabo en un primer momento con esta medida.

Diámetro del folículo dominante.— Las medidas relativas a los diámetros foliculares quedan expresados en sus valores medios en las tablas 5 y 6. La 5 para el folículo que se desarrolló en el ovario izquierdo y la 6 para el que lo hizo en el ovario derecho.

Día en que se presentó el pico de estradiol.— La tabla 7 representa la distribución de frecuencia obtenidas para esta variable.

Test cervical.— La tabla 8 corresponde a las medidas obtenidas para este parámetro. De la representación gráfica correspondiente a la figura 3, podemos observar claramente el aumento de la puntuación a medida que se suceden los días; corresponde la mayor inflexión al día 9 del ciclo, día señalado por varios autores como el se que se debe comenzar con las exploraciones ecográficas y análí-

TABLA 3

Día del ciclo	Diámetro folículo mm	Máximo	Mínimo	Desviación típica
3	10	10	10	0
5	10	10	10	1,6
7	10	15	5	1,66
9	9,4	16	5	3,53
10	12	16	4	1,74
11	13	24	5	3,79
12	18	41	5	4,75
13	23,5	61	13	3,86
14	25,71	50	10	10,17
15	19	30	11	6,38
16	19,8	30	12	6,86
17	22,7	32	12	7,43

TABLA 4

Día del ciclo	Diámetro folículo mm	Máximo	Mínimo	Desviación típica
3	12,75	20	6	3,56
5	10,57	16	5	1,94
7	13	16	6	3,39
9	12,50	17	9	1,87
10	12,24	19	5	4,32
11	14,45	23	8	4,23
12	17,23	36	10	6,36
13	19,22	38	11	7,26
14	18,60	35	11	6,58
15	20,46	35	11	6,05
16	48,36	32	11	4,43
17	26	50	20	6,28

ticas.

Ovulación.— Se define ecográficamente en base a tres patrones diferentes: colapso del folículo, sustitución por una estructura de menor diámetro con ecos en su interior y bordes mal desdibujados, o zona de pérdida de estroma circunscrita. En nuestro colectivo se visualizó distintos días respecto al día de la inyección de la HCG. La tabla 9 expresa la distribución de frecuencias con que se visualizó.

Síndrome de hiperestimulación.— Se objetivaron siete casos, tres de los cuales fueron leves y cuatro moderados.

Uno de los leves correspondió a un embarazo gemelar

TABLA 5

Día del ciclo	Número de pacientes
9	1
11	1
12	4
13	7
14	7
15	7
16	1
17	3

TABLA 6

Día del ciclo	Puntuaciones
5	2,72
7	3,16
9	4,44
10	7,16
11	8,08
12	9,44
13	9,88
14	10
15	9,92
16	8,88
17	7,52

TABLA 7

Ovulaciones ecográficas %	Día del ciclo
10,34	-1
27,59	0
37,93	+1
13,79	+2
6,9	+3
3,5	+4

que llegó a buen término. De los cuatro moderados, dos culminaron en embarazo y llegaron al parto.

La progesterona en fase media de los ciclos que cursaron con este síndrome y que no concluyeron en gestación se expresa en la tabla 10. El pico de estradiol de los ciclos hiperestimulados se registran en la tabla 11, acompañado del grado de gravedad de los mismos así como si cursó o no con embarazo.

Dosis.— La dosis de HMG osciló de 450 a 3.300 unidades internacionales, lo que equivale a 6-44 ampollas. Tabla 12.

TABLA 8

Días 21	23	26
5,0	1,5	2,0
0,3	0,3	0,2
3,1	1,24	0,88
9,5	2,7	0,56
9,88	1,77	0,49

Embarazos.— Las figuras de la 4 a la 7, representan, los valores de estradiol a lo largo de los días, de los ciclos que culminaron en embarazo.

DISCUSION

La idea general de todos los trabajos publicados sobre la monitorización de la ovulación de los ciclos estimulados con gonadotropinas, estriba en la búsqueda de un método ideal para asegurar una estimulación adecuada y eficaz del ciclo y evitar el temido síndrome de hiperestimulación, así como los embarazos múltiples, ello con la dificultad de la diferente sensibilidad de las pacientes a las gonadotropinas.

El concepto de tratamiento gonadotropinico en pacientes ovulatorias que van a ser sometidas a FIV y pacientes anovuladoras es diferente. El objetivo en las primeras es obtener el mayor número de folículos maduros y, en consecuencia, ovocitos fertilizables. El clínico se esfuerza, en pacientes anovuladoras, en conseguir una reproducción aproximada a un ciclo menstrual normal, evitando las dos complicaciones antes mencionadas.

Unos autores defienden la ecografía como método ideal para seguir el desarrollo folicular (1, 2, 3) así como determinar el número de folículos valorar si existe respuesta o no a la terapia, determinar el momento de la inyección de HCG, diagnosticar precozmente el síndrome de hiperestimulación (4, 5).

Otros abogan por las determinaciones hormonales del estradiol como mejor método de monitorización, así como para disminuir la incidencia de síndrome de hiperestimulación (6).

La mayoría de los grupos que trabajan hoy con esta medicación incluyen tres métodos de monitorización:

- 1.— Métodos clínicos: Test cervical (7, 8, 9).
- 2.— Métodos químicos: determinación de estradiol o estriol.
- 3.— Ultrasonidos (10, 11, 12, 13, 14, 15).

Por lo que se refiere a la ecografía los resultados de

TABLA 9

Estradiol pgr/ml	Grado de SHH
1.928	II
2.200	II Embarazo
1.097	I
1.817	II
más de 3.600	II
1.125	I
1.187	I Embarazo

nuestros estudios, demuestran un crecimiento progresivo desde el día 5 del folículo dominante. En cuanto al diámetro del folículo dominante el día de la ovulación, los valores son tan amplios como en los ciclos basales.

Encontrándonos en el grupo de 20-25 mm y siendo nuestro diámetro comparable al de otros autores; medida que cumple lo comprobado por McNATTI: sólo los folículos entre 18 y 25 mm. tienen un contenido normal de células de la granulosa y están destinados a ovular.

O'HERLIHY y cols. además de aportar los límites de la medida del diámetro folicular (17-25) informan que la tasa de crecimiento fue más rápida. Aunque había diferentes patrones de crecimiento hecho objetivado en nuestro estudio.

Nuestro trabajo demuestra que los ultrasonidos pueden usarse y creemos que deben ser usados en la observación del crecimiento diario de los ovarios, durante la inducción de la ovulación con gonadotropinas exógenas; nos permite valorar la relación entre administración farmacológica y respuesta ovárica.

En nuestro colectivo se visualizaron los ovarios y los folículos en todas las pacientes, objetivándose un crecimiento progresivo de los ovarios que disminuiría hacia el final del ciclo si no se producía síndrome de hiperestimulación.

Sin embargo, la ecografía sola no es buena para monitorizar un ciclo menstrual pero es indispensable en varios objetivos:

- 1.- Determinar si el ovario responde o no.
- 2.- Establecer si el diámetro de los folículos alcanza un valor mínimo, eliminando la determinación del E₂ hasta que alcanza 10 mm. de diámetro.
- 3.- Determinar el número de folículos preovulatorios.
- 4.- Monitorizar el folículo tras la administración de HCG para valorar si se precisa mayor dosis o no, y objetivar la ruptura folicular.

En cuanto al número de folículos, es común en estos ciclos, el desarrollo de varios. La media en nuestro colectivo fue de 3.3 folículos por ciclo. Este hecho ha sido publicado por diferentes investigadores (15, 16). A dife-

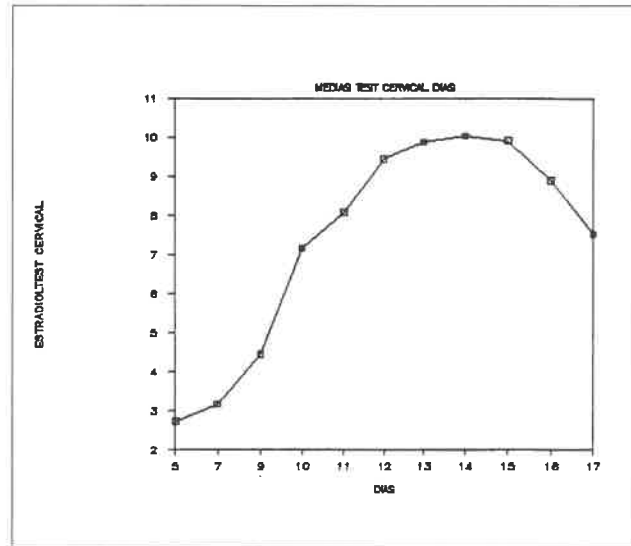


Figura 3.

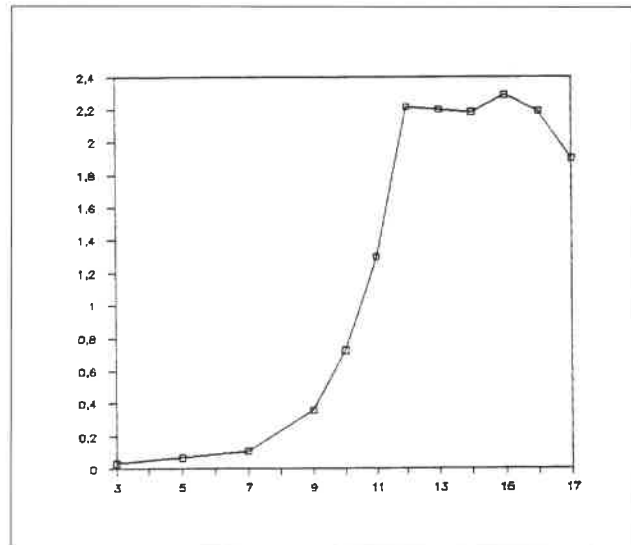


Figura 4.

rencia de los ciclos estimulados con citrato de clomifeno, la respuesta ovárica a las gonadotropinas es bilateral, en la aparición de varios folículos confluentes.

En el estudio actual de los ciclos estimulados, tanto en cuanto al número como al patrón de crecimiento de los folículos, se tiende a separar a las mujeres en aquellos dos grupos propuestos por la O.M.S. porque en esos parámetros y en el valor del estradiol hay diferencias objetivables.

MARRS (17, 18) encuentra en el 66% de estos ciclos

TABLA 10

Unidades	Ampollas	Número de Casos
3.300	44	1
2.400	32	1
2.250	30	1
2.100	28	2
2.025	27	1
1.950	26	1
1.875	25	3
1.800	24	3
1.575	21	2
1.500	20	2
1.425	19	1
1.150	18	1
1.050	14	1
900	12	3
750	10	5
675	9	1
525	7	1
450	6	1

más de dos folículos. QUEENAN (15) también encuentra este hallazgo de múltiple desarrollo folicular.

En cuanto a la determinación seriada de estradiol, hemos de decir que fue de gran valor en la monitorización de los ciclos para prevenir el síndrome de hiperestimulación. Este, en su grado III (grave) no se nos presentó. Entre los autores que opinan que este método es el mejor para prevenirlo están HANING que dice que ningún síndrome de hiperestimulación se presenta por debajo de 1.000 pg/ml; sin embargo, MUECHLER y cols. (19) encuentran síndrome de hiperestimulación en dos ciclos con estradiol de 720 y 784 pg/ml. por lo que considera el valor óptimo del estradiol para la inyección de HCG entre 500-700 pg/ml. Todos los síndromes de hiperestimulación que se nos presentaron superaron el valor de 1.000 pg/ml.

Los diferentes autores también han publicado cifras variables de estradiol el día 0 (día de la administración de la HCG) (tabla F).

Otros autores publican sobre valores de estradiol máximos (tabla G).

Nosotros pensamos que es erróneo expresarlo así y lo que realmente importa, es determinar la cifra de estradiol el día de la administración de la HCG.

El incremento del estradiol a lo largo de los días fue publicado por MANTZAVINOS (11), dividiendo los ciclos en de media y alta respuesta. Podemos observar la diferencia de sus resultados con los nuestros en la tabla H.

Coincidimos con ADONI y cols. (2) en que los niveles de estradiol a veces no son buen indicador de la madurez

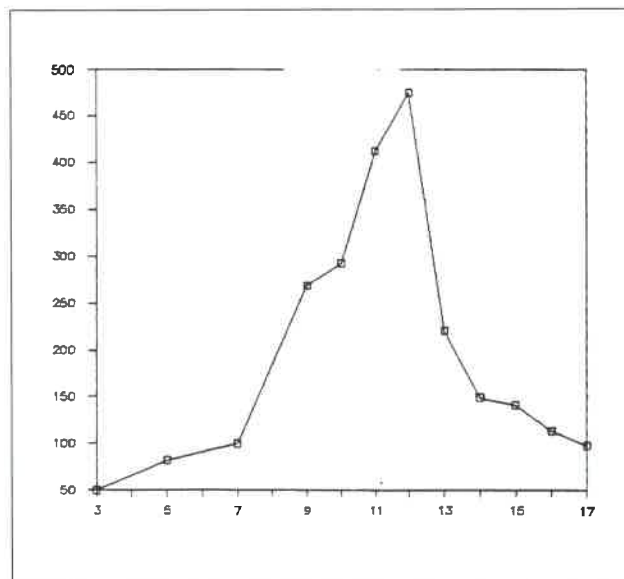


Figura 5.

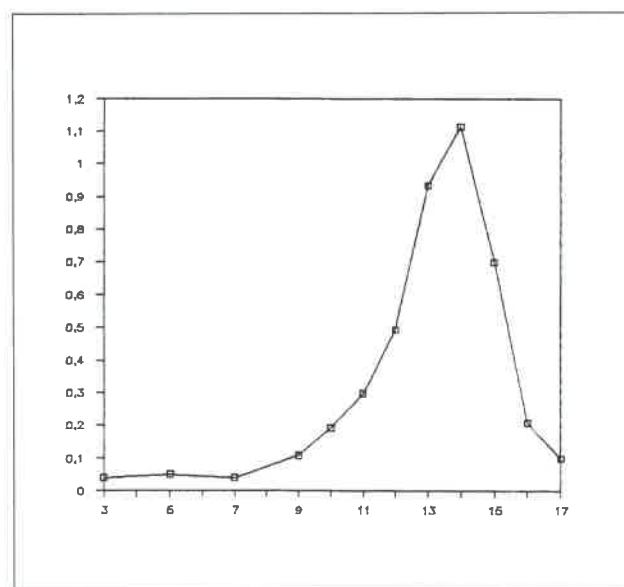


Figura 6.

folicular sobre todo cuando hay más de un folículo maduro.

DECHERNEY (20) Y LAUNDRY (21) utilizando sólo la determinación del estradiol como método de monitorización, revelan que los niveles preovulatorios de estradiol no difieren entre ciclos conceptuales y no conceptuales. Nosotros expresamos la evolución de las cifras de estradiol, los días del estudio, en los ciclos conceptuales

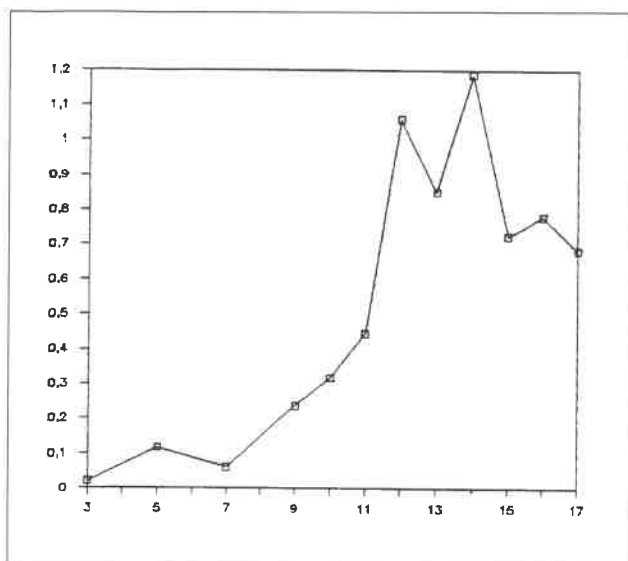


Figura 7.

mediante gráficas, en el apartado de los Resultados. Son parecidas dos a dos entre ellas; con respecto a los ciclos no conceptuales no observamos diferencias significativas.

Nos llamó la atención que dos embarazos fueron en ciclos que cursaron con síndromes de hiperestimulación

mientras que otros ciclos que evolucionaron también hacia aquel síndrome, mostraron cifras muy bajas de progesterona. Para los autores los niveles de estradiol predicen mejor la hiperestimulación ovárica a niveles superiores de 800 pg/ml., descendiendo su frecuencia de presentación desde un 8% a un 3%.

La hiperestimulación química es la regla en los ciclos estimulados como lo demuestran nuestros resultados y los obtenidos por BERQUIST (6). Según el autor, la determinación de estradiol ha disminuido la frecuencia de los embarazos múltiples desde un 50% a un 17% (22), DECHERNEY publicó un 20% e incluso obtuvo un embarazo quíntuple con estradiol de 300 pg/ml.

Nuestro embarazo gemelar se presentó en una mujer que presentó un pico de estradiol de 934 pg/ml., por lo que deducimos que el valor de estradiol no predice los embarazos múltiples.

Tampoco observamos diferencias entre los valores de un ciclo que culmina en un embarazo simple y aquel gemelar.

La determinación seriada de estradiol se usó para monitorizar estos ciclos tratados con gonadotropinas exógenas. Nuestros resultados concuerdan con los de YLOSTALO y cols. (23) que nos lleva a concluir que no puede sustituirse la determinación de E_2 por la ecografía, sobre todo por la gran variabilidad en el diámetro del folículo maduro.

BIBLIOGRAFIA

- KERIN, J.: Determination of the optimal timing of insemination in women. Human Frozen Semen. Edited by d. Richardson, Joyce M., Symonds. The Royal College of Obstetrician and Gynecologists. P: 105. London. 1979.
- TREDWAY, D.R., GOEBELSMANN, V., THORNEYCROFT, I.H. et al.: Monitoring induction of ovulation with HMG by rapid RIA. Am. J. Obstet Gynecol. 120: 1.035-1.040. 1974.
- CHECK, J., GOLDBERG, B., KURTZ, A., ADELSON, H., DIEDRICH, C.: Serum estradiol versus pelvic sonography in monitoring HMG therapy. Int. J. Fertil. 30: 61-63. 1985.
- O'HERLIHY, C., DE CRESPIGNY, L.C.H., LOPATA, A., HOHNSTON, I., HOULT, I., ROBINSON, H.: Preovulatory follicular size: a comparison of ultrasounds and laparoscopic measurements. Fertil Steril. 34: 24-26. 1980.
- RANKING, R.N., HUTTON, K.C.: Ultrasound in the ovarian hyperstimulation syndrom. J. Clin. Ultrasound. 9: 473-476. 1981.
- BERQUIST, C., NILLINS, S.J., WIDE, L.: Human gonadotropin therapy I. Serum estradiol and progesterone patterns during conceptual cycles. 39: 761-765. Dem. Non conceptual cycles. 768-771. 1983.
- GEMZEL, C.A.: Induction of ovulation. Act. Obstet Gynecol Scand. Suppl. 47: 1-5. 1975.
- INSLER, V., MELMED, H., MASHIACH, S., MOUSELIESE, D., LUNENFELD, B., RABAN, E.: Functional classification of patient selected for gonadotropic therapy. Obstet Gynecol. 32: 620-626. 1968.
- TAYMOR, M.L., SEIBEL, M., SMITH, D., LEVESQUE, L.: Ovulation timing by LH assay and follicle puncture. Obstet Gynecol. 62: 191-195. 1983.
- BUTTERY, B., TROUNSON, A., MCMASTER, R., WOOD, C.: Evaluation of diagnostic ultrasound as a parameter of follicular development in a IVF programs. Fertil-Steril. 39: 458-463. 1983.
- SALLAM, H.N., MARINHO, A.O., COLLINS, W.P., RODECK, C.H., CAMPBELL, S.: Monitoring gonadotropin therapy by real-time ultrasonic scanning of ovarian follicles Br. J. Obstet Gynaecol. 89: 155-159. 1982.
- BAROUX, S.J., UZAN, S., GIACOMINI, P., SCEMANA, H., VUILLARD, E., BOCCARA, V.: Etude comparative des monitorages des inductione de L'ovulation par clomiphene et HMG-HCG. J. Gyn. Obst. Biol. Reprod. 10: 369-374. 1981.
- SEIBEL, M.M., MCARDLE, C.R., THOMPSON, I.E., BERGER, M.J., TAYMOR, M.L.: The role of ultrasound in ovulation induction; a critical appraisal. Fertil-Steril. 36: 573-577. 1981.
- FINK, R.S., BOWES, L., MACKITOSH, L.E., SMITH, W.I., GEORPIADES, R., GINSBURG, J.: The value of ultrasound for monitoring ovarian response to gonadotropin stimulant therapy. Br. J. Obstet. Gynecol. 89: 856-861. 1982.
- QUEENAN, J.T., O'BRIEN, C.D., BAINS, L.M., SIMPSON, J., COLLINS, W.P., CAMPHELL, S.: Ultrasound scanning of ovaries to defect ovulation in women. Fertil-Steril. 9: 275-282. 1981.
- NITSCHKE-DABELSTEIN, S., HACKELOER, B.J.: Ultrasonic monitoring of ovarian stimulating therapy. Prog. Med. Ultrasound. 1980.
- MARRS, R., MARCH, CH., MISHHELL, D.R.: A comparison of clinical and laboratory methods in monitoring human gonadotropin. Fertil-Steril. 346: 542-547. 1980.

18. MARRS, R., VARGYAS, J.M., MARCH, CH.: Correlation of ultrasonic and endocrinology measurements in HMG therapy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 145: 417. 1983.
19. MUECHLER, E.K., KOHLER, D., KO EN HUANG.: Monitoring of ovulation induction with HMG-HCG therapy by plasma estrogen and progesterone. *Int. J. Fertil.* 26: 273-278. 1981.
20. DECHERNEY, A.H., ROMRRO, R., POLAN, M.C.: Ultrasound in reproduction endocrinology. *Fertil-Steril.* 37: 323-332. 1982.
21. LAUFER, M., DECHERNEY, A.H., TARLATZIS, B.C, SUC-KERMAN, A.C., POLAN, M.L., DUGLI, A.M., GRAEBE, R., BARNEA, E.R., NAFTOLIN, F.: Delaying HCG administration in human menopausal gonadotropin induced cycles decreases successful in IVF of human oocytes. *Fertil-Steril.* 42: 198-203. 1984.
22. BLACK, W.P., MARTIN, B.T., WHYTE, W.G.: Plasma progesterone concentration as a index of ovulation and corpus luteum function in normal and gonadotropin stimulated menstrual cycles. *J. Obstet. Gynecol.* 79: 363-372. 1972.
23. YLOSTALO, P., LINDGREN, P.G., NILLINS, S.J.: Ultrasonic measurement of ovarian follicles, ovarian and uterine size ultrasound. *Act. Endocrinol (Copenh).* 592-598. 1981.

Dirección:

Prof. Dr. D. José Carlos Alberto Bethancourt.
General Franco, nº 155.
38001. Santa Cruz de Tenerife. Islas Canarias.