Revista Mexicana de Medicina de la Reproducción 2010;2(4):89-95

Artículo de revisión

Evaluación de la reserva ovárica

Víctor Saúl Vital Reyes*

RESUMEN

El término "reserva ovárica" describe, en la biología reproductiva, el potencial funcional del ovario; es decir, la capacidad ovárica de conjuntar la foliculogénesis y la esteroidogénesis. El patrón de referencia para determinar la reserva ovárica es el conteo de la población total de los folículos primordiales ováricos en una etapa específica de la vida de la mujer, estrictamente en productos de ooforectomía, lo que clínicamente tiene poca aplicabilidad y conlleva limitaciones éticas. Por esta razón, se elaboró una serie de estándares clínicos que evalúan de forma indirecta, pero confiable, la reserva ovárica. En este artículo se revisan los estudios que se han realizado sobre el tema.

Palabras clave: reserva ovárica, evaluación.

ABSTRACT

Term ovarian reserve is used in reproductive biology to describe the functional potencial of the ovary; namely the ovarian capacity of joining follicle genesis and steroid genesis. The golden standard to determine ovarian reserve is the total population count of ovarian primordial follicles in a determined live-stage of a woman, strictly in oophorectomy products, which has little applicability and leads to ethical limitations. Thus, there is a series of clinical standards assessing indirectly, but in a reliable manner, the ovarian reserve. This paper describes the auxiliary studies nowadays available to assess ovarian reserve.

Key words: ovarian reserve, evaluation.

El ovario humano adquiere su capacidad funcional durante el desarrollo embrionario. La ovogénesis es un evento determinado crono-genéticamente; al nacer, las mujeres tienen un número finito de folículos primordiales que constituyen la reserva ovárica y van disminuyendo de manera paulatina a lo largo de la vida reproductiva. La menopausia[1] es resultado del agotamiento de dichos folículos primordiales, tal vez debido a la disfunción del eje neuroendocrino hipotálamo-hipofisario. La pérdida folicular se manifiesta clínicamente como un estado de hipogonadismo hipergonadotrófico, cuya máxima expresión es la falla reproductiva.[2]

La capacidad para concebir se conoce como potencial reproductivo; su disminución se correlaciona temporalmente con la depleción folicular y el menoscabo de la calidad de los ovocitos, episodios que en conjunto representan una reducción de la reserva ovárica. Al momento del nacimiento, el ovario humano contiene alrededor de un millón de folículos primordiales, que desaparecen casi por completo durante la menopausia. La reducción de la reserva folicular afecta el potencial reproductivo, lo cual se evidencia con aumento en la prevalencia de infertilidad. No obstante, el menoscabo de la reserva ovárica es altamente variable, ya que algunas mujeres jóvenes con baja reserva ovárica no pueden concebir; mientras que otras tienen embarazos espontáneos alrededor de la menopausia. Además, estos dos grupos de pacientes son indistinguibles clínicamente, ya que la mayoría tienen ciclos menstruales regulares, sin indicios de disfunción neuroendocrina del eje reproductivo hipotálamo-hipófisis-ovario.[3-5]

* Jefe del Departamento de Biología de la Reproducción y Ginecoendocrinología, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecología y Obstetricia núm. 3, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

Correspondencia: Dr. Víctor Saúl Vital Reyes. Correo electrónico: victor.vital@imss.gob.mx
Recibido: mayo, 2010. Aceptado: junio, 2010.

Este artículo debe citarse como: Vital-Reyes VS. Evaluación de la reserva ovárica. Rev Mex Reprod 2010;2(4):89-95.

www.nietoeditores.com.mx

La reserva ovárica, la calidad de los ovocitos y la respuesta de los ovarios a la estimulación por gonadotrofinas exógenas declinan de manera gradual con el envejecimiento. Después de los 40 años de edad, los ciclos menstruales tienden a ser cortos e irregulares, debido a alteraciones en la fase proliferativa del ciclo menstrual y al acortamiento de la fase lútea, fundamentalmente por la disfunción de las células de la granulosa que conforman el cuerpo lúteo. La reserva ovárica es un término de biología reproductiva que describe el potencial funcional del ovario; es decir, la capacidad ovárica de conjuntar la foliculogénesis y la esteroidogénesis. El patrón de referencia para determinar la reserva ovárica es el conteo de la población total de los folículos primordiales ováricos en una etapa determinada de la vida de la mujer, estrictamente en productos de ooforectomía; lo que clínicamente tiene poca aplicabilidad y acarrea consigo limitaciones éticas. Por esta razón, se ha diseñado una serie de estándares clínicos para evaluar de forma indirecta, pero confiable, la reserva ovárica.[6-8]

Desde este contexto, el objetivo de esta revisión es describir los auxiliares de laboratorio y gabinete con los que se puede evaluar la reserva ovárica.

FOLICULOGÉNESIS

En los mamíferos, las células germinales primordiales de origen extraembrionario son precursoras de los espermatozoides en el hombre y de los ovocitos en la mujer. Se observan primeramente en la base de la alantoides y se pueden identificar por su actividad ante la fosfatasa alcalina. El desplazamiento de estas células es de dos tipos: pasivo y activo. El primero tiene lugar por la translocación de dichas células junto con el endodermo y mesénquima durante la formación del intestino primitivo posterior y primordio del mesenterio intestinal; en este momento se inicia la migración activa de las células, que se manifiesta por la emisión de pseudópodos que les permiten valerse de su propia capacidad de locomoción para emerger del intestino y atravesar la lámina basal que lo cubre, continuando su camino hacia las crestas genitales; este proceso ocurre entre la cuarta y la quinta semanas de gestación. Una vez que las células germinales primordiales llegan a las crestas genitales pierden sus características migratorias, así como la expresión de la fosfatasa alcalina, lo que marca el inicio de otra fase de su desarrollo. Las germinales primordiales, junto con otros tipos de células somáticas, forman la gónada indiferenciada, que es idéntica en ambos sexos. Ante la ausencia de determinante testicular y complemento genético XX, las células germinales primordiales se diferencian a ovogonias, que se multiplican a través de mitosis hasta que comienzan a rodearse de una capa de células de la granulosa formando los folículos primordiales, dentro de los cuales, los ovocitos primarios permanecen detenidos en la primera profase de la meiosis, hasta el reinicio de la misma en la vida reproductiva. En la mujer, alrededor de la semana 20 de gestación el número de ovogonias alcanza un máximo aproximado de 7 millones, el cual declina paulatinamente hasta el momento del nacimiento, donde se calcula que la población de folículos primordiales es de alrededor de 500,000 para cada ovario; de éstos, sólo una mínima porción completará el proceso de crecimiento y desarrollo folicular.

La foliculogénesis comprende cuatro fases: *1)* reclutamiento, *2)* selección, *3)* dominancia y *4)* ovulación. Este fenómeno se lleva a cabo fundamentalmente en la región cortical ovárica, donde los folículos primordiales inician su crecimiento. Después del nacimiento, éstos son gradualmente separados por el abundante estroma del tejido conectivo; los folículos que iniciaron su crecimiento en la etapa fetal alcanzan al nacimiento un tamaño considerable debido a la proliferación de las células de la granulosa y al líquido folicular que forma el antro. Conforme crecen, se observa la diferenciación de varios tipos celulares: primero aparece la teca interna, formada por células mioides, células indiferenciadas, fibroblastos, células esteroidogénicas, y por fuera de la capa anterior se establece la teca externa, constituida por el tejido conectivo fibroso; ambas son irrigadas por vasos sanguíneos que no atraviesan la lámina basal del folículo.

El número de folículos primordiales ováricos al momento del nacimiento se reduce aproximadamente a la mitad durante la infancia y la pubertad, a través del proceso de atresia folicular, el cual ocurre durante toda la vida reproductiva de la mujer.[9-11] La formación de folículos primordiales se caracteriza por la diferen-

ciación y proliferación de las células de la granulosa, y es un evento independiente de la hormona folículo estimulante (FSH). Al desarrollarse, crecen y proliferan las células de la granulosa y de las tecas. Durante el reclutamiento folicular, y debido a la estimulación ejercida por el ligero aumento de las concentraciones de FSH, las células de la granulosa producen estrógenos a partir de la aromatización de andrógenos. El incremento de la concentración intrafolicular de estradiol mejora la sensibilidad a FSH/LH. Con ello, uno de los folículos reclutados al azar adquiere una mayor capacidad de respuesta a la estimulación gonadotrófica hipofisaria, por lo cual, incrementa su producción de estradiol; el resto de folículos no dominantes están inmersos en el proceso de atresia folicular. A medida que el folículo dominante incrementa su tamaño y capacidad esteroidogénica, la elevación de las concentraciones séricas de estradiol a través de un mecanismo de retroalimentación propicia el pico preovulatorio de hormona luteinizante (LH), que conjuntamente con otros factores locales y sistémicos conduce a la rotura folicular y la expulsión del ovocito. La ovulación constituye el evento central de la foliculogénesis, ya que representa la orquestación sincrónica del eje neuroendocrino reproductivo. Después de la ovulación, las células de la granulosa se luteinizan y se convierten en la principal fuente de progesterona. Ante la ausencia de embarazo, y con la participación de las prostaglandinas, ocurre la luteólisis, en la que se forma el cuerpo albicans que es un estigma de la ovulación. La función ovárica es modulada, en gran parte, a través de las hormonas folículo estimulante y luteinizante, y está integrada a lo largo de la foliculogénesis por la producción local de inhibina, activina, folistatina, factores de crecimiento parecidos a la insulina I y II, interleucina 1, interleucina 8 y el factor de necrosis tumoral α, entre otros. Ambas gonadotrofinas hipofisarias son necesarias para la esteroidogénesis folicular y actúan de manera sincrónica: la hormona luteinizante estimula la producción de andrógenos en las células de la teca, mientras que la folículo estimulante promueve la conversión de andrógenos de origen tecal a estrógenos en las células de la granulosa. Esta acción gonadotrófica específicamente concertada se conoce como la teoría de las dos células-dos gonadotropinas.[12,13]

EVALUACIÓN DE LA RESERVA OVÁRICA

Parámetros clínicos

Al igual que en otras especialidades médicas, en la medicina reproductiva la historia clínica es de vital importancia en el protocolo diagnóstico y de tratamiento. Uno de los parámetros más importantes en la reserva ovárica es la edad, ya que existe una relación indirectamente proporcional entre el número de folículos primordiales ováricos y la edad cronológica de la mujer; es por ello que algunos autores han recomendado que se evalúe la reserva ovárica en mujeres infértiles mayores de 35 años. La exposición a gonadotóxicos, quimio o radioterapia y cirugía ovárica son antecedentes que por sí mismos pueden explicar un riesgo potencial de disminución de dicha reserva. De igual manera, se ha reportado que las mujeres con enfermedades autoinmunitarias tienen mayor riesgo de disfunción ovárica, mediado por daño autoinmunitario y afectación poliglandular. Entre los antecedentes gineco-obstétricos, es importante señalar que la opsoamenorrea, que es característica de las pacientes con disfunción hipotálamo-hipofisaria; puede ser un dato de suma utilidad en la evaluación de la reserva ovárica, ya que se vincula con la insuficiencia ovárica prematura.[14]

Pruebas dinámicas

Prueba de citrato de clomifeno

La prueba con citrato de clomifeno y la determinación basal de las concentraciones séricas de hormona folículo estimulante son los auxiliares diagnósticos que se utilizan con más frecuencia en la evaluación de la reserva ovárica. Esta prueba, descrita por Navot y colaboradores,[15] consiste en calcular las cifras séricas basales de FSH (día 3, 4 o 5 del ciclo menstrual), administrar citrato de clomifeno (100 mg/día) del día 5 al 9 del ciclo menstrual, y al décimo día medir la FSH. La importancia fisiológica de la prueba con citrato de clomifeno se basa en las propiedades antiestrogénicas de éste, puesto que antagoniza los receptores estrogénicos en la hipósifis y modula la foliculogenésis promoviendo el reclutamiento folicular, la producción de estradiol y la disminución de FSH. En mujeres con poca reserva ovárica, las células de la granulosa producen escasa inhibina, la retroalimentación ovárica-hipofisaria está alterada y, si se administra citrato de clomifeno, las cifras de FSH sérica se mantendrán elevadas.[16] Se

considera que habrá una mala respuesta o baja reserva ovárica si la suma de las cifras basales de FSH y las del día 10 del ciclo es mayor de 26 mUI/mL; sin embargo, se ha comprobado que las pacientes con cifras superiores a 22.5 mUI/mL tienen bajas tasas de embarazo. Se define como prueba anormal cuando las cifras basales de FSH son superiores a 12 UI/dL o la suma de FSH en el día 10 del ciclo es mayor de 24 UI/mL.[17]

La prueba con citrato de clomifeno se considera un indicador pronóstico de utilidad en la predicción de embarazo y de la respuesta a la hiperestimulación ovárica controlada, específicamente en pacientes mayores de 35 años; ya que en mujeres menores, la tasa de falsos positivos es más alta debido, fundamentalmente, a la variabilidad moduladora gonadotrópica que ocurre ciclo con ciclo y a la interacción de otros factores autocrinos que regulan la foliculogénesis ovárica.[18]

Prueba de análogos de la GnRH

La prueba de estimulación con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (PEaGnRH) se basa en la capacidad de los aGnRH de estimular la liberación inmediata de las hormonas folículo estimulante y luteinizante hipofisarias, y en la elevación secundaria de las cifras de estradiol sérico, seguida de un estado de desensibilización hipofisaria debido a la ocupación de los receptores hipofisarios de GnRH, modulada por los análogos.[19] La prueba de estimulación con análogos de la GnRH consiste en aplicar (día 3, 4 o 5 del ciclo menstrual) un aGnRH (leuprolide o goserelina) y calcular el estradiol basal; el procedimiento se repite 24 horas después. Una prueba adecuada revela un incremento significativo de las concentraciones basales de estradiol, resultado que refleja de manera indirecta la actividad folicular esteroidogénica; sin embargo, no existen evidencias suficientes que apoyen el papel de la PEaGnRH en la evaluación de la reserva ovárica, ya que los resultados no predicen de manera confiable el logro de embarazo. Otra de las críticas a esta prueba son los costos de la administración del análogo; a este respecto, la prueba con citrato de clomifeno ofrece mejores resultados.[20]

Prueba de FSH

La prueba de hormona folículo estimulante (PFSH) se diseñó para evaluar la reserva ovárica a través de la medición indirecta de la capacidad esteroidogénica folicular mediante la determinación de las concentraciones de estradiol sérico, ante un reto exógeno de FSH. Para ello, se calculan las concentraciones basales de estradiol, y en el día 3 del ciclo menstrual se aplican 300 UI de FSH recombinante (FSHr); 24 horas después se determinan nuevamente las concentraciones de estradiol. Una paciente con reserva ovárica adecuada tendrá un aumento significativo de las concentraciones de estradiol como respuesta al reto de FSHr. Aunque esta prueba tiene una aceptable sensibilidad para evaluar la reserva ovárica, no ha mostrado ventajas frente a indicadores simples como la determinación basal de la hormona folículo estimulante. Además, la administración exógena conlleva riesgos como la hiperestimulación ovárica sin fines de embarazo y los costos propios de la FSHr.[21]

Determinaciones hormonales

Determinación basal de FSH

La determinación de las cifras séricas basales de hormona folículo estimulante (día 3, 4 o 5 del ciclo menstrual) es el indicador más utilizado en la evaluación de la reserva ovárica debido, fundamentalmente, a su bajo costo y a su aceptable valor predictivo. Ramalho y colaboradores[22] reportaron que cuando se establece un punto de corte de 10 UI/mL, la determinación basal de FSH tiene sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos de 87, 100, 100 y 94.7%, respectivamente, en pacientes mayores de 30 años sometidas a procedimientos de fertilización asistida. La elevación de la hormona se vincula con alteraciones de la fase proliferativa e incapacidad para regular la foliculogénesis y la maduración folicular. Las concentraciones basales de FSH mayores de 12 UI/mL se relacionan con disfunción ovulatoria y acortamiento de la fase lútea, con el consecuente menoscabo de la calidad de los óvulos. Cuando se incrementan los puntos de corte de la FSH basal, ésta es un buen indicador de la reserva ovárica; sin embargo, debe tomarse con cautela, sobre todo en las mujeres menores de 35 años con ciclos regulares y sin factores de riesgo de baja reserva ovárica, ya que se ha publicado que alrededor de 50% de las mujeres con cifras basales altas de FSH se embarazan.[23] Esto puede explicarse parcialmente por la variabilidad de las concentraciones de la hormona y la heterogeneidad de sus isoformas.[24]

Determinación de estradiol sérico

Aunque teóricamente la disminución basal de estradiol (< 30 pg/mL) indica menoscabo de la función esteroidogénica ovárica, en la práctica clínica la determinación de esta hormona tiene poca aplicabilidad, debido, fundamentalmente, a que sus concentraciones séricas varían, no hay puntos de corte que demuestren sensibilidad ni especificidad aceptables como indicador de la reserva ovárica, y lo más importante, revelan una escasa correlación con la respuesta clínica a la hiperestimulación ovárica controlada y con las tasas de embarazo.[25,26]

Determinación de inhibina B

La inhibina es una glucoproteína producida de manera específica por las células de la granulosa y la teca. Sus principales funciones son la regulación paracrina del desarrollo y crecimiento folicular; y la retroalimentación negativa de la liberación de hormona folículo estimulante hipofisaria. Las concentraciones séricas de inhibina B guardan una relación inversamente proporcional con las cifras de FSH en la fase proliferativa temprana del ciclo menstrual, ya que la primera se produce selectivamente en las células de la granulosa de los folículos en crecimiento. Desde este contexto, la determinación sérica de las concentraciones de inhibina B es un buen indicador del funcionamiento folicular e, indirectamente, de la reserva ovárica. Las concentraciones séricas de inhibina B menores de 45 pg/mL revelan una mala respuesta a la hiperestimulación ovárica controlada y, posiblemente, alteraciones en la reserva ovárica. Sin embargo, se han observado altas tasas de resultados falsos-positivos en la determinación basal de inhibina B en pacientes sometidas a programas de fertilización asistida; además, es un procedimiento poco accesible y menos confiable que otros indicadores de la reserva ovárica.[27,28]

Determinación de hormona antimulleriana

La hormona antimulleriana es una glucoproteína que pertenece a la familia del factor de crecimiento transformante β; es producida por las células de Sertoli, y en el desarrollo embrionario es responsable de la regresión de los conductos paramesonéfricos. La originan, de manera específica, las células de la granulosa de los folículos en crecimiento; y, al parecer, esta hormona es un modulador permisivo de la foliculogénesis y esteroidogénesis ovárica. Desde este contexto, la determinación sérica de hormona antimulleriana a lo largo del ciclo menstrual ha mostrado ser un indicador clínico confiable en la evaluación de la reserva ovárica, ya que traduce de forma indirecta la cantidad y actividad de los folículos reclutados y en fase de maduración. Comparada con otros indicadores de la reserva ovárica, como la FSH, el estradiol y la inhibina B, la hormona antimulleriana manifiesta menos variabilidad y sus concentraciones son uniformes a lo largo del ciclo menstrual (2.4 ± 1.1 ng/mL en mujeres ovulatorias). Las concentraciones séricas de esta hormona disminuyen proporcionalmente con el envejecimiento, y se correlacionan estrechamente con el número de folículos recuperados en pacientes a quienes se les realiza fertilización *in vitro*. Se ha reportado que estas pacientes tienen tasas altas de implantación y embarazo cuando sus concentraciones séricas son mayores de 2.7 ng/mL.

Una de las limitaciones más importantes de la evaluación de la reserva ovárica a través de la determinación sérica de esta hormona son los puntos de corte y estandarización en relación con el logro de embarazo y la predicción de mala respuesta; por lo que se sugiere utilizar en conjunto otros indicadores, como el conteo de folículos antrales (CFA) a través de ultrasonido.[29-31]

Parámetros ultrasonográficos

El conteo de folículos antrales por ultrasonido, en condiciones basales y sin estimulación ovárica, es uno de los principales indicadores paraclínicos para la evaluación de la reserva ovárica y la predicción de la respuesta a la hiperestimulación ovárica controlada en pacientes a quienes les realizarán procedimientos de fertilización asistida. El número y el diámetro de los folículos antrales indicativos de una adecuada reserva ovárica y de buena respuesta a la hiperestimulación controlada varían de 5 a 10 folículos, y de 2 a 10 mm de diámetro. En las pacientes a quienes se les practicó fertilización asistida, que tenían un conteo mayor de cinco folículos, con un diámetro menor de 5 mm, se observó buena respuesta ovárica a la hiperestimulación exógena, lo que produjo buenas tasas de embarazo. El conteo de folículos antrales también se correlaciona positivamente con otros indicadores de la reserva, por ello, se sugiere que se lleve a cabo rutinariamente en todas las pacientes aptas para fertilización asistida. Se ha sugerido que la deter-

minación ultrasonográfica del volumen ovárico daría más certidumbre a este método. Existe una correlación positiva entre la edad de la paciente y el volumen ovárico, ya que éste disminuye a partir de los 35 años de edad. No obstante, no ha sido posible determinar su valor predictivo en la respuesta a la hiperestimulación ovárica controlada y las tasas de embarazo.[32,33]

Biopsia de ovario

El patrón de referencia en la evaluación de la reserva ovárica es el conteo de la población de folículos primordiales en ambos ovarios en cualquier momento de la vida reproductiva de la mujer. Esto no es posible desde ningún punto de vista; sin embargo, a través de laparoscopia se pueden obtener muestras de tejido ovárico, examinarlas estructuralmente y contar el número de folículos. Vital y colaboradores[34] estudiaron tres grupos de pacientes con disfunción ovulatoria y baja reserva ovárica evaluada mediante la prueba de citrato de clomifeno; observaron que la biopsia de ovario no proporciona información adicional a la obtenida en la caracterización clínica de los grupos, y que la muestra de tejido analizado es insuficiente para extrapolar el conteo de folículos encontrados a los del resto del ovario, a excepción de las pacientes con insuficiencia ovárica prematura que carecían de folículos y en quienes la biopsia ovárica pudo dar información de utilidad en el diagnóstico y pronóstico reproductivo. De acuerdo con esto, la biopsia no resulta útil en la evaluación de la reserva ovárica de pacientes infértiles.

CONCLUSIONES

El potencial reproductivo de la mujer es el resultado de la interacción de factores biológicos, psicológicos y sociales. El funcionamiento del ovario (didácticamente dividido en foliculogénesis y esteroidogénesis, procesos que suceden de manera paralela) está determinado cronogenéticamente, ya que la reserva ovárica representada por el número de folículos primordiales con los que nace una mujer disminuye de manera fisiológica a través del proceso de atresia folicular a lo largo de la vida reproductiva hasta la menopausia.

En años recientes, debido a cambios en la pirámide poblacional y a las necesidades psicosociales que esto conlleva; las mujeres han pospuesto la maternidad y el deseo de embarazo hasta después de cumplir una serie de expectativas profesionales, económicas y sociales. Esto ha generado una mayor demanda de atención médica en los servicios de biología de la reproducción de mujeres mayores de 30 años, en las que se ha hecho necesario, además de valorar una serie de factores que determinan el potencial reproductivo, evaluar la reserva ovárica con el fin de establecer un pronóstico acorde con los recursos tecnológicos con los que se cuenta. En consecuencia, se ha efectuado una serie de trabajos de investigación y se han publicado pruebas de marcadores clínicos y paraclínicos de utilidad en la evaluación de la reserva ovárica. La mayor parte de estos indicadores valora de manera indirecta la población de folículos primordiales ováricos, pero ninguno puede predecir su capacidad funcional; el patrón de referencia de evaluación de la reserva ovárica, el conteo del número total de folículos primordiales en ambos ovarios, está fuera de nuestro alcance.

Antes de la búsqueda de un marcador o indicador paraclínico de la reserva ovárica, debe considerarse la información obtenida de la historia clínica, como la edad y los antecedentes patológicos y ginecoobstétricos.

La evaluación paraclínica de la reserva ovárica incluye: determinaciones hormonales basales (FSH, estradiol) y en fase proliferativa o secretoria del ciclo menstrual (inhibina B, hormona antimulleriana), pruebas dinámicas (citrato de clomifeno, análogos de la GnRH, FSH exógena), parámetros ultrasonográficos (conteo basal de folículos antrales, cálculo de volumen ovárico) y biopsia de ovario. De todos estos indicadores, la determinación sérica de la hormona antimulleriana y el conteo de folículos antrales han mostrado sensibilidad, especificidad y valores predictivos adecuados en relación con la respuesta a la hiperestimulación ovárica controlada y a las tasas de implantación y embarazo en pacientes a quienes se les realizó algún procedimiento de fertilización asistida. Los demás indicadores son aplicables en la práctica clínica y en conjunto con la valoración integral de la pareja infértil o con deseo de embarazo, son de gran utilidad para elaborar una estrategia diagnóstico-terapéutica y establecer un pronóstico reproductivo.

REFERENCIAS

1. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson S, et al. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. Hum Reprod 1992;7:1342-1346.
2. Richardson SJ, Senikas V, Nelson JF. Follicular depletion during the menopausal transition; evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion. J Clin Endocrinol Metab 1987;65:1231-1237.
3. Santoro N, Banwell T, Tortoriello D. Effects of aging and gonadal failure on the hypothalamic-pituitary axis in women. Am J Obstet 1998;178:732-741.
4. Grenhall E, Vessey M. The prevalence of subfertility: a review of the current confusion and a report of two new studies. Fertil Steril 1990;54:978-983.
5. Klein NA, Battaglia DE, Miller PB. Ovarian follicular development and the follicular fluid hormones and growth factors in normal women of advanced reproductive age. J Clin Endocr Metab 1996;81:1046-1951.
6. Scott RT, Hofmann GE. Prognostic assessment of ovarian reserve. Fertil Steril 1995:63:1-11.
7. Guleki B, Bulbul Y, Onvural A, Yorukoglu K, et al. Accuracy of ovarian reserve test. Hum Reprod 1999:14:2822-2826.
8. Ficicioglu C, Kutlu T, Baglam E, Bakacak Z. Early follicular antimullerian hormone as an indicator of ovarian reserve. Fertil Steril 2006;85:592-596.
9. Baker TG. A quantitative and cytological study of germ cells in human ovaries. Proc Roy Soc Lond (Biol) 1963;158:417-433.
10. Hirshfield AN. Development of follicles in the mammalian ovary. Int Rev Cytol 1991;124:43-51.
11. De Pol A, Vccina F, Forabosco A, Cavazzuti E, et al. Apoptosis of germ cells during human prenatal oogenesis. Hum Reprod 1997;12:2235-2241.
12. Vital-Reyes VS, Téllez Velasco S, Hinojosa Cruz JC, Reyes-Fuentes A. Apoptosis ovárica. Ginecol Obstet Mex 2001;69:101-109.
13. Vital-Reyes VS, Reyes-Fuentes A. Fisiología de la reproducción. En: Fundamentos de Ginecología y Obstetricia. 1ª ed. México: Méndez Editores, 2004;p:3.18-3.27.
14. Bowens S, Norian J, Santoro, Pal L. Simple tools for assessment of ovarian reserve (OR): individual ovarian dimensions are predictors of OR. Fertil Steril 2007;88:390-395.
15. Navot D, Rosenwaks Z, Margalioth EJ. Prognostic assessment of female fecundity. Lancet 1987:2:645-647.
16. Hoffman GE, Danforth DR, Seifer DB. Inhibin-B: the physiologic basis of the clomiphene citrate challenge test for ovarian reserve screening. Fertil Steril 1998;69:474-477.
17. Loumaye E, Billion JM, Mine JM, Psalti I, et al. Prediction of individual response to controlled ovarian hyperstimulation by means of a clomiphene citrate challenge test. Fertil Steril 1990;53:295-301.
18. Franco RC, Ferriani RA, Moura MD, Reis RM, et al. Evaluation of ovarian reserve: comparison between basal FSH level and clomiphene test. Rev Bras Ginecol Obstet 2002;24:323-327.
19. Ranieri DM, Quinn F, Makhlouf A, Khandum I, et al. Simultaneous evaluation of basal follicle-stimulating hormone and 17-beta-estradiol response to gonadotropin releasing hormone analogue stimulation: an improved predictor of ovarian reserve. Fertil Steril 1998;70:227-233.
20. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, et al. A systematic review of test predicting ovarian reserve and IVF outcome. Hum Reprod Update 2006;12:685-718.
21. Kwee J, Schats R, McDonnell J, Schoemaker J, et al. The clomiphene citrate challenge test versus exogenous follicle-stimulating hormone ovarian reserve test as a single test for identification of low responders and hyperrresponders to in vitro fertilization. Fertil Steril 2006;85:1714-1722.
22. Ramalho de Carvalho B, Japur da Sá Rosa e Silva AC, Rosa e Silva JC, et al. Ovarian reserve evaluation: state of art. J Assist Reprod Genet 2008;25:311-322.
23. van Montrfrans JM, Hoek A, van Hoof MH, et al. Predictive value of basal follicle-stimulating hormone in a general subfertility population. Fertil Steril 2000;74:97-103.
24. Letterie GS, Lee JS, Padmanabhan V. Assessment of ovarian reserve by using the follicle-stimulating hormone isoform distribution pattern to predict the outcome of in vitro fertilization. Fertil Steril 2006;86:1547-1549.
25. Frattareli JL, Bergh PA, Drews MR, et al. Evaluation of basal estradiol levels in assisted reproductive technology cycles. Fertil Steril 2000;74:518-524.
26. Licciardi FL, Liu HC, Rosenwaks Z. Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization. Fertil Steril 1995;64:991-994.
27. Seifer DB, Lambert Messerlian G, Hogan JW, et al. Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. Fertil Steril 1997;67:110-114.
28. Tinkanen H, Blauer M, Laippala P, et al. Correlation between serum inhibin-B an other indicators of the ovarian function. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001;94:109-113.
29. Kwee J, Schats R, McDonnell J, Themmen A, et al. Evaluation of anti-Mullerian hormone as a test for the prediction of ovarian reserve. Fertil Steril 2008; 90:737-743.
30. Gnoth C, Schuring AN, Friol K, Tigges J, et al. Relevance of anti-Mullerian hormone measurement in a routine IVF program. Hum Reprod 2008;23:1359-1365.
31. Muttukrishna S, McGarrigle H, Wakim R, Khadum I, et al. Antral follicle count, anti-Mullerian hormone and inhibin-B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? BJGO 2005;112:1384-1390.
32. Haadsma ML, Bukman A, Groen H, Roelofzen EMA, et al. The number of small antral follicles (2-6 mm) determines the outcome of endocrine ovarian reserve test in a subfertile population. Hum Reprod 2007;22:1925-1931.
33. Jayaprakasan K, Campbell B, Hopkisson J, Clewes J, et al. Establishing the intercycle variability of three-dimensional ultrasonographic predictors of ovarian reserve. Fertil Steril 2008;90:2126-2132.
34. Vital-Reyes VS, Chhieng D, Rodriguez-Burford C, Tellez-Velasco S, et al. Ovarian biopsy in infertile patients with ovarian dysfunction. Int J Gyn Pathol 2005;25:90-94.