

# **IMPACTO DE LA CIRUGÍA OVÁRICA BENIGNA (QUISTECTOMÍA) SOBRE LA RESERVA OVÁRICA**

M<sup>a</sup> Engracia Alonso García

Tutores: Paz Redondo del Río, Julio A. Gobernado Tejedor.

Máster en Investigación en Ciencias de la Salud: Farmacología,  
Neurobiología y Nutrición.

Universidad de Valladolid.

# ÍNDICE:

## **1. INTRODUCCIÓN:**

1.1.	Anatomía del ovario.....	p.4
1.2.	Fisiología ovárica.....	p.6
1.3.	Quistes benignos de ovario.....	p.7
1.4.	Cirugía sobre los quistes de ovario.....	p.9
1.5.	Concepto de reserva ovárica.....	p.10
1.6.	Pruebas de valoración de reserva ovárica:	
1.6.1.	Marcadores ecográficos:	
1.6.1.1.	Recuento de folículos antrales.....	p.12
1.6.1.2.	Disminución del volumen ovárico.....	p.13
1.6.1.3.	Disminución de la vascularización del estroma.....	p.13
1.6.2.	Marcadores hormonales:	
1.6.2.1.	FSH.....	p.14
1.6.2.2.	ESTRADIOL BASAL.....	p.14
1.6.2.3.	INHIBINA B.....	p.14
1.6.2.4.	HAM.....	p.15
1.6.3.	Test dinámicos:	
1.6.3.1.	TEST CLOMIFENO.....	p.16
1.6.3.2.	GAST.....	p.16
1.6.3.3.	EFFORT.....	p.16
1.7.	Predicción de daño en tejido ovárico tras la cirugía:	
1.7.1.	Uso de la HAM en la actualidad.....	p.16
1.7.2.	HAM como marcador de reserva ovárica tras quistectomía.....	p.17

## **2. HIPÓTESIS.....**

p.19

## **3. OBJETIVOS.....**

p.19

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS:**

4.1.	Mediciones Hormonales.....	p.22
4.2.	Examen ecográfico.....	p.22
4.3.	Técnica quirúrgica.....	p.23
4.4.	Anatomía patológica.....	p.23

4.5. Análisis estadístico.....p.23

**5. ESTADO ACTUAL DE LA INVESTIGACIÓN.....p.24**

**6. BIBLIOGRAFÍA.....p.25**

**7. ANEXOS:**

7.1 Documento informativo de participación en el estudio y  
consentimiento informado.....p.28

7.2 Cuaderno de recogida de datos.....p.31

## **1. INTRODUCCIÓN:**

La presencia de una tumoración anexial constituye uno de los hallazgos más frecuentes en la práctica clínica diaria. Dentro de este concepto se engloban diferentes entidades, tanto benignas como malignas. El 75-85% de las tumoraciones ováricas presentan un comportamiento completamente benigno, algunas tienen un comportamiento incierto y otras se malignizan con el tiempo.<sup>1</sup>

La máxima incidencia de los tumores benignos de ovario ocurre entre los 20 y 44 años, en especial en los extremos del intervalo, destacando una distribución geográfica desigual, siendo más alta en países escandinavos y América del Norte. Así, en la edad fértil de la mujer la patología anexial benigna es muy prevalente destacando como entidad más frecuente el quiste funcional, si bien, en mujeres menores de 30 años se debe tener presente los tumores de estirpe germinal.<sup>1</sup>

El problema fundamental ante una tumoración anexial será discernir la naturaleza de dicha tumoración, siendo primordial un adecuado estudio y orientación de la lesión, a fin de obtener un correcto diagnóstico que nos permita ofrecer a la paciente la mejor opción terapéutica con la menor morbilidad y menor grado de angustia posible.

El manejo de la enfermedad benigna del ovario sigue evolucionando y hoy en día existen nuevas alternativas clínicas cada vez más complejas. En las enfermedades benignas se ha logrado un progreso significativo en torno a la reconstrucción del ovario. La expectativa de vida es cada vez mayor y el número de supervivientes del cáncer aumenta en forma exponencial. Todo esto nos permite enfocarnos en mejorar nuestros conocimientos sobre la conservación de la función ovárica, determinar tratamientos para disminuir la formación de adherencias y abordar varios otros aspectos relacionados con la actividad ovárica.

Se ha establecido que los ovarios y las trompas uterinas o de Falopio son sensibles a la isquemia secundaria a traumatismos durante la cirugía, pueden aparecer adherencias secundarias y pueden alterarse las relaciones anatómicas normales entre las trompas, los ovarios y el útero. El conocimiento de la anatomía y la embriología de los ovarios y de otros órganos reproductivos, junto con el manejo de los principios y habilidades de la microcirugía, son prerrequisitos para obtener resultados excelentes en la cirugía reconstructiva del ovario.<sup>2</sup>

### **1.1. ANATOMÍA DEL OVARIO:**

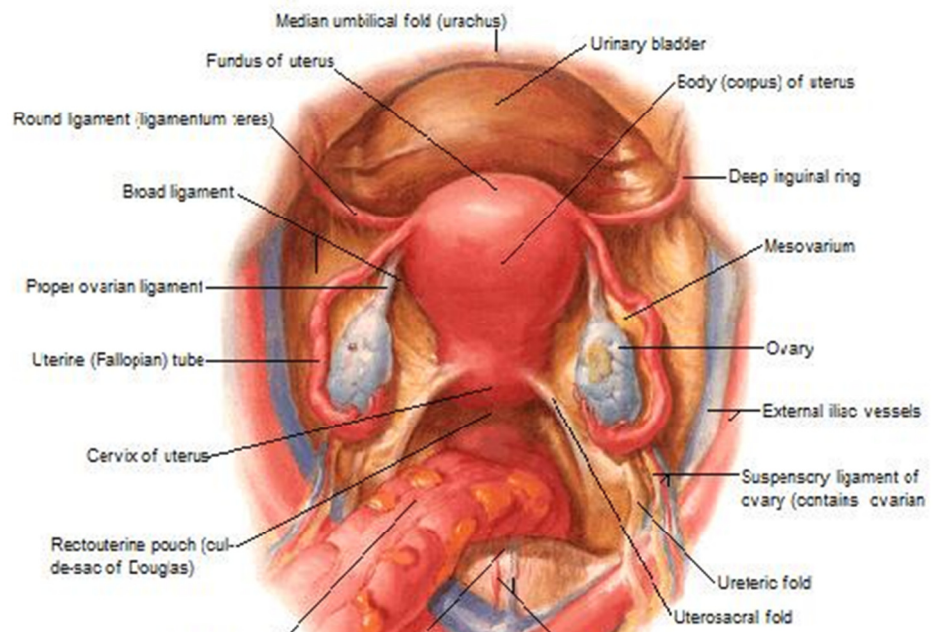
Con respecto a la anatomía del ovario, se debe tener en cuenta una serie de consideraciones:<sup>2</sup>

Está conectado al útero por medio del ligamento úteroovárico, con la cara posterior del ligamento ancho por medio del ligamento mesoovárico y con la pared pelviana lateral por medio del ligamento infundíbulo-pelvicano. El infundíbulo de la trompa uterina se extiende sobre el ovario y se une a éste en su polo más distal por medio de una estructura llamada fimbria ovárica. La relación del ovario con la fimbria y con el ligamento uteroovárico es crucial y debe mantenerse durante la reconstrucción del ovario (Fig. 1.)

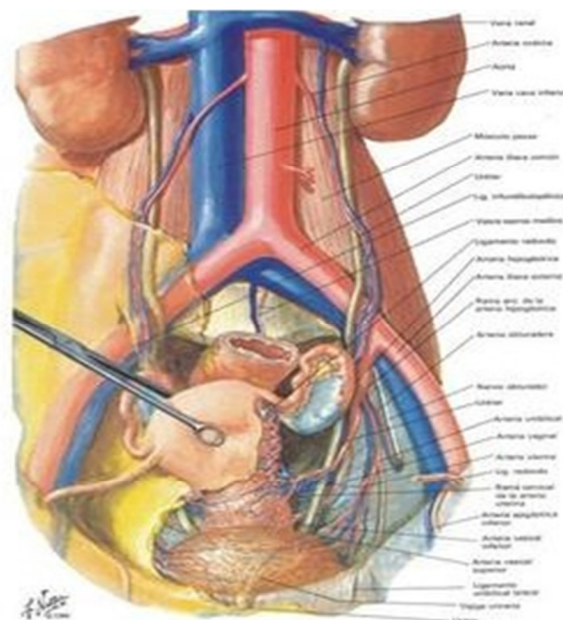
El área a través de la cual entran y salen los vasos y nervios se denomina hilio ovárico. De inmediato alrededor del hilio y dentro del parénquima ovárico hay un área que está cubierta por la corteza, donde se encuentra el estroma con la dotación folicular. La médula está compuesta por tejido fibroso que no contiene folículos, solo tiene vasos sanguíneos.

La vascularización del ovario viene dada por las dos arterias ováricas, ramas de la Aorta abdominal, que alcanzan el ligamento ancho donde se anastomosan con las arterias uterinas formando una arcada vascular. Las venas ováricas se sitúan fundamentalmente en el mesosálpinx. En el ligamento ancho este plexo coalesce para formar una sola vena ovárica grande, que acompaña a la arteria ovárica y desemboca en la vena cava inferior a la derecha y en la vena renal a la izquierda (Fig.2)

## Pelvic Viscera of Female Superior View - Peritoneum Intact



**Fig. 1. Visión superior y posterior de pelvis femenina. Ligamentos de sostén del aparato genital interno. Tomado de FH Netter, op. cit.**



**Fig. 2. Irrigación de los genitales Internos. Tomado de FH Netter, op.cit. Obstetricia y Ginecología de Rigol.**

## 1.2. FISIOLÓGIA OVÁRICA:<sup>3</sup>

La aparición de la menopausia ocurre cuando solo restan unos mil folículos, sin embargo, la infertilidad precede en unos 13,5 años a la desaparición del periodo menstrual.

El fenómeno de la depleción folicular se inicia con el comienzo del desarrollo ovárico y finaliza casi cinco años después de instaurarse la menopausia.

La concentración de folículos primordiales sufre una depleción permanente en la vida intrauterina, iniciándose ya en el comienzo del desarrollo, cuando las células germinales están emigrando hacia la cresta genital. Este fenómeno es evidente, bastante antes de la semana 12. Una vez en el estroma de la cresta genital sufren un fenómeno de multiplicación celular hasta la fase de dictiotene de la segunda división meiótica. En esta fase permanecen hasta momentos antes de la ovulación, en la vida reproductiva, cuando reiniciarán el proceso de meiosis fundamental para la fertilización.

Este proceso de división es tan intenso que el embrión de 8 semanas ya tiene almacenadas 600.000 células primordiales germinales que alcanzarán en el séptimo mes los 7 millones. Pero a partir de ahí, el fenómeno de depleción se acentúa de forma que al nacimiento, están presentes 1 millón de folículos primordiales, 600.000 a la edad de 6 meses y en la pubertad ya solo persisten 300.000.

Aunque este fenómeno continúa durante toda la vida fértil, aproximadamente hacia los 37 años se acelera y disminuye rápidamente la capacidad reproductiva. A ello se añade que los folículos de mejor calidad son los primeros en ser reclutados durante los años iniciales. La menopausia se instaura cuando no restan más que 1000-5000 folículos.

Los principales mecanismos y el momento en que tantos millones de células germinales degeneran a lo largo de toda la vida, especialmente al comienzo, y el porqué de que algunas mujeres vean acelerado este proceso en el tiempo son:

1. La necrosis en general de origen vascular, por la pérdida o disminución de la red vascular peri folicular. Éste es importante durante la vida intrauterina pero también, y mucho más, durante la época reproductiva. Una vez necrosados desaparecen. El proceso se ve acelerado por fallo vascular primario, infecciones, inflamaciones, endometriosis, cirugía, etc.
2. La autólisis y fagocitación que acontece cuando no existe una capa de células de granulosa que los rodea completamente. Este fenómeno se exagera en casos de patologías de causa inmunológica o genética. Es el caso de las disgenesias gonadales.
3. La migración de los ovocitos a la superficie ovárica donde saltan y desaparecen. Es el más importante en la vida intrauterina. Este fenómeno se mantiene tras el nacimiento, aunque ya de forma más selectiva. En las zonas donde emergieron los folículos quedan lesiones en la superficie que semejan cráteres.

En resumen, el declive es permanente, más acentuado en la vida intrauterina y muchísimo más en la época premenopáusica, pero persiste hasta cinco años después de la menopausia. Estos ovocitos restantes tienen unas características morfológicas y de calidad diferentes, especialmente desde unos trece años antes de que la menopausia se instaure.

### 1.3. QUISTES BENIGNOS DE OVARIO:<sup>1</sup>

Según la Organización Mundial de la Salud, los quistes de ovario se clasifican según su histología (Tabla 1)

TIPO HISTOLÓGICO	FRECUENCIA	EDAD	LATERALIDAD	CONTENIDO	MALIGNIZACIÓN
Cistoadenoma mucinoso	16-30%	30, 50 a	Bilateral 2-7%	Viscoso Multilocular	5-15%
Cistoadenoma seroso	15-25%	20-50 a	40% bilateral	Seroso Unilateral	30-50%
Cistoadeno-Fibroma	Poco frec	20-50	Generalmente Unilateral	Quístico Multilocular	5-15%
Tumor de Brenner	1-2%	>50 a	5-13%	Sólidos "granos de café"	Raramente
Tumor de cél. Granulosa	3-9%	Postmenp 50%	Unilaterales	Sólido con cavidades	30%
Tecoma	2%	Postmenp	Unilaterales	Encapsuladas Amarillento	1%
Fibroma	5%	Cualquier edad	2-10% Bilaterales	Nódulo aislado/ multinodular	Raro
Androblastoma (Tu. Cél Sertoli-Leydig)	1%	20-40 a	Unilaterales	Pequeños Sólidos	12-34%
Teratoma Quístico	10-25%	Máx 20-40	15% Bilaterales	Constenido sebáceo, dientes...	1-3%
Endometrioma	20-40% mujeres infértiles	25-30 a		Líquido achocolatado "Vidrio esmerilado"	

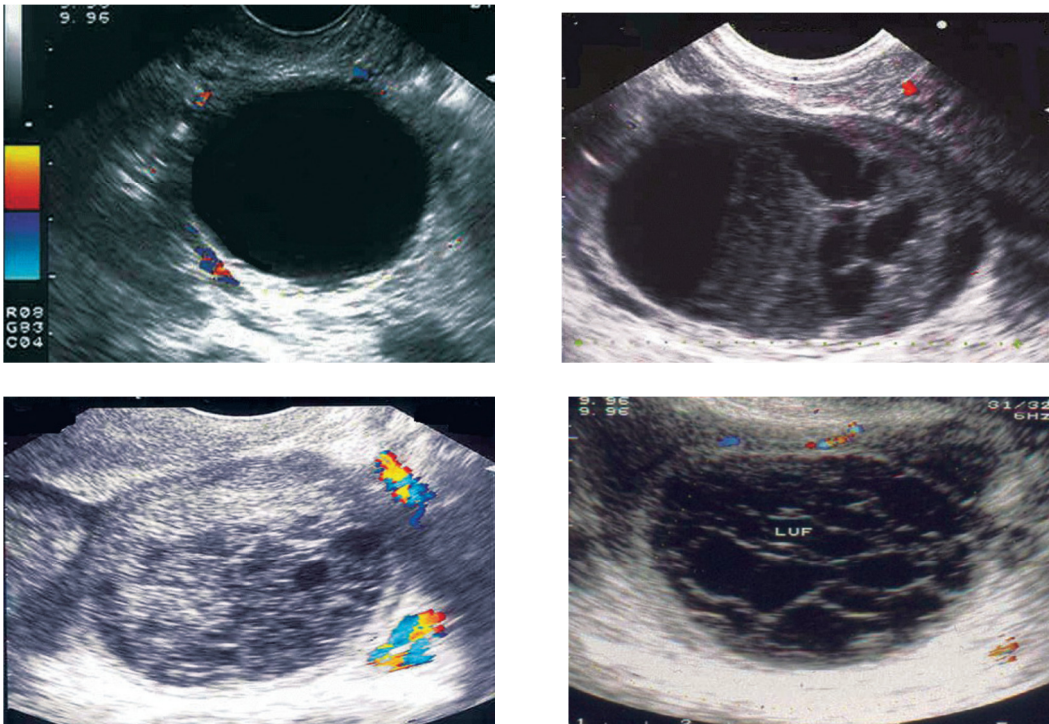
**Tabla 1. Clasificación histológica de los tumores de ovario de la OMS.** Cajal R, García-Briz H, González Hinojosa J. Clínica, diagnóstico y tratamiento de los tumores benignos de ovario, en: "Fundamentos de Ginecología", Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), J. M. Bajo Arenas, Madrid. Ed 2009, Cap. 35, p. 434.

La característica clínica fundamental de las tumoraciones de ovario es la ausencia de sintomatología y un crecimiento lento, por lo que el diagnóstico suele ser un hallazgo casual en el curso de una exploración ginecológica o abdominal motivada por otro hecho.<sup>1</sup>

Los principales pilares diagnósticos usados en las tumoraciones anexiales benignas son el examen pélvico y la ecografía preferentemente vía transvaginal (TV).

Las características ecográficas que indican benignidad son: <sup>1</sup> (Fig. 3.)

- Tamaño menor de 5 cm.
- Unilateralidad.
- Pared tumoral lisa, delgada y regular.
- Ausencia de tabiques o menores de 3 mm de grosor.
- Buena delimitación de la masa
- Homogeneidad de la lesión sin presencia de áreas sólidas
- Contenido anecoico de la tumoración.
- Ausencia de ascitis.



**Fig. 3. Quistes benignos.** Cajal R, García-Briz H, González Hinojosa J. Clínica, diagnóstico y tratamiento de los tumores benignos de ovario, en: Fundamentos de Ginecología SEGO. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), J. M. Bajo Arenas, Madrid. Ed 2009, Cap. 35, p. 437

Para ajustar más el diagnóstico y mejorar la sensibilidad y especificidad del mismo se han propuesto diferentes sistemas de puntuación (scores) en los que se adjudica un valor numérico a cada una de las distintas características de la masa anexial. En general, todos valoran la estructura de la pared, los septos internos y el aspecto ecogénico de la masa. Cuanta más alta sea la suma de estos valores, es más probable que la tumoración sea maligna. Todos los índices tienen su sesgo ya que la puntuación que se otorga es subjetiva y depende del observador y del equipo de ultrasonidos que se usa. Destacan los de Taylor, Timmerman, Fleischer, Kurjak o Sassone.<sup>1</sup>

En la práctica clínica diaria los parámetros que cobran más valor para el diagnóstico de las tumoraciones benignas de ovario son el tamaño, la ecoestructura de la lesión y el análisis de la vascularización mediante el estudio Doppler color o power Doppler, el cual se caracteriza por



ausencia de varias áreas de vascularización o la presencia de vascularización periférica tumoral.

La Tomografía Computerizada (TC) y la Resonancia Magnética (RM) no han demostrado por el momento una sensibilidad ni especificidad superior a la ecografía TV y solo se reservan como parte del estudio de extensión prequirúrgico ante la sospecha de que pueda tratarse de una masa maligna.

Aunque todas las masas anexiales requieren evaluarse y tratarse de forma individualizada, es posible establecer varias recomendaciones generales útiles. Sólo se justifica la conducta expectante cuando se sospecha la presencia de un quiste fisiológico asintomático. La mayoría de los quistes con diámetro mayor a 5-6 cm requieren una evaluación más detallada.

#### **1.4. CIRUGÍA SOBRE LOS QUISTES DE OVARIO:**

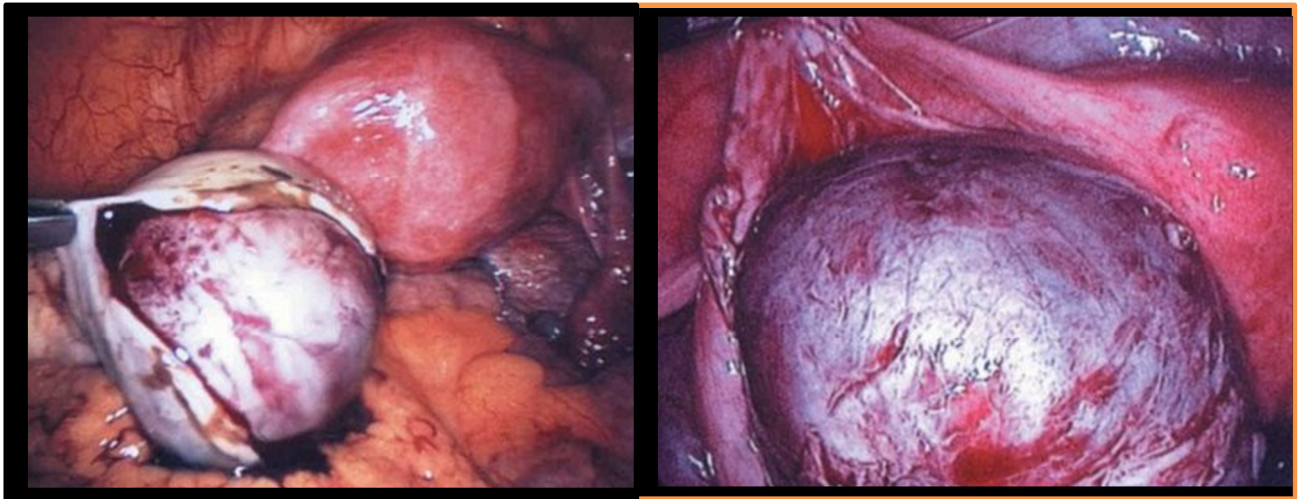
Las indicaciones para realizar una intervención quirúrgica con laparoscopia o laparotomía exploradora son las siguientes:<sup>2</sup>

- Una masa ovárica mayor de 5-6 cm de diámetro.
- Masa anexial mayor de 10 cm de diámetro.
- Cualquier masa que aparezca en la menopausia.
- Incapacidad de determinar la naturaleza de la masa con técnicas de diagnóstico por imágenes radiológicas o ecográficas.

Para mantener la función y prevenir las adherencias, la cirugía del ovario se debe realizar cuidadosamente, observando los principios de la microcirugía. En la quistectomía se debe conservar la corteza ovárica en tanto sea posible. Para evitar una hemorragia postquirúrgica y la formación de abscesos se debe realizar una minuciosa hemostasia, teniendo especial cuidado en no lesionar los vasos del hilio y de este modo comprometer el aporte sanguíneo al ovario. Se deben cerrar los espacios muertos. Se debe realizar profilaxis de las adherencias, especialmente cuando hay defectos en el peritoneo cercano al ovario. La incisión en el ovario se puede dejar abierta, como ocurre en la laparoscopia. No está claro si se producen más adherencias y alteraciones de la función ovárica con esta técnica cuando se la compara con el cierre preciso de la incisión del ovario en la laparotomía.<sup>4</sup>

En mujeres premenopáusicas es necesario conservar tanto tejido ovárico sano como sea posible. Si el aporte sanguíneo está intacto, es de esperar una completa recuperación funcional del ovario. Esto es importante, particularmente en mujeres jóvenes, que pueden desarrollar más tarde otros procesos en el ovario contralateral.

La laparoscopia es en la actualidad el medio de elección para el abordaje quirúrgico de las masas anexiales. Esta técnica permite efectuar la fenestración del quiste de ovario benigno. (Fig. 4 )<sup>2,4</sup>



**Fig. 4. Manejo quirúrgico de los Endometriomas.** Surgical Management of ovarian endometrioma: cystectomy by stripping of the capsula, en Modern Management of Endometriosis. Christopher Sutton, G.David Adamson, Kevin D. Jones (Eds) Taylor&Francis, 2007, Cap 13 (5):487-99.

Numerosos estudios avalan el uso de la laparoscopia frente a la laparotomía como técnica princeps en el diagnóstico y manejo de las tumoraciones ováricas benignas asociando menor tiempo quirúrgico, mayor visibilidad de la pelvis, menor estancia hospitalaria así como una disminución importante de la morbilidad quirúrgica.

Los autores Havrilesky y cols. Señalaron que las masas anexiales consideradas benignas en la evaluación preoperatoria se trataron con éxito por vía laparoscópica en las tres cuartas partes de las pacientes. Los eventos adversos se atribuyeron a la realización concurrente de histerectomía en lugar de a la extirpación de la masa anexial. No se asociaron evoluciones adversas.<sup>2</sup>

En contraposición, un estudio que valora la quistectomía laparoscópica para el endometrioma cuestiona la seguridad de esta técnica con respecto al daño ovárico residual. Refiere que incluso en manos expertas con los mejores resultados, la quistectomía para el tratamiento del endometrioma puede causar el riesgo inevitable de la lesión quirúrgica de tejido ovárico normal, causando la pérdida de los folículos ováricos en mujeres que han sido intervenidas.<sup>5</sup>

#### **1.5. CONCEPTO DE RESERVA OVÁRICA:**

El término de reserva ovárica se utiliza para describir la capacidad funcional de los ovarios, hablando de número y calidad de los ovocitos que quedan en el ovario en un momento determinado. La reserva ovárica guarda relación inversa con la edad cronológica de la mujer.

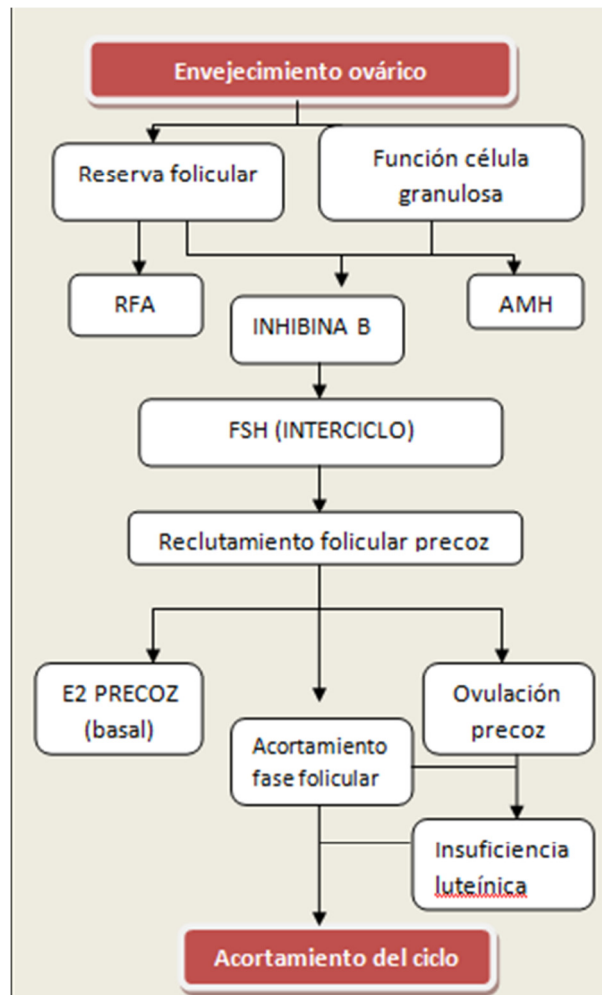
Se considera que el proceso de envejecimiento reproductivo está determinado por un descenso gradual de la cantidad y la calidad de los ovocitos contenidos en los folículos presentes en la corteza ovárica. Aunque la edad promedio de la menopausia es 51 años, aproximadamente 1 de cada 10 mujeres alcanzan la menopausia antes de los 45 y 1 de cada 100 antes de los 40 años.<sup>1, 2, 6</sup>

Este envejecimiento del ovario conlleva una serie de cambios endocrinos y ecográficos que son utilizados como prueba de valoración de la reserva ovárica (Fig. 5) Ésta puede ser evaluada por

parámetros clinicobiológicos o ecográficos: reducción en la producción de inhibinas, básicamente de la inhibina B, y hormona antimülleriana (HAM); incremento de los niveles de hormona foliculoestimulante (FSH) interciclo o en fase folicular precoz y aumento prematuro de los niveles basales del estradiol (E2), disminución del recuento de folículos antrales (RFA) y del volumen ovárico (VO)

No solamente estos parámetros, sino también la edad materna constituyen los factores determinantes del envejecimiento ovárico.

El objetivo principal de estas pruebas es determinar la reducción de la fertilidad en una etapa en la que el tratamiento adecuado pueda ser instaurado. Se han utilizado para predecir la respuesta a las gonadotropinas en los tratamientos de fecundación in vitro (FIV), en términos de baja respuesta y gestación permitiendo un manejo clínico individualizado. Por otro lado, se ha postulado la función de estos parámetros para valorar la reserva que tienen las mujeres que desean retrasar la maternidad y predecir su edad de menopausia.<sup>6</sup>



**Fig.5. Fisiopatología del envejecimiento ovárico.** G. Castellón, A. Izquierdo, D. Galliano, A.B. Casas, A. Ballesteros. Valoración de la función ovárica, en: Manual práctico de Esterilidad y Reproducción Humana. Remohí, Bellver, Matorras, Ballesteros y Pellices (Eds), Ed. Panamericana, 4ª Ed. Madrid, 2012. Cap 12, p.133.

## 1.6. PRUEBAS DE VALORACIÓN DE RESERVA OVÁRICA:

Se puede obtener una valoración de la reserva ovárica mediante marcadores ecográficos, midiendo directamente los productos de las células de la granulosa (estradiol, HAM, inhibina B) o mediante pruebas funcionales.

Tabla 1: Estudio de la reserva ovárica	
<b>Hormonas basales</b>	<b>FSH, LH, estradiol, hormona antimülleriana (HAM), inhibina-B</b>
<b>Ecografía</b>	<b>Recuento de folículos antrales (RFA), volumen ovárico, doppler</b>
<b>Estudios dinámicos</b>	<b>Test de clomifeno, EFORT, GAST</b>

### 1.6.1. Marcadores ecográficos:

#### 1.6.1.1. RECUENTO DE FOLÍCULOS ANTRALES (RFA)

El recuento de folículos antrales (RFA) presenta una buena correlación con la edad por lo sería factible plantearlo como una prueba de screening<sup>7</sup>

El RFA ha demostrado ser el parámetro que mejor establece el diagnóstico de fallo ovárico oculto (FOO) y a su vez se correlaciona con la respuesta ovárica en los ciclos de FIV<sup>8,9</sup>. El número de folículos antrales se corresponde perfectamente con el número de folículos primordiales en análisis histológicos<sup>6</sup>.

METODOLOGÍA DEL RFA	
<b>Concepto</b>	Recuento de los folículos con un tamaño folicular medio de 2-9 mm de ambos ovarios
<b>Momento de realización</b>	2-5º día del ciclo
<b>Toma de fármacos</b>	AHO disminuyen el RFA Análogos de GnRH no influye
<b>Soporte técnico</b>	3D mayor capacidad predictiva en baja reserva ovárica
<b>Reproductibilidad</b>	Escasa variabilidad intra e interobservador

En función del punto de corte que se establezca se obtiene una sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo y negativo determinado. Aunque no existe variación en el RFA a lo

largo del ciclo menstrual, la mayoría de los autores realiza la valoración en fase folicular precoz (entre el 3º y 5º día del ciclo)<sup>6</sup> En general se toma como indicador de baja reserva ovárica la existencia de menos de 5 folículos antrales.

RFA con punto de corte ≤ 4 mm(2)	
<b>Sensibilidad</b>	61%
<b>Especificidad</b>	88%
<b>VPP</b>	69%
<b>VPN</b>	84%

El número de folículos antrales en fase folicular precoz se relaciona directamente con la reserva folicular ovárica (Recomendación de tipo C de la SEF). Se ha demostrado que existe una importante disminución a partir de los 37 años y presenta mejor valor predictivo de respuesta ovárica en un ciclo de FIV que los valores basales de FSH, inhibina B y E2 basal.<sup>6</sup>

#### 1.6.1.2. DISMINUCIÓN DEL VOLUMEN OVÁRICO (VO):

El VO ha sido relacionado con la reserva ovárica, puesto que se relaciona directamente con el volumen de la cohorte folicular.

En mujeres con reserva ovárica normal, el VO es de 4-6 ml, llegando a ser de 2 ml en la postmenopausia<sup>6</sup>.

Un VO menor de 3 ml sugiere una mala respuesta a la estimulación de la ovulación, un aumento de las tasas de cancelación, un menor número de ovocitos recuperados y mayores requerimientos de gonadotropinas<sup>10</sup>.

Sin embargo, un metanálisis reciente concluye que el valor predictivo es muy inferior al RFA en pacientes con baja reserva ovárica<sup>11</sup>.

#### 1.6.1.3. DISMINUCIÓN DE LA VASCULARIZACIÓN DEL ESTROMA:

El flujo vascular estromal ovárico es necesario para mantener la cohorte de folículos y su madurez, que determinará la selección folicular para la ovulación. Se ha hipotetizado que el flujo vascular ovárico se relaciona con el tamaño de la cohorte de folículos<sup>6</sup>.

El principal problema con la investigación en este tema es que los diferentes estudios utilizan distintos índices predictores que hacen difícil la comparación. El índice más usado es la velocidad sistólica máxima.

Según varios estudios publicados a partir de 2003, los índices de vascularización basal (OVF del estroma ovárico) medidos por power doppler no son predictivos ni de respuesta ovárica ni de gestación en pacientes con baja respuesta ovárica<sup>12,13</sup>.

## 1.6.2. Marcadores Hormonales:

### 1.6.2.1. FSH:

El hecho de que la elevación de FSH basal es una señal irrefutable del envejecimiento ovárico ha sido ratificado por muchos otros estudios.

La disminución del número de folículos antrales disminuye la secreción global de inhibina B que a su vez produciría un aumento de los niveles de FSH en el 3º día del ciclo. Este hecho se inicia unos 10-13 años antes de la menopausia.

Estableciendo un punto de corte adecuado se podría seleccionar a un grupo de mujeres con baja reserva ovárica. Sin embargo, no siempre se ha logrado establecer diferencias entre las mujeres con edad intermedia y aquellas con edad más elevada, de modo que tendríamos que establecer un punto de corte muy elevado (20 mUI/ml) para establecer el diagnóstico de fallo ovárico, lo que reduce la sensibilidad de la prueba de cribado.

Pese a esto, la mayoría de los autores consideran que un punto de corte de 12-15 mUI/ml se puede utilizar como factor pronóstico de una respuesta insuficiente a la estimulación ovárica<sup>14</sup>.

Un alto nivel de FSH se relaciona con una reserva folicular comprometida dando lugar a una baja tasa de embarazo y una alta incidencia de ciclos cancelados por baja respuesta (Recomendación de tipo C de la SEF).

Sin embargo, la gran variación de la FSH basal de un ciclo a otro y las grandes diferencias de valores umbrales de normalidad hace que actualmente se encuentre en entredicho su utilidad clínica como parámetro de reserva ovárica.

### 1.6.2.2. ESTRADIOL (E2) BASAL:

Durante la fase lútea los niveles de FSH empiezan a elevarse progresivamente. Los folículos antrales de mayor tamaño, propios de pacientes con baja reserva ovárica, son más sensibles a la FSH, dando lugar a un crecimiento folicular precoz, que provoca elevación de los niveles de estradiol.

Un punto de corte de 70-80 pg/ml en el 2º-3º día del ciclo es un predictor de reserva ovárica insuficiente y de un desarrollo insatisfactorio en la estimulación ovárica para TRA<sup>15</sup>.

En una reciente revisión sistemática<sup>16</sup> se concluye que la utilidad clínica del E2 basal antes de FIV es nula para predecir tanto la baja respuesta como el no embarazo.

### 1.6.2.3. INHIBINA B:

Las inhibinas son miembros de la superfamilia de los *transformin- growth factors- beta (TGF beta)* Ambas inhibinas suprimen directamente la secreción de FSH por la hipófisis.

La inhibina B, secretada por las células de la granulosa de folículos primarios y por folículos antrales tempranos, se ha propuesto como marcador del número y calidad de los folículos en desarrollo. Un punto de corte inferior a 45 pg/ml en los primeros días del ciclo es predictivo de

un menor número de ovocitos recuperados<sup>17</sup>, sin embargo estudios posteriores disminuyen la eficacia predictiva de la misma. El valor de confianza de la Inhibina B para predecir la reserva ovárica es insuficiente y su determinación no está recomendada (Recomendación de tipo c de la SEF).

#### 1.6.2.4. HAM:

Esta hormona pertenece a la familia de los transformadores de crecimiento y diferenciación (TGF beta). En la mujer, la HAM se expresa en el ovario desde la semana 36 de gestación en las células de la granulosa de los folículos preantrales y antrales de pequeño tamaño y no en los folículos de gran tamaño ni en los folículos atrésicos, manteniéndose muy estable a lo largo del ciclo.<sup>6</sup>

La HAM se sigue expresando hasta que los folículos alcanzan un tamaño de 4-6 mm. Un estado en el cual se vuelven receptivos a la FSH exógena (Weenen et al., 2004). Algunos informes indican que la capacidad de respuesta a la FSH exógena se inicia más probablemente alrededor de 2 mm (Gougeon, 1996).

Actúa en dos etapas de la foliculogénesis, inhibiendo el reclutamiento de los folículos primordiales por un lado y por otro disminuyendo la sensibilidad de los folículos preantrales grandes y antrales pequeños a la FSH, inhibiendo su selección para la dominancia.<sup>6</sup>

El hecho de que la HAM sea secretada al torrente sanguíneo a partir de las células de la granulosa de los folículos preantrales y antrales pequeños, hace suponer que sus niveles en plasma están directamente relacionados con el número de estos folículos que encontraremos en el ovario. Esto hace que la HAM represente la cohorte de folículos primordiales como ningún otro.<sup>3,18</sup>. Es por esto que se postule como un predictor precoz del número de folículos antrales disponibles en el ovario, de forma equiparable al conteo de dichos folículos mediante ecografía (RFA)

Estudios recientes destacan que la principal ventaja que ofrece la medición de la HAM como marcador de reserva ovárica y predictor de respuesta a la estimulación es su escasa variabilidad interciclo e intraciclo, ya que sus valores permanecen estables durante el ciclo, que resulta inferior a cuando realizamos un RFA o mucho menor que si la comparamos con otros parámetros hormonales como la inhibina B, el E2 y la FSH.

Los niveles de HAM se correlacionarían con la respuesta a la estimulación ovárica de la siguiente manera: <sup>6</sup>

- < 1 pmol/L (<0,14 ngr/mL): Respuesta mínima o ausente.
- 1-5 pmol/L (0,14-0,7 ngr/mL): Baja respuesta.
- 5-15 pmol/L (0,7-2,1 ngr/mL): Normorrespuesta.
- > 15 pmol/L (> 2,1ngr/mL): Alta respuesta/ riesgo de Hiperestimulación.

Con un punto de corte de 1,2-1,4 ng/ml es uno de los mejores predictores de baja reserva ovárica, incluso mejor que el RFA<sup>19,20</sup>.

Tiene sus limitaciones, como son sus amplios rangos de normalidad, derivados de la falta de un test de determinación estándar y actualmente tiene una disponibilidad limitada.

### **1.6.3. Test dinámicos:**

Estos test se utilizan cuando las determinaciones hormonales basales no son muy claras y se quiere poner de manifiesto la presencia o no de un mal pronóstico reproductivo. Consisten en valorar la función ovárica relacionando los niveles de FSH/E2 antes y después de estimular el eje hipotálamo-hipófisis-ovario con diversos fármacos: citrato de clomifeno (CC), un análogo agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), o con gonadotropinas exógenas<sup>6</sup>.

#### **1.6.3.1. TEST DE CLOMIFENO (Test de Navot)<sup>21</sup>:**

El mecanismo por el que actúa se debe a que, el CC induce una mayor secreción hipofisaria de LH que de FSH; sin embargo, cuando la dotación folicular es escasa, la respuesta se invierte y se excreta más FSH. Es un indicador de calidad más que de cantidad.

Consiste en administrar 100 mg de CC desde el 5º al 9º día del ciclo, determinando los niveles de FSH antes y después del tratamiento.

#### **1.6.3.2. GAST (GnRH Agonist Stimulation Test)<sup>22</sup>.**

Evalúa los cambios en las concentraciones plasmáticas del E2 entre el 2º y el 3º día tras la administración de un análogo agonista de la GnRH: 1 mg de buserelina acetato o leuprolide acetato (Procrin®) o 0,1 mg de triptorelina acetato (Decapeptyl diario®) El resultado del test depende de la producción hipofisaria de gonadotropinas y de la respuesta del ovario a la estimulación. Se considera una respuesta normal cuando los valores de E2 se duplican a las 24 horas de la administración.

#### **1.6.3.3. EFFORT<sup>23</sup>.**

EFORT es el acrónimo inglés de Exogenous FSH Ovarian Reserve Test (Test de reserva ovárica tras administración de FSH exógena) descrito por Fanchin en 1994. Consiste en la determinación basal en el tercer día del ciclo de FSH y E2 para a continuación administrar 300 UI de FSHr de forma subcutánea y proceder a una nueva determinación a las 24 horas (cuarto día del ciclo). Se considera una respuesta anormal valores de FSH  $\geq 11$  mUI/ml y E2  $< 30$  pg/ml.

## **1.7. PREDICCIÓN DE DAÑO EN TEJIDO OVÁRICO TRAS LA CIRUGÍA:**

### **1.7.1. USO DE LA HAM EN LA ACTUALIDAD**

Cada vez es más reconocido que la medición de HAM presenta valor clínico en una amplia gama de entornos, incluyendo el síndrome del ovario poliquístico (PCOS) y la evaluación de la reserva ovárica después de un tratamiento oncológico (Nelson et al., 2011).

Se ha utilizado para predecir el tiempo que puede posponer una mujer su embarazo sin correr el riesgo de infertilidad. Así en el estudio de F.Bonilla-Musoles et al.<sup>3</sup> Se demuestra que la HAM se correlaciona muy bien con la respuesta ovárica en casos de mal pronóstico reproductivo.



Valores muy bajos de HAM (8,9 poml/L = 1,15 ng/ml) junto a RFA < 7 son predictivos de muy bajas posibilidades de éxito reproductivo. Estos datos corroboran los existentes en la literatura. N. Gleicher et al.<sup>24</sup> concluye que niveles de HAM < 1,05 ng/mL define una disminución significativa de opciones de nacidos vivos sin garantizar la no existencia de embarazo, con una mayor especificidad que la FSH. Además el descenso de la HAM aumenta conforme avanza la edad de la paciente, que a su vez está asociado a un incremento de aneuploidías y de tasas de aborto.<sup>24</sup>

Este hecho representa un avance para conocer el potencial de las bajas respondedoras, ya que aún no existe evidencia suficiente de un marcador ideal predictivo de respuesta ovárica que pueda ser empleado de forma rutinaria.

También se ha estudiado la HAM para la determinación de la edad de la menopausia en un individuo y, por último, se ha reconocido que la HAM en suero es un marcador sensible a las hormonas del pool de los folículos primordiales del ovario y que los cambios en los niveles de la HAM pueden ser una solución temprana, un indicador fiable y directo de la disminución de la función ovárica después de la cirugía (Chang et al, 2010;.. Tsolakidis et al, 2010; Ercan et al, 2011;. Hirokawa et al, 2011;. Kitajima et al, 2011)<sup>25</sup>.

### **1.7.2. HAM COMO MARCADOR DE RESERVA OVÁRICA TRAS QUISTECTOMÍA:**

La quistectomía ovárica por laparoscopia está considerada actualmente como la primera línea en el tratamiento de quistes ováricos benignos.<sup>20</sup> Sin embargo, la seguridad de esta técnica con respecto al daño sobre la reserva ovárica ha sido cuestionada. Hasta ahora, esta cuestión relevante ha sido poco investigada por las dificultades para evaluar la reserva ovárica después de la cirugía.

Chang et al.<sup>19</sup> Publicaron por primera vez, en 2010, un trabajo que analizaba los cambios de los valores de HAM en sangre tras realizar una quistectomía ovárica por laparoscopia. Para ello realizaron un estudio prospectivo sobre 20 mujeres valorando el VO por ecografía y el valor de la HAM pre y postintervención. Como resultados se obtuvieron una disminución de los valores de la HAM que fue mayor en la primera semana tras la cirugía y la recuperación del 65% de los niveles preoperatorios a los 3 meses de la cirugía. Además se comentan las posibles causas derivadas de estos hallazgos. Por un lado, la disminución de la HAM está en relación con el daño ovárico secundario al tipo de cirugía; así se encontraba un mayor descenso de los niveles en las quistectomías secundarias a los endometriomas por la técnica de la extracción de la pared quística, la cual conlleva un exceso de extirpación de tejido ovárico sano. Por otro lado, el daño ovárico secundario a la electrocoagulación quirúrgica para realizar la hemostasia. Y por último, la consecuencia de la lesión de la vascularización del ovario por el estado de inflamación provocado por la cirugía que conlleva la pérdida de folículos sanos.

La recuperación del 65% de los niveles de HAM fue explicado mediante los siguientes mecanismos: En primer lugar, el incremento de los niveles de HAM se produce como reflejo del aumento de los folículos ováricos secundario al restablecimiento de la vascularización del ovario. En segundo lugar, la función de las células de la granulosa podría encontrarse en un

estado de hiperactivación compensatoria en los folículos restantes, de modo que aunque hubiera menor número de folículos, éstos secretaran mayor cantidad de HAM. En tercer lugar, numerosos investigadores han postulado que los folículos pueden ser rescatados por folículos atrésicos, que derivan de una cohorte de folículos sanos de pequeño tamaño en el ovario, denominados “folículos de reserva”. Y por último, la teoría más controvertida es la que refiere que el estado de inflamación relacionado con la cirugía puede estimular la regeneración de folículos ováricos originarios en el epitelio de la superficie ovárica o de las células madre de la médula ósea.

Pese a que el tamaño muestral es pequeño y por tanto el estudio adquiere un bajo poder estadístico, los resultados obtenidos son consistentes. Refieren que teniendo en cuenta que la quistectomía ovárica por laparoscopia conlleva una disminución de la reserva ovárica, medida partir de los valores sanguíneos de la HAM, esta hormona podría ser un buen marcador de reserva ovárica tras la cirugía. Además los valores de HAM tras la intervención podrían servir de ayuda para decidir cuándo comenzar una estimulación ovárica en un ciclo de FIV y conocer cuántos ovocitos se recuperarán tras la estimulación ovárica.

En el estudio de M. Kitajima<sup>5</sup> sobre la cirugía laparoscópica de mujeres con endometriomas ováricos, donde se reclutaron 32 pacientes menores de 40 años en un periodo de 2 años, 19 de ellas diagnosticadas de quistes endometriósicos y las 13 restantes del grupo control diagnosticadas de otros quistes ováricos, objetivaron, en contraposición a lo descrito por Chang, que los niveles de HAM disminuían en los tres meses posteriores a la cirugía de endometriomas, no así en las otras quistectomías. Esto se explica porque las pacientes intervenidas de endometriomas pueden necesitar un tiempo de recuperación más largo de los niveles séricos de HAM, por el tipo de lesión quirúrgica y la reacción inflamatoria, que podría ser más perjudicial para la corteza ovárica circundante en estas mujeres.

Observaron que la ausencia de crecimiento folicular se produjo en el 13% de los ovarios intervenidos de endometriomas, sin que ocurriera en la gónada contralateral. Finalmente concluyen que es más sencillo utilizar los niveles postoperatorios de la HAM como marcador de reserva ovárica, que el RFA o el VO, para evaluar la eficacia del procedimiento quirúrgico en términos de preservación de la fertilidad.

C.M Ercan et al.<sup>16</sup> Compararon la función ovárica previa y postintervención en pacientes sometidos a quistectomía laparoscópica por endometrioma ovárico unilateral. Se estudiaron un total de 36 pacientes. Señalaron que el estudio ecográfico después de la quistectomía demostraba claramente una disminución del número de folículos antrales. Sin embargo, los niveles de HAM postoperatorio no cambiaron significativamente, probablemente debido a la agrupación folicular de los ovarios operados y de los no operados.

Iwase et al.<sup>26</sup> Llegaron al resultado de que quistectomía por endometriomas, especialmente las bilaterales, causaban una disminución postoperatoria de los niveles de HAM. Sugieren que la HAM es un marcador útil de la reserva ovárica después de las quistectomías, aunque afirman que la asociación del descenso de la HAM con los resultados reproductivos continúa en proceso de investigación.

Tsolakidis et al.<sup>27</sup> realizaron un estudio prospectivo randomizado en 20 mujeres diagnosticadas de endometriomas, basado en la diferencia de la reserva ovárica entre dos técnicas quirúrgicas por laparoscopia diferentes: la exéresis del quiste versus el drenaje-ablación del quiste, a través de la determinación de la HAM y secundariamente de RFA, E2, LH, FSH e inhibina B. Encontraron que la quistectomía ovárica estaba asociada a una mayor disminución de la reserva ovárica en mujeres fértiles y que el reclutamiento ovárico en las mujeres tratadas fue mayor en las del grupo de la ablación-vaporización con láser CO2. Además, confirman que la HAM y el RFA pueden usarse como indicadores reales y sensibles en la evaluación del impacto sobre la reserva ovárica de ambas técnicas quirúrgicas.

Sin embargo, la información en relación con una asociación entre los niveles de HAM sérica post-intervención y la presencia de tejido ovárico sano con folículos dentro de la pared del quiste es aún una incógnita.

Nam D. et al.<sup>28</sup>, presentó un caso clínico de una paciente diagnosticada de hipogonadismo hipogonadotrofo idiopático, la cual es sometida a hiperestimulación ovárica con agonista de la GnRh, evaluando los niveles de HAM de forma seriada. Observaron que los niveles de HAM flutúan según estén los folículos estimulados o no con gonadotropinas. Estos resultados se enfrentan a otros estudios (Streuli et al.) que afirman que los niveles de HAM son estables durante las diferentes fases del ciclo menstrual, el embarazo y con la toma de anticonceptivos, lo que sugiere que los niveles de HAM son independientes de la FSH<sup>29,30</sup> Mohamed et al.<sup>31</sup> Demostró que no hay cambios en los niveles de HAM durante la “baja-regulación” pituitaria con agonistas de la GnRH durante 4-8 semanas.

Los resultados demostraron que los niveles de HAM son estables con la manipulación hormonal, siempre y cuando haya un nivel bajo pero estable de FSH que produzca un crecimiento del folículo dependiente de gonadotropina mantenido.

Por todo lo expuesto anteriormente, se cree que el marcador más fiable y la prueba más sencilla es medir el nivel de HAM en suero post-intervención, lo que podría ser clínicamente útil para evaluar la reserva ovárica tras la cirugía del ovario y también para seleccionar a las pacientes que desean preservar la fertilidad en el futuro.<sup>5</sup>

Sin embargo, aunque algunos autores (Hirokawa et al, 2011; Kitajima et al, 2011) recomiendan la HAM para diagnosticar la magnitud del daño ovárico tras la intervención quirúrgica con el fin de predecir la fertilidad en el futuro, existe una falta de evidencia que lo respalde. Además, la HAM no es todavía una prueba para la predicción de la fertilidad en el futuro en la población general. Los datos sobre la tasa de embarazos espontáneos o tras tratamiento después de una intervención sobre el ovario no existen aún. No podemos guiarnos con los valores para determinar cuándo es necesaria la intervención. Esto sólo puede proporcionar una falsa seguridad a los pacientes. Por otra parte, si el nivel de HAM es bajo después de la operación, será demasiado tarde para corregir el daño, pero no excluye totalmente el embarazo espontáneo o conseguido tras tratamiento.

¿Qué implicaciones clínicas hay para asesorar al paciente y cómo se gestiona un resultado bajo de HAM tras la intervención? ¿Cuándo deben repetirse? Definitivamente no hay ninguna respuesta clara a estas preguntas.

De hecho, a día de hoy, los procedimientos quirúrgicos sobre el ovario continúan realizándose cuando indica el profesional con experiencia, sin tener en consideración la fertilidad futura de esas pacientes.

## 2. HIPÓTESIS:

La hipótesis del estudio es que la cirugía ovárica (quistectomía) produce una disminución significativa de la reserva ovárica.

## 3. OBJETIVOS:

El objetivo principal del estudio consiste en analizar el impacto de la cirugía del ovario sobre la reserva ovárica estimada mediante la HAM.

Como objetivos secundarios se pretende evaluar el impacto de la cirugía sobre la reserva ovárica estimada mediante la determinación hormonal de FSH, LH y estradiol y mediante parámetros ecográficos (recuento de folículos ováricos y volumen ovárico).

## 4. MATERIAL Y MÉTODOS:

Se realizó un estudio observacional descriptivo y prospectivo, en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Clínico de Valladolid, desde Noviembre de 2011 hasta Agosto de 2012. En ese periodo de seguimiento se reclutaron a 16 pacientes que se encontraban en lista de espera quirúrgica para cirugía ovárica (quistectomía) por patología benigna de ovario. Como criterios de inclusión y exclusión se utilizaron los que aparecen a continuación. (Fig. 6) El estudio fue aprobado por el Comité de Ética hospitalario. Durante la realización del estudio se siguieron las normas éticas definidas en la Declaración de Helsinki y las posteriores revisiones (Edimburgo, octubre de 2000). Todas las pacientes firmaron el consentimiento informado. Se respetaron las normas internacionales de protección de datos, así como la legislación española vigente (Ley Orgánica 15/1999 del 13/12/99 de Protección de Datos de Carácter Personal, BOE 298 de 14/12/99).

### Criterios de inclusión

Edad	18-45 años.
Criterios clínicos	Presencia de ciclos regulares (21-35 días)
Indicación quirúrgica	Quiste ovárico benigno: <ul style="list-style-type: none"><li>- Cistoadenoma.</li><li>- Endometrioma.</li><li>- Teratoma.</li></ul>

## Criterios de inclusión

Cirugía realizada	Quistectomía única unilateral por laparoscopia o laparotomía.
Consentimiento para el procedimiento quirúrgico (ANEXO I)	Firmado.
Consentimiento para participar en el estudio (ANEXO II)	Firmado.

## Criterios de exclusión

Edad	< 18 ó >45 años.
Criterios clínicos	Estatus menopáusico Síndrome de ovario poliquístico (Criterios de Rotterdam) Sospecha de patología ovárica maligna. Anticoncepción hormonal en los 3 meses previos a la cirugía.
Enfermedades endocrinas	Diabetes mellitus, Tiroidopatía, hiperprolactinemia, hiperplasia adrenal congénita, síndrome de Cushing, insuficiencia adrenal.
Antecedentes quirúrgicos	Historia de cirugía anexial previa.
Cirugía realizada	Complicaciones hemorrágicas de la cirugía
Consentimiento para el procedimiento quirúrgico (ANEXO I)	No Firmado.
Consentimiento para participar en el estudio (ANEXO II)	No Firmado.

**Fig. 6. Criterios de Inclusión y Exclusión de pacientes.**

Cada paciente se sometió a dos visitas. La primera, un mes previo a la cirugía, donde se realizaban las siguientes pruebas:

1. Hormonas basales (3º-5º día del ciclo): FSH, LH, E2 y HAM.

2. Ecografía:
  - a. Tamaño y volumen del quiste.
  - b. Volumen ovárico total.
  - c. RFA de ambos ovarios

En la segunda visita, dentro de los 3 primeros meses tras la quistectomía, donde se recogen los siguientes datos:

1. Sobre la cirugía: Tipo de intervención, días de estancia, anatomía patológica definitiva.
2. Hormonas basales (3º-5º día del ciclo): FSH, LH, E2 y HAM.
3. Ecografía:
  - a. Tamaño y volumen del quiste.
  - b. Volumen ovárico total.
  - c. RFA de ambos ovarios.

Del total de pacientes, se produjeron nueve pérdidas en el estudio. Ocho pacientes se perdieron durante el seguimiento, seis en las que se realizó anexectomía, una cuyo resultado de anatomía patológica fue compatible con quiste mülleriano del paraovario, otra paciente con diagnóstico de hidrosálpinx y una se excluyó porque no quiso participar en el estudio.

#### **4.1. MEDICIONES HORMONALES:**

En cada visita, las muestras de sangre se obtuvieron por punción venosa para medir los niveles de HAM. La muestra de sangre se centrifugaba durante 10 minutos para separar el contenido celular. EL suero se transfirió a tubos de polipropileno estériles y se almacenó entre 2-8°C hasta el ensayo, en un máximo de 48h. Si tras las 48h el ensayo no se había completado o la muestra no había sido enviada, se congelaba a -20°C. Posteriormente se procedía a la lectura de la absorbancia con una medida de 450 nm. Los niveles séricos de HAM fueron medidos por inmunoensayo ligado a enzimas ensayo (ELISA, Diagnostic Reference Laboratory), utilizando unidades de ng/ml.

Se completó la analítica con determinación de FSH, LH y Estradiol entre el 2º-5º día del ciclo menstrual en ambas visitas.

#### **4.2 .EXAMEN ECOGRÁFICO:**

El examen ecográfico se realizó usando ecógrafo Toshiba Nemio xg Premiun, mediante sonda transvaginal 5-7MHz, para estimar el VO, el volumen del quiste y el RFA. Para eliminar el sesgo del observador, todas las ecografías fueron realizadas por el mismo ginecólogo investigador. Cada paciente se sometió a un estudio ecográfico sistemático.

En primer lugar se calculaba el volumen del quiste ovárico, mediante la fórmula del elipsoide ( $\text{Volumen} = 0,52 \times \text{diámetro máximo transversal} \times \text{diámetro máximo anteroposterior} \times \text{diámetro máximo longitudinal}$ ) y lo mismo se realizaba con el VO total. Después se realizaba el conteo de los folículos antrales de ambos ovarios, considerando aquellos con un tamaño entre 2 -9 mm.

El estudio ecográfico se repitió en todas las pacientes operadas en la segunda visita, en los tres meses postintervención, calculándose el VO intervenido y el RFA de ambos ovarios.

#### **4.3. TÉCNICA QUIRÚRGICA:**

Todas las pacientes fueron intervenidas con la técnica que decidían los cirujanos, los cuales eran ginecólogos especialistas ajenos al estudio.

Los que realizaron cirugía mediante laparoscopia la técnica consistió en incisión del quiste de ovario, identificación de la pared quística y su separación de la corteza ovárica mediante tracción con pinzas de agarre. No se escatimaron esfuerzos para extirpar el quiste entero sin derramar su contenido. Cuando era necesaria la hemostasia, se coagulaba con pinza bipolar sobre el parénquima ovárico.

Los que optaron por laparotomía realizaron quistectomía mediante incisión del quiste, identificación de la pared y separación y eliminación de la cápsula con pinzas de Kotcher. En ningún procedimiento se suturó el ovario restante, sino que se dejó abierto tras la comprobación de la hemostasia.

#### **4.4. ANATOMÍA PATOLÓGICA:**

El estudio histopatológico realizado de manera diferida en parafina reunió los siguientes resultados: 26,7% de endometriomas (4 casos), 13,3% de teratomas (2 casos), siendo el mayor porcentaje en cistoadenomas serosos, con un 46,7% (7 casos). Dichos resultados no coinciden en su totalidad con el diagnóstico de sospecha ecográfico, donde se catalogaban en mayor medida de endometriomas. Hubo dos casos que se perdieron en el análisis estadístico correspondiente a dos pacientes que pasaron el proceso de selección pero que, actualmente, se encuentran pendientes de intervención quirúrgica.

#### **4.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

El estudio estadístico descriptivo se ha realizado mediante la determinación de los estadísticos descriptivos para las variables continuas aplicando la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar la normalidad de su distribución. En dicho caso los datos se han expresado mediante la media, rango y desviación estándar y representados mediante histogramas. En caso contrario, se empleó la mediana y el intervalo intercuartílico (Q1-Q3). Las variables cuantitativas discretas y las categóricas se han descrito por medio de distribución de frecuencias y representaciones gráficas mediante diagramas de sectores o de barras.

La comparación de medias se ha realizado mediante la prueba de t de Student para muestras independientes en variables con distribución normal y la de U de Mann-Whitney en caso de distribución no normal. La comparación de proporciones se ha realizado mediante la prueba de Chi-cuadrado ( $\chi^2$ ), aplicando la corrección de Yates para tablas 2x2 y la prueba exacta de Fisher cuando las frecuencias observadas fueron inferiores a 5 en el 20% o más de las casillas de la tabla de contingencia.

Para el cálculo de riesgo se ha empleado el riesgo relativo, con intervalos de confianza del 95%.

En todos los casos, la diferencia se ha considerado estadísticamente significativa a partir de valores de p inferiores a 0,05. Los cálculos se han realizado por medio del programa SPSS v.15 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

## **5. ESTADO ACTUAL DE LA INVESTIGACIÓN:**

Tras el periodo de seguimiento, únicamente 4 pacientes finalizaron el estudio de manera óptima. Debido a este pequeño tamaño muestral no procede discutir los resultados, puesto que no son valorables.

La utilidad de este trabajo viene determinada por el conocimiento del grado de afectación de la reserva ovárica en la cirugía benigna y como paso posterior diseñar estrategias para disminuir dicho impacto y mantener la preservación de la fertilidad en estas pacientes.

En base a este motivo, llama la atención la elevada tasa de cirugía radical (anexectomía) realizada por los especialistas. Quizá en este punto, sea importante concienciar a los cirujanos a respetar el máximo tejido ovárico sano de estas pacientes, en favor de su fertilidad.

Por tanto, es necesario un mayor número de pacientes para poder alcanzar resultados convincentes.



## 6. BIBLIOGRAFÍA:

1. J.M. Bajo Arenas, JM. Laila Vicens, J. Xercavins Montosa. Fundamentos de Ginecología. SEGO, 2009; Cap. 35: 433-441.
2. J.A. Rock, MD, H. W. Jones III, MD. Ginecología Quirúrgica. Te Linde, 2012. 10ª Ed; Cap. 28: 629-647
3. F. Bonilla-Musoles, J. C. Castillo, O. Caballero, F. Raga, F. Bonilla, M. Dolz. Hormona antimülleriana: un marcador directo predictivo en reproducción asistida: I- envejecimiento ovárico. Fertilidad, 2010.
4. H.A. Hirsch, MD, O. Käser, MD, F. A. Iklé, MD. Atlas de Cirugía Ginecológica, 2003; Cap: 11: 181-187.
5. M. Kitajima, MD., K. Newaz Khan, MD., K. Hiraki, MD., T. Inoue, MD., A. Fujishita, MD., H. Masuzaki, MD. Changes in serum anti-Müllerian hormone levels may predict damage to residual normal ovarian tissue after laparoscopic surgery for women with ovarian endometrioma. Fertility and Sterility, 2011.
6. J.A. Remohí Giménez, J. Bellver Pradas, R. Matorras Weinig, A. Ballesteros Boluda, A. Pellicer Martínez. Manual práctico de Esterilidad y Reproducción Humana, 2012. 4ª ed; Cap. 12: 129-141.
7. Scheffer GJ, Broekmans FJ, Dorland M, Habbema JD, Looman CW, te Velde ER. Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility. Fertil Steril 1999 Nov; 72(5):845-51.
8. Bancsi LF, Broekmans FJ, Looman CW, Habbema JD, te Velde ER. Impact of repeated antral follicle counts on the prediction of poor ovarian response in women undergoing in vitro fertilization. Fertil Steril 2004 Jan; 81(1):35-41.
9. Muttukrishna S, McGarrigle H, Wakim R, Khadum I, Ranieri DM, Serhal P. Antral follicle count, anti-mullerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? BJOG 2005 Oct; 112(10):1384-90.
10. Cohen HL, Tice HM, Mandel FS. Ovarian volumes measured by US: bigger than we think. Radiology 1990 Oct; 177(1):189-92.
11. Hendriks DJ, Kwee J, Mol BW, te Velde ER, Broekmans FJ. Ultrasonography as a tool for the prediction of outcome in IVF patients: a comparative meta-analysis of ovarian volume and antral follicle count. Fertil Steril 2007 Apr; 87(4):764-75.
12. Ng EH, Chan CC, Yeung WS, Ho PC. Effect of age on ovarian stromal flow measured by three-dimensional ultrasound with power Doppler in Chinese women with proven fertility. Hum Reprod 2004 Sep; 19(9):2132-7.
13. Ng EH, Chan CC, Tang OS, Yeung WS, Ho PC. Endometrial and subendometrial blood flow measured during early luteal phase by three-dimensional power Doppler ultrasound in excessive ovarian responders. Hum Reprod 2004 Apr; 19(4):924-31.
14. Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, Te Velde ER, Broekmans FJ. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level. Fertil Steril 2005 Feb; 83(2):291-301.

15. 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 Nov; 64(5):991-4.
16. M Ercan, N. Kemal Duru, K. Emre Karasahin, H. Coksuer, M. Dede, I. Baser. Ultrasonographic evaluation and anti-mullerian hormone levels after laparoscopic stripping of unilateral endometriomas. *European Journal of Obstetric & Gynecology and Reproductive Biology*, 2011: 280-284.
17. Muttukrishna S, Suharjono H, McGarrigle H, Sathanandan M. Inhibin B and anti-Mullerian hormone: markers of ovarian response in IVF/ICSI patients? *BJOG* 2004 Nov; 111(11):1248-53.
18. Streuli I, Fraisse T, Pillet C, Ibecheole V, Bischof P, de Ziegler D. Serum antimullerian hormone levels remain stable throughout the menstrual cycle and after oral or vaginal administration of synthetic sex steroids. *Fertil Steril* 2008; 90: 395-400
19. Chang HJ, Han SH, Lee JR, Jee BC, Lee BI, Suh CS, Kim SH. Impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve: serial changes of serum anti-Müllerian hormone levels. *Fertil Steril*. 2009 Apr 2, doi:10.1016/j.fertnstert.2009.02.022 (in press)
20. F.C, Kutlu T, B. E. Bakacak Z. Early follicular antimüllerian hormone as an indicator of ovarian reserve. *Fertil Steril*. 2006; 84: 592-6.
21. Navot D, Rosenwaks Z, Margalioth EJ. Prognostic assessment of female fecundity. *Lancet* 1987 Sep 19; 2(8560):645-7.
22. Winslow KL, Toner JP, Brzyski RG, Oehninger SC, Acosta AA, Muasher SJ. The gonadotropin-releasing hormone agonist stimulation test--a sensitive predictor of performance in the flare-up in vitro fertilization cycle. *Fertil Steril* 1991 Oct; 56(4):711 7.
23. R, de Ziegler D, Olivennes F, Taieb J, Dzik A, Frydman R. Exogenous follicle stimulating hormone ovarian reserve test (EFORT): a simple and reliable screening test for detecting 'poor responders' in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1994 Sep; 9(9):1607-11
24. N. Gleicher, MD, A. Weghofer MD, Rh D, M.B.A, David H. Barad, MD, MS. Anti-Müllerian hormone (AMH) defines, independent of age, low versus good livebirth chances in women with severely diminished ovarian reserve. *Fertility and Sterility*, Vol 94, No. 7, December 2010.
25. J. Shuhui Loh, A. Maheshwari. Antimüllerian hormone- is it a crystal ball for predicting ovarian ageing? *Human Reproduction*, 2011. 11: 2925-2932.
26. A. Iwase, MD, W. Hirokawa MD, M. Goto, MD, S. Takikawa MD, Y. Nagatomo MD, T. Nakahara MD, S. Manabe MD, F. Kikkawa MD. *Fertility and Sterility*, Vol 94, No 7, December 2010.
27. D. Tsolakidis Ph.D, G. Pados Ph. D, D. Vavillis Ph.D, D. Athanatos MD, T. Tsalikis Ph. D, A. Giannakou MD, and B. C. Tarlatzis, Ph D. The impact on ovarian reserve after laparoscopic ovarian cystectomy versus three-stage management in patients with endometriomas: a prospective randomized study. *Fertility and Sterility* Vol 94, No 1, June 2010.
28. Nam D. Tran, Macelle I. Cedars, and Mitchell P. Rosen. The role of Anti-Müllerian hormone (AMH) in Assessing Ovarian Reserve. *J Clin Endocrin Metab*. December 201, 96 (12)

29. F. R. Schonäuer IM, R. C. Guibourdenche J, F. R. Taieb J. Serum Anti-mullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum Reprod.* 2003; 18: 323-7.
30. La Marca A, Giulini S, Tirelli A, Bertucci E, Marsella T, Xella S, et al. Anti-Müllerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology. *Hum Reprod.* 2007; 22: 766-71.
31. Mohamed KA, Davies WA, Lashen H. Antimullerian hormone and pituitary gland activity after prolonged down-regulation with goserelin acetate. *Fertil Steril* 2006; 86: 1515-1517.
32. J.M.Bajo Arenas, T. Pérez Medina. Tratado de Laparoscopia ginecológica. SEGO, 2010; Cap.10: 109-121.
33. Durlinger AL, Visser JA, Themmem AP. Regulation of ovarian function: the role of anti-Mullerian hormone. *Reproduction.* 2002; 124: 601-9.
34. Kevenaar ME, Meerasahib MF, Kramer P, van de Lang-Born BM, de Jong FH, Groome NP, et al. Serum anti-mullerian hormone levels reflect the size of the primordial follicle pool in mice. *Endocrinology.* 2006; 147: 3228-34.
35. C. Mutlu Ercan, M. Sakinci, N.Kemal Duru, I. Alanbay, K. Emre Karasahin, I. Baser. Antimullerian hormone levels after laparoscopic endometrioma stripping surgery. *Gulhane Military Medical Faculty, Obstetrics and Gynecology Department, Etlik, Ankara, 06018, Turkey. Gynecological Endocrinology, June 2010; 26 (6):468-72.*
36. La Marca A, Giulini S, Orvieto R, De Leo V, Volpe . Anti-Müllerian hormone concentrations in maternal serum during pregnancy. *Human Reprod* 2005; 20: 1569-72.

## **7. ANEXOS:**

### **7.1 DOCUMENTO INFORMATIVO DE PARTICIPACIÓN DEL ESTUDIO.**

**TITULO DEL ESTUDIO: “IMPACTO DE LA CIRUGÍA OVÁRICA BENIGNA (QUISTECTOMÍA) SOBRE LA RESERVA OVÁRICA”.**

#### **OBJETIVO DEL ESTUDIO.**

La cirugía ovárica de patología benigna tiene que tener como premisa fundamental el respeto del resto del parénquima ovárico, siendo su objetivo fundamental la exéresis de la tumoración (quistectomía). Existe un consenso general en que la quistectomía por laparoscopia es el tratamiento de primera línea en el caso de tumor ovárico benigno (endometrioma, teratoma, cistoadenoma). Comparada con la cirugía tradicional por laparotomía, la laparoscopia conlleva una menor estancia hospitalaria, una recuperación precoz, menor dolor postoperatorio y, por tanto, menor coste. Sin embargo, la seguridad de esta técnica en relación a la afectación de la reserva ovárica ha sido cuestionada por algunos autores.

La reserva ovárica se define como el potencial funcional del ovario y refleja el número y calidad de folículos remanentes en un determinado momento.

El objetivo del estudio consiste en analizar el impacto de la cirugía sobre el ovario sobre la reserva ovárica estimada mediante la HAM.

Como objetivos secundarios se pretende evaluar el impacto de la cirugía sobre la reserva ovárica estimada mediante la determinación hormonal de FSH, LH y estradiol y mediante parámetros ecográficos (recuento de folículos ováricos y volumen ovárico).

#### **PARTICIPACION VOLUNTARIA.**

Su decisión de participar en el estudio es voluntaria y debe ser tomada libremente. Si decide aceptar, usted podrá retirar su consentimiento en cualquier momento del estudio. La decisión que tome no afectará a la relación con su médico, y seguirá recibiendo la mejor atención médica y tratamiento posible. Así mismo, su médico podrá retirarle del estudio en cualquier momento, si considera que ello es lo más apropiado para usted, o en caso de que no siga los procedimientos del estudio.

#### **Número de visitas y pruebas que se van a realizar.**

Su participación en el estudio requiere la realización de una determinación analítica en el mes

previo a la cirugía y otra a los dos meses de la misma. Asimismo también será necesario realizar una ecografía ginecológica endovaginal juntamente con la analítica.

**Beneficios y riesgos esperados.**

Su participación en el estudio permitirá un mayor conocimiento de la repercusión de la cirugía sobre la reserva ovárica.

Si decide participar en el estudio, se le proporcionará cualquier información adicional que se obtenga durante el desarrollo del estudio, que pueda afectar a su pronóstico reproductivo u hormonal.

**CONFIDENCIALIDAD.**

Los datos recogidos en el estudio se introducirán en una base de datos, para realizar el análisis estadístico. Su nombre no aparecerá en ningún documento del estudio, sólo se le asignará un número de paciente al inicio del mismo para garantizar la confidencialidad de la información. En ningún caso se le identificará en las publicaciones o comunicaciones en congresos que puedan realizarse con los resultados de este estudio. Al firmar este consentimiento, usted concede permiso al investigador principal para que pueda realizar su trabajo (Ley Orgánica 15/1999 del 13/12/99 de Protección de Datos de Carácter Personal, BOE 298 de 14/12/99), al personal del Servicio de Obstetricia y Ginecología para controlar la calidad de los datos (realizar auditorías), y a las Autoridades Sanitarias en caso de inspección, para que tengan acceso a los documentos clínicos que identifican al paciente, así como al Consentimiento Informado firmado por usted. Todas las partes citadas guardarán la más estricta confidencialidad acerca de sus datos, de forma que no se violen sus derechos.

**DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO:**

**TITULO DEL ESTUDIO:**

**“IMPACTO DE LA CIRUGÍA OVÁRICA BENIGNA (QUISTECTOMÍA) SOBRE LA RESERVA OVÁRICA”.**

YO, .....

He leído esta hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con el doctor.....

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del participante

.....Fecha:...../...../.....

Firma del investigador

.....Fecha:...../...../.....

## 7.2. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS.



HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO  
C/ Ramón y Cajal, 3  
47005 - VALLADOLID

### IMPACTO DE LA CIRUGÍA OVÁRICA BENIGNA (QUISTECTOMÍA) SOBRE LA RESERVA OVÁRICA.

#### Identificación, datos demográficos e historia ginecológica

Nº ID	
Nº de Historia	
Edad de menarquía	
Duración media del ciclo	
Diagnóstico de sospecha (previo a cirugía): endometriosis, teratoma, cistoadenoma	

#### Criterios de inclusión

Edad	18-45 años.	
Criterios clínicos	Presencia de ciclos regulares (21-35 días)	
Indicación quirúrgica	Quiste ovárico benigno: <ul style="list-style-type: none"><li>- Cistoadenoma.</li><li>- Endometrioma.</li><li>- Teratoma.</li></ul>	
Cirugía realizada	Quistectomía única unilateral por laparoscopia o laparotomía.	
Consentimiento para el procedimiento quirúrgico (ANEXO I)	Firmado.	
Consentimiento para participar en el estudio (ANEXO II)	Firmado.	

#### Criterios de exclusión

Edad	< 18 ó >45 años.	
Criterios clínicos	Estatus menopáusico	

## Criterios de exclusión

	<p>Síndrome de ovario poliquístico (Criterios de Rotterdam)</p> <p>Sospecha de patología ovárica maligna.</p> <p>Anticoncepción hormonal en los 3 meses previos a la cirugía.</p>	
Enfermedades endocrinas	Diabetes mellitus, Tiroidopatía, hiperprolactinemia, hiperplasia adrenal congénita, síndrome de Cushing, insuficiencia adrenal.	
Antecedentes quirúrgicos	Historia de cirugía anexial previa.	
Cirugía realizada	Complicaciones hemorrágicas de la cirugía	
Consentimiento para el procedimiento quirúrgico (ANEXO I)	No Firmado.	
Consentimiento para participar en el estudio (ANEXO II)	No Firmado.	

## Estudio prequirúrgico

Fecha de la analítica	
FSH	
LH	
E2	
AMH	
Fecha de la ecografía	
Tamaño del quiste	
Localización (Dcha/Izda)	
Volumen del quiste	
Volumen total del ovario	



## Estudio prequirúrgico

RFA de ambos ovarios (I+D)	
----------------------------	--

## Cirugía

Fecha de la cirugía	
Cirugía realizada (Quistectomía total/parcial, Drenaje-aspiración; Laparoscopia/Laparotomía)	
Días de estancia	
Complicaciones postquirúrgicas	
Anatomía patológica	
FUR antes de la cirugía	
Fecha de la 1ª menstruación tras la cirugía	

## Estudio postquirúrgico

Fecha de la analítica	
FSH	
LH	
E2	
AMH	
Fecha de la ecografía	
Tamaño del quiste	
Localización (Dcha/Izda)	
Volumen del quiste	
Volumen total del ovario	
RFA de ambos ovarios (I+D)	

