



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
“ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”

“DETERMINACIÓN DEL NÚMERO DE FOLÍCULOS
ANTRALES PARA PREDECIR LA RESPUESTA OVÁRICA EN
LOS PROGRAMAS DE FERTILIZACIÓN IN VITRO EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA”

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN BIOLOGÍA
DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

PRESENTA:

DR. JOSÉ GUADALUPE SORIANO CRUZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:
DR. FERNANDO GAVIÑO GAVIÑO

DIRECTOR DE TESIS:
DR. FERNANDO GAVIÑO GAVIÑO



MÉXICO, D.F.

2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

DR CARLOS RAMIREZ ISARRARAZ
SUBDIRECTOR ACADEMICO Y DE GESTION EDUCATIVA

DR. FERNANDO GAVIÑO GAVIÑO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN

DR. FERNANDO GAVIÑO GAVIÑO
DIRECTOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

**A MI ESPOSA ESTHER POR BRINDARME SU APOYO INCONDICIONAL
TODOS LOS DIAS Y A MIS HIJOS POR BRINDARME ESA FUERZA Y
ENERGIA Y POR EL AMOR QUE ME INSPIRAN**

**A TODA MI FAMILIA QUE ES MUY GRANDE Y ESTAN CONMIGO EN TODO
MOMENTO**

**A TODOS MIS COMPAÑEROS POR QUE ME HAN MOSTRADO SU APOYO Y
VALIA, APRENDIENDO MUCHO DE CADA UNO DE ELLOS**

**A TODOS Y CADA UNO DE MIS MAESTROS EN ESTA TRAVESÍA AÑOS POR
SU EXPERIENCIA Y CONOCIMIENTOS APORTADOS**

AL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

ÍNDICE DE CONTENIDO

	Página
Capítulo 1.	
Introducción	3
Marco teórico	4
Planteamiento del problema.....	12
Justificación	13
Objetivo	14
Hipótesis	14
Capítulo 2.	
Material y métodos.....	15
Tipo de estudio	15
Lugar y duración.....	15
Criterios de selección.....	16
Variables de estudio.....	17
Descripción del estudio.....	19
Recolección de datos.....	19
Análisis de datos.....	20
Capítulo 3.	
Resultados.....	21
Capítulo 4.	
Discusión.....	28
Capítulo 5.	
Conclusiones	30
Capítulo 6 .	
Referencias bibliográficas.....	31

ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICAS

		Página
Tabla 1	Tabla de variables clínico-demográficas.....	21
Tabla 2	Tabla de frecuencia de ciclos: previos y cancelados.....	22
Tabla3	Tabla de contingencia para ciclos cancelados.....	23
Tabla 4	Tabla de factores clínicos.....	23
Tabla 5	Tabla de parametros hormonales basales.....	24
Tabla 6	Tabla de comparacion de medias y de prueba de t.....	26
Tabla 7	Tabla de contingencia. Rangos de AFC.....	26
Gráfica 1	Tipo de infertilidad.....	22
Gráfica 2	Valores basales de FSH.....	25
Gráfica 3	Valores basales de estradiol.....	25
Gráfica 4	Representacion de AFC.....	27

RESUMEN

Objetivo: Determinar el valor pronóstico del AFC como predictor de baja respuesta en ciclos cancelados de FIVTE-ICSI en pacientes con infertilidad del INPer.

Diseño: estudio de casos y controles.

Participantes: pacientes que ingresaron a un programa de FIVTE-ICSI en el periodo comprendido de enero 2008 a diciembre a 2009, con desenlace de cancelación de ciclo por baja respuesta.

Mediciones de desenlace principal: valor pronóstico del conteo de folículos antrales (AFC) para baja respuesta, comparación de medias y DE de FSH y estradiol basales mediante T-student.

Resultados: se revizaron 403 expedientes de ciclos de FIVTE-ICSI, 115 pacientes cumplieron con los criterios de entrada para el grupo de casos y 161 para los controles. En cuanto a las variables clínico-demográficas no se encontraron diferencias. La media y DE para AFC fue de 3.35 y 3.22 para los casos; 10.43 y 5.57 para los controles con una $p < 0.0001$, y un OR de 14.48 IC del 95% (13.08-32.55). La comparación del grosor endometrial, estradiol y FSH no presentaron diferencias significativas.

Conclusiones: La asociación de riesgo para cancelación de ciclo por baja respuesta en base a la evaluación de AFC es alta, y contituye un buen predictor.

Palabras clave: conteo de folículos antrales, baja respuesta, cancelación de ciclos.

ABSTRACT

Objective: To determine the prognostic value of AFC as a predictor of poor response in cycles canceled IVF TE - ICSI in patients with infertility INPer.

Design: case-control study.

Participants: patients admitted to a program of FIVTE-ICSI in the period January 2008 to December 2009, with ending cycle cancellation due to low response.

Measurements of main outcome: prognostic value of antral follicle count (AFC) for low response, comparison of mean and basal FSH and estradiol by T-student.

Results: 403 records were revizaron FIVTE-ICSI cycles, 115 patients met the entry criteria for the case group and 161 for controls. In terms of clinical and demographic variables found no differences. The mean and DS for AFC was 3.35 and 3.22 for cases; 10.43 and 5.57 for controls with a $p < 0.0001$ and OR of 14.48 IC at 95% (13.08-32.55). Comparison of endometrial thickness, estradiol and FSH did not differ significantly.

Conclusions: The association of risk for cycle cancellation due to low response based on the evaluation of AFC is high, and offered a good predictor.

Keywords: antral follicle count, low response, cycle cancellation.

INTRODUCCION

Las técnicas de reproducción asistida (TRA), abarcan todas las técnicas que implican la manipulación de los ovocitos fuera del cuerpo. La primera forma de TRA y todavía la más frecuente es la fertilización in vitro con transferencia de embriones (FIV-TE). El objetivo primordial de las TRA es concluir un embarazo con nacido vivo sano, por lo tanto estadísticamente el éxito reproductivo con estas técnicas se evalúa mediante las tasas de nacidos vivos.^{1,2,4,}

La probabilidad de éxito en las TRA depende de varios factores, muchos de cuáles se desconocen hasta que el ciclo de tratamiento está en curso, implicando hallazgos de considerable repercusión como la endometriosis moderada y severa, hidrosalpinx, resultado en muchas ocasiones de una evaluación incompleta en el contexto de pacientes en óptimas condiciones clínicas. La respuesta a la estimulación e incluso el número ovocitos capturados y fertilizados así como el número y calidad de los embriones a transferir.⁷

La definición de respuesta deficiente a la HOC en el tratamiento de FIV es muy variable en base a uno o una combinación de algunos de los siguiente factores: los números variables de folículos maduros observados en la ecografía, los niveles máximos de estradiol durante la HOC, el número de ovocitos maduros recuperados, la dosis acumulada mínima o los días de estimulación con gonadotrofinas necesarios en un ciclo previo; en combinación con factores asociados con una respuesta deficiente, como la edad, los niveles de FSH de la fase folicular temprana y el fracaso en la prueba de estimulación con GnRHα.^{9,11,16,17}

Aunque la determinación basal y la edad son los predictores más comúnmente usados, y ambos anticipan un riesgo de pobre respuesta en ciclos de FIVTE, diversos estudios han encontrando que el AFC es un mejor predictor de baja respuesta en ciclos de FIVTE porque ofrece una mejor correlación entre el número de folículos antrales y el número de ovocitos capturados. También provee un mejor reflejo asociado a la edad en mujeres fértiles.^{3,5,6,,18,20}

Capítulo 1

MARCO TEÓRICO

La infertilidad se define como la falla lograr un embarazo después de 12 meses de relaciones sexuales sin protección anticonceptiva. ^{1,4}

La evaluación y tratamiento de la pareja con infertilidad, debe iniciarse bajo este concepto, considerando que después de un año de relaciones sexuales regulares sin protección el 85% de las parejas logran un embarazo. ⁴

Este proceso debe incluir la anamnesis, exploración física y el análisis de las causas involucradas en la infertilidad desglosando cada uno de los factores como: factor endocrino-ovárico, factor uterino, factor cervical, factor tuboperitoneal, factor inmunológico y factor masculino, por lo tanto la evaluación y tratamientos se realizarán en forma simultánea a la pareja.

El propósito de una evaluación integral es determinar la tasa de fecundidad espontánea de la pareja, en este contexto la edad, la duración de la infertilidad y tipo de infertilidad son determinantes como factores pronósticos para establecer la probabilidad de lograr un embarazo. ³

FUNCIONAMIENTO ENDOCRINO-OVARICO

Al principio de la pubertad, la masa de células germinativas se ha reducido hasta 300,000 – 500,000 unidades. Durante los siguientes 35 a 40 años de vida reproductiva de 400 a 500 serán seleccionadas para la ovulación, gradualmente los folículos primarios irán disminuyendo hasta llegar a la menopausia, donde se producirá un incremento en la pérdida folicular, relacionado con incremento de FSH, descenso de Inhibina B y de factor de crecimiento insulinoide-I (IGF-I). ^{4,5}

La ovulación depende de la estimulación de las gonadotropinas al inicio del ciclo menstrual. El número de folículos que maduran es dependiente de la cantidad de FSH disponible para las gónadas y de la sensibilidad de los folículos a la misma. La mayor expresión de receptor de la FSH corresponde a las células de la granulosa, aunque existen en útero y trompas uterinas aún con función incierta. La función ovárica es regulada tanto de señales endocrinas clásicas como de regulación autocrina, paracrina e intracrina, información neuronal y contribuciones del sistema inmunitario.

La anovulación es causada por diversas condiciones clínicas tales como enfermedades tiroideas, hiperprolactinemia, enfermedades suprarrenales, tumores hipofisarios u ováricos, trastornos nutricionales, obesidad, síndrome de ovarios poliquísticos.^{4,5}

Las disfunciones ovulatorias se identifican en aproximadamente el 15% de las parejas fértiles y hasta en 40% de las mujeres infértiles. En la actualidad existen una gran cantidad de métodos para evaluar la función ovulatoria incluyendo la clínica del patrón menstrual, progesterona sérica, LH urinaria, biopsia endometrial y hallazgos ecográficos.⁷

ESTIMULACION OVARICA EN REPRODUCCION ASISTIDA

La inducción de la ovulación es uno de los adelantos más importantes en el tratamiento de la subfertilidad en la segunda mitad del siglo XX. La estimulación ovárica (EO) ha llegado a ser un componente clave en las técnicas de reproducción asistida. Durante 25 años, la EO ha sido aplicada con el objetivo de incrementar el número de ovocitos para compensar la ineficiencia de la fertilización in vitro y así poder seleccionar uno o más embriones de alta calidad para la transferencia. Las dosis de gonadotropinas, usualmente varían entre 150 – 450 UI/día, los estudios actuales no han podido demostrar mejores resultados con dosis mayores.^{3,4,7,9}

Las gonadotropinas exógenas son esenciales para la inducción estándar de la ovulación, así como para la fecundación in vitro. La primera preparación disponible fue la gonadotropina menopáusica humana (hMG), que contiene 75 UI de hormona folículo estimulante (FSH) y 75 UI de hormona luteinizante (LH), pero la mayoría (> 90%) del contenido proteico de estas preparaciones consta de proteínas urinarias no relacionadas con la gonadotropina.

Por lo tanto, durante un ciclo típico de estimulación ovárica con hMG, se administran varios miligramos de proteínas no pertinentes, lo que puede provocar efectos secundarios no deseados, como alergias u otras reacciones de hipersensibilidad.^{4,5,6}

La próxima generación de gonadotropinas fue FSH urinaria purificada o urofolitropinas que contenían muy poca cantidad de LH y proteínas no pertinentes. A esto le siguió la FSH urinaria altamente purificada que contenía sólo vestigios de LH y, finalmente, la preparación pura de FSH humana recombinante.

Para la hiperestimulación ovárica controlada en la fecundación in vitro y la transferencia embrionaria (FIV-TE) se usaron con éxito preparaciones de HMG, FSH urinaria (FSHu) y FSH recombinante (FSHr). El concepto de que la LH era innecesaria y el deseo de obtener un producto más purificado llevaron a la conversión de hMG en FSHu. Luego, la FSH urinaria altamente purificada y la FSHr reemplazaron a los productos anteriores de FSH.^{7,8}

En años recientes se ha vuelto una práctica común combinar la supresión hipofisiaria inducida por la hormona agonista liberadora de gonadotropina (GnRHa) con FSH, para la hiperestimulación ovárica controlada en la reproducción asistida.

⁹

Se demostró que el protocolo largo de administración fue superior al corto y a los protocolos ultra cortos para el uso de GnRHa en la fecundación in vitro (FIV) y los ciclos de transferencia intratubárica de gametos (GIFT), en lo que se refiere a tasas clínicas de embarazo. La combinación de la subregulación de GnRHa con

FSH provoca concentraciones de LH circulantes mucho menores que en el ciclo menstrual normal.⁸

Sin embargo, ensayos recientes han demostrado que la FSH pura es efectiva para la inducción de la ovulación y en la hiperestimulación ovárica controlada en estos ciclos de supresión, lo que sugiere que en la mayoría de las mujeres los niveles de LH endógeno presentes son suficientes para la foliculogénesis.

Los metanálisis sugieren que la FSHr es superior a otras gonadotropinas en los ciclos de reproducción asistida y que no se necesita que la LH esté presente en las gonadotropinas urinarias en los ciclos de supresión.^{9,10}

La introducción de antagonistas de GnRH en la práctica clínica representa la contraparte a los agonistas de GnRH y su aplicación y utilidad en reproducción asistida está demostrada de forma contundente porque previenen el pico prematuro de LH mediante el bloqueo de receptores de GnRH, a diferencia de los agonistas, los antagonistas no inducen la liberación de gonadotropinas endógenas, pero causan una supresión rápida, reversible e inmediata de la secreción de gonadotropinas.^{11,12,13}

El uso de antagonistas exclusivamente durante la mitad de la fase tardía de estimulación (el periodo de riesgo de pico prematuro de LH), permite el inicio de un ciclo de FIV, en un ciclo normal, sin alterar el reclutamiento de la cohorte de folículos durante la fase folicular temprana. Este enfoque habilita el aumento endógeno de FSH para ser utilizado, lejos de inhibirlo para utilizar dosis menores de medicamentos.^{10,11}

Un meta-análisis que incluyó 27 estudios de FIV, demostró que el uso concomitante de antagonistas comparado con el protocolo largo de agonistas; reduce el número de días necesarios de análogo de GnRH, reduce el número de días de administración de gonadotropinas, la dosis total de gonadotropinas y la incidencia de SHO severo. Teniendo un impacto fundamental en el análisis de costo-beneficio.¹⁰

Sin embargo la tasa de embarazo clínico fue significativamente menor en el grupo antagonista. (OR 0,84; IC del 95%: 0,72 a 0,97). Al igual que la tasa de embarazo en el grupo antagonista, la tasa de embarazo en curso/nacidos vivos mostró ser significativamente inferior (P = 0,03; OR 0,82; IC del 95%: 0,69 a 0,98).¹⁰

El protocolo de antagonista de GnRH es un protocolo corto y sencillo con buen resultado clínico, con una reducción significativa de la incidencia del síndrome de hiperestimulación ovárica grave y de la cantidad de gonadotropinas, pero la tasa de embarazo inferior comparada con el protocolo largo de agonista de GnRH hace necesario el asesoramiento a las parejas subfértiles antes de recomendar el cambio del agonista de GnRH al antagonista.^{11,12}

TECNICAS DE REPRODUCCION ASISTIDA

Las técnicas de reproducción asistida (TRA), abarcan todas las técnicas que implican la manipulación de los ovocitos fuera del cuerpo. La primera forma de TRA y todavía la más frecuente es la fertilización in vitro con transferencia de embriones (FIV-TE). Las otras técnicas son la inyección intracitoplasmática de esperma (ICSI), transferencia intratubaria de gametos (GIFT), transferencia intratubaria de cigotos (ZIFT), siglas por sus nombres en inglés. Las dos últimas prácticamente abandonadas en la actualidad por su carácter invasivo, además que ya no ofrecen ventajas sobre la FIV-TE e ICSI, las cuáles son ampliamente aceptadas como tratamientos eficaces para la mayoría de las causas de la infertilidad.^{5,7,9}

Las TRA consisten en una secuencia de pasos coordinados que inician con la selección de la paciente en la mejor condición clínica posible; se continúa con la hiperestimulación ovárica controlada, para la cual existen diversos esquemas de estimulación que implican uso de gonadotropinas exógenas y adyuvantes principalmente análogos de GnRH en diferentes modalidades; seguimiento folicular estricto con evaluaciones hormonales; captura ovocitaria; fertilización en

laboratorio, transferencia embrionaria transcervical, soporte de fase lútea, y los resultados.⁸

El objetivo primordial de las TRA es concluir un embarazo con nacido vivo sano, por lo tanto estadísticamente el éxito reproductivo con estas técnicas se evalúa mediante las tasas de nacidos vivos.

Desde el primer niño concebido por FIV y nacido en 1978 las TRA se han modificado y perfeccionando notablemente, al día de hoy existen técnicas complejas para tratar el factor masculino, se han implementado los tratamientos mediante ovodonación, madre subrogada y por supuesto la donación de espermatozoides lo que ha facilitado el tratamiento a parejas que antes no tenían alternativas.¹²

Actualmente con los programas de reproducción asistida se alcanzan tasas de embarazo desde un 25 a 40% de éxito de embarazo por ciclo por paciente y con la donación de gametos incluso un 60% o más.

FACTORES PRONOSTICOS

La probabilidad de éxito en las TRA depende de varios factores, muchos de cuáles se desconocen hasta que el ciclo de tratamiento está en curso, implicando hallazgos de considerable repercusión como la endometriosis moderada y severa, hidrosalpinx, resultado en muchas ocasiones de una evaluación incompleta en el contexto de pacientes en óptimas condiciones clínicas. La respuesta a la estimulación e incluso el número de ovocitos capturados y fertilizados así como el número y calidad de los embriones a transferir.^{4,6,8}

Antes de iniciar el ciclo de FIVTE – ICSI los indicadores pronósticos principales son la edad, la reserva ovárica y la capacidad reproductiva previa que implica el tiempo de evolución y tipo de infertilidad. Está demostrado que mujeres jóvenes o con antecedentes de hijos vivos tienen mejor pronóstico, por otra parte las tasas de éxito son más bajas en pacientes con ciclos previos fallidos.^{7,9}

Edad materna

Datos de estudios longitudinales en poblaciones que no utilizan métodos anticonceptivos indican que la fertilidad tiene un máximo entre los 20 y 24 años (5%) y disminuye uniformemente hasta un 95% o más después de los 40 años.^{8,9}

Así mismo las tasas de éxito conseguidas con TRA disminuyen con la edad, debido a un menor número de ovocitos y embriones disponibles, aunado a tasas mayores de fragmentación y bajas en cuanto a implantación y progresión del embarazo clínico con incremento notable de abortos por aneuploidias. Las tasas de éxito con TRA en mujeres mayores de 40 años se reducen a menos del 10%.^{11,13}

Reserva ovárica

El concepto de reserva ovárica definido de manera aproximada como el tamaño y la calidad de la reserva de los folículos ováricos restantes.

A la fecha se han descrito varios métodos todos dirigidos a predecir el éxito reproductivo en las pacientes con infertilidad. Existen pruebas estáticas como la determinación de FSH, estradiol e Inhibina B, así como pruebas dinámicas que incluyen la prueba de citrato de clomifeno y el test de reserva ovárica con FSH exógena (EFORT) sigla por su nombre en inglés, y por último las técnicas de imagen como la flujometría doppler y ecografía tridimensional. Cada con sus respectivas limitaciones.^{12,17}

BAJA RESPUESTA Y POBRE RESPONDEDORA

La definición de respuesta deficiente a la HOC en el tratamiento de FIV es muy variable en base a uno o una combinación de algunos de los siguiente factores: los números variables de folículos maduros observados en la ecografía (con una variación de 2 a 5), los niveles máximos de estradiol durante la HOC (rango de

100 a 660 pg/mL), el número de ovocitos maduros recuperados (de 3 a 6), la dosis acumulada mínima o los días de estimulación con gonadotrofinas necesarios en un ciclo previo; en combinación con factores asociados con una respuesta deficiente, como la edad (más de 40 años), los niveles de FSH de la fase folicular temprana (rango de 6,5 a 15 mIU/mL) y el fracaso en la prueba de estimulación con GnRHa.^{14,17,19}

Todas las unidades de fertilidad que proporcionan tratamiento de FIV realizan ecografías foliculares a las mujeres que se someten a una HOC. En consecuencia, la definición que utiliza el número de folículos parecería ser sumamente aceptable. La incidencia de la respuesta deficiente a las TRA se estima entre el 9 al 24%.^{8,15,21}

El conteo de folículos antrales (AFC) sigla por su nombre en inglés ofrece un valor pronóstico en la respuesta ovárica a la hiperestimulación, el AFC menor o igual a 6 predice una pobre respuesta con una sensibilidad del 41% y una especificidad del 95% y un VPP 75%.⁸

Aunque la determinación basal y la edad son los predictores más comúnmente usados, y ambos anticipan un riesgo de pobre respuesta en ciclos de FIVTE, diversos estudios han encontrado que el AFC es un mejor predictor de baja respuesta en ciclos de FIVTE porque ofrece una mejor correlación entre el número de folículos antrales y el número de ovocitos capturados. También provee un mejor reflejo asociado a la edad en mujeres fértiles.^{23,24}

Finalmente el AFC es un procedimiento simple mediante ultrasonido basal justo antes de iniciar la hiperestimulación ovárica con gonadotropinas y tiene buena reproducibilidad intra e inter-observador.^{24,25}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La cancelación de ciclos por baja respuesta representa un problema desde el punto de vista clínico, psicológico, social y económico, constituyendo hasta un 20% de los ciclos de FIVTE-ICSI.

Se han realizado múltiples investigaciones para identificar factores causales como predictores de baja respuesta, cancelación y a su vez de éxito en FIVTE-ICSI, sin embargo a la fecha la edad y las pruebas de reserva ovárica, son las que más se aproximan.

Los resultados de un FIVTE-ICSI previos aportan información valiosa, incluso para establecer el diagnóstico de pobre respondera, lo que permite anticipar el desenlace y ofrecer un esquema estimulación ovárica alternativo al previo, el problema lo constituye en gran medida las pacientes que ingresan a su primer ciclo.

El AFC constituye una medición que ha demostrado utilidad pronostica de acuerdo a diversas publicaciones en la literatura mundial; en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinoza de los Reyes, no existe ningún estudio realizado que evalúe este parámetro y la prevalencia observa de ciclos cancelados por baja respuesta en los últimos cinco años es del 30% por lo tanto nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es valor pronóstico del AFC en pacientes con infertilidad en los ciclos de FIVTE-ICSI del INPer para cancelación por baja respuesta?

JUSTIFICACION

Las mujeres con respuesta deficiente a la inducción de la ovulación en el contexto de las TRA representan al mismo tiempo un desafío y una frustración. A dichas mujeres a menudo les suspende el ciclo de tratamiento debido a un presunto resultado deficiente en términos de embarazo clínico.

Este hecho puede provocar trastornos emocionales para la pareja, y también aumentar la carga económica para el profesional de la salud o la pareja. El coste del tratamiento puede variar según las diferentes intervenciones utilizadas para la inhibición pituitaria y los medicamentos utilizados para la HOC en los ciclos posteriores para las mujeres que han tenido una respuesta deficiente en un ciclo de tratamiento anterior.

A menudo, en las mujeres con respuesta deficiente recurrente, el uso de óvulos donados es la única opción. Esta situación tiene consecuencias de gran alcance para la pareja, que se tiene que someter a una orientación extensa y luego aguardar un donante apropiado.

El AFC ha demostrado utilidad como predictor de embarazos clínicos y nacidos vivos en ciclos de FIVTE-ICSI, así mismo es un buen predictor de pobre respuesta ovárica.

En el INPer el promedio de pacientes que ingresan a un programa de FIVTE-ICSI es de 200 por año, considerando la prevalencia en los últimos 5 años de ciclos cancelados por baja respuesta hasta un 20%, es imprescindible contar con un parámetro de utilidad pronostica además de la edad y FSH basales como predictor de baja respuesta. La utilidad podría aplicarse a cancelar el ciclo antes de iniciar el proceso de hiperestimulación ovárica controlada, modificar el esquema propuesto de gonadotropinas o incluso ofrecer terapia adyuvante con otros fármacos como la hormona de crecimiento que ha demostrado su utilidad en pobres respondedoras, a sabiendas del costo beneficio, pero ante todo con orientación, explicación y autorización de las pacientes involucradas.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Determinar el valor pronóstico del AFC como predictor de baja respuesta en ciclos cancelados de FIVTE-ICSI en pacientes con infertilidad del INPer.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- 1.- Establecer la prevalencia de ciclos cancelados por baja respuesta en pacientes con infertilidad que ingresan a los programas de FIVTE-ICSI del INPer.
- 2.- Determinar los valores basales de FSH y su asociación con cancelación de ciclos por baja respuesta.
- 3.- Determinar los valores basales de estradiol y su asociación con cancelación de ciclos por baja respuesta
- 4.- Comparar los resultados en el presente estudio con los existentes en la literatura mundial.

HIPOTESIS

HIPÓTESIS DE TRABAJO:

El AFC es un buen predictor de cancelación de ciclos por baja respuesta en pacientes con infertilidad que se realizan FIVTE-ICSI en el INPer.

HIPÓTESIS NULA:

El AFC no ofrece valor pronóstico como predictor de baja respuesta y cancelación de ciclos de FIVTE-ICSI en las pacientes con infertilidad del INPer.

CAPÍTULO 2

MATERIAL Y METODOS

TIPO DE ESTUDIO

Estudio transversal, retrospectivo y observacional analítico

TIPO DE DISEÑO

Estudio de casos y controles

UNIDADES DE INVESTIGACION

Universo: pacientes con infertilidad del Departamento de reproducción asistida del INPer

Unidades de observación: pacientes que cumplan con los criterios inclusión

SELECCIÓN Y RECLUTAMIENTO DE LA MUESTRA

Método de muestreo: no probabilístico de casos consecutivos

Tamaño de la muestra: No se requirió

LUGAR Y DURACION

Se realizó en el Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes” del 1° de enero del 2008 al 31 diciembre del 2009

CRITERIOS DE ENTRADA

Criterios de inclusión:

- 1.- Pacientes con infertilidad del INPer que ingresen a los programas de FIVTE-ICSI
- 2.- Pacientes con infertilidad igual o menores de 40 años
- 3.- Pacientes con infertilidad y FSH basal menor a 15mUI/mL

Criterios de no inclusión:

- 1.- Pacientes que ingresen a FIVTE-ICSI con protocolos de mínima estimulación
- 2.- Pacientes con expediente de FIVTE-ICSI incompletos
- 3.- Pacientes que no cuenten con AFC en el ultrasonido basal
- 4.- Pacientes que cuenten con determinaciones basales de Estradiol y FSH
- 5.- Pacientes con cancelación de ciclos por otras causas

CRITERIOS DE SALIDA

Criterios de exclusión:

- 1.- Pacientes con cancelación en día de 8 del ciclo que no cuenten con determinaciones de estradiol
- 2.- Pacientes con cancelación en día ocho por baja respuesta con 3 ó más folículos iguales ó mayores a 10mm

Criterios de eliminación:

Ninguno

DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLES OPERATIVAS

Infertilidad: es la condición clínica definida como la falla para lograr un embarazo después de 1 año de vida sexual regular sin protección anticonceptiva. Su evaluación y tratamiento se puede justificar en base a la historia clínica después de 6 meses en pacientes mayores de 35 años.

Baja respuesta: es la condición clínica determinada durante el proceso de hiperestimulación ovárica de FIVTE-ICSI en la cual al día 8 del ciclo no existen al menos 3 folículos iguales o mayores a 10mm de diámetro.

Prevalencia: proporción de personas afectadas con una enfermedad particular en un determinado tiempo. También se puede definir como la probabilidad de encontrar la enfermedad en una población en cualquier periodo de tiempo.

Media: la media también llamada promedio o media aritmética de un conjunto finito de números es igual a la suma de todos sus valores dividida entre el número de sumandos. Expresada de forma más intuitiva, podemos decir que la media (aritmética) es la cantidad total de la variable distribuida a partes iguales entre cada observación.

Desviación estándar: se define como la raíz cuadrada de la varianza. Es una medida de centralización o dispersión para variables de razón o de intervalo de gran utilidad en estadística descriptiva.

OR: también llamada razón de momios ó razón de probabilidades definida como el cociente entre la probabilidad de que un evento suceda y la probabilidad de que no suceda. Es una medida de tamaño de efecto.

CONTEO DE FOLICULOS ANTRALES (AFC)

Definición conceptual: es el número de folículos antrales de ambos o uno de los ovarios en caso de ausencia quirúrgica observados mediante ecografía endocavitaria en el día 1 a 3 del ciclo menstrual.

Definición operacional: se realizará un ultrasonido basal con transductor endocavitario entre el día 1 a 3 del ciclo menstrual evaluando ambos ovarios y realizando conteo y medición de los folículos antrales con diámetros de 2-10mm.

Tipo de variable: cuantitativa discreta

Escala de medición: números ordinales

Medición: media, desviación estándar y T-student

HORMONA FOLICULO ESTIMULANTE (FSH)

Definición conceptual: la FSH es una gonadotropina secretada en la adenohipófisis por estimulación de los gonadotropos mediante la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), que actúa a nivel de los ovarios estimulando el desarrollo y crecimiento folicular.

Definición operacional: se realizará una determinación basal en el día 1-3 del ciclo menstrual y otra medición en el día 8 del ciclo de acuerdo al seguimiento folicular e hiperestimulación ovárica controlada.

Tipo de variable: cuantitativa continua

Escala de medición: mUI/mL de acuerdo al Sistema Internacional de Unidades

Medición: Media, desviación estándar, T-student

ESTRADIOL

Definición conceptual: el 17 b-estradiol es un esteroide de 18 carbonos que contiene un anillo fenólico A en el carbono 3 y un grupo b-hidroxilo en la posición 17 del anillo D sintetizado predominantemente en los ovarios, con múltiples funciones en la función sexual y reproductora de la mujer.

Definición operacional: se realizará una determinación basal en el día 1-3 del ciclo menstrual y otra medición en el día 8 del ciclo de acuerdo al seguimiento folicular e hiperestimulación ovárica controlada.

Tipo de variable: cuantitativa continua

Escala de medición: pg/mL de acuerdo al Sistema Internacional de Unidades

Medición: Media, desviación estándar, T-student

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Se revisaron los 402 expedientes de los ciclos de FIVTE-ICSI del servicio de Reproducción Asistida del INPer, en el periodo comprendido del 1° de enero del 2008 al 31 de diciembre del 2009, para recolectar el AFC, las determinaciones basales y en día 8 del ciclo de FSH y estradiol, además se recolectaron las variables clínico-demográficas como edad, tiempo de evolución y tipo de infertilidad, antecedente de ciclos de FIVTE-ICSI, OTB y endometriosis se estimaron la prevalencia de ciclos cancelados por baja respuesta y se analizaron mediante medias, desviación estándar y T-student para comparación de medias y factores de riesgo mediante OR.

RECOLECCION DE DATOS

Se colectó la información en una base de datos de Excel XP

ANALISIS ESTADISTICO

Las variables demográficas continuas se describen como medidas de tendencia central y de dispersión (media y desviación estándar), las variables nominales se reportan como frecuencias y porcentajes.

Para comparación de medias se utilizó T-student y para evaluar factores de riesgo se elaboraron tablas de contingencia de 2x2.

CAPITULO 3

RESULTADOS

Durante el periodo de enero de 2008 a diciembre del 2009 se realizaron 402 ciclos de FIVTE-ICSI en el departamento de Reproducción Asistida, de los cuales se cancelaron por baja respuesta 122 ciclos y a su vez 113 ciclos cancelados cumplieron con los criterios de inclusión para los fines del presente estudio. Los principales motivos para exclusión fueron edad mayor a 40 años y expediente incompleto. El grupo de casos quedó conformado por 113 ciclos cancelados por baja respuesta.

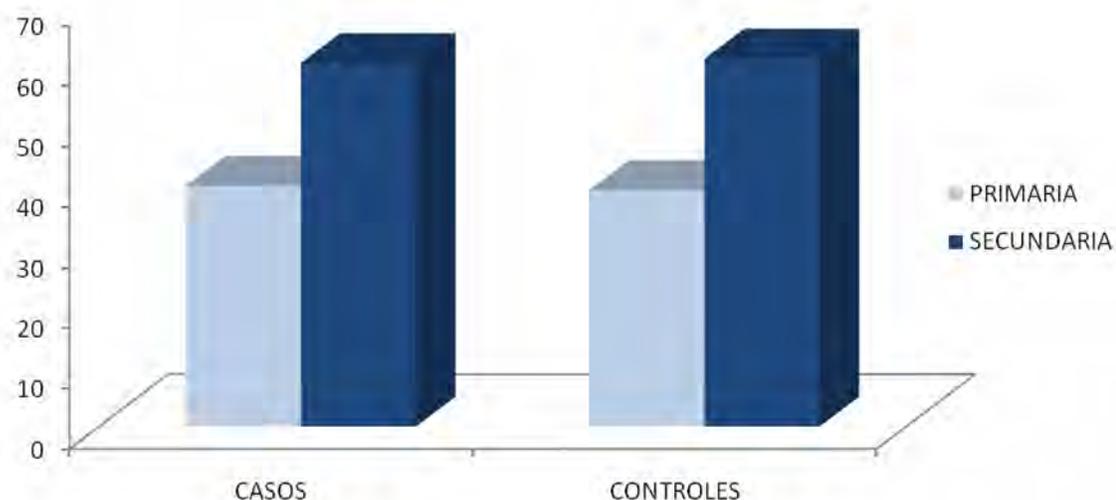
El grupo control que reunió criterios de homogeneidad para mayor validez del estudio al realizar las comparaciones se conformó de 161 controles, que fueron ciclos concluidos hasta la transferencia embrionaria independientemente de los resultados obstétricos.

Las características clínico-demográficas del estudio expresadas en medias y desviaciones estándar fueron:

Tabla 1. Características clínico-demográficas				
	Casos		Controles	
	Media	DE	Media	DE
Edad	34.88	3.27	33.06	3.59
Peso	62.74	9.37	62.43	8.51
Talla	157.00	7.01	149.60	31.29
IMC	25.37	3.35	25.61	3.10
Duración de la infertilidad	6.55	3.25	6.39	3.49
Ciclos previos de IIU	3.45	1.84	2.90	1.27

El tipo de infertilidad se muestra en la siguiente gráfica, para el grupo de casos, 45 con infertilidad primaria (39.82%) y 68 con infertilidad secundaria (60.18%); y 63 con infertilidad primaria (39.17%) y 98 con infertilidad secundaria (61.83%) para los controles.

Gráfica 1. Tipo de infertilidad



La frecuencia de FIVTE-ICSI previos así como cancelados por baja respuesta se muestra en la siguiente tabla:

	Casos		Controles	
	Número	Frecuencia	Número	Frecuencia
Ciclos previos	46	40.70%	66	40.99%
Ciclos cancelados	24	*21.23%	6	3.70%

*p <0.05:

Se realizó una tabla de contingencia para estimación de riesgo en función de los ciclos cancelados por baja respuesta que estadísticamente fue significativo.

Tabla 3. Tabla de contingencia para ciclos cancelados por baja respuesta				
Baja respuesta	Canceladas			
		SI	NO	TOTAL
	SI	24	3	27
	NO	89	158	247
	TOTAL	113	161	274

Se estimó un OR de 11.39 cuya interpretación se explica de la siguiente manera: Ingresar a un ciclo de FIVTE-ICSI con el antecedente de al menos 1 ciclo cancelado por baja respuesta está asociado a 11.39 veces más de presentar el evento nuevamente. Estadísticamente significativo. Con un IC 95% (18.24–36.56). Se analizaron también la presencia y frecuencia de los siguientes antecedentes clínicos asociados a la infertilidad mostrándose los hallazgos en la siguiente tabla:

Tabla 4. Tabla de factores clínicos				
	Casos		Controles	
	#	Frecuencia	#	Frecuencia
OTB	38	33.65%	74	*45.96%
Hidrosalpinx	9	7.96%	13	8.07%
Miomatosis uterina	30	26.54%	36	22.36%
Endometriosis	56	*49.55%	48	29.81%
Pólipo endometrial	2	1.76%	2	1.24%
ICC	1	0.84%	2	1.24%
Factor masculino anormal	35	30.97%	46	28.57%

*p < 0.05

ICC: incompetencia ístmico cervical

De los datos presentados, se encontró un nivel de significancia en cuanto a endometriosis con una frecuencia del 49.55% de los casos versus 29.81% de los controles de los controles y en relación a OTB con una frecuencia del 33.65% en los casos versus 45.96 %, también con una diferencia significativa.

Se analizaron los valores hormonales basales en ambos grupos con los siguientes resultados:

Tabla 5. Tabla de parámetros hormonales basales				
	Casos		Controles	
	Media	DE	Media	DE
FSH	6.47	4.58	6.50	3.24
LH	2.02	2.08	3.21	2.39
Estradiol	21.52	8.09	39.68	43.86
TSH	2.17	0.97	1.93	0.90
Prolactina	12.76	4.93	13.40	5.60

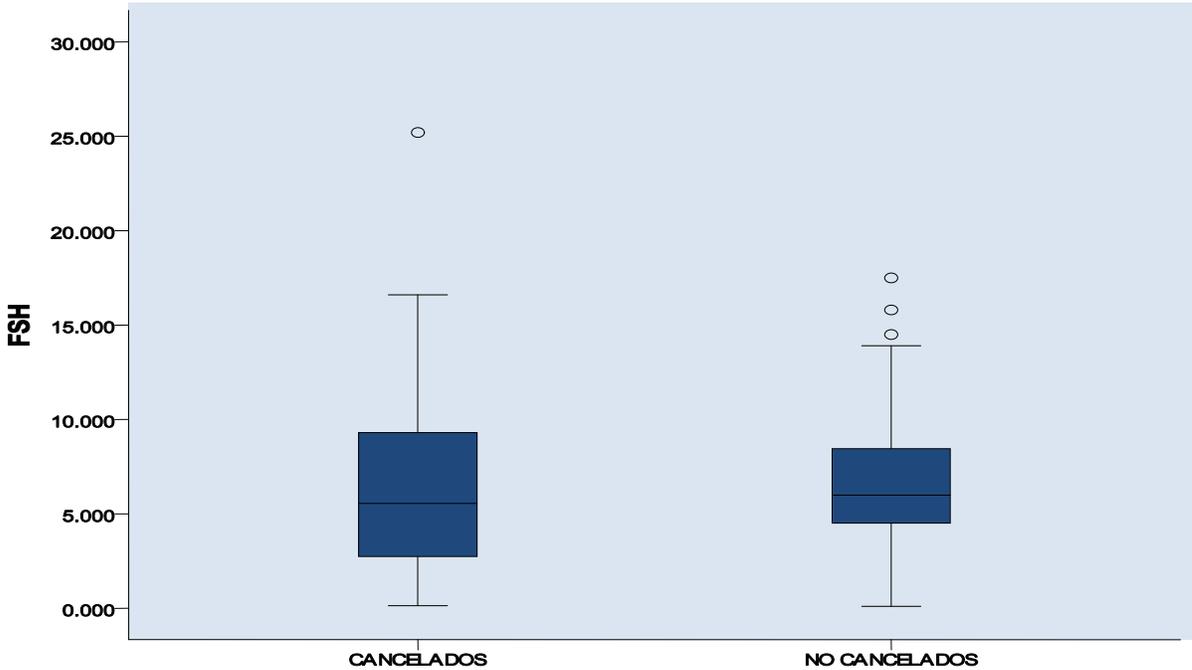
ADD: FSH, LH y TSH mUI/L
Estradiol pg/ml
Prolactina ng/dl

En los datos analizados no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre un grupo y otro, la FSH basal a pesar lo esperado y asociarla a una menor reserva funcional ovárica en el grupo de pacientes canceladas.

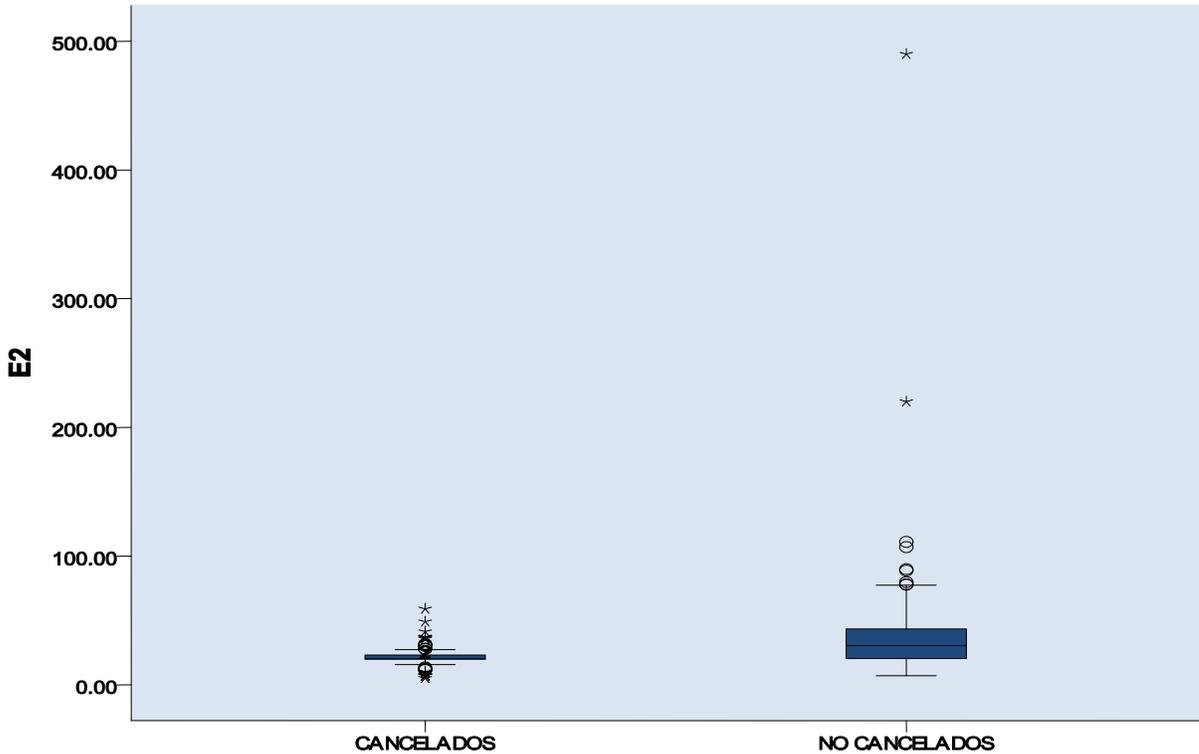
En relación al estradiol aunque no hay diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos, se observó una tendencia a una mayor concentración en el grupo control.

En siguientes gráficas se muestra el comportamiento con distribución normal de los valores FSH basal y por otro lado la tendencia del estradiol basal en el grupo control.

Gráfica 2. Valores basales de FSH



Gráfica 3. Valores basales de estradiol



Se realizó una comparación de medias de ambos grupos en relación al conteo de folículos antrales (AFC) y el grosor endometrial, medición realizada en el ultrasonido basal del ciclo de FIVTE-ICSI con los siguientes resultados.

Tabla 6. Comparación de medias y DE		Prueba de T-student			
	Casos		Controles		
	Media	DE	Media	DE	P
AFC	3.35	3.22	10.43	5.57	* p 0.0001
GE	5.70	2.09	5.32	1.78	* p0.0811

AFC: conteo de folículos antrales

GE: grosor endometrial

***p<0.05 signitativa**

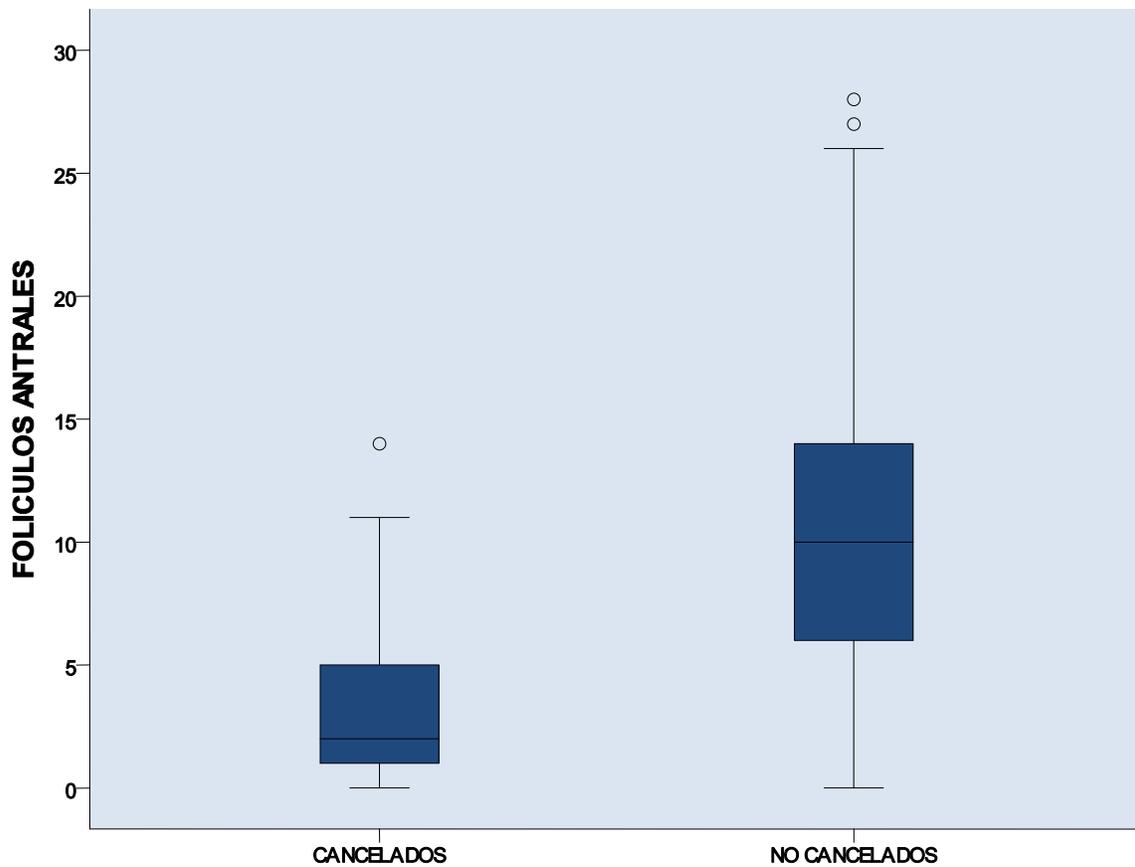
En base a estos resultados se elaboró una tabla de contingencia para realizar la comparación de grupos, considerando un rango de 0 a 6 de AFC como predictor de baja respuesta y por lo tanto de cancelación de ciclo y un rango de 7 o más AFC para un desenlace a favor.

Tabla 7. Tabla de contingencia. Rangos de AFC				
		Casos	Controles	Total
Rango de AFC	≤ 6	94	41	135
	≥7	19	120	139
Total		113	161	274
OR: 14.48 IC 95% (13.08-32.55)				

La interpretación corresponde a que toda paciente que ingresa a un ciclo de FIVTE-ICSI cuyo AFC sea ≤ 6 tiene un riesgo 14.48 veces mayor para cancelación por baja respuesta.

La diferencia de AFC en ambos grupos se ejemplifica perfectamente en la siguiente gráfica.

Gráfica 4. Representación del AFC en ambos grupos



CAPITULO 4

DISCUSION

Las técnicas de reproducción asistida FIVTE e ICSI contituyen un tratamiento que ofrece tasas de embarazo que varían de 25 a 40% en promedio. Brindando la posibilidad de embarazo en pacientes que por múltiples factores no pueden lograr la concepción de manera espontanea o incluso con las técnicas de baja complejidad en reproducción humana.^{2,10}

La evaluación de la reserva ovárica ha sido el foco de una gran cantidad de investigaciones en los últimos años. Esta evaluación es de gran valor para determinar el esquema de estimulación a emplear y así mismo estimar el pronóstico. A pesar de que la edad, la FSH, la AMH, Inhibina B nos aproximan a un resultado, por sí solas son predictores débiles de éxito en las TRA.^{2,3,4,6}

El conteo de folículos antrales, así también el volumen ovárico son dos medidas ecográficas implementadas desde hace más de 10 años con resultados satisfactorios. Medicina basada en evidencias ha demostrado su aplicabilidad y reproducibilidad como buenos predictores de respuesta ovárica.^{3,4,5,8,9,10,18,19}

En el presente estudio se encontró una tasa de cancelación por baja respuesta del 28% superior a la reportada en las publicaciones mundiales.^{3,5,9,13}

Las determinaciones hormonales basales de FSH, LH, Estradiol, TSH no difieren de lo reportado en la literatura, a pesar de que el estradiol en el día del ciclo cancelado muestra una tendencia a concentraciones menores en el grupo de cancelados versus los controles, no alcanzó significancia estadística, sin embargo en medicina basada en evidencias actualmente se descartado su utilidad como predictor de baja respuesta en los ciclos de FIVTE.^{7,8,11,19}

El conteo de folículos antrales de 113 pacientes canceladas por baja respuesta versus los controles demostró una diferencia significativa al realizar las comparaciones de medias y DE, con significancia estadística ($p < 0.0001$) incluso por encima de lo reportado por otros autores.^{3,5,8}

En cuanto a la estimación de riesgo midiendo asociación entre el conteo de folículos antrales y la cancelación de ciclo se encontró un OR: 14.48 IC 95% (13.08-32.55). Por lo tanto el resultado es contundente como predictor de cancelación por baja respuesta en los ciclos de FIVTE-ICSI en el INPer.

Los resultados observados en cuanto al antecedente de al menos 1 ciclo cancelado por baja respuesta entre ambos grupos, fueron una frecuencia de 21.23% versus 3.70% respectivamente. Realizando una tabla de contingencia se estimó un OR 11.39 para un IC al 95% (18.24-35.56), interpretándose como la probabilidad de cancelación de ciclo por baja respuesta con el antecedente de al menos 1 ciclo previo cancelado de hasta 11.39 veces más tan solo por el antecedente. En relación a lo expuesto no se documentó información de investigaciones al respecto.

El resultado 1 solo ciclo cancelado considerando que puede ser al azar no representa significado estadístico para pobre respuesta ovárica aunado a tantas variables asociadas al mismo factor. Tampoco se documentó información asociando estas variables.^{7,15}

Finalmente existe una asociación entre cancelados por baja respuesta y pobre respondedora, quienes constituyen un reto de gran complejidad en los tratamientos de reproducción asistida, considerando la diversidad de factores que envuelven a cada paciente desde condiciones socioculturales, económicas, psicológicas y clínicas. Las tasas cancelación en este grupo de pacientes es alta y la medicina basada en evidencias en las últimas revisiones reportan intervenciones limitadas principalmente a favor del uso de hormona de crecimiento considerando coste-efectividad.^{1,2,3,7}

CAPITULO 5

CONCLUSIONES

La frecuencia encontrada de ciclos cancelados por baja respuesta en el Instituto Nacional de Perinatología es alta.

La asociación de riesgo para cancelación de ciclo por baja respuesta en base a la evaluación de AFC es alta, y constituye un buen predictor.

El AFC y volumen ováricos son dos determinaciones sencillas y reproducibles que se realizan rutinariamente en el INPer y que no implican mayor costo en el tratamiento de FIVTE-ICSI por lo que pueden implementarse como medidas de predictor de respuesta ovárica.

A pesar de que se demostró significado estadístico, se recomienda hacer una revisión más amplia que incluya un tamaño de muestra de acuerdo a lo recomendado para los estudios de casos y controles.

CAPITULO 6

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Kwan I, Bhattacharya S, McNeil A, van Rumste MME. Supervisión de ciclos estimulados en la reproducción asistida (FIV y ICSI) (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2.
2. 15. 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;81:35–41.
3. Albuquerque LE, Saconato H, Maciel MC. Administración de protocolos de agonistas de hormona liberadora de gonadotropina de depósito versus diaria para la desensibilización hipofisiaria durante los ciclos de reproducción asistida (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2.
4. Fauser BC, Van Heusden AM. Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences. *Endocr Re*1997; 18:71–106.
5. Chang MY, Chiang CH, Hsieh TT, Soong YK, Hsu KH. Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 1998;69:505–10.
6. Ng EH, Tang OS, Ho PC. The significance of the number of antral follicles prior to stimulation in predicting ovarian responses in an IVF programme. *Hum Reprod* 2000;15:1937–42.
7. Shanbhag S, Aucott L, Bhattacharya S, Hamilton MA, McTavish AR. Intervenciones para pacientes con respuesta deficiente a la hiperestimulación ovárica controlada (HOC) en la fertilización in vitro (FIV) (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2.

8. Ng EH, Yeung WS, Fong DY, Ho PC. Effects of age on hormonal and ultrasound markers of ovarian reserve in Chinese women with proven fertility. *Hum Reprod* 2003;18:2169–74.
9. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update* 2006;12:685–718.
10. Frank J. M. Broekmans, M.D., Ph.D.,^a Dominique de Ziegler, M.D.,^b Colin M. Howles, Ph.D.,^c Alain Gougeon, Ph.D.,^d Geoffrey Trew, M.R.C.O.G.,^e and Francois Olivennes, M.D. The antral follicle count: practical recommendations for better standardization. *Fertil Steril* 2009,ASMR.
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; 87:764–75.
12. M. McIlveen, J.D. Skull and W.L. Ledger. Evaluation of the utility of multiple endocrine and ultrasound measures of ovarian reserve in the prediction of cycle cancellation in a high-risk IVF population. *Human Reproduction* Vol.22, No.3 pp 778–785, 2007.
13. Kupesic S, Kurjak A, Bjelos D, Vujisic S. Three-dimensional ultrasonographic ovarian measurements and in vitro fertilization outcome are related to age. *Fertil Steril* 2003;79:190–7.
14. H. Lashen¹, W. Ledger, A. Lopez-Bernal and D. Barlow. Poor responders to ovulation induction: is proceeding to in-vitro fertilization worth while?. *Human Reproduction* vol.14 no.4 pp.964–969, 1999
15. Tarlatzis BC, Zepiridis L, Grimbizis G and Bontis J (2003) Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: a systematic review. *Hum Reprod Update* 9,61–76.
16. Lai-Ping Cheung, Po-Mui Lam, Ingrid Hung Lok, Tony Tak-Yu Chiu, Sum-Yee Yeung, Ching-Ching Tjer and Christopher John Haines. GnRH

antagonist versus long GnRH agonist protocol in poor responders undergoing IVF: a randomized controlled trial Human Reproduction Vol.20, No.3 pp. 616–621, 2005

17. E.R. Klinkert, F.J.M. Broekmans, C.W.N. Looman, J.D.F. Habbema and E.R. te Velde. Expected poor responders on the basis of an antral follicle count do not benefit from a higher starting dose of gonadotrophins in IVF treatment: a randomized controlled trial. Human Reproduction Vol.20, No.3 pp. 611–615, 2005.
18. Mehmet Erdem M.D. Ahmet Erdem M.D. Ismail Guler, M.D. Role of antral follicle count in controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination cycles in patients with unexplained subfertility. Fertility and Sterility, Vol. 90, No.2, August 2008.
19. NICE: National Collaborating Center for Women's Health. Fertility: Assessment and treatment for people with fertility problems. Clinical guideline. London: RCGO Press 2004.
20. Hendriks DJ, Mol BWJ, Bancsi LFJMM, te Velde ER and Broekmans FJM 2004 The antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison to basal FSH. Fertil Steril, 2004 in press.
21. Kwee J, Elting ME, Schats R, McDonnell J, Lambalk CB. Ovarian volume and antral follicle count for the prediction of low and hyper responders with in vitro fertilization. Reprod Biol Endocrinol 2007;5:9.
22. Frattarelli JL, Levi AJ, Miller BT, Segars JH. A prospective assessment of the predictive value of basal antral follicles in in vitro fertilization cycles. Fertil Steril 2003;80:350–5.
23. 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;83:291–301.

24. Scott RT, Hofmann GE, Oehninger S, Muasher SJ. Intercycle variability of day 3 follicle-stimulating hormone levels and its effect on stimulation quality in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1990;53:297–302.
- 25.13. Frattarelli JL, Bergh PA, Sable DB, Drews MR, Sharara FI, Scott RT. Evaluation of the prognostic significance of day 3 estradiol levels in assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 2000;74:518–24.
- 26.14. Syrop CH, Willhoite A, Van Voorhis BJ. Ovarian volume: a novel outcome predictor for assisted reproduction. *Fertil Steril* 1995;64:1167-71.