



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

---

---

**Instituto Nacional de Perinatología**

“Isidro Espinosa de los Reyes”

**“RESPUESTA OVÁRICA Y TNV EN PACIENTES CON CUENTA  
FOLICULAR ANTRAL Y HORMONA ANTIMULLERIANA  
ALTERADOS EN CICLOS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA”**

**T E S I S**

Que para obtener el Título de  
Especialista en Biología de la Reproducción Humana

**Presenta**

Dra. Mayella Fernández del Campo Audelo

**Profesora Titular del Curso de Especialización  
en Biología de la Reproducción Humana**

Dra. Patricia Aguayo González

**Asesor de Tesis**

Dr. Juan Carlos Barros Delgadillo

**Asesora Metodológica**

Dra. Cinthya Muñoz Manrique



Ciudad de México

2022



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

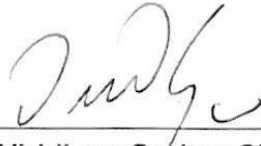
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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.

## AUTORIZACION DE TESIS

**“RESPUESTA OVÁRICA Y TNV EN PACIENTES CON CUENTA FOLICULAR ANTRAL Y HORMONA ANTIMÜLLERIANA ALTERADOS EN CICLOS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA”**



---

**Dra. Viridiana Gorbea Chávez**

Directora de Educación en Ciencias de la Salud  
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”



---

**Dra. Patricia Aguayo González**

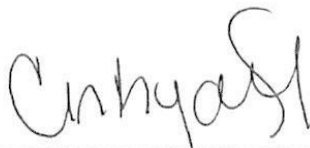
Profesora Titular del Curso de Especialización Biología de la Reproducción Humana  
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”



---

**Dr. Juan Carlos Barros Delgadillo**

Asesor de Tesis  
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”



---

**Dra. Cinthya Muñoz Manrique**

Asesora Metodológica  
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

## ÍNDICE

Resumen	.....	<b>1</b>
Abstract	.....	<b>2</b>
Introducción	.....	<b>3</b>
Material y métodos	.....	<b>5</b>
Resultados	.....	<b>7</b>
Discusión	.....	<b>10</b>
Conclusión	.....	<b>14</b>
Referencias	.....	<b>14</b>



## RESUMEN

**Título.** Respuesta ovárica y TNV en pacientes con cuenta folicular antral y hormona antimülleriana alterados en ciclos de reproducción asistida

**Objetivo.** Evaluar la relación de dos marcadores de reserva ovárica, el conteo folicular antral (CFA) y la hormona antimülleriana (HAM) con la respuesta ovárica a las Gonadotropinas en términos del número de ovocitos recuperados y la Tasa de nacido vivo (TNV)

**Material y métodos.** Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y comparativo, efectuado en la Unidad de Reproducción Asistida de un hospital de tercer nivel. El universo del estudio fueron el total de ciclos FIVTE/ICSI en fresco realizados entre el 1º de enero de 2017 al 30 de marzo de 2021, sumando en total 405 ciclos, se incluyeron únicamente aquellos ciclos en los cuales las pacientes presentaban alteración en el CFA, la HAM o ambos, con un total de 222 ciclos. Se dividieron en 3 grupos: CFA alterada, HAM alterada y CFA & HAM alteradas, se realizó un análisis estadístico exploratorio para evaluar la relación de los marcadores con el número de ovocitos recuperados y la TNV. Se compararon las características sociodemográficas y clínicas entre los tres grupos de estudio mediante las prueba de Kruskal-Wallis y  $\chi^2$ , para variables continuas y categóricas, respectivamente. Se consideró un nivel de significancia  $<0.50$  y se utilizó el programa estadístico STATA 12 para el análisis

**Resultados.** De las 222 pacientes 54 (24.3%) tuvieron un nacido vivo, tanto el CFA como la TNV fueron significativamente menores en las pacientes con ambos marcadores alterados, seguido por las pacientes con CFA alterado. Al ajustarse el modelo se observó que las pacientes con HAM alterada cuentan con el mejor pronóstico (RM 2.3; IC 95% 1.08-4.93,  $p<0.03$ ), sin embargo la dosis de FSH y el número de embriones transferidos son las variables que influyen la mayor probabilidad de tener un RNV.

**Conclusiones.** El estudio demuestra que los niveles séricos de la HAM  $<1.2$  ng/mL de manera aislada se relaciona con una mejor respuesta ovárica y mayor probabilidad de RNV, sin embargo esta mayor probabilidad está influenciada por la cantidad de gonadotropinas utilizada y de embriones transferidos.

**Palabras clave:** HAM, CFA, TNV, ovocitos recuperados

## **ABSTRACT**

**Title.** Ovarian Response And LBR In Patients With Altered Antral Follicular Count And Anti-Müllerian Hormone In Assisted Reproduction Cycles

**Objective.** To assess the relationship of two ovarian reserve markers, antral follicular count (AFC) and anti-müllerian hormone (AMH) with the ovarian response to Gonadotropins in terms of the number of oocytes retrieved and Live Birth Rate (TNV).

**Material and methods.** Retrospective, observational, descriptive, and comparative study, carried out in the Assisted Reproduction Unit of a tertiary hospital. The universe of study included the total of fresh IVF/ICSI cycles performed between January 1, 2017, to March 30, 2021, adding a total of 405 cycles, only those cycles in which the patients had altered AFC, HAM, or both were included with a total of 222 cycles. They were divided into 3 groups: altered CFA, altered HAM and altered CFA & HAM, an exploratory statistical analysis was performed to evaluate the relationship of the markers with the number of retrieved oocytes and live birth rate (LBR). Sociodemographic and clinical characteristics were compared between the three study groups using the Kruskal-Wallis and  $\chi^2$  tests, for continuous and categorical variables, respectively. A level of significance  $<0.50$  was considered and the statistical program STATA 12 was used for the analysis.

**Results:** Out of 222 patients, 54 (24.3%) had a live birth. Both AFC and LBR were significantly lower in patients with both altered markers, followed by patients with altered AFC. By adjusting the model, we realized that patients with altered AMH have the best prognosis (OR 2.3; 95% CI 1.08-4.93,  $p <0.03$ ), however the dose of FSH and number of embryos transferred alter the most the probability of having an RNV.

**Conclusions:** The study demonstrates that isolated AMH serum levels  $<1.2$  ng / mL relate to a better ovarian response and a higher probability of LBR, however this higher probability is influenced by the quantity of gonadotropins used and embryos transferred.

**Keywords.** LBR, AFC, AMH, retrieved oocytes, ovarian reserve

## **INTRODUCCIÓN**

A nivel mundial por situaciones culturales y sociales se ha postergado la búsqueda de la gestación, por lo que la cantidad de pacientes con edad avanzada y/o baja reserva ovárica que buscan un tratamiento de fertilidad ha aumentado, y a diferencia de sus contrapartes más jóvenes y/o con mayor reserva ovárica, los resultados reproductivos no son los deseados.

A las 20 semanas de gestación, en el feto en crecimiento, el número de ovocitos en los ovarios alcanza su número máximo (6-7 millones), posteriormente inicia su declive, presentando una pérdida importante de los mismos por atresia y regresión; de manera que al nacimiento se cuenta con un aproximado de 1-2 millones y a la edad de la pubertad, quedan cerca de 500,000 ovocitos en ambos ovarios<sup>1</sup>. En ciclos naturales, cada mes se activa una cohorte de folículos que contienen ovocitos, y generalmente uno o dos de ellos progresan para ovular o volverse atrésicos, de manera que la pérdida de ovocitos es constante durante la vida fértil de la mujer.

Conforme la mujer envejece y la cantidad de ovocitos disminuye, también lo hace la calidad ovocitaria, caracterizándose por una reducción en la capacidad de fertilización, el desarrollo posterior del embrión y la implantación. Así mismo, se ha demostrado que a mayor edad, menor calidad y mayor aneuploidia embrionaria<sup>2</sup>.

El concepto de “reserva ovárica” se define como el número y calidad de ovocitos remanentes en el ovario y sugiere el potencial reproductivo de la mujer<sup>2</sup>. La única manera de medir la reserva ovárica de manera directa es histológicamente (previamente realizado por Hansen y cols. en ovarios de pacientes ooforectomizadas por patología ovárica)<sup>3</sup>, motivo por el cual se han estudiado factores para medirla de manera indirecta, entre los cuales se encuentran la edad, los niveles

hormonales basales (FSH, estradiol, inhibina B), la hormona antimülleriana, la cuenta folicular antral y el volumen ovárico, entre otros.

La prueba de reserva ovárica ideal debe ser asequible, no invasiva y rápidamente interpretable. Así mismo debe ser reproducible y mostrar variabilidad mínima dentro del ciclo menstrual y entre ciclos. Debe tener validez, es decir, buena sensibilidad y especificidad<sup>4</sup>.

Acorde a la bibliografía actual<sup>5-6</sup>, las pruebas de mayor utilidad para la evaluación de la reserva ovárica (ERO) son la hormona antimülleriana (HAM) y el Conteo Folicular Antral (CFA). Estos dos parámetros permiten categorizar la respuesta al tratamiento e inclusive, de acuerdo a los resultados y a los criterios utilizados, clasificar a las pacientes como normo, hiper o hiporrespondedora<sup>7-8</sup>.

La hormona antimülleriana (HAM) es una glicoproteína miembro de la familia del Factor de Crecimiento Transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Expresada por las células de la granulosa de los folículos primarios, preantrales y antrales pequeños (<8 mm), por lo que se correlaciona directamente con la reserva ovárica<sup>1</sup>. Hoy en día, el ensayo para determinar la HAM posee mínimas variaciones inter e intraobservador y no depende de la etapa del ciclo menstrual de la paciente ya que su variación es mínima debido a que es independiente a gonadotropinas.

Considerada la prueba mas sensible para ERO, tiene una fuerte correlación con los folículos primordiales, tiene una correlación inversa con la edad cronológica y su sensibilidad y especificidad se han reportado entre 44-97% y 41-100% respectivamente de acuerdo al estudio<sup>9</sup>.

El Conteo Folicular Antral (CFA) es la suma del número de los folículos antrales en ambos ovarios, se realiza mediante ultrasonografía transvaginal en la fase folicular temprana del ciclo menstrual, la mayoría de los estudios definen a los folículos antrales como



aquellos que miden 2-10 mm., en diámetro medio en el mayor plano bidimensional a través del ovario<sup>4</sup>. El CFA es fácil de realizar, costo-efectivo, ofrece resultados inmediatos, tiene baja variabilidad interciclo e interobservador en centros especializados, su precisión se compromete con pacientes obesas o cuando la realizan múltiples ecografistas o aquellos con menor experiencia, ya que es operador dependiente.

Es importante diferenciar que Reserva ovárica disminuida (ROD) se refiere a mujeres en edad reproductiva que menstrúan pero que generalmente tienen una respuesta a la estimulación ovárica o una fecundidad reducida en comparación con mujeres de su edad<sup>10</sup>. Mientras que Pobre respuesta ovárica (PRO), es la reducción en la respuesta folicular a la estimulación máxima durante el procedimiento de FIV, resultando en un número reducido de ovocitos recuperados (<4 ovocitos). Algunos autores han definido la ROD como un sinónimo de PRO, sin embargo no todas las paciente con una ROD tienen una PRO a la estimulación con gonadotropinas y a veces la mayoría no la tiene, dependiendo del o de los marcador(es) de reserva ovárica utilizado(s) para el diagnóstico de ROD por lo cual tiende a ser sobrediagnosticada<sup>11-12</sup>.

Para estandarizar la definición de pobre respuesta ovárica (PRO), Ferraretti et al.<sup>7</sup> propusieron nuevos criterios, conocidos como los "criterios de Boloña", basado en tres variables:

- 1) Edad materna avanzada ( $\geq 40$  años) o cualquier otro factor de riesgo de PRO
- 2) PRO previa (ciclos cancelados o  $\leq 3$  ovocitos con protocolo convencional de estimulación  $>149$  UI/día)
- 3) Prueba de Baja reserva ovárica (CFA  $<5-7$  folículos o HAM  $<0.5 - 1.1$  ng/ml).

Para realizar el diagnóstico de pobre respuesta ovárica con los criterios de Boloña son necesarios dos de tres de éstos, así mismo, dos ciclos con pobre

respuesta ovárica después de la estimulación máxima son suficientes para clasificar a una paciente como una pobre respondedora, aun en ausencia de los otros criterios.

El grupo POSEIDÓN (**P**atient-**O**riented **S**trategies **E**ncompassing **I**ndividualize**D** **O**ocyte **N**umber), enfocado específicamente en el diagnóstico y tratamiento de pacientes de bajo pronóstico formuló en 2016 un nuevo sistema de estratificación para pacientes infértiles con reserva ovárica disminuida o respuesta ovárica inapropiada a las gonadotropinas exógenas<sup>8</sup>. Se crearon 4 subgrupos a partir de parámetros cuantitativos y cualitativos, utilizando edad ( $<35$  años y  $>35$  años), parámetros de reserva ovárica pre-estimulación (CFA  $< o \geq 5$ , HAM  $< o \geq 1.2$  ng / mL) y respuesta ovárica deficiente o subóptima inesperada (Captura de  $< o > 4$  ovocitos).

El manejo de las pacientes con reserva ovárica disminuida (ROD) o pobre respuesta ovárica (PRO) a la estimulación con gonadotropinas exógenas es un reto que ha desafiado a los especialistas en reproducción durante décadas. Dentro de los principales motivos de este reto están el conocimiento limitado de la fisiopatología de la pobre respuesta ovárica y la falta de soluciones prácticas para el manejo de esta condición.

Existen múltiples estudios clínicos que utilizan tanto el CFA como la HAM para predicción de la reserva ovárica, con la tendencia a considerar la HAM como mejor factor predictor sobre el CFA<sup>6-8</sup>. En general la HAM y el CFA tienen una correlación positiva, es decir, las pacientes con adecuada reserva ovárica tienen valores altos de HAM y CFA, y aquellas con baja reserva tendrán valores bajos. Sin embargo, existen pacientes con discordancia entre estos valores en la práctica clínica, en estos casos ¿Qué indicador debe elegirse para predecir la respuesta ovárica y subsecuentemente individualizar el protocolo de estimulación ovárica de la paciente?

Basados en lo anterior, decidimos investigar teniendo como objetivo principal, la relación de dos marcadores de reserva ovárica, el CFA y la HAM con la respuesta ovárica a las Gonadotropinas en términos del número de ovocitos recuperados y la TNV, comparando la respuesta de cada uno de estos marcadores por separado y de manera conjunta en los ciclos de FIV/ICSI realizados en la población de un hospital de tercer nivel. Así mismo, dentro de los objetivos secundarios, establecimos la relación de la edad como variable confusora en la respuesta ovárica, igualmente de acuerdo a los valores de CFA y HAM .

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y comparativo, efectuado en la Unidad de Reproducción Asistida de un hospital de tercer nivel; en el cual se incluyeron el total de ciclos FIVTE/ICSI en fresco realizados entre el 1º de enero de 2017 al 30 de marzo de 2021.

Se recabaron datos de todos los ciclos de FIVTE/ICSI realizados en fresco en el periodo previamente establecido, sumando en total 405 ciclos, posteriormente se seleccionaron únicamente aquellos ciclos en los cuales las pacientes presentaban alteración en el CFA, la HAM o ambos, con un total de 222 ciclos, los cuales se dividieron en 3 grupos:

- Grupo 1: HAM < 1.2
- Grupo 2: CFA ≤7
- Grupo 3: HAM < 1.2 & CFA ≤7

Se decidió utilizar HAM <1.2 como punto de corte siguiendo los criterios de POSEIDON y CFA ≤7 de acuerdo a los criterios de Bologna y al “Infertility workup” establecido por la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) en conjunto con el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, el cual fue reafirmado en 2020<sup>13</sup>, así mismo el estudio realizado por Zhang et al en 2019 maneja este punto de corte<sup>14</sup>.

Todas las pacientes contaban con protocolo de estudio de la pareja infértil: determinación de concentraciones hormonales basales (días 3 a 5 del ciclo) de FSH, LH, estradiol (E2) y prolactina (PRL), perfil tiroideo, panel viral (TORCH, VDRL, antígeno de superficie de hepatitis B, anticuerpos anti Hepatitis C, y anticuerpos anti VIH), histerosalpingografía, laparoscopia diagnóstica o quirúrgica (en los casos requeridos), cultivo de exudado cérvico-vaginal, con determinación de Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis y Ureaplasma urealitycum. Así mismo se realizó evaluación de la cavidad uterina previo al inicio del ciclo con Sonohisterografía y/o Histeroscopia. En la evaluación del factor masculino se realizó espermatobioscopia directa, prueba de capacitación espermática, espermocultivo, así como cultivo de Mycoplasma, Ureaplasma y Chlamydia trachomatis; los pacientes con alteración en los parámetros seminales se evaluaron y trataron en el departamento de Andrología previo al inicio del ciclo.

Se excluyeron del estudio a las pacientes sometidas a transferencia de embriones congelados, ciclos de FIVTE/ICSI cancelados previo a la Transferencia de Embriones, y aquellas parejas con factor masculino severamente alterado (cuenta espermática ≤10 millones/mL, Movilidad progresiva ≤20%, morfología espermática ≤2%. Se consideró criterio de eliminación contar con datos del ciclo de FIVTE/ICSI incompletos.

El objetivo primario fue evaluar la respuesta ovárica y la TNV de los ciclos de Fertilización in Vitro con Transferencia de Embriones (FIVTE) e Inyección Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI) en pacientes con alteración ya sea en la cuenta folicular antral, la hormona antimülleriana o ambas.

Como objetivo secundario en los grupos analizados, se realizó la evaluación y comparación de los datos demográficos entre si: edad, tipo y tiempo de infertilidad, factor alterado, protocolo de

estimulación ovárica utilizado, dosis total de FSH, ovocitos totales, tasas de fertilización, embarazo clínico y embarazo en curso. Así mismo dentro de los objetivos secundarios, establecimos la relación de la edad como variable confusora en la respuesta ovárica, igualmente de acuerdo a los valores de CFA, HAM o ambos parámetros

#### **Protocolo de estimulación ovárica:**

El protocolo de hiperestimulación ovárica fue decidido en consenso por los médicos adscritos al servicio del Biología de la Reproducción Humana, quienes decidieron el tratamiento de acuerdo a las características basales de cada paciente (edad, CFA, HAM, ciclos previos, valores hormonales), posterior a la valoración médica las pacientes iniciaron la estimulación ovárica en el día 1-3 del ciclo, con gonadotrofinas y un agonista o antagonista de GnRH. Al inicio del ciclo se tomaron concentraciones séricas de FSH, LH, estradiol y progesterona, repitiéndose la determinación en cada visita de seguimiento folicular.

El protocolo de estimulación ovárica consistió en la administración de FSH recombinante (FSHr) (Gonal F, laboratorio Merk) y/o menotropinas (hMG) (Merapur, laboratorio Ferring Pharmaceutical México), a dosis total de 150 a 375 UI/día, misma que se fue modificando de acuerdo a la respuesta ovárica detectada en los seguimientos foliculares.

Con el fin de evitar el pico de LH durante la estimulación ovárica esta se acompañó de la administración de un antagonista de GnRH (antGnRH) (Cetrotide, laboratorio Merk) en protocolo flexible a dosis de 0.25 mg/día hasta la aplicación de la hCG. En el caso del uso de agonista de GnRH (aGnRH) este se administró en protocolo largo a dosis de 1 mg/día a partir del día 21 del ciclo previo hasta comprobar desensibilización hipofisaria, lo cual ocurrió generalmente entre 7 a 8 días posterior al inicio y coincidió con el

sangrado menstrual, momento en el cual se disminuyó la dosis a 0.5 mg/día hasta el día de aplicación de la hCG.

El seguimiento folicular se efectuó mediante ultrasonido endovaginal con transductor multifrecuencia de 6.0, 8.0 y 10.0 MHz (Siemens Acuson X300), a partir del primer o segundo día del ciclo menstrual, con seguimiento posterior a partir del día 7 del ciclo y cada 24 a 48 horas dependiendo del desarrollo folicular, con ajustes de las dosis de gonadotrofinas en caso necesario.

Al contar con tres o más folículos  $\geq$  a 18 mm., de diámetro se indicó el disparo, ya sea con 250 mcg., de hCG recombinante (hCGr) o aGnRH a dosis de 1 mg de acetato de leuprolide (Lucrin, laboratorio Abbot) o Triptorelina (Gonapeptyl, laboratorio Ferring Pharmaceuticals México) a dosis de 0.2 mg., dependiendo del caso en particular. La recuperación de los ovocitos se realizó por vía transvaginal, guiada por ultrasonido 34 a 36 horas después del disparo.

Para la fertilización asistida de ovocitos, se realizó FIV o ICSI dependiendo del factor alterado en la pareja.

La transferencia embrionaria se efectuó bajo guía ultrasonográfica 3-5 días posterior a la captura de acuerdo a la evolución embrionaria. En todas las pacientes se indicó soporte de fase lútea a partir del día de la captura, mediante administración de progesterona natural micronizada por vía vaginal a dosis de 200 mg cada 8 horas.

El diagnóstico de embarazo bioquímico se realizó mediante la determinación sérica cuantitativa de la fracción beta de la hormona gonadotrofina coriónica humana ( $\beta$ -hCG) mayor a 50 mu/ml, 15 días después de la transferencia embrionaria. El diagnóstico de embarazo clínico se realizó 4 semanas posterior a la prueba positiva, mediante visualización por ultrasonido endovaginal de saco gestacional intrauterino con embrión y actividad cardíaca en su interior. Se definió embarazo en curso

como el nacimiento de un producto hasta la semana 25 de gestación y tasa de nacido vivo como el nacimiento a partir de la semana 26.

### Análisis estadístico

Se realizó un análisis exploratorio para evaluar el comportamiento de las variables continuas de estudio. Las medidas de tendencia central y dispersión para las variables continuas se muestran en medianas y el rango intercuartil. Se compararon las características sociodemográficas y clínicas entre los tres grupos de estudio mediante las prueba de Kruskal-Wallis y  $\chi^2$ , para variables continuas y categóricas, respectivamente.

La relación entre la proporción de nacidos vivos y el grupo de marcador de reserva ovárica se evaluó con una regresión lineal logística ajustada por variables confusoras e intermedias. Se incluyeron en los modelos de regresión logística aquellas variables confusoras e intermedias con un nivel de significancia ( $p$ )  $<0.40$ , resultado del análisis bivariado. Se consideró un nivel de significancia  $<0.50$  y se utilizó el programa estadístico STATA 12 para el análisis

## RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 222 ciclos de FIV/ICSI en fresco que llegaron a la Transferencia de Embriones.

Teniendo como objetivo principal establecer la relación del CFA y los niveles de la HAM por separado y de manera conjunta con la respuesta ovárica a las gonadotropinas en términos del número de ovocitos recuperados y la TNV, encontramos:

La edad de las pacientes alcanzó diferencia estadísticamente significativa, siendo de 34 años en promedio para el grupo con CFA alterado ( $<$  o igual a 7) y de 36 para los grupos de HAM ( $<1.2$  ng/mL) y HAM y CFA ( $<$  o igual 7 y  $<1.2$  ng/mL).

El tipo de infertilidad, el tiempo de infertilidad y el factor alterado causante de infertilidad fueron similares entre los grupos.

El CFA, fue en promedio mayor en el grupo de ciclos con HAM alterada y menor en el grupo con ambos marcadores alterados alcanzando diferencia significativa (Tabla 1).

Tabla 1: Datos demográficos de la población estudiada

	CFA (n=74)	HAM (n=73)	CFA & HAM (n=75)	p
<b>Edad, años</b>	34 (32-36) <sup>1</sup>	36 (33-38) <sup>1</sup>	36 (34-38) <sup>1</sup>	0.04 <sup>2</sup>
<b>IMC, kg/m<sup>2</sup></b>	26.2 (23.4-27.9) <sup>1</sup>	25.5 (23.9-28.2) <sup>1</sup>	26.7 (24.1-29.0) <sup>1</sup>	0.36 <sup>2</sup>
<b>Tipo de Infertilidad</b>				
Primaria	35 (47.3%)	41 (56.9%)	39 (52.0%)	0.50 <sup>3</sup>
Secundaria	39 (52.7%)	31 (43.1%)	36 (48.0%)	
<b>Tiempo de Infertilidad, años</b>	5 (4-9) <sup>1</sup>	5 (3-8) <sup>1</sup>	5 (3-9) <sup>1</sup>	0.79 <sup>2</sup>
<b>Factor alterado</b>				
FEO	4 (5.4%)	8 (11.1%)	4 (5.3%)	0.40 <sup>3</sup>
FTP	8 (10.8%)	8 (11.1%)	3 (4.0%)	
FM	6 (8.1%)	7 (9.7%)	9 (12.0%)	
Mixto	56 (75.7%)	49 (68.1%)	59 (78.7%)	
<b>CFA</b>	6 (4-7) <sup>1</sup>	11 (9-12) <sup>1</sup>	5 (4-6) <sup>1</sup>	$<0.01$ <sup>2</sup>
<b>HAM</b>	0 (0-1.8) <sup>1</sup>	0.6 (0.3-0.8) <sup>1</sup>	0.5 (0.2-0.8) <sup>1</sup>	0.06 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Mediana (percentil 25-percentil 75). <sup>2</sup> Prueba estadística Kruskal-Wallis.

<sup>3</sup> Prueba estadística Chi<sup>2</sup>

En cuanto a los resultados de la estimulación ovárica, la dosis de gonadotropinas usada fue en promedio y al momento de categorizarlas, fue mayor en el grupo con ambos marcadores alterados, alcanzando diferencia significativa. Al momento de categorizar la dosis utilizada en <2500, 2500-4000 y >4000 UI, se aprecia que las pacientes con uno de los dos marcadores alterados usaron menos gonadotropinas (<2500 UI) en comparación con las pacientes con ambos marcadores alterados en las cuales el 24% usó >4000 UI en comparación con sólo el 6.8 y 15.3% de las pacientes con CFA o HAM respectivamente alteradas.

El tipo de análogo de GnRH usado en los ciclos de estimulación ovárica también

varió entre los grupos, siendo significativamente mayor el uso de un agonista de GnRH entre las pacientes con ambos marcadores alterados (CFA y HAM).

Respecto al número de embriones transferidos (<2, <= igual a 2), a un mayor porcentaje de pacientes en el grupo con ambos marcadores se les transfirió <2 embriones, siendo de 5.4, 6.9 y 20% en los grupos con CFA, HAM y ambos alterados respectivamente, alcanzando diferencia significativa (Tabla 2).

Las tasas de embarazo clínico y en curso fueron significativamente superiores en el grupo de ciclos con HAM alterada (Tabla 3)

Tabla 2: Resultado de la Estimulación Ovárica - Protocolo de estimulación ovárica

	CFA (n=74)	HAM (n=73)	CFA & HAM (n=75)	p
<b>Protocolo de estimulación ovárica</b>				
FSHr	14 (18.9%)	13 (18.1%)	5 (6.7%)	0.40 <sup>1</sup>
FSH + hMG	56 (75.7%)	51 (70.8%)	52 (69.3%)	
hMG	4 (5.4%)	8 (11.1%)	18 (24.0%)	
<b>Dosis de FSH</b>				
UI	2625 (2100-3000) <sup>2</sup>	2700 (2137.5-3337.5) <sup>2</sup>	3137 (2400-3900) <sup>2</sup>	<0.01 <sup>3</sup>
< 2500	33 (44.6%)	34 (42.2%)	22 (29.3%)	0.01 <sup>1</sup>
2500-4000	36 (48.6%)	27 (37.5%)	35 (46.7%)	
> 4000	5 (6.8%)	11 (15.3%)	18 (24.0%)	
<b>Análogo</b>				
Agonista	17 (23.0%)	18 (25.0%)	39 (52.0%)	<0.01 <sup>1</sup>
Antagonista	57 (77.0%)	54 (75.0%)	36 (48%)	
<b>Método de fertilización</b>				
FIV	55 (74.3%)	57 (79.2%)	51 (68.0%)	0.30 <sup>1</sup>
ICSI	19 (25.7%)	15 (20.8%)	24 (32.0%)	
<b>Factor alterado</b>				
FEO	4 (5.4%)	8 (11.1%)	4 (5.3%)	0.40 <sup>1</sup>
FTP	8 (10.8%)	8 (11.1%)	3 (4.0%)	
FM	6 (8.1%)	7 (9.7%)	9 (12.0%)	
F MIXTO	56 (75.7%)	49 (68.1%)	59 (78.7%)	
<b>Tasa de fertilización, %</b>	89 (70-100)	85 (70-100)	100 (70-100)	0.65 <sup>3</sup>
<b>Embriones transferidos</b>				
< 2	4 (5.4%)	5 (6.9%)	15 (20.0%)	<0.01 <sup>1</sup>
≥ 2	70 (94.6%)	67 (93.1%)	60 (80%)	

<sup>1</sup> Prueba estadística Chi<sup>2</sup>. <sup>2</sup> Mediana (percentil 25-percentil 75). <sup>3</sup> Prueba estadística Kruskal-Wallis.

Tabla 3– Proporción de embarazo clínico y en curso por grupo

	CFA (n=74)	HAM (n=73)	CFA & HAM (n=75)	p
Embarazo clínico	22 (29.7%)	29 (40.2%)	15 (20%)	0.02 <sup>1</sup>
Embarazo en curso	15 (20.3%)	25 (34.7%)	14 (18.7%)	0.04 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Prueba estadística Chi<sup>2</sup>

Al momento de establecer la relación entre los grupos de marcadores de reserva ovárica y la respuesta ovárica a las Gonadotropinas en términos de número de ovocitos recuperados y TNV, se encontró que en promedio y al momento de categorizarlos en <4, 4-15 y >15 ovocitos, en el grupo de ciclos con ambos marcadores alterados (CFA y HAM) se obtuvieron significativamente

menos ovocitos siendo en promedio de 7, 6 y 4 ovocitos recuperados en los grupos de CFA, HAM y ambos respectivamente. Al momento de categorizarlos, se encontró que en el 37.3% de los ciclos con ambos marcadores alterados se recuperaron <4 ovocitos vs. en el 20.3 y 19.4% de los ciclos con CFA y HAM respectivamente.

La Tasa de Nacido Vivo (TNV) fue significativamente superior en el grupo con HAM alterada en comparación con los otros dos grupos, siendo de 34.7 vs. 20.3 y 18.7 % para los grupos de CFA y ambos marcadores alterados respectivamente (Cuadro 4).

Se realizó regresión logística con el fin de establecer cuál de los tres grupos de marcadores de reserva ovárica se relacionaba con la mayor TNV tomando como referencia el grupo de CFA y HAM alterados (ambos) ya que fue el grupo en el que se encontró la menor TNV (Cuadro 4), encontrando que el grupo de ciclos en los que encuentra la HAM alterada tiene el doble de posibilidad de lograr un RN vivo en comparación con los otros dos grupos (Cuadro 5-modelo 1) RM 2.3 (IC 95% 1.08-4.93) p<0.03.

Tabla 4: Relación de los marcadores de reserva ovárica con el número de ovocitos recuperados y la Tasa de Nacido Vivo (TNV)

	CFA (n=74)	HAM (n=73)	CFA & HAM (n=75)	p
<b>Ovocitos recuperados</b>				
<b>Número</b>	7 (4-9) <sup>1</sup>	6 (4-8) <sup>1</sup>	4 (3-7) <sup>1</sup>	<0.01 <sup>2</sup>
<b>&lt;4</b>	15 (20.3%)	14 (19.4%)	28 (37.3%)	0.04 <sup>3</sup>
<b>4-15</b>	56 (75.7%)	56 (77.8%)	47 (62.7%)	
<b>&gt;15</b>	3 (4.0%)	2 (2.8%)	0 (0%)	
<b>Proporción de Nacido Vivo</b>	15 (20.3%)	25 (34.7%)	14 (18.7%)	0.05 <sup>3</sup>

<sup>1</sup> mediana (percentil 25-percentil 75).

<sup>2</sup> prueba estadística Kruskal-Wallis.

<sup>3</sup> prueba estadística Chi<sup>2</sup>

Así mismo se realizó la regresión logística ajustando por variables confusoras e intermedias habiendo sido la mayoría de ellas significativas en el

análisis bivariado (Cuadro 1 y 2) y se establecieron tres modelos: el modelo 2 ajustado por edad e IMC, en el cual se identificó nuevamente que el grupo con

niveles de HAM alterados tienen el doble de probabilidad de lograr un nacido vivo en comparación con los otros dos grupos RM 2.2 (95% IC 1.05-4.87)  $p < 0.03$  y que la edad no tiene influencia en este resultado así como tampoco el IMC (Cuadro 5-modelo 2).

En el modelo 3 la regresión se ajustó por dosis de FSH, tipo de análogo utilizado y número de embriones transferidos; encontrándose que no sólo son los niveles de HAM disminuidos los que se asocian a mayor probabilidad de tener un nacido vivo, sino que también una dosis más alta de FSH utilizada se asocia a una menor probabilidad de tener un nacido vivo y un mayor número de embriones transferidos influye

positivamente en la tasa de nacido vivo RM 1.7 (95% IC 0.76-3.95)  $p = 0.18$  (Cuadro 5-modelo 3)

En el modelo 4, la regresión se ajustó por las mismas variables que en el modelo 2 y además por categoría de ovocitos recuperados, encontrando que éstos no influyen en la mayor probabilidad de obtener un RN vivo, sino que sigue siendo la dosis de FSH y el número de embriones transferidos, las variables asociadas en el grupo de HAM alterada las que influyen en tener una probabilidad de nacido vivo (Cuadro 5-modelo 4).

Tabla 5. Probabilidad de presentar un recién nacido vivo de acuerdo al grupo de marcador de reserva ovárica

	RM (IC 95%)	p
<b>Modelo 1<sup>1</sup></b>		
CFA & HAM	referencia	
CFA	1.1 (0.42, 2.49)	0.81
HAM	2.3 (1.08, 4.93)	0.03
<b>Modelo 2<sup>2</sup></b>		
CFA & HAM	referencia	
CFA	1.2 (0.45, 2.34)	0.94
HAM	2.2 (1.05, 4.87)	0.03

	RM (IC 95%)	p
<b>Modelo 3<sup>3</sup></b>		
CFA & HAM	referencia	
CFA	0.8 (0.33, 1.93)	0.62
HAM	1.7 (0.76, 3.95)	0.18
<b>Modelo 4<sup>4</sup></b>		
CFA & HAM	referencia	
CFA	0.80 (0.33, 1.96)	0.64
HAM	1.7 (0.78, 4.07)	0.18

<sup>1</sup> Modelo crudo

<sup>2</sup> Ajustado por edad e IMC

<sup>3</sup> Ajustado por dosis de FSH, tipo de análogo y embriones transferidos.

<sup>4</sup> Ajustado por dosis de FSH, tipo de análogo, grupo de ovocitos recuperados y embriones transferidos.

## DISCUSION

Predecir la respuesta a la estimulación ovárica con gonadotropinas previo al tratamiento de FIV/ICSI puede ayudar a establecer una estrategia personalizada de tratamiento y disminuir el riesgo de cancelación de ciclos. Este estudio retrospectivo analiza la relación de las 2

principales pruebas para el Estudio de la Reserva Ovárica (ERO) con los ovocitos recuperados y la TNV.

La edad promedio de las pacientes en los tres grupos analizados alcanzó diferencia significativa, siendo mayor en

los grupos con HAM y ambos marcadores alterados. Previamente ya se ha estudiado como la edad materna es un fuerte predictor de la TNV y se correlaciona de manera negativa con la misma<sup>15</sup>; observándose a mayor edad peor pronóstico reproductivo.

El tipo de infertilidad, el tiempo de infertilidad y el factor alterado causante de infertilidad fueron similares entre los grupos y no significativo. El estudio realizado por Liao S y cols. en 2019 incluye entre otras, los factores alterados de infertilidad como variables que pudieran influir en la relación de la CFA con la tasa de embarazo clínico y TNV, encontrando al factor endocrino debido al síndrome de ovarios poliquísticos, asociado a menores tasas de embarazo en relación con las pacientes con algún otro factor<sup>16</sup>.

El CFA fue en promedio mayor en el grupo de ciclos con HAM alterada y menor en el grupo con ambos marcadores alterados alcanzando diferencia significativa. La literatura reporta el CFA como un predictor efectivo de RNV y de mayores tasas de embarazo asociando estas últimas de manera positiva con mayores valores de CFA; nuestra conclusión es consistente con esto, ya que se observó en el grupo de HAM valores de CFA mayores a 7 (promedio de 11) que fue el punto de corte tomado en cuenta para definir al CFA como alterado<sup>17</sup>.

Las discordancia o falta de relación entre los valores de HAM y CFA pueden atribuirse a las desventajas conocidas en la valoración del CFA, como recursos técnicos, diferencias en el entrenamiento médico de la unidad, mala calidad de imagen y, no se descarta una tendencia a sobreestimar el número de folículos antrales, dificultades en la realización del estudio asociadas con sobrepeso o variación interciclo del CFA<sup>5,10,14</sup>. De acuerdo a la ASRM su uso se encuentra recomendado para predecir Pobre Respuesta Ovárica (PRO); sin embargo no debe ser el único criterio para la

valoración de la reserva ovárica previo a técnicas de reproducción asistida<sup>11</sup>.

En cuanto a la estimulación ovárica, en el grupo con ambos marcadores alterados; se utilizó significativamente una mayor cantidad de gonadotropinas (FSHr) comparativamente con aquellos grupos que únicamente contaban con un marcador alterado, observándose hasta un 24% de los ciclos tratados con dosis >4000 UI, a la vez que se observó una tendencia significativa a usar dosis <2500 UI en los grupos con CFA y HAM alteradas. Así mismo se aprecia que de manera significativa hay un mayor uso de agonista de GnRH en el grupo con ambos marcadores alterados versus los otros dos grupos. Un estudio que incluyó en su análisis 658,519 ciclos de FIV/ICSI reportó que dosis diarias mayores a 300 UI de FSH (incluyendo uFSH y rFSH) disminuían significativamente las probabilidades de un nacido vivo<sup>18</sup>

Previamente se creía que en las pacientes con PRO se podría aumentar la probabilidad de RNV aumentando la dosis de gonadotropinas y por lo tanto la respuesta ovárica a la estimulación; al ser los marcadores alterados los que definen a estas pacientes, se presenta una tendencia al uso de dosis altas, sin embargo, estudios recientes descartan esta teoría al demostrar que a mayor dosis no se obtiene mejor respuesta<sup>18,19</sup>, implica un mayor costo para la paciente y no hay una diferencia significativa en las tasas de RNV<sup>20</sup>

El número de ovocitos recuperados es otra variable importante para obtener mas embriones disponibles y sin duda mas embriones disponibles nos da la oportunidad de transferir un número óptimo de embriones de buena calidad para así aumentar las tasas de embarazo<sup>21</sup> sin aumentar la tasa de embarazo múltiple. Es así como diferentes autores en general consideran que en pacientes que han tenido mas de un ciclo de FIV/ICSI sin resultado para embarazo, en las pacientes >35 años o en los centros donde no existe la posibilidad de hacer diagnóstico genético



preimplantación, se haga la transferencia de 2 embriones en etapa de Blastocisto para maximizar la posibilidad de embarazo<sup>22,23</sup>. En nuestro estudio el grupo con ambos marcadores alterados (CFA y HAM) tuvo un menor CFA y tuvo significativamente mayor cantidad de ciclos con transferencia de <2 embriones en comparación con los otros dos grupos.

En cuanto al objetivo principal del presente trabajo que es ver la respuesta ovárica y la TNV en ciclos con CFA y/o HAM alterados, estos últimos llamados marcadores de reserva ovárica, pueden tener la capacidad de predecir la respuesta ovárica en términos de pobre respuesta<sup>7,8</sup>, normorrespuesta o hiperrespuesta<sup>9,10,24,25</sup> y son muchos los autores que han asociado una buena respuesta ovárica a la estimulación con la recuperación de un mayor número de ovocitos y estos a su vez a mayores TNV<sup>24,25</sup>. Así mismo el uso de un marcador o más de un marcador de respuesta ovárica también hace más certera la predicción de la respuesta ovárica tal como lo mencionan algunos autores<sup>1,2,5,10,19</sup>. En el presente estudio se observó en el grupo de ambos marcadores alterados (CFA y HAM), en promedio una menor cantidad de ovocitos recuperados vs. los grupos con CFA y HAM alterados (4 vs. 1 y 6  $p < 0.01$ ) respectivamente, así como una mayor cantidad de ciclos (37%) con <4 ovocitos capturados alcanzando diferencia significativa respecto a los grupos con un solo marcador alterado ( $p = 0.04$ ) lo cual podría también relacionarse directamente con las dosis mayores de FSH también administradas en los ciclos de este mismo grupo. Se encuentra bien establecida la fuerte asociación entre la HAM sérica y el número de ovocitos capturados posterior a la estimulación; además de una relación lineal entre el número de ovocitos y la TNV hasta los 15-20 ovocitos.<sup>24,25</sup>

Así mismo en cuanto a la TNV ésta fue significativamente superior en el grupo con HAM alterada en comparación con los grupos con CFA y ambos marcadores

alterados siendo de 34.7 vs. 20.3 y 18.7%,  $p = 0.05$  respectivamente.

Las tasas de embarazo clínico y en curso fueron también significativamente superiores en el grupo de ciclos con HAM alterada vs. CFA y ambos marcadores. Estudios reportan que las pacientes con reserva ovárica extremadamente baja podrían conseguir tasas de nacidos vivos moderadas pero razonables<sup>9</sup>. En un artículo de revisión por Pacheco A y cols. los autores reportan que a pesar de que diferentes estudios han correlacionado niveles muy bajos de HAM (<0.2 ng/ml) con bajas tasas de embarazo, no siempre sucede así, ya que uno de los estudios publicados más grandes (análisis de 769 ciclos) encontró una tasa de embarazo clínico por ciclo de 6.8% y una tasa de embarazo clínico por paciente de 22.9% en menores de 41 años, no así sucede en pacientes >41 años influyendo claramente la edad como otro marcador importante<sup>27</sup>. Así mismo, Reichman DE y cols. corroboraron estos hallazgos en 134 pacientes con HAM <0.2 ng/ml, obteniendo una TNV de 23.5% por transferencia en mujeres menores de 40 años<sup>28</sup>. Los anteriores hallazgos apoyan los hallazgos del presente estudio donde con un promedio de edad de 34 años y con niveles bajos de HAM se logran tasas de embarazo razonables.

La regresión logística realizada con el fin de establecer cuál de los tres grupos de marcadores de reserva ovárica se relacionaba con la mayor probabilidad de lograr un RNV, mostró que los ciclos con HAM alterada tienen el doble de probabilidad de lograrlo en comparación con los otros dos grupos: RM 2.2 (95% IC 1.05-4.87)  $p < 0.03$  y al momento de ajustarla con dos variables relacionadas con la respuesta ovárica como son la edad y el IMC, se encontró que la edad no tiene influencia en este resultado, pudiendo interpretarse clínicamente como que la HAM alterada de manera aislada tiene un mejor pronóstico para una mayor tasa de embarazo clínico, en curso y TNV que cuando existe un CFA

alterado o una combinación de ambos parámetros alterados.

En un estudio por Li HW y cols., donde los autores analizaron 1046 ciclos, de los cuales el 32.3% presentaba divergencia de HAM y CFA demostró que, al momento de estratificar los niveles de CFA en cuartiles <6, 6-14, >14, aquellas pacientes con niveles más elevados de HAM dentro del mismo cuartil de CFA, presentaban mayor cantidad de ovocitos recuperados y TNV<sup>29</sup>. Lui L y col., por su parte, demostraron que la HAM es un mejor predictor de TNV que el CFA independientemente de la edad en pacientes, encontrando como puntos de corte predictores para TNV en lo que respecta a edad y HAM, 36.5 años y 0.72 ng/mL., respectivamente en pacientes con PRO (grupos 3 y 4 de POSEIDON)<sup>30</sup>, de acuerdo con los resultados de nuestro estudio en el cual los valores promedios de la edad y HAM fueron 36 años y 0.6 ng/mL respectivamente .

Así mismo, en el modelo de regresión logística ajustado por otras variables que habían demostrado diferencia significativa entre los grupos como son la dosis de FSH, tipo de análogo (agonista vs antagonista) y número de embriones transferidos; se observa que ya no hay significancia únicamente en el efecto de la HAM sobre la TNV (RM 1.7; IC 95% 0.76-3.95) sino que la TNV también se ve influida por la dosis de FSH utilizada (a mayor dosis, menor probabilidad de tener un RNV), lo cual se ha reportado de manera extensa en la literatura<sup>18,19</sup> y por el número de embriones transferidos siendo mayor la probabilidad de tener un RNV al transferir >2 embriones, similar a los hallazgos reportados por Hang<sup>10</sup>, sin embargo Huang X y cols. en 2020<sup>31</sup> reportan la transferencia de embrión único como estrategia para minimizar la tasa embarazo gemelar manteniendo una elevada TNV. La ASRM recomienda en pacientes con pronóstico favorable y menos de 37 años la transferencia de embrión único, en pacientes de 38-40 años un máximo de 2 blastocistos y en pacientes de 41-42 años no más de 3

blastocistos. En caso de contar con embriones euploides la transferencia de embrión único debe ser la norma<sup>23</sup>. Nosotros transferimos de rutina un máximo de dos Blastocistos en caso de contar con ellos.

Al ser ajustada la regresión además de lo anterior, por el número de ovocitos recuperados se observa que no hay influencia de esta variable en la TNV asociada al grupo de HAM (RM 1.7; IC 95% 0.78-4.07) y que sigue siendo la dosis de FSH y el número de embriones transferidos las variables que influyen en la mayor probabilidad de tener un RNV.

Los resultados del estudio demuestran que las mujeres con mayor TNV tenían valores alterados únicamente de HAM previo a la estimulación ovárica, sin embargo el valor predictivo de ambos parámetros por separado es limitado, de manera que no hay manera de que un valor asegure el nacimiento de un nacido vivo. Hipotéticamente las mujeres con mayor HAM y/o CFA tienen mayor pool ovocitario y por lo tanto tendrán un pool potencial de ovocitos y de embriones para elegir posteriormente para transferencia<sup>29</sup>.

A pesar de que la interpretación del análisis estadístico es el anteriormente enunciado, la interpretación clínica de los resultados podría hacerse desde otra vertiente que es la siguiente:

Dentro de los marcadores de reserva ovárica, son los dos los principales: el Conteo de Folículos Antrales (CFA) y los niveles séricos de Hormona Antimülleriana (HAM). Ambos han demostrado ser efectivos predictores de la respuesta ovárica a la estimulación con gonadotropinas. Sin embargo, el análisis clínico del presente trabajo nos lleva a establecer ciertas relaciones: el grupo con HAM alterada (<1.2 ng/mL) tenía el mejor conteo de folículos antrales con diferencia significativa entre los grupos mientras que el grupo con alteración del CFA y el grupo con ambos marcadores alterados tenían en promedio, la mitad o menos del grupo con HAM alterada. La mayor dosis de

gonadotropinas las damos cuando tenemos ambos parámetros alterados que cuando tenemos sólo uno de ellos, lo cual habla que a pesar de que aumentamos la dosis en este grupo de pacientes por temor a que no respondan, de poco sirve, ya que pesan mas ambos parámetros alterados para que las pacientes tengan menos ovocitos capturados, se embaracen menos y tengan menos nacidos vivos. Así mismo pesa mas el llegar a tener mas ovocitos capturados y mas embriones disponibles para la transferencia que un valor aislado de un marcador de reserva ovárica, en este caso la HAM.

Por todo lo anterior podríamos parcialmente concluir hasta ahora que el grupo de pacientes con peor pronóstico de respuesta ovárica y menor TNV es el grupo con ambos parámetros alterados seguido del grupo con sólo un CFA bajo <7. Dicho de otra manera, un valor alterado aislado de HAM se relaciona con mejor pronóstico para respuesta ovárica y embarazo incluyendo mejor TNV.

Una prueba de reserva ovárica ideal debe identificar un porcentaje sustancial casos para FIV con probabilidad prácticamente nula de embarazo. Se evitarían costos altos con resultados mínimos, sin embargo nuestro estudio sugiere que los niveles bajos de AMH de forma aislada (con CFA normal) no representan un marcador apropiado para limitar un tratamiento de fertilidad, por lo que las pacientes no deben ser disuadidas de un tratamiento con sus propios óvulos, pero explicando de todos modos el riesgo de cancelación del ciclo.

Dentro de las ventajas de la presente investigación está el hecho que al haber comparado tres grupos de ciclos de FIV/ICSI con marcadores alterados de forma individual y conjunta, nos podemos dar cuenta de la capacidad de cada uno de ellos o en combinación para predecir la respuesta ovárica y las tasas de embarazo. Así mismo al realizar la regresión logística ajustada por variables confusoras e intermedias nos permite

establecer de manera mas clara la probabilidad que cada marcador tiene para dar como resultado un RNV.

Dentro de las limitaciones está el hecho de ser un estudio retrospectivo, que se realizó dentro de un marco transversal por lo cual sus resultados deben ser interpretados dentro de los términos del tiempo en el cual se llevó a cabo; así mismo el número de ciclos incluidos debe ser ampliado en futuras investigaciones para quizás así establecer conclusiones mas precisas.

## **CONCLUSION**

El estudio demuestra que los niveles séricos de la HAM <1.2 ng/mL de manera aislada se relaciona con una mejor respuesta ovárica y mayor probabilidad de RNV, sin embargo esta mayor probabilidad está influenciada por la cantidad de gonadotropinas utilizada y de embriones transferidos. El grupo de pacientes con ambos marcadores alterados tienen la mas baja probabilidad de un RNV. Sin embargo, son necesarios estudios prospectivos con un mayor número de ciclos para confirmar o negar los resultados aquí obtenidos.

## **REFERENCIAS**

1. Moolhuijsen LME, Visser JA. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Nov 1;105(11):3361–73. doi: 10.1210/clinem/dgaa513.
2. ACOG committee opinion 618 Ovarian Reserve Testing. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists. 2020. doi: 10.1097/01.AOG.0000459864.68372.ec
3. Hansen KR, Hodnett GM, Knowlton N, Craig LB. Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number. *Fertil Steril* 2011;95:170-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.04.006
4. Tal R, Seifer DB. Ovarian reserve testing: a user's guide. *Am J Obstet*

- Gynecol. 2017;217:129-140. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.027.
5. Broer SL, Dolleman M, Opmeer BC, Fauser BC, Mol BW, Broekmans FJ. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2011;17:46–54. doi: 10.1093/humupd/dmq034
  6. Vural B, Cakiroglu Y, Vural F, Filiz S. Hormonal and functional biomarkers in ovarian response. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;289:1355–61. doi: 10.1007/s00404-013-3132-1
  7. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L; ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod*. 2011; 26:1616-24. doi: 10.1093/humrep/der092.
  8. Humaidan P, Alviggi C, Fischer R, Esteves SC. The novel POSEIDON stratification of 'Low prognosis patients in Assisted Reproductive Technology' and its proposed marker of successful outcome. 2016 Dec 23;5:2911. doi: 10.12688/f1000research.10382.1
  9. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, et al. Antimullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update* 2010;16:113-30. doi: 10.1093/humupd/dmp036
  10. Li HW, Lee VC, Lau EY, Yeung WS, Ho PC, Ng EH. Role of baseline antral follicle count and anti-Mullerian hormone in prediction of cumulative live birth in the first in vitro fertilisation cycle: a retrospective cohort analysis. *PLoS One*. 2013; 23: 8- e61095. doi: 10.1371/journal.pone.0061095.
  11. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015; 103: e9-e17. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.093.
  12. Devine K, Mumford SL, Wu M, DeCherney AH, Hill MJ, Propst A. Diminished ovarian reserve in the United States assisted reproductive technology population: diagnostic trends among 181,536 cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcomes Reporting System. *Fertil Steril* 2015; 104: 612-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.05.017
  13. Infertility Workup for the Women's Health Specialist: ACOG Committee Opinion, Number 781. *Obstet Gynecol*. 2019; 133: e377-e384. doi: 10.1097/AOG.0000000000003271.
  14. Zhang Y, Xu Y, Xue Q, et al. Discordance between antral follicle counts and anti-Müllerian hormone levels in women undergoing in vitro fertilization. *Reprod Biol Endocrinol*. 2019 Jul 4;17(1):51. doi: 10.1186/s12958-019-0497-4.
  15. Vaegter KK, Lakic TG, Olovsson M, Berglund L, Brodin T, Holte J. Which factors are most predictive for live birth after in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI) treatments? Analysis of 100 prospectively recorded variables in 8,400 IVF/ICSI single-embryo transfers. *Fertil Steril*. 2017; 107: 641-648.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.12.005.
  16. Liao S, Xiong J, Tu H, Hu C, Pan W, Geng Y, Pan W, Lu T, Jin L. Prediction of in vitro fertilization outcome at different antral follicle count thresholds combined with female age, female cause of infertility, and ovarian response in a prospective cohort of 8269 women. *Medicine* 2019; 98: e17470. doi: 10.1097/MD.00000000000017470.
  17. Jayaprakasan K, Chan Y, Islam R, Haoula Z, Hopkisson J, Coomarasamy A, Raine-Fenning N. Prediction of in vitro fertilization outcome at different antral follicle count thresholds in a prospective cohort of 1,012 women. *Fertil Steril*. 2012; 98: 657-63. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.05.042
  18. Baker VL, Brown MB, Luke B, Smith GW, Ireland JJ. Gonadotropin dose is

- negatively correlated with live birth rate: analysis of more than 650,000 assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril.* (2015); 104: 1145–52.e1–5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.07.1151
19. La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Hum Reprod Update.* 2014; 20: 124-40. doi: 10.1093/humupd/dmt037.
  20. Leijdekkers JA, Torrance HL, Schouten NE, van Tilborg TC, Oudshoorn SC, Mol BWJ, Eijkemans MJC, Broekmans FJM. Individualized ovarian stimulation in IVF/ICSI treatment: it is time to stop using high FSH doses in predicted low responders. *Hum Reprod.* 2020; 35: 1954-1963. doi: 10.1093/humrep/dez184.
  21. Malchau SS, Henningsen AA, Forman J, Loft A, Nyboe Andersen A, Pinborg A. Cumulative live birth rate prognosis based on the number of aspirated oocytes in previous ART cycles. *Hum Reprod.* 2019; 34: 171-180. doi: 10.1093/humrep/dey341.
  22. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine; Blastocyst culture and transfer in clinically assisted reproduction: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2018; 110: 1246-1252. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.09.011
  23. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Guidance on the limits to the number of embryos to transfer: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2017;107: 901-903. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.02.107.
  24. Majumder K, Gelbaya TA, Laing I, Nardo LG. The use of anti-Müllerian hormone and antral follicle count to predict the potential of oocytes and embryos. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010; 150: 166-70. doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.02.029.
  25. Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, Bhattacharya S, Zamora J, Coomarasamy A. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. *Hum Reprod.* 2011; 26: 1768-74. doi: 10.1093/humrep/der106
  26. Pacheco A, Cruz M, García Velasco JA. Impact of very low anti-Müllerian hormone on pregnancy success. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2017; 29: 131-135. doi: 10.1097/GCO.0000000000000354
  27. Kedem A, Haas J, Geva LL, Yerushalmi G, Gilboa Y, Kanety H, Hanochi M, Maman E, Hourvitz A. Ongoing pregnancy rates in women with low and extremely low AMH levels. A multivariate analysis of 769 cycles. *PLoS One.* 2013 Dec 16;8(12):e81629. doi: 10.1371/journal.pone.0081629.
  28. Reichman DE, Goldschlag D, Rosenwaks Z. Value of antimüllerian hormone as a prognostic indicator of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril.* 2014;101: 1012-8.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.039.
  29. Li HW, Lee VC, Lau EY, Yeung WS, Ho PC, Ng EH. Ovarian response and cumulative live birth rate of women undergoing in-vitro fertilisation who had discordant anti-Müllerian hormone and antral follicle count measurements: a retrospective study. *PLoS One.* 2014; 9:e108493. doi: 10.1371/journal.pone.0108493
  30. Liu L, Zhou C. Anti-Müllerian hormone and antral follicle count differ in their ability to predict cumulative treatment outcomes of the first complete ovarian stimulation cycle in patients from POSEIDON groups 3 and 4. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020; 46: 1801-1808. doi: 10.1111/jog.14269.
  31. Huang X, Liu R, Shen W, Cai Y, Ding M, Sun H, Zhou J. An elective single cleavage embryo transfer strategy to minimize twin live birth rate based on a prediction model from double cleavage embryos transfer patients. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020; 3: 1-8. doi: 10.1080/14767058.2020.1770215