



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO PARA EL ESTUDIO DE LA CONCEPCIÓN HUMANA
IECH

**ÍNDICE DE SENSIBILIDAD OVÁRICA EN REPRODUCCION ASISTIDA
COMO PREDICTOR DE RESPUESTA EN CICLOS CONSECUTIVOS**

TESIS QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA SUBESPECIALIDAD DE
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

PRESENTA:

EDNA ARIANNA AMARO HERNÁNDEZ

Asesor

DR. SERGIO ALBERTO DÁVILA GARZA

Titular del Curso de Biología de la Reproducción Humana

DR. PEDRO GALACHE VEGA

Jefe de Enseñanza y Coordinador de Investigación

DR. JULIO CÉSAR ROSALES DE LEÓN

MONTERREY, NUEVO LEÓN

FEBRERO 2018



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.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	i
ABREVIATURAS	ii
1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	2
2.1 Marco de referencia y antecedentes.....	2
2.2 Marcadores de “respuesta” ovárica a priori.....	3
2.3 Marcadores de respuesta ovárica a posteriori	4
2.4 Tipos de respuesta ovárica en tiempos de reproducción asistida	5
2.5 Índice de Sensibilidad Ovárica (ISO).....	5
2.6 Modelos de predicción de respuesta ovárica	6
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	12
5. JUSTIFICACIÓN	13
6. OBJETIVOS	14
6.1 Objetivo General	14
6.2 Objetivos Secundarios	14
7. HIPÓTESIS.....	15
7.1 Hipótesis de Investigación	15
7.2 Hipótesis Nula	15
7.3 Hipótesis Alternativa	15
8. MATERIAL Y MÉTODOS	16
8.1 Tipo de estudio.....	16
8.2 Población de estudio y tamaño de la muestra.....	16
8.3 Recolección de datos y análisis estadístico de los resultados	17
9. CRITERIOS DE SELECCIÓN	18
9.1 Criterios de inclusión	18
9.2 Criterios de exclusión	18
10. MÉTODO	19
11. IMPLICACIÓN ÉTICAS DEL ESTUDIO	22
12. RESULTADOS.....	23
13. DISCUSIÓN	36
14. CONCLUSIONES.....	39
15. BIBLIOGRAFÍA	40

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Pedro Galache Vega, gracias por enseñarme tanto, por compartir todas y cada una de las perlitas reflejo de toda su experiencia. Gracias por confiar en mí y sobre todo por siempre demostrarme su amistad

Al Doctor Sergio Alberto Dávila Garza, Doctor Salomón Alvarado y Licenciada Karla Alejandra Cantú por su tiempo, apoyo, orientación y disponibilidad

A mis maestros Dra. Ashanti, Dr. Julio, Dr. Iram, Dr. Roberto, Dr. Pablo, Maestro Genaro y Sami, por todas sus enseñanzas y experiencias que nunca olvidaré

A mis padres, por sus esfuerzos, cariño, comprensión y siempre procurar mis cuidados con infinito amor

A mi hermana por ser mi consejera inagotable, siempre teniendo las mejores palabras de apoyo y cariño fiel

A Alex, Chio y Arnoldo, por su amistad, cariño y palabras de ánimo que me mantuvieron firme aún en los momentos más difíciles

Y a todas las personas cercanas que me apoyaron durante todo el proceso de desarrollo del presente trabajo. ¡Gracias!

ABREVIATURAS

E₂: estradiol

FSH: hormona foliculoestimulante

LH: hormona luteinizante

CFA: carga folicular antral

HAM: hormona antimülleriana

DE: desviación estándar

ISO: índice de sensibilidad ovárica

FSHr: hormona foliculoestimulante recombinante

LHr: hormona luteinizante recombinante

hMG: gonadotropina postmenopáusica humana

GnRH: Hormona liberadora de gonadotropinas

hCGr: coriogonadotropina alfa humana recombinante

hCGu: coriogonadotropina alfa humana urinaria

1. RESUMEN

La respuesta ovárica a la hiperestimulación controlada es uno de los parámetros más analizados en las investigaciones sobre Fertilización In Vitro. Diferentes estudios corroboran que el número de ovocitos aspirados es predictivo de las tasas de nacido vivo.

Tradicionalmente los puntos de corte de respuesta ovárica se clasifican en baja, alta o normal, y a pesar de que se utilizan criterios clínicos y bioquímicos para su predicción, ninguno ha mostrado tener por sí solo el mayor valor predictivo, debido a que el número total de ovocitos recuperados no solo es dictado a partir del *pool* de folículos antrales disponibles sino también por la capacidad intrínseca de respuesta al estímulo de las hormonas gonadotrópicas.

Hasta la fecha, son pocos los estudios que correlacionan la respuesta ovárica por dosis de gonadotropinas exógenas administradas. El empleo del índice de sensibilidad ovárica es un parámetro que la define con mayor exactitud, ya que involucra el número de óvulos recuperados en relación a la dosis, permite clasificar a una paciente como baja, normo o hiper-respondedora y explica por qué las mujeres responden de forma diferente incluso bajo la misma dosis de estimulación.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 Marco de referencia y antecedentes

La fertilización in vitro tiene como principal objetivo lograr un recién nacido vivo de término, para ello, una de las variables pronósticas más importantes es el número total de ovocitos obtenidos a partir de un ciclo de hiperestimulación ovárica controlada, debido a que la posibilidad de fertilizar más de un óvulo incrementa las probabilidades de tener un tratamiento exitoso en comparación al pronóstico limitado que representan los ciclos naturales sin estimulación (1) (2).

Desde principios de los 80's, García y cols, definieron tres tipos de respuesta hormonal ovárica en base a un estudio realizado en 31 mujeres infértiles sometidas a hiperestimulación controlada con menotropinas, agrupándolas en: pobre (baja), normal (buena) y alta (hiper-respuesta) en relación al nivel de estradiol y progesterona séricos obtenidos a lo largo del ciclo de estimulación, encontraron que cada grupo se relacionaba de forma inversamente proporcional a la dosis total de requerimientos de menotropinas (a menor respuesta ovárica, mayor dosis) y directamente proporcional al valor de estradiol secretado: <300pg/ml (respuesta baja), E₂ 300-600pg/ml (respuesta normal), E₂ >600pg/ml (respuesta alta) (Gráfico 1) (3).

Table 1. Serum E₂ Response, hMG Dosage, and hMG/hCG Interval in 31 Ovulation Induction Cycles from 25 Patients—VIP Phase I, 1981

E ₂ response	No. cycles	hMG ampules	hMG/hCG interval
			hr
Low ^a	7	11.2 ± 1.3 ^b	71.2 ± 16.2 ^b
Normal	10	10.4 ± 1.4	73.4 ± 16.6
High	10	9.8 ± 1.2	65.2 ± 9.9

^aInadequate stimulation: four patients.

^bStandard deviation.

Gráfico 1. Respuesta hormonal (nivel E₂) de ciclos de hiperestimulación ovárica con menotropinas

Tomado de García y cols Fertil Steril. 1983

Este tipo de respuesta ovárica, fue nombrado, por primera ocasión como: grado de “sensibilidad” específica a la administración de menotropinas (baja, normal o buena y alta) (3), sin embargo 30 años después, aún no existe un consenso universal para definir las y aún más importante, el grado de respuesta ovárica comenzó a ser estimada a partir de parámetros indirectos que más bien evalúan la “reserva”.

Los criterios habitualmente utilizados para predecir los tipos de respuesta ovárica se basan en dos tipos de estrategias. Una de ellas es mediante la identificación de marcadores de reserva previos al inicio de la hiperestimulación controlada, en donde se incluyen factores como son: edad, duración promedio del ciclo menstrual, cuenta folicular antral (CFA), niveles hormonales basales de E_2 , FSH, LH, inhibina B y hormona antimülleriana (HAM). La segunda estrategia es a través de respuestas obtenidas durante la estimulación ovárica *per se*, tomando a consideración factores como: crecimiento folicular, aumento gradual del nivel sérico de E_2 y por último al número total de ovocitos aspirados (2) (4).

2.2 Marcadores de “respuesta” ovárica a priori

Clasifica a las pacientes con *probabilidad o estimación* de respuesta ya sea: alta, baja o normal. Existen estudios que demuestran que la forma de correlacionar en base a esta estrategia es aplicable cuando se utilizan de forma conjunta, sin embargo, al emplearse de forma individual el poder predictivo es bajo (5) (6).

Las dos correlaciones más fuertes son entre CFA-HAM y edad-HAM. La primera, incluso es predictiva en poblaciones de mujeres no infértiles, pero ambas reflejan de forma confiable el envejecimiento ovárico. La CFA como marcador individual, provee información sobre la posible respuesta ovárica independientemente de la edad o del valor de HAM. Los dos marcadores predictivos más débiles de este grupo son: la duración promedio del ciclo menstrual y el índice FSH/LH (7).

2.3 Marcadores de respuesta ovárica a posteriori

La principal ventaja del empleo de estos factores, es que evitan la probabilidad de subdiagnosticar a pacientes que aún no han sido sometidas a procedimientos de hiperestimulación por lo que parecen ser más objetivos en cuanto a su evaluación. La Marca y cols establecieron valores de referencia para los tipos de respuesta ovárica durante la edad reproductiva y de acuerdo a una distribución percentil demostraron que la disminución de la media de recuperación de óvulos por edad, se ve afectada cada tres años, así a los 30 años la media de óvulos recuperados se encuentra en 8.6 (p5-p95: 2.8-19.8) mientras que a los 40 la media es de 5.5 (p5-p95: 0.7-13.7) (Gráfico 2) (8).

Age (years)	Folículos >16 mm (model = L1M2S1)								Oocytes (model = L1M2S2)							
	L	M	S	5th	25th	50th	75th	95th	L	M	S	5th	25th	50th	75th	95th
25	-10.255	106.8	0.028	2.8	4.9	6.8	9.1	13.8	-7.987	110.1	0.045	3.9	7.2	10.1	14.0	23.2
26	-10.255	106.6	0.028	2.6	4.8	6.6	8.9	13.7	-7.987	109.8	0.044	3.7	6.9	9.8	13.6	22.5
27	-10.255	106.5	0.028	2.5	4.7	6.5	8.8	13.5	-7.987	109.5	0.044	3.5	6.6	9.5	13.2	21.8
28	-10.255	106.4	0.028	2.4	4.5	6.4	8.7	13.4	-7.987	109.2	0.043	3.2	6.4	9.2	12.8	21.1
29	-10.255	106.3	0.028	2.3	4.4	6.3	8.6	13.3	-7.987	108.9	0.042	3.0	6.1	8.9	12.4	20.5
30	-10.255	106.1	0.028	2.2	4.3	6.1	8.4	13.1	-7.987	108.6	0.042	2.8	5.9	8.6	12.1	19.8
31	-10.255	106.0	0.028	2.0	4.2	6.0	8.3	13.0	-7.987	108.3	0.041	2.6	5.6	8.3	11.7	19.2
32	-10.255	105.9	0.028	1.9	4.0	5.9	8.2	12.8	-7.987	107.9	0.040	2.4	5.3	7.9	11.3	18.5
33	-10.255	105.8	0.028	1.8	3.9	5.8	8.0	12.7	-7.987	107.6	0.039	2.2	5.1	7.6	10.9	17.9
34	-10.255	105.6	0.028	1.7	3.8	5.6	7.9	12.6	-7.987	107.3	0.039	1.9	4.8	7.3	10.5	17.3
35	-10.255	105.5	0.028	1.5	3.7	5.5	7.8	12.4	-7.987	107.0	0.038	1.7	4.5	7.0	10.1	16.7
36	-10.255	105.4	0.028	1.4	3.5	5.4	7.6	12.3	-7.987	106.7	0.037	1.5	4.3	6.7	9.7	16.0
37	-10.255	105.2	0.028	1.3	3.4	5.2	7.5	12.2	-7.987	106.4	0.036	1.3	4.0	6.4	9.3	15.4
38	-10.255	105.1	0.028	1.2	3.3	5.1	7.4	12.0	-7.987	106.1	0.036	1.1	3.8	6.1	9.0	14.8
39	-10.255	105.0	0.028	1.1	3.2	5.0	7.3	11.9	-7.987	105.8	0.035	0.9	3.5	5.8	8.6	14.3
40	-10.255	104.9	0.028	0.9	3.0	4.9	7.1	11.8	-7.987	105.5	0.034	0.7	3.2	5.5	8.2	13.7
41	-10.255	104.7	0.028	0.8	2.9	4.7	7.0	11.6	-7.987	105.1	0.034	0.4	3.0	5.1	7.8	13.1
42	-10.255	104.6	0.028	0.7	2.8	4.6	6.9	11.5	-7.987	104.8	0.033	0.2	2.7	4.8	7.4	12.5
43	-10.255	104.5	0.028	0.6	2.7	4.5	6.7	11.4	-7.987	104.5	0.032	0.0	2.5	4.5	7.0	12.0

Gráfico 2. Tablas percentiles de óvulos recuperados en función de la edad de la mujer

Tomado de La Marca, et al Reference values in ovarian response. *Gynecological Endocrinology*, 2014

Por último, es importante mencionar tres pruebas de reserva ovárica que actualmente ya no se utilizan, éstas son: prueba del citrato de clomifeno, prueba de estimulación con agonista de la GnRH (GAST) y prueba de reserva ovárica mediante la administración exógena de FSH (EFORT) (9) .

2.4 Tipos de respuesta ovárica en tiempos de reproducción asistida

La edad de la mujer es el principal determinante para éxito en FIV. La disminución de la tasa de éxito se debe principalmente a una pérdida gradual de calidad y cantidad ovocitaria, una respuesta pobre a la estimulación ovárica se asocia a un bajo resultado reproductivo (9) (8).

Aún no existe una definición universal para las posibles respuestas ováricas. Habitualmente los criterios de clasificación se basan en:

- a) Pobre respuesta: La Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) determina como mínimo la presencia de dos de los siguientes criterios: (1) edad materna avanzada (≥ 40 años), (2) ciclo previo de respuesta ovárica pobre (≤ 3 ovocitos recuperados utilizando protocolo con dosis convencional), (3) estudio anormal de reserva ovárica (CFA $< 5-7$ folículos u HAM $< 0.5-1.1$ ng/mL). Además, estipula que para el diagnóstico es suficiente presentar dos episodios previos de respuesta ovárica baja en los que se haya utilizado un protocolo de estimulación gonadotrópica máxima (10).
- b) Normo-respuesta: Habitualmente se define por la recuperación de 8-10 folículos (9), otros autores sugieren que < 15 óvulos es el número óptimo para maximizar el éxito del tratamiento sin aumentar los riesgos de un síndrome de hiperestimulación ovárica (11).
- c) Hiper-respuesta: Se refiere a la aspiración de > 15 óvulos o > 20 bajo un protocolo de estimulación estándar. La prevalencia de esta respuesta disminuye conforme la edad de la mujer avanza. Los valores de la HAM son los de mayor valor predictivo para este grupo, si es cuantificada mediante el ensayo IBC dicta puntos de corte de 2-6-4.83 ng/mL, mientras que con el ensayo DSL los rangos van de 1.59-5 ng/mL (12).

2.5 Índice de Sensibilidad Ovárica (ISO)

Se define como el número de ovocitos obtenidos por unidad de FSH o hMG. Huber y cols utilizaron el ISO para clasificar patrones de respuesta ovárica basándose en la primicia de

que la evaluación debe incorporar información sobre el estímulo *per se* (dosis de medicamento) y el resultado obtenido (número de ovocitos aspirados). Así, para definir los grupos en cuanto a la respuesta ovárica alta, baja o normal utilizaron una distribución de Gauss y de +1DE y -1DE para considerar alta y baja respuesta respectivamente (2).

2.6 Modelos de predicción de respuesta ovárica

Oliveria y cols presentaron el índice predictor de respuesta ovárica (ORPI, por sus siglas en inglés *Ovarian Response Prediction Index*), el cual obtuvieron a partir de la multiplicación del nivel de HAM (ng/mL) por el número de folículos antrales (2-9mm) y el resultado dividiéndolo en la edad de la mujer (años) ($ORPI = HAM \times CFA / Edad \text{ paciente}$). Aplicaron dicha ecuación en 101 pacientes sometidas a ICSI, y encontraron que el ORPI presentaba una excelente predicción de respuesta ovárica baja (≤ 4 óvulos) y alta (≥ 15 óvulos). Además, sugirieron varios protocolos de estimulación con dosis aproximadas de FSHr para utilizarse de acuerdo al rango del ORPI obtenido (Gráfico 3) (13).

ORPI values	Oocyte number (expected)	Protocol	Dose of FSH
<0.2	≤ 3	-GnRH Antagonist -Short GnRH Agonist -Clomiphene citrate + FSH -Long GnRH Agonist	300 IU-150 IU
$\geq 0.2 < 0.5$	4-5	-GnRH Antagonist -Short GnRH Agonist -Long GnRH Agonist	300 IU-150 IU
$\geq 0.5 < 0.9$	6-14	-Long GnRH Agonist -GnRH Antagonist	150 IU-112.5 IU
≥ 0.9	≥ 15	-GnRH Antagonist	112.5 IU-75 IU

Gráfico 3. Protocolos de estimulación sugeridos a partir del ORPI

Tomado de Oliveira, et al ORPI. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2012.

Por su parte, La Marca y cols Incitados por la subjetividad en la que se basa la elección de la dosis inicial para estimulación, crearon un normograma basado en marcadores de reserva ovárica para individualizar la administración de FSH en ciclos de *in vitro*. Demostraron que

la dosis inicial de FSH podría ser calculada en base a la edad de la mujer y a dos marcadores de reserva ovárica (hormona antimülleriana y FSH basal) siendo las de mayor valor predictivo la de edad-hormona antimülleriana (Gráfico 4).

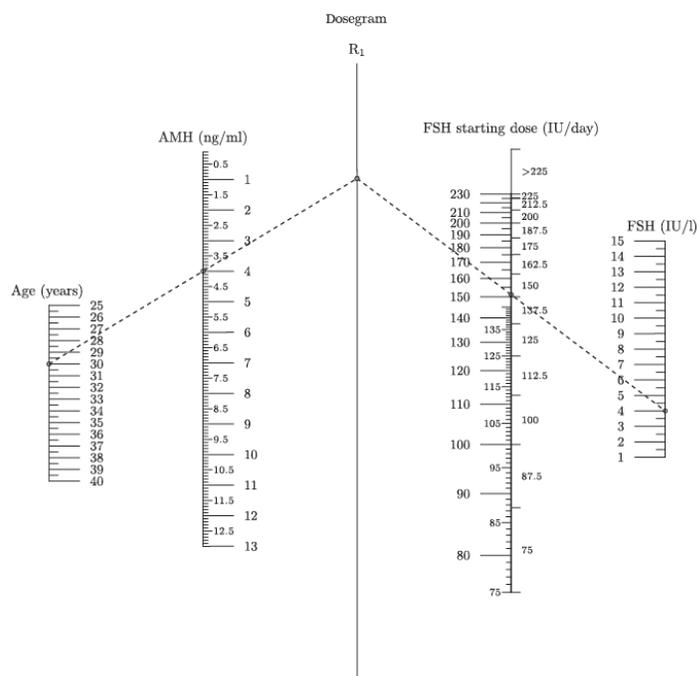


Gráfico 4. Normograma para el cálculo de la dosis inicial de FSH según edad, HAM y FSH basal
Tomado de La Marca y cols, BJOG 20112.

Este estudio buscó coeficientes de regresión univariado y multivariado utilizando como variables independientes a la edad, IMC, hábito de tabaco, FSH basal y hormona antimülleriana, mientras que la variable dependiente consistió en el número de óvulos obtenidos por unidad de FSH administrada. Encontraron que mujeres con edad similar, modificarían el total de óvulos aspirados por unidad de FSH si presentaban la hormona antimülleriana disminuida y la FSH basal elevada, así eliminaron el supuesto criterio anagráfico en el que la dosis debe ser mayor conforme la edad de la mujer aumenta. Como ya se mencionó este normograma únicamente marcó pautas para dosis de inicio, considerando válido el ajuste de las mismas según la respuesta a lo largo del ciclo de estimulación (14).

El primer grupo en introducir el término de sensibilidad ovárica fue el de Biasoni y cols, quienes lo implementaron con la finalidad de proveer una herramienta de menor costo en comparación a la hormona antimülleriana. Aplicaron el ISO en 61 pacientes que fueron sometidas a un protocolo de agonista de la GnRH y FSHr, compararon la correlación de la HAM e ISO encontrando que la segunda refleja satisfactoriamente el nivel sérico de la antimülleriana y que por ende podría ser considerado como una opción para predecir la respuesta a tratamientos de hiperestimulación ovárica controlada ($r=-0.67$, $p=0.0001$) (15).

Años más tarde, Huber y cols, aplicaron el ISO para clasificar el tipo de respuesta a la estimulación. Seleccionaron 7520 ciclos de reproducción asistida (FIV/ICSI) durante un periodo de 8 años y bajo un protocolo de estimulación de agonista de la GnRH y FSH determinaron puntos de corte para baja, alta y normo-respuesta ovárica dosis dependiente (Gráfico 5) (2).

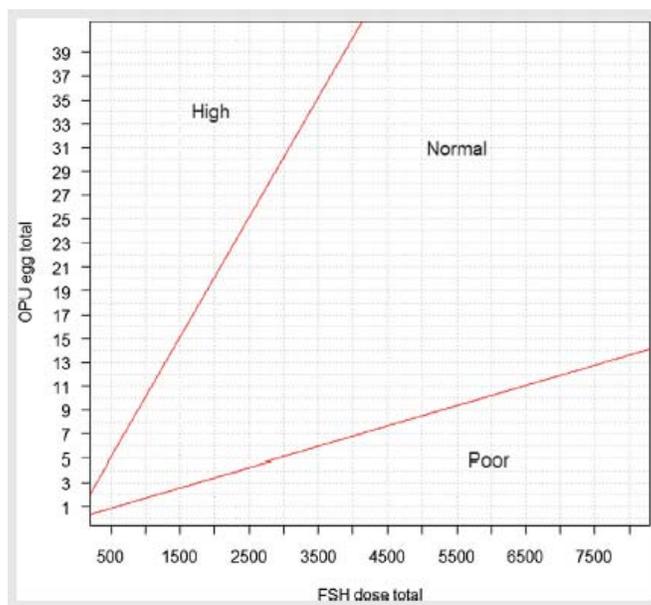


Gráfico 5. Normograma del ISO mostrando puntos de corte para baja, alta y normo-respuesta ovárica
Tomada de Huber. OSI to define ovarian response. Fertil Steril 2013

El grupo de Raymond, empleó el ISO en una población independiente de 2556 mujeres, con la finalidad de validar el modelo descrito anteriormente por Biasoni y cols; demostraron

que el ISO presenta mejor correlación sobre el tipo respuesta ovárica que el solo número de óvulos recuperados. Así mismo, demostraron una correlación excelente entre el ISO y duración de estimulación, dosis total de gonadotropinas administradas, pico de estradiol sérico y número de folículos >16mm (11).

Por su parte, Chalumeau integró parámetros clínicos y biológicos dentro de un *score* con la finalidad de predecir la respuesta ovárica en ciclos de FIV, y lo validó en una población independiente constituida por 257 mujeres sometidas a su primer ciclo de reproducción asistida. Para crear el *score*, en primero lugar evaluó la respuesta ovárica según el ISO y posteriormente realizó coeficientes de correlación entre CFA, edad, HAM, FSH y LH basal, IMC, hábito tabaco, estradiol. Determinó que el score mostraba una correlación retrospectiva de $r=0.559$ y prospectiva de $r=0.584$, lo que explicaría el 60% de la variación de la respuesta ovárica a la estimulación. Sin embargo, su modelo dista mucho de ser clínicamente útil en la práctica diaria (Gráfico 6) (16).

$$\text{score} = 0.192 - (0.004 \times \text{FSH (IU/l)}) + (0.012 \times \text{LH:FSH ratio}) + (0.002 \times \text{AMH (ng/ml)}) - (0.002 \times \text{BMI (kg/m}^2\text{)}) + (0.001 \times \text{AFC}) - (0.002 \times \text{age})$$

Gráfico 6. Fórmula para predicción de respuesta ovárica

Tomada de Chalumeau y cols. Predictive ovarian score. Reproductive Biomedicine, 2018

Por último, aplicando el modelo de Huber et al, se determinó la respuesta ovárica de pacientes del Instituto para el Estudio de la Concepción Humana, IECH en Monterrey Nuevo León, en un periodo de 6 años (2008-2013), sometidas a ciclos de reproducción asistida bajo protocolos de agonista de la GnRH. Se analizaron 458 ciclos y mediante el mismo criterio de distribución en una curva de Gauss $\pm 1\text{DE}$ se determinaron puntos de corte para ISO: baja respuesta (≤ 1.43), respuesta normal (1.44-7.4) y alta respuesta (≥ 7.5) (Gráfico 7) (17) .

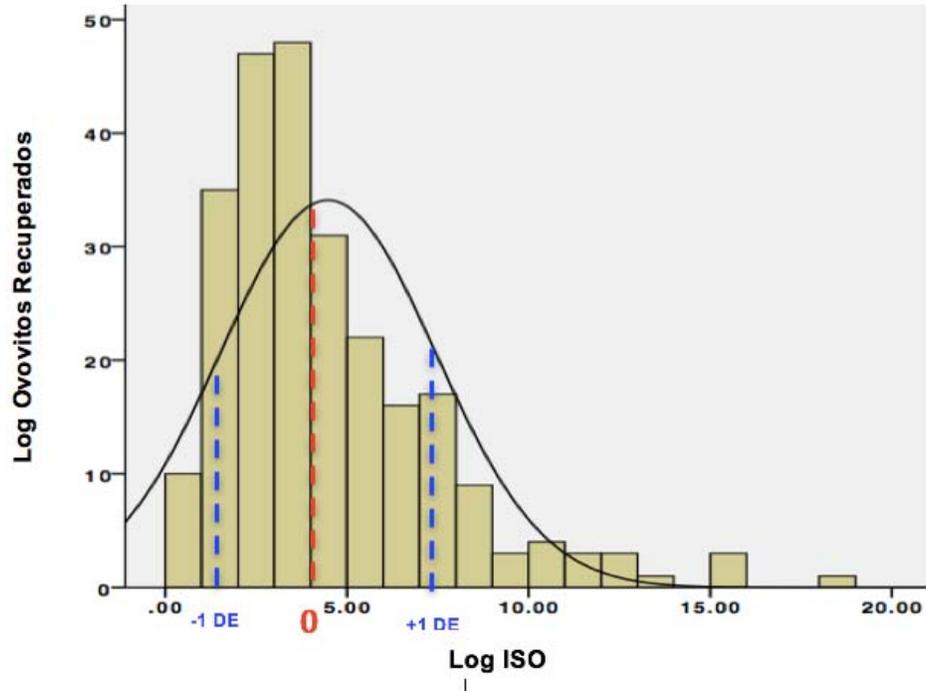


Gráfico 7. Distribución log del ISO y puntos de corte
 Tomado de Casanova, ISO en reproducción asistida, 2015

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La predicción de la respuesta ovárica a la hiperestimulación controlada ha sido evaluada mediante parámetros tanto clínicos como biológicos, sin que ninguno por si solo tenga el mayor valor predictivo, lo que refleja que más bien podría considerarse como un resultado de origen multicausal. A pesar de que existen diferentes métodos utilizados para clasificar la respuesta a la estimulación, aún no existen algoritmos ni herramientas que permitan predecir de forma adecuada la respuesta con la cual se obtendrán las mejores posibilidades de éxito durante los tratamientos de reproducción asistida.

Durante la hiperestimulación ovárica controlada, las mujeres responden de forma variable a la administración de gonadotropinas exógenas incluso a dosis similares, lo que obliga a que la elección sobre la dosis de inicio en una u otra cantidad sea criterio de acuerdo a la experiencia del propio médico, incluso volviéndose una conducta habitual emplear dosis progresivamente mayores en ciclos consecutivos con la finalidad de obtener un mayor número de óvulos, sin que esto haya demostrado tener mejor impacto sobre la tasa de nacido vivo.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El índice de sensibilidad ovárica puede ser utilizado como predictor de respuesta ovárica en ciclos consecutivos de estimulación ovárica controlada?

5. JUSTIFICACIÓN

El uso del índice de sensibilidad ovárica es un parámetro de evaluación de respuesta dinámico pues es dosis dependiente ya que considera la intensidad de la estimulación.

La necesidad de individualizar la dosis de gonadotropinas en cada paciente deriva de la gran variabilidad funcional de la reserva ovárica, sin embargo, mediante el empleo del índice de sensibilidad ovárica se determina que la respuesta de cada paciente es el resultado de factores intrínsecos relacionados a las unidades de medicamento recibida.

Aplicando el modelo del ISO en pacientes que realizaron ciclos consecutivos se pretende definir la posibilidad de predicción de respuesta a ciclos posteriores.

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo General

Determinar si el índice de sensibilidad ovárica es predictor de respuesta ovárica en los ciclos consecutivos de estimulación ovárica controlada.

6.2 Objetivos Secundarios

1. Clasificar el tipo de respuesta ovárica obtenida a partir de ciclos de hiperestimulación ovárica controlada en reproducción asistida empleando el índice de sensibilidad ovárica.
2. Aplicar el modelo de distribución en pacientes con ciclos consecutivos en reproducción asistida.
3. Comparar la relación del ISO con otros predictores de respuesta ovárica utilizados comúnmente en la literatura.
4. Determinar la asociación del ISO con fertilización, implantación y calidad embrionaria en pacientes de primera vez y consecutivos.

7. HIPÓTESIS

7.1 Hipótesis de Investigación

El índice de sensibilidad ovárica presenta una correlación positiva con el número de óvulos recuperados en ciclos consecutivos de reproducción asistida.

7.2 Hipótesis Nula

El índice de sensibilidad ovárica no presenta una correlación positiva con el número de óvulos recuperados en ciclos consecutivos de reproducción asistida.

7.3 Hipótesis Alterna

El índice de sensibilidad ovárica presenta una correlación negativa con el número de óvulos recuperados en ciclos consecutivos de reproducción asistida.

8. MATERIAL Y MÉTODOS

8.1 Tipo de estudio

Estudio observacional, retrospectivo, analítico y comparativo inferencial.

8.2 Población de estudio y tamaño de la muestra

Se seleccionaron a todas las pacientes sometidas a ciclos de reproducción asistida FIV/ICSI bajo protocolos de estimulación con antagonista/agonista de la GnRH, en el Centro de Fertilidad IECH Monterrey, en el período comprendido de enero 2008 a diciembre 2017 con la finalidad de construir un modelo logarítmico de respuesta ovárica de acuerdo al Índice de Sensibilidad Ovárica (ISO).

Para el cálculo de la muestra, con un nivel de confianza del 95%(z) y precisión del 80%(ε) en las observaciones, a partir de una proporción de 10%(P1) de producción baja de óvulos durante la estimulación, y una relación de 35% para un buen desempeño en producción de ovocitos, se calculó una N total de 921 pacientes a estudiar (Gráfico 8).

Cálculo de Muestra					
	N=	$\frac{z^2 \cdot (1-P1)/P1 + (1-P2)/P2}{\ln(1-\epsilon)^2}$	N=	$\frac{1.96^2 \cdot (1-0.1)/0.1 + (1-0.35)/0.35}{\ln(1-0.2)^2}$	N= 837
z	1.96				
P1	0.1				
ε	0.2			+ 10%	
P2	0.35			N=	921

Gráfico 8. Cálculo de la muestra

8.3 Recolección de datos y análisis estadístico de los resultados

El listado de pacientes a incluir se seleccionó a partir de la base de datos del IECH y de los ciclos realizados para FIV/ICSI de enero 2008 a diciembre 2017. Posteriormente con el listado de pacientes, y empleando los criterios de exclusión y eliminación, se inició la captura de datos a partir de la información proveniente del expediente clínico de cada paciente, registrando los siguientes datos: edad de la mujer y del hombre (años), hormonales basales en día 3 del ciclo anterior o previo al inicio de la estimulación con gonadotropinas, midiendo FSH (mUI/ml), LH (mUI/mL), prolactina (ng/mL) y estradiol sérico (pg/mL), nivel sérico de hormona antimülleriana (ng/mL), dosis total de gonadotropinas empleadas durante el ciclo de estimulación (UI), días totales de estimulación, medida de grosor endometrial en día 10 (mm), día de aplicación de hCG para inducción de maduración final ovocitaria, día de aspiración folicular, parámetros seminales postcapacitación: volumen (ml), concentración (millones/ml), motilidad (%), formas normales (%), cuenta total motil (millones), número y calidad de embriones transferidos, número de embriones vitrificados, resultado de PIE (positivo o negativo), frecuencia cardíaca fetal (ausente o presente).

Los grupos se organizaron en 3 categorías para ISO de acuerdo a la distribución estándar ± 1 , Para las variables cuantitativas se empleó ANOVA. Al comparar los balances de relación de eventos se estudió la distribución Fisher o X^2 para las variables cualitativas. Se realizó regresión de Pearson para las variables cuantitativas y evaluar interacciones y se construyó un modelo Poisson para la relación entre edad y número de óvulos recuperados, e ISO y número de óvulos recuperados.

Herramientas de Análisis
Se utilizó SPSS 25 / R 3.4.3.

9. CRITERIOS DE SELECCIÓN

9.1 Criterios de inclusión

- Pacientes con infertilidad sometidas a hiperestimulación ovárica para FIV/ICSI en el periodo comprendido de enero de 2008 a diciembre 2017 bajo protocolos de estimulación con agonistas/antagonistas de la GnRH, independientemente del número de ciclos en los que participaron.

9.2 Criterios de exclusión

- Ciclos de hiperestimulación ovárica destinados a criopreservación ovocitaria ya sea por *banking* o preservación de la fertilidad.
- Ciclos de MiniFIV/Low cost
- Ciclos de maduración in vitro (IVM)
- Ciclos sin transferencia embrionaria en fresco
- Ciclos de ovodonación anónima o conocida

10. MÉTODO

La elección sobre dosis y medicamentos para utilizar durante la estimulación ovárica de ciclos de primera vez, se realizó de forma individualizada según criterios del Instituto como son: los resultados de hormonales basales séricos, nivel de hormona antimülleriana, carga folicular antral (no registrada), edad de la mujer y respuesta previa a hiperestimulación ovárica en ciclos de baja o alta complejidad. Se utilizaron esquemas con agonista y antagonista de la GnRH, y FSHr (Gonal F® Merck Serono), FSHr/LHr (Pergoveris® Merck Serono) o hMG (Merional® Corne/ Merapur® Ferring), iniciando la administración en día dos o tres del ciclo menstrual.

Se incluyeron ciclos con protocolo largo con agonista de la GnRH mediante la administración diaria de 1mg vía subcutánea de acetato de leuprolida (Kit de Lucrin® Abbott), a partir del día 18 de la fase lútea previa al ciclo de estimulación. Una vez iniciado el ciclo menstrual, la dosis del agonista se disminuyó a la mitad (0.5mg/día) y lograda la desensibilización del eje hipofisiario (aproximadamente 14 días después de la administración inicial de agonista de la GnRH, evidenciado por la ausencia de folículos ováricos >10mm y grosor endometrial <4mm), se inició la administración de gonadotropinas ajustando la dosis de acuerdo a la respuesta ovárica en un día 5-6 de estimulación evaluada mediante ultrasonido transvaginal. Así mismo, se incluyeron ciclos con antagonista de la GnRH, con inicio de gonadotropinas en día 2-3 del ciclo y administración de antagonista de la GnRH (Cetrotide®, Merck Serono) en protocolo fijo en día 6 del ciclo o 5 de estimulación, a una dosis de 0.25mg/día vía subcutánea. La dosis de gonadotropinas se mantuvo conjuntamente a la administración del antagonista e igualmente se ajustó de acuerdo a la respuesta ovárica evidenciada mediante ultrasonido transvaginal.

El seguimiento folicular se realizó en cada caso por el médico tratante, empleando un ultrasonido vaginal con transductor multifrecuencia de 7.5MHz. Los días destinados a seguimientos foliculares fueron los días 2, 6 y 9 de cada ciclo menstrual. La aplicación de los

medicamentos fue realizada por cada paciente ya sea en forma individual previa instrucción con personal capacitado dentro del instituto de fertilidad, o apoyada con algún miembro de personal de salud de su elección.

Al alcanzar un tamaño folicular >18mm en al menos dos folículos, se administró hCGr (Ovidrel® Merck Serono, 250mcg dosis única o hCGu (Choragón® Ferring ó Choriomon® Corne 10,000UI dosis única) 34-36 horas antes de la aspiración folicular. Para la aspiración folicular, previa firma del consentimiento informado, y bajo sedación endovenosa, se empleó un ultrasonido transvaginal de 7.5 MHz como guía de visualización, en un quirófano ambulatorio contiguo al laboratorio de gametos. Para el procedimiento, se utilizó una bomba de vacío de regulación continua (presión negativa 100mmHg) conectado en un extremo a agujas de punción de longitud de 35cm, rígidas, con calibre de 17G, bisel de 60º de lumen único (Ovum, Cook Medical®) o doble (Mona Lisa, Gynotech®). Del otro extremo se conectaron tubos de poliestireno de fondo redondo, con un diámetro interno de 1.7cm y con capacidad de 14mL para depositar el líquido folicular aspirado.

Posterior a la aspiración, el personal del laboratorio buscó, separó y seleccionó los ovocitos, colocándolos en cajas de 4 pozos (NUNC IVF 4-Well Dish Nunclor, Thermo Scientific®) con medio cultivo CSC (Continuous Single Culture, Irvin Scientific®) mediante la ayuda de un estero-microscopio y pipetas de Pasteur y bajo una campana de flujo laminar para mantener un ambiente estéril. Dentro de cada pozo se instiló 0.3ml de medio G-MOPS PLUS (Vitro Life®), el pozo número 1 se utilizó para el primer lavado mientras que en los pozos 2, 3 y 4 se clasificaron los óvulos para posteriormente ser cubiertos de aceite (OVOIL, Vitrolife®) y proceder a incubarlos. Dependiendo del procedimiento a realizar, se inseminaron para FIVc y/o se decumularon para ICSI. La fertilización se corroboró 16-18 horas posteriores y se definió por la presencia de 2 pronúcleos en el citoplasma del óvulo y de 2 cuerpos polares en el espacio perivitelino, posteriormente los cigotos se lavaron 3 veces y fueron transferidos a medio de cultivo CSC®.

Para clasificar la calidad embrionaria, se definió como un embrión de excelente calidad a aquel que en día 3 presentó de 6-8 blastómeras con <10% de fragmentación y a aquel que en día 5 presentó expansión y diferenciación de las dos líneas celulares: trofoblasto y masa celular interna.

La transferencia embrionaria se realizó por cada médico tratante, ya sea en día 3 o 5 de desarrollo embrionario. La elección del número de embriones a transferir fue a criterio del médico tratante y del laboratorio de gametos según calidad embrionaria individualizando la decisión en base a los antecedentes de la pareja. De ser posible criopreservar embriones, éstos fueron vitrificados en día 5 o 6 de desarrollo.

La técnica de transferencia habitual en el IECH es la intrauterina, transcervical. Implica una previa carga de embriones dentro del catéter de elección (Wallace Sure-Pro Ultra®, Sydney/SoftPass, Cook Medical®), con aproximadamente 5µl de medio cultivo, y aspirando 3µ de aire. El procedimiento se realizó bajo monitoreo de ultrasonido abdominal, previa verificación del nombre de la paciente en dos ocasiones, una vez finalizado, se corrobora que el catéter se encuentre libre de embriones y se permite que la paciente permanezca en reposo en decúbito supino por aproximadamente 15 minutos.

Para el soporte de fase lútea se utilizaron perlas vaginales de progesterona (Utrogestan®) 400mg/día a partir del día de la aspiración folicular. El test de embarazo se realizó 14 días postransferencia embrionaria (2 semanas) y de resultar positiva el soporte de fase lútea se continuó a criterio del médico hasta la 10-12ª semana de gestación (18).

11. IMPLICACIÓN ÉTICAS DEL ESTUDIO

El presente trabajo es una investigación sin riesgo ya que sólo se utilizaron técnicas y métodos de investigación documental retrospectiva mediante la revisión de expedientes clínicos y bases de datos, en los que no se involucró al paciente de forma directa ni se trataron aspectos sensibles de su conducta.

12. RESULTADOS

Se estudiaron 1092 pacientes de ciclos de hiperestimulación ovárica controlada para procedimientos de alta complejidad FIV/ICSI del periodo de enero 2008 a diciembre 2017, bajo un protocolo con agonista/antagonista de la GnRH. La edad promedio de las mujeres fue de 34.4 ± 4.56 años, el nivel de hormona antimülleriana promedio fue de 2.24 ± 3.2 ng/mL, edad promedio de varón 37.06 ± 6.65 años, el promedio de óvulos recuperados por ciclo fue de 10.33 ± 5.73 y la dosis total de medicamento por ciclo fue de 2808 ± 1038 UI (Tabla 1).

TABLA 1

N = 1092	M, ±
EDAD (años)	34.49 ± 4.56
**HAM (ng/mL)	2.24 ± 3.2
FSH basal (mUI/mL)	6.86 ± 3.24
LH basal (mUI/mL)	4.68 ± 3.31
E ₂ basal (pg/mL)	53.46 ± 51.27
PRL (ng/mL)	19.88 ± 11.93
EDAD HOMBRE (años)	37.06 ± 6.65
OVULOS	10.33 ± 5.73
DOSIS TOTAL MEDICAMENTO (UI)	2808.0 ± 1038.2

***Se recabaron solo 120 resultados de HAM, ya que antes del 2010 no se contaba con este parámetro en el laboratorio del IECH*

Tabla 1. Distribución demográfica general con determinación basal promedio

La muestra se dividió en tres grupos de acuerdo a la distribución estándar del ISO ± 1 : ISO bajo < 1.3 (baja respuesta), ISO normal $1.4 - 7.7$ (normo-respuesta), ISO alto > 7.8 (hiper-respuesta) (Gráfico 9).

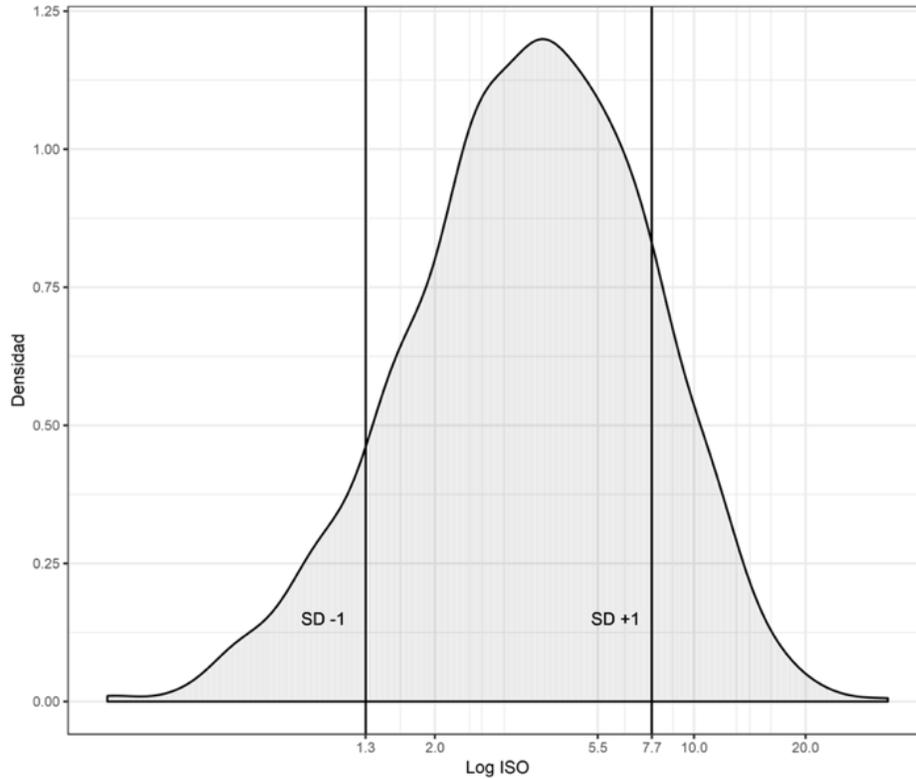


Gráfico 9. Distribución logarítmica del ISO

El grupo de ISO bajo correspondió a 769 mujeres (70.4%), el de ISO normal a 247 (22.6%) y el de ISO alto a 76 mujeres (6.9%). Se encontró diferencia estadísticamente significativa para las variables de edad de la mujer, HAM, FSH, LH y estradiol basal, edad del hombre, número de óvulos recuperados, número de embriones transferidos y dosis total de gonadotropinas por ciclo. Se observa que, las mujeres de edad más avanzada se distribuyen con mayor frecuencia dentro del grupo de ISO con respuesta baja con una relación directamente proporcional al requerimiento de gonadotropinas ($p < 0.01$) e inversamente proporcional al número de óvulos recuperados ($p < 0.001$) así como al número de embriones transferidos ($p < 0.01$) (Tabla 2).

TABLA 2

Nivel de ISO	Baja n=769 (70.42%)	Normal n= 247 (22.62%)	Alta n= 76 (6.95%)	p value
	M, DE	M, DE	M, DE	
EDAD (años)	37.4 ±3.28	34.77 ±4.39	31.02 ±4.28	<0.001
HAM (ng/mL)	1.25 ±1.1	2.03 ±3.36	3.77 ±2.82	0.018
FSH basal (mUI/mL)	8.44 ±4.58	6.86 ±3.08	5.9 ±2.86	<0.001
LH basal (mUI/mL)	5.27 ±4.15	4.5 ±3	5.46 ±4.29	0.004
E ₂ basal (pg/mL)	67.22 ±77.88	51.7 ±47.62	55.06 ±52.66	0.054
PRL (ng/mL)	18.84 ±11.76	20.05 ±12.03	19.59 ±11.69	0.697
EDAD HOMBRE (años)	39.27 ±6.32	37.12 ±6.6	35.16 ±6.47	<0.001
Nº OVULOS	3.31 ±1.44	9.74 ±4.3	18.25 ±6.28	<0.001
EMBRIONES TRANSF	1.71 ±0.81	2.36 ±0.89	2.33 ±0.68	<0.001
GROSOR EE D10	9.13 ±1.38	18.26 ±147.59	10.29 ±1.87	0.835
DIA ASP	12.55 ±1.06	12.03 ±1.11	11.65 ±0.91	0.001
DOSIS TOTAL (UI)	3968.61 ±1228.89	2849.57 ±920.36	1858.02 ±652.95	<0.001

ANOVA

Tabla 2. Comparación de la población de acuerdo al tipo de respuesta ovárica

Para determinar la relación entre cada parámetro y la respuesta ovárica (ISO) se realizó un análisis de regresión por el método Pearson encontrando interacción moderada negativa entre ISO y edad ($r^2=-0.39$), e igualmente negativa para dosis total de FSH ($r^2=-0.47$), dosis total de LH ($r^2=-0.36$) y dosis total administrada ($r^2=-0.55$) con interacción regular. Correlaciones positivas fueron encontradas para número de óvulos recuperados ($r^2=0.545$), fertilización ($r^2=0.406$) y en forma leve con la HAM ($r^2=0.308$) (Tabla 3).

TABLA 3

Regresiones

	EDAD	HAM	FSHD3	LHD3	E2D3	PRL	EDH	OVULOS	EMBTRANS	DIAINI	DTFSHr	DTLHr	DTHMG	EEGRD10	FERT	ISO	DOSIST
EDAD	1	-0.1	0.092	-0.02	0.053	-0.02	0.416	-0.301	-0.096	-0.035	0.215	0.206	0.153	0.066	-0.14	-0.39	0.312
HAM		1	-0.06	0.25	-0.06	0.067	-0.11	0.332	0.048	-0.041	-0.168	-0.07	-0.139	0.14	0.242	0.308	-0.17
FSH basal			1	0.22	-0.09	-0.01	-0.07	-0.186	-0.012	-0.074	0.119	0.193	0.164	-0.035	-0.01	-0.22	0.227
LH basal				1	0.105	-0.01	-0.01	0.051	0.005	0.013	-0.063	-0.07	-0.011	-0.017	0.108	0.104	-0.05
E ₂ basal					1	0.029	0.007	0.067	0.049	0.039	0.025	0.223	0.017	0.001	-0.01	-0.01	0.043
PRL						1	0.046	0.01	-0.032	-0.014	-0.058	0.091	-0.002	-0.001	0.055	0.02	-0.05
EDH							1	-0.08	-0.016	-0.005	0.133	0.095	0.057	0.015	-0.08	-0.13	0.166
OVULOS								1	0.276	0.011	-0.082	-0.01	-0.077	-0.011	0.466	0.545	-0.11
EMBTRANS									1	0.097	0.075	0.125	-0.068	0.046	0.196	0.102	0.028
DIAINICIOANT										1	0.009	-0.09	0.016	0.175	0.026	-0.01	0.013
DT FSHr											1	0.669	-0.248	-0.118	-0.13	-0.47	0.802
DTLHr												1	0.229	-0.139	0.025	-0.36	0.765
DTHMG													1	0.168	0.016	-0.21	0.423
GROSOREED10														1	0.027	-0.01	-0.01
FERT															1	0.406	-0.01
ISO																1	0.55
DOSIS TOTAL																	1

Tabla 3. Relaciones entre variables mediante el método de Pearson

Al efectuar el modelamiento multivariable para buscar las interacciones del ISO sobre la dosis total requerida en una paciente, se determinó por método de selección en pasos que las variables ISO, hormona antimülleriana y edad explicaban positivamente ($r^2=0.5404$) la necesidad de dosis total por parte de las pacientes; este modelo multivariable se pudo mejorar hasta lograr una adecuación alta ($r^2=0.7577$) de estas mismas variables. Adicionalmente se buscó la relación de ISO con números de óvulos obtenidos en un modelo multivariable, con selección en pasos, encontrando una relación positiva moderada de edad, HAM e ISO con número de óvulos recuperados ($r^2=0.6175$) explicando esta relación el 38.13% de las interacciones.

Dadas las condiciones de la muestra y en cuestión de función pronóstica, se realizó otro método de modelado probabilístico estudiando la distribución de Poisson, encontrando una relación leve entre número de óvulos recuperados y edad ($r^2=0.273$) con una precisión del 42% en determinar la mínima cantidad de óvulos en función de la edad de las pacientes; para el ISO se obtuvo un mejor modelo con una relación alta con el número de óvulos recuperados ($r^2=0.856$) logrando una precisión pronóstica del 82.1% de la muestra (Tabla 4), teniendo un mejor desempeño pronóstico en la pacientes de reingreso (81.2%) en comparación con las de primera vez (70.4%).

TABLA 4

Modelo de Probabilidad	B	CI	p	IRR
Edad ▶ # Óvulos ($r^2 = 0.273$)*				
Constante	-7.44	-11.25 – -3.71	<.001	0
Edad	0.97	0.62 – 1.33	<.001	2.65
Edad ²	-0.03	-0.04 – -0.02	<.001	0.97
Edad ³	0	0.00 – 0.00	<.001	1
ISO ▶ # Óvulos ($r^2=0.856$)**				
Constante	1.26	1.19 – 1.32	<.001	3.52
ISO	0.32	0.30 – 0.35	<.001	1.38
ISO ²	-0.02	-0.02 – -0.02	<.001	0.98
ISO ³	0	0.00 – 0.00	<.001	1

*42% de Precisión

**81.2% de Precisión

Tabla 4. Modelo de probabilidad de Poisson

Conociendo el valor de precisión en pacientes de primera vez (42%) y la relación entre edad y número óvulos, se realizó una gráfica percentil para distribuir la respuesta ovocitaria (50, 75 y 90) (Gráfico 10).

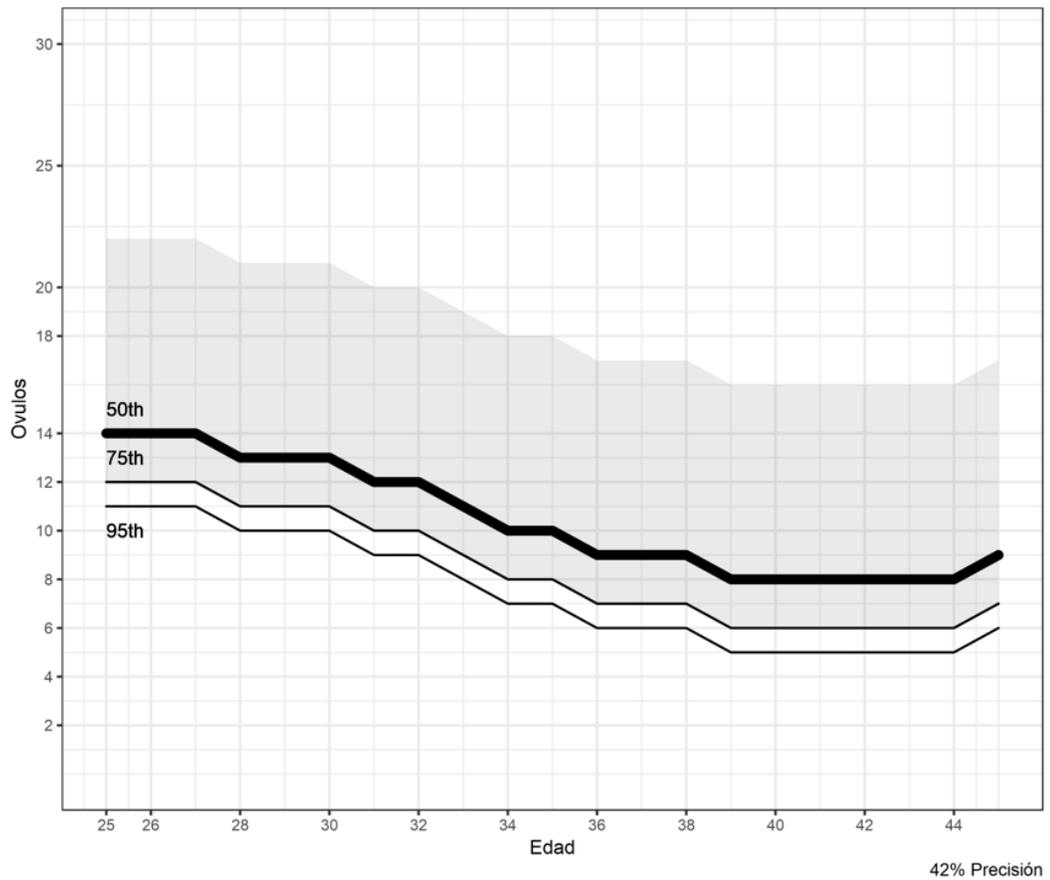


Gráfico 10. Tabla percentil para producción ovocitaria según edad
(95% de las pacientes quedan fuera de la curva incapaz de ser pronosticadas)

Al utilizar el modelo para determinar la probabilidad de predicción en las mismas pacientes con las que se creó el modelo, se observa que utilizando el ISO en relación al número de óvulos recuperados se es capaz de acertar en aproximadamente el 82.1 % de los casos (Gráfico 11).

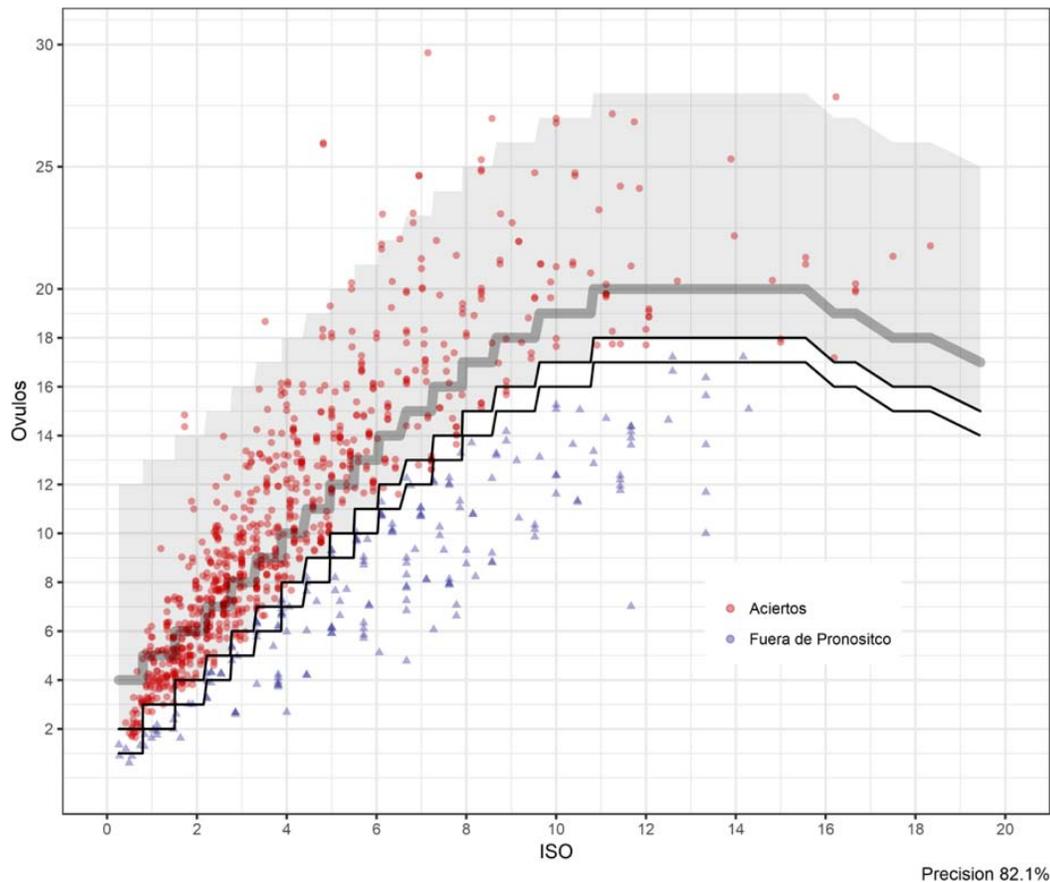


Gráfico 11. Porcentaje de predicción en pacientes de reingreso

Mientras que al utilizar el modelo para determinar la probabilidad de predicción en “posible” ciclo consecutivo (+1) la precisión logró porcentajes igualmente altos (81.2%) (Gráfico 12).

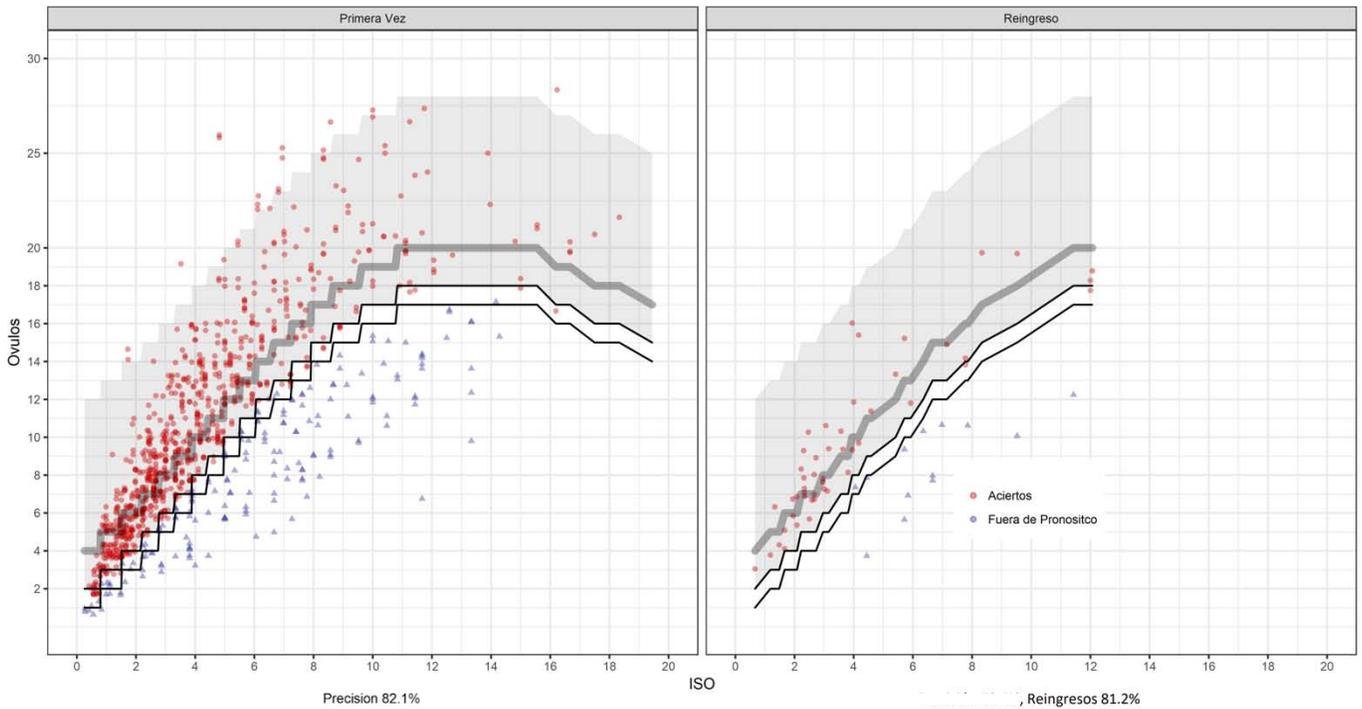


Gráfico 12. Modelo de probabilidad aplicado en las pacientes del modelo vs pacientes con “posible” ciclo consecutivo +1

Al graficar todas las precisiones pronósticas, se observa que el modelo aplicado sobre la propia muestra de estudio genera un acierto del 70.45% ($p < 0.001$), aplicado sólo en las pacientes que reingresan por primera vez acierta en un 77.78% ($p < 0.001$), alcanzando un máximo pronóstico en un “posible” ciclo consecutivo del 81.25% ($p < 0.001$), perdiendo drásticamente precisión diagnóstica de aproximadamente 10% menos por cada ciclo consecutivo ($p = 0.1789$ y $p = 0.9999$ respectivamente) (Gráfico 13) (Tabla 5).

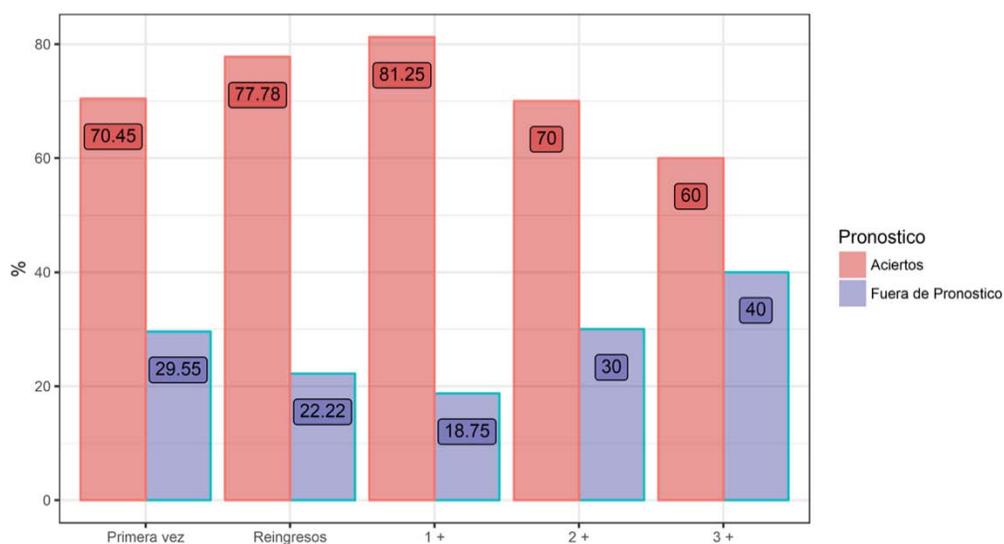


Gráfico 13. Posibilidad de predicción del modelo en ciclos consecutivos

TABLA 5

Desempeño	Aciertos	Fuera de Pronostico	p	ODD
	N, %	N, %		
	174			
Primera vez	73 (70.45%)	73 (29.55%)	<0.001	5.6814
Reingresos	49 (77.78%)	14 (22.22%)	<0.001	12.25
1 +	39 (81.25%)	9 (18.75%)	<0.001	18.7778
2 +	7 (70%)	3 (30%)	0.1789	5.4444
3 +	3 (60%)	2 (40%)	0.9999	2.25

Tabla 5. Predicción según número de ciclos consecutivos

Como parte de los objetivos secundarios, la comparación de ISO y calidad embrionaria determinó que, las pacientes con ISO normal y alto generaron embriones de mejor calidad (40.91 % y 35.29% respectivamente) en comparación a las pacientes con ISO bajo (29%). Se observa que de forma general las pacientes de ISO bajo generaron embriones de peor calidad (26.92%) en comparación a los generados en ISO normal (17.7%) e ISO alto (17.65%) (p0.007) (Tabla 6).

TABLA 6				
ISO	Bajo	Normal	Alto	p value
	N, %	N, %	N, %	
Calidad Embrionaria				
Buena	216 ,29.07%	90 ,40.91%	24 ,35.29%	0.007
Regular	327 ,44.01%	91 ,41.36%	32 ,47.06%	
Mala	200 ,26.92%	39 ,17.73%	12 ,17.65%	

ANOVA

Tabla 6. Comparación de calidad embrionaria según ISO

Al comparar el porcentaje de fertilización de acuerdo al ISO, se encontraron mejores resultados en las pacientes con ISO bajo (51%) vs ISO medio (42.7%) y pacientes con ISO alto (40.8%); siendo este último grupo el que presentó el porcentaje más bajo (p=0.061).

Por otro lado, el porcentaje de implantación mostró diferencia estadística entre aquellas pacientes que presentaron un ISO alto (65%) vs las que presentaron un ISO normal (61.7%) o bajo (55.3%) (p<0.001) (Tabla 7).

TABLA 7				
ISO	Bajo	Normal	Alto	P value
	M, DE	M, DE	M, DE	
% FERT	51.36 ±25.64	42.75 ±21.41	40.89 ±20.85	0.061
% IM	55.36 ±27.29	61.71 ±27.88	65.56 ±25.99	0.001

ANOVA

Tabla 7. Comparación de calidad embrionaria según ISO

Al investigar el porcentaje de embarazo por ciclo, se encontró que en las pacientes de primera vez el porcentaje de embarazo fue de 30% para ISO bajo, 44% para ISO normal y 56% para ISO alto, mientras que en pacientes que tuvieron un ciclo adicional fue de 32%, 37% y 80% respectivamente (Tabla 8).

TABLA 8				
ISO	Bajo	Normal	Alto	P.val
	N, %	N, %	N, %	
Inicial	30.09%	44%	56.67%	0.271
+1	32.61%	37.5%	80%	
+2	0%	66.67%	0%	

Tabla 8. Porcentaje de embarazo en ciclos iniciales y consecutivos

Finalmente se graficaron las pacientes con prueba de embarazo positiva en una distribución que tomaba en cuenta tanto la dosis total como el número de ovocitos aspirados. En la primera gráfica, se observa la distribución de la muestra base, encontrando que el mayor número de pruebas positivas se acumuló en el cuadrante medio (51.2%), lo que corresponde a pacientes con administración de gonadotropinas a dosis estándar y con una respuesta ovárica normal (5-15 óvulos recuperados) (ISO con respuesta normal). Las pacientes con ISO bajo presentaron en forma general, la más baja distribución de pruebas de embarazo positiva en relación a dosis crecientes de gonadotropinas (0.47%, 3.26% y 0.47% respectivamente), mientras que las pacientes de ISO alto mostraron mejor distribución a dosis estándar (19.58%). Las distribuciones más bajas de pruebas positivas coincidieron en los cuadrantes correspondientes a las dosis más altas: 0.23% (ISO alto), 8.62% (ISO normal), 0.46% (ISO bajo) (Gráfico 14).

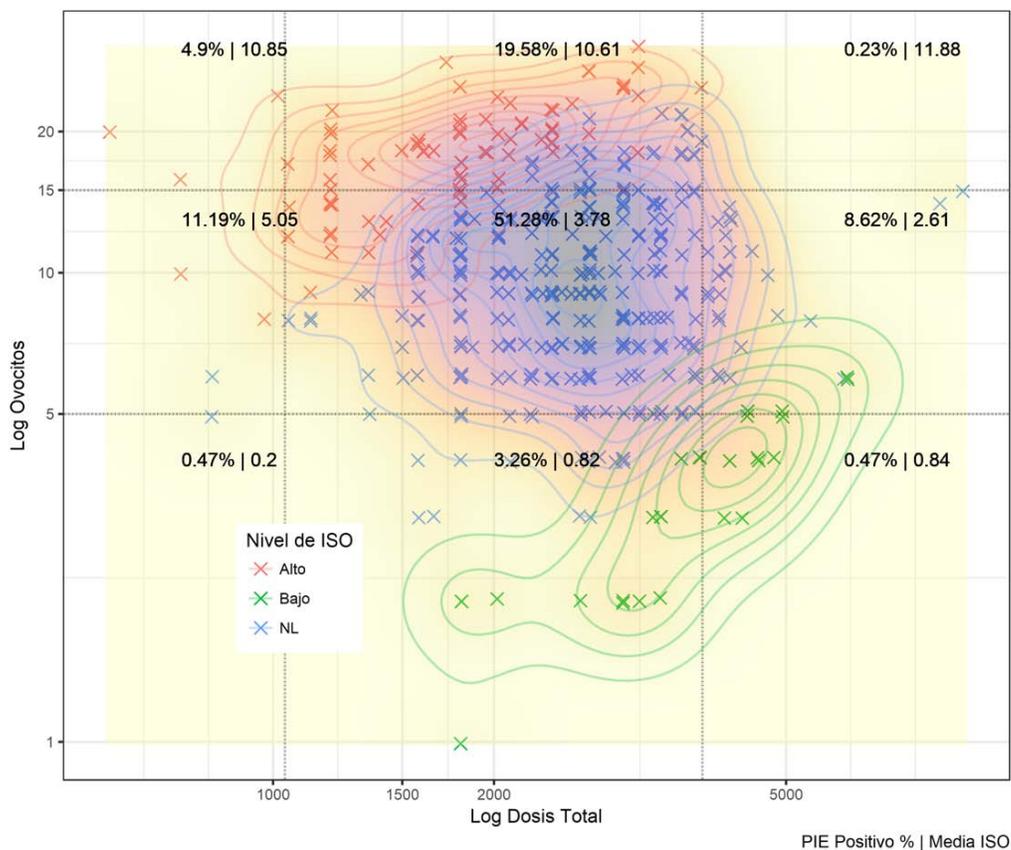


Gráfico 14. Distribución de embarazos según ISO y PIE positivo en las pacientes del modelo

Al graficar a las pacientes en este mismo modelo de distribución según la prueba positiva en el ciclo consecutivo. Se advierten que la distribución más baja de las mujeres con PIE positiva nuevamente recae en los cuadrantes correspondientes a las mayores dosis: 0.25% (ISO alto), 9.34% (ISO normal), 0.51% (ISO bajo). La mejor distribución, recae en el cuadrante medio con 52.27% de las pruebas positivas con dosis estándar y respuesta normal (Gráfico 15).

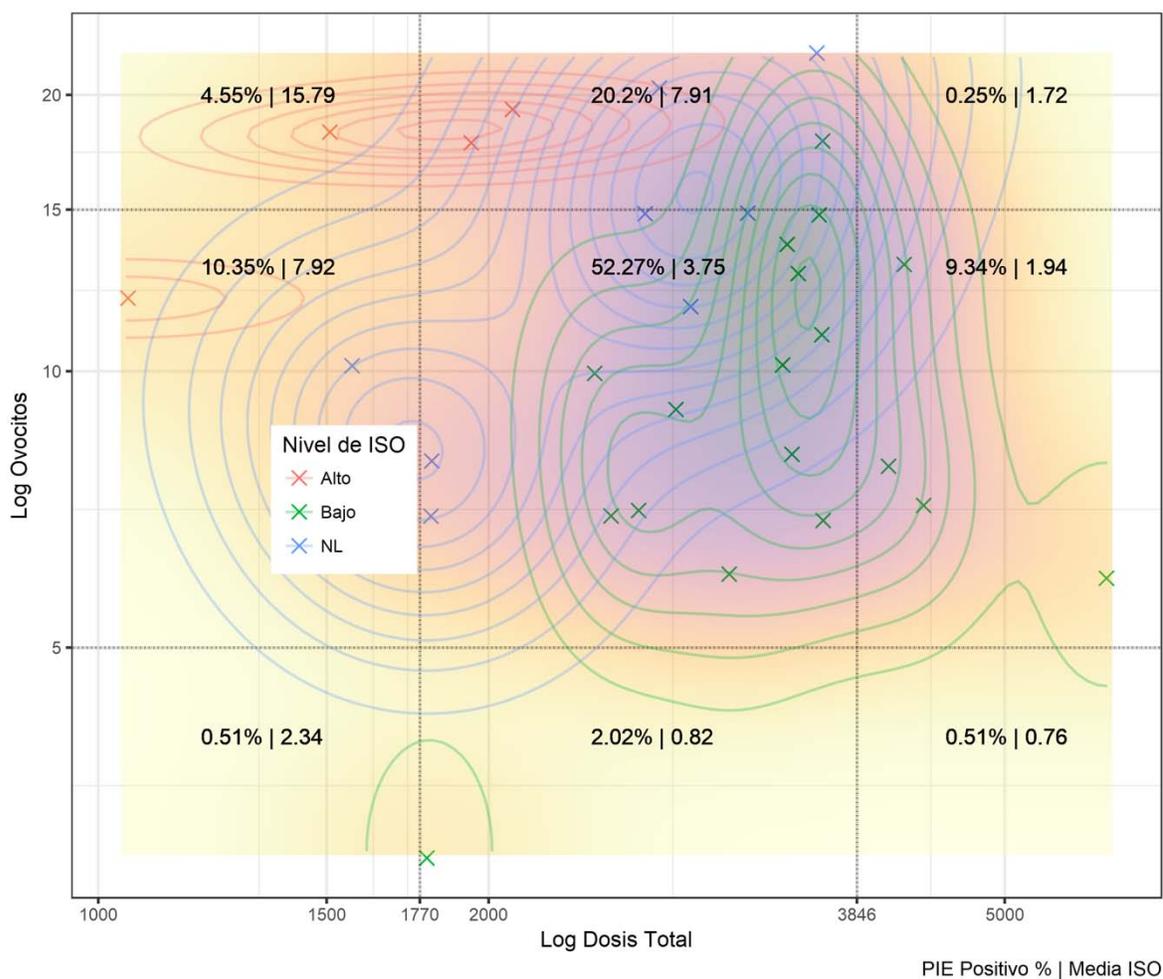


Gráfico 15. Distribución de embarazos según ISO y PIE positivo en las pacientes de reingreso

13. DISCUSIÓN

El modelo de distribución de Huber y cols del índice de sensibilidad ovárica fue aplicado a nuestra población pudiendo ser capaz de clasificar la respuesta ovárica según la dosis total de gonadotropinas administradas. Se observa que este modelo es lo suficientemente dinámico para ser validado en poblaciones independientes.

Evaluamos la variabilidad inter-ciclo mediante respuestas consecutivas según el ISO, confirmando que se es posible predecir hasta dos ciclos posteriores y que conforme se van incluyendo más número de ciclos, la probabilidad de predicción va disminuyendo, lo que claramente refleja variaciones a dosis mayores de medicamento. No existen antecedentes en la literatura sobre la aplicación del ISO como predictor de respuesta ovárica. Raymond y cols determinaron que el ISO tiene un coeficiente de correlación intraclase alto (alta concordancia ante más de dos observaciones de un mismo sujeto) (11).

Al comparar las variables independientes con el índice de sensibilidad ovárica se determinó que los tres grupos presentan diferencias significativas en relación a los resultados obtenidos. La principal, es la cantidad de dosis utilizada de acuerdo al tipo de respuesta obtenida. Mediante este índice, se corrobora que la sensibilidad ovárica baja determina una mayor exigencia de medicamento, mientras que una sensibilidad alta determina utilizar una menor cantidad de dosis. Así mismo, se observa que el tipo de respuesta ovárica clasificada según el ISO es proporcional al número de óvulos obtenidos y relacionada directamente con la edad de la mujer: a mayor edad es más frecuente encontrar una menor o pobre respuesta, similar a respuestas encontradas por otros autores que igualmente aplicaron el ISO (8). Sin embargo, a pesar de que la edad es determinante en las tasas de éxito de FIV, es importante diferenciar el envejecimiento ovárico del envejecimiento cronológico. Los estudios no solo reportan una relación directa con la edad y una menor respuesta ovárica, de igual forma se ha observado decrementos en el número total de ovocitos recuperados, calidad ovocitaria, tasa de fertilización y número de embriones a transferir (19).

En cuanto al total de dosis administradas en los ciclos de reproducción asistida algunos autores han determinado el potencial negativo de emplear altas dosis de gonadotropinas en desarrollo de los ovocitos y por ende sobre el endometrio y calidad embrionaria (5) (14). Existen otros, como Lekamge y cols, quienes comentan que aún es incierto el beneficio clínico de incrementar la dosis de inicio de gonadotropinas en pacientes con ciclos consecutivos de reproducción asistida (20). En la población de estudio encontramos que los resultados en cuanto al número de óvulos obtenidos utilizando una mayor dosis de gonadotropinas no mejora significativamente la probabilidad de embarazo; este mismo patrón fue observado por Lekamge y cols quienes evidenciaron que aumentos progresivos en las dosis iniciales no mejoraba la cantidad de óvulos recuperados, o el número de embriones a transferir ni las tasas de embarazo (21).

En cuanto a la calidad embrionaria, se encontró un impacto negativo en pacientes en quienes se utilizó mayor dosis. Una limitante en este rubro, es la ausencia de estudio genético sobre el embrión que, si bien nos determinaría euploidia, ayudaría a generar comparaciones entre dosis administrada y alteraciones genéticas. La literatura comenta que la primera causa de calidad ovocitaria baja, arresto embrionario, fallo en la implantación y pérdidas tempranas de embarazo es la aneuploidia embrionaria. Sekhon y cols., demostraron mediante un estudio de cohortes en 1122 ciclos de reproducción asistida y biopsias de trofoectodermo para PGS, una la elevada tendencia de aneuploidía ovocitaria y embrionaria en pacientes con respuestas ováricas extremas, es decir mujeres con respuesta tanto disminuida como elevada a mayor dosis de gonadotropinas (22), sin embargo, los resultados en este ámbito son contradictorios, pues existen autores que no encontraron efecto directo del aumento de dosis sobre las tasas de embarazo (23).

Está bien establecido que la hormona antimülleriana es uno de los mejores marcadores de reserva ovárica y de predictor de respuesta a la estimulación. De hecho, ha resultado tener mayor valor predictivo que la edad, FSH basal, estradiol, inhibina B, sin embargo, es igual de comparable que la carga folicular antral. Blasoni y cols encontraron que la HAM se

relacionaba adecuadamente con el ISO y que por lo tanto es buen predictor de la respuesta ovárica a la administración de gonadotropinas (15). En nuestra población esta correlación mostró una regresión negativa con el ISO, sin embargo, no puede ser definitorio ya que el número de pacientes incluidas en la muestra que contaban con este parámetro fueron muy pocas. Esto ofrece una oportunidad de investigación a futuro para evaluar el índice en una población independiente que cuente con más valores de hormona antimülleriana.

Una limitación importante al aplicar el índice de sensibilidad ovárica es la falta de estandarización para determinar dosis iniciales de gonadotropinas. Habitualmente la individualización de dosis de gonadotropinas se define por la: edad, concentraciones basales de FSH y estradiol, nivel de hormona antimülleriana (HAM), cuenta folicular antral, peso, estatura, respuestas previas, tabaquismo, etc., con la finalidad de individualizar tratamientos y evitar riesgos por respuestas excesivas o cancelación de ciclos por baja o nula respuesta (24).

El personal médico, usualmente elige el tipo de medicamento y la dosis en base a criterios dentro de la anamnesis y clínicos, siendo el factor más importante las respuestas a ciclos anteriores. La selección del mejor protocolo parece ser más fácil en mujeres que ya tuvieron un ciclo de FIV previo. Si en el ciclo previo se obtuvo un buen desempeño, el médico usualmente se ajusta al protocolo ya utilizado, por el contrario, si el desempeño fue desfavorable es más probable que lo modifique. En última instancia sin no existe un ciclo previo con el cual valorar la respuesta, la elección se basa en criterios empíricos y a preferencia del médico tratante (12).

Los resultados de este análisis orientan al médico en las decisiones a tomar ante ciclos consecutivos. Ya que se observa que el aumento de dosis para un nuevo ciclo con la finalidad de obtener una mejor respuesta no mejora los resultados ni de recuperación de óvulos ni de probabilidad de embarazo.

14. CONCLUSIONES

El índice de sensibilidad ovárica es un modelo dinámico que permite definir con gran precisión la respuesta ovárica pues es dosis dependiente, capaz de predecir la respuesta ovárica y la probabilidad de embarazo hasta dos ciclos consecutivos al primero.

Corroboramos que el número máximo de ovocitos recuperados es limitado, por lo que el aumento en las dosis de gonadotropinas por arriba del máximo jamás compensará la falta de sustrato (folículos reclutables) lo que debería incitar a reconsiderar aumentar dosis en ciclos consecutivos con la finalidad de obtener mayor respuesta, marcando pautas a seguir para la elección de dosis en ciclos posteriores.

15. BIBLIOGRAFÍA

1. *Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles.* **Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, Bhattacharya S, Zamora J, Coomarasamy A.** 7, 2011, Human Reproduction, Vol. 26, págs. 1768-1774.
2. *Using the ovarian sensitivity index to define poor, normal, and high response after controlled ovarian hyperstimulation in the long gonadotropin-releasing hormone-agonist protocol: suggestions for a new principle to solve an old problem.* **Huber M, Hadziosmanovic N, Berglund L, Hoite J.** 5, November de 2013, Fertility and Sterility, Vol. 100, págs. 1270-1279.
3. *Human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin follicular maturation for oocyte aspiration: Phase I.* **García Jairo, Seegar Georgeanna, Acosta Anibal, Wright George.** 2, February de 1983, Fertility and Sterility, Vol. 39, págs. 167-173.
4. *A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome.* **Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB.** 6, 2006, Human Reproduction Update, Vol. 12, págs. 685-718.
5. *Predictive values of anti-müllerian hormone, antral follicle count and ovarian response prediction index (ORPI) for assisted reproductive technology outcomes.* **Ashrafi Mahnaz, Hemat Mandana, Arabipoor Arezoo, Yazdi Reza Salman, Bahman-Abadi Akram, Cheraghi Rezvaneh.** 38, 2016, Journal of Obstetrics and Gynaecology, Vol. 07, págs. 1-7.
6. *The value of different ovarian reserve tests in the prediction of ovarian response in patients with unexplained infertility.* **Islam Yomna, Aboulghar Mona M, AlEbrashy Alaa El-Din, Abdel-Aziz Omar.** 2016, Middel East Fertility Society, Vol. 21, págs. 69-74.
7. *Comparing four ovarian reserve markers -associations with ovarian response and live births after assisted reproduction.* **Brodin Thomas, Hadziosmanovic N, Berglund L, Olovsson M, Holte J.** 2015, Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica, Vol. 94, págs. 1056-1063.
8. *Reference values in ovarian response to controlled ovarian stimulation throughout the reproductive period.* **LaMarca Antonio, Grisendi Valentina, Spada Elena, Argento Cindy, Milani Silvano, Plebani Maddalena, Seracchioli Renato, Volpe Annibale.** 1, 2014, Gynecol Endocrinol, Vol. 30, págs. 66-69.
9. *Ovarian Reserve and Assisted Reproduction.* **Thomas, Brodin.** Sweden : Acta Universitatis Upsaliensis Uppsala, 2013. Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine 865. págs. 1-88.

10. *ESHRE consensus on the definition of "poor response" to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria.* **Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L.** 7, 2011, Human Reproduction, Vol. 26, págs. 1616-1624.
11. *Ovarian sensitivity is a better measure of ovarian responsiveness to gonadotrophin stimulation than the number of oocytes during in-vitro fertilization treatment.* **Raymond Li HW, Yan Lee VC, Chung Ho P, Yu Nh EH.** 2014, J Assist Reprod Genet, Vol. 31, págs. 199-203.
12. *Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserver markers: from theory to practice.* **La Marca A, Sunkara SK.** 1, 2014, Human Reproduction Update, Vol. 20, págs. 124-140.
13. *A new ovarian response prediction index (ORPI): implications for individualised controlled ovarian stimulation.* **Oliveira JB, Baruffi RLR, Petersem CG, Mauri AL, Nascimento AM, Vagnini L, Ricci J, Cavagna M, Franco JG.** 94, 2012, Reproductive Biology and Endocrinology, Vol. 10, págs. 1-11.
14. *Development of a nomogram based on markers of ovarian reserve for the individualisation of the follicle-stimulating hormone starting dose in in vitro fertilisation cycles.* **LaMarca A, Papaleo E, Grisendi V, Giulini S, Volpe A.** 2012, BJOG, Vol. 119, págs. 1171-1179.
15. *Ovarian sensitivity index is strongly related to circulating AMH and may be used to predict ovarian response to exogenous gonadotropins in IVF.* **Biasoni Valentina, Patriarca Ambra, Dalmasso Paola, Bertagna Angela, Manieri Chiara, Benedetoo Chiara, Revelli Alberto.** 112, 2011, Reproductive Biology and Endocrinology, Vol. 9, págs. 1-5.
16. *Establishment and validation of a score to predict ovarian response to stimulation in IVF.* **Chalumeau C, Moreau J, Gatimel N, Cohade C, Lesourd F, Parinaud J, Leandri R.** 2018, Reproductive Biomedicine Online, Vol. 36, págs. 26-31.
17. **Casanova Nañez Diana Abril, Dávila Garza Sergio Alberto.** *Índice de sensibilidad ovárica como predictor de respuesta ovárica y su relación con porcentajes de embarazo en ciclos de reproducción asistida con protocolo de antagonista de GnRH.* IECH. Monterrey, Nuevo León : UNAM, 2015. págs. 1-34.
18. *Consenso Nacional Mexicano de Reproducción Asistida.* **Kably Ambe Alberto, López Ortiz Carlos Salazar, Serviere Zaragoza Claudio, Velázquez Cornejo Gerardo, Pérez Peña Efraín, Santos Haliscak Roberto, Luna Rojas Martha, Valerio Emilio, Santana Héctor, Gaviño Gaviño Fernando.** 9, 2012, Ginecol Obstet Mex, Vol. 80, págs. 581-624.

19. *The Science behind 25 years of ovarian stimulation for in Vitro fertilization.* **Macklon NS, Stouffer RL, Giudice LC, Fause BCJM.** 2, April de 2006, Endocrine Reviews, Vol. 27, págs. 170-207.
20. *Increased gonadotropin stimulation does not improve outcomes in patients with predicted poor ovarian reserve.* **Lekamge Dharmawijaya N, Lane Michelle, Gilchrist Robert B, Tremellen Leton P.** 2008, J Assist Reprod Genet, Vol. 25, págs. 515-521.
21. *Increased gonadotropin stimulation does not improve IVF outcomes in patients with predicted poor ovarian response.* **Leckamge DN, Lane M, Gilchrist RB, Tremellen KP.** 2008, J Assist Reprod Genet, Vol. 25, págs. 515-521.
22. *The cumulative dose of gonadotropins used for controlled ovarian stimulation does not influence the odds of embryonic aneuploidy in patients with normal ovarian response.* **Sekhon L, Shaia K, Santistevan A, Cohn KH, Lee JA, Beim PY, Copperman AB.** 2017, J Assist Reprod Genet, Vol. 34, págs. 749-7558.
23. *High gonadotropin dosage does not affect euploidy and pregnancy rates in IVF PGS cycles with single embryo transfer.* **Barash OO, Hinckley MD, Rosenbluth EM, Ivani KA, Wekstein LN.** 11, 2017, Human Reproduction, Vol. 32, págs. 2209-2217.
24. *Estimulación ovárica controlada. Tiempo de reevaluar.* **Pérez Peña Efraín, Gutiérrez Gutiérrez Antonio, Pérez Luna Ernesto, Rojas Romero Francisco.** 1, Julio-Septiembre de 2010, Revista Mexicana de Medicina de la Reproducción, Vol. 3, págs. 1-9.