



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**Instituto Nacional de Perinatología**  
Isidro Espinosa de los Reyes

**VALOR DE LA CUENTA FOLICULAR ANTRAL  
COMO PREDICTOR DE ÉXITO EN CICLOS DE  
FERTILIZACIÓN IN VITRO**

**TESIS  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN  
“BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA”**

**PRESENTA:**  
Dr. Alejandro Sánchez Aranda

Dra. Patricia Aguayo González  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION  
EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN  
HUMANA**

Dr. Jorge Alberto Campos Cañas  
**DIRECTOR DE TESIS**

Dr. Armando Miguel Roque Sánchez  
**ASESOR METODOLÓGICO**



CIUDAD DE MÉXICO

2019



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

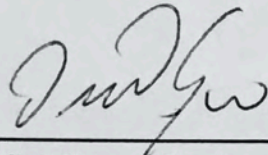
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

# AUTORIZACIÓN DE TESIS

## VALOR DE LA CUENTA FOLICULAR ANTRAL COMO PREDICTOR DE ÉXITO EN CICLOS DE FERTILIZACIÓN IN VITRO

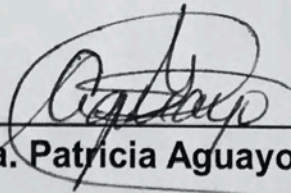


---

**Dra. Viridiana Gorbea Chávez**

Directora de Educación en Ciencias de la Salud

Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

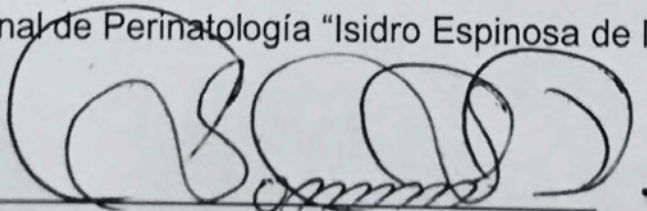


---

**Dra. Patricia Aguayo González**

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

Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

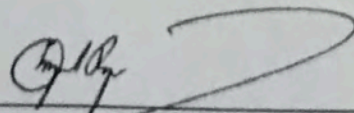


---

**Dr. Jorge Alberto Campos Cañas**

Director de tesis

Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



---

**Dr. Armando Miguel Roque Sánchez**

Asesor Metodológico

Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

## ÍNDICE

	<b>Página</b>
Resumen	4
Abstract	5
Introducción	6
Planteamiento del Problema	8
Justificación	9
Pregunta de Investigación	10
Hipótesis	11
Objetivos	12
Material y Métodos	13
Análisis Estadística	16
Resultados	17
Discusión	25
Conclusión	28
Referencias Bibliográficas	29

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** Para que un modelo predictor sea útil debe identificar aquellas pruebas diagnósticas que garanticen validez y confiabilidad. La asociación entre las pruebas de reserva ovárica y respuesta a la estimulación está bien establecida, sin embargo, su capacidad para predecir embarazo clínico y recién nacido vivo es limitada.

**OBJETIVO:** Evaluar la utilidad clínica de la cuenta folicular antral como predictor de embarazo clínico y recién nacido vivo.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio de cohorte retrospectivo, entre 2011 y 2016, incluyendo mujeres sometidas a terapias de reproducción asistida (TRA) en las cuales se realizó transferencia en fresco; se incluyeron 923 ciclos. Se reportó tasa de embarazo clínico y recién nacido vivo dependiendo de la cuenta folicular antral (CFA) para poder conocer el número óptimo de folículos antrales con mayor porcentaje de embarazo clínico y recién nacido vivo.

**RESULTADOS:** La CFA tiene una predicción para detectar embarazo clínico de AUC 0.59 y recién nacido vivo de AUC 0.57. El valor de corte óptimo con mayor porcentaje de embarazo clínico (9%) y recién nacido vivo (10.4%) se presentó con una CFA  $\geq 8$ . Se reporta una tasa de embarazo mayor cuando presentan una cuenta folicular por arriba de  $\geq 8$  folículos.

**CONCLUSIONES:** La CFA puede ser útil para la predicción de embarazo clínico y recién nacido vivo. Se espera un mayor número de embarazos clínicos y recién nacidos cuando la CFA esta por  $\geq 8$  folículos.

**PALABRAS CLAVES:** Cuenta folicular antral, predicción embarazo clínico y recién nacido vivo.

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** For a predictive model to be useful, it must prove diagnostic tests that guarantee validity and reliability. The association between ovarian reserve test and ovarian response is well established, however, its ability to predict clinical pregnancy and the live birth is limited

**OBJETIVE:** To evaluate the clinical usefulness of the antral follicle count as a predictor of clinical pregnancy and live birth.

**MATERIALS AND METHODS:** Retrospective cohort study, between 2011 and 2016, including women with assisted reproduction technology (ART) in which fresh transfer was performed; 923 cycles were included. The clinical pregnancy rate and live birth of the antral follicle count (AFC) were reported in order to know the optimal number of antral follicle with the highest percentage of clinical pregnancy and live birth.

**RESULTS:** The AFC has a prediction for detect clinical pregnancy (AUC 0.59) and live birth (AUC 0.57). The optimal cut-off value with the highest percentage of clinical pregnancy (9%) and live birth (10.4%) was presented with a CFA  $\geq 8$ . A higher pregnancy rate is reported when there is a follicular count above  $\geq 8$  follicles.

**CONCLUSIONS:** AFC can be useful for the prediction of clinical pregnancy and live birth. It is expected that the highest number of pregnancies will be present when the AFC is for  $\geq 8$  follicles.

**KEYWORD:** Antral follicle count, live birth prediction

## INTRODUCCIÓN

Desde la introducción de la Fertilización in Vitro (FIV) en 1978<sup>(1)</sup> se estima que se han obtenido más de 5,000,000 nacimientos asociados a esta técnica, siendo actualmente una de las intervenciones realizadas con mayor frecuencia en casos de infertilidad<sup>(2)</sup>. Para optimizar el asesoramiento, selección de candidatos, toma de decisiones y con la intención de aumentar la probabilidad de éxito se han desarrollado modelos de predicción basados en diferentes bio marcadores<sup>(3)</sup>.

Para que un modelo predictor sea útil debe identificar aquellas pruebas diagnósticas que garanticen una validez y confiabilidad adecuadas<sup>(4)</sup>. Desafortunadamente, los factores predictivos analizados hasta la fecha no muestran resultados concluyentes<sup>(2)</sup>. Para responder a la pregunta sobre cuáles son las mediciones que mejor pueden ayudar a predecir éxito en ciclos de FIV se han incluido factores como: edad, paridad, Hormona folículo estimulante (FSH), cuenta folicular antral (CFA), hormona antimülleriana (HAM), tiempo de infertilidad, causa de infertilidad, número de los ovocitos capturados, método de fertilización, número de embriones transferidos y la calidad del embrión; generalmente estos factores predictivos se solicitan de forma rutinaria como parte del protocolo de estudio de infertilidad en la pareja<sup>(5,6)</sup>.

La edad de la mujer es uno de los factores de predicción más importantes para el éxito de las técnicas de reproducción asistida, a mayor edad se asocia con menores probabilidades de embarazo en fertilización in vitro (FIV) (OR 0.95, IC 95%: 0.94-0.96)<sup>(7)</sup>. La explicación biológica a esto es fácilmente explicada por una disminución de la reserva ovárica, que resulta en que los marcadores de reserva

ovárica (CFA y HAM) se consideren también como predictores del éxito. La asociación entre éstas pruebas de reserva ovárica y respuesta a la estimulación está actualmente bien establecida, sin embargo, su capacidad para predecir embarazo y recién nacido vivo posterior a una técnica de reproducción es limitada, reportándose áreas bajo curva (AUC) para CFA de 0.76 y 0.78 para HAM, en la predicción para pobre respuesta ovárica son similares, pero mejores que aquella para la edad (0.61). Es de destacar que la combinación de CFA y HAM no mejora la predicción de una pobre respuesta ovárica (0.80  $p=0.019$ ), por lo tanto, el valor predictivo de la CFA como único marcador es comparable a los modelos multivariantes que incluyen la edad, FSH, volumen ovárico y la inhibina B para predecir la respuesta ovárica<sup>(8)</sup>.

Brodin et al, mostraron asociaciones positivas de embarazo y tasas de recién nacido vivo (RNV) entre los marcadores de reserva ovárica (FSH, CFA y HAM) así como con la respuesta ovárica posterior a un tratamiento de reproducción (FIV/ICSI)<sup>(8-9)</sup>, éste es el motivo por el cual el objetivo de este estudio es predecir el éxito de FIV, embarazo y recién nacido vivo considerando la CFA con la finalidad de optimizar los resultados reproductivos en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer).



## **PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA**

Para optimizar el asesoramiento, selección de candidatas y toma de decisiones en mujeres que requieren técnicas de reproducción asistida se han desarrollado modelos de predicción con la intención de aumentar la probabilidad de éxito y poder identificar factores relacionados con el pronóstico. Motivo por el cual se debe identificar aquellas pruebas diagnósticas que garanticen una validez y confiabilidad adecuada; desafortunadamente, los factores predictivos analizados hasta la fecha no muestran resultados concluyentes.

## **JUSTIFICACIÓN**

La asociación entre las pruebas de reserva ovárica y la respuesta a la estimulación está bien establecida, sin embargo, su capacidad para predecir embarazo clínico y recién nacido vivo posterior una técnica de reproducción, es limitada. Por lo que conocer la correlación de la cuenta folicular antral como predictor de éxito en ciclos de FIV nos ayudará para optimizar los resultados reproductivos en el Instituto Nacional de Perinatología.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿La cuenta folicular antral puede ser una herramienta de predicción de embarazo clínico y recién nacido vivo en mujeres candidatas a FIV en el Instituto Nacional de Perinatología?

### **HIPÓTESIS ALTERNA**

La cuenta folicular antral puede estar asociada a embarazo clínico y recién nacido vivo.

### **HIPÓTESIS NULA**

La cuenta folicular antral no se asocia a embarazo clínico y recién nacido vivo.

## **OBJETIVO PRINCIPAL**

Evaluar la utilidad clínica de la cuenta folicular antral como predictor de embarazo clínico y recién nacido vivo de mujeres candidatas a FIV en el Instituto Nacional de Perinatología.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Conocer el número óptimo de folículos antrales con mayor porcentaje de embarazo clínico y recién nacido vivo en el Instituto Nacional de Perinatología.

Determinar la tasa de embarazo y recién nacido vivo dependiendo de la cuenta folicular en mujeres candidatas a FIV en el Instituto Nacional de Perinatología.

Comparar otros marcadores de reserva ovárica como predictores de embarazo clínico y recién nacido vivo.

## **MATERIAL Y MÉTODO**

### Tipo de estudio

- a) Cohorte Retrospectivo

### Diseño y población de estudio

- a) Por la participación del investigador: Observacional
- b) Por la temporalidad del estudio: Longitudinal
- c) Por la lectura de los datos: Retrolectivo
- d) Por el análisis de datos: Analítico

### Universo

- a) Pacientes con diagnóstico de infertilidad que fueron sometidas a técnicas de reproducción asistida (FIV/ICSI) en el Instituto Nacional de Perinatología.

### Población Elegible

- a) Mujeres con diagnóstico de infertilidad que fueron sometidas a técnicas de reproducción asistida (FIV/ICSI), en las cuales se realizó transferencia de embriones en fresco durante el periodo 2011 a 2016.

### Muestra

- a) Mediante muestreo no probabilístico por conveniencia.

### Criterios de Inclusión

- a) Mujeres mayores de 18 años sometidas a ciclos de FIV.
- b) Mujeres en quienes se realizó transferencia de embriones en fresco.
- c) Control prenatal y resolución de embarazo en el Instituto Nacional de Perinatología.

### Criterios de Exclusión

- a) Expediente incompleto.

- b) Ciclos cancelados.
- c) Control prenatal o resolución de embarazo fuera del Instituto Nacional de Perinatología.

Se realizó un estudio cohorte retrospectivo en el Servicio de Reproducción Asistida del Instituto Nacional de Perinatología, entre el año 2011 y 2016. Incluyeron mujeres diagnosticadas con infertilidad que fueron sometidas a técnicas de reproducción asistida (FIV/ICSI), en las cuales se realizó transferencia de embriones en fresco; se excluyeron mujeres con expediente incompleto, ciclos a quienes no se les realizó transferencia de embriones en fresco y mujeres que no continuaron el control prenatal en el Instituto Nacional de Perinatología. Se realizó una revisión de 1216 expedientes de los cuales se excluyeron 293 por no cumplir con los criterios de inclusión, el análisis del estudio se realizó con 923 ciclos; posteriormente se dividió en dos grupos dependiendo de la cuenta folicular antral (menor o mayor de 8 folículos antrales).

Los ultrasonidos transvaginales de las mujeres incluidas en este estudio fueron realizadas por personal médico con especialidad en *Biología de la Reproducción* con un ultrasonido *Philips HD II* utilizando un transductor transvaginal de 8 MHz, los folículos antrales fueron medidos durante la fase folicular temprana (entre el día 2 y 3 del ciclo menstrual), se tomaron en cuenta sólo los folículos que medían entre 3 y 8mm, el tamaño fue calculado usando el diámetro interno del área anecogénica.

La estimulación ovárica se realizó utilizando protocolos con antagonista y agonistas, iniciando la estimulación en el día 3 del ciclo, se realizó la punción folicular guiada por ultrasonido después de 34 a 36 horas de la aplicación de hCG. La fertilización se realizó 4 a 6 horas después de la captura de ovocitos, la transferencia se realizó en día 3 o 5 mediante catéter blando Cook (Echotip) con guía ultrasonográfica y la determinación de la subunidad beta de hCG se realizó 14 días después de la transferencia.



## Análisis estadístico

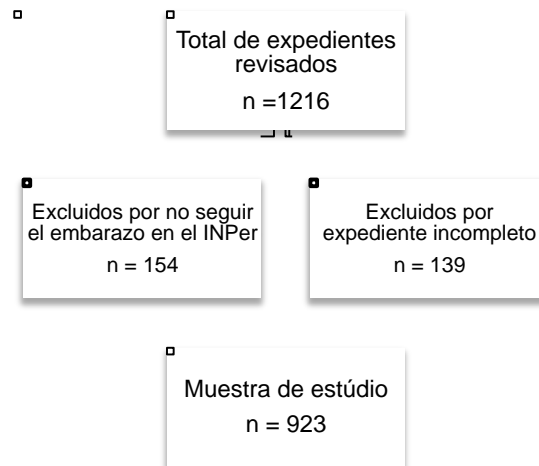
Para realizar el análisis estadístico se utilizó el Programa Statistic Package for Social Sciences (SPSS) de IBM versión 23. Se utilizó prueba de Kolmogorov Smirnov para conocer la distribución de la población. La estadística descriptiva se reportó mediante media, desviación estándar, mediana y rangos (dependiendo la distribución). Las variables categóricas únicamente se reportaron en número y porcentajes. Se utilizó la prueba U de Mann Whitney para comparar entre grupos; para identificar el coeficiente de correlación se utilizó Rho de Spearman considerando un error alfa <5% como estadísticamente significativa. La regresión logística binaria fue con el método introducir.

## **VARIABLES**

<b>VARIABLES</b>	<b>Definición</b>	<b>Tipo</b>
Recién Nacido Vivo	Producto de la concepción con presencia de signos vitales	Nominal Dicotómica
Embarazo Clínico	Presencia de embrión y latido cardiaco por ultrasonido	Nominal Dicotómica
Número de ovocitos capturados	Ovocitos capturados al final de la estimulación ovárica	Cuantitativa Discreta
Cuenta de Folículos Antrales	Folículos medidos con una dimensión entre 3 y 8 mm en el día 2 a 3 del ciclo	Cuantitativa Discreta
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Cuantitativa Discreta
IMC	Relación entre el peso y talla	Cuantitativa Discreta
FSH	Niveles séricos de la hormona folículo estimulante	Cuantitativa Discreta
Causa de Infertilidad	Motivo identificado como causante de la infertilidad	Nominal Dicotómica
Tipo de Infertilidad	Dependiendo si tiene embarazos o no previos	Nominal Dicotómica
Tiempo de Infertilidad	Tiempo transcurrido sin poder concebir	Cuantitativa Discreta

## RESULTADOS

Se realizó una revisión de 1216 expedientes de los cuales se excluyeron 293 por no cumplir con los criterios de inclusión, el análisis del estudio se hizo con 923 ciclos (*Figura 1*).



**Figura 1: Diagrama de flujo**

Las características demográficas de las mujeres incluidas en el estudio se muestran en la *Tabla 1*, observando una media de edad de  $33.57 \pm 3.63$ , FSH de  $7.1 \pm 4.3$  y una CFA de  $9 \pm 5$ . Del total de las mujeres (923) se presentó embarazo clínico en un 31.4% (290) y recién nacido vivo en un 25.1% (232). En la *Tabla 2* se compararon las variables estudiadas dependiendo si se había presentado recién nacido vivo o no; la edad de las mujeres que habían tenido un recién nacido vivo fue menor en comparación con el otro grupo ( $32.91 \pm 3.44$   $p < 0.00$ ), también se observó significancia estadística en la CFA ( $10 \pm 5$   $p < 0.01$ ), número de folículos totales ( $16 \pm 10$   $p < 0.03$ ) y número de ovocitos capturados ( $9 \pm 6$   $p < 0.06$ ). El resto de las variables como la FSH ( $p = 0.60$ ), tiempo de infertilidad ( $p = 0.45$ ), folículos

mayores de 18 mm ( $p=0.39$ ) no mostraron significancia al comparar los dos grupos.

Posteriormente se realizó un análisis de curva ROC (*receiver operating characteristic*) para evaluar los valores predictivos de las variables seleccionadas para predicción de embarazo clínico y recién nacido vivo (*Figura 2*).

Parámetros clínicos		Media	% N = 923
Edad (años)		33.57 ± 3.63	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )		25.411 ± 2.94	
CFA (#)		9 ± 5	
FSH basal (mUI/mL)		7.108 ± 4.3	
Tipo de Infertilidad	Primaria		62.5% (577)
	Secundaria		37.5% (346)
Tiempo de infertilidad (años)		6.5 ± 3.5	
Causa de Infertilidad	Factor endocrino ovárico		18.8% (167)
	Factor tubo peritoneal		24.3% (216)
	Endometriosis III - IV		2.8% (25)
	Factor Uterino		2.8% (25)
	Factor Masculino		3.5% (31)
	Mixto		46.0% (409)
Número de folículos totales al final de la estimulación (#)		15 ± 9	
Protocolo de estimulación	Antagonista		82% (756)
	Agonista largo		7% (65)
	Flare		11% (102)
Folículos mayores de 18 mm (#)		5 ± 4	
Número de ovocitos capturados (#)		8 ± 6	
TRA utilizada	FIV		54.9% (507)
	ICSI		45.1% (416)
Embarazo Clínico (%)			31.4% (290)
Recien Nacido Vivo (%)			25.1% (232)

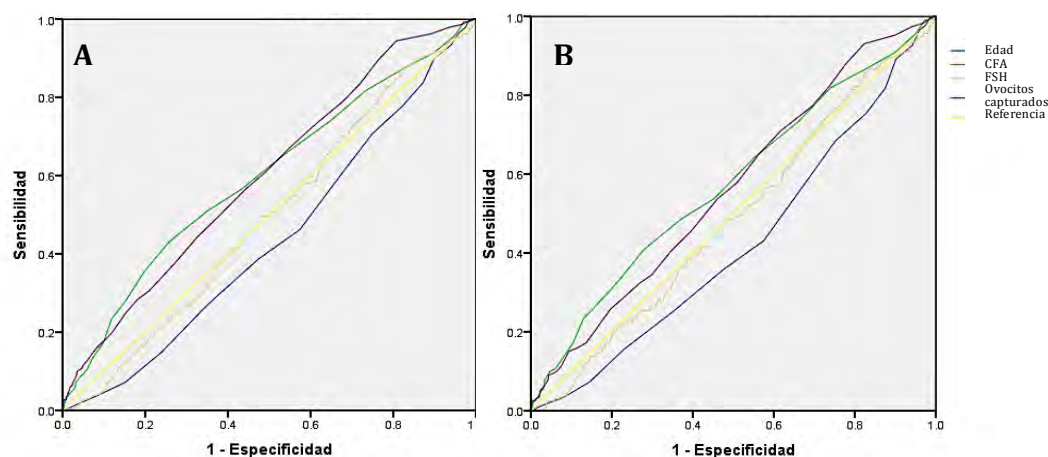
IMC: índice de masa corporal, CFA: cuenta folicular antral, FSH: hormona folículo estimulante, TRA: técnica de reproducción asistida, FIV: fertilización in vitro, ICSI: inyección intracitoplasmática de espermatozoides.

**Tabla 1: Características demográficas**

Al analizar la curva *ROC* en la *Tabla 3* se aprecia que la CFA tiene una predicción más alta para detectar embarazo clínico (AUC 0.59 95% IC 0.55-0.63) en comparación con la edad (AUC 0.43 95% IC 0.39-0.47) y FSH (AUC 0.49 95% IC 0.45-0.53); al comparar la CFA con el número de ovocitos capturados (AUC 0.59 95% IC 0.56-0.63) el área bajo la curva fue similar en ambas variables (AUC 0.59) mostrando significancia estadística.

	Recién Nacido		Valor <i>p</i>
	No (N = 691)	Si (N = 232)	
	Media	Media	
Edad	33.79 ± 3.67	32.91 ± 3.44	0.00
IMC	25.479 ± 3.03	25.209 ± 2.67	0.320
CFA	9 ± 5	10 ± 5	0.001
FSH basal	7.237 ± 4.68	6.723 ± 3.29	0.601
Tiempo de infertilidad	6.6 ± 3.6	6.2 ± 3.2	0.453
Número de folículos totales	14 ± 8	16 ± 10	0.003
Folículos > 18 mm	5 ± 4	5 ± 4	0.391
Número de ovocitos capturados	8 ± 5	9 ± 6	0.006

**Tabla 2: Características demográficas de dos grupos (recién nacido)**



**Figura 2: Curva ROC (Edad-CFA-FSH-Ovocitos Capturados)**

**A) Embarazo clínico B) Recién nacido vivo**

En la *Tabla 4* se aprecia que la CFA tiene una precisión más alta para detectar recién nacido vivo (AUC 0.57 95% IC 0.53-0.61) en comparación con la edad (AUC 0.42 95% IC 0.38-0.46), FSH (AUC 0.48 95% IC 0.44-0.53) y número de ovocitos capturados (AUC 0.56 95% IC 0.53-0.60). El valor de corte óptimo con mayor porcentaje de embarazo clínico (9%) y recién nacido vivo (10.4%) se presentó con una CFA  $\geq 8$  (*Figura 3*), también se observa una disminución en el porcentaje de embarazo clínico y recién nacido vivo (<2.5%) cuando la cuenta folicular antral esta por arriba de 16 folículos antrales.

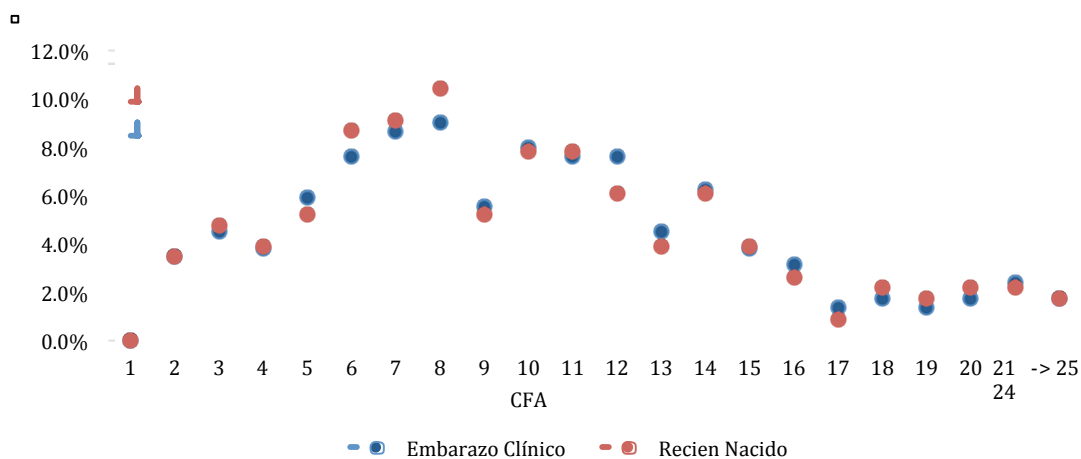
	AUC	Valor <i>p</i>	95% de Intervalo de Confianza	
Edad	0.438	0.003	0.399	0.477
CFA	0.596	0.000	0.556	0.637
FSH basal	0.495	0.821	0.456	0.535
Número de ovocitos capturados	0.599	0.000	0.561	0.638

**Tabla 3: Área bajo la curva para embarazo clínico**

	AUC	Valor <i>p</i>	95% de Intervalo de Confianza	
Edad	0.423	0.000	0.381	0.465
CFA	0.575	0.001	0.531	0.618
FSH basal	0.489	0.600	0.446	0.531
Número de ovocitos capturados	0.560	0.003	0.518	0.602

**Tabla 4: Área bajo la curva para recién nacido vivo**

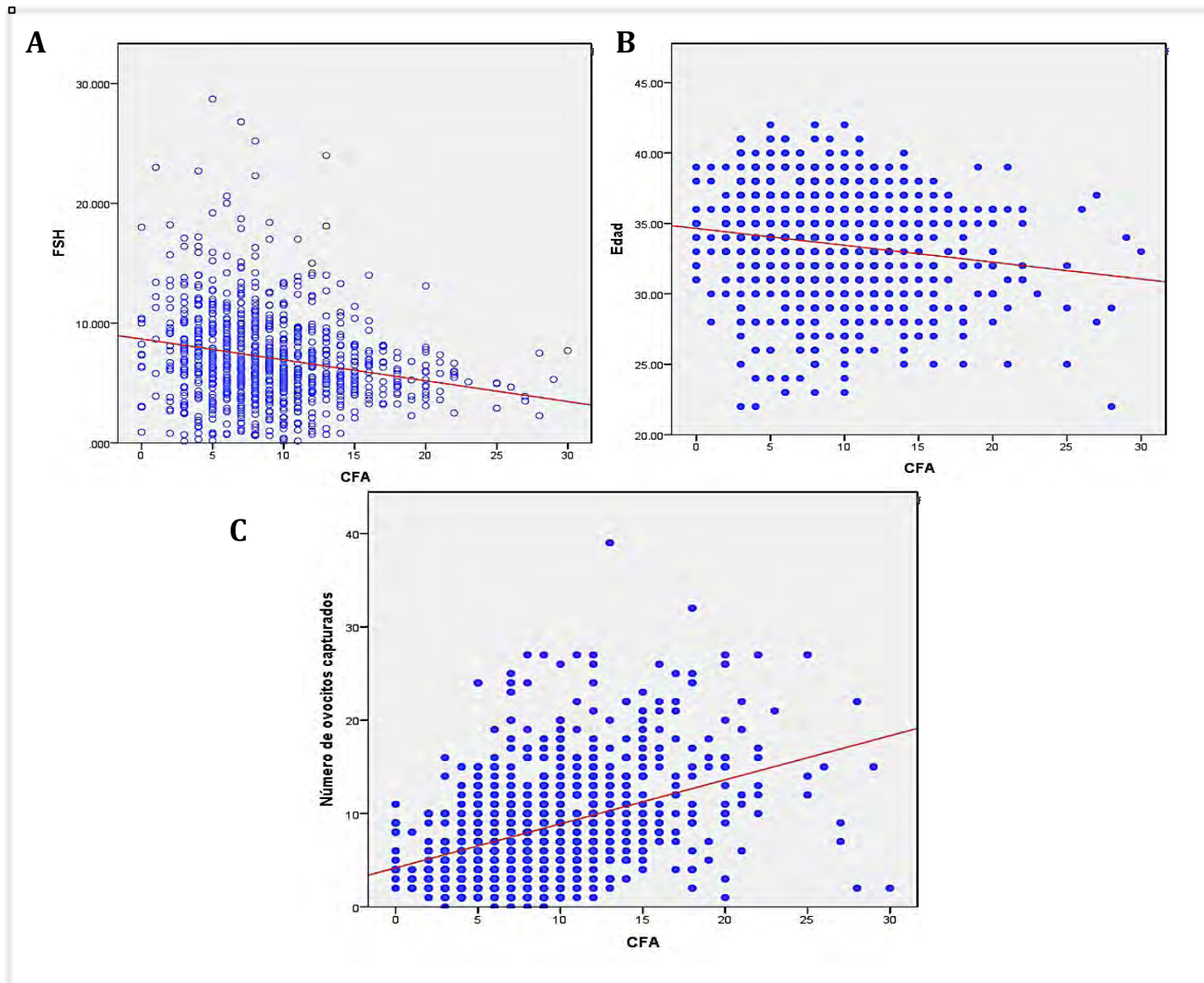
Los coeficientes de correlación de *Spearman* entre los marcadores de reserva ovárica se presentan gráficamente en la *Figura 4*, observando una correlación de la CFA con FSH y edad, así como una correlación entre la cuenta folicular antral y el número de ovocitos capturados ( $p=0.001$ ).



**Figura 3: Porcentaje de embarazo clínico y recién nacido vivo dependiendo de la cuenta folicular antral**

En la *Tabla 5* se comparan las características demográficas de dos grupos tomando en cuenta una cohorte folicular por debajo o igual de 7 folículos antrales y el otro grupo por arriba o igual de 8 folículos antrales; ambos grupos mostraron significancia estadística ( $p < 0.05$ ) al comparar la edad ( $33.22 \pm 3.61$ ), FSH ( $25.51 \pm 2.92$ ) y número de ovocitos capturados ( $10 \pm 6$ ) en el grupo de  $\geq 8$  folículos.

Respecto a embarazo clínico y recién nacido vivo se reporta una tasa de embarazo mayor cuando presentan una cuenta folicular por arriba de  $\geq 8$  folículos (35.8 % para embarazo clínico y 28.1 % para recién nacido vivo).



**Figura 4: Diagramas de correlación (Spearman)**

**A) FSH y correlación con CFA B) Edad y correlación con CFA C) Ovocitos capturados y correlación con CFA**

El cálculo de riesgo dependiendo de la CFA (*Tabla 6*) nos muestra una disminución del 39% (OR 0.61 95% IC 0.45-0.81) para embarazo clínico y de un 32% (OR 0.68 95% IC 0.50-0.93) para recién nacido vivo cuando la cuenta folicular antral está por debajo de 8 folículos antrales; cuando se presenta una CFA por arriba o igual a 8 folículos se observa un aumento del 63% (OR 1.63 95% IC 1.22-

2.18) para embarazo clínico y un 46% (OR 1.46 95% IC 1.07-1.98) para recién nacido vivo.

	Cuenta de Folículos Antrales			
	≤ 7		≥ 8	
	Media	N=393 (%)	Media	N=530 (%)
Edad	34.04 <sub>a</sub> ± 3.57		33.22 <sub>b</sub> ± 3.61	
IMC	25.269 <sub>a</sub> ± 2.97		25.517 <sub>a</sub> ± 2.92	
FSH basal	7.970 <sub>a</sub> ± 5.371		6.46 <sub>b</sub> ± 3.32	
Folículos mayores de 18 mm	4 <sub>a</sub> ± 3		6 <sub>b</sub> ± 4	
Número de ovocitos capturados	6 <sub>a</sub> ± 4		10 <sub>b</sub> ± 6	
Embarazo Clínico		100 <sub>a</sub> (25.4%)		190 <sub>b</sub> (35.8%)
Recién Nacido Vivo		83 <sub>a</sub> (21.1%)		149 <sub>b</sub> (28.1%)

Nota: los valores de la misma fila y subtabla que no comparten el mismo subíndice son significativamente diferentes en  $p < 0.05$

**Tabla 5: Características demográficas de dos grupos**

	OR	Intervalo de confianza de 95 %	
<b>≤ 7 CFA</b>			
Embarazo Clínico	0.611	0.458	0.815
Recién nacido vivo	0.685	0.503	0.931
<b>≥ 8 CFA</b>			
Embarazo Clínico	1.637	1.227	2.184
Recién nacido vivo	1.461	1.074	1.986

**Tabla 6: Riesgo estimado para embarazo clínico y recién nacido vivo dependiendo de la CFA**

Se realizó un modelo de regresión logística binario para poder controlar las otras variables independientes y poder predecir embarazo clínico y recién nacido. Observando que la CFA fue la única variable con significancia ( $p < 0.011$ ) y un OR de 1.045 (95% IC 1.010-1.081) para predecir embarazo clínico, el resto de las variables no mostraron significancia estadística (Tabla 7). Respecto a recién nacido vivo se aprecia que la CFA ( $p < 0.027$ ) predice con un OR de 1.049 (95% IC 1.005-1.094) (Tabla 8).



	Valor p	OR	95% C.I.	
			Inferior	Superior
Edad	.170	.972	.934	1.012
IMC	.311	.975	.929	1.024
<i>CFA</i>	.011	1.045	1.010	1.081
FSH basal	.799	1.005	.970	1.040
Tiempo de Infertilidad	.106	.966	.926	1.007
Folículos totales	.089	1.023	.997	1.050
Ovocitos > 18 mm	.886	.997	.957	1.039
Ovocitos capturados	.435	1.015	.978	1.054

**Tabla 7: Regresión logística para embarazo clínico**

	Valor p	OR	95% C.I.	
			Inferior	Superior
<i>Edad</i>	.019	.958	.925	.993
IMC	.235	1.032	.980	1.087
<i>CFA</i>	.027	1.049	1.005	1.094
FSH basal	.548	1.012	.973	1.052
Tiempo de infertilidad	.118	1.037	.991	1.085
Folículos totales	.337	.987	.961	1.014
Folículos > 18 mm	.163	1.032	.987	1.079
Ovocitos capturados	.675	.991	.953	1.032

**Tabla 8: Regresión logística para recién nacido**

## DISCUSIÓN

Para optimizar el resultado exitoso de los ciclos de FIV, es esencial realizar una evaluación adecuada de la reserva ovárica así como identificar las estrategia de tratamiento para mejorar los resultados y las tasas de embarazo. A pesar de que se han realizado varias pruebas de reserva ovárica aún existe la pregunta de cuál de estos marcadores tiene el valor más poderoso para predecir embarazo clínico y recién nacido vivo, actualmente no contamos con un consenso para señalar los predictores clínicamente más relevantes y los factores en los que se debe basar la decisión de iniciar el tratamiento o no y el tipo de tratamiento.

Se sabe que, tanto la HAM, como la CFA tienen el mejor valor predictivo para respuesta ovárica y ovocitos capturados por lo que es un indicador de la posible tasa de embarazo y recién nacido vivo en mujeres que se someten a técnicas de reproducción asistida. En este estudio, hemos evaluado el uso de la CFA como predictor de embarazo clínico y recién nacido y poder normar conductas en comparación con otras variables identificadas.

Los datos de este estudio demostró la importancia de la CFA para predecir el embarazo clínico y el nacimiento vivo en mujeres que se someten a un ciclo de FIV. Este estudio mostró que la CFA también es un marcador valioso para predecir el embarazo clínico y recién nacido vivo por arriba de la edad y FSH basal mediante el análisis de la curva ROC y el análisis de regresión logística binaria. El AUC de la CFA se reportó en 0.59 para embarazo clínico y 0.57 para recién nacido

resultado similar a lo publicado por Lee Y et al y Broer, donde ellos reportan un AUC de 0.65 y 0.50.

Se identificó el valor de corte de CFA con mayor porcentaje de embarazo clínico y recién nacido vivo que fue por arriba  $\geq 8$ . Este resultado está alineado con los estudios previos ya reportados en la literatura (Criterios de Bologna) que revelaron el valor de corte de la CFA de  $< 5 - 7^{(10)}$  para predecir una baja respuesta ovárica. Y se demostró que cuando la CFA esta por arriba  $\geq 8$ , la probabilidad de lograr un embarazo clínico fue superior en un 63% y para recién nacido un 46%.

Respecto a la CFA y la respuesta ovárica, existe una correlación con los ovocitos capturados, demostrada en el diagrama de Spearman ( $p=0.001$ ) donde observamos que a mayor número de folículos antrales, mayor número de ovocitos capturados posterior a la estimulación (*Follicular Output Rate*)<sup>(11)</sup>. El AUC de los ovocitos capturados (0.59) es similar a la CFA para predecir embarazo clínico. En el grupo de  $\geq 8$  folículos antrales el número de ovocitos capturados fue mayor.

Sunkara et al en el año 2011 sugirió que el número de ovocitos capturados para maximizar la tasa de nacido vivo es de 15 y que existe una disminución de la tasa cuando se tiene más de 20 ovocitos<sup>(12-13)</sup>. En nuestro estudio no se evaluaron los ovocitos capturados pero se demostró que cuando se tiene una CFA por arriba de 16 folículos antrales la tasa de embarazo clínico y recién nacido vivo disminuye.

Posterior a realizar la regresión logística y controlar las otras variables independientes<sup>(14-15)</sup> la asociación significativa entre CFA y embarazo clínico se

mantuvo (OR 1.045 95% IC 1.010-1.081  $p=0.11$ ) así como recién nacido se mantuvo la CFA (OR 1.049 95% IC 1.005-1.094  $p=0.270$ ) y la edad (OR 0.950 95% IC .924-.993  $p=0.019$ ).

La limitación de este estudio es su carácter retrospectivo y los diferentes protocolos de estimulación. Sin embargo, considerando que no se ha publicado ningún estudio sobre el papel de la CFA en la predicción de nacido vivo nuestro estudio podría ser valioso en este campo. Además, el problema con la medición de la CFA y la variación entre observadores se redujo ya que las mediciones se realizaron con personal con subespecialidad.

## **CONCLUSIONES**

Nuestro estudio demuestra que la CFA es útil para la predicción de embarazo clínico y recién nacido por arriba de otros marcadores de reserva ovárica. Sin embargo, los niveles predictivos son en general bajos, y el valor predictivo de CFA y la edad fue similar para recién nacido. Se espera un embarazo clínico y recién nacido más alto cuando la CFA esta por  $\geq 8$  folículos. Esta información puede ser crucial durante el asesoramiento en mujeres que se someterán a TRA y también es útil para predecir un pronóstico favorable y establecer una estrategia de tratamiento individualizado.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ji J, Liu Y, Tong XH, Luo L, Ma J, Chen Z. The optimum number of oocytes in IVF treatment: an analysis of 2455 cycles in China. *Hum Reprod.* 2013;28(10):2728-34.
2. Lee Y, Kim TH, Park JK, Eum JH, Lee HJ, Kim J et al. Predictive value of antral follicle count and serum anti-Müllerian hormone: Which is better for live birth prediction in patients aged over 40 with their first IVF treatment?. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018 ;221:151-55.
3. Brodin T, Hadziosmanovic N, Berglund L, Olovsson M, Holte J. Comparing four ovarian reserve markers-associations with ovarian response and live births after assisted reproduction. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; (10):1056-63.
4. Broer SL, Dólleman M, van Disseldorp J, Broeze KA, Opmeer BC, Bossuyt PM et al. Prediction of an excessive response in in vitro fertilization from patient characteristics and ovarian reserve tests and comparison in subgroups: an individual patient data meta-analysis. *Fertil Steril.* 2013; 100(2):420-9.
5. Lukaszuk K, Kunicki M, Liss J, Lukaszuk M, Jakiel G. Use of ovarian reserve parameters for predicting live births in women undergoing in vitro fertilization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;(168):173-7.
6. Mutlu MF, Erdem M, Erdem A, Yildiz S, Mutlu I, Arisoy O et al. Antral follicle count determines poor ovarian response better than anti-Müllerian hormone but age is the only predictor for live birth in in vitro fertilization cycles. *J Assist Reprod Genet* 2013;(30): 657-65.

7. Dhillon RK, McLernon DJ, Smith PP, Fishel S, Dowell K, Deeks JJ. Predicting the chance of live birth for women undergoing IVF: a novel pretreatment counselling tool. *Hum Reprod.* 2016 Jan;31(1):84-92.
8. Polat M, Bozdogan G, Yarali H. Best Protocol for Controlled Ovarian Hyperstimulation in Assisted Reproductive Technologies: Fact or Opinion?. *Semin Reprod Med.* 2014;32(4):262-71.
9. Sarais V, Reschini M, Busnelli A, Biancardi R, Paffoni A, Somigliana E. Predicting the success of IVF: external validation of the van Loendersloot's model. *Hum Reprod.* 2016;31(6):1245-52.
10. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod.* 2011;26(7):1616-24.
11. Vaiarelli A, Cimadomo D, Ubaldi N, Rienzi L, Ubaldi FM. What is new in the management of poor ovarian response in IVF?. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2018 Jun;30(3):155-162.
12. 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(7):1768-74.
13. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update.* 2006 12(6):685-718.
14. Nardo LG, Gelbaya TA, Wilkinson H, Roberts SA, Yates A, Pemberton P et al. Circulating basal anti-Müllerian hormone levels as predictor of ovarian

response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization.

Fertil Steril. 2009;92(5):1586-93.

15. Verhagen TE, Hendriks DJ, Bancsi LF, Mol BW, Broekmans FJ. The accuracy of multivariate models predicting ovarian reserve and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis. Hum Reprod Update. 2008;14(2):95-100.