



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

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

**RELACIÓN DE HIPORRESPUESTA Y TASAS DE EMBARAZO EN CICLOS DE
FIV/ICSI Y UTILIDAD DE LOS MARCADORES DE RESPUESTA OVÁRICA
FORT Y FOI**

T E S I S

**Que para obtener el Título de
ESPECIALISTA EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

PRESENTA

DRA. FUANTINA CECILIA MONTAÑO UGARTE

DRA. PATRICIA AGUAYO GONZÁLEZ
Profesora Titular del Curso de Especialización en
Biología de la Reproducción Humana

DR. JUAN CARLOS BARROS DELGADILLO

Asesor de Tesis

DR. RENE SORIA SAUCEDO

Asesor Metodológico



CIUDAD DE MÉXICO

2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIZACIÓN DE TESIS:

RELACIÓN DE HIPORRESPUESTA Y TASAS DE EMBARAZO EN CICLOS DE FIV/ICSI Y UTILIDAD DE LOS MARCADORES DE RESPUESTA OVÁRICA FORT Y FOI



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. JUAN CARLOS BARROS DELGADILLO
Asesor de Tesis
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DR. RENE SORIA SAUCEDO
Asesor (a) Metodológico (a)
Autoridad de Supervisión de la Seguridad Social de Corto Plazo "ASUSS"

INDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
ANTECEDENTES	4
MATERIAL Y MÉTODOS	5
RESULTADOS	8
DISCUSIÓN	12
CONCLUSIÓN	16
BIBLIOGRAFÍA	16
ANEXOS	20

RELACIÓN DE HIPORRESPUESTA Y TASAS DE EMBARAZO EN CICLOS DE FIV/ICSI Y UTILIDAD DE LOS MARCADORES DE RESPUESTA OVÁRICA FORT Y FOI

RESUMEN

Existen dos índices que nos sirven para evaluar la respuesta folicular a la estimulación ovárica, estos índices podrían ser una medida más efectiva que la evaluación del número de ovocitos recuperados, ya que su evaluación es independiente del tamaño de la cohorte de folículos antrales, contrario al número absoluto de folículos maduros o de ovocitos obtenidos al final de la Estimulación Ovárica Controlada (EOC). Estos dos índices nos hablan de hiporrespuesta y son el FORT que es La Tasa de Producción Folicular y el FOI que es Índice de Folículo a Ovocito, que se consideran marcadores cualitativos de la respuesta ovárica y manifiestan el entorno activo del crecimiento folicular en respuesta a la gonadotropina exógena. El FORT y el FOI a su vez pueden contribuir de forma efectiva a la planeación de la dosis de gonadotropinas para mejorar el rendimiento de la EOC en cuanto al número de los ovocitos recuperados.

Nos propusimos hacer el presente trabajo para evaluar primariamente la relación de hiporrespuesta definida por los valores de los índices de FORT y FOI con las tasas de nacido vivo en ciclos de FIV/ICSI así como la relación de esta tasa con una respuesta ovárica normal definida por los mismos índices.

Material y métodos:

Se realizó un estudio retrospectivo, analítico, transversal, observacional en la Unidad de Reproducción Asistida en un hospital de 3er Nivel, en el periodo de enero del 2016 a diciembre del 2020.

Los criterios de inclusión fueron todas las pacientes que ingresaron a un ciclo de alta complejidad (FIV/ICSI) y que llegaron a la transferencia de embriones en un ciclo en fresco entre las fechas ya citadas;. Se definió a paciente con hiporrespuesta, cuando cumplían con dos criterios: un FOI $\leq 50\%$, y un FORT $<42\%$. Todas aquellas mujeres que no cumplían con estos dos criterios, se consideraron con normorrespuesta.

Análisis estadístico; primero, se examinaron los datos de las 245 observaciones, en referencia a las variables de cada dimensión., También se exploró con tests de asociación (chi cuadrado), si existían diferencias entre la proporción de las variables entre los dos métodos de fertilización. Luego, para el análisis bivariado, se exploró la

asociación entre hiporrespuesta y normorrespuesta, con todas las variables, poniendo especial énfasis en la magnitud y dirección de la asociación, y así comprender de forma individual el efecto de cada dimensión con el tipo de respuesta.

Resultados:

Se analizaron 245 ciclos de FIV/ICSI con el fin de ver la relación de hiporrespuesta a la estimulación ovárica de acuerdo con los dos parámetros hoy en día más aceptados para definirla como son los índices de FORT y FOI y la Tasa de Nacido Vivo (TNV) a la vez que compararla con las pacientes normorrespondedoras definidas por valores normales de los mismos índices.

Entre las variables que reportan diferente probabilidad de presentación y que pudiera impactar los resultados están el número de folículos maduros y el número de ovocitos fertilizados, encontrándose 30% mayor cantidad de folículos maduros (OR:1.30; IC 95%: 1.12-1.54) y 37% mas ovocitos fertilizados (OR:1.37; IC 95%: 1.17-1.65) en aquellos ciclos con normorrespuesta vs. hiporrespuesta respectivamente. Así mismo se encontró que las pacientes con Normorrespuesta tienen 50% mayor probabilidad de lograr un Nacido Vivo en comparación con las pacientes con hiporrespuesta (OR:0.50; IC 95%: 0.26-0.99)

ABSTRACT

Two main indices allow us to evaluate the follicular response to ovarian stimulation. Such indices are currently recognized as the most effective measurements to evaluate the number of recovered oocytes, mainly because this evaluation is independent from the antral follicles' cohort size, contrary to the absolute number of mature follicles or oocytes obtained from the EOC's final. These two indices are the Follicular Response Rate (FORT), and the Follicle to Oocyte Index (FOI), which together describe hyporesponse to treatment. Both FORT and FOI are qualitative indicators of the ovarian response and manifest the active environment of follicular growth, after exogen gonadotropin response. Also, they contribute to the effective planning of gonadotropin dosage, and improve the performance of the EOC about the number of recovered oocytes.

The current investigation aims to evaluate the relationship between hyporesponse (defined by standardized FORT and FOI values) and life born rate in FIV/ICSI cycles, and also the relationship between hyporesponse and normal ovarian response, also defined by both indices.

Material and Methods

We developed a retrospective, analytic, cross-sectional, observational study, at the Assisted Reproduction Unit at a Third Level Hospital, between January 2016 and December 2020.

Inclusion criteria were patients admitted to a high-complexity cycle of FIV/ICSI, arriving to an embryo transference in a fresh cycle between the dates described above. A hyporesponse patient was defined if two criteria were met: a FOI below or equal to 50%, and a FORT below 42%. All women without these two criteria were considered normalresponse.

Statistical Analysis: First, we examined 245 observations for all the dimensions described in the protocol. We used the association test (chi square), to evaluate the differences between the proportion of the independent variables between hiporesponders vs normalresponders. Next, for the bivariate analysis, we explored the probability of life born product between hiporesponders vs norm responders, emphasizing magnitude and direction of the association, and have a better understanding of each individual dimension with the type of response.

Results:

We analyzed 245 FIV/ICSI cycles, to evaluate the relationship between hyporesponse and ovarian stimulation, according to the most accepted parameters nowadays (FORT and FOI indices), and life born rate. We compared the data with normalresponders.

Three variables described a different response between the two groups, and may have an effect on the results of the main association: first, amount of follicles were about 30% higher in the normalresponders, compared to hyporesponders (OR:1.30; IC 95%: 1.12-1.54); then, the amount of fertilized oocytes are 37% higher in normalresponders, versus hyporesponders (OR:1.37; IC 95%: 1.17-1.65) and the Live Birth Rate (LBR), having 50% more probabilities to get pregnant the normoresponders vs hyporesponders.

ANTECEDENTES

La intención trascendental de las técnicas de reproducción asistida (TRA) es aportar recursos personalizados efectivos y seguros para ayudar a las parejas infértiles a obtener un nacido vivo en casa. Debe obtenerse este objetivo efectivizando al máximo los tiempos desde el inicio de la primera estimulación ovárica controlada (EOC) hasta la obtención del recién nacido vivo en casa, así como los costos. El fracaso de las TRA es de hecho una de las principales causas de abandono del tratamiento y se asocia con un deterioro del bienestar psicológico de las parejas tratadas (1,2). Además, cuanto mayor sea el número de ciclos de estimulación ovárica controlada (EOC), mayor será la carga financiera, con posibles efectos a largo plazo sobre el bienestar psicológico de la pareja (3). Por consiguiente, debemos tratar dentro de lo posible que las TRA sean con el menor número de ciclos de EOC.

La estimulación ovárica controlada (EOC) es una de las partes más importantes en las técnicas de reproducción asistida (TRA). En este aspecto, el número de ovocitos maduros recuperados es la medida más aplicada para valorar la respuesta ovárica a la gonadotropina exógena, ya que el número de ovocitos está estrechamente relacionado con la probabilidad de

lograr un nacido vivo en casa (4). Tomando como base el número de ovocitos recuperados al final de un ciclo de EOC, las pacientes se clasifican en pobres respondedoras (<4 ovocitos), respondedoras subóptimas (4 a 9 ovocitos), normo respondedoras (10 a 15 ovocitos) o hiper respondedoras (>15 ovocitos recuperados) (5,6).

Existe un grupo de pacientes que a pesar de tener marcadores de respuesta ovárica normal, como el Conteo de folículos Antrales (CFA) y los niveles de hormona antimuleriana (HAM); responden de manera inadecuada o insuficiente a las dosis habituales de gonadotropinas. (7,8)

Existen dos índices que nos sirven para evaluar la respuesta folicular a la estimulación ovárica, estos índices podrían ser una medida más efectiva que la evaluación del número de ovocitos recuperados “per se”, ya que su evaluación es independiente del tamaño de la cohorte de folículos antrales, contrario al número absoluto de folículos maduros o de ovocitos obtenidos al final de la EOC. Estos dos índices nos hablan de hiporrespuesta y son el “Follicular Output Rate” (FORT) que se podría traducir como La Tasa de Producción Folicular y el “Follicle to Oocyte Index” (FOI) que se podría traducir como Índice de Folículo a Ovocito, que se consideran marcadores cualitativos de la respuesta

ovárica y manifiestan de forma perfecta el entorno activo del crecimiento folicular en respuesta a la gonadotropina exógena (6,9). El FORT y el FOI a su vez pueden contribuir de forma efectiva a la planeación de la dosis de gonadotropinas para mejorar el rendimiento de la EOC en cuanto al número de los ovocitos recuperados (9,10). Asimismo, algunos autores (11) consideran que ciertos valores del FORT y el FOI están relacionados positivamente con los resultados de los ciclos de fertilización in vitro (FIV).

El FORT y el FOI se calculan “(FORT)”: Es la relación entre el número de folículos pre ovulatorios obtenidos en respuesta a la estimulación ovárica el día de la HCG por 100 entre el número de folículos antrales al inicio de la estimulación, y el “Índice de Folículo a Ovocito (FOI)”: Es el total de ovocitos capturados al final de la estimulación ovárica entre el número de folículos antrales al inicio de la estimulación ovárica por 100, entre el número de folículos antrales al inicio de la estimulación ovárica. Valores del FORT y FOI $<42\%$ y $\leq 50\%$ han sido catalogados por diferentes autores como probables predictores de hiporrespuesta (6,9)

Hasta el momento, existen reportes en la literatura que demuestran la relación de hiporrespuesta con menores tasas

de embarazo en ciclos de FIV/ICSI, en comparación con la paciente con respuesta normal (9,11), sin embargo existen pocos reportes de la relación de hiporrespuesta, los valores de los índices de FORT y FOI y las tasas de embarazo en ciclos de FIV/ICSI en comparación con las tasas obtenidas de pacientes con respuesta normal; por eso nos propusimos hacer el presente trabajo para evaluar primariamente la relación de hiporrespuesta definida por los valores de los índices de FORT y FOI con las tasas de nacido vivo en ciclos de FIV/ICSI así como la relación de esta tasa con una respuesta ovárica normal definida por los mismos índices.

Entre otros objetivos secundarios, evaluaremos la relación de la dosis de gonadotropinas con la respuesta ovárica (Hiporrespuesta vs. Normorrespuesta)

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, analítico, transversal, observacional en la Unidad de Reproducción Asistida en un hospital de 3er Nivel, en el periodo de enero del 2016 a diciembre del 2020.

Los criterios de inclusión fueron todas las pacientes que ingresaron a un ciclo de alta complejidad (FIV/ICSI) y que llegaron a la transferencia de embriones en un ciclo en fresco entre las fechas ya citadas; además se incluyeron a

pacientes con ambos ovarios presentes para que no influyera la ausencia de alguno de estos en la reserva ovárica, que tuvieran ciclos regulares de 25 a 35 días y que no tuvieran quistes ni endometriomas. Se definió a paciente con hiporrespuesta, cuando cumplían con dos criterios: un FOI $\leq 50\%$, y un FORT $< 42\%$. Todas aquellas mujeres que no cumplían con estos dos criterios, se consideraron con normorrespuesta.

Los criterios de exclusión fueron pacientes a quienes se les canceló la transferencia de embriones por cualquier circunstancia, parejas con factor masculino severamente afectado en la espermatobioscopia; como: cuenta espermática < 5 millones/ml, movilidad A+B $< 15\%$, Morfología $< 2\%$. Pacientes con datos clínicos y/o biológicos de hiperandrogenismo de cualquier causa. Se revisaron un total de 405 expedientes y después de aplicar los criterios los de inclusión y exclusión, quedaron 245 pacientes que realizaron ciclos de FIV/ICSI.

Los valores del FORT para considerar a una paciente con hiporrespuesta los tomamos de varios estudios, pues estos han establecido grupos de FORT según los valores de tercil: bajo ($< 42\%$), promedio (42-58%) y alto ($> 58\%$) para analizar la respuesta efectiva a la FSH y la competencia folicular ovárica (9,11) Con los siguientes rangos de referencia:

hiporrespuesta: $< 42\%$, entre 42 – 58% : respuesta normal, $> 58\%$: Alta respuesta; nosotros consideramos para efecto de la comparación entre los grupos una hiporrespuesta cuando se calculó un FORT $< 42\%$ y normorrespuesta un FORT entre 42 – 58 %, se considera una hiporrespuesta si el FOI es $\leq 50\%$ y normal si el FOI es $> 50\%$ (6).

Protocolo de estimulación ovárica:

Para la EOC se utilizó FSH recombinante (rFSH) (Gonal F, lab. Merk kgaA) y/o Gonadotropina Menopáusica humana (hMG)(Merapur, lab. Ferring Pharmaceuticals México). La dosis inicial de gonadotropinas varió entre 150-375 UI/día y se eligió individualmente de acuerdo a la edad, IMC, AMH y recuento de folículos antrales (AFC). A todas las pacientes se les realizó ultrasonido basal y seguimiento del crecimiento folicular a partir del día 5-6 de estimulación y cada dos días, ajustándose o no la dosis de Gonadotropinas de acuerdo a la respuesta ovárica para ese día, así mismo, en cada cita de seguimiento folicular se realizaron mediciones hormonales de FSH, LH, Estradiol y Progesterona; una vez que la paciente desarrolló 3 o más folículos $\geq 17\text{mm.}$, de diámetro promedio, se indujo la maduración final de los ovocitos

(disparo) a través de la aplicación de Gonadotropina Coriónica humana recombinante (hCGr) a dosis de 250 mcgrs dosis única o un agonista de GnRH (aGnRH) a dosis de 1 mg de acetato de Leuprolide (Lucrin, laboratorio Abbot) o Triptorelina (Gonapeptyl, laboratorio Ferring Pharmaceuticals México) a dosis de 0.2 mg., dependiendo del medicamento comprado por la paciente. La recuperación de los ovocitos se realizó por vía transvaginal, guiada por ultrasonido 34 a 36 horas después del disparo.

Con el fin de evitar el pico prematuro de LH durante la EO, se les indicó a las pacientes un antagonista (antGnRH) o un agonista de GnRH (aGnRH) a criterio del médico tratante, pero basado principalmente en los marcadores de reserva ovárica. En el protocolo de antGnRH (n = 175 ciclos), se administró cetrotide 0,25 mg/día sc., en protocolo flexible, esto es, se inició cuando había al menos un folículo de ≥ 14 mm., y/o el estradiol era ≥ 400 pg/ml y hasta el día de la aplicación de de hCGr o del aGnRH (12).

Cuando se decidió por un aGnRH (n=70), se administró Acetato de Leuprolide en protocolo largo, iniciando con la aplicación del mismo el día 21 del ciclo previo a la estimulación ovárica a dosis de 1 mg/día hasta lograr la

desensibilización hipofisiaria, generalmente no más allá del segundo día del ciclo menstrual, momento en el que se disminuyó la dosis a 0.5 mgs/día hasta el día de la administración de hCGr inclusive.

Recuperación de ovocitos, transferencia de embriones y evaluación del embarazo: la captura de ovocitos (OPU) se realizó aproximadamente 34-36 hrs. después de la inyección de hCGr por aspiración guiada por Ultrasonido transvaginal. La Transferencia de Embriones (TE) se realizó en día 3 ó 5 de desarrollo embrionario, con catéter de Cook blando (Soft-Pass, Cook medical) bajo guía ultrasonográfica y se transfirieron dos embriones salvo en los casos en los que no se contaba con dos, se transfirió sólo uno.

Para el soporte de fase lútea se usó progesterona natural micronizada intravaginal (Geslutin, lab. Asofarma) a dosis de 200 mgs., cada 8 hrs a partir del día de la captura ovular y hasta el día de la prueba de embarazo - Unidad beta de hCG.

El diagnóstico de embarazo se realizó dos semanas después de la TE con un valor de hCG >50 mUI/mL. El diagnóstico de embarazo clínico se realizó 4 a 6 semanas posterior a la TE, mediante la visualización por ultrasonido endovaginal de un saco gestacional intrauterino con embrión en

su interior con latido cardíaco. Se definió embarazo en curso como el nacimiento de un producto hasta la semana 25 de gestación y tasa de nacido vivo como el nacimiento a partir de la semana 26.

Análisis estadístico

La implementación del análisis de la base de datos se enfocó en las diferencias entre pacientes con hiporrespuesta, y aquellas con normorrespuesta, en términos de la probabilidad de llegar a un embarazo a término, tomando en cuenta 5 dominios descritos en la operacionalización de las variables arriba. Por lo tanto, el análisis compara progresivamente las diferencias entre hiporrespuesta y normorrespuesta, haciendo un análisis exhaustivo de cada variable con la principal asociación de interés.

Primero, se examinaron los datos de las 245 observaciones, en referencia a las variables de cada dimensión. La mayoría de las variables contaban con su versión cuantitativa y categórica. Por ejemplo, edad se presenta como variable continua, y también categorizada en tres grupos: menores de 35; entre 35 a 38, y mayores a 38. Para cada variable, se exploró la distribución de proporciones y porcentajes en caso de las versiones categóricas, y medias y desvíos estándar en caso de las versiones continuas. También se exploró con tests

de asociación (chi cuadrado), si existían diferencias entre la proporción de las variables entre los dos métodos de fertilización (Anexo 1).

Luego, para el análisis bivariado, se exploró la asociación entre hiporrespuesta y normorrespuesta, con todas las variables descritas anteriormente, poniendo especial énfasis en la magnitud y dirección de la asociación, y así comprender de forma individual el efecto de cada dimensión con el tipo de respuesta (Anexo 2). No se llevan adelante análisis multivariable ni interacciones entre variables independientes, debido a que el tamaño de la muestra no garantiza la estabilidad de los resultados, y por lo tanto, los resultados pueden llegar a ser espurios.

Finalmente, se corrieron las correcciones de Bonferroni para el cálculo de valores p en comparaciones múltiples, y pruebas de bootstrapping para evaluar la robustez de los niveles alfa. Todos los análisis se llevaron a cabo en Rstudio, versión 1.2.5.

RESULTADOS

Se analizaron 245 ciclos de FIV/ICSI con el fin de ver la relación de hiporrespuesta a la estimulación ovárica de acuerdo a los dos parámetros hoy en día más aceptados para definirla como son los índices de FORT y FOI y la Tasa

de Nacido Vivo (TNV) a la vez que compararla con las pacientes normorrespondedoras definidas por valores normales de los mismos índices.

La edad promedio de las pacientes fue de 34.5 y 33.4 años en las pacientes hipo y normorrespondedoras respectivamente. Al categorizar la edad en <35, 35-38 y >38 años tampoco se encontraron diferencias significativas

entre los grupos. Así mismo tampoco se encontraron diferencias en el IMC, tipo de Infertilidad como tampoco en el factor alterado causante de Infertilidad. El tiempo de Infertilidad fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con hiporrespuesta vs. normorrespuesta con una media de 6.61 vs. 6.27 años respectivamente $p < 0.001$ (Cuadro 1).

Cuadro 1: Datos demográficos de la población de ciclos en estudio

Variables	Hiporespondedora (n=52)	Normorespondedora (n =118)	P
Edad (años) ^a media \pm σ	34.5 \pm 3.89	33.54 \pm 4.3	0.46
IMC (kg/m2) ^a me media \pm σ	25.57 \pm 3.09	25.92 \pm 2.72	0.58
Tiempo de infertilidad media \pm σ	6.61 \pm 4.17	6.27 \pm 3.36	0.001
Tipo de infertilidad 1 ^a (%)	29 (55.8)	93 (48.3)	0.18
Tipo de infertilidad 2 ^a (%)	37 (50.7)	49 (33.4)	0.18
Factor alterado: Endocrino ovárico (%)	11 (21.2)	39 (20.2)	0.53
Tubo peritoneal (%)	10 (19.2)	53 (27.2)	0.53
Uterino (%)	3 (5.8)	2 (1)	0.53
Masculino (%)	0 (0)	2(1)	0.53
Mixto (%)	28 (53.8)	94 (48.7)	0.53
Folículos antrales (media)	16.88	7.19	NS

σ : Desviación estandar

Respecto a los resultados de la estimulación ovárica (EO), no se observa diferencia entre los grupos en cuanto al tipo de Gonadotropina utilizada en la EO y aunque la dosis

promedio de FSH utilizada fue muy parecida entre los grupos; al momento de categorizar las dosis en <2000UI, 2000-4000UI y >4000UI; sí se observa una ligera tendencia a usar menos dosis en las pacientes con hiporrespuesta.

Los niveles séricos de Estradiol el día de la aplicación de hCG tampoco alcanzaron significancia estadística entre los grupos (Cuadro 2).

Cuadro 2: Resultados de la Estimulación Ovárica en los ciclos de FIV/ICSI en la población de ciclos en estudio

VARIABLES	Hiporespondedora (n=52)	Normorespondedora (n =118)	P
Dosis de FSH: media \pm σ	2406.0 \pm 1052.5	2491.0 \pm 866.6	0.49
Nivel de Estradiol el día de la hCG media \pm σ	1244.9 \pm 1244.9	1540.8 \pm 890.1	0.12
Dosis de FSH < 2000 UI (%)	20 (38.5)	56 (29)	0.27
Dosis de FSH 2000-4000 UI (%)	28 (53.8)	126 (65.3)	0.27
Dosis de FSH >4000 UI (%)	4 (7.7)	11 (5.7)	0.27
Protocolo EOC FSHr (%)	12 (23.1)	39 (20.2)	0.68
FSHr + HMG (%)	37 (71.2)	132 (68.4)	0.68
HMG (%)	3 (5.8)	21 (10.9)	0.68
FORT: media \pm σ	24 \pm 12	86 \pm 94	<0.001
FOI: media \pm σ	34 \pm 11	133 \pm 151	<0.001
Nº de folículos maduros el día de hCG (pre-ovulatorios) media \pm σ	3.6 \pm 1	5.1 \pm 2.85	<0.001
Nº de ovocitos fertilizados: media \pm σ	3.1 \pm 1.4	4.5 \pm 2.5	<0.007

σ : Desviación estandar

Los valores medios de FORT y FOI tuvieron una media de 24 vs 86% y 34 vs. 133% en los ciclos con hiporrespuesta vs. normorrespuesta respectivamente $p < 0.001$. El número de folículos maduros (pre-ovulatorios) el día de la aplicación de la hCG (3.6 vs. 5.1, $p < 0.001$) y el número de ovocitos fertilizados (3.0 vs. 4.4, $p = 0.007$) alcanzaron diferencias significativas

entre los grupos a favor de los ciclos con normorrespuesta (Cuadro 2).

En cuanto a nuestro objetivo principal, dividimos la TNV en los grupos de hipo y normorrespuesta de acuerdo a si estaba alterado sólo el FORT, el FOI o ambos parámetros. De acuerdo a ello las TNV fueron de 35.7 vs 17.5%, 15.8 vs 23.0% y 36.5 vs. 22.6% en casos de FORT, FOI y ambos parámetros alterados, con una $p = 0.06$ "borderline"

significativa para las tasas con ambos parámetros alterados, pero sin alcanzar aignificancia, en ciclos con

Hiporrespuesta vs. normorrespuesta respectivamente (Cuadro 3).

Cuadro 3: Tasas de Nacido Vivo (TNV) de acuerdo a cada Índice de respuesta ovárica y a ambos en conjunto

Variables	Hiporespondedora (n=52)	Normorespondedora (n =118)	P
TNV FORT (%)	35.7 (19)	17.5 (24)	NS
TNV FOI(%)	15.8 (3)	23 (40)	NS
TNV (%) (proporción columnas)	36.5 (19)	22.6 (43)	0.06
TNV (%) (proporción filas)	30.6 (19)	69.4 (43)	0.06

TNV (TNV con ambos índices de FORT y FOI en parámetros de hiporrespuesta)

La tasa media de Fertilización no alcanzó diferencia significativa entre los grupos. Las tasas de embarazo clínico y en curso se comportaron de manera similar, tampoco alcanzaron

significancia estadística, pero se puede observar una tendencia a lograrse mayores tasas en pacientes con hiporrespuesta vs. normorrespondedoras (Cuadro 4).

Cuadro 4: Tasa de fertilización y tasas de embarazo clínico, en curso y TNV en los ciclos con hiporrespuesta vs normorrespuesta

Variables	Hiporespondedora (n=52)	Normorespondedora (n =118)	P
Tasa de fertilización media $\pm \sigma$	85.6 \pm 21.8	82.5 \pm 25.9	0.43
Embarazo Clínico (%)	23 (44.2)	60 (31.2)	0.11
Embarazo en curso (%)	19 (36.5)	43 (22.6)	0.06
Embarazo en termino (%)	19 (36.5)	43 (22.6)	0.06

σ : Desviación estandar

Se realizó una regresión logística con el fin de establecer la dimensión real de los resultados. Entre las variables que reportan diferente probabilidad de

presentación y que pudiera impactar los resultados están el número de folículos maduros encontrándose 30% mayor cantidad de folículos en aquéllos ciclos

con normorrespuesta vs. hiporrespuesta (OR:1.30; IC 95%: 1.12-1.54); el número de ovocitos fertilizados se comportó de manera similar, encontrándose que las pacientes con normorrespuesta tienen un 37% mayor cantidad de ovocitos fertilizados en comparación con las pacientes con hiporrespuesta (OR:1.37; IC 95%: 1.17-1.65).

En cuanto a la TNV, aquéllas pacientes con normorrespuesta tienen un 50% mayor probabilidad de llegar a un embarazo a término con nacido vivo en comparación con una paciente con hiporrespuesta (OR:0.50; IC 95%: 0.26-0.99) (Cuadro 5).

Cuadro 5: Regresión logística de las principales variables con significancia en los ciclos con hiporrespuesta vs. normorrespuesta

Variables	NORMORESPUESTA VS HIPORESPUESTA % OR IC 95%
N° de folículos maduros el día de la hCG	OR 1.30; 1.12 – 1.54
N° de ovocitos fertilizados	OR 1.37; 1.17 -1.65
Tasa de Nacido Vivo (TNV)	OR 0.50; 0.26-0.99

DISCUSIÓN

Este es uno de los primeros estudios en México que mide la magnitud de la diferencia en el éxito de llegar a un embarazo a término, entre aquellas pacientes que reportan una

hiporrespuesta al tratamiento, versus aquellas que tienen una normorrespuesta definidas mediante los marcadores de reserva cualitativos FORT y FOI. Las variables demográficas analizadas (edad e índice de masa corporal), no reportaron diferencias significativas entre los dos grupos de interés las cuales según algunos autores tienen probablemente capacidad de predicción de embarazo a término entre normo o hiporrespuesta (9). El tiempo de infertilidad es menor significativamente en aquellas pacientes con normorrespuesta, sugiriendo que se esperan mejores resultados del tratamiento de fertilidad cuanto antes una mujer decida iniciarlos (1).

Las pacientes que requieren técnicas de reproducción asistida pueden responder deficientemente con una respuesta pobre (<4 ovocitos recuperados) o subóptimamente (4-9 ovocitos recuperados) a la estimulación ovárica controlada con gonadotropinas a pesar de la presencia de marcadores de reserva ovárica adecuados como en nuestro estudio donde el conteo de folículos antrales y la edad materna no alcanzaron diferencia entre hiporrespondedoras y normorrespondedoras.

El objetivo principal de la estimulación ovárica controlada es maximizar el rendimiento de ovocitos para aumentar

la probabilidad de tener al menos un embrión euploide para la transferencia embrionaria. Se ha demostrado que el número de ovocitos recuperados se relaciona como variable independiente a la TNV (5). Como se mencionó anteriormente, existen pacientes en las cuales a pesar de tener marcadores de respuesta ovárica normales, responden de manera “inadecuada” a la estimulación ovárica, esto es, pacientes a las que se les debería obtener mas ovocitos en la captura ovular, a veces se les obtiene menos quedando clasificadas como con respuesta subóptima o hasta pobres respondedoras, lo cual les disminuye las probabilidades de embarazo (9,10) aparte de que nos deja a los clínicos la sensación de poder haber logrado un mejor resultado en el ciclo de FIV/ICSI. Para evaluar al final de la estimulación ovárica y/o después de la captura el rendimiento de la estimulación ovárica en en cuanto a la efectividad de la dosis-respuesta de nuestra paciente en términos de número de folículos maduros preovulatorios y número de ovocitos obtenidos, se deben utilizar índices de respuesta ovárica como el FORT (tasa de producción de folículos) y FOI (índice de folículo a ovocito) para determinar si la reserva ovárica se “explotó” adecuadamente durante la estimulación ovárica que realizamos y si debemos hacer cambios en nuestro esquema de EO en cuanto a tipo de

gonadotropina y/o a la dosis a usar en un siguiente ciclo (12,13).

En nuestro estudio decidimos realizar una regresión logística para establecer las variables que realmente nos pudieran expresar la probabilidad de influencia en los ciclos de hiporrespuesta vs. normorrespuesta y encontramos 3 valores estadísticos relevantes: el número de folículos maduros, el número de ovocitos fertilizados y el hecho de tener parámetros de FORT y FOI en valores de Normorrespuesta.

Encontramos que en los ciclos con Normorrespuesta las pacientes desarrollan un 30% mas de folículos maduros en comparación con los ciclos en hiporrespondedoras (OR:1.30; IC:1.12-1.54). Un porcentaje igual de significativo pero mas alto; del 75% encontraron en normorrespondedoras Gallot V et al (9). Nuestro estudio, por lo tanto, ofrece evidencia de la importancia potencial de la cantidad y calidad de los ovocitos recuperados para predecir los resultados del ciclo de FIV/ICSI y respalda la evaluación de ovocitos más detallada durante los ciclos de fertilización asistida que se practican actualmente y que puede tener valor clínico (Lazzaroni Tealdi 2015)(14)

Así mismo, el índice de FOI fue significativamente mayor en las pacientes con normorrespuesta vs

hiporespuesta $p > 0.001$, lo cual nos da una idea de que éstas pacientes probablemente lograron tener mas ovocitos recuperados. Esta mayor cantidad de ovocitos recuperados fue la que probablemente también dio lugar a la mayor probabilidad de tener mas ovocitos fertilizados. Encontramos que las pacientes con normorrespuesta tienen aproximadamente 37% mayor cantidad de ovocitos fertilizados, en comparación con las hiporrespondedoras (OR:1.37; IC:1.17-1.65).

Otros autores (9), han encontrado, de manera similar a los resultados de la presente investigación, que la Tasa de fertilización no varía de acuerdo a los valores de FORT, siendo esta de 75.6 vs 69.7 vs. 72.1, similar entre los grupos de pacientes con Hiporrespuesta, Normo e Hiperrespuesta; sin embargo ellos no estudiaron la cantidad de ovocitos fertilizados.

Por último, pero no por ello menos importante podemos concluir que aquellas pacientes con normorrespuesta tienen 50% mayor probabilidad de tener un Nacido Vivo en comparación con las pacientes que tienen hiporrespuesta (OR:0.50; IC:0.26-0.99). No muchos autores sacan la razón de probabilidad entre normorespondedoras e hiporespondedoras puesto que no es lo

mismo que la tasa de nacido vivo y nuestra tasa de nacido vivo tiene una p borderlain de 0.06. Otros autores (9), aunque no evaluaron la proporción de nacidos vivos o TNV, han evaluado al igual que nosotros, la tasa de embarazo clínico y en curso, pero a diferencia de nuestros resultados, han encontrado diferencias significativas en la tasa de embarazo en curso a favor de las pacientes normorespondedoras. En el presente estudio, encontramos diferencias significativas a favor de las hiporrespondedoras, pero al momento de establecer la probabilidad de tener un recién nacido vivo a través de la regresión logística, encontramos un 50% mayor probabilidad de lograrlo en pacientes con normorrespuesta.

En relación a la reserva ovárica, son varios los metaanálisis con revisiones sistemáticas (15,16) y los consensos de expertos (17,18,19) que tienen la misma opinión, y han llegado a la misma conclusión, de que no solo existe un único marcador para catalogar la baja reserva ovárica como factor predictivo para ser pacientes con bajo pronóstico de respuesta ovárica, y que ninguno de ellos tiene la certeza para desaconsejar el inicio de un ciclo de estimulación ovarica.(20) También las pacientes con reserva ovárica adecuada pueden terminar siendo pacientes catalogadas como de pobre pronóstico a veces gracias a protocolos de EO no

adecuados, -ni en dosis de inicio y/o en el tipo de gonadotropinas- o quizás por problemas génicos en la paciente como es el caso de las pacientes portadoras del polimorfismo SER 680 del receptor de FSH o de polimorfismos de un gen único del receptor de la FSH o de la Unidad β de la LH lo cual confiere cierta insensibilidad a las gonadotropinas manifestándose como pacientes con una hiporrespuesta (8,21,22)

Falta orientación sobre cómo manejar de la manera más óptima a las pacientes con hiporrespuesta a la estimulación ovárica previa; sin embargo primero debemos conocer la existencia de las formas y parámetros que tenemos para evaluarla; para ello, como ya se ha sugerido, se pueden utilizar índices como FORT y FOI para identificar el subconjunto de hiporespondedoras y para determinar si la reserva ovárica se explotó adecuadamente durante una estimulación ovárica anterior,(23,24) y así de esa manera poder conseguir la mayor cantidad de ovocitos euploides y mayor tasa de nacido vivo.

Aunque este estudio reporta detallados parámetros tanto de tratamiento como de antecedentes de fertilidad para comprender aquellos factores con mayor relevancia para predecir éxito del tratamiento de fertilización, es necesario

describir las siguientes limitaciones: primero, al ser un estudio transversal, no es posible corroborar que las mediciones realizadas se mantienen constantes en el tiempo, en ambos grupos. Por ejemplo, es plausible considerar que estas varían en el tiempo en distintas magnitudes entre los dos grupos estudiados, y por ende, tienen distintos efectos sobre el éxito del tratamiento. Por ello, se recomienda un estudio de seguimiento, que organice prospectivamente dos cohortes de mujeres (una de hiporespondedoras, y otra de normorespondedoras, y medir las variaciones en el tiempo entre grupos. Segundo, el poder de detección de la muestra fue calculado para el objetivo principal y no necesariamente para confirmar la significancia estadística de todos los parámetros analizados en este estudio. Por ello, se necesita confirmar estos hallazgos en una muestra de mujeres con mayor número de observaciones, especialmente para aquellos hallazgos que no alcanzaron significancia estadística. Tercero, los hallazgos de este estudio provienen de una institución en particular. Futuras investigaciones sobre el tema deberán incluir otras instituciones, con distintos protocolos y criterios e inclusión de mujeres, con el fin de tener mayor base para generalizar estos hallazgos. Por último, el tamaño de muestra no fue suficiente para permitir la construcción

de modelos multivariados, que son el gold estándar para comprender la asociación entre respuesta al tratamiento y embarazo a término, controlando por las variables relevantes, como ser edad, tiempo de infertilidad, estradiol, distintas dosis de FHS, entre otros.

CONCLUSIÓN

Aquellas mujeres con una tasa de folículos preovulatorios obtenidos por la estimulación ovárica por debajo de 42% (FORT) y una tasa del número de ovocitos capturados al final de la estimulación ovárica $\leq 50\%$ (FOI) (consideradas como hiporrespondedoras al tratamiento) reportan un 50% menos de probabilidad de llegar a un embarazo a término, en comparación con aquellas que mostraron una respuesta normal al tratamiento por los mismos parámetros evaluados. Se recomienda ampliar la muestra del estudio para comprender la asociación de este hallazgo con otras variables importantes quizás relacionadas a la estimulación ovárica y que pudieran tenerse en cuenta al realizar un tratamiento de FIV/ICSI y así obtener un producto a término que es el deseo final tanto de pacientes como de clínicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Slade P, Emery J, Lieberman BA. A prospective, longitudinal study of emotions and relationships in in-vitro fertilization treatment. *Hum Reprod.* 1997 Jan;12(1):183–190. doi: 10.1093/humrep/12.1.183. PMID: 9043926.
2. Verhaak CM, Smeenk JM, van Minnen A, Kremer JAM, Kraaijmaat FW. A longitudinal, prospective study on emotional adjustment before, during and after consecutive fertility treatment cycles. *Hum Reprod.* 2005 Aug;20(8):2253–2260. doi: 10.1093/humrep/dei015. Epub 2005 Apr 7. PMID: 15817584.
3. Humaidan P, Alviggi C, Fischer R, Esteves SC. The novel POSEIDON stratification of 'Low prognosis patients in Assisted Reproductive Technology' and its proposed marker of successful outcome. *F1000Res.* 2016 Dec 23;5:2911. doi: 10.12688/f1000research.10382.1. PMID: 28232864; PMCID: PMC5302217.

4. Conforti A, Cariati F, Vallone R, Alviggi C. Individualization of treatment in controlled ovarian stimulation: myth or reality. *Biochim Clin.* 2017; vol 41 n4 295-305 DOI: 10.19186/BC_2017.051
5. La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Hum Reprod Update.* 2014 Feb;20(1):124–140. doi: 10.1093/humupd/dmt037. Epub 2013 Sep 29. PMID: 24077980.
6. Alviggi C, Conforti A, Esteves SC, Vallone R, Venturella R, Staiano S, et al. Understanding Ovarian Hypo-Response to Exogenous Gonadotropin in Ovarian Stimulation and Its New Proposed Marker-The Follicle-To-Oocyte (FOI) Index. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018 Oct 17;9:589. doi: 10.3389/fendo.2018.00589. PMID: 30386293; PMCID: PMC6199413.
7. Poseidon Group (Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number), Alviggi C, Andersen CY, Buehler K, Conforti A, De Placido G, et al. A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept. *Fertil Steril.* 2016 Jun;105(6):1452–1453. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.02.005. Epub 2016 Feb 26. PMID: 26921622.
8. 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 Jul;26(7):1768–1774. , <https://doi.org/10.1093/humrep/der106>
9. Gallot V, Berwanger da Silva AL, Genro V, Grynberg M, Frydman N, Fanchin R. Antral follicle responsiveness to follicle-stimulating hormone administration assessed by the Follicular Output RaTe (FORT) may predict in vitro fertilization-embryo transfer outcome. *Hum Reprod.* 2012 Apr;27(4):1066–1072. DOI: 10.1093/humrep/der479. Epub 2012 Jan 24. PMID: 22279090.
10. Solernou R, Peralta S, Casals G, et al. The Follicular Output Rate (FORT) as a method to evaluate transdermal testosterone efficacy

- in poor responders. *JBRA Assist Reprod.* 2021;25(2):229-234. Published 2021 Apr 27. doi:10.5935/1518-0557.20200086
11. Grynberg M, Labrosse J. Understanding follicular output rate (FORT) and its implications for POSEIDON criteria. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Apr 16;10:246. doi:10.3389/fendo.2019.00246. PMID: 31040828; PMCID: PMC6476927.
 12. Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, Cifkova R, de Muinck Keizer-Schrama S, Hogervorst E, Janse F, Liao L, Vlasisavljevic V, Zillikens C, Vermeulen N. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 2016 May;31(5):926-37. DOI: 10.1093/humrep/dew027. Epub 2016 Mar 22. PMID: 27008889.
 13. Karen A. Foote, Kenneth H. Hill, and Linda G. Martin, Editors Demographic Change in Sub-Saharan Africa. Washington, D.C.: National Academies Press; 1993 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK233275/>
<https://DOI.org/10.17226/2207>.
 14. Lazzaroni-Tealdi E, Barad DH, Albertini DF, Yu Y, Kushnir VA, Russell H, Wu YG, Gleicher N. Oocyte Scoring Enhances Embryo-Scoring in Predicting Pregnancy Chances with IVF Where It Counts Most. *PLoS One.* 2015 Dec 2;10(12):e0143632. DOI: 10.1371/journal.pone.0143632. PMID: 26630267; PMCID: PMC4668065.
 15. Senapati S. Infertility: a marker of future health risk in women? *Fertil Steril.* 2018;110(5):783–789. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.08.058. PMID: 30316412.
 16. Podfigurna A, Lukaszuk K, Czyzyk A, Kunicki M, Maciejewska-Jeske M, Jakiel G, et al. Testing ovarian reserve in pre-menopausal women: why, whom and how? *Maturitas.* 2018 Mar;109:112–117. DOI: 10.1016/j.maturitas.2017.11.014. Epub 2017 Nov 22. PMID: 29292013.
 17. Conforti A, Esteves SC, Cimadomo D, Vaiarelli A, Di Rella F, Ubaldi FM, et al. Management of women with an unexpected low

- ovarian response to gonadotropin. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Jun 27;10:387. doi: 10.3389/fendo.2019.00387. PMID: 31316461; PMCID: PMC6610322.
18. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L, et al. ESHRE consensus on the definition of “poor response” to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod*. 2011 Jul;26(7):1616–1624. DOI: 10.1093/humrep/der092. Epub 2011 Apr 19. PMID: 21505041.
19. Iliodromiti S, Anderson RA, Nelson SM. Technical and performance characteristics of anti-Müllerian hormone and antral follicle count as biomarkers of ovarian response. *Hum Reprod Update*. 2015 Dec;21(6):698–710. DOI: 10.1093/humupd/dmu062. Epub 2014 Dec 8. PMID: 25489055.
20. La Marca A, Ferraretti AP, Palermo R, Ubaldi FM. The use of ovarian reserve markers in IVF clinical practice: a national consensus. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(1):1–5. DOI: 10.3109/09513590.2015.1102879. Epub 2015 Nov 4. PMID: 26531067.
21. Esteves SC, Roque M, Bedoschi GM, Conforti A, Humaidan P, Alviggi C. Defining Low Prognosis Patients Undergoing Assisted Reproductive Technology: POSEIDON Criteria-The Why. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:461. Published 2018 Aug 17. DOI:10.3389/fendo.2018.00461
22. Conforti A, Esteves SC, Picarelli S, Iorio G, Rania E, Zullo F, De Placido G, Alviggi C. Novel approaches for diagnosis and management of low prognosis patients in assisted reproductive technology: the POSEIDON concept. *Panminerva Med*. 2019 Mar;61(1):24-29. DOI: 10.23736/S0031-0808.18.03511-5. Epub 2018 Jul 18. PMID: 30021418.
23. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012 Dec;98(6):1407–1415. DOI : 10.1016/j.fertnstert.2012.09.036. Epub 2012 Oct 22. PMID: 23095141
24. Genro VK, Grynberg M, Scheffer JB, Roux I, Frydman R, Fanchin

R.Serum anti-Müllerian hormone levels are negatively related to Follicular Output RaTe (FORT) in normo-cycling women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. Hum Reprod.

2011 Mar;26(3):671-7. DOI: 10.1093/humrep/deq361. Epub 2010 Dec 21. PMID: 21177311.

ANEXOS

Anexo 1. Estadística descriptiva de los elementos asociados a la hiporrespuesta, versus mujeres con normorrespuesta

DIMENSIONES	HIPORESPUESTA		NORMORESPUESTA		Valor p
	Numero	%	Numero	%	
Demográficas					
Edad (categórica)					0.46
< 35	24	46.9	106	54.9	
de 35-38	22	42.3	70	36.3	
>38	6	11.5	17	8.8	
Edad: media (desvío estándar)	34.5	±3.86	33.4	±4.30	0.48
Índice de masa corporal					0.43
<27	36	69.2	120	62.2	
27-32	16	39.8	73	37.8	
Índice de masa corporal: media (desvío estándar)	25.57	±3.09	25.92	±2.72	0.58
Antecedentes de fertilización					
Tiempo de infertilidad					0.99
≤5 años	26	50	95	50	
>5 años	26	50	98	50	
Tiempo de infertilidad: media (desvío estándar)	6.61	±4.17	6.27	±3.36	0.001
Tipo de infertilidad					0.18
1: Primaria	29	55.8	93	48.2	
2: Secundaria	22	42.3	99	51.3	
Factor alterado					0.53
Endócrino-ovárico	11	21.2	39	20.2	
Tubo-peritoneal	10	19.2	53	27.5	
Uterino	3	5.8	5	2.6	
Masculino	0	0	2	1	
Mixto	28	53.8	94	48.7	
Estradiol media (desvío estándar)	1244.9	±763.11	1540.8	±890.13	0.12

Antecedentes de tratamiento					
Protocolo estimulación ovárica					0.68
FSHr	12	23.1	39	20.2	
FSH + hMG	37	71.2	132	68.4	
HMG	3	5.8	21	10.9	
Dosis de FSH					0.27
< 2000	20	38.5	56	29	
2000-4000	28	53.8	126	65.3	
> 4000	4	7.7	11	5.7	
Dosis de FSH: media (desvío estándar)	2406	±1052.5	2491	±866.56	0.49
N° de ovocitos fertilizados media (desvío estándar)	3.07	±1.42	4.48	±2.45	0.007
N° de ovocitos maduros el día de hCG (desvío estándar)	3.63	±1	5.10	±2.85	<0.001
FORT: media (desvío estándar)	24	±12	86	±94	<0.001
FOI: media (desvío estándar)	34	±11	133	±151	<0.001
Evolución de la fertilización					
Tasa de fertilización media (desvío estándar)	85.57	±21.77	82.56	±25.93	0.43
Embarazo Clínico					
SI	23	44.2	60	31.2	0.11
NO	29	55.8	137	68.8	
Embarazo a término (proporción columnas)					
SI	19	36.5	43	22.6	0.06
NO	33	63.5	147	77.4	
Embarazo a término (proporción filas)					0.06
SI	19	30.6	43	69.4	
NO	33	18.3	147	81.7	

Anexo 2: asociaciones bivariadas entre normorrespuesta e hiporrespuesta, y dimensiones de importancia: demográfica, antecedentes de fertilización, tratamiento, y evolución de la fertilización.

	ODDS RATIO (95% IC)	
DIMENSIONES	OR	(95% IC)
Demográficas		
Edad (categórica)		
< 35	1	1
de 35-38	0.72	(0.37-1.38)

>38	0.64	(0.23-1.92)
Edad: (continua)	0.93	(0.86-1.01)
Indice de masa corporal		
<27	1	
27-32	1.36	(0.71-2.69)
Antecedentes de fertilización		
Tiempo de infertilidad		
<=5 años	1	
>5 años	1.03	(0.55-1.90)
Tiempo de infertilidad: continúa	0.97	(0.89-1.06)
Tipo de infertilidad		
1: Primaria		
2: Secundaria	1.03	(0.55-1.90)
Factor alterado		
Endócrino-ovárico	1	
Tubo-peritoneal	1.49	(0.57-3.92)
Mixto	0.94	(0.41-2.04)
Antecedentes de tratamiento		
Protocolo estimulación ovárica		
FSHr	1	
FSH + hMG	1.09	(0.50-2.26)
HMG	2.15	(0.60-10.2)
Dosis de FSH		
< 2000	1	
2000-4000	1.60	(0.82-3.08)
> 4000	0.98	(0.29-3.85)
Número de folículos antrales		
<10	1	
10-15	1.60	(0.82-3.08)
>15	0.98	(0.29-3.85)
Nº de folículos maduros	1.30	(1.12-1.54)
Nº de ovocitos fertilizados	1.37	(1.17-1.65)
Evolución de la fertilización		
Saco gestacional con embrión y latido (Embarazo clínico)		
SI	1	
NO	1.74	(0.92-3.26)
Embarazo que llega hasta la semana 26		
NO	1	
SI	0.50	(0.26-0.99)