



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**Instituto Nacional de Perinatología
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES**

**Asociación de las pruebas de respuesta y sensibilidad
ovárica a gonadotropinas de Pacientes con bajo
pronóstico en el Instituto Nacional de Perinatología
“Isidro Espinosa de los Reyes”**

T E S I S

Que para obtener el Título de especialista en:
Biología de la Reproducción Humana

PRESENTA:

Dr. Fernando Lagunas Delgado

Dra. Patricia Aguayo González.

Profesora Titular del Curso de especialización en
Biología de Reproducción Humana

Asesora de Tesis:

Dra. Fela Vanesa Morales Hernández

Asesor Metodológico:

Dr. Rafael Galván Contreras



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

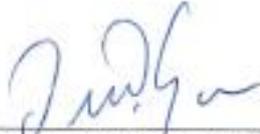
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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:

ASOCIACIÓN DE LAS PRUEBAS DE RESPUESTA Y SENSIBILIDAD OVÁRICA A GONADOTROPINAS EN
PACIENTES CON BAJO PRONÓSTICO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA "ISIDRO
ESPINOSA DE LOS REYES"



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"



DRA. FELA VANESA MORALES HERNÁNDEZ
Asesora de Tesis
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DR. RAFAEL GALVÁN CONTRERAS
Asesor Metodológico
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

ÍNDICE

1.	Resumen.....	4
2.	Abstract	5
3.	Introducción.....	6
4.	Objetivos.....	12
5.	Materiales y Métodos.....	12
6.	Resultados.....	16
7.	Discusión.....	19
8.	Conclusión.....	202
9.	Bibliografía.....	22

RESUMEN

Objetivo: Comparar la asociación entre CFA, HAM, ISO en relación con los ovocitos recuperados en pacientes con infertilidad del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes (INPer)

Material y métodos: Estudio Observacional, Transversal, Retrospectivo y Analítico que incluyó un total de 156 pacientes que ingresaron para su primer tratamiento de Estimulación ovárica controlada para fecundación in vitro (FIV)/ Inyección intracitoplasmática de Espermatozoide (ICSI) entre enero 2017 y diciembre 2019 en el INPer, mediante el protocolo largo de agonista/ antagonista con FSHr, FSHr/hMG o hMG y transferencia embrionaria en fresco, las pacientes se agruparon con base en los criterios de POSEIDON y se realizó una comparación de las variables (edad, tiempo de infertilidad, IMC, CFA, HAM, dosis total de gonadotropinas y número de ovocitos recuperados) entre grupos POSEIDON con la prueba de Anova unifactorial. Además, se realizó una prueba de correlación de Pearson entre las variables de ovocitos capturados con ISO, FOI, IMC y edad.

Resultados: Se encontró correlación alta entre ISO y ovocitos capturados ($r=0.728$), pero baja entre HAM y CFA vs ovocitos capturados ($r=0.296$ y $r=0.426$), el 36.5% de pacientes fueron POSEIDON 4; se observó 30.7% de pacientes con FOI bajo. utilizando de forma conjunta ISO/FOI. Se determinó resistencia ovárica a gonadotropinas en 10.8%

Conclusión: se encontró correlación alta entre ISO y ovocitos capturados, pero baja entre HAM y CFA vs ovocitos capturados; el grupo POSEIDON 4 fue el de mayor tamaño con 36.5%, con mayor incidencia de FOI bajo e ISO bajo; utilizando el uso conjunto de FOI/ ISO se determinó que solo el 10.8% de la población de estudio presenta resistencia a gonadotropinas y se propone aumento inicial de dosis de FSHr para su próxima estimulación ovárica.

Palabras clave: Hormona antimülleriana, Conteo folicular antral, Índice folículo-ovocito, Índice de sensibilidad ovárica, resistencia a gonadotropinas, polimorfismos genéticos, POSEIDON, bajo pronóstico. índice de sensibilidad ovárica, índice folículo a ovocito.

Abstract

Objective: Compare the association between the AFC, AMH, OSI and number of oocytes retrieved at ovum pick-up, in patients with infertility as diagnosed of the Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes (INPer)

Methods: Observational, retrospective analytical cross-sectional study that included 156 patients in total, admitted for their first treatment of Controlled oocyte stimulation and in-vitro fertilization (IVF) / Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) between January 2017 and December 2019 in the INPer, using the long agonist/ antagonist protocol with FSHr, FSHr/hMG o hMG and fresh embryo transfer, the patients were grouped on the basis of POSEIDON criteria and a comparison was made within the variables (age, infertility time, BMI, AFC, AMH, gonadotropins total dosage and number of rescued oocytes) between POSEIDON groups with Anova test. Plus, another comparison was made within the Pearson's test among the variables of number of oocytes retrieved at ovum pick-up, vs OSI, FOI, BMI and Age.

Results: There was found a high correlation between OSI and the number of oocytes retrieved at ovum pick-up ($r=$

0.728), but low correlation regarding to HAM y CFA vs the number of oocytes retrieved at ovum pick-up ($r= 0.296$ y $r=0.426$), the 36.5% of patients belong to group 4 of POSEIDON. 30.7% of patients had low FOI. Using together ISO/FOI, ovarian resistance to gonadotropins was determined in 10.8%

Conclusion: a high correlation was found between ISO and number of oocytes retrieved at ovum pick-up, but low between AMH and AFC vs number of oocytes retrieved at ovum pick-up; the POSEIDON 4 group was the largest with 36.5%, with the highest incidence of low FOI and low ISO; Using the joint use of FOI / ISO, it was determined that only 10.8% of the study population presents resistance to gonadotropins and an initial increase in the dose of FSHr is proposed for their next ovarian stimulation.

Key words: Antimüllerian hormone, antral follicular count, follicle-oocyte index, ovarian sensitivity index, gonadotropin resistance, genetic polymorphisms, POSEIDON, low prognosis. ovarian sensitivity index, follicle to oocyte index.

INTRODUCCION

La respuesta ovárica a la estimulación con gonadotropinas exógenas valorada por el número de ovocitos recuperados es esencial y un factor de éxito independiente en el tratamiento de pacientes infértiles que se someten a Fertilización in vitro / Inyección intracitoplasmática (FIV/ICSI), pues se considera que el número ideal de ovocitos necesarios para el éxito del tratamiento es de 10 a 15 definiendo este rango como la respuesta óptima a la estimulación ovárica con gonadotropinas exógenas(1). Después de la implementación de la estimulación ovárica controlada a principios de la década de 1980; Los criterios de Bolonia propuestos en 2011 definieron la población de mujeres con mala respuesta ovárica como aquellas con al menos dos de las siguientes características: (i) edad materna avanzada o cualquier otro factor de riesgo de Pobre respuesta ovárica (PRO) ; (ii) un PRO en un ciclo de FIV anterior; y (iii) una prueba de reserva ovárica anormal (recuento de folículos antrales (CFA) <5-7 folículos y / o hormona anti-Mulleriana (AMH) <1.1 ng / mL)(2), sin embargo esta clasificación incluía un grupo de pacientes con gran heterogeneidad además de que no aportaba recomendaciones para el manejo de las mismas; por lo que en

2016 el grupo de trabajo POSEIDON propuso un nuevo concepto: “Bajo pronóstico” tomando en consideración la edad de la paciente, reserva ovárica y el número de ovocitos recuperados (≤ 9 ovocitos) posterior a un ciclo de estimulación ovárica convencional(3), con una incidencia de 47% entre todas las pacientes que se someten a un tratamiento de FIV/ICSI(4).

La clasificación POSEIDON divide a las pacientes en cuatro subgrupos según una combinación de factores: (i) edad ($< \text{ò} \geq 35$ años), (ii) marcadores de reserva ovárica (CFA < 5 ó ≥ 5 ; HAM $< 1.2\text{ng/ml}$ ó $\geq 1.2\text{ng/ml}$) y (iii) respuesta ovárica (número de ovocitos recuperados) en un ciclo de estimulación ovárica previo. En términos generales la clasificación. POSEIDON divide a las pacientes con Bajo pronóstico en dos categorías principales: “Bajo pronóstico inesperado” (grupo 1 y 2) y “Bajo pronóstico esperado” (grupo 3 y 4).

La fisiopatología de pobre respuesta ovárica a la estimulación se relaciona habitualmente en un número reducido de folículos antrales que responden a la FSH, y Esto, se observa con frecuencia en mujeres ≥ 35 años; sin embargo en algunos casos, puede observarse una respuesta subóptima o pobre respuesta en pacientes con adecuada reserva

ovárica debido a una dosis subóptima de gonadotropinas durante la estimulación, en pacientes Obesas(5), o debido a la presencia de polimorfismos genéticos que alteran la funcionalidad de las gonadotropinas endógenas o sus receptores(6) interfiriendo con la respuesta de los folículos a la estimulación ovárica.

El objetivo principal de la estimulación ovárica en FIV/ICSI es lograr un recién nacido único, vivo, en el menor tiempo posible y la estrategia más efectiva y segura para lograrlo es transferir un solo embrión euploide en la etapa de blastocisto(7, 8). Por lo cual el grupo de trabajo POSEIDON propuso un nuevo marcador de éxito: la capacidad de obtener el número de ovocitos necesarios en cada paciente para obtener al menos un blastocisto euploide para su transferencia(3), sin embargo, las mujeres responden de forma diferente a dosis similares de gonadotropinas exógenas por lo cual se han propuesto diferentes marcadores clínicos, hormonales y ultrasonográficos para predecir la respuesta ovárica a las gonadotropinas como son : la edad, CFA, FSH, AMH, además se han sugerido combinaciones de estos marcadores como: FORT (tasa de producción folicular), FOI (índice folículo a ovocito) y el índice de sensibilidad

ovárica (ISO) que han demostrado ser fiables para la predicción de la respuesta ovárica en diferente medida (9) sin que se cuente con evidencia contundente de que modelo tiene la mayor precisión para predecir la respuesta ovárica en pacientes que ingresan a un tratamiento de FIV/ICSI.

HORMONA ANTIMÜLLERIANA (HAM)

La hormona antimülleriana es una glicoproteína dimérica, miembro de la superfamilia del factor de crecimiento transformante beta. En la vida fetal se expresa en las células de Sertoli en el testículo y actúa sobre los conductos müllerianos induciendo su atresia, por otro lado fetos femeninos la ausencia de HAM permite el desarrollo de las trompas uterinas, el útero y el tercio superior de la vagina. En las mujeres en edad reproductiva la HAM es producida por las células de la granulosa de folículos preantrales y antrales y su papel fisiológico en la vida adulta parece estar limitado a la inhibición del desarrollo de los folículos primordiales; la HAM es secretada desde el ovario hacia la circulación y por lo tanto es cuantificable en suero. Los niveles séricos de HAM son reflejo de la reserva ovárica y a diferencia del CFA, que solo es valorable en los primeros días del ciclo, HAM no presenta variabilidad intra e inter ciclo, lo que permite que esta

prueba se realice en cualquier momento del ciclo menstrual, además HAM ha demostrado ser el único marcador de reserva ovárica con una disminución longitudinal con el paso de los años tanto en pacientes <35 años como en >40 años(10). Su principal desventaja es un costo mucho mayor respecto a CFA (11). HAM también se ha estudiado como predictor de la respuesta ovárica. Cuando se miden los niveles de HAM contenidos en el líquido de folículos pequeños vs folículos maduros el día del disparo se han observado niveles hasta 3 veces más altos de HAM en el líquido de folículos pequeños respecto a los maduros el día del disparo; además los niveles de HAM en folículos maduros el día del disparo tienen correlación positiva con el número de ovocitos recuperados, tasas de implantación embrionaria y tasas de embarazo clínico(12). Sin embargo, cuando se utilizan niveles séricos de HAM para predecir la respuesta ovárica los resultados reportados son divergentes, habiéndose demostrado que HAM no es un marcador pronóstico adecuado para predecir calidad embrionaria(13). En cuanto a la capacidad de predecir embarazo posterior a FIV la mayoría de los estudios reportan que no es útil para este parámetro y hasta ahora solo se ha publicado un estudio que relaciona los niveles de HAM sérica con la tasa de

nacidos vivos después de FIV(14) en un estudio prospectivo con 340 pacientes donde se demostró que la tasa de nacido vivo (NV) aumentó dramáticamente con el aumento de AMH basal. Sin embargo, esto fue válido solo para mujeres con niveles menores a 7.8 pmol / l. Por encima de este valor no hubo correlación con la tasa de NV. Además el autor aclara que a pesar de encontrar correlación estadísticamente significativa los niveles de HAM no predicen la posibilidad de embarazo, sino que, simplemente permite identificar a las pacientes que tendrán alguno de los extremos de respuesta ovárica (hiper o hiporrespuesta) y por lo tanto indirectamente estimar una probabilidad baja o alta de embarazo después de FIV y concluye que existe muy buena correlación entre HAM y el número de ovocitos capturados(14, 15), siendo este parámetro, un indicador directo de la respuesta a la estimulación ovárica a gonadotropinas y a su vez un factor pronóstico independiente para el éxito en FIV, por lo cual se investigó la correlación entre HAM y ovocitos recuperados en el presente estudio.

ÍNDICE FOLICULO A OVOCITO (FOI)

El FOI es un nuevo modelo introducido para abordar la hiporreactividad o resistencia ovárica a las gonadotropinas. FOI evalúa la relación entre el número

total de ovocitos capturados posterior a la estimulación ovárica con gonadotropinas exógenas y el número de folículos antrales disponibles al comienzo de la estimulación, esta relación nos habla de la efectividad de la estimulación para rescatar de la atresia la cohorte folicular inicial, un FOI bajo se define como una captura de menos del 50% respecto al número de folículos antrales (CFA) al momento de iniciar la estimulación; Se puede observar un FOI bajo en pacientes con marcadores de reserva ovárica adecuados, donde solo se reclutó >50% de los folículos antrales disponibles al inicio de la estimulación, y por lo tanto, los pacientes con antecedentes de un FOI bajo generalmente se beneficiarán de un cambio en la estrategia de estimulación en su siguiente ciclo de estimulación ovárica con el objetivo de obtener mayor cantidad de ovocitos y por lo tanto incrementar las posibilidades de éxito(16).

SENSIBILIDAD OVARICA A GONADOTROPINAS

Se ha observado que tanto el número absoluto de ovocitos recuperados como la dosis total de gonadotropina son medidas importantes de la capacidad de respuesta ovárica y una relación de estos dos parámetros es aún mejor representación de la capacidad de

respuesta ovárica que cualquiera de los parámetros por sí solo. La relación denominada índice de sensibilidad ovárica (ISO), se calcula dividiendo el número total ovocitos capturados posterior a la estimulación entre el número total de gonadotropinas utilizadas durante el ciclo(9), tomando como referencia que un $ISO \geq 0.83$ representa una buena sensibilidad del folículo a las gonadotropinas y por el contrario pacientes con necesidad de mayores unidades de gonadotropina exógena por cada folículo capturado obtendrán un $ISO < 0.83$, representando una resistencia a las gonadotropinas(9). El mecanismo fisiopatológico de hipo sensibilidad ovárica a gonadotropinas no se comprende completamente, sin embargo, se ha descrito y propuesto polimorfismos genéticos que afectan a las gonadotropinas y sus receptores condicionando una menor sensibilidad de los folículos a las gonadotropinas. Algunos investigadores han demostrado que variantes de la subunidad beta de LH se asocia con un mayor consumo de FSH durante la estimulación(9) y recientemente se publicó una revisión sistemática y un meta análisis que incluyó 33 estudios sobre la relevancia clínica de 7 polimorfismos del receptor de FSH y LH (FSHR [rs6165], FSHR [rs6166], FSHR [rs1394205], LHB [rs1800447], LHB [rs1056917], LHCGR

[rs2293275] y LHCGR [rs13405728]) demostrando que estas variantes genéticas se relacionan de forma adversa con los resultados de la estimulación ovárica en cuanto a número de ovocitos capturados, duración de la estimulación, consumo total de gonadotropinas ovocitos en metafase II. Una estrategia común en pacientes con antecedentes de respuesta subóptima es el aumento de la dosis inicial de FSH, En un estudio retrospectivo se reclutó a un total de 160 mujeres con una reserva ovárica normal y antecedentes de respuesta subóptima (4 a 9 ovocitos recuperados) para recibir un aumento de la dosis inicial de FSHr en el siguiente ciclo de estimulación(17). Logrando un número significativamente mayor de ovocitos (9 frente a 6, $p < 0,001$) y embriones de buena calidad (4 frente a 3, $p < 0,001$) en comparación con el ciclo anterior. Según los autores, un aumento de 50 UI de la dosis inicial de FSHr conduciría a la recuperación de un ovocito más. Incluso los pacientes con polimorfismo de FSHR parecen beneficiarse de aumentos en la dosis inicial de FSHr(18).

Anteriormente se han empleado diferentes marcadores biológicos, hormonales, ultrasonográficos y combinaciones de estos métodos para predecir objetivamente la respuesta

folicular a las gonadotropinas exógenas, incluyendo FOI y ISO, sin embargo son dos parámetros que nos traducen distintos conceptos; FOI nos representa que porcentaje de los folículos al inicio de la estimulación ovárica se lograron madurar para su captura al término de la estimulación sin considerar el tiempo o dosis empleada, por otra parte ISO solo nos expresa la relación entre las gonadotropinas totales necesarias para estimular cada ovocito recuperado sin considerar los folículos antrales iniciales, expresando solo la sensibilidad o resistencia del ovario a la estimulación, sin embargo se propone que el análisis de nuestro resultado en cuanto a folículos capturados debe incluir el número inicial de folículos antrales, la dosis total de estimulación y la respuesta final para identificar pacientes con bajo FOI pero ISO normal, que se beneficiarían de estrategias como el aumento de dosis inicial de gonadotropinas, uso de FSHr, o protocolos que tengan por objetivo incrementar el FOI. Como es el caso de los grupos 1 y 2(pacientes con pobre respuesta inesperada) en las cuales se cuenta con una adecuada reserva ovárica pero no se logró un número óptimo de ovocitos.

RECOMENDACIONES DE MANEJO POR GRUPOS POSEIDON

El Grupo POSEIDON propone como marcador de éxito en estimulación ovárica para FIV/ICSI recuperar un número de ovocitos necesario para obtener al menos un blastocisto euploide para su transferencia, y por lo tanto, las recomendaciones de manejo para estas pacientes con bajo pronóstico (≤ 9 ovocitos capturados) posterior a la captura de ovocitos tienen por objetivo aumentar el rendimiento ovárico (FOI) y así mejorar las posibilidades de alcanzar el objetivo final de un NV, se describen a continuación(17-21)

Grupos 1 Y 2 de POSEIDON

De acuerdo con la literatura disponible, se deben considerar cinco estrategias principales para su uso solas o en combinación, a saber:

- i. Uso de FSH recombinante (FSHr) con preferencia sobre las gonadotropinas urinarias.
- ii. Aumento de la dosis de inicial de FSH.
- iii. uso de LH recombinante (LHr).
- iv. suplementación con dehidroepiandrosterona (DHEA) antes de la estimulación ovárica.
- v. un protocolo de doble estimulación (DuoStim)

Grupos 3 Y 4 de POSEIDON

- i. Se debe considerar el pretratamiento con Adyuvantes (Androgenos, Hormona de crecimiento, coenzima Q-10) y la elección dependerá de la disponibilidad y la experiencia clínica.
- ii. Protocolo de estimulación
Puede iniciar con antagonistas de GnRH, teniendo en cuenta la posibilidad de convertir a DuoStim para aumentar las posibilidades de lograr el número de ovocitos necesarios que se estime necesarios para lograr un embrión euploide. En caso de que esta estrategia no sea posible o no se considere suficiente, se debe considerar un protocolo Agonista de largo como la primera opción.
- iii. Estimulación ovárica:
 - La primera opción en el grupo 3 de POSEIDON es un protocolo antagonista con dosis inicial de 300 UI diarias de FSHr sola ó combinada con LHr ó gonadotropina menopáusica humana (hMG).
 - Grupo 4 de POSEIDO. Se deben administrar 300 UI de FSHr combinadas con 75-150 UI de LHr al día desde el primer día de estimulación, a menos que se elija

la combinación de Corifolitropina alfa y hMG.

iv. Disparo:

En el protocolo Agonista largo, la hCG es obligatoria. En Duostim, el disparo con Agonista es obligatorio en la estimulación de la fase folicular, pero en la estimulación de fase lútea se puede utilizar tanto Agonista como hCG, ambos en Disparo dual o doble. En casos con un FOI bajo, los médicos deben considerar el pretratamiento con Adyuvantes, estrógenos por plazos cortos, progesterona sintética o anticonceptivos orales combinados para la sincronización de los folículos antes de la estimulación.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Comparar la asociación entre CFA, HAM, ISO en relación con los ovocitos recuperados en pacientes con infertilidad del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes (INPer)

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar el porcentaje de pacientes de acuerdo con los grupos de POSEIDON en pacientes bajas respondedoras en el INPER.

- Calcular el ISO y FOI en cada uno de los grupos de POSEIDON
- Calcular el porcentaje de pacientes con FOI bajo y sensibilidad ovárica anormal/baja a que se podrían beneficiar específicamente de aumentar dosis inicial de FSH en el siguiente ciclo de estimulación.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO

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

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se revisaron expedientes de mujeres mexicanas con diagnóstico de infertilidad a quienes se realizó FIV/ICSI en el servicio de Biología de la Reproducción Humana, atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología durante el periodo 2017-2019.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes que ingresaron a primer tratamiento de FIV/ICSI en el INPer.
2. Pacientes que Contaron con reporte de HAM realizada en el

laboratorio del INPer en un plazo no mayor a 1 año entre el análisis de la muestra y el inicio del tratamiento de estimulación ovárica controlada.

3. Pacientes a quienes se realizó ultrasonido en día 2 ó 3 del ciclo menstrual en que se inicia la estimulación ovárica.
4. Pacientes a quienes se realizó captura folicular y se obtuvieron \leq 9 ovocitos.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes con reportes de HAM realizados fuera del INPer.
2. Pacientes que no contaron con información completa en su expediente.
3. Pacientes a quienes no se inició estimulación ovárica.

METODOLOGÍA

Se seleccionaron los expedientes de pacientes que ingresaron a primer ciclo de estimulación para realizar FIV/ICSI obteniéndose 483 de los cuales, tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión se obtuvieron un total de 156 expedientes. La selección de expedientes incluyó 142 casos de protocolo antagonista de dosis múltiples con inicio flexible y 14 casos de protocolo agonista largo, el tipo de gonadotropina exógena que se utilizó fue: Hormona folículo estimulante recombinante (FSHr)

ó Gonadotropina menopaúsica humana (Hmg) ó FSHr + hMG), se verificó el registro del seguimiento folicular en todos los casos donde se observó al menos 3 folículos mayores de 18 mm o menos en caso de una menor respuesta ovárica, con registro de aplicación de HCG o agonista para disparo y registro de captura a las 35 horas posteriores al disparo y se elaboró una base de datos con las siguientes variables:

- Edad
- Niveles séricos de HAM
- IMC
- Tiempo de infertilidad
- Tipo de infertilidad
 - Primaria
 - Secundaria
- Factor alterado
 - Endocrino ovárico
 - Tubo peritoneal
 - Uterino
 - Masculino
 - Mixto
- Análogo de GnRH empleado
 - Antagonista de GnRH
 - Agonista de GnRH
- Tipo de Gonadotropina empleada para la estimulación
 - FSHr
 - FSHr + Hmg
 - hMG
- Dosis total de gonadotropinas empleadas

- Numero de ovocitos capturados
Se clasifico a las pacientes de acuerdo a los grupos de POSEIDON como se describe a continuación.
GRUPO 1 (n=32) edad <35 años y CFA ≥ 5 ; número de ovocitos recuperados ≤ 9
GRUPO 2 (n=25) edad ≥ 35 años, CFA ≥ 5 ; número de ovocitos recuperados ≤ 9
GRUPO 3 (n=42) edad <35 años, CFA <5
GRUPO 4 (n=57) edad ≥ 35 años, CFA <5

Se calculó el ISO Y FOI en cada grupo POSEIDON con las siguientes formulas

ÍNDICE FOLICULO A OVOCITO

$$\text{FOI: } \frac{\text{Ovocitos recuperados}}{\text{Conteo folicular antral}} \times 100$$

FOI normal $\geq 50\%$

FOI anormal/bajo <50%

ÍNDICE DE SENSIBILIDAD OVARICA

$$\text{ISO: } \frac{\text{Ovocitos recuperados} \times 1000}{\text{Dosis total de gonadotropinas (UI)}}$$

ISO: normal (sensible a gonadotropinas)
 ≥ 0.83

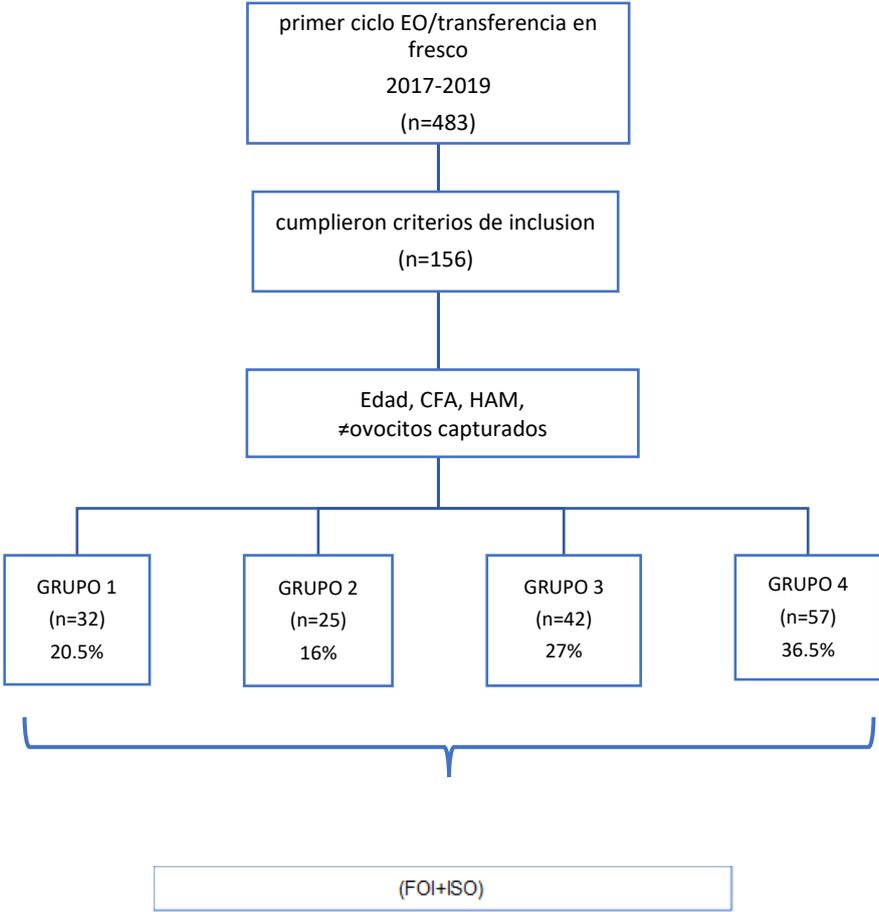
ISO: anormal/bajo (resistente a gonadotropinas) <0.83

Se analizaron las respuestas ováricas con el uso conjunto de ISO/FOI en una tabla de contingencia para identificar el porcentaje de pacientes con FOI bajo y sensibilidad ovárica normal que probablemente serán las mas beneficiadas con aumento de dosis de FSH en el siguiente ciclo de estimulación ovárica.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron representados como la media \pm desviación estándar (DE), y en porcentajes (%). Se realizó una comparación de las variables (edad, tiempo de infertilidad, IMC, CFA, HAM, dosis total de gonadotropinas y numero de ovocitos recuperados) entre grupos de acuerdo con la clasificación de POSEIDON con la prueba de Anova unifactorial. Además, se realizó una prueba de correlación entre las variables de ovocitos capturados con ISO, FOI, IMC, edad utilizando la prueba de correlación de Pearson.

DIAGRAMA DE FLUJO



RESULTADOS

Se analizaron los datos de 156 pacientes que se sometieron a estimulación ovárica y FIV, de las cuales se capturaron ≤ 9 ovocitos, las características demográficas, clínicas y del tratamiento de estimulación ovárica se observan en la tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas, clínicas y del tratamiento de estimulación ovárica de la población estudiada.

VARIABLE	PROMEDIO
EDAD (años)	34.5
IMC (kg/m ²)	25.81
TIEMPO DE INFERTILIDAD (AÑOS)	5.6
HAM	1.57
CFA	9.16
DOSIS TOTAL DE GONADOTROPINAS	
VARIABLE	PORCENTAJE
TIPO DE INFERTILIDAD	
Primaria	48.1%
Secundaria	51.9%
FACTOR DE INFERTILIDAD	
Endocrino-ovárico	2.6%
Tubo peritoneal	1.3%
Uterino	0%
Masculino	2.6%
Mixto	93.6%
MEDICAMENTO	
FSHr	37.8%
FSH + hMG	51.3%
hMG	10.9%
ANALOGO	
Agonista	9%
Antagonista	91%
GRUPOS POSEIDON	
Grupo 1	20.5%
Grupo 2	16%
Grupo 3	27%
Grupo 4	36.5%

En la tabla 2, se muestran los promedios de edad, IMC y tiempo de infertilidad en cada grupo POSEIDON; Respecto a tiempo de infertilidad no se observó una diferencia estadística entre los 4 grupos ($p > 0.05$). referente al CFA, HAM y dosis total de gonadotropinas se observa diferencia estadísticamente significativa entre los grupos 1 y 2 vs 3 y 4; en cuanto al promedio de ovocitos recuperados se obtuvo una mayor cantidad en el grupo 1, seguido del grupo 2, 3 y 4 respectivamente, con una diferencia estadísticamente significativa con una de $p = 0.000$.

Tabla 2: Características comparativas de los 4 grupos de pacientes.

Variable	Gru po 1 (n=32) (me dia + SD)	Gru po 2 (n=25) (me dia + SD)	Gru po 3 (n=42) (me dia + SD)	Gru po 4 (n=57) (me dia + SD)	p<0.05
Edad (años)	31.4 ±2.9	37 ±2	31.1 ±3	37.5 ±1.8	0.000
Tiempo de infertilidad (años)	5.1 ±3.3	6 ±3.8	6 ±3.4	5.4 ±3.6	0.639
IMC	25.4 ±2.8	27.5 ±2.1	24.9 ±3	25.8 ±2.9	0.003
CFA	12.1 ±6.1	13 ±6.6	7.7 ±2.8	7.1 ±3.6	0.000
HAM	3.3 ±2.1	3.5 ±3.5	0.49 ±0.34	0.52 ±0.30	0.000
Dosis Total gonadotropinas (unidades internacionales)	2311 ±912	2276 ±782	2663 ±1134	2871 ±1063	0.028
Numero de ovocitos recuperados	6.8 ±2.3	5.5 ±2.2	5.4 ±2.1	4 ±0.4	0.000

Al realizar la correlación entre la variable ovocitos capturados vs HAM (FIGURA 1) Y ovocitos vs CFA (FIGURA 2), no se observó una correlación, obteniéndose una $r=0.296$ y $r= 0.426$ respectivamente. A diferencia de lo observado en la correlación entre ovocitos capturados e índice de sensibilidad ovárica (ISO) (FIGURA 3), donde se observa una correlación alta con una $r=0.728$.

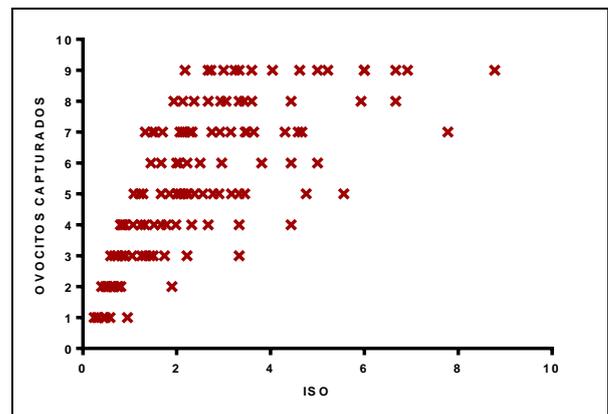


Figura 3. correlación entre el índice de sensibilidad ovárica (ISO) y ovocitos capturados. $r= 0.728$

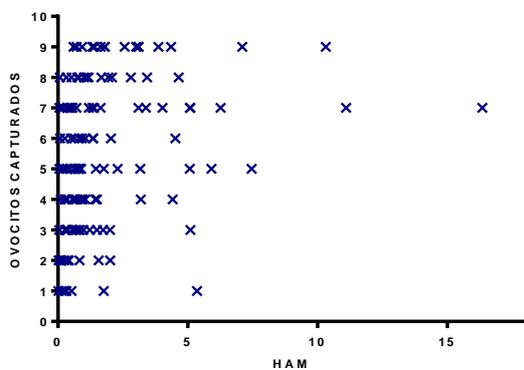


Figura 1: Correlación entre hormona antimülleriana (HAM) y ovocitos capturados. $r= 0.296$

Al realizar la correlación entre el ISO vs índice de masa corporal (IMC) (FIGURA 4) e ISO vs edad (FIGURA 5), no se observó una correlación, obteniéndose una $r= -0.098$ y $r= -0.251$ respectivamente.

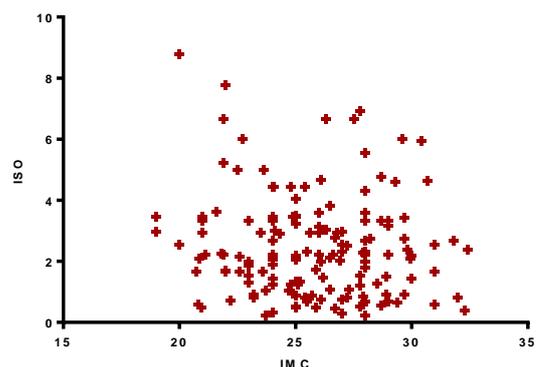


Figura 4. Correlación entre el índice de masa corporal (IMC) y el índice de sensibilidad ovárica (ISO). $r= -0.098$

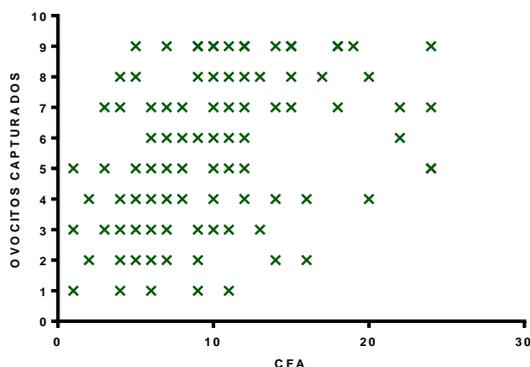


Figura 2. Correlación entre el contero folicular antral (CFA) y ovocitos capturados. $r=0.42$

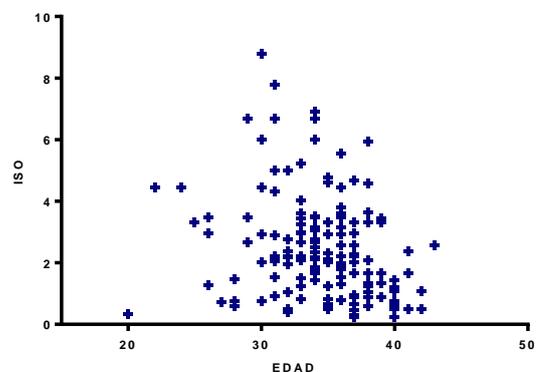


Figura 5. Correlación entre la edad y el índice de sensibilidad ovárica. $r= -0.251$

En la figura 6 se muestra el porcentaje de pacientes con FOI normal, el cual fue de 69.2% en la población de estudio y 30.7% con FOI bajo; en la figura 7 se observa el porcentaje de FOI normal y anormal por grupos POSEIDON. Se observa que el menor porcentaje de FOI bajo se presentó en el grupo 3 mientras que el mayor porcentaje de FOI normal se presentó en el grupo 4 de POSEIDON.

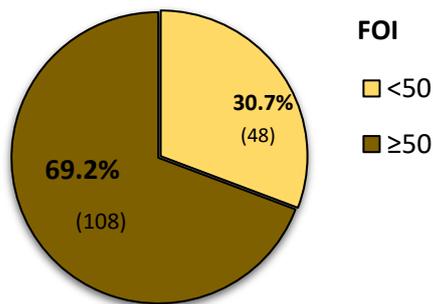


Figura 6. Porcentaje de pacientes con FOI anormal/bajo (<50%) y FOI normal (≥ 50%) en la población de estudio.

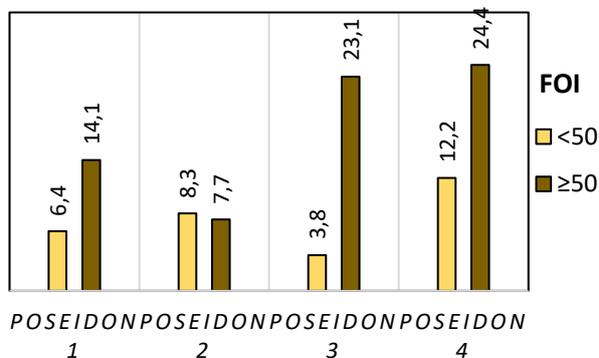


Figura 7. Porcentaje de la población de estudio con FOI anormal/bajo (<50%) y FOI normal (≥ 50%) y su distribución en los grupos POSEIDON.

En la figura 8 se muestra el porcentaje de pacientes con ISO normal, el cual fue de 83.3% en la población de estudio y 16.7% con ISO bajo; en la figura 9 se observa el porcentaje de ISO normal y anormal por grupos POSEIDON. Se observa que el mayor porcentaje de ISO bajo se presentó en el grupo 4 de POSEIDON.

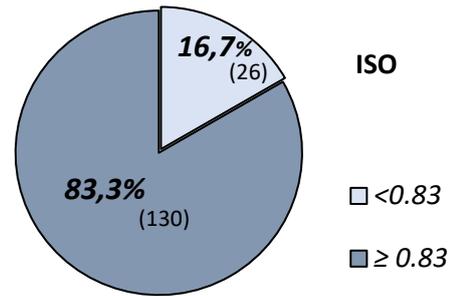


Figura 8. Porcentaje de pacientes con ISO anormal/bajo (<0.83) e ISO normal (≥0.83) en la población de estudio.

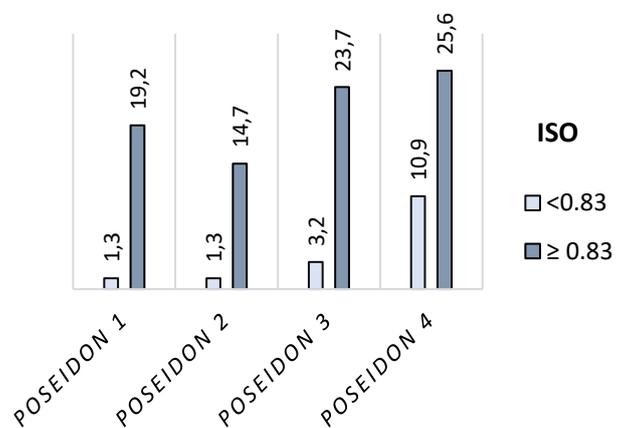


Figura 9. Porcentaje de pacientes con ISO anormal/bajo (<0.83) e ISO normal (≥0.83) por grupos POSEIDON. ISO (índice de sensibilidad ovárica).

En la tabla 3 se analiza de forma conjunta el ISO Y FOI subclasificando a la población de estudio en 4 grupos A, B,C,D con el objetivo de identificar la cantidad de pacientes con sensibilidad ovárica normal y FOI bajo que potencialmente se beneficiarían de un aumento de dosis inicial de FSH en el siguiente ciclo de estimulación ovárica. En la figura 10 se observa la distribución de estos grupos clasificados por ISO/FOI en cada grupo POSEIDON.

Tabla 3. Tabla de contingencia con ISO /FOI en la población de estudio.

	FOI normal (n=108)	FOI anormal/bajo (n=48)	TOTAL
ISO normal (n=130)	A N=99	B n=31	130
ISO anormal/bajo (n=26)	C n=9	D n=17	26
TOTAL	108	48	156

- A. Sensibilidad ovárica normal y FOI normal (n=99)
- B. Sensibilidad ovárica normal y FOI bajo (n=31)
- C. Sensibilidad ovárica baja y FOI normal (n=9)
- D. Sensibilidad ovárica baja y FOI bajo (n=17)

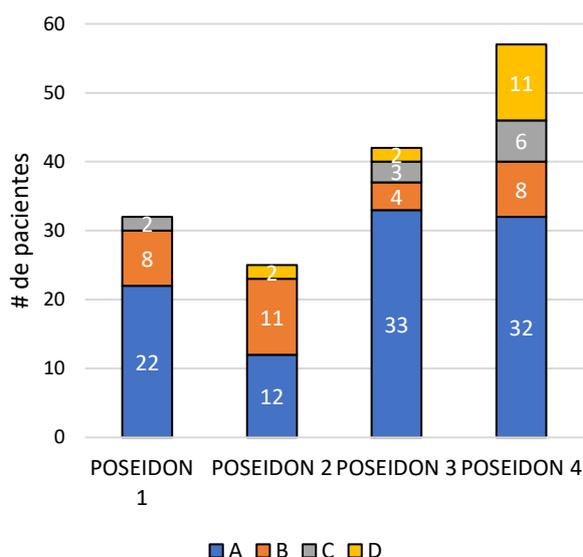


Figura 10. Distribución de la relación ISO/FOI en cada grupo POSEIDON.

- A (Sensibilidad ovárica normal / FOI normal)
- B (Sensibilidad ovárica normal/ FOI bajo)
- C (Sensibilidad ovárica baja / FOI normal)
- D (Sensibilidad ovárica baja/ FOI bajo)

DISCUSIÓN

La respuesta ovárica a la estimulación con gonadotropinas exógenas, valorada por el número de ovocitos recuperados, representa un factor de éxito independiente en FIV/ICSI. Considerando que una captura de 10 a 15 ovocitos se asocia con una tasa alta de nacidos vivos en ciclos con transferencia en fresco(22), la captura de ≤ 9 ovocitos se considera una respuesta ovárica subóptima por disminuir sustancialmente las posibilidades de éxito para lograr un NV (3). Las pacientes con este tipo de respuesta se clasifican como pacientes con bajo pronóstico de acuerdo con los criterios POSEIDON en 4 grupos con sus respectivas recomendaciones de tratamiento, sin embargo, a pesar de los esfuerzos de la comunidad médica y científica, estas pacientes representan un reto para alcanzar el objetivo de un NV. Se han utilizado múltiples marcadores pronósticos de la respuesta ovárica como CFA y HAM (23), así como índices para valorar la sensibilidad del ovario a gonadotropinas(24) con el objetivo de seleccionar la mejor estrategia para obtener el mayor número posible de ovocitos y por lo tanto, incrementar las posibilidades de éxito en FIV/ICSI sin incrementar el riesgo de hiper estimulación ovárica.

Por lo anterior, se analizaron marcadores de reserva ovárica e índices de sensibilidad ovárica en pacientes con infertilidad tratadas en el INPer. Observándose que en la correlación de la HAM con ovocitos capturados se obtuvo una correlación baja. Lo cual difiere con las observaciones de otros autores (14) sin embargo, cabe señalar que dichos estudios categorizaron los valores de HAM para su análisis, reportando la capacidad de HAM para predecir los extremos de la respuesta ovárica (hipo /hiper respuesta) sin encontrar correlación con norma respuesta; en el presente estudio, la población contaba con hipo o pobre respuesta como criterio de selección (<9 ovocitos capturados), y emplearon los valores de HAM como variable continua y no categorizada y se estudió su correlación con el número total de ovocitos capturados, además una de las debilidades de este estudio es el tamaño de la muestra y gran amplitud del rango en los valores de HAM (0.02-16.4).

En cuanto al CFA se observó una correlación baja con los ovocitos capturados, contrastando con lo reportado en la literatura (23), este resultado es esperado si consideramos que durante el análisis estadístico se observaron 14 casos con un número de ovocitos capturados mayores al CFA,

condicionando cálculos FOI desde 117% a 500%, y 15 casos con FOI del 100%, estos resultados paradójicos son explicados por los nuevos descubrimientos fisiológicos ováricos que describen la teoría de oleadas múltiples foliculares y la posibilidad de rescate de la atresia y maduración de ovocitos procedentes de la segunda o tercera oleada folicular en el mismo ciclo de estimulación ovárica(25).

En cuanto al FOI se observó que el 30.7% de la población de estudio se capturo <50% de ovocitos con respecto al CFA, y en la figura 7 observamos que el grupo 4 de POSEIDON contaba con el mayor número de pacientes con FOI bajo respecto al resto de grupos como era esperado por tratarse de pacientes con baja reserva ovárica y edad >35 años, seguido del grupo 2,1 y 3 respectivamente.

Respecto al ISO, se observó que el 16.7% de la población estudiada presento baja sensibilidad ovárica. Además se encontró una correlación alta con respecto al número de ovocitos capturados, lo cual es un resultado esperado, pues al presentar mayor sensibilidad ovárica a las gonadotropinas, mayor será el número de ovocitos rescatados de la atresia, que alcancen madurez y sean capturados,

estas observaciones concuerdan con lo reportado en la literatura (9) además se realizó una correlación entre ISO vs edad e ISO vs IMC, sin observarse correlación, lo cual nos demuestra que la sensibilidad ovárica no se ve afectada por peso corporal ni la edad, estos hallazgos respaldan la evidencia que sugiere el polimorfismo de los receptores de gonadotropinas, como una de las principales causas de la resistencia ovárica a gonadotropinas(6).

Anteriormente se han propuesto diferentes métodos para valorar objetivamente la respuesta ovárica a las gonadotropinas exógenas, tal es el caso de FOI e ISO(9), el primero representa la relación entre el número de ovocitos capturados y el CFA, mientras que el segundo representa la relación entre el número de ovocitos capturados y la dosis total de gonadotropinas utilizadas durante la estimulación; y aun cuando FOI e ISO valoran de forma objetiva la respuesta ovárica, valoran puntos distintos del tratamiento, FOI evalúa el porcentaje de aprovechamiento del CFA independientemente de las dosis de FSH necesarias para ese resultado, mientras que ISO es una medida de la función y sensibilidad ovárica que analiza la respuesta ovárica con relación a la dosis total de gonadotropinas independientemente del CFA; sin

embargo, una vez que se cuenta con la información de un ciclo que no logro una respuesta ovárica optima, el análisis del ciclo se puede realizar combinando ambos índices para ofrecer una valoración más integral que incluya el CFA(sustrato para la estimulación), dosis total de gonadotropinas (intensidad del estímulo aplicado) y numero de ovocitos capturados (grado de respuesta directa a la estimulación), para lo cual se utilizó una tabla de contingencia (Tabla 3), con la cual se agrupo a la población de estudio en 4 subgrupos independientemente de la edad y HAM:

El subgrupo D, es el grupo en el cual se obtuvo un FOI bajo (<50%) y ISO fue anormal lo que representa una resistencia ovárica a las gonadotropinas utilizadas, probablemente por polimorfismos del receptor de gonadotropinas y conforme a las recomendaciones de la literatura(21) es el subgrupo que probablemente se beneficiaría de un aumento de dosis inicial de FSHr. Para superar esta resistencia ovárica y mejorar el FOI en el siguiente ciclo de estimulación. En la tabla 10 podemos observar que este subgrupo de pacientes con resistencia a gonadotropinas y FOI bajo representa el 19% (n=11) de las pacientes POSEIDON 4, y ningún caso en POSEIDON 1 lo cual se deba probablemente al tamaño de la

muestra, puesto que el polimorfismo de receptores de gonadotropinas no se relaciona con la edad ni con los marcadores de reserva ovárica.

CONCLUSIÓN

En el presente estudio se encontró correlación alta entre ISO y ovocitos capturados ($r= 0.728$), pero baja entre HAM vs ovocitos capturados ($r= 0.296$) y CFA vs ovocitos capturados ($r=0.426$), el grupo POSEIDON 4 fue el de mayor tamaño con 36.5% de la población estudiada, seguido del grupo 3,1,2 respectivamente. En cuanto al FOI se observó que el 30.7% de la población de estudio se capturo <50% de ovocitos y que el FOI bajo fue más común en el grupo 4 de POSEIDON. Respecto al ISO, se observó que el 16.7% de la población estudiada presento baja sensibilidad ovárica y fue más común en el grupo 4 de POSEIDON. Cuando se analizó el tipo de respuesta utilizando de forma conjunta ISO/FOI se determinó el porcentaje de pacientes con resistencia a gonadotropinas que se beneficiarían de aumento de dosis inicial de FSHr en su próximo ciclo de estimulación, se determinó que este subgrupo represento solo el 10.8% de la población de estudio, pero el 19% de las integrantes del grupo POSEIDON 4. Las principales debilidades del estudio es el tamaño de la muestra y el enfoque retrospectivo. Se propone el cuadro de contingencia de la

tabla 3 para analizar en forma más integral la respuesta ovárica conjuntando FOI/ ISO, y realizar estudios prospectivos para comprobar la mejoría del FOI en el subgrupo D, en quienes teóricamente su resistencia a gonadotropinas será resuelta con un aumento de dosis inicial de FSHr.

BIBLIOGRAFIA

1. Polyzos NP, Sunkara SK. Sub-optimal responders following controlled ovarian stimulation: an overlooked group? *Hum Reprod.* 2015;30(9):2005-8.
2. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Human Reproduction.* 2011;26(7):1616-24.
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. *F1000Research.* 2016;5:2911.
4. Conforti A, Esteves SC, Picarelli S, Iorio G, Rania E, Zullo F, et al. Novel approaches for diagnosis and management of low prognosis patients in assisted reproductive technology: the POSEIDON concept. *Panminerva Med.* 2019;61(1):24-9.

5. Sampo AV, Palena C, Ganzer L, Maccari V, Estofán G, Hernández M. The adverse effect of overweight in assisted reproduction treatment outcomes. *JBRA Assist Reprod.* 2017;21(3):212-6.
6. La Marca A, Papaleo E, Alviggi C, Ruvolo G, De Placido G, Candiani M, et al. The combination of genetic variants of the FSHB and FSHR genes affects serum FSH in women of reproductive age. *Human Reproduction.* 2013;28(5):1369-74.
7. Practice ACoOaGCoO, Genetics Co, Administration USFaD. Committee Opinion No 671: Perinatal Risks Associated With Assisted Reproductive Technology. *Obstet Gynecol.* 2016;128(3):e61-8.
8. Technology PCoSfAR, Medicine PCoASfR. Elective single-embryo transfer. *Fertil Steril.* 2012;97(4):835-42.
9. Bionzi V, Patriarca A, Dalmaso P, Bertagna A, Manieri C, Benedetto C, et al. Ovarian sensitivity index is strongly related to circulating AMH and may be used to predict ovarian response to exogenous gonadotropins in IVF. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2011;9(1):112.
10. van Rooij IA, Broekmans FJ, Scheffer GJ, Looman CW, Habbema JD, de Jong FH, et al. Serum antimüllerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study. *Fertil Steril.* 2005;83(4):979-87.
11. La Marca A, Volpe A. Anti-Müllerian hormone (AMH) in female reproduction: is measurement of circulating AMH a useful tool? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64(6):603-10.
12. Fanchin R, Mendez Lozano DH, Frydman N, Gougeon A, di Clemente N, Frydman R, et al. Anti-Müllerian hormone concentrations in the follicular fluid of the preovulatory follicle are predictive of the implantation potential of the ensuing embryo obtained by in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(5):1796-802.
13. Lie Fong S, Baart EB, Martini E, Schipper I, Visser JA, Themmen AP, et al. Anti-Müllerian hormone: a marker for oocyte quantity, oocyte quality and embryo quality? *Reprod Biomed Online.* 2008;16(5):664-70.
14. Nelson SM, Yates RW, Fleming R. Serum anti-Müllerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles--implications for individualization of therapy. *Hum Reprod.* 2007;22(9):2414-21.
15. Li HWR, Nelson SM. Clinical Application of AMH Measurement in Assisted Reproduction. *Frontiers in Endocrinology.* 2020;11.
16. 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;9:589.

17. Drakopoulos P, Santos-Ribeiro S, Bosch E, Garcia-Velasco J, Blockeel C, Romito A, et al. The Effect of Dose Adjustments in a Subsequent Cycle of Women With Suboptimal Response Following Conventional Ovarian Stimulation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:361.

18. Behre HM, Greb RR, Mempel A, Sonntag B, Kiesel L, Kaltwasser P, et al. Significance of a common single nucleotide polymorphism in exon 10 of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor gene for the ovarian response to FSH: a pharmacogenetic approach to controlled ovarian hyperstimulation. *Pharmacogenet Genomics*. 2005;15(7):451-6.

19. Nagels HE, Rishworth JR, Siristatidis CS, Kroon B. Androgens (dehydroepiandrosterone or testosterone) for women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015.

20. Vaiarelli A, Cimadomo D, Trabucco E, Vallefucio R, Buffo L, Dusi L, et al. Double Stimulation in the Same Ovarian Cycle (DuoStim) to Maximize the Number of Oocytes Retrieved From Poor

Prognosis Patients: A Multicenter Experience and SWOT Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:317.

21. Abu-Musa A, Haahr T, Humaidan P. Novel Physiology and Definition of Poor Ovarian Response; Clinical Recommendations. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(6):2110.

22. 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.

23. Iliodromiti S, Anderson RA, Nelson SM. Technical and performance characteristics of anti-Müllerian hormone and antral follicle count as biomarkers of ovarian response. *Human Reproduction Update*. 2015;21(6):698-710.

24. Yadav V, Malhotra N, Mahey R, Singh N, Kriplani A. Ovarian Sensitivity Index (OSI): Validating the Use of a Marker for Ovarian Responsiveness in IVF. *J Reprod Infertil*. 2019;20(2):83-8.

25. Ortega I, García-Velasco JA, Pellicer A. Ovarian manipulation in ART: going beyond physiological standards to provide best clinical outcomes. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2018;35(10):1751-62.