



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

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

**“CARACTERIZACIÓN DE LA ESTIMULACIÓN OVÁRICA EN CICLOS
DE FIV/ICSI CON HIPORRESPUESTA VS. NORMO E
HIPERRESPUESTA”**

T E S I S

para obtener el Título de

ESPECIALISTA EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

PRESENTA

DRA. LAURA SOFÍA RODRÍGUEZ MENDOZA

DRA. PATRICIA AGUAYO GONZÁLEZ

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

DR. JUAN CARLOS BARROS DELGADILLO

Asesor de Tesis

DRA. CINTHYA MUÑOZ MANRIQUE

Asesora Metodológica



INPer

CIUDAD DE MÉXICO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



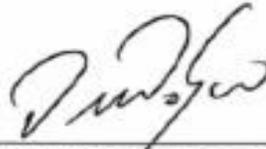
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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:
"CARACTERIZACIÓN DE LA ESTIMULACIÓN OVÁRICA EN CICLOS DE
FIV/ICSI CON HIPORRESPUESTA VS. NORMO E HIPERRESPUESTA"**



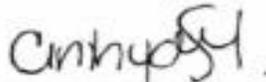
DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ
Directora de Educación en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



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 Clínico
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. CINTHYA MUÑOZ MANRIQUE
Asesora Metodológica
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios y a la vida, por darme la oportunidad de aprender día con día, para poder alcanzar mis metas.

Gracias a mi familia y pareja, por siempre apoyarme en mis decisiones y proyectos, dándome su amor y consejos para poder seguir adelante.

Gracias a mi ángel que al recordar su palabras y consejos, me dan fuerzas para continuar trabajando en mis metas.

Gracias al Servicio de Biología de la Reproducción Humana del Instituto Nacional de Perinatología, por darme la oportunidad de formar parte de este equipo, principalmente a mis maestros por su dedicación, enseñanzas y consejos, que me permiten desarrollarme tanto en el ámbito profesional como personal. De la misma manera a mis colegas que me acompañan en este camino.

Un agradecimiento especial a mis asesores de tesis el Dr. Juan Carlos Barros Delgadillo y la Dra. Cinthya Muñoz Manrique, por su dedicación para guiarme en este proyecto, otorgándome la oportunidad de poder desarrollarme profesionalmente.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	2
RESUMEN.....	4
ABSTRACT.....	6
INTRODUCCIÓN.....	7
MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
RESULTADOS	17
DISCUSIÓN.....	20
CONCLUSIONES.....	25
REFERENCIAS	26
ANEXOS	29

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La estimulación ovárica (EO) con gonadotropinas exógenas es esencial en las técnicas de reproducción asistida (TRA) y se valora de manera objetiva utilizando los índices de FORT y FOI, por medio de la respuesta de los folículos antrales a EO, siendo un marcador de capacidad reproductiva influenciado por la dosis de gonadotropinas, factores genéticos y ambientales.

OBJETIVOS: Evaluar la caracterización de los ciclos de FIV/ICSI con transferencia en fresco en pacientes con hiporrespuesta e hiperrespuesta versus normorrespuesta con relación a la EO.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio retrolectivo, de 403 ciclos de FIV/ICSI en 354 pacientes, de 2017 a 2021. Se aplicó el protocolo de estudio para la pareja infértil del Instituto Nacional de Perinatología. Analizamos como variables: Índices de FORT, FOI, conteo folicular antral (CFA), hormona antimülleriana (HAM), edad, tipo de gonadotropina, dosis inicial y total, adición o aumento de LH. El análisis estadístico se realizó con el programa STATA versión 12.

RESULTADOS: La edad de las pacientes fue de 34.1 ± 3.8 años. El IMC 26.2 ± 2.8 . El tiempo de infertilidad fue 5.8 ± 3.7 años. La causa de infertilidad más común fue factor mixto en el 70.7% (285 ciclos). Los índices de FORT y FOI y el número de folículos antrales mostraron diferencia entre los grupos ($p < 0.001$). El esquema de FSHr + hMG, fue más utilizado en los grupos de FORT alto y FOI normal. La dosis inicial de FSH fue diferente entre los grupos de FOI ($p < 0.01$) y la dosis total no mostró diferencia. Comparando la hiporrespuesta (FORT bajo (<42%)) vs normorrespuesta (FORT promedio (42 – 58%)), se encontró que el CFA presenta una relación inversa con la respuesta ovárica ($p = 0.002$). La tasa de fertilización, la tasa de embarazo clínico, de embarazo en curso y la tasa de nacido vivo no fue diferente entre los grupos de FORT ni entre los de FOI. Al comparar los grupos de FOI, se encontró que en los ciclos con FOI anormal ($\leq 50\%$), el CFA fue mayor RRR 1.17, IC 95% 1.10, 1.25, ($p = 0.00$).

DISCUSIÓN: Analizamos las características de la respuesta a la EO, con los índices de FORT y FOI. Los ciclos con menos folículos antrales, se observaron con mayor frecuencia entre los grupos FORT promedio y alto y FOI normal. No se encontró influencia de la edad, ni en los niveles de HAM. El aumento de la dosis o la adición de hMG-HP, en los grupos con FORT alto y FOI normal fue con el afán de rescatar los ciclos, que teóricamente podrían terminar teniendo una hiporrespuesta pronosticada por un CFA bajo. Los resultados reproductivos fueron similares entre los grupos de FORT y FOI, sin embargo, se observó una tendencia a encontrar mejores tasas de embarazo en curso y de Nacido Vivo en el grupo con FORT bajo.

CONCLUSIONES: Es difícil estandarizar un protocolo de estimulación ovárica eficaz y seguro por lo que el tratamiento debe ser individualizado. Utilizamos los índices de FORT y FOI, para medir la respuesta ovárica a la estimulación y poder

caracterizar la estimulación ovárica en cada uno de estos grupos de respuesta.
Palabras claves: EO:estimulación ovárica, FORT: Follicle Output Rate, FOI:Follicle to Oocyte Index,
CFA: conteo folicular antral.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Ovarian stimulation (OS) with exogenous gonadotropins is essential in assisted reproductive techniques (ART) and is objectively assessed using the FORT and FOI indexes, through the response of antral follicles to EO, being a marker of reproductive capacity influenced by the dose of gonadotropins, genetic and environmental factors.

OBJECTIVES: To evaluate the characterization of IVF/ICSI cycles with fresh transfer, in patients with hyporesponsiveness and hyperresponsiveness versus normoresponsiveness in relation to OS.

MATERIAL AND METHODS: Retrospective study of 403 IVF/ICSI cycles in 354 patients, from 2017 to 2021. The study protocol for the infertile couple of the National Institute of Perinatology was applied. We analyzed as variables: FORT and FOI indexes, antral follicular count (AFC), anti-müllerian hormone (AMH), age, type of gonadotropin initial and total dose, addition or increase of LH. Statistical analysis was performed with the STATA version 12 program.

RESULTS: The age of the patients was 34.1 ± 3.8 years. The BMI 26.2 ± 2.8 . The infertility time was 5.8 ± 3.7 years. The most common cause of infertility was mixed factor in 70.7% (285 cycles). The FORT and FOI indexes and the number of antral follicles showed differences between the groups ($p < 0.001$). The FSHr + hMG scheme was more used in the high FORT and normal FOI groups. The initial dose of FSH was different between the FOI groups ($p < 0.01$) and the total dose showed no difference. Comparing hyporesponse (low FORT (<42%)) vs normoresponse (average FORT (42 – 58%)), it was found that CFA has an inverse relationship with ovarian response ($p = 0.002$). Fertilization rate, clinical pregnancy rate, ongoing pregnancy rate, and live birth rate did not differ between FORT and FOI groups.

When comparing the FOI groups, it was found that in the cycles with abnormal FOI ($\leq 50\%$), the CFA was higher RRR 1.17, 95% CI 1.10, 1.25, ($p = 0.00$).

DISCUSSION: We analyze the characteristics of the response to OS, with the FORT and FOI indexes. Cycles with fewer antral follicles were observed more frequently among the medium and high FORT and normal FOI groups. No influence of age or HAM levels was found. The increase in the dose or the addition of hMG-HP in the groups with high FORT and normal FOI was with the aim of rescuing the cycles, which could theoretically end up having a hyporesponse predicted by a low CFA. Reproductive outcomes were similar between the FORT and FOI groups. However, there was a trend to find better ongoing pregnancy and Live Birth rates in the low FORT group.

CONCLUSIONS: It is difficult to standardize an effective and safe ovarian stimulation protocol, so treatment must be individualized. We used the FORT and FOI indexes to measure the ovarian response to stimulation and to characterize ovarian stimulation in each of these response groups.

Key words: OS:ovarian stimulation, FORT: Follicle Output Rate, FOI:Follicle to Oocyte Index, AFC:antral follicular count.

INTRODUCCIÓN

La estimulación ovárica controlada (EOC) es esencial en las técnicas de reproducción asistida (TRA), es un proceso complejo que induce un ciclo hormonal y de desarrollo folicular suprafisiológico con la intención de obtener múltiples ovocitos maduros^{1,2,3}.

El número de ovocitos capturados es el parámetro más utilizado para evaluar la respuesta ovárica a las gonadotropinas exógenas y se encuentra estrechamente relacionado con la probabilidad de lograr un nacido vivo, que es el objetivo de las TRA^{2,4}.

Durante un ciclo de fertilización in-vitro (FIV), la recuperación baja de ovocitos se asocia con una disminución de la tasa acumulada de nacidos vivos⁵. Por lo tanto, en las mujeres con reserva ovárica normal, la captura de 10 a 15 ovocitos parece ser el objetivo óptimo para aumentar la probabilidad de la tasa de nacidos vivos, en los ciclos de transferencia de embriones en fresco⁴. Sin embargo, la recuperación de más de 15 ovocitos podría ser beneficiosa con respecto a la tasa acumulada de nacidos vivos, es decir, cuando se consideran tanto las transferencia de embriones en fresco y congelados².

Según el número de ovocitos capturados posterior a una EOC convencional; la respuesta de la paciente se clasifica de la siguiente manera: pobres respondedoras (< 4 ovocitos capturados), respuesta subóptima (4 a 9 ovocitos capturados), normo-respondedoras (10 a 15 ovocitos capturados) e hiperrespondedoras (> 15 ovocitos capturados)^{1,6,7}.

No todas las pacientes en edad reproductiva tienen una reserva ovárica adecuada para asegurar la captura de más de cuatro ovocitos y a veces aún teniéndola, responden de manera subóptima a la estimulación ovárica (EO) evidenciando problemas de polimorfismos de las gonadotropinas o de falta de efectividad de la estimulación ovárica^{8,9}.

La reserva ovárica baja no se compensa con el aumento de la dosis de hormona folículo estimulante (FSH) exógena por encima de las dosis máxima, ya que el número de ovocitos esta determinado por el número de folículos antrales reclutables, por lo que las dosis de gonadotropinas en la estimulación ovárica controlada, deben ser individualizadas con base en las características de cada paciente².

Al iniciar un protocolo de EO, se debe tener como objetivo maximizar el éxito de ésta, obteniendo el número adecuado de folículos y ovocitos maduros y eliminando los riesgos de yatrogenia, como son el síndrome de hiperestimulación ovárica y la cancelación del ciclo, que ocasionan un aumento de los costos y abandono de las TRA¹⁰.

Un factor clave que determina el resultado de la estimulación ovárica controlada y el resultado posterior de la fertilización in-vitro (FIV) e inyección intracitoplásmica de espermatozoides (conocido como ICSI por sus siglas en inglés), es la selección de la dosis inicial de gonadotropinas, la cual se individualiza de acuerdo a los marcadores de reserva ovárica determinada principalmente por el conteo folicular antral (CFA), la hormona antimülleriana (HAM) y la edad^{11,12,13}.

En relación con los biomarcadores de CFA y HAM, se debe tener en cuenta que la reserva ovárica pronóstica la respuesta ovárica a la estimulación en términos del número de folículos y ovocitos recuperados pero no la dinámica del crecimiento folicular en respuesta a la estimulación ovárica, -es decir-, la inercia del crecimiento durante la EO; por lo que una manera objetiva de evaluar la respuesta del folículo antral a las gonadotropinas exógenas es utilizando la tasa de producción folicular (FORT, por sus siglas en inglés "Follicle Output Rate"), descrito por Genro y colaboradores en el 2011 y el índice de folículos a ovocitos (FOI, por sus siglas en inglés "Follicle to Oocyte Index"), descrito por Alviggi y colaboradores en el 2018^{1,14,15}.

FOI y FORT, se utilizan para valorar la efectividad de la respuesta ovárica a la estimulación controlada, sin embargo, no se conocen con exactitud los mecanismos que determinan el grado de sensibilidad de los folículos antrales de manera individual a la FSH, pero se sabe que la capacidad de respuesta adecuada a esta glicoproteína es característica de las células de la granulosa diferenciada y sana^{1,15}. Estos datos sugieren que la respuesta a la FSH de los folículos antrales es un marcador de salud y capacidad reproductiva, sustentando la hipótesis de que, las pacientes con una gran proporción de folículos antrales sensibles a la FSH tienen mayores tasas de resultados exitosos en las TRA¹⁵.

Como se mencionó en el párrafo anterior, los índices de FOI y FORT, se utilizan para valorar la efectividad de la respuesta ovárica a la estimulación controlada esto es, si la paciente ha tenido una hiporrespuesta, normorrespuesta o hiperrrespuesta al final de la EO^{1,7}.

Hablar de caracterización de los ciclos de estimulación ovárica y su respuesta a la administración de gonadotropinas, implica poner especial atención al grupo de pacientes con respuesta alterada a las gonadotropinas, denominadas hiporrespondedoras, que se caracterizan como su nombre lo indica, por una inadecuada respuesta a la estimulación ovárica estándar con FSH exógena conforme a las características clínicas y bioquímicas de ellas y que, se manifiesta clínicamente como respuesta inicial lenta a la estimulación con gonadotropinas exógenas, evaluada mediante los niveles de estradiol y el desarrollo folicular; pero que también puede diagnosticarse retrospectivamente, en mujeres que requieren dosis de gonadotropinas más altas de lo esperado según sus características^{1,16,17}.

Las causas asociadas a esta inesperada mala respuesta, puede deberse principalmente a la administración de una dosis de gonadotropina inapropiada que puede provocar el crecimiento de un número menor de folículos en relación a lo esperado, -ya que estos índices no se ven influenciados por los parámetros de envejecimiento ovárico, como edad o reserva ovárica disminuida-, lo que se traduce en mala respuesta de origen iatrogénica^{16,18}, esto abre la posibilidad de mejorar las intervenciones farmacológicas para explotar aún más la reserva ovárica¹. Sin

embargo, debemos tener en cuenta que ante valores de FORT o FOI bajo, también pueden estar involucrados otros factores: genéticos (Polimorfismos del receptor de FSH: FSHR c.2039 A>G (rs6166) // FSH β chain [FSHB-211 G>T (rs10835638)] // FSH promoter región [FSHR-29 G>A (rs1394205)]), ambientales o un desarrollo folicular asincrónico^{9,19}.

Por todo lo anterior, el objetivo principal de este estudio será evaluar la caracterización de los ciclos de FIV/ICSI con transferencia en fresco de las pacientes con hiporrespuesta en comparación con los ciclos realizados en pacientes con normo e hiperrespuesta, basándonos en el papel de ciertas variables como la edad, el CFA, la dosis inicial de gonadotropinas y el aumento de dosis en la mitad de la fase folicular, entre otras.

Así mismo, como objetivos secundarios se procederá al análisis de número de ovocitos totales capturados, número de ovocitos metafase II, tasa de fertilización y resultados reproductivos por medio de los porcentajes de embarazo bioquímico, embarazo clínico, embarazo en curso y tasa de nacido vivo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrolectivo, observacional y comparativo en el Instituto Nacional de Perinatología, en el cual se incluyeron todos los ciclos FIV/ICSI con transferencia en fresco, llevados a cabo entre el 1ro. de enero del 2017 y el 31 de agosto del 2021.

Se revisaron 690 expedientes del mismo número de ciclos de FIV/ICSI realizados durante el periodo previamente mencionado. Se incluyeron 403 ciclos FIV/ICSI en fresco y se excluyeron 287 ciclos por presentar expedientes incompletos, ciclos cancelados en los que no se realizó captura folicular y ciclos en los que no se realizó la transferencia en fresco.

A todas las pacientes se les realizó el protocolo de estudio completo para la pareja infértil en el Instituto, que consiste en: determinación sérica de hormona folículo estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), estradiol (E₂), pruebas de función tiroidea y prolactina (entre los días 3 al 5 del ciclo), histerosalpingografía, ultrasonido ginecológico, histeroscopia de consultorio para evaluación de la cavidad endometrial, perfil de enfermedades infecciosas (TORCH, VDRL, anticuerpos contra VIH, anticuerpos contra hepatitis C, antígeno de superficie de hepatitis B), cultivo de exudado cérvico-vaginal, cultivos de Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum y Mycoplasma hominis (ambos), espermatozoides directos, prueba de capacitación espermática y espermocultivo con los cultivos especiales previamente mencionados. Los pacientes con alteración anatómica, hormonal, metabólica o infecciosa durante el estudio de la pareja, se trataron previo al inicio del ciclo de FIV/ICSI respectivo.

Definición de las variables

Se analizaron las siguientes variables: edad, índice de masa corporal (IMC), tipo de infertilidad (primaria o secundaria), causa de la infertilidad (endocrino-ovárico, tubo-peritoneal, masculino y mixto), tiempo de infertilidad, conteo folicular antral (CFA), esquema de tratamiento (tipo de gonadotropinas: FSH recombinante (FSHr), menotropinas (hMG-HP - Gonadotropina Menopáusica humana altamente purificada que contiene proporciones iguales 1:1 de FSH y LH) o ambos), dosis total de FSH, duración de la estimulación ovárica, concentraciones séricas de estradiol el día de aplicación de hormona Gonadotropina Coriónica (hCG), número de folículos totales y maduros, número de ovocitos totales y maduros (metafase II), tasa de fertilización, tasa de producción de folículos (FORT), índice folículo a ovocito (FOI), tasa de embarazo clínico (TEC), de embarazo en curso (TECu) y tasa de Nacido Vivo (TNV).

Definiciones operativas:

- *Infertilidad primaria o secundaria:* se designó así a la pareja que al momento de ingresar al estudio no había logrado la gestación o lo contrario, respectivamente.
- *Causa de infertilidad:* se definió como el factor alterado asociado a infertilidad, clasificándola como factor endocrino-ovárico (FEO), factor tubo-peritoneal (FTP), factor uterino (FU), factor masculino (FM) y factor mixto cuando se encontraba más de un factor alterado en la pareja .
- *Tiempo de infertilidad:* se designaron dos grupos divididos en ≤ 5 años o más de 5 años de evolución de la infertilidad.
- *Esquema de tratamiento:* es el tipo de gonadotropinas utilizadas durante la EOC (tipo de gonadotropinas FSHr, hMG-HP o ambos).
- *Dosis total FSH:* cantidad total de hormona FSHr y hMG utilizada durante la EOC. Se sumará la FSH contenida en la FSHr y la contenida en la hMG-HP.
- *Días de duración de EOC:* número de días que la paciente recibió gonadotropinas.

- *Niveles de estradiol (pg/mL)* niveles séricos de estradiol el día del disparo con hCGr o agonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (α -GnRH).
- *Conteo folicular antral (CFA)*: es el número de folículos antrales de 2 a 10 mm presentes en los ovarios y detectables por ultrasonido endovaginal (entre los días 1 a 3 del ciclo).
- *Número de ovocitos totales*: número total de ovocitos recuperados.
- *Número de ovocitos maduros*: número total de ovocitos metafase II.
- *Índice de FORT*: FORT es la relación entre el conteo de folículos preovulatorios (CFP) de 16 a 22 mm el día del disparo, obtenidos en respuesta a la estimulación ovárica controlada con gonadotropinas y el conteo de folículos antrales x 100 (CFA)⁶.
- *Índice de FOI*: FOI es la relación entre el número total de ovocitos capturados al final de la estimulación ovárica controlada y el número de folículos antrales al inicio de la estimulación ovárica x 100¹.
- *Tasa de fertilización*: relación entre número de ovocitos fertilizados y el número de ovocitos totales recuperados.

Protocolo de estimulación ovárica y seguimiento folicular

El protocolo de estimulación ovárica controlada se decidió por el equipo de médicos de la Unidad de Reproducción Asistida del Instituto, estableciendo el tipo de análogo (agonista o antagonista), gonadotropina a utilizar y las dosis de acuerdo con los marcadores de reserva ovárica como edad, CFA y HAM, y respuesta a un ciclo previo de estimulación ovárica en caso de contar con dicho antecedente.

El seguimiento folicular se efectuó mediante ultrasonido endovaginal con un transductor multifrecuencia de 6.0, 8.0 y 10.0 MHz (Siemens Acuson X300 / Esaote MyLab 9 exp), así mismo, se efectuaron mediciones de las concentraciones séricas de FSH, LH, estradiol y progesterona de manera basal antes del inicio de la EO (día 1-3 del ciclo) y en cada día en que se hizo el seguimiento folicular; las determinaciones hormonales se hicieron con la técnica de inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (ensayo Alinity i Estradiol).

Se realizó ultrasonido endovaginal basal (entre los días 1 a 3 del ciclo) para obtener el CFA y se hizo el seguimiento folicular a partir del día 7 del ciclo (6to de EO) y cada 24 ó 48 horas (dependiendo del desarrollo folicular y concentraciones séricas de FSH, LH estradiol y progesterona), mismos días en que se modificó la dosis de gonadotropinas en caso de haber sido necesario y se inició el antagonista de GnRH (ant-GnRH).

En los ciclos en los que se decidió tratar con agonista de GnRH (a-GnRH), se indicó en la mayoría de las pacientes, el protocolo largo con Acetato de Leuprolide (Lucrin solución, Laboratorio Abbott) a partir del día 21 del ciclo previo y en los casos en los que se usó un ant-GnRH, se indicó Acetato de Cetrorelix en (Cetrotide, Laboratorio Merk) en protocolo flexible, -esto es-, al contar la paciente con nivel de E₂ ≥400pg/mL o diámetro folicular ≥14mm; en ambos protocolos, el agonista o el antagonista se utilizarón hasta el día de aplicación de hCG 250 mcg en dosis única o en disparo dual, esto es, con a-GnRH Triptorelina (Gonapeptyl daily, Laboratorio Ferring) 0.2 mgs más hCG 150 mcg.

Como protocolo de estimulación ovárica se utilizaron gonadotropinas en forma de FSHr (Gonal F, Laboratorio Merck) y/o hMG-HP Menotropinas (Merapur, Laboratorio Ferring), a dosis total de 150 a 375 UI/día, modificándose de acuerdo a la respuesta ovárica y concentraciones séricas de hormonas durante el seguimiento folicular, hasta el día del disparo o inducción de la maduración folicular final. El disparo se realizó al contar con mínimo un folículo con un diámetro medio ≥17 mm., e idealmente al contar con ≥3 folículos con diámetro medio ≥17 mm., realizándose la captura folicular a las 34 a 36 horas por vía transvaginal guiada por ultrasonido.

Cálculo de la Tasa de producción folicular (FORT) e índice de folículo a ovocito (FOI)

Se obtuvo los índices de FORT y FOI por medio de las siguientes fórmulas:

$$FORT = \frac{\text{Conteo de folículos preovulatorios}}{\text{Conteo de folículos antrales}} \times 100$$

$$FOI = \frac{\text{Número de ovocitos capturados}}{\text{Conteo de folículos antrales}} \times 100$$

Se utilizó como punto de corte para clasificar el índice de FORT bajo < 42%, promedio $\geq 42 - 58\%$ y alto > 58% y el índice de FOI como anormal $\leq 50\%$ y normal > 50% ^{3,4}. Por medio de dichos índices se evaluó la respuesta a la estimulación ovárica.

Transferencia embrionaria y soporte de fase lútea

La transferencia embrionaria se realizó con embriones en clivaje (de día 3^o) o con Blastocistos (de día 5^o) en fresco, guiada por ultrasonido abdominal y con cateter flexible Soft Pass Embryo Transfer Catheter Set (Cook Medical).

En todas las pacientes se indicó soporte de fase lútea a partir del día que se realizó la captura folicular, con Progesterona Micronizada (Gestlutin, Laboratorio Asofarma o Utrogestan, Laboratorio Corne) 200 mg cada 8 horas vía vaginal y hasta que hubiera sangrado menstrual en caso de no embarazarse o en caso de determinarse el embarazo, hasta la semana 10 de gestación.

Diagnóstico de embarazo

El diagnóstico de embarazo se realizó, mediante una prueba sérica cuantitativa de fracción beta de Gonadotropina Coriónica humana (β -hCG) mayor a 50 mU/mL, 15 días después de la transferencia embrionaria. El diagnóstico de embarazo clínico se realizó mediante visualización por ultrasonido endovaginal de saco gestacional intrauterino con presencia de embrión con frecuencia cardíaca fetal. El diagnóstico de embarazo en curso se determinó como gestación hasta las 24 semanas y la Tasa de Nacido Vivo a los nacimientos a partir de la semana 24 de gestación.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis exploratorio de las variables de interés para evaluar tanto el comportamiento, distribución y patrones simples de asociación. Se consideraron las categorías de FORT y FOI establecidas previamente como variable de respuesta. Utilizamos pruebas no paramétricas U de Mann Whitney y Kruskal-Wallis para comparar aquellas variables explicativas cuantitativas entre los grupos de FOI y FORT, respectivamente. Para comparar las variables de respuestas con las variables explicativas categóricas, se usó la prueba de ji cuadrada. Por último, se corrieron modelos lineales generalizados para evaluar las características que están relacionadas con la respuesta ovárica independientemente de la relación con otras variables. En estos modelos se incluyeron las variables con un nivel de significancia < 0.2 en los patrones simples de asociación y las variables que clínicamente también influyen en la relación. Se utilizó el programa estadístico STATA versión 12 y se consideró un nivel de significancia < 0.05 para establecer una relación significativa.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 403 ciclos de FIV/ICSI realizados en 354 pacientes. La edad promedio de las participantes fue 34.1 ± 3.8 años (rango de 22 a 43 años), 204 ciclos (50.6%) fueron realizados en pacientes <35 años y 199 ciclos (49.4%) en pacientes ≥ 35 años. El IMC tuvo una media de 26.2 ± 2.8 con rango de 19.4 a 33.7 Kg/m².

En el total de los ciclos evaluados el tiempo de infertilidad promedio fue 5.8 ± 3.7 años (rango de 1 a 17 años) y el factor alterado más común fue el factor mixto, es decir, más de un factor causante de infertilidad, en un 70.7% (285 ciclos), seguido por el FEO en un 9.4%, el FTP en un 9.4% y el factor Masculino en un 9.4% (38 ciclos) y así como el FU 1% (4 ciclos).

En cuanto a los datos que comparan los ciclos de acuerdo al FORT y al FOI, se encontraron diferencias significativas del número de folículos antrales entre los grupos correspondientes ($p < 0.001$ y $p < 0.01$, respectivamente). Así mismo, aunque sin haber diferencia significativa, el valor de la HAM fue mayor en los ciclos con FORT bajo y FOI alterado (Cuadro I).

Respecto a los resultados de la Estimulación Ovárica de acuerdo a los grupos de FORT y FOI, el esquema de Gonadotropinas más utilizado en todos los grupos fue la combinación de FSHr + hMG (dato no mostrado en Cuadros). Así mismo, cada uno de los esquemas fue utilizado en su mayoría por las pacientes con FORT alto y FOI normal (Cuadro II).

El promedio del conteo de folículos antrales en el total de los ciclos evaluados fue 11.2 ± 7.6 , con un rango de 1 a 53 folículos. En lo que respecta en los grupos de FORT bajo, promedio y alto el número de folículos maduros fue de 5, 6 y 8 respectivamente, alcanzando diferencia significativa entre los grupos, $p < 0.01$; así mismo, el número de ovocitos totales recuperados y el número de ovocitos maduros, fue mayor en los ciclos con FOI normal (5 vs. 8 y 4 vs. 7 respectivamente), $p < 0.01$. El número total de folículos no varió entre los grupos de FORT ni FOI (Cuadro II).

Respecto a la dosis de inicio de FSH (ya sea FSHr o la suma de la FSH contenida en la FSHr y la hMG), la mayor dosis fue usada en los ciclos con FORT alto y FOI normal con 300 UI/día cada uno, alcanzando significancia entre los grupos de FOI, ($p < 0.01$). La dosis total de FSH empleada durante toda la estimulación ovárica no fue diferente entre los grupos (Cuadro III).

En cuanto al uso de la hMG-HP desde el inicio de la estimulación ovárica, ésta se usó predominantemente en el 60.9 y el 69.7% de los casos en los grupos con FORT alto y FOI normal respectivamente; de la misma manera la inclusión o adición de hMG-HP al protocolo de estimulación alrededor del día 7 del ciclo, se realizaron en el 60.8 y el 65.5% de los casos, en los grupos con FORT alto y FOI normal (Cuadro III).

La tasa de Fertilización, la tasa de embarazo clínico, de embarazo en curso y la tasa de nacido vivo no fue diferente entre los grupos de FORT ni entre los de FOI. Se observa una tendencia a lograrse mejores tasas de embarazo en curso ($p = 0.26$) y TNV ($p = 0.20$) en el grupo con FORT bajo (<42%) (Cuadro IV).

Por último, con el fin de caracterizar los ciclos de acuerdo a las variables clínicas con mayor influencia en el resultado de la estimulación ovárica (FORT y FOI), se realizó una regresión logística multinominal con los ciclos de normorrespondedoras como grupo de referencia.

Comparando la hiporrespuesta (FORT bajo (<42%)) vs normorrespuesta (FORT promedio (42 – 58%)), se encontró que el CFA presenta una relación inversa con la respuesta ovárica; entre mayor CFA menor FORT, RR 1.12 IC 95% 1.04 – 1.21) $p = 0.002$. Así mismo se observó que en el grupo de FORT bajo, la edad de las pacientes fue mayor y los niveles de estradiol fueron menores sin alcanzar significancia. (Cuadro V).

Comparando el grupo FORT alto (>58%) con FORT promedio (42 – 58%), en el grupo de FORT alto, se apreció significativamente, mayor IMC, RR 1.13 IC 95% 1.02 – 1.26, $p = 0.020$, menor CFA, RR 0.80 IC 95% 0.74 – 0.87, $p = 0.00$ y mayor

nivel sérico de E2 el día del disparo RR 1.00, IC 95% 1.00 – 1.01, $p=0.002$ (Cuadro V).

Al comparar los grupos de FOI, se encontró que en los ciclos con FOI anormal ($\leq 50\%$), el CFA fue mayor RRR 1.17, IC 95% 1.10, 1.25, $p=0.00$ y menor el nivel sérico de Estradiol el día del disparo con hCG (RRR 0.99, IC 95% 0.99, 0.999, $p=0.001$) con tendencia a tener las pacientes menor IMC (RRR 0.91, IC 95% 0.82, 1.00, $p=0.05$). También se observó una tendencia a tener una mayor edad y mayor la probabilidad de pertenecer al grupo de FOI anormal (RRR 1.08, IC 95% 0.99, 1.17, $p=0.06$) (Cuadro VI).

Al analizar la influencia de variables intermedias como edad, IMC y CFA, en los resultados del FORT y FOI, no se encontró relación entre las dosis inicial y total de gonadotropinas, así como tampoco del aumento de la dosis al día 7 del ciclo y la respuesta ovárica. (dato no mostrado en Cuadros).

DISCUSIÓN

Al iniciar un protocolo de estimulación ovárica, se debe tener como objetivo maximizar el éxito de ésta y obtener un número adecuado de folículos y ovocitos maduros, más no todas las pacientes en edad reproductiva tienen reserva ovárica o respuesta adecuada a la EO, por lo que el tipo y la dosis de gonadotropinas, deben ser individualizadas con base en las características de cada paciente^{1,2,3,10,11}. En este estudio retrospectivo analizamos las características de la respuesta a la estimulación ovárica, por medio de los índices de FORT y FOI, que tienen la capacidad de valorar la respuesta de los folículos a la FSH exógena, basado cada uno de ellos en la relación entre el número de folículos antrales y los que alcanzan la maduración preovulatoria en respuesta a la FSH y número de ovocitos recuperados respectivamente¹⁴.

En nuestro estudio, con el fin de caracterizar a los ciclos de acuerdo a la respuesta ovárica a la estimulación a través dichos índices, comparamos las características de las pacientes con normorrespuesta con las de hiporrespuesta y observamos una relación inversa entre el CFA y la respuesta ovárica a la estimulación entre los grupos de FORT ($p < 0.01$) y de FOI ($p < 0.01$), es decir pacientes con menor conteo folicular antral se encontraron con mayor frecuencia entre los grupos de FORT promedio y alto y FOI normal. Aunque la relación esperada pudiera haber sido lo contrario, es posible que nuestros resultados se deban a que al momento de planear el tipo de gonadotropina y la dosis de inicio; lo hicimos a través de los marcadores de reserva ovárica (CFA y HAM) y al valorar menos CFA en estas pacientes, hallamos calculado mayor dosis de inicio de FSH y/o hMG así como hallamos empezado hMG o aumentado su dosis en la mitad de la estimulación ovárica; dando como resultado un “rescate” del ciclo; convirtiendolos de ciclos con una probable hiporrespuesta a ciclos con normorrespuesta.

Es de destacar que los índices de FORT y FOI, se pueden ver influenciados significativamente por marcadores de baja reserva ovárica, como la edad, el CFA y

la HAM. En nuestro estudio, a pesar de que se incluyeron ciclos con parámetros de baja reserva ovárica; no parece importante la influencia, ya que en promedio, ni la edad ni los niveles de HAM alcanzó diferencia entre los grupos y en lo que respecta al CFA, aunque éste sí fue diferente entre los grupos, el menor conteo se dio en los grupos con FORT y FOI normal. Los folículos antrales no pierden la capacidad de responder a la FSH y una respuesta baja o subóptima puede ser atribuible a una baja reserva ovárica y quizás no a la pérdida de sensibilidad a la FSH por folículo¹⁵.

En cuanto al tipo de infertilidad, el tiempo de infertilidad y el factor alterado causante de infertilidad, no parecen ser variables que caracterizan la respuesta ovárica a la estimulación.

La HAM no fue diferente entre los grupos; pero hubo tendencia a ser más elevados, en los grupos de FORT bajo y FOI anormal, lo cual también se reportó en un estudio prospectivo el cual tuvo como objetivo, valorar la relación entre los niveles séricos de HAM y la respuesta de folículos antrales a la FSH, por medio del índice de FORT. En dicho estudio, los porcentajes de FORT se relacionaron negativamente y de manera independiente con los niveles séricos de HAM¹⁴. Sin embargo, nuestros resultados y los resultados publicados en el estudio descrito, no son consistentes con otras publicaciones en las que se menciona, que al contar con mayor CFA o niveles séricos elevados de HAM, estuvieron asociados con una respuesta a la EO normal o alta¹³.

Otras de las variables que consideramos importante valorar ya que juegan papel importante en la EO; fue el tipo de gonadotropinas utilizadas ya sea en forma de FSHr, FSHr+hMG-HP o hMG-HP únicamente, además de la variable del porcentaje de ciclos en quienes se agregó hMG desde el inicio de la EO y el porcentaje en quienes se agregó o aumentó la dosis en la mitad de la estimulación ovárica (día 7). En términos generales agregamos LH al ciclo de EO, al contar con al menos una de las siguientes características: edad ≥ 35 años, CFA ≤ 7 y/o niveles séricos de HAM ≤ 1.2 ng/mL y antecedente de hiporrespuesta, ya que varios estudios han demostrado que la suplementación de LH, otorga un papel importante en la

competencia de desarrollo del ovocito. En la Institución donde desarrollamos el presente estudio utilizamos hMG-HP como forma de suplementación de LH a los ciclos de EO. Sabemos que la actividad de LH en la hMG-HP la ejerce en su gran mayoría la gonadotropina coriónica humana, la cual mejora la angiogénesis, siendo crucial en el desarrollo folicular, reportándose con su uso, mejores resultados en términos de número de folículos maduros y calidad ovular; especialmente en pacientes con reserva ovárica disminuida, respuesta inadecuada en un ciclo previo y edad mayor o igual de 35 años, aunque también prodría mejorar los resultados en pacientes menores de 35 años^{10,20}. En nuestro estudio el mayor porcentaje de ciclos que utilizaron hMG correspondió a los ciclos con FORT alto y FOI normal, quizás en un afán de compensar el CFA mas bajo que tenían estos grupos.

El aumento de la dosis o la adición de hMG-HP en el día 7 del ciclo, fue más frecuente, en los grupos con FORT alto y FOI normal y quizás la explicación sea la misma que para el tipo de protocolo utilizado, es decir, un afán de rescatar los ciclos que teóricamente podrían terminar teniendo una hiporrespuesta pronosticada por un CFA bajo aprovechando la bioactividad LH por hCG²⁰. La misma explicación justificaría la dosis total de FSH utilizada, que fue igualmente mayor en los mismos grupos de FORT y FOI.

La tasa de fertilización y las tasas de embarazo fueron similares entre los grupos de FORT y FOI; sin embargo se observó una tendencia a encontrar mejores tasas de embarazo en curso y de Nacido Vivo en el grupo con FORT bajo. Probablemente estos resultados se deben a que a pesar de que se trató de corregir la respuesta con la adición o aumento de hMG en los ciclos con menor CFA que son los que lograron un FORT alto y un FOI normal y se logró, las tasas de embarazo fueron parecidas, debido a que existen otros factores que pudieran ser determinantes para las tasas de embarazo, como la edad, el número de ovocitos recuperados y maduros (calidad ovocitaria), que desde el inicio influyen o determinan las tasas de embarazo^{2,21,22}. Así mismo, es probable que los índices de FORT y FOI sean determinantes de la respuesta a la estimulación ovárica, pero que no se relacionen de manera significativa con las tasas de embarazo¹⁵.

La regresión logística realizada para determinar las variables con mayor ingerencia en las variables de salida, como lo son el FORT y el FOI, estimó que existe una relación negativa entre el CFA y la respuesta ovárica, es decir, a mayor CFA menor respuesta ovárica y viceversa. Esta respuesta observada ya fue explicada antes y se relaciona con el tipo e intensidad de la EO en ciclos con menor o mayor potencial de respuesta a la EO.

Los hallazgos con tendencia en los ciclos de FORT bajo, de tener las pacientes una mayor edad y un menor nivel de Estradiol el día de aplicación de hCG y un mayor nivel de Estradiol en el grupo con FORT alto, son totalmente esperados; así como los hallazgos de menor nivel de Estradiol y una tendencia a mayor edad de las pacientes en grupo de FOI anormal. El comportamiento de estas variables por sí solo, explica el resultado de la EO en estos grupos, ya que a mayor edad existe menor respuesta ovárica y entre menor la respuesta ovárica, menor el nivel de Estradiol logrado²³.

Los hallazgos encontrados en nuestra investigación, apoya los que algunos autores han encontrado en lo referente a que los índices de FORT bajo y FOI anormal no se asocian con marcadores ováricos reducidos, lo que sugiere que las pacientes que se someten a EO pueden presentar un FORT bajo y FOI anormal producto de una inadecuada estimulación ovárica o un polimorfismo de la cadena beta de FSH o de su receptor; a pesar de marcadores de reserva ovárica normales¹.

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio, está el ser retrospectivo, lo cual lo asocia por definición con sesgos inherentes que pueden afectar los resultados así como no podemos excluir la presencia de factores de confusión desconocidos.

Así mismo, las limitaciones inherentes del índice de FORT. Aunque el cálculo de FORT implica que los folículos antrales pequeños, que varían de 3 a 8 mm., de diámetro, responden de manera coordinada a la FSH, es posible que existan diferencias en las tasas de crecimiento de estos folículos estimulados por la FSH de acuerdo con sus tamaños; pero se asume, que solo los folículos que alcanzaron diámetros que oscilan entre 16 y 22 mm., el día del disparo de hCG, respondieron efectivamente a la FSH. Por otra parte, también el índice de FOI puede ser alterado

por factores externos o diferentes a la calidad de la EO, como por ejemplo, deficiencias en la técnica de recuperación de ovocitos^{1,15}.

CONCLUSIONES

El estandarizar un protocolo de estimulación ovárica eficaz y seguro para cada paciente, reviste dificultades, debido a la heterogeneidad sustancial en la respuesta ovárica de las pacientes a la misma dosis de gonadotropina. La falta de algoritmos de dosificación validados, complican aún más el panorama, por lo que el tratamiento debe ser individualizado.

En nuestro trabajo utilizamos los índices de FORT y FOI, -como índices de medición objetiva-, de la respuesta ovárica a la estimulación; tratando de identificar los ciclos con hipo, normo o hiperrespuesta y así poder caracterizar la estimulación ovárica en cada uno de estos grupos de respuesta.

En este estudio encontramos que la caracterización de los ciclos de hiporrespuesta vs normo e hiperrespuesta está dada por: una correlación inversa significativa entre los índices de FORT y FOI y el conteo de folículos antrales. El mayor porcentaje de los ciclos con respuesta normal o alta utilizaron LH ya sea desde el inicio de la estimulación o se les agregó en la mitad del ciclo de estimulación. La dosis total de FSH utilizada fue mayor aunque no significativamente diferente y las tasas de embarazo en curso y de nacido vivo tuvieron una tendencia a correlacionarse negativamente con la respuesta a la estimulación.

REFERENCIAS

1. 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 index (FOI). *Front. Endocrinol.* 2018;9(589) doi:[10.3389/fendo.2018.00589](https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00589).
2. Polyzos NP, Drakopoulos P, Parra J, Pellicer A, Santos-Ribeiro S, Tournaye H et al. Cumulative live birth rates according to the number of oocytes retrieved after the first ovarian stimulation for in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a multicenter multinational analysis including 15,000 women. *Fertil. Steril.* 2018;110(4): 661-670 doi: [10.1016/j.fertnstert.2018.04.039](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.04.039).
3. Racca A, Drakopoulos P, Neves A, Polyzos NP. Current therapeutic options for controlled ovarian stimulation in assisted reproductive technology. *Adis.*2020;80(10):973-994. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01324-w>.
4. 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):1768-1774.doi:[10.1093/humrep/der106](https://doi.org/10.1093/humrep/der106).
5. Drakopoulos P, Blockeel C, Stopp D, Camus M, Vos M, Tournaye H, Polyzos N. Conventional ovarian stimulation and single embryo transfer for IVF/ICSI. How many oocytes do we need to maximize cumulative live birth rates after utilization of all fresh and frozen embryos? *Hum. Reprod.*2016;31(2):370-376. doi:[10.1093/humrep/dev316](https://doi.org/10.1093/humrep/dev316).
6. Ferraretti AP, La Marca A, Fause BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum. Reprod.*2011;26(7):1616-1624. doi:[10.1093/humrep/der092](https://doi.org/10.1093/humrep/der092).
7. La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Hum Reprod.* 2013;20(1):124-140. doi:[10.1093/humupd/dmt037](https://doi.org/10.1093/humupd/dmt037).
8. Conforti a, Cariati F, Vallone R, Alviggi C, Placido G. Individualization of treatment in controlled ovarian stimulation: myth or reality? *Biochim Clin.*2017; 41(4):294-305. DOI:[10.19186/BC_2017.051](https://doi.org/10.19186/BC_2017.051).
9. Alviggi C, Conforti A, Santi D, Esteves SC, Andersen CY, Humaidan P et al. Clinical relevance of genetic variants of gonadotrophins and their receptors in controlled ovarian stimulation: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod.* 2018; 24(5):599-614. doi:[10.1093/humupd/dmy019](https://doi.org/10.1093/humupd/dmy019).
10. 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.* 2019;10(387):1-10. doi: [10.3389/fendo.2019.00387](https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00387).
11. Li H, Ko J, Lee V, Yung S, Lau E, Yeung W, Ho P et al. Comparison of antral follicle count and serum anti-Müllerian hormone level for determination of gonadotropin dosing in in-vitro fertilization: randomized trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.*2020; 55:303-309. DOI: [10.1002/uog.20402](https://doi.org/10.1002/uog.20402).

12. 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.* 2015; 21(6):698-710. doi:10.1093/humupd/dmu062.
13. Broer SL, Dölleman M, Opmeer BC, Fausse BC, Broekmans FJ. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Hum. Reprod.* 2011;17(1):46-54. doi:10.1093/humupd/dmq034.
14. 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;26(3):671-677. doi:10.1093/humrep/deq361.
15. 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; 27(4):1066-1072. doi:10.1093/humrep/der479.
16. Alviggi C, Conforti A, Caprio F, Gizzo S, Noventa M, Strina I et al. In Estimated Good Prognosis Patients Could Unexpected “Hyporesponse” to Controlled Ovarian Stimulation be Related to Genetic Polymorphisms of FSH Receptor? *Reprod Sci.* 2016;23(8):1103-1108. DOI: 10.1177/1933719116630419 rs.sagepub.com.
17. Alviggi C, Andersen CY, Buehler K, Conforti A, De Placido G, Esteves S 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;105(6):1452-1453:https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.02.005.
18. Polyzos NP, Sunkara SK. Sub-optimal responders following controlled ovarian stimulation: an overlooked group? *Hum. Reprod.* 2015;30(9):2005-2008. doi:10.1093/humrep/dev149.
19. Behre HM, Greb RR, Mempel A, Sonntag B, Kiesel L, Kaltwaber 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 Genomic.* 2005;15(7):451-456.
20. Bissonnette F, Minano J, Kadoch IJ, Librach C, Sampalis J, Yuzpe A. Individualized ovarian stimulation for in vitro fertilization: a multicenter, open label, exploratory study with a mixed protocol of follitropin delta and highly purified human menopausal gonadotropin. *Fertil. Steril.* 2021;115(4): 991-1000. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.09.15.
21. Brodin T, Hadziosmanovic N, Berglund L, Olovsson M, Holte J. Comparing four ovarian reserve markers-associations with ovarian response and live births after assisted reproduction. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015;94:1056-1063. DOI: 10.1111/aogs.12710.
22. Arce JC, La Marma A, Mirner B, Nyboe A, Fleming R. Antimüllerian hormone in gonadotropin releasing-hormone antagonist cycles: prediction of ovarian

- response and cumulative treatment outcome in good-prognosis patients. 2013;99(6):1644-1653. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.12.048>.
- 23.** Fleming R, Seifer DB, Frattarelli JL, Ruman J. Assessing ovarian response: antral follicle count versus anti-Müllerian hormone. *Reprod. Biomed. Online.*2015;31:486-496. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.06.015>.

ANEXOS

Cuadro I. Datos demográficos por grupos de estudio

	FORT bajo < 42% (n=70)	FORT promedi o ≥ 42 al 58% (n=92)	FORT alto > 58% (n=241)	Valor P	FOI anormal ≤ 50% (n=129)	FOI promedi o >50 % (n=274)	Valor P
Edad (años)	35	35	34	0.46	35	34	0.41
IMC(kg/m²)	25.8	25.5	26.5	0.27	26.1	26.2	0.76
Tipo de infertilidad							
Primaria	17.9%	25.4%	56.7%	0.38	34.6%	65.4%	0.25
Secundaria	16.4%	20.4%	63.2%		29.3%	70.7%	
Tiempo de infertilidad	5	5.5	5	0.30	5	5	0.50
Factor alterado de infertilidad							
_FEO	18.4% 13.2% 25.0% 23.7% 16.6%	21.0% 21.0% 75.0% 18.4% 23.2%	60.6% 65.8% 0.0% 57.9% 60.2%	0.31	31.6% 31.6% 25.0% 34.2% 31.9%	68.4% 68.4% 75.0% 65.8% 68.1%	0.99
_FTP							
_FU							
_FM							
_FMix							
CFA(No.)	14	11	8	<0.01	13	8	<0.01
HAM(ng/ml)	1.5	1.1	1.2	0.33	1.5	1.1	0.13

FORT tasa de producción folicular (siglas en inglés "Follicle Output Rate"), FOI tasa de producción folicular a ovocitos (siglas en inglés "Follicle to Oocyte Index"), IMC: índice de masa corporal, FEO: factor endocrino ovárico, FTP: factor tuboperitoneal, FU: factor uterino, FM: factor masculino, FMix: factor mixto, CFA: conteo folicular antral, HAM: hormona antimülleriana.

Cuadro II. Resultados de la estimulación ovárica de acuerdo a los grupo de FORT y FOI

	FORT bajo < 42% (n=70)	FORT promedio ≥ 42 al 58% (n=92)	FORT alto > 58% (n=241)	Valor P	FOI anormal ≤ 50% (n=129)	FOI promedio >50 % (n=274)	Valor P
Duración de EO (días)	9	9	9	0.14	9	9	0.97
Protocolo EO							
a-GnRH	16.0%	19.1%	64.9%	0.50	30.9%	69.1%	0.78
ant-GnRH	17.5%	24.0%	58.5%		32.4%	67.6%	
Tipo de gonadotropina							
FSHr	17.1%	22.0%	60.9%		32.9%	67.1%	
FSHr + hMG-HP	17.5%	23.5%	59.0%	0.96	32.7%	67.3%	0.73
hMG-HP	15.4%	21.2%	63.4%		26.9%	73.1%	
Estradiol día del disparo (pg/ml)	1,281	1,344	1,610	<0.01	1,399	1,553	0.03
No. total de folículos	15	13.5	13	0.71	14	14	0.91
No. de folículos maduros (≥16mm)	5	6	8	< 0.01	6	7	0.11
No. de ovocitos recuperados	7	6	7	0.19	5	8	<0.01
No. ovocitos MII	6	5	6	0.21	4	7	<0.01

FORT tasa de producción folicular (siglas en inglés "Follicle Output Rate"), FOI tasa de producción folicular a ovocitos (siglas en inglés "Follicle to Oocyte Index"), EO: estimulación ovárica, a-GnRH:agonista de GnRH, ant-GnRH:antagonista de GnRH, FSHr: hormona foliculo estimulante recombinante, hMG-HP: gonadotropina menopáusica humana altamente purificada, MII:ovocitos metafase II (maduros)

Cuadro III. Variables que se esperaba tuvieran influencia en la Estimulación ovárica por Grupos de FORT y FOI

	FORT bajo < 42% (n=70)	FORT promedio o ≥ 42 al 58% (n=92)	FORT alto > 58% (n=241)	Valor P	FOI anormal ≤ 50% (n=129)	FOI promedio o >50 % (n=274)	Valor P
Dosis FSH al inicio EO (UI)	225	225	300	0.06	225	300	<0.01
Dosis total FSH al final de la EO(UI)	1,350	1,350	1,425	0.06	1,350	1,425	0.08
% con dosis inicial de hMG-HP	16.6%	22.5%	60.9%	0.87	30.3%	69.7%	0.34
% con adición o aumento de hMG el día 7 del ciclo	17.0%	22.2%	60.8%	0.93	34.5%	65.5%	0.29

FORT tasa de producción folicular (siglas en inglés "Follicle Output Rate")
 FOI tasa de producción folicular a ovocitos (siglas en inglés "Follicle to Oocyte Index")
 EO: estimulación ovárica
 UI: unidades internacionales
 FSH: hormona foliculo estimulante exógena
 hMG-HP: gonadotropina menopáusica humana altamente purificada

Cuadro IV. Tasas de fertilización y embarazo por grupo de FORT y FOI

	FORT bajo < 42% (n=70)	FORT promedio o ≥ 42 al 58% (n=92)	FORT alto > 58% (n=241)	Valor P	FOI anormal ≤ 50% (n=129)	FOI promedio o >50 % (n=274)	Valor P
Tasa de fertilización (%)	75.0	75.9	75.6	0.33	78.2	74.3	0.55
TEC (%)	37.7	28.3	29.9	0.38	34.1	29.2	0.31
TE Curso (%)	31.9	20.7	25.3	0.26	27.1	24.5	0.56
TNV (%)	31.8	19.6	24.9	0.20	27.1	23.7	0.46

FORT tasa de producción folicular (siglas en inglés "Follicle Output Rate")
 FOI tasa de producción folicular a ovocitos (siglas en inglés "Follicle to Oocyte Index")
 TEC: tasa de embarazo clínico
 TECu: tasa de embarazo en curso
 TNV: tasa de nacido vivo (TNV)

Cuadro V. Regresión logística de las variables con mayor influencia clínica en la estimulación de acuerdo a la respuesta según FORT.

	FORT bajo < 42%			FORT alto > 58%		
	RR	IC 95%	Valor P	RR	IC 95%	Valor P
Edad (años)	1.09	0.96 – 1.23	0.16	0.95	0.87 – 1.04	0.29
IMC (kg/m²)	1.00	0.87 – 1.14	0.98	1.13	1.02 – 1.26	0.20
CFA (No.)	1.12	1.04 – 1.21	0.00	0.80	0.74 – 0.87	0.00
HAM (ng/ml)	1.02	0.84 – 1.24	0.78	1.10	0.94 – 1.29	0.22
Estradiol día del disparo (pg/ml)	0.99	0.99 – 1.00	0.08	1.00	1.00 – 1.01	0.00
Dosis FSH al inicio EO (UI)	1.00	0.99 – 1.00	0.44	0.99	0.99 – 1.00	0.49

FORT tasa de producción folicular (siglas en inglés "Follicle Output Rate")
 EO: estimulación ovárica
 UI: unidades internacionales
 IMC: índice de masa corporal
 CFA: conteo folicular antral
 HAM: hormona antimülleriana

Cuadro VI. Regresión logística de las variables con mayor influencia clínica en la estimulación de acuerdo a la respuesta según FOI

	FOI anormal ≤ 50%		
	RRR	IC 95%	Valor P
Edad (años)	1.08	0.99, 1.17	0.06
IMC (kg/m²)	0.91	0.82, 1.00	0.05
CFA (No.)	1.17	1.10, 1.25	0.00
HAM (ng/ml)	1.04	0.91, 1.18	0.51
Estradiol día del disparo (pg/ml)	0.99	0.99, 0.999	0.00
Dosis FSH al inicio EO (UI)	1.00	0.99, 1.00	0.96

FOI tasa de producción folicular a ovocitos (siglas en inglés "Follicle to Oocyte Index")
 EO: estimulación ovárica
 UI: unidades internacionales
 IMC: índice de masa corporal
 CFA: conteo folicular antral
 HAM: hormona antimülleriana