



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

---

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA  
“ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”**

“COMPARACIÓN DE TASAS DE EMBARAZO ENTRE PACIENTES POBRES  
RESPONDEDORAS, HIPORRESPONDEDORAS E HIPORRESPONDEDORAS  
CON POBRE RESPUESTA”.

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA  
PRESENTA:**

DRA. ANA SILVIA RODRÍGUEZ PÉREZ

Dra. Patricia Aguayo González  
Profesora Titular del Curso de Especialización en  
Biología de la Reproducción Humana

Dr. Juan Carlos Barros Delgadillo  
Asesor Clínico

Dr. Omar Piña Ramírez  
Asesor Metodológico

Ciudad de México 2023





Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

**CARTA DE ACEPTACIÓN DEL TRABAJO DE TESIS**

**“COMPARACIÓN DE TASAS DE EMBARAZO ENTRE PACIENTES POBRES RESPONDEDORAS,  
HIPORRESPONDEDORAS E HIPORRESPONDEDORAS CON POBRE RESPUESTA”**



---

**Dra. Viridiana Gorbea Chávez**  
Directora de Educación en Ciencias de la Salud  
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”



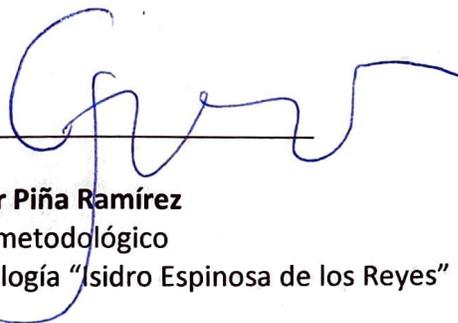
---

**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”



---

**Dr. Omar Piña Ramírez**  
Asesor metodológico  
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

## ÍNDICE

RESUMEN.....	5
ABSTRACT .....	6
ANTECEDENTES .....	7
MATERIAL Y MÉTODOS .....	11
RESULTADOS .....	13
DISCUSIÓN.....	19
CONCLUSIONES.....	23
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	24

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios, por guiarme y darme la fortaleza de seguir adelante.

A mi familia, por darme la vida y ayudarme a cumplir mis sueños.

A Juan Manuel, por darme siempre su apoyo y creer en mí.

Al Instituto Nacional de Perinatología, por darme esta oportunidad de aprendizaje.

A mis maestros, por su tiempo y dedicación a nuestro crecimiento.

A mis amigos y compañeros por compartir este camino de la subespecialidad conmigo.

## RESUMEN

### **ANTECEDENTES:**

En reproducción asistida, existen varios grupos de pacientes con mal pronóstico reproductivo. El término pobre o baja respondedora se refiere a la respuesta deficiente de una paciente con baja reserva ovárica a la estimulación ovárica controlada.

Existe otro subgrupo de pacientes con mal pronóstico reproductivo, que son identificadas como pacientes hiporrespondedoras, que son aquellas que presentan una respuesta disminuida a la estimulación ovárica de acuerdo a su reserva ovárica y a pesar de contar con marcadores de reserva ovárica en parámetros normales.

### **OBJETIVO:**

El objetivo primario fue comparar las tasas de embarazo entre pacientes pobres respondedoras, hiporrespondedoras y pacientes hiporrespondedoras con pobre respuesta; así como la relación de las principales variables involucradas en el proceso de Estimulación Ovárica (EO) que dan lugar a estas tasas. Como objetivo secundario se realizó un análisis comparativo entre los grupos de las variables demográficas de edad, tipo de infertilidad, tiempo de infertilidad, factor alterado y nivel de hormona antimülleriana, así como de las variables involucradas en la EO como el tipo de gonadotropinas empleadas en la estimulación y sus dosis, así como el número de folículos y ovocitos recuperados.

### **MATERIAL Y MÉTODOS:**

Estudio retrospectivo, observacional descriptivo y comparativo realizado en un hospital de tercer nivel. Se estudiaron los ciclos de Fertilización In vitro o ICSI, con transferencias en fresco durante el periodo de Enero 2017 a Diciembre 2021. Se seleccionaron pacientes que presentaron alteraciones en la respuesta ovárica a la estimulación con gonadotropinas en tres grupos: (1) pobres respondedoras (2) hiporrespondedoras (3) pobres respondedoras con hiporrespuesta.

### **RESULTADOS:**

Se obtuvieron tasas de embarazo clínico de 23 %, 41 % y 16.2 % en cada grupo de estudio ( $p=0.002$ ), en el embarazo en curso se obtuvieron tasas de 19.2 %, 28.9 % y 13.5 % ( $p=0.06$ ) y en la tasa de nacido vivo con 19.2 %, 28.9 % y 13.5 % respectivamente.

### **CONCLUSIONES:**

Se documentaron mejores tasas en el grupo de pacientes con hiporrespuesta (grupo 2); predominando en este respecto el efecto positivo de los marcadores de reserva ovárica normales sobre los marcadores alterados que existen por definición en el grupo de ciclos con pobre respuesta.

### **PALABRAS CLAVE:**

Pobre respondedora, hiporrespondedora, tasa de embarazo, tasa de nacido vivo, Follicular Output rate (FORT), Follicle-To-Oocyte index (FOI).

## ABSTRACT

### **BACKGROUND:**

In assisted reproduction, there are several groups of patients with poor reproductive prognosis. The term poor responder refers to a deficient response to a controlled ovarian stimulation in a patient with low ovarian reserve.

There is another group of patients with bad reproductive prognosis, that are identified as hypo-responders, these patients present a diminished response to conventional ovarian stimulation according to their ovarian reserve, despite having ovarian reserve markers in normal ranges.

### **OBJECTIVE:**

The primary objective was to compare the pregnancy rates between poor responders, hypo-responders and hypo-responders with an added poor response, as well as the relationship of the principal variables involved in the ovarian stimulation process that determine those rates. As a secondary objective, an analysis was carried out to compare the demographic variables such as age, type of infertility, time of infertility, altered factor of infertility, antimüllerian hormone levels, as well as variables involved in the ovarian stimulation such as gonadotropins type and doses, and number of follicles and oocytes retrieved.

### **MATERIAL AND METHODS:**

Retrospective, observational, descriptive, and comparative study completed in a tertiary care hospital. IVF/ICSI cycles with fresh embryo transfer were studied during the period of January 2017 and December 2021. The patients were selected according to their alterations in ovarian response with gonadotropin stimulation and divided in three groups: (1) poor responders, (2) hypo-responders and (3) hypo-responders with an added poor response.

### **RESULTS:**

Clinical pregnancy rates of 23%, 41% and 16.2% were obtained in each study group ( $p=0.002$ ), in ongoing pregnancy rates of 19.2%, 28.9% and 13.5% ( $p=0.06$ ) were obtained and in the live birth rate with 19.2%, 28.9% and 13.5% respectively.

### **CONCLUSIONS:**

Better rates were documented in the group of patients with hypo-response (group 2); predominating in this regard the positive effect of normal ovarian reserve markers over altered markers that exist in the group of patients with cycles with poor response.

### **KEY WORDS:**

Poor responder, hypo-responder, pregnancy rate, live birth rate, Follicular Output rate (FORT), Follicle-To-Oocyte index (FOI).

## ANTECEDENTES

En reproducción asistida, el término pobre o baja respondedora se refiere a la respuesta deficiente de una paciente con baja reserva ovárica a la estimulación ovárica controlada. Por lo tanto, una reducción en la respuesta folicular y la captura de ovocitos es esencial para hacer este diagnóstico. Los factores clínicos que nos hacen orientar a este diagnóstico son la edad reproductiva avanzada (>35 años) y los marcadores de reserva ovárica, que identifican a las pacientes como potenciales bajas respondedoras. (1)

En 1983, García et. al, publicaron el primer estudio en el que se menciona esta respuesta deficiente en pacientes en quienes se hizo estimulación ovárica con menotropinas y gonadotropina coriónica humana. En este estudio se clasificaron las pacientes de acuerdo a su respuesta en la estimulación en bajas, normo e hiperrrespondedoras (2). A partir de entonces, se han realizado múltiples publicaciones al respecto con muchas definiciones distintas y en 2011 la Sociedad Europea para la Reproducción Humana y la Embriología (ESHRE, por sus siglas en inglés) realiza su primera publicación como un intento de estandarizar este concepto de una manera sencilla. (1)

Los criterios de Bologna, son el primer intento de unificar el concepto de pobre respondedora. Estos consisten en cumplir dos de los siguientes: (1) Edad  $\geq$  40 años o algún factor de riesgo para pobre respuesta (2) Pobre respuesta en un ciclo previo de Fertilización invitro (Captura  $\leq$ 3 ovocitos en un protocolo de estimulación ovárica convencional) y (3) Una prueba de reserva ovárica anormal (Conteo folicular antral (CFA) $<$ 5-7 ovocitos / Hormona antimülleriana (HAM)  $<$  0.5-1-1 ng/ml). (1)

Para la realización de estos criterios se basaron en dos aspectos importantes, el primero que identifica a la edad como factor predictivo y el segundo son factores de riesgo que podrían asociarse a una pobre respuesta como condiciones genéticas o adquiridas que afectan la reserva ovárica. Con respecto a la edad, se considera el factor de riesgo mas relevante y, como es esperado, la prevalencia de pobre respuesta incrementa con la edad, siendo esta  $>$ 50 % luego de los 40 años. Entre los factores de riesgo genéticos, el síndrome de Turner y las premutaciones del FMRI (asociado a síndrome del cromosoma X-frágil) son condiciones asociadas a insuficiencia ovárica prematura o menopausia temprana. Entre las condiciones adquiridas se menciona la presencia de endometriomas o el uso previo de quimioterapia con agentes alquilantes como posibles condiciones de riesgo. (1)

Con respecto a las pruebas de reserva ovárica, se han estudiado múltiples parámetros clínicos como posibles predictores de una pobre respuesta. Entre estos se mencionan los niveles de FSH basal, inhibina B, volumen ovárico, entre otros. Sin embargo, los marcadores que han demostrado ser mas precisos y fidedignos son la hormona antimülleriana (HAM) y el conteo de folículos antrales (CFA). (1)(3)

Posterior al desarrollo de los criterios en Bologna 2011, quedaron dudas acerca de la falta de claridad que existía con respecto a la definición de factores de riesgo, el impacto de la calidad ovocitaria y otros factores asociados a la disminución de la reserva ovárica. Así mismo, se observó que había heterogeneidad entre las pacientes con pobre respuesta, gracias a la existencia de subgrupos donde los factores de riesgo y las pruebas de reserva ovárica se traducían en diferentes pronósticos reproductivos. (4)(5)

Fue entonces que en 2015 se desarrolló una clasificación por el grupo POSEIDON (Patient Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number), tomando en cuenta que 9-24 % de las pacientes que son sometidas a una estimulación ovárica, presentan un “bajo pronóstico reproductivo” (4) (6) ; formando 4 subgrupos de acuerdo a parámetros como la edad, marcadores de reserva ovárica y respuesta ovárica previa a la estimulación ovárica en un ciclo de FIV/ICSI (4), con el fin de darles un manejo mas individualizado (3) (7).

<b>GRUPOS DE BAJO PRONÓSTICO</b>		
	<b>JÓVENES</b>	<b>MAYORES</b>
<b>ADECUADA RESERVA OVÁRICA</b>	Edad: <35 años CFA: $\geq 5^*$ HAM: $\geq 1.2$ ng/dl** Ovocitos capturados en ciclo previo: - Subgrupo 1A: <4 - Subgrupo 1B: 4-9	Edad: $\geq 35$ años CFA: $\geq 5$ HAM: $\geq 1.2$ ng/dl Ovocitos capturados en ciclo previo: - Subgrupo 2A: <4 - Subgrupo 2B: 4-9
<b>POBRE RESERVA OVÁRICA</b>	Edad: <35 años CFA: <5 HAM: < 1.2 ng/dl	Edad: $\geq 35$ años CFA: <5 HAM: < 1.2 ng/dl

\* CFA: Conteo Folicular Antral

\*\*HAM: Hormona Antimülleriana

Ademas, el grupo POSEIDON describió un nuevo marcador de éxito de las técnicas de reproducción asistida que consiste en determinar, según las características de las pacientes, el número de ovocitos necesarios para obtener al menos un embrión euploide para transferencia embrionaria. (8) Así mismo, se desarrolló una calculadora predictora del número mínimo de ovocitos metafase II necesarios para obtener por lo menos un blastocisto euploide en pacientes sometidas a tratamientos reproductivos de alta complejidad, como herramienta para la consejería de pacientes planeando un tratamiento con FIV/ICSI. (9)

Existe otro subgrupo de pacientes con mal pronóstico reproductivo, que son identificadas como pacientes hiporrespondedoras. Mientras las pacientes pobres respondedoras se caracterizan por tener una baja reserva ovárica, las pacientes hiporrespondedoras son aquellas que presentan una respuesta disminuida a la estimulación ovárica de acuerdo a su reserva ovárica y a pesar de contar con marcadores de reserva ovárica en parámetros normales. (10)

Las pacientes hiporrespondedoras se caracterizan por presentar respuestas lentas respecto al crecimiento folicular y a la elevación de los niveles de estradiol en una estimulación ovárica, y también presentan estimulaciones mas largas y requerimientos mas altos de dosis acumulada de FSH (10). El mecanismo fisiopatológico que explica la hiporrespuesta a la estimulación con gonadotropinas también se le conoce como “resistencia ovárica” y no es comprendido del todo. Recientemente se han considerado las causas genéticas como factor implicado en la hiporrespuesta. (11). Existen estudios que indican que pacientes con polimorfismos de gonadotropinas y sus receptores podrían causar un impacto importante en el desenlace de la estimulación ovárica.

Dentro de los polimorfismos implicados están aquellos que incluyen los que afectan los genes del receptor de FSH como el receptor de FSH c.2039 A>G (rs6166), la cadena β de FSH [FSHB-211 G>T (rs10835638)] y la región promotora de FSH [FSHR-29 G>A (rs1394205)] (11)(12). Estas pacientes se caracterizan por un mayor consumo de FSH en a estimulación ovárica convencional(11).

Existen parámetros que tratan de hacer objetivo el diagnóstico de hiporrespuesta ovárica a la estimulación, entre ellos son dos los mas utilizados y se han identificado por sus siglas como FORT (Follicular Output RaTe) y FOI (Follicle-to-oocyte index). El FORT es uno de estos índices. Esta medición esta dada al obtener la relación entre en número de folículos antrales (folículos de 3-8mm de diámetro) y el número de folículos preovulatorios (16-22mm) el día de la aplicación de la gonadotropina coriónica humana(13). Las pacientes en estimulación ovárica se pueden clasificar en 3 grupos de acuerdo a su resultado, y esta clasificación se realiza por medio de percentiles(10)(13).

$$\text{FORT(\%)} = \frac{\text{NÚMERO DE FOLÍCULOS PREOVULATORIOS} \times 100}{\text{CONTEO DE FOLÍCULOS ANTRALES}}$$

	PORCENTAJE	PERCENTIL
<b>FORT BAJO</b>	<42 %	< PERCENTIL 33
<b>FORT ADECUADO</b>	42-58 %	PERCENTIL 33-67
<b>FORT ALTO</b>	>58%	> PERCENTIL 67

Una desventaja del FORT es que a pesar de que se mide el número de folículos maduros como parámetro de respuesta ovárica adecuada a la estimulación, existen otros folículos que también responden a FSH de manera tardía y aunque se encuentren con diámetros intermedios el día de la aplicación de la hCG podrían tener un ovocito maduro y que pudieron no haberse visto en la evaluación inicial. A pesar de esto, el índice de FORT se considera relevante al medir la sensibilidad de los folículos a la FSH, y debe ser considerado como parte de los criterios de evaluación para elegir un protocolo de estimulación ovárica en pacientes con ciclos de estimulación ovárica previa. (10).

El otro criterio que se pueden utilizar al evaluar pacientes hiporrespondedoras es el índice de FOI (Follicle to oocyte index) el cual está dado por la relación entre el número de folículos antrales (folículos 3-8mm de diámetro) y el número de ovocitos capturados x100. Éste índice toma en cuenta, a diferencia del FORT, el número de ovocitos recuperados que es el parámetro mas estructamente relacionado con la Tasas de Nacido Vivo (TNV) (12)

En la siguiente tabla, se puede visualizar los diferentes tipos de hiporrespuesta que existen según el FOI. En la primera categoría se encuentran aquellas pacientes con una buena reserva ovárica y una adecuada respuesta a la estimulación y en la categoría 4 a aquellas pacientes que clasifican como hiporrespondedoras con pobre respuesta a la estimulación ovárica . Éstas pacientes también parecen tener un pronóstico particular en cuanto a la posibilidad de lograr un embarazo y son el grupo teóricamente con menor pronóstico reproductivo.(12) (14)

**Fig 1. Representación de la respuesta ovárica de acuerdo al índice de FOI**

$$\text{FOI} = \frac{\text{NÚMERO DE OVOCITOS CAPTURADOS} \times 100}{\text{CONTEO DE FOLÍCULOS ANTRALES}}$$

FOI NORMAL (> 50 %)	1		
	2		
FOI BAJO (≤ 50 %)	3		Hiporrespuesta
	4		Hiporrespuesta + pobre respuesta

Por todo lo anterior y teniendo en cuenta el bajo pronóstico reproductivo de los tres grupos de pacientes arriba mencionados; el objetivo de la presente investigación será comparar y analizar las tasas de embarazo entre los tres grupos y de manera secundaria analizar las características clínicas en cada grupo y las variables implicadas en la respuesta ovárica a la estimulación ovárica y en la tasa de embarazo.

Así mismo, se caracterizan los ciclos del grupo mas numeroso que son los que presentan hiporrespuesta (grupo 2 y 3), de acuerdo a la alteración de cada uno de los índices a través de los cuales se define este tipo de ciclos; con el fin de analizar el comportamiento de las variables involucradas en la estimulación ovárica de estos ciclos y las tasas de embarazo.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, observacional descriptivo y comparativo realizado en el Instituto Nacional de Perinatología. Se estudiaron los ciclos de Fertilización In vitro o ICSI, con transferencias en fresco durante el periodo de Enero 2017 a Diciembre 2021.

Se seleccionaron pacientes que presentaron alteraciones en la respuesta ovárica a la estimulación con gonadotropinas de acuerdo con los siguientes grupos:

- Grupo 1: Ciclos de pacientes pobres respondedoras, considerando en este grupo a pacientes en quienes se capturaron  $\leq 3$  ovocitos con un FORT y FOI en parámetros normales.
- Grupo 2: Ciclos de pacientes hiporrespondedoras, o sea, aquellas pacientes en quienes se obtuvo un FORT  $\leq 42\%$ , o FOI  $\leq 50\%$  o ambos alterados.
- Grupo 3: Ciclos de pacientes con hiporrespuesta que además fueron pobres respondedoras, incluyendo aquí a aquellas pacientes con una captura folicular  $\leq 3$  ovocitos, con FORT y FOI alterado.

Se excluyeron del estudio a las pacientes con transferencia de embriones congelados, ciclos que no llegaron a la captura ovular o a la transferencia de embriones en fresco, pacientes con expediente del ciclo de estimulación ovárica incompleto o aquellas pacientes que presentaron un ciclo de estimulación ovárica con respuesta normal o hiperrespuesta.

El objetivo primario fue comparar las tasas de embarazo entre pacientes pobres respondedoras, hiporrespondedoras y pacientes hiporrespondedoras a las que se les agregó una pobre respuesta; así como la relación de las principales variables involucradas en el proceso de Estimulación Ovárica (EO) que dan lugar a estas tasas.

Como objetivo secundario se realizó un análisis comparativo entre los grupos de las variables demográficas de edad, tipo de infertilidad, tiempo de infertilidad, factor alterado y nivel de hormona antimülleriana, así como de las variables involucradas en la EO como el tipo de gonadotropinas empleadas en la estimulación y sus dosis, así como el número de folículos y ovocitos recuperados.

Así mismo, debido a que, dentro de los grupos analizados, los ciclos con hiporrespuesta (grupos 2 y 3) son los más frecuentes y los más sujetos a ser corregidos mediante la implementación de medidas en la estimulación ovárica, se decidió hacer una caracterización de estos a través de la comparación de los ciclos de acuerdo al índice de respuesta ovárica que se hubiera encontrado alterado, o sea, FORT, FOI o ambos.

### PROTOCOLO DE ESTIMULACIÓN OVÁRICA

Todas las pacientes candidatas a un ciclo de FIV/ICSI en el período de estudio, fueron evaluadas de acuerdo al protocolo de estudio de la pareja infértil del Instituto: el factor femenino fue valorado por la determinación sérica de FSH, LH, Estradiol, Prolactina, perfil tiroideo, hormona antimülleriana, perfil infeccioso: VIH, antígeno de superficie de Hepatitis B, anticuerpos anti-hepatitis C, RPR para Sífilis, TORCH (IgM); cultivo cervicovaginal, mycoplasma, ureaplasma y chlamydia trachomatis en exudado vaginal, histerosalpingografía e histeroscopia de consultorio. En el factor masculino se determinó la espermátoscopia directa, capacitación espermática, espermocultivo, cultivo para ureaplasma, micoplasma, cultivo en orina de chlamydia y panel viral igual al de la evaluación del factor femenino.

Al determinar que fueran candidatas a tratamientos de alta complejidad, fueron sometidas a ciclos de estimulación ovárica utilizando FSH recombinante (FSHr) (Gonal F<sup>®</sup>, Merck), menotropinas (hMG) (Merapur<sup>®</sup>, Ferring Pharmaceutical, México) o una combinación de ambos medicamentos. La dosis de la gonadotropina fue determinada por consenso de los médicos de la Unidad de Reproducción Asistida de acuerdo a la edad, marcadores de reserva ovárica (HAM y CFA) variando la dosis de inicio entre 225 y 375 UI/día y posteriormente modificada a partir del día 7 del ciclo cada 24 ó 48 hrs., según la respuesta a la estimulación ovárica de cada paciente. Asimismo se usaron análogos de GnRH, en forma de antagonista de GnRH (antGnRH) (Acetato de Cetorelix, Cetrotide, Merck) 0.25mg al día en protocolo flexible o en forma de agonista de GnRH (aGnRH) (acetato de leuprolide, Lucrin solución, Laboratorio Abbott) o (Triptorelina, Gonapeptyl Daily, Ferring Pharmaceutical) en protocolo largo y hasta el día de la aplicación de hCG.

El seguimiento folicular se realizó con ultrasonido endovaginal a partir del día 1-3 del ciclo menstrual en conjunto con la medición de hormonas FSH, LH, Estradiol y Progesterona sérica en cada evaluación del desarrollo folicular.

Los seguimientos foliculares fueron realizados hasta contar, con 3 o mas folículos  $\geq 17$  mm., de diametro promedio, momento en que se indicó la aplicación de hCG recombinante (hCGr) (Ovidrel<sup>®</sup>, Merck) a dosis de 250 mcg o en los casos de disparo con aGnRH, Triptorelina (Gonapeptyl<sup>®</sup>, Ferring) a dosis de 0.2 mg o una combinación de ambos medicamentos en los casos de disparo doble (dual trigger). En el caso de pacientes que no contaran con el número de folículos preovulatorios indicados, se administró el medicamento en el momento mas oportuno según el caso.

La obtención de los ovocitos se realizó 34-36 horas después de la administración del disparo y se realizó por vía transvaginal y guiada por ultrasonido. La fertilización de los ovocitos se realizó por FIV o ICSI según el caso.

La transferencia embrionaria se realizó bajo guía ultrasonográfica en fresco en día 3 ó 5 de desarrollo embrionario. Como soporte de fase lútea se indicó progesterona micronizada (Geslutin<sup>®</sup>, Asofarma) a dosis de 200mg cada 8 horas vía vaginal a partir del día de la recuperación de los ovocitos.

Se evaluó la tasa de embarazo clínico el cual fue definido por la presencia de un saco gestacional con embrión y frecuencia cardiaca presente. El embarazo en curso cuando evolucionó hasta las 24 semanas de gestación y la tasa de recién nacido vivo, cuando el nacimiento ocurrió después de la semana 24.

Para evaluar el comportamiento de las variables, se hizo un análisis inicial para evaluar la normalidad de las variables por medio de la prueba de Anderson- Darling. Mediante las pruebas de ANOVA y Kruskal-Wallis se compararon las características de los grupos de estudio. Se utilizó ANOVA para evaluación de variables paramétricas y Kruskal Wallis para evaluación de variables no paramétricas. Se utilizó la Prueba X<sup>2</sup> para el análisis de variables categóricas y determinar la relación entre variables. Se consideró un nivel de significancia  $<0.05$ . Adicionalmente se estimaron modelos de regresión lineal para establecer las variables más descriptivas de las variables de salida planteadas. Como parámetros de calidad de los modelos se reportan la probabilidad de la prueba F y el R<sup>2</sup>. Las variables relevantes en cada modelo se asumen con una probabilidad  $<0.05$ . El análisis estadístico se realizó con el programa Python versión 3.11 y el paquete estadístico statsmodels.

## RESULTADOS

Se incluyeron 183 ciclos de FIV/ICSI con transferencia de embriones en fresco. La edad promedio por grupo estudio fue 34 años en las pacientes pobres respondedoras (grupo 1) e hiporrespondedoras (grupo 2) y 36 años para el grupo hiporrespondedoras con pobre respuesta (grupo 3), sin alcanzar una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.08$ ). El tiempo, tipo y factor alterado de la infertilidad fue similar entre los grupos.

Los marcadores de reserva ovárica presentaron una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, encontrándose los valores más bajos, como era de esperarse, en el grupo de pacientes pobres respondedoras (HAM de 0.6 y CFA de 4) quienes por definición tienen una baja reserva ovárica. **Cuadro 1.**

**Cuadro 1:** Datos demográficos de la población por grupo de estudio.

VARIABLES	POBRES RESPONDEDORAS (N=26)	HIPORRESPONDEDORAS (N=83)	HIPORRESPONDEDORAS CON POBRE RESPUESTA (N=74)	P
<b>EDAD</b>	34.5 (32.3-36)	34 (31-36.5)	36 (32-38)	0.08**
<35 años	9.3 (17)	27.9 (51)	18.5 (34)	0.08***
≥35 años	4.9 (9)	17.5 (32)	21.9 (40)	
<b>Tiempo de Infertilidad</b>	6.4 (3.27)	5.9 (3.89)	6 (3.65)	0.86 *
<b>TIPO DE INFERTILIDAD %(N)</b>				
Primaria	7.1 (13)	23 (42)	22.4 (41)	0.80***
Secundaria	7.1 (13)	22.4 (41)	18 (33)	
<b>FACTOR DE INFERTILIDAD %(N)</b>				
Endocrinoovárico	1.1 (2)	2.2 (4)	6 (11)	0.33***
Tuboperitoneal	0 (0)	1.6 (3)	0.5 (1)	
Masculino	0 (0)	1.6 (3)	0 (0)	
Mixto	13.2 (24)	39.6 (72)	34.2 (62)	
<b>MARCADORES DE RESERVA OVÁRICA</b>				
HAM	0.6 ±0.8	2.3 ±2	1.6 ±2.4	0.004*
CFA	4 (2-4)	16 (12-24)	9 (7-13)	<0.001**

HAM: Hormona Antimülleriana CFA: Conteo de Folículos antrales \*ANOVA \*\*Kruskal- Wallis \*\*\*  $\chi^2$

El mayor porcentaje de los ciclos de estimulación ovárica se llevó a cabo con el protocolo de FSH + hMG ( $p=0.02$ ) y con el uso de un protocolo antagonista de GnRH vs un agonista ( $p=0.03$ ). **Cuadro 2.**

Se encontró diferencia significativa en todas las variables involucradas en la estimulación ovárica. La dosis total de gonadotropinas utilizadas en la estimulación ovárica fue menor en el grupo de pacientes hiporrespondedoras (2,025 UI) y mayor en el grupo de pacientes hiporrespondedoras con pobre respuesta (2,625 UI)  $p<0.01$ .

El número de folículos totales y maduros fue mayor en los ciclos de pacientes hiporrespondedoras quienes desarrollaron en promedio 19 y 6 vs. 5 y 3 folículos totales y maduros respectivamente en ciclos de pacientes pobres respondedoras, con  $p<0.001$  y  $p=0.0001$  respectivamente.

La misma tendencia se encontró en el número de ovocitos capturados y fertilizados que fueron mayores en el grupo de pacientes hiporrespondedoras versus las pobres respondedoras y las hiporrespondedoras con pobre respuesta; siendo de 8 y 6 vs. 3 y 2 ovocitos capturados y fertilizados respectivamente en promedio,  $p < 0.001$  para cada una de las variables.

Los índices de FORT y FOI alcanzaron porcentajes más elevados en el grupo de pobres respondedoras, con FORT de hasta 100% y FOI de 75% en promedio. El grupo de hiporrespondedoras e hiporrespondedoras con pobre respuesta, por el contrario, presentaron índices de FORT y FOI bajos. **Cuadro 2.**

**Cuadro 2: Resultados de la Estimulación Ovárica por grupo de estudio.**

VARIABLES	POBRES RESPONDEDORAS % (N=26)	HIPORRESPONDEDORAS % (N=83)	HIPORRESPONDEDORAS CON POBRE RESPUESTA % (N=74)	P
<b>GONADOTROPINAS</b>				
FSH	30.7(8)	37.3 (31)	14.8 (11)	
FSH+hMG	50.0 (13)	53.0 (44)	72.9 (54)	0.02***
hMG	19.3 (5)	9.6 (8)	12.1 (9)	
<b>ANÁLOGO DE GNRH</b>				
Antagonista	73.0 (19)	91.6 (76)	81.0 (60)	
Agonista	27.0 (7)	8.4 (7)	19 (14)	0.03***
Dosis Total	2400 (1906.3 - 3300)	2025 (1537.5 - 2775)	2625 (2031.3 - 3375)	0.01**
E2	1029.8 (527.8)	1795 (813.3)	1214.2 (593.9)	<0.001*
P4	0.48 (0.4 - 0.7)	0.74 (0.5 - 0.9)	0.63 (0.4 - 0.9)	0.01**
Folículos Totales	5 (4.3 - 7.8)	19 (14 - 24.5)	10 (6 - 14)	<0.001**
Folículos Maduros	3 (2 - 4)	6 (4 - 8.5)	4 (3 - 6)	0.0001*
Ovocitos Capturados	3 (3 - 3)	8 (6 - 10)	3 (2 - 4)	<0.001**
Ovocitos Fertilizados	2 (2 - 3)	6 (5 - 8)	2 (1 - 3)	<0.001**
FORT	100 (60 - 141.7)	33.3 (27.3 - 50)	42.9 (30.2 - 62.3)	<0.001**
FOI	75 (75 - 100)	47.4 (38.7 - 55)	36.4 (23.5 - 44.5)	<0.001**

\*ANOVA \*\*Kruskal- Wallis \*\*\* $\chi^2$

E2: Estradiol el día del disparo

P4: Progesterona el día del disparo

La tasa de fertilización fue mayor en el grupo de ciclos de pacientes con hiporrespuesta sin alcanzar diferencia significativa entre los grupos,  $p=0.35$

La tasa de embarazo clínico fue de 41% en el grupo de ciclos de pacientes con Hiporrespuesta y de 23 y 16.2% en los grupos con pobre respuesta e hiporrespuesta con pobre respuesta respectivamente, alcanzando diferencia significativa entre los grupos  $p=0.002$ . Así mismo, la tasa de embarazo en curso y la tasa de nacido vivo tuvieron una tendencia a ser mayores en el grupo de Hiporrespondedoras, sin alcanzar diferencia significativa entre los grupos,  $p=0.06$ .

En general, tanto la tasa de fertilización como las tasas de embarazo fueron menores en el grupo de pacientes con Hiporrespuesta + pobre respuesta **Cuadro 3.**

**Cuadro 3:** Tasas de embarazo por grupos.

EMBARAZO	POBRES RESPONDEDORAS	HIPORRESPONDEDORAS	POBRES RESPONDEDORAS CON HIPORRESPUESTA	P
Tasa de Fertilización	76 (21.4; 26)	84.4 (15.3; 83)	66.8 (28.6; 74)	0.35*
Embarazo Clínico %(N)	23 (6)	41 (34)	16.2 (12)	0.002***
Embarazo en Curso %(N)	19.2 (5)	28.9 (24)	13.5 (10)	0.06***
Nacido Vivo %(N)	19.2 (5)	28.9 (24)	13.5 (10)	0.06***

\*ANOVA \*\*Kruskal- Wallis \*\*\* $\chi^2$

Con el fin de caracterizar exclusivamente a los ciclos de las pacientes hiporrespondedoras del estudio, que fue el grupo más prevalente dentro de las respuestas ováricas alteradas; se realizó también un análisis estadístico de ellos, obteniendo una muestra de 157 ciclos. Se dividió la muestra en tres grupos de acuerdo con el índice de evaluación de respuesta a la estimulación ovárica que tuvieran alterado; FORT, FOI o ambos, ya definidos en la sección de Antecedentes y Material y Método.

No se encontró diferencia en la dosis total de gonadotropinas utilizadas. Los marcadores de reserva ovárica, o sea, el nivel de hormona antimülleriana y el CFA fueron normales, sin embargo se apreció un mayor número de folículos antrales en el grupo con FORT alterado alcanzando diferencia significativa entre los grupos ( $p < 0.001$ ). Igualmente se aprecia el mismo comportamiento en el número de ovocitos capturados con diferencia significativa entre los grupos ( $p < 0.001$ ).

Asimismo, se documentó una diferencia significativa en el número de ovocitos fertilizados a favor de grupo con FORT alterado, con 6 ovocitos, mientras el grupo con FOI alterado tuvo en promedio 3 ovocitos y el grupo con ambos índices alterados, 4 ovocitos fertilizados ( $p < 0.001$ ).

El protocolo de estimulación más utilizado fue la combinación de FSHr+hMG. **Cuadro 4.**

Las tasas de embarazo no alcanzaron diferencia significativa entre los grupos, sin embargo, sí se aprecia una tendencia a mejores tasas de embarazo en curso y Nacido Vivo en el grupo de ciclos con ambos índices alterados. **Cuadro 5**

**Cuadro 4: Características demográficas y de la estimulación ovárica, de acuerdo con los índices de respuesta ovárica con parámetros de hiporrespuesta**

VARIABLES	FORT ≤ 42 (N=30)	FOI ≤ 50 (N=65)	FORT ≤ 42 Y FOI ≤ 50 (N=62)	P
Edad	35.5 (33.3 - 37.8)	35 (30 - 37)	35 (30 - 37)	0.44 **
<35 años	7.7 (14)	20.8 (38)	18 (33)	0.50***
≥35 años	8.7 (16)	14.8 (27)	15.8 (29)	
Dosis Total	2700 (1743.8 - 3600)	2400 (1800 - 3000)	2075 (1575 - 2906.3)	0.11**
HAM	1.4 (1.3)	1.7 (1.6)	2.5 (2.9)	0.12*
CFA	12 (10.3 - 16)	10 (7 - 14)	15 (11 - 25.8)	<0.001**
Folículos Maduros	4 (3 - 5)	7 (5 - 9)	4 (3 - 7)	<0.001**
Ovocitos Capturados	9 (7 - 10)	4 (3 - 6)	5 (3 - 9)	<0.001**
Ovocitos Fertilizados	6 (5 - 7) 66.7%	3 (2 - 4) 75%	4 (2 - 6.8) 80%	<0.001**
FSH	2.7 (5)	9.3 (17)	11 (20)	0.41***
FSH+HMG	10.4 (19)	23.6 (43)	19.8 (36)	
HMG	3.3 (6)	2.7 (5)	3.3 (6)	

\*ANOVA \*\* Kruskal-Wallis \*\*\*  $\chi^2$

**Cuadro 5: Tasa de Embarazo según los índices de clasificación de hiporrespuesta.**

EMBARAZO	FORT ≤ 42	FOI ≤ 50	FORT ≤ 42 Y FOI ≤ 50	P
Embarazo clínico	23.3 (7)	26.2 (17)	35.5 (22)	0.48***
Embarazo en curso	13.3 (4)	16.9 (11)	30.6 (19)	0.16***
Nacido vivo	13.3 (4)	16.9 (11)	30.6 (19)	0.16***

\*\*\*  $\chi^2$

Finalmente, se analizó la contribución de las variables más importantes que pudieran influir en las tasas de embarazo de las pacientes en los tres grupos de estudio incluidos. Por lo anterior, se estimaron modelos de regresión lineal para establecer las variables más descriptivas dentro del grupo de variables de entrada que tuvieran influencia clínica en una determinada variable de salida y que pudieran incidir en el resultado de la estimulación ovárica y de esta manera quizás en las tasas de embarazo.

Se consideraron como variables de salida más importantes con influencia en el resultado de la estimulación ovárica y por ende en las tasas de embarazo de los ciclos de los grupos de estudio: el número de folículos totales y maduros, el número de ovocitos totales y maduros, el número de ovocitos fertilizados. Se tomó como valor significativo un valor de  $p < 0.05$ , y el coeficiente como determinante del peso que tiene cada variable de entrada sobre la variable de salida, teniendo más efecto positivo aquellas variables que se aproximaran más a 1 y un efecto más negativo aquellas que se acercaran más a -1; los valores cercanos a 0 carecen de efecto determinante. Así mismo, se

utilizó la  $R^2$  y  $R^2$  ajustada para determinar si el modelo describe las variables de manera adecuada. Los valores de  $R^2$  ajustada  $\geq 0.7$  significan que el modelo es óptimo, **Cuadro 6**.

La influencia clínica de las variables de entrada en las de salida fue la siguiente:

Se documentó que el CFA y la HAM pudieron estimar el número de folículos totales,  $p < 0.001$  (IC: 0.31 - 0.87)  $c = 0.59$  y  $p = 0.05$  (IC: 0.001 - 0.65)  $c = 0.32$  respectivamente, demostrando que la variable con mayor influencia sobre el número de folículos totales es el conteo de folículos antrales.

Así mismo, la presencia de factor tubo-peritoneal, el estradiol el día del disparo y el CFA fueron las variables que influyeron positivamente en el número de folículos maduros, mientras que la edad influyó de manera negativa en este número  $p = 0.05$  (IC: -0.41 - 0.005)  $c = -0.20$ .

El CFA estimó de mejor manera el número total de ovocitos capturados,  $p < 0.001$  (IC: 0.53 - 0.94)  $c = 0.74$ , por el contrario, el uso de un agonista de GnRH en la estimulación ovárica influyó de manera negativa  $p < 0.009$  (IC: -0.14 - -0.02)  $c = -0.08$ .

En el número de ovocitos maduros, el CFA fue nuevamente la variable de entrada con mayor influencia positiva con una  $p < 0.001$  (IC: 0.57- 1)  $c = 0.78$ . Por el contrario, el nivel de hormona antimülleriana y el uso de FSH + hMG influyeron de manera negativa.

En el número de ovocitos fertilizados, las variables con más influencia positiva fueron el CFA  $p < 0.001$  (IC: 0.49- 0.92)  $c = 0.71$  y el factor tuboperitoneal alterado y de modo opuesto, el nivel de HAM y el uso de agonista de GnRH para supresión hipofisaria tuvieron una influencia negativa con significancia estadística, **Cuadro 6**.

#### Cuadro 6: Regresiones lineales

Variable	Coficiente	Intervalo de Confianza	P
<b>Folículos Totales: <math>R^2</math> 0.69 <math>R^2</math>ajustado 0.65</b>			
Conteo Folículos Antrales	0.59	(0.31 - 0.87)	<0.001
Hormona Antimülleriana	0.32	(0.001 - 0.65)	0.05
<b>Folículos Maduros: <math>R^2</math> 0.60 <math>R^2</math>ajustado 0.54</b>			
Edad	-0.20	(-0.41 - 0.005)	0.05
Factor Tuboperitoneal	0.41	(0.08 - 0.74)	0.014
Estradiol el día del disparo	0.31	(0.16 - 0.45)	<0.001
Conteo Folículos antrales	0.27	(0.06 - 0.47)	0.011
<b>Ovocitos Capturados: <math>R^2</math> 0.66 <math>R^2</math>ajustado 0.60</b>			
Factor Masculino	0.17	(0.02 - 0.33)	0.021
Agonista de GnRH	-0.08	(-0.14 - -0.02)	0.009
Conteo Folículos antrales	0.74	(0.53 - 0.94)	<0.001

**Cuadro 6: Regresiones lineales (continuación)**

Variable	Coefficiente	Intervalo de Confianza	P
<b>Ovocitos Maduros: R<sup>2</sup> 0.63 R<sup>2</sup>ajustado 0.57</b>			
Factor Tuboperitoneal	-0.22	(-0.38- -0.05)	0.008
Factor Masculino	0.26	(0.13- 0.4)	<0.001
FSH + hMG	-0.07	(-0.15- -0.003)	0.043
Conteo Folículos antrales	0.78	(0.57- 1)	<0.001
Hormona antimülleriana	-0.45	(-0.718 - -0.192)	0.001
<b>Ovocitos Fertilizados: R<sup>2</sup> 0.60 R<sup>2</sup>ajustado 0.54</b>			
Factor Tuboperitoneal	0.23	(-0.40 - -0.07)	0.006
Agonista de GnRH	-0.06	(-0.11 - -0.005)	0.033
Conteo Folículos antrales	0.71	(0.49- 0.92)	<0.001

## DISCUSIÓN

La respuesta ovárica a la estimulación en los ciclos de FIV/ICSI, puede ser clasificada de acuerdo al número de ovocitos capturados como una baja respuesta (pobre respuesta) cuando se recuperan < de 4 ovocitos, una normorrespuesta, de 5-15 ovocitos o una hiperrespuesta, >15 ovocitos, resultando en mejores tasas de embarazo entre mayor sea el número de ovocitos obtenidos.

Relacionado con el concepto anterior, existe un grupo de pacientes en las que en el transcurso de la estimulación ovárica o al final de la misma mas frecuentemente, nos damos cuenta que independientemente del número de ovocitos capturados, la estimulación ovárica fue o no efectiva, esto es, que no hemos obtenido el número de folículos y/o de ovocitos que debíamos haber obtenido para considerar que la estimulación fue bien realizada. Los estudiosos del tema (15) (14) han ideado dos índices, -el FORT y el FOI- ya descritos en otras secciones de este artículo; para determinar de manera objetiva la calidad de la estimulación ovárica. La importancia de la calidad de la estimulación ovárica radica en que de acuerdo a publicaciones, ésta se asocia con la tasa de embarazo obtenida(10) (13) ; siendo los ciclos con FORT bajo ( $\leq 42\%$ ) y FOI anormal ( $\leq 50\%$ ) los asociados a menores tasas de embarazo.

En el presente estudio, como objetivo principal, pretendimos analizar tres grupos de ciclos de mal pronóstico para embarazo con el fin de caracterizar sus ciclos de estimulación ovárica y determinar las variables involucradas en la respuesta ovárica a la estimulación. Estos tres grupos fueron: las pacientes con pobre respuesta, las pacientes con hiporrespuesta y las pacientes con hiporrespuesta a las que se les agregó una pobre respuesta (Fig 1). Así mismo analizamos de manera secundaria, sólo los ciclos de pacientes con hiporrespuesta.

De acuerdo a los datos demográficos estudiados (Cuadro 1), las variables de edad, tiempo de infertilidad, tipo de infertilidad y factor asociado a la infertilidad, se comportaron de manera homogénea en los tres grupos de estudio; sin embargo es frecuente encontrar en la literatura la asociación positiva de la edad con pobre respuesta (4), ya que la paciente pobrerespondedora tiene marcadores de reserva ovárica alterados (edad, HAM, CFA) no sucediendo así en los grupos con hiporrespuesta que son pacientes muchas veces jóvenes (<35 años) y con marcadores de reserva normales, pero que tienen una respuesta no adecuada a la estimulación.

Los marcadores de reserva ovárica (edad, HAM y CFA) alterados definen a la paciente con pobre respuesta ovárica (1); no sucediendo así en los grupos con hiporrespuesta que son pacientes muchas veces jóvenes (<35 años) y con marcadores de reserva normales, pero que tienen una respuesta no adecuada a la estimulación. Como era esperado, encontramos una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en los valores de hormona antimülleriana (HAM) y conteo de folículos antrales (CFA), correspondiendo los valores más bajos al grupo de pacientes pobres respondedoras. No obstante, es importante mencionar que la evaluación de la hormona antimülleriana no fue evaluada en todas las pacientes del estudio ya que no todas contaban con la medición.

El protocolo de estimulación ovárica mas frecuentemente utilizado en todos los grupos fue la combinación de FSH + hMG. Una de las estrategias mas frecuentemente utilizada tanto en pacientes con pobre respuesta como en pacientes hiporrespondedoras es agregar LH al protocolo de estimulación ovárica (16)(17), sin embargo, en casi la tercera parte de los ciclos, -en 27 % de ellos-, las pacientes fueron estimuladas con FSH como monoterapia (n=50). Alviggi et al. en 2017 realizaron una revisión sistemática en la que sugiere que, en pacientes con una adecuada reserva ovárica pero con antecedente de un ciclo de estimulación ovárica con hiporrespuesta al utilizar FSH como

monoterapia; así como en pacientes entre 36-39 años, se suplemente la estimulación con LH recombinante. Por lo que, esta estrategia puede y debe ser considerada en un segundo ciclo en el grupo de pacientes con hiporrespuesta a la monoterapia con FSH. (17)

El análogo de GnRH utilizado más frecuentemente para supresión pituitaria del pico de LH, fue el antagonista en 84 % de los ciclos en general y en más del 70 % de todos los ciclos por grupo de estudio (cuadro 2). El tipo de análogo utilizado no parece influir en la incidencia de hiporrespuesta y estudios recientes han demostrado que no existe diferencia en la tasa de nacido vivo en pacientes pobres respondedoras, independientemente del análogo que se utilice en la estimulación ovárica. (18)

La dosis total de gonadotropinas utilizada alcanzó diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, evidenciando un menor uso de gonadotropinas en el grupo de pacientes hiporrespondedoras, seguido de las pacientes pobrerrespondedoras. Las pacientes hiporrespondedoras con pobre respuesta fueron quienes utilizaron dosis totales más altas con un promedio de 2,625UI al final del ciclo. Este comportamiento de las dosis empleadas en el proceso de estimulación ovárica era lo esperado; ya que aunque la literatura abunda (19) (20)(21), en que en pacientes pobres respondedoras los resultados son similares en cuanto a tasas de embarazo, usando dosis altas o bajas; la tendencia en nuestro servicio de Reproducción Asistida es iniciar el ciclo de estimulación con dosis altas para dentro de lo posible obtener el mayor número de ovocitos posible dentro de lo que la baja respuesta lo permita y que éste grupo no se conviertan en pobres respondedoras con hiporrespuesta. Así mismo, el que sean más bajas las dosis en pacientes con Hiporrespuesta, era esperado, ya que en estas pacientes se esperaba una respuesta normal.

En la paciente pobre respondedora, existe controversia no sólo acerca de las dosis sino del tipo de gonadotropinas que se deben utilizar en su estimulación ovárica, sin embargo, a pesar de las múltiples opciones en cuanto a tipo y dosis de gonadotropinas, no existe un consenso con respecto al tipo de tratamiento que deben llevar estas pacientes, por lo que se considera que este debe ser individualizado a cada paciente según el caso. (22)

El estradiol el día del disparo también alcanzó una diferencia estadísticamente significativa, encontrando un valor más elevado en el grupo de pacientes hiporrespondedoras con un promedio de 1795 mUI/ml. Este dato se considera importante debido a que el nivel de estradiol el día del disparo se encuentra relacionado con la tasa de embarazo clínico(23). Este hallazgo se pudo replicar en este estudio al documentar que las pacientes con niveles de estradiol más altos, y con la tasa de embarazo clínico más alta, fueron el grupo de pacientes hiporrespondedoras.

Con respecto a los folículos totales, folículos maduros, ovocitos capturados y ovocitos fertilizados se encontró también diferencia estadísticamente significativa entre los grupos a favor del grupo de ciclos con hiporrespuesta; lo cual se explica por la reserva ovárica normal con la que cuentan estas pacientes (24) a pesar de tener al final, una respuesta alterada al final de la estimulación; sin embargo con respecto a los índices de FORT y FOI, éstos fueron significativamente más bajos en los dos grupos con hiporrespuesta ya que precisamente a través de éstos índices alterados es como se definen. El número de folículos maduros al final de la estimulación y el número de ovocitos capturados, tienen relación directa con las tasas de embarazo, incluyendo la tasa de nacido vivo como lo han demostrado varios autores(25)(26)(27); en este contexto los grupos de ciclos con pobre respuesta y con hiporrespuesta+pobrerrespuesta asociada, son los grupos de menor pronóstico para lograr embarazo (cuadros 2 y 3)

Gallot et al en 2012 y Hassan A. et al en 2017 en sus estudios sobre la correlación del FORT con la tasa de embarazo, reportan un incremento progresivo y significativo en la tasa de embarazo clínico según el grupo en el que se encontraban sus pacientes de acuerdo a la clasificación del FORT, demostrando que el FORT es una variable independiente que afecta la tasa de embarazo clínico en ciclos de FIV/ICSI. (13)(24)

En lo que respecta a las tasas de embarazo, se encontró diferencia significativa en la tasa de embarazo clínico a favor del grupo de pacientes hiporrespondedoras. Así mismo, aunque de manera no significativa, las tasas de embarazo en curso y nacido vivo, presentaron una tendencia a ser más elevadas en el mismo grupo de pacientes con ciclos con hiporrespuesta (Cuadro3). Lo anterior se explica, por que a pesar de que la hiporrespuesta se asocia a menores tasas de embarazo respecto a los ciclos con respuesta normal (25), el hecho de tener marcadores de reserva ovárica alterados (ciclos con pobre respuesta) que impiden la captura de más de 4 ovocitos; hacen que se logren menores tasas de embarazo. Casi lo mismo sucede en los ciclos con hiporrespuesta con pobre respuesta donde ambas alteraciones se dan lugar.

Ligon et al en 2019, realizaron un análisis multivariado evaluando ciclos de estimulación ovárica con transferencia embrionaria en fresco con el fin de determinar qué variable influía más en la tasa de nacido vivo en pacientes con FSH y HAM discordante. En este estudio se concluyó que la tasa de nacido vivo se ve predominantemente afectada por el nivel de hormona antimülleriana ya que esta variable presentó una asociación independiente con la disminución en la tasa de nacido vivo y cancelación de ciclos FIV (28). Esta publicación respalda los resultados obtenidos en el presente estudio, tomando en cuenta que el grupo de pacientes pobres respondedoras presentaron una menor tasa de embarazo (23 %) comparado con el grupo de pacientes hiporrespondedoras (41 %), quienes contaban con marcadores de reserva ovárica normales. Así mismo en el grupo de ciclos con hiporrespuesta + pobre respuesta, las tasas de embarazo fueron significativamente menores en relación a los ciclos con sólo hiporrespuesta; agregándose en los primeros el mal pronóstico para embarazo que tiene el realizar una estimulación ovárica no adecuada (hiporrespuesta) y además, recuperar <4 ovocitos.

Al analizar los resultados del subgrupo de pacientes con ciclos con Hiporrespuesta (cuadros 4 y 5), se puede apreciar que aunque existe diferencia significativa en el CFA, número de folículos maduros, ovocitos capturados y fertilizados entre los grupos; las tasas de embarazo clínico, en curso y la tasa de nacido vivo no alcanzan diferencia significativa entre los mismos. Consideramos que con base en estos resultados, da igual la definición de hiporrespuesta con cualquiera de los índices alterados o con ambos, resultando en tasas de fertilización y de embarazo similares.

Sin embargo, sí se puede apreciar una tendencia a una más alta tasa de embarazo en curso y de Nacido Vivo en el grupo de ciclos con ambos índices alterados versus los ciclos con uno de ellos alterados. Éste mismo grupo de ciclos con FORT y FOI alterados tuvieron mejores marcadores de reserva ovárica (HAM de 2.5 ng/mL y CFA de 15) (cuadro 4), lo cual pudiera interpretarse como que a pesar de tener ambos índices alterados, predomina el efecto positivo de un buen nivel de hormona antimülleriana y un buen conteo de folículos antrales sobre la hiporrespuesta lograda en estos ciclos.

Finalmente, con las regresiones lineales se determinaron las variables de entrada más influyentes en las variables de salida que consideramos de influencia en el resultado de la EO y las tasas de embarazo. Dentro de las que destacan el conteo de folículos antrales como variable más influyente en el número de folículos totales y maduros, número total de ovocitos capturados y maduros y en

el número de ovocitos fertilizados. De esta manera podemos confirmar la importancia del CFA como marcador de reserva ovárica y factor mas importante y determinante en la predicción de la respuesta ovárica a la estimulación, como lo han descrito varios autores anteriormente. (29)

Ademas, se documentaron algunas otras variables influyentes tanto de manera positiva como negativa en las variables de salida elegidas. Con respecto a la hormona antimülleriana, se determinó que tiene una influencia positiva sobre el número de folículos totales. Son varios los autores que han descrito esta asociación, ya que esta hormona es un marcador de reserva ovárica y refleja el *pool* de folículos con potencial de crecimiento en el ovario (30).

El estradiol el día del disparo se identificó como determinante del número de folículos maduros. Son varias las publicaciones que han demostrado que el nivel de estradiol se correlaciona tanto con el número de folículos maduros como con el numero de ovocitos capturados (31), así mismo se confirma el valor de la edad como predictor y marcador de respuesta ovárica, encontrando una asociación negativa con el número de folículos maduros.

Con respecto a la variable de salida de ovocitos capturados, se determinó que el uso de agonista de GnRH influyó de manera negativa en el número de ovocitos capturados  $p=0.09$  (IC: -0.14 - -0.02)  $c=-0.08$  y en el número de ovocitos fertilizados  $p<0.001$  (IC: -0.11 - -0.005)  $c=-0.06$ . Contrario a estos resultados, la literatura actual se inclina hacia la recomendación del uso de protocolos agonistas de GnRH en pacientes con una reserva ovárica disminuida. (32) Sin embargo, es posible que esta asociación sea debida a que en la unidad de Reproducción asistida donde se llevó a cabo este estudio; las pacientes que ingresan a este protocolo son aquellas con bajo pronóstico reproductivo, al tener generalmente marcadores de reserva ovárica alterados o antecedente de ciclos con pobre respuesta a la EO. Otra de las posibles causas de este resultado podría ser una correlación espuria entre estas variables.

La presencia de factor masculino como causa de infertilidad también se reportó como variable de entrada con influencia positiva en el número de ovocitos capturados y maduros. Aunque esta variable por si sola no se relaciona con la respuesta ovárica, aquellas parejas con diagnóstico de factor masculino como causa de infertilidad, no tenían ningun factor endocrinológico que pudiera haber afectado la respuesta ovárica a la estimulación, por lo que se presenta como variable con influencia positiva en el resultado. De la misma manera, el factor tuboperitoneal se reportó como una variable de influencia positiva con respecto al numero de folículos maduros y ovocitos fertilizados.

A partir del análisis de las regresiones logísticas se puede deducir que el conteo de folículos antrales es, por si solo, la variable mas importante en la predicción de la respuesta ovárica a la estimulación en pacientes de mal pronóstico reproductivo.

## CONCLUSIONES

En ciclos de FIV/ICSI existen tres grupos de pacientes que tienen mal pronóstico: las pacientes con pobre respuesta a la estimulación ovárica, las que desarrollan una hiporrespuesta y las que tienen hiporrespuesta con una pobre respuesta agregada.

Es importante observar el comportamiento de las tasas de embarazo en cada uno de ellos, obteniéndose mejores tasas en el grupo de pacientes con Hiporrespuesta; predominando en este respecto el efecto positivo de los marcadores de reserva ovárica normales sobre los marcadores alterados que existen por definición en el grupo de ciclos con pobre respuesta. Así mismo el grupo con una hiporrespuesta pero que además termina presentando una pobre respuesta agregada (<4 ovocitos), es el grupo con peor pronóstico para embarazo, ya que a pesar de contar con marcadores de reserva ovárica normales, termina prevaleciendo como factor de mal pronóstico para embarazo el bajo número de ovocitos capturados.

El CFA es la variable con influencia positiva más prevalente en el número de folículos totales, maduros, ovocitos totales, maduros y fertilizados.

Caracterizar éstos ciclos nos ayuda como clínicos a tomar medidas para mejorar la respuesta ovárica con la estimulación en un ciclo subsecuente; pero también a establecer un pronóstico en cuanto a tasas de embarazo se refiere, lo cual nos ayuda al momento de dar un consejo y emitir un pronóstico reproductivo a la pareja con alguna de estas alteraciones en la respuesta ovárica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L, et al. ESHRE consensus on the definition of «poor response» to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod.* 1 de julio de 2011;26(7):1616-24.
2. Garcia JE, Jones GS, Acosta AA, Wright G. Human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin follicular maturation for oocyte aspiration: Phase II, 1981. *Fertil Steril.* febrero de 1983;39(2):174-9.
3. Grisendi V, Mastellari E, La Marca A. Ovarian Reserve Markers to Identify Poor Responders in the Context of Poseidon Classification. *Front Endocrinol.* 8 de mayo de 2019;10:281.
4. Drakopoulos P, Bardhi E, Boudry L, Vaiarelli A, Makrigiannakis A, Esteves SC, et al. Update on the management of poor ovarian response in IVF: the shift from Bologna criteria to the Poseidon concept. *Ther Adv Reprod Health.* enero de 2020;14:263349412094148.
5. Esteves SC, Roque M, Bedoschi GM, Conforti A, Humaidan P, Alviggi C. Defining Low Prognosis Patients Undergoing Assisted Reproductive Technology: POSEIDON Criteria—The Why. *Front Endocrinol.* 17 de agosto de 2018;9:461.
6. Vaiarelli A, Cimadomo D, Ubaldi N, Rienzi L, Ubaldi FM. What is new in the management of poor ovarian response in IVF? *Curr Opin Obstet Gynecol.* junio de 2018;30(3):155-62.
7. Alviggi C, Andersen CY, Buehler K, Conforti A, De Placido G, Esteves SC, 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.* junio de 2016;105(6):1452-3.
8. 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.* 23 de diciembre de 2016;5:2911.
9. Esteves SC, Yarali H, Ubaldi FM, Carvalho JF, Bento FC, Vaiarelli A, et al. Validation of ART Calculator for Predicting the Number of Metaphase II Oocytes Required for Obtaining at Least One Euploid Blastocyst for Transfer in Couples Undergoing in vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection. *Front Endocrinol.* 24 de enero de 2020;10:917.
10. Grynberg M, Labrosse J. Understanding Follicular Output Rate (FORT) and its Implications for POSEIDON Criteria. *Front Endocrinol.* 16 de abril de 2019;10:246.
11. 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 Update.* 1 de septiembre de 2018;24(5):599-614.
12. 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.* 27 de junio de 2019;10:387.
13. 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.* 1 de abril de 2012;27(4):1066-72.
14. 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.* 17 de octubre de 2018;9:589.
15. Genro VK, Grynberg M, Scheffer JB, Roux I, Frydman R, Fanchin R. Serum anti-Mullerian hormone levels are negatively related to Follicular Output RaTe (FORT) in normo-cycling women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Hum Reprod.* 1 de marzo de 2011;26(3):671-7.
16. Santi D, Casarini L, Alviggi C, Simoni M. Efficacy of Follicle-Stimulating Hormone (FSH) Alone,

FSH + Luteinizing Hormone, Human Menopausal Gonadotropin or FSH + Human Chorionic Gonadotropin on Assisted Reproductive Technology Outcomes in the “Personalized” Medicine Era: A Meta-analysis. *Front Endocrinol.* 1 de junio de 2017;8:114.

17. Alviggi C, Conforti A, Esteves SC, Andersen CY, Bosch E, Bühler K, et al. Recombinant luteinizing hormone supplementation in assisted reproductive technology: a systematic review. *Fertil Steril.* abril de 2018;109(4):644-64.

18. Errázuriz J, Drakopoulos P, Pening D, Racca A, Romito A, De Munck N, et al. Pituitary suppression protocol among Bologna poor responders undergoing ovarian stimulation using corifollitropin alfa: does it play any role? *Reprod Biomed Online.* junio de 2019;38(6):1010-7.

19. Blumenfeld Z. What Is the Best Regimen for Ovarian Stimulation of Poor Responders in ART/IVF? *Front Endocrinol.* 17 de abril de 2020;11:192.

20. Youssef MA, van Wely M, Al-Inany H, Madani T, Jahangiri N, Khodabakhshi S, et al. A mild ovarian stimulation strategy in women with poor ovarian reserve undergoing IVF: a multicenter randomized non-inferiority trial. *Hum Reprod.* 11 de noviembre de 2016;humrep;dew282v1.

21. Le H, Nguyen DD, Cao AT, Nguyen HTL, Tham DC, Le TD, et al. Comparative Effectiveness of Mild or Conventional GnRH-Antagonist Protocols for Ovarian Stimulation in Poor Responders (Poseidon Group 4). *Front Reprod Health.* 4 de diciembre de 2020;2:606036.

22. Boudry L, Racca A, Tournaye H, Blockeel C. Type and dose of gonadotropins in poor ovarian responders: does it matter? *Ther Adv Reprod Health.* enero de 2021;15:263349412110242.

23. Ramezanali F, Arabipoor A, Hafezi M, Salman-Yazdi R, Zolfaghari Z, Asharfi M. Serum estradiol level on trigger day impacts clinical pregnancy rate in modified natural frozen embryo transfer cycles. *Int J Gynecol Obstet.* junio de 2019;145(3):312-8.

24. Hassan A, Kotb M, AwadAllah A, Wahba A, Shehata N. Follicular output rate can predict clinical pregnancy in women with unexplained infertility undergoing IVF/ICSI: a prospective cohort study. *Reprod Biomed Online.* junio de 2017;34(6):598-604.

25. Hsu MI, Wang CW, Chen CH, Tzeng CR. Impact of the number of retrieved oocytes on pregnancy outcome in in vitro fertilization. *Taiwan J Obstet Gynecol.* diciembre de 2016;55(6):821-5.

26. Deng Y, Ou ZH, Yin MN, Liang PL, Chen ZH, Morse A, et al. Age and anti-Müllerian hormone: prediction of cumulative pregnancy outcome in in vitro fertilization with diminished ovarian reserve. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2021;48(4):835.

27. Aizer A, Haas J, Shimon C, Konopnicki S, Barzilay E, Orvieto R. Is There Any Association Between the Number of Oocytes Retrieved, Women Age, and Embryo Development? *Reprod Sci.* julio de 2021;28(7):1890-900.

28. Ligon S, Lustik M, Levy G, Pier B. Low antimüllerian hormone (AMH) is associated with decreased live birth after in vitro fertilization when follicle-stimulating hormone and AMH are discordant. *Fertil Steril.* julio de 2019;112(1):73-81.e1.

29. Zhang Y, Xu Y, Xue Q, Shang J, Yang X, Shan X, et al. Discordance between antral follicle counts and anti-Müllerian hormone levels in women undergoing in vitro fertilization. *Reprod Biol Endocrinol.* diciembre de 2019;17(1):51.

30. Moolhuijsen LME, Visser JA. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 de noviembre de 2020;105(11):3361-73.

31. Mittal S, Gupta P, Malhotra N, Singh N. Serum Estradiol as a Predictor of Success of In Vitro Fertilization. *J Obstet Gynecol India.* abril de 2014;64(2):124-9.

32. Zhang W, Xie D, Zhang H, Huang J, Xiao X, Wang B, et al. Cumulative Live Birth Rates After the First ART Cycle Using Flexible GnRH Antagonist Protocol vs. Standard Long GnRH Agonist Protocol: A Retrospective Cohort Study in Women of Different Ages and Various Ovarian Reserve. *Front Endocrinol.* 8 de mayo de 2020;11:287.

