



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**Facultad de Medicina**

**División de Estudios de Postgrado**

**Instituto Nacional de Perinatología**

ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

**ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE LOS CICLOS DE FIV/ICSI EN  
PACIENTES CANDIDATAS A SER NORMORRESPONDEDORAS**

**T E S I S**

para obtener el Título de

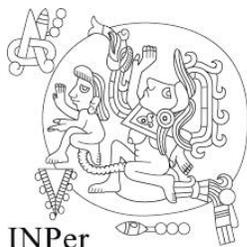
**ESPECIALISTA EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

**PRESENTA**

DRA. GUISELA MARÍA RECINOS TOBAR

DR. JUAN CARLOS BARROS DELGADILLO

**Asesor de Tesis**



**CIUDAD DE MÉXICO**

**2024**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

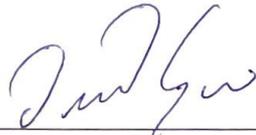
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**AUTORIZACIÓN DE TESIS:**

**ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE LOS CICLOS DE FIV/ICSI EN PACIENTES  
CANDIDATAS A SER NORMORRESPONDEDORAS**



---

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



---

**DRA. PATRICIA AGUAYO GONZÁLEZ**  
Profesora Titular del Curso de Especialización en Biología de la  
Reproducción Humana  
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



---

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

## DEDICATORIA

**A Dios**, por hacer posible este momento.

**A mis padres**, por siempre creer en mí, ser mi guía, mi apoyo y mi fortaleza.

**A mi hermana**, por ser mi compañera irremplazable en todas las etapas de mi vida.

**A mi sobrina Sofía**, por enseñarme a disfrutar la vida al máximo.

**A mis abuelos**, por ser mi mayor ejemplo de superación.

**A mis tíos, primos, sobrinos y demás familia**, por su amor incondicional.

**A mis amigos**, los de toda la vida y los nuevos, por haberme acompañado en este recorrido.

**A mis profesores**, por las innumerables enseñanzas; en particular, al Dr. Juan Carlos Barros, por haberme guiado en el desarrollo de este trabajo de tesis.

**Al Instituto**, por brindarme las herramientas para poder formarme como Bióloga de la Reproducción.

**A la Ciudad de México**, por haberme hecho sentir como en casa.

## ÍNDICE

|                                  |    |
|----------------------------------|----|
| RESUMEN .....                    | 1  |
| ABSTRACT .....                   | 2  |
| ANTECEDENTES .....               | 3  |
| MATERIAL Y MÉTODOS .....         | 6  |
| RESULTADOS .....                 | 9  |
| DISCUSIÓN .....                  | 13 |
| CONCLUSIONES.....                | 18 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS ..... | 20 |
| ANEXOS .....                     | 25 |

## RESUMEN

**Introducción:** La individualización del tratamiento en FIV/ICSI debe basarse en la predicción de la respuesta ovárica de cada individuo; estudios anteriores demuestran que las tasas de éxito de los ciclos de FIV disminuyen sustancialmente con la recuperación de  $\geq 3$  ovocitos posterior a una estimulación máxima, mientras que la recuperación  $>15$  ovocitos resulta en un aumento del riesgo para síndrome de hiperestimulación ovárica sin mejorar las tasas de recién nacido vivo.

**Objetivo:** Analizar los resultados obtenidos en los ciclos de FIV/ICSI de las pacientes candidatas a ser normorrespondedoras según CFA posterior a un protocolo de estimulación ovárica en términos de número de ovocitos recuperados y de marcadores de eficiencia de la estimulación ovárica (FORT y FOI).

**Material y métodos:** Estudio de cohorte retrospectiva, en pacientes atendidas en la Unidad de Reproducción Asistida un instituto de tercer nivel de la Ciudad de México sometidas a técnica de FIV/ICSI de enero de 2019 a diciembre de 2022. El formateo de la base de datos se realizó con Python v3.11 + Pandas v2.0.1; el análisis estadístico descriptivo y los modelos multi-variados se implementaron en R v4.0.4 + RStudio v2023.03.0+386

**Resultados:** El promedio de ovocitos capturados fue de 7. En el subgrupo con medición de CFA únicamente, el 56.9% de las pacientes tuvo una respuesta subóptima (4-9 ovocitos), el 23.6% IC 95% 17-30.2% una normorrespuesta (10 a 15 ovocitos), el 12.6% una baja respuesta ( $<4$  ovocitos) y el 6.9% una hiperrespuesta ( $>15$  ovocitos); el promedio de FORT y FOI fue de 38% (bajo) y de 66.2% (adecuado), respectivamente. Para el subgrupo con medición de CFA y HAM, el 52.6% tuvo respuesta subóptima, el 26.3% tuvo Normorrespuesta y el 18.4 y el 2.6% ciclos con baja respuesta e hiperrespuesta respectivamente. Las variables de mayor relevancia clínica que influyeron en el número de ovocitos capturados fueron CFA, IMC y los niveles de E2 y P4 del día de disparo, además de la combinación de FSHr + aGnRH y FSHr+hMG + aGnRH, todos mostrando una correlación positiva.

**Conclusión:** A pesar de que la población estudiada era candidata a ser normorrespondedora, el mayor porcentaje de las pacientes presentó respuesta subóptima, sin embargo, se encontró una relación positiva entre CFA y el número de ovocitos capturados y el índice de FOI fue adecuado en la mayoría de los ciclos independiente del grupo de respuesta ovárica. La dosis y tipo de gonadotropinas administradas no parecen relacionarse con el número de ovocitos capturados.

## **ABSTRACT**

### **ANALYSIS OF IVF/ICSI CYCLES RESULTS IN PATIENTS EXPECTED TO BE NORMAL RESPONDERS**

**Introduction:** IVF individualized treatment should be based on the prediction of each woman's ovarian response; previous studies showed that IVF success rates decrease with oocytes yield of  $\leq 3$  after maximum ovarian stimulation; while oocytes yield  $> 15$  imply a higher risk of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) without improvement in live birth rates.

**Aim:** To analyze IVF/ICSI cycle results in patients expected to be normal responders according to antral follicle count (AFC) after ovarian stimulation protocols in terms of retrieved oocytes and ovarian stimulation efficiency markers (FORT and FOI).

**Material and Methods:** Retrospective study of IVF/ICSI cycles in patients attending the Assisted Reproduction Unit of a third-level institute in México City from January 2019 through December 2022. Database formatting was done with Python v3.11 + Pandas v2.0.1; descriptive statistical analysis and multivariate models were implemented in R v4.0.4 + RStudio v2023.03.0+386

**Results:** The mean number of retrieved oocytes was 7. 56.9 of patients in AFC measurement only subgroup showed a suboptimal response (4-9 oocytes), 23.6% (95% IC 17-30.2%) normal response (10-15 oocytes), 12.6% poor response ( $<4$  oocytes) and 6.9% high response ( $>15$  oocytes); mean FORT and FOI were 38% (low) and 66.2% (normal), respectively. For the AFC + AMH measurement subgroup, 52.6% showed a suboptimal response, 26.3% normal response, 18.4% and 2.6% showed a poor and high response, respectively. Variables that most relevantly influenced the number of retrieved oocytes were AFC, BMI, and estradiol ( $E_2$ ) and progesterone ( $P_4$ ) levels on the day of trigger, and the combination of rFSH + GnRH agonist y rFSH+hMG + GnRH agonist, all of them showing positive correlation.

**Conclusion:** Although the population under study was expected to have a normal response to ovarian stimulation, most patients showed a suboptimal response; however, there was a positive correlation between AFC and the number of retrieved oocytes; most cycles showed adequate FOI index regardless of the ovarian response group. The type and dose of gonadotropins do not appear to be related to the number of retrieved oocytes.

## ANTECEDENTES

La fertilización in vitro (FIV), con o sin inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) es el tratamiento de elección para la mayoría de las causas de infertilidad (1); según el último reporte mundial del Comité Internacional de Monitoreo de Técnicas de Reproducción Asistida -ICMART, por sus siglas en inglés- las tasas de embarazo clínico y de recién nacido vivo por aspiración son del 26.5% y 19.9% respectivamente (2).

Durante los ciclos de FIV/ICSI, dosis diarias de gonadotropinas son administradas para inducir el desarrollo multifolicular en los ovarios. Generalmente, el número de ovocitos capturados dependerá de la dosis administrada de gonadotropinas; sin embargo, la respuesta a las mismas varía entre pacientes dependiendo de los marcadores de reserva ovárica. (1)

El objetivo principal de la individualización del tratamiento en un ciclo de FIV es ofrecer a cada paciente el mejor tratamiento ajustado a sus características únicas y así, maximizar las probabilidades de embarazo y eliminar los riesgos propios de la estimulación ovárica. (3)

La individualización del tratamiento en FIV debe basarse en la predicción de la respuesta ovárica de cada individuo; cada paciente deberá ser identificada como probable normo, baja o hiperrespondedora según los marcadores de reserva ovárica, tales como el conteo de folículos antrales (CFA) y la hormona antimülleriana (HAM). (3)

El CFA está representado por el número total de folículos entre 2-10 mm en ambos ovarios, visualizados y medidos mediante ultrasonido transvaginal, los cuales son extremadamente sensibles a la estimulación con hormona folículoestimulante (FSH) y categorizados como “*recrutables*”; por ende, corresponde a un estimado bastante preciso de la cohorte de folículos sobre la cual actuará la FSH exógena.(4) La HAM es una proteína expresada y secretada por las células de la granulosa de los folículos

preantrales y antrales; corresponde a una medida más directa de la cohorte folicular, ya que es producida por los folículos reclutados principalmente al final de la fase lútea. (1)

Existen valores de corte aproximados en el CFA y la HAM para predecir una baja respuesta, para CFA pueden variar entre  $< 5-7$  folículos y para HAM entre  $< 0.5-1.1$  ng/ml. (5) Por el contrario, se predice una hiperrespuesta con valores de corte para CFA  $> 16$  y para HAM  $\geq 3.36$  ng/ml. (3) Por tanto, podemos predecir una normorrespuesta con valores para CFA entre 7 y 16 folículos y con valores de HAM entre 1.2 y 3.3 ng/mL (3).

En el presente estudio tomaremos como punto de corte para predecir normorrespuesta, un AFC entre 7-16 folículos.

CFA y HAM, ya sea por separado o en combinación, permiten en conjunto con la edad, una predicción más precisa de la respuesta ovárica; por tanto CFA como HAM, deben ser considerados como los marcadores de reserva ovárica más precisos y confiables. A pesar de lo anterior, algunos autores utilizando valores para predecir baja respuesta, han encontrado que estos se asocian a una tasa del 10-20% de falsos positivos. (5)

Si bien el CFA y la HAM son marcadores efectivos de respuesta ovárica, no brindan información adicional para predecir tasas de embarazo después de un ciclo de FIV. (6)

Los mayores retos de la estimulación ovárica en FIV son los extremos de la respuesta ovárica, ya sea una baja respuesta o una respuesta excesiva. Estudios anteriores han demostrado que las tasas de éxito de los ciclos de FIV disminuyen sustancialmente con la recuperación de  $\leq 3$  ovocitos (baja respuesta) posterior a una estimulación máxima; mientras que la recuperación  $>15$  ovocitos (hiperrespuesta) resulta en un aumento del riesgo para síndrome de hiperestimulación ovárica sin mejorar las tasas de recién nacido vivo; por lo anterior la recuperación entre 4 y 15 ovocitos se pudiera catalogar como normorrespuesta; sin embargo a pesar de que se considera que las mujeres con 4-9 ovocitos capturados forman parte de la categoría de respuesta normal, este grupo de mujeres presenta un pronóstico substancialmente diferente en comparación con las

mujeres en quienes se recuperan de 10-15 ovocitos (7). Las mujeres en este subgrupo demuestran un nivel de respuesta a la estimulación ovárica por debajo del ideal, el cual podría resultar en tasas de nacido vivo aceptables con rango entre 15-36% dependiendo de la edad; pero de un 20-30% menores en comparación con el grupo de pacientes en quienes se recuperan de 10-15 ovocitos para quienes algunos autores han reportado tasas desde 26% y hasta 41% en pacientes menores de 40 años (8).

Además de los marcadores de reserva ovárica que pronostican la respuesta ovárica a la estimulación, existen también marcadores para evaluar la sensibilidad o resistencia ovárica a las gonadotropinas en un ciclo de FIV (hiporrespuesta). El término hiporrespuesta se refiere a aquéllas pacientes que muestran resistencia a la estimulación con gonadotropinas y en las cuales el número de folículos maduros al final de la estimulación o el número de ovocitos recuperados no son consistentes con el número de folículos antrales disponibles al inicio de la EO. Éstos índices son el Follicular Output RaTe o FORT y el Follicle-to-Oocyte Index o FOI por sus siglas en inglés; ambos permiten evaluar de manera objetiva la respuesta de los folículos antrales a la administración de FSH exógena durante el ciclo de estimulación ovárica. FORT corresponde a la proporción entre el número de folículos preovulatorios obtenidos en respuesta a la administración de FSH y la cohorte preexistente de folículos antrales ( $\frac{\text{total folículos preovulatorios}}{AFC} \times 100$ ), en donde FORT < 42% corresponde a FORT bajo, FORT 42-58% corresponde a valores promedios de FORT y FORT > 58% corresponde a FORT alto. (9) FOI corresponde a la proporción entre el número total de ovocitos capturados al final de la estimulación ovárica y el número de folículos antrales existentes al inicio de la estimulación ( $\frac{\text{total ovocitos capturados}}{AFC} \times 100$ ), en donde FOI > 50% corresponde a valores normales de FOI. (10)

Por tanto, la respuesta ovárica está determinada, además de los marcadores de reserva ovárica, por la sensibilidad de los folículos a las dosis de gonadotropinas administradas a las pacientes.

En pacientes candidatas a ser normorrespondedoras, existe mayor probabilidad de normorrespuesta (10-15 ovocitos capturados) y mayores tasas de embarazo de acuerdo con las dosis de gonadotropinas utilizadas en la estimulación ovárica. En una revisión sistemática se encontró que la probabilidad de embarazo en pacientes candidatas a ser normorrespondedoras estimuladas con 150 UI de gonadotropinas es del 33%, en comparación con tasas del 34-60% al ser estimuladas con 450 UI; (OR 1.79, 95% CI 1.05-3.04; N = 234). (1)

Los estudios acerca de la eficiencia de la estimulación ovárica en pacientes candidatas a ser normorrespondedoras y que al final resulten en una normorrespuesta son pocos. Es necesario hacer una Estimulación Ovárica adecuada para obtener la mejor respuesta en este grupo de pacientes y que no queden al final en una respuesta subóptima.

Por lo anterior, el objetivo de este estudio es evaluar y analizar los resultados obtenidos en los ciclos de FIV/ICSI de las pacientes candidatas a ser normorrespondedoras según CFA y en un subgrupo de ciclos llevados por las pacientes que contaban con la determinación tanto de AFC como de HAM; para valorar si en efecto se obtuvo la respuesta esperada posterior a un protocolo de estimulación ovárica en términos de número de ovocitos recuperados y de marcadores de eficiencia de la estimulación ovárica (FORT y FOI). Así mismo, se trataron de identificar las variables que de manera independiente influyeron en la respuesta ovárica, específicamente en los ciclos que quedaron en la categoría de respuesta subóptima y normorrespuesta.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Estudio de cohorte retrospectiva, en el que se incluyeron pacientes atendidas en la Unidad de Reproducción Asistida del Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes” en la Ciudad de México sometidas a técnica de reproducción asistida (FIV/ICSI) de enero de 2019 a diciembre de 2022.

Las pacientes incluidas en la cohorte cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: diagnóstico de infertilidad primaria o secundaria candidatas a ser probables normorrespondedoras según el CFA entre 7-16 folículos. Se excluyeron a aquellas pacientes con ciclos cancelados por cualquier motivo o cuya estimulación ovárica no culminara en una captura ovocitaria.

No fue necesario el cálculo probabilístico de la muestra, ya que se incluyó a la totalidad de pacientes con ciclo de estimulación ovárica en el periodo establecido.

Se revisaron los expedientes electrónicos de las pacientes para recabar las variables de estudio de interés; como variables primarias se evaluaron el número de ovocitos capturados y los índices de FORT y FOI, como secundarias, el tipo de gonadotropinas usada en la estimulación ovárica (EO), la dosis total de gonadotropinas administrada y el tipo de disparo administrado (inductor de la maduración final del ovocito) entre otras.

Así mismo, se realizó un subanálisis de los casos en los que la paciente contaba con determinación de hormona Antimuleriana con niveles entre 1.2 y 3.3 ng/mL.

Para el protocolo de estimulación ovárica, todas las pacientes, previo abordaje y estudio completo de la pareja infértil, acudieron a la Unidad de Reproducción Asistida del Instituto en días 2-3 de ciclo menstrual para realizar ultrasonido ginecológico basal y determinar CFA; posterior a esto, se decidió iniciar estimulación ovárica con hormona Folículo Estimulante (FSH recombinante - FSHr) (*Gonal-F®*, Merck, Aubonne, Suiza) o gonadotropina menopáusica humana (hMG) (*Merapur HP®*, Ferring B.V., Kiel, Alemania o *Merional®*, Corne, Lamone, Suiza) o una combinación de ambas. El tipo, la dosis inicial de gonadotropinas y el tipo de análogo de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) fueron determinados en consenso por los médicos adscritos a la Unidad de Reproducción Asistida del Instituto, tomando en cuenta características individuales de cada paciente, como edad, marcadores de reserva ovárica (CFA y HAM), índice de masa corporal (IMC) y niveles séricos de FSH, hormona luteinizante (LH), estradiol (E<sub>2</sub>) y progesterona (P<sub>4</sub>).

La dosis inicial de gonadotropinas varió entre 225 y 375 UI/día, en cuanto al análogo de GnRH, se administró un agonista de GnRH en protocolo largo, Acetato de Triptorelina (*Gonapeptyl daily®*, Ferring, Kiel, Alemania) 0.2 mg desde el día 21 del ciclo previo y hasta lograr la descensibilización hipofisiaria, momento en el que se disminuyó la dosis a 0.1 mg al día hasta el día del disparo o un antagonista de GnRH en protocolo flexible: Acetato de Cetrorelix (*Cetrotide®*, Merck, Westfalen, Alemania) 0.25 mg al día al evidenciar un folículo  $\geq 14$  mm., de diámetro y/o niveles de estradiol séricos de 400 pg/mL.

Las pacientes acudieron a ultrasonido de seguimiento folicular en día 7 de ciclo y cada 48 horas posterior a esto y se realizaron modificaciones de las dosis de acuerdo a la respuesta observada en el crecimiento folicular y a las mediciones séricas de LH, FSH, E<sub>2</sub> y P<sub>4</sub>. La estimulación ovárica con gonadotropinas se continuó hasta tener evidencia de al menos 3 folículos  $\geq 18$  mm., de diámetro, momento en el cual se indujo la maduración ovocitaria final o disparo con la administración de gonadotropina coriónica humana recombinante (hCGr) (Ovidrel®, Merck, Modugno, Italia) 250 mcg., o un agonista de GnRH: triptorelina 0.2 mg + 1500 UI de hCGr el día de la captura ovular o disparo dual con hCGr 250 mcg. + Triptorelina 0.2 mg.; la captura ovocitaria se realizó 34-36 horas posterior al disparo mediante aspiración folicular transvaginal guiada por ultrasonido. La fertilización de los ovocitos se realizó con FIV convencional o ICSI a criterio de los embriólogos principalmente y de acuerdo a la presencia de un factor masculino alterado.

La transferencia embrionaria se realizó en fresco o con embriones desvitrificados tras un ciclo de preparación endometrial. Los embriones se transfirieron en día 3 ó 5 de desarrollo embrionario bajo visión ultrasonográfica transabdominal utilizando un catéter suave para transferencia embrionaria (*Soft-Pass™*, Cook® Medical, Bloomington, Indiana). Se inició soporte de fase lútea con progesterona vaginal micronizada (*Geslutin®*, CATALENT PHARMA SOLUTIONS, LLC, Florida, Estados Unidos) 200 mg cada 8 horas desde el día de la captura ovocitaria o desde el momento de abrir la ventana de implantación en el ciclo de preparación endometrial. Se realizó medición de  $\beta$ -hCG sérica 15 días posteriores a la transferencia embrionaria, en caso de ser positiva, se

realizaron ultrasonidos endovaginales a partir de la semana 6 de gestación hasta evidenciar presencia de saco gestacional y embrión con actividad cardiaca; momento en el que se decidió referencia a Obstetricia para seguimiento del embarazo.

En el análisis estadístico descriptivo se reportaron la media y desviación estándar para las variables numéricas continuas, y para las variables categóricas, la moda. Se utilizaron modelos de regresión lineal multi-variados para cuantificar las contribuciones de las variables de interés y confusoras (independientes), con las variables de estudio (dependientes). Para considerar los modelos válidos se estableció que su  $R^2$  ajustado fuera mayor que 0.3, mientras que en forma global se estableció una  $p$  menor que 0.05 como significativa. El formateo de la base de datos para poder ser procesada se realizó con Python v3.11 + Pandas v2.0.1; el análisis estadístico descriptivo y los modelos multi-variados se implementaron en R v4.0.4 + RStudio v2023.03.0+386

## **RESULTADOS**

### **Características de las pacientes y de los ciclos:**

Se incluyeron en total 174 ciclos de FIV/ICSI que realizaron 154 pacientes candidatas a ser normorrespondedoras, que cumplieron con los criterios de inclusión y fueron analizados.

El promedio de edad de las pacientes fue de 35.0 años, siendo aproximadamente el 80% de ellas  $\leq 38$  años. Poco más de la mitad de los ciclos fueron en pacientes con sobrepeso, con infertilidad primaria y con una duración de la infertilidad de 1-5 años.

El factor alterado más frecuente fue el mixto en 80% de los ciclos, incluyendo la mayoría de ellos una asociación entre el factor endócrino y el factor masculino. Dentro del factor endócrino-ovárico la mayoría eran pacientes portadoras de síndrome de Ovario Poliquístico. El promedio de CFA y HAM fue de 11.6 y 1.86 ng/mL. (Cuadro 1)

El tipo de gonadotropinas usado en la EO fue la combinación de FSHr + hMG en un 67.7% de los ciclos y en el 90.8% se utilizó un antagonista de la GnRH.

La dosis promedio de gonadotropinas usada para la EO fue de 3046 UI, estando la dosis entre 2500 – 3500 UI en el 50.6% de los ciclos. El número promedio de folículos maduros al final de la EO fue de 4. Para inducir la maduración final de ovocito (disparo) se usó la hCG en el 61.5% de los ciclos seguido por el disparo dual (hCG+aGnRH) en un tercio de los ciclos aproximadamente; los niveles séricos promedio de E<sub>2</sub> y P<sub>4</sub> en el día de la administración del disparo fueron de 2037 pg/mL y 1.0 ng/mL, respectivamente. Se obtuvo un promedio de 6 ovocitos metafase II, un promedio de 5 ovocitos fertilizados y una tasa de fertilización promedio del 68.3% (Cuadro 2)

### **Efectividad de la Estimulación ovárica:**

Para evaluar la efectividad de la EO en los ciclos de las pacientes candidatas a ser Normorrespondedoras por CFA, dividimos los ciclos de acuerdo con la respuesta ovárica a la estimulación encontrando que el 56.9% IC 95% 49.3-64.5% tuvo una respuesta subóptima (4-9 ovocitos), el 23.6% IC 95% 17-30.2% una Normorrespuesta (10 a 15 ovocitos), el 12.6% una baja respuesta (<4 ovocitos) y el 6.9% una hiperrespuesta (>15 ovocitos).

El 69.5% de los ciclos tuvo una respuesta baja y subóptima.

En el subgrupo de pacientes que eran candidatas a ser normorrespondedoras y que tenían además determinación sérica de AMH en niveles entre 1.2 y 3.3 ng/mL (76 ciclos en 69 pacientes); el 52.6% IC 95% 40.7 a 64.5% tuvo respuesta subóptima, el 26.3% IC 95% 15.8 a 36.9% tuvo Normorrespuesta y el 18.4 y el 2.6% ciclos con baja respuesta e hiperrespuesta respectivamente (Cuadro 3).

Respecto a los índices que miden la sensibilidad ovárica a la EO o lo que es igual, la resistencia ovárica a las gonadotropinas como son el FORT y el FOI y que influyen en la efectividad de la EO, encontramos que en cuanto al FORT; su promedio en los ciclos analizados fue de 38%, fue en promedio bajo en todas las categorías de respuesta ovárica (<42%) y así mismo, mas del 50% de los ciclos en cada categoría tuvieron un

FORT bajo sin diferencia significativa entre ellas; en contraste, el promedio del FOI fue del 66.2%, fue en promedio normal (>50%) en todas las categorías a excepción de las bajas respondedoras que fue del 19.3%, alcanzando el 100% de los ciclos un FOI normal en los grupos de Normo e Hiperrespuesta, con diferencia significativa entre los grupos de respuesta ovárica ( $p < 0.001$ ) (Cuadro 4)

Al analizar los ciclos de pacientes candidatas a ser normorrespondedoras por CFA y HAM se aprecia que el promedio del valor del FORT fue normal en ciclos con normo e hiperrespuesta sin embargo en el 50% o más de los ciclos fue bajo en todas las categorías. En cuanto al FOI el promedio fue normal en todas las categorías menos en las bajas respondedoras alcanzando el 100% de los ciclos un FOI adecuado en las normo e hiperrespondedoras (Cuadro 5).

### **Correlación de la respuesta ovárica con variables de la estimulación ovárica:**

De acuerdo con el tipo de gonadotropinas utilizadas el promedio del número de ovocitos capturados fue de 9, 8 y 7 con el uso de FSHr, hMG y FSHr + hMG respectivamente sin diferencia significativa ( $p = 0.25$ ) (Figura 1). Al momento de hacer el análisis en el subgrupo que además contaban con determinación de AMH; el promedio del número de ovocitos capturados tampoco alcanzó significancia de acuerdo al tipo de gonadotropina utilizada.

En cuanto a la dosis de Gonadotropinas utilizadas, el número de ovocitos capturados fue de 9, 7 y 7 con dosis totales de <2500, 2500-3500 y >3500 UI ( $p = 0.13$ ). En el subgrupo de ciclos con determinación de CFA y HAM aunque el promedio de ovocitos capturados fue menor, tampoco alcanzó significancia (Figura 2).

El número de ovocitos capturados de acuerdo al tipo de disparo fue el mismo con hCG y disparo Dual, con 7 ovocitos capturados para ambos tipos de disparo (Cuadro 6).

### **Análisis de Regresión Lineal Multivariada:**

Se diseñó un modelo explicativo que incluye las variables que influyen en la cantidad de ovocitos capturados tras un ciclo de estimulación ovárica en pacientes candidatas a ser normorrespondedoras.

Se encontró que las variables predictivas del número de ovocitos recuperados ( $R^2$  0.49) con significancia estadística fueron el CFA, el IMC, el nivel de Estradiol y progesterona el día del disparo, así como la variable de combinación de estimulación con FSHr y disparo con aGnRH y la combinación de FSHr+hMG y disparo con aGnRH; todos con una correlación positiva (Cuadro 7).

También se realizó un análisis de Regresión lineal multivariada con el fin de identificar las variables predictivas de un FOI adecuado >50% ( $R^2$  0.35), encontrando que las variables con significancia estadística con el CFA, el IMC, el nivel de Estradiol y Progesterona el día del disparo así como la combinación de hMG y disparo dual y la combinación de FSHr+hMG y disparo dual; todos con una correlación positiva (Cuadro 8).

### **Tasas de Embarazo:**

De los 174 ciclos analizados en pacientes candidatas a ser normorrespondedoras, en 154 (138 pacientes) se realizó Transferencia de Embriones (TE). De los 20 ciclos no transferidos, 2 fueron por preservación de la fertilidad, en 3 no se capturaron ovocitos, en 1 se capturó un ovocito atrésico, en 3 no hubo fertilización, 5 por elevación de Progesterona el día del disparo, en 5 no hubo progresión del desarrollo embrionario, 1 por probable pólipo endometrial.

La tasa de Embarazo Clínico, en Curso y de Nacido Vivo fueron de: 32.5, 27.9 y 26% respectivamente. La tasa de aborto fue de 16%.

Las tasas de embarazo clínico, en curso y de nacido vivo de acuerdo al número de ovocitos capturados (respuesta ovárica) aumentaron de manera progresiva de acuerdo a la respuesta; siendo la tasa de nacido vivo de 10, 26.5, 33.3 y 27.3% en los grupos de baja respuesta, respuesta subóptima y normorrespuesta, aplanándose en el grupo de hiperrespuesta respectivamente. Las tasas de aborto fueron de: 50.0, 11.5, 12.5 y 25.0% respectivamente (Cuadro 9).

## **DISCUSIÓN**

El número de ovocitos recuperados tras un ciclo de estimulación ovárica es uno de los factores de mayor importancia en cuanto al éxito de las técnicas de reproducción asistida, esto debido a que diversos estudios han demostrado que la recuperación de un número óptimo de ovocitos ( $\approx 12-18$ ) se asocia a tasas máximas de nacido vivo posterior a transferencias embrionarias en fresco. Además de esto, existe una asociación positiva entre el número de ovocitos recuperados y las tasas acumuladas de nacido vivo. (11)

El total de ovocitos recuperados está estrechamente relacionado con la reserva ovárica, la cual se define como el número de ovocitos restantes en el ovario; como ya mencionamos, contamos con marcadores de reserva ovárica, los cuales actúan como predictores del potencial reproductivo independientes de la edad, entre estos el CFA y HAM. (12)

Son varios los autores que han documentado la disminución progresiva en la fertilidad y función endócrino-ovárica asociada con la edad y la depleción folicular ovárica. (8, 13). Respecto a la edad, no se encontró como una variable predictiva del número de ovocitos capturados; esto podría deberse a que casi el 60% de la población incluida en el estudio era mayor a 35 años, momento de la vida en el que el envejecimiento reproductivo empieza a presentarse de manera más acelerada (8).

En el estudio se analizaron los ciclos de pacientes candidatas a ser normorrespondedoras de acuerdo al CFA ya que el total de ciclos analizados contaban con este marcador de Reserva Ovárica. Sabemos que la HAM al igual que el CFA se utiliza también para predecir respuesta y decidir la dosis de gonadotropinas a administrar siendo ambos marcadores de mucha utilidad y con alta sensibilidad y especificidad (3, 4). En el análisis de regresión lineal multivariada encontramos que en aquellas pacientes que tenían mayor recuento folicular antral, se logró recuperar mayor cantidad de ovocitos al final de la estimulación ovárica, demostrando así, que CFA corresponde a un predictor positivo independiente, estadísticamente significativo, de la respuesta ovárica. Este hallazgo coincide con la copiosa evidencia de las últimas décadas acerca del valor de CFA para evaluar el potencial ovárico, como lo establecieron Lorusso et al en 2007, cuando demostraron que el número total de ovocitos recuperados y maduros se correlacionaban positivamente con CFA y negativamente con la edad. (14)

En cuanto al promedio de ovocitos capturados de acuerdo a estos dos marcadores; no encontramos diferencias entre el grupo en el cual se realizó medición de CFA y HAM en comparación con el grupo en el cual se tomó en cuenta sólo CFA; sin embargo, en la Unidad de Reproducción Asistida sólo eventualmente se realiza medición de HAM a pacientes menores de 35 años, razón por la cual probablemente no se pudo demostrar la relación de HAM y una mejor respuesta ovárica a edades más tempranas como lo han demostrado varios autores (3,6)

Respecto al IMC y su asociación con el número de ovocitos recuperados, se encontró igualmente como una variable independiente asociada a la respuesta ovárica; esto podría relacionarse con el hecho de que las pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) presentan en su mayoría IMC mas altos y CFA elevado, lo cual se traduce en mayor número de ovocitos recuperados. (15) Por el contrario, Sun et al encontraron que las pacientes con SOP e IMC bajos presentaban mayor CFA y mayor riesgo de desarrollar SHEO. (16)

Respecto a la respuesta ovárica obtenida con relación al número de ovocitos capturados, más del 80% de las pacientes tuvieron una respuesta normal (respuesta subóptima + normorrespuesta); sin embargo, a pesar de que la población estudiada era candidata a ser normorrespondedora, más del 50% del total de ciclos (y más del 70% del grupo con respuesta normal) presentaron una respuesta subóptima, asociándose en más del 50% de los casos a un índice de FORT bajo pero al mismo tiempo en más del 50% de los ciclos a un FOI adecuado independiente del grupo de respuesta ovárica.

Lo anterior parecería indicar que la estimulación ovárica efectuada en la mayoría de los ciclos no fue efectiva en términos del número absoluto de ovocitos capturados en las pacientes candidatas a ser normorrespondedoras. De acuerdo a lo anterior, son varios los autores que han demostrado que después de una estimulación ovárica la mayoría de ciclos quedan en la categoría de respuesta subóptima (7, 8, 17, 18) relacionándose con tasas de Nacido Vivo menores a las logradas con normorrespuestas (7, 18).

Una tendencia generalizada en los tratamientos de Reproducción Asistida es mejorar las tasas de embarazo sin aumentar las complicaciones relacionadas con la Estimulación Ovárica como el SHEO (17). En la Institución, tratamos de hacer estimulaciones seguras disminuyendo al máximo la incidencia de SHEO.

Así mismo, la mayoría de ciclos analizados no tuvo una hiporrespuesta, ya que en los grupos con baja respuesta, normorrespuesta e hiperrespuesta el índice de FOI fue >50% y sólo en el grupo con respuesta subóptima no llegó al 50% lo cual podría explicarse en parte, por la posibilidad que la población en estudio podría, en su mayoría, no ser portadora de polimorfismos en el receptor de FSH (RFSH) o LH (RLH). Tratamos de explotar al máximo la sensibilidad ovárica a las gonadotropinas alcanzando valores de índice de FOI adecuados en la mayoría de los ciclos analizados lo cual en parte habla de la efectividad de la EO (10).

Si bien, la respuesta ovárica a la estimulación depende en su mayoría de los marcadores de reserva ovárica (CFA y HAM) y de la sensibilidad a la gonadotropinas (medida a través de los índices de FORT y FOI); el tipo y dosis usadas de las mismas juegan un papel no menos importante, no obstante, no logramos encontrar una asociación estadísticamente significativa entre el tipo y/o dosis de gonadotropinas administradas durante los ciclos de

estimulación ovárica analizados y el número de ovocitos recuperados. En relación al tipo de gonadotropina utilizado, algunos autores (19) han comparado los resultados de la EO con diferentes preparaciones de gonadotropinas y han encontrado que las pacientes tratadas con FSHr + LHr tuvieron mayor número de ovocitos maduros y ovocitos fertilizados en comparación con las pacientes tratadas con hMG.

En relación al tipo de disparo administrado, aunque se encontró un efecto estadísticamente significativo en el número de ovocitos recuperados, específicamente con el disparo con aGnRH; consideramos que este hallazgo es debido a que el disparo con aGnRH lo reservamos en la Unidad de Reproducción Asistida de la Institución, única y exclusivamente para aquellas pacientes que presentan una respuesta exagerada a la estimulación ovárica con el objetivo de disminuir el riesgo de desarrollar SHEO, por lo que, a pesar que los resultados parecieran demostrar que el disparo con aGnRH se asocia a un mayor número de ovocitos recuperados, ésta asociación no se relaciona con el medicamento empleado en el disparo, sino a que fueron pacientes que desde el inicio tenían un CFA elevado y/o que desarrollaron un número exagerado de folículos maduros y ovocitos recuperados tras la EO. Una manera de discernir si el tipo de disparo influye en el número de ovocitos capturados hubiera sido calculando la tasa de recuperación de ovocitos, tal como lo han hecho autores (20) que demuestran que el disparo dual se asocia con una mayor tasa de ovocitos recuperados versus el disparo con hCG o aGnRH; sin embargo, el número de ovocitos recuperados era comparable cuando se administraba disparo dual, hCG o aGnRH para la maduración final del ovocito; esto último de acuerdo con lo encontrado en el presente trabajo.

Algunos autores (21) han demostrado que los niveles séricos de  $E_2$  y  $P_4$  están directamente relacionados con el número de folículos ováricos al final de la estimulación y la dosis de gonadotropinas exógenas. De acuerdo con estos autores, encontramos que los niveles de  $E_2$  y  $P_4$  son predictores estadísticamente significativos del número de ovocitos recuperados, esto debido a que, a mayor número de folículos en crecimiento hay mayor cantidad de células de la granulosa sensibles a FSHr, secretando  $E_2$  e

influyendo en la secreción y elevación de la Progesterona ( $P_4$ ) mediante activación de vías de la esteroidogénesis tal como lo han descrito autores (22).

Al momento de comparar las combinaciones terapéuticas durante la EO, encontramos que la estimulación con FSHr + disparo con aGnRH se asoció de manera positiva y estadísticamente significativa con el número de ovocitos capturados, lo cual podría deberse a que a las pacientes <35 años, generalmente las estimulamos únicamente con FSHr, a menos que tuvieran alguna indicación en particular para suplementación con LH; por ende, al ser más jóvenes, presentaron más frecuentemente una respuesta exagerada a la EO, razón por la cual se eligió aGnRH para la inducción de la maduración ovocitaria final. De esta misma manera, encontramos que la combinación de FSHr y hMG junto con el disparo con aGnRH se asoció de manera positiva y estadísticamente significativa con el número de ovocitos capturados, lo cual, aunque no podría demostrarse en este estudio, sí podría relacionarse con la efectividad de la hCG contenida en la hMG que aumenta la sensibilidad de los folículos a FSHr exógena aumenta, mejorando el desarrollo folicular tal como lo han demostrado algunos autores (23); sin embargo, la combinación de sólo hMG y el disparo con hCG o aGnRH no se relacionó con el número de ovocitos capturados y esto podría deberse a que solemos estimular con hMG a pacientes de edad avanzada.

En cuanto a las tasas de embarazo clínico, en curso y tasa de nacido vivo encontramos tasas progresivamente mayores de acuerdo al subgrupo de respuesta, en orden creciente para baja respuesta, respuesta subóptima y normorrespuesta de acuerdo a múltiples autores (8, 18, 24) que han relacionado el número de ovocitos recuperados con mayores tasas de embarazo y tasas de Nacido Vivo. En el subgrupo de hiperrespuesta, no observamos aumento en las tasas de embarazo y nacido vivo respecto al subgrupo de normorrespuesta, como lo han publicado diversos autores, entre ellos Fanton et al, quienes encontraron que las tasas de nacido vivo aumentaban con un número creciente de ovocitos recuperados hasta 16-20 ovocitos y luego continuaban aumentando pero de manera menos acelerada; además, reportaron que la tasa de nacido vivo por transferencia aumentaba con el número de ovocitos recuperados hasta

aproximadamente 16-20 ovocitos y luego alcanzaba una meseta pero no disminuía. (18, 25). En cuanto a las tasas de aborto encontramos que fueron mayores en los subgrupos de hiperrespuesta y baja respuesta; pudiendo explicarse en el subgrupo de hiperrespuesta, por los altos niveles de E<sub>2</sub> sérico que podrían tener un impacto negativo sobre la receptividad endometrial; mientras que, en el subgrupo de baja respuesta, probablemente por que la mayoría de las pacientes eran de edad avanzada, por lo que las tasas de aneuploidía aumentan, resultando en mayores tasas de aborto.

Entre las limitaciones de nuestro estudio podemos mencionar que se trató de un estudio retrospectivo que incluyó un número no tan alto de ciclos, por lo que se requieren estudios con otra metodología y que incluyan una muestra más amplia de ciclos para poder establecer si estos resultados siguen presentándose o difieren respecto a los de este estudio.

Entre las fortalezas podemos enumerar, el ser uno de los pocos estudios en tratar de analizar ciclos realizados por pacientes con la probabilidad de ser normorrespondedoras e identificar variables predictivas de lograr una normorrespuesta; mediante este análisis pretendemos aumentar el conocimiento en el manejo de estos ciclos para así aumentar las posibilidades de embarazo en este grupo de pacientes.

## **CONCLUSIONES**

La mayor proporción de pacientes candidatas a ser normorrespondedoras quedaron en el grupo de pacientes con respuesta subóptima, lo cual las condena a tasas de embarazo y de nacido vivo menores en comparación a las pacientes que alcanzaron normorrespuesta; sin embargo, la mayoría de ciclos alcanzó una respuesta adecuada manifestada por un índice de FOI normal.

Entre las variables predictivas del número de ovocitos capturados, encontramos que el CFA, el IMC, el nivel de Estradiol y Progesterona al final de la estimulación ovárica y la estimulación con la combinación de gonadotropinas (FSHr+hMG) acompañada del disparo con aGnRH se relacionan con mejor respuesta ovárica a la estimulación.

Mediante este análisis pretendemos aumentar el conocimiento en el manejo de estos ciclos para así aumentar las posibilidades de embarazo en este grupo de pacientes.

Es necesaria la realización de estudios, ojalá de carácter prospectivo y con mayor número de ciclos analizados para validar o no los resultados del presente estudio.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lensen SF, Wilkinson J, Leijdekkers JA, La Marca A, Mol BWJ, Marjoribanks J, et al. Individualised gonadotropin dose selection using markers of ovarian reserve for women undergoing in vitro fertilization plus intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; (2): 1-187. DOI: 10.1002/14651858.CD012693.pub2.
2. Chambers GM, Dyer S, Zegers-Hochschild F, de Mouzon J, Ishihara O, Banker M, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: assisted reproductive technology, 2014. *Hum. Reprod.* 2021 Oct; 36(11): 2921-2934. doi:10.1093/humrep/deab198
3. La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Hum. Reprod.* 2014; 20(1): 124-140. doi:10.1093/humupd/dmt037
4. La Marca A, Grisendi V, Giulini S, Argento C, Tirelli A, Dondi G, et al. Individualization of the FSH starting dose in IVF/ICSI cycles using the antral follicle count. *J Ovarian Res.* 2013; 6(11): 1-8. doi:10.1186/1757-2215-6-11
5. Ferrareti AP, La Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE consensus on the definition of “poor response” to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum. Reprod.* 2011 April; 26(7): 1616-1624. doi:10.1093/humrep/der092
6. Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA, Dolleman M, Opmeer BC, Bossuyt P, et al. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Hum. Reprod.* 2013; 19(1): 26-36. doi:10.1093/humupd/dms041

7. 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
8. Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, Bhattacharya S, Zamora J, Coomarasamy A. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400135 treatment cycles. *Hum. Reprod.* 2011; 26(7): 1768-1774. doi:10.1093/humrep/der106
9. Gallot V, Berwanger da Silva AL, Genro V, Grynberg M, Frydman N, Fanchin R. Antral follicle responsiveness to follicle-stimulating hormone administration assessed by the Follicular Output RaTe (FORT) may predict in vitro fertilization-embryo transfer outcome. *Hum. Reprod.* 2012; 27(4): 1066-1072. doi:10.1093/humrep/der479
10. 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.* 2018 Oct; 9(589): 1-7. doi: 10.3389/fendo.2018.00589
11. Law YJ, Zhang N, Kolibianakis EF, Costello MF, Keller E, Chambers GM, et al. Is there an optimal number of oocytes retrieved at which live birth rates or cumulative live birth rates per aspiration are maximized after ART? A systematic review. *RBMO.* 2021; 42(1): 83-104. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.10.008>
12. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil. Steril.* 2020 Dic; 114(6): 1151-1157. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.09.134>

13. Hansen KR, Craig LB, Zavy MT, Klein NA, Soules MR. Ovarian Primordial and Non-Growing Follicle Counts According to the Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) Staging System. *Menopause*. 2012 Feb; 19(2): 164-171. doi:10.1097/gme.0b013e31823b0b2e.
14. Lorusso F, Vicino M, Lamanna G, Trerotoli P, Serio G, Depalo R. Performance of different ovarian reserve markers for predicting the numbers of oocytes retrieved and mature oocytes. *Maturitas*. 2007; 56(2007): 429-435. doi:10.1016/j.maturitas.2006.11.007
15. Center for Research Excellence in Polycystic Ovary Syndrome, European Society of Human Reproduction and Embryology, American Society of Reproductive Medicine. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018 [en línea]. Melbourne: Monash University; 2018. Disponible en: [monash.edu/medicine/sphpm/mchri/pcos](http://monash.edu/medicine/sphpm/mchri/pcos).
16. Sun B, Ma Y, Li L, Hu L, Wang F, Zhang Y, et al. Factors Associated with Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) Severity in Women With Polycystic Ovary Syndrome Undergoing IVF/ICSI. *Front. Endocrinol*. 2021 Jan; 11(615957): 1-8. doi: 10.3389/fendo.2020.615957
17. Steward RG, Lan L, Shah AA, Yeh JS, Price TM, Goldfarb JM, et al. Oocyte number as a predictor for ovarian hyperstimulation syndrome and live birth: an analysis of 256,381 in vitro fertilization cycles. *Fertil. Steril*. 2014 Abril; 101(4): 967-973. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.12.026>
18. Baker VL, Brown MB, Luke B, Smith GW, Ireland JJ. Gonadotropin dose is negatively correlated with live birth rate: analysis of more than 650,000 assisted reproductive technology cycles. *Fertil. Steril*. 2015 Nov; 104(5): 1145-1152. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.07.1151>

19. Kirshenbaum M, Gil O, Haas J, Nahum R, Zilberberg E, Lebovitz O, et al. Recombinant follicular stimulating hormone plus recombinant luteinizing hormone versus human menopausal gonadotropins: does the source of LH bioactivity affect ovarian stimulation outcome? *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2021 Dec; 19(182): 1-6. <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00853-7>
20. Zhou C, Yang X, Wang Y, Xi J, Pan H, Wang M, et al. Ovulation triggering with hCG alone, GnRH agonist alone or in combination? A randomized controlled trial in advanced-age women undergoing IVF/ICSI cycles. *Hum. Reprod.* 2022 May; 37(8): 1795-1805. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac114>
21. Yang Y, Liu B, Wu G, Yang J. Exploration of the value of progesterone and progesterone/estradiol ratio on the hCG trigger day in predicting pregnancy outcomes of PCOS patients undergoing IVF/ICSI: a retrospective cohort study. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2021; 19(184): 1-13. <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00862-6>
22. Kyrrou D, Al-Azemi M, Papanikolaou EG, Donoso P, Tziomalos K, Devroey P, et al. The relationship of premature progesterone rise with serum estradiol levels and number of follicles in GnRH antagonist/recombinant FSH-stimulated cycles. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2012; 162(2012): 165-168. doi:10.1016/j.ejogrb.2012.02.025
23. Bühler KF, Fischer R, Verpillat P, Allignol A, Guedes S, Boutmy E, et al. Comparative effectiveness of recombinant human follicle-stimulating hormone alpha (r-hFSH-alfa) versus highly purified urinary human menopausal gonadotropin (hMG HP) in assisted reproductive technology (ART) treatments: a noninterventional study in Germany. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2021; 19(90): 1-14. <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00768-3>

24. Ata B. Why ovarian stimulation should be aimed to maximize oocyte yield. *RBMO*. 2023; 46(4): 655-658. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2023.01.016>
25. Fanton M, Cho JH, Baker VL, Loewke K. A higher number of oocytes retrieved is associated with an increase in fertilized oocytes, blastocysts, and cumulative live birth rates. *Fertil. Steril.* 2023 May; 119(5): 762-768. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.01.001>

## ANEXOS

### Cuadro 1.

*Características demográficas de pacientes candidatas a ser normorrespondedoras en ciclos de FIV/ICSI, n = 174*

|                                       | <i>n</i> | %     | Media ± DE         |
|---------------------------------------|----------|-------|--------------------|
| <b>Edad (años)</b>                    |          |       | <b>35.1 ± 3.8</b>  |
| < 35                                  | 65       | 37.4% |                    |
| 35 a 38                               | 76       | 43.7% |                    |
| > 38                                  | 33       | 19.0% |                    |
| <b>Estado nutricional según IMC</b>   |          |       | <b>26.5 ± 3.5</b>  |
| Bajo peso                             | 1        | 0.6%  |                    |
| Normal                                | 70       | 40.2% |                    |
| Sobrepeso                             | 89       | 51.1% |                    |
| Obesidad                              | 14       | 8.0%  |                    |
| <b>Tipo de infertilidad</b>           |          |       |                    |
| Primaria                              | 93       | 53.4% |                    |
| Secundaria                            | 81       | 46.6% |                    |
| <b>Tiempo de infertilidad (años)</b>  |          |       | <b>6.0 ± 3.6</b>   |
| 1 a 5                                 | 89       | 51.1% |                    |
| > 5                                   | 83       | 47.7% |                    |
| Desconocido                           | 2        | 1.1%  |                    |
| <b>Factor de infertilidad</b>         |          |       |                    |
| Endócrino-ovárico                     | 9        | 5.2%  |                    |
| Tubo-peritoneal                       | 8        | 4.6%  |                    |
| Uterino                               | 1        | 0.6%  |                    |
| Masculino                             | 7        | 4.0%  |                    |
| Mixto                                 | 148      | 85.1% |                    |
| Desconocido                           | 1        | 0.6%  |                    |
| <b>Conteo de folículos antrales</b>   |          |       | <b>11.6 ± 2.9</b>  |
| <b>Hormona antimülleriana (ng/mL)</b> |          |       | <b>1.9 ± 1.4 *</b> |
| < 1.2                                 | 58       | 33.3% |                    |
| 1.2 a 3.3                             | 76       | 43.7% |                    |
| > 3.3                                 | 22       | 12.6% |                    |
| Sin medición                          | 18       | 10.3% |                    |

DE = desviación estándar / \*76 ciclos

**Cuadro 2.**

*Características de los ciclos de estimulación ovárica en pacientes candidatas a ser normorrespondedoras en ciclos de FIV/ICSI, n = 174*

|   | <b>n</b> | <b>%</b> | <b>Media ± DE</b>     |
|---|----------|----------|-----------------------|
| <b>Tipo de gonadotropinas</b>               |          |          |                       |
| FSHr  | 12       | 6.9%     |                       |
| hMG   | 44       | 25.3%    |                       |
| FSHr + hMg                                  | 118      | 67.8%    |                       |
| <b>Análogo de GnRH</b>                      |          |          |                       |
| Agonista de GnRH                            | 16       | 9.2%     |                       |
| Antagonista de GnRH                         | 158      | 90.8%    |                       |
| <b>Dosis total (UI)</b>                     |          |          | <b>3042.6 ± 796.7</b> |
| < 2500                                      | 42       | 24.1%    |                       |
| 2500 a 3500                                 | 88       | 50.6%    |                       |
| > 3500                                      | 44       | 25.3%    |                       |
| <b>Número de folículos totales</b>          |          |          | <b>17.2 ± 8.4</b>     |
| <b>Número de folículos maduros</b>          |          |          | <b>4.3 ± 2.1</b>      |
| <b>Tipo de disparo</b>                      |          |          |                       |
| hCG   | 107      | 61.5%    |                       |
| Agonista de GnRH                            | 12       | 6.9%     |                       |
| Disparo dual                                | 55       | 31.6%    |                       |
| <b>Estradiol día del disparo (pg/mL)</b>    |          |          | <b>2037.8 ± 115.6</b> |
| <b>Progesterona día del disparo (ng/mL)</b> |          |          | <b>1.0 ± 0.6</b>      |
| <b>Número de ovocitos capturados</b>        |          |          | <b>7.7 ± 4.5</b>      |
| <b>FORT</b>                                 |          |          | <b>38.1 ± 15.5</b>    |
| Bajo  | 105      | 60.3%    |                       |
| Adecuado                                    | 69       | 39.7%    |                       |
| <b>FOI</b>                                  |          |          | <b>67 ± 36.4</b>      |
| Bajo  | 58       | 33.3%    |                       |
| Adecuado                                    | 116      | 66.7%    |                       |
| <b>Número de ovocitos MII</b>               |          |          | <b>6.3 ± 4.1</b>      |
| <b>Número de ovocitos fertilizados</b>      |          |          | <b>5.3 ± 3.7</b>      |
| <b>Tasa de fertilización (%)</b>            |          |          | <b>68.3 ± 29.7</b>    |

**Cuadro 3.**

*Respuesta ovárica de acuerdo al número de ovocitos capturados en pacientes candidatas a ser normorrespondedoras, según CFA y CFA + HAM, en ciclos de FIV/ICSI, n = 174*

| <b>Ovocitos capturados</b>      | <b>n</b> | <b>%</b> | <b>IC<sub>95%</sub></b> |
|---------------------------------|----------|----------|-------------------------|
| <b>Según CFA (n = 174)</b>      |          |          |                         |
| Baja respuesta                  | 22       | 12.6%    |                         |
| Respuesta subóptima             | 99       | 56.9%    | 49.3 a 64.5             |
| Normorrespuesta                 | 41       | 23.6%    | 17.0 a 30.2             |
| Hiperrrespuesta                 | 12       | 6.9%     |                         |
| <b>Según CFA + HAM (n = 76)</b> |          |          |                         |
| Baja respuesta                  | 14       | 18.4%    |                         |
| Respuesta subóptima             | 40       | 52.6%    | 40.7 a 64.5             |
| Normorrespuesta                 | 20       | 26.3%    | 15.8 a 36.9             |
| Hiperrrespuesta                 | 2        | 2.6%     |                         |

Respuesta normal (Respuesta subóptima + normorrespuesta) 80.5% IC 95% [74.3 a 86.6]

**Cuadro 4.**

*Correlación entre los ciclos de pacientes candidatas a ser normorrespondedoras e índices de FORT y FOI, n = 174*

| Ovocitos capturados | FORT |       |          |       |             | FOI  |       |          |        |              |
|---------------------|------|-------|----------|-------|-------------|------|-------|----------|--------|--------------|
|                     | Bajo |       | Adecuado |       | Media ± DE  | Bajo |       | Adecuado |        | Media ± DE   |
|                     | n    | %     | n        | %     |             | n    | %     | n        | %      |              |
| Baja respuesta      | 14   | 63.6% | 8        | 36.4% | 31.0 ± 17.4 | 8    | 36.4% | 14       | 63.6%  | 19.4 ± 2.8   |
| Respuesta subóptima | 61   | 61.6% | 38       | 38.4% | 37.9 ± 17.5 | 50   | 50.5% | 49       | 49.5%  | 58.4 ± 20.5  |
| Normorrespuesta     | 23   | 56.1% | 18       | 43.9% | 41.4 ± 17.5 | 0    | 0.0%  | 41       | 100.0% | 90.7 ± 20.9  |
| Hiperrrespuesta     | 7    | 58.3% | 5        | 41.7% | 39.7 ± 29.0 | 0    | 0.0%  | 12       | 100.0% | 139.0 ± 32.9 |

FORT  $p = 0.92$ , FOI  $p = <0.001$

**Cuadro 5.**

*Correlación entre los ciclos de pacientes candidatas a ser normorrespondedoras según CFA + HAM e índices de FORT y FOI, n = 76*

| Ovocitos capturados | FORT |        |          |        |             | FOI  |        |          |         |              |
|---------------------|------|--------|----------|--------|-------------|------|--------|----------|---------|--------------|
|                     | Bajo |        | Adecuado |        | Media ± DE  | Bajo |        | Adecuado |         | Media ± DE   |
|                     | f    | %      | f        | %      |             | f    | %      | f        | %       |              |
| Baja respuesta      | 10   | 71.40% | 4        | 28.60% | 30.5 ± 19.0 | 5    | 35.70% | 9        | 64.30%  | 22.8 ± 7.3   |
| Respuesta subóptima | 26   | 65.00% | 14       | 35.00% | 35.9 ± 16.6 | 22   | 55.00% | 18       | 45.00%  | 58.4 ± 21.2  |
| Normorrespuesta     | 11   | 55.00% | 9        | 45.00% | 42.0 ± 20.4 | 0    | 0.00%  | 20       | 100.00% | 91.6 ± 21.5  |
| Hiperrrespuesta     | 1    | 50.00% | 1        | 50.00% | 55.5 ± 45.2 | 0    | 0.00%  | 2        | 100.00% | 152.9 ± 66.6 |

FORT  $p = 0.76$ , FOI  $p = <0.001$

**Cuadro 6.**

*Comparación de número de ovocitos capturados según el tipo de gonadotropina administrada, dosis total y tipo de disparo, n = 174*

|                              | Ovocitos capturados |      |      |             | Valor <i>p</i> |
|------------------------------|---------------------|------|------|-------------|----------------|
|                              | Mediana             | Q1   | Q3   | Media ± DE  |                |
| <b>Tipo de gonadotropina</b> |                     |      |      |             |                |
| FSHr                         | 7.0                 | 5.8  | 13.8 | 9.83 ± 5.46 | 0.252          |
| hMG                          | 8.0                 | 5.0  | 10.3 | 8.25 ± 4.66 |                |
| FSHr + hMG                   | 6.0                 | 5.0  | 10.0 | 7.35 ± 4.27 |                |
| <b>Dosis total (UI)</b>      |                     |      |      |             |                |
| < 2500                       | 8.0                 | 5.3  | 13.0 | 9.24 ± 5.16 | 0.136          |
| 2500 a 3500                  | 6.0                 | 5.0  | 10.0 | 7.28 ± 3.86 |                |
| > 3500                       | 6.0                 | 4.0  | 10.0 | 7.25 ± 4.74 |                |
| <b>Tipo de disparo</b>       |                     |      |      |             |                |
| hCG                          | 7.0                 | 5.0  | 10.0 | 7.22 ± 3.70 | < 0.001        |
| Agonista de GnRH             | 15.5                | 13.0 | 18.5 | 15.6 ± 3.96 |                |
| Disparo dual                 | 6.0                 | 4.5  | 8.5  | 7.05 ± 4.42 |                |

Q1 = Percentil 25, Q3 = Percentil 75

**Cuadro 7.**

*Modelo de regresión lineal múltiple para identificar predictores del número de ovocitos capturados, en pacientes candidatas a ser normorrespondedoras durante los ciclos de FIV/ICSI*

| <b>Predictor</b>                               | <b>t</b> | <b>p</b> |
|--|----------|----------|
| AFC  | 3.4019   | 0.0009   |
| Folículos maduros                              | 0.5159   | 0.6066   |
| Dosis total (UI)                               | -0.4546  | 0.65     |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )                       | 2.2694   | 0.0247   |
| Edad (años)                                    | -0.6057  | 0.5456   |
| Tiempo de infertilidad (años)                  | -0.5884  | 0.5571   |
| E <sub>2</sub> (pg/mL)                         | 2.6111   | 0.0099   |
| P <sub>4</sub> (ng/mL)                         | 2.3867   | 0.0182   |
| <b>Tipo de gonadotropina + Tipo de disparo</b> |          |          |
| FSHr + aGnRH                                   | 2.888    | 0.0044   |
| FSHr + Disparo dual                            | -0.6159  | 0.5389   |
| hMG + hCG                                      | -0.3804  | 0.7042   |
| hMG + aGnRH                                    | -1.0805  | 0.2816   |
| hMG + Disparo dual                             | -1.3789  | 0.1699   |
| FSHr + hMG + hCG                               | -0.7263  | 0.4688   |
| FSHr + hMG + aGnRH                             | 2.9525   | 0.0037   |
| FSHr + hMG + Disparo dual                      | -1.6316  | 0.1048   |

$R^2 = 0.4911$ ,  $R^2$  ajustado = 0.4375,  $p = 0$

**Cuadro 8.**

*Modelo de regresión lineal múltiple para identificar predictores del índice de FOI, en pacientes candidatas a ser normorrespondedoras durante los ciclos de FIV/ICSI*

| Predictor                               | t       | p      |
|---|---------|--------|
| Edad (años)                             | -0.9723 | 0.3324 |
| AFC                                     | -2.4592 | 0.015  |
| Folículos maduros                       | 0.6914  | 0.4904 |
| Dosis total (UI)                        | -0.0414 | 0.967  |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )                | 2.432   | 0.0162 |
| Tiempo de infertilidad (años)           | -0.0571 | 0.9546 |
| E <sub>2</sub> (pg/mL)                  | 2.7534  | 0.0066 |
| P <sub>4</sub> (ng/mL)                  | 2.3286  | 0.0212 |
| Tipo de gonadotropina + Tipo de disparo |         |        |
| FSHr + aGnRH                            | 1.6567  | 0.0996 |
| FSHr + Disparo dual                     | -0.9398 | 0.3488 |
| hMG + hCG                               | -1.2904 | 0.1989 |
| hMG + aGnRH                             | -1.9225 | 0.0564 |
| hMG + Disparo dual                      | -2.1272 | 0.035  |
| FSHr + hMG + hCG                        | -1.7376 | 0.0843 |
| FSHr + hMG + aGnRH                      | 1.4017  | 0.163  |
| FSHr + hMG + Disparo dual               | -2.5663 | 0.0112 |

R<sup>2</sup> = 0.3569, R<sup>2</sup> ajustado = 0.2892, p = 0

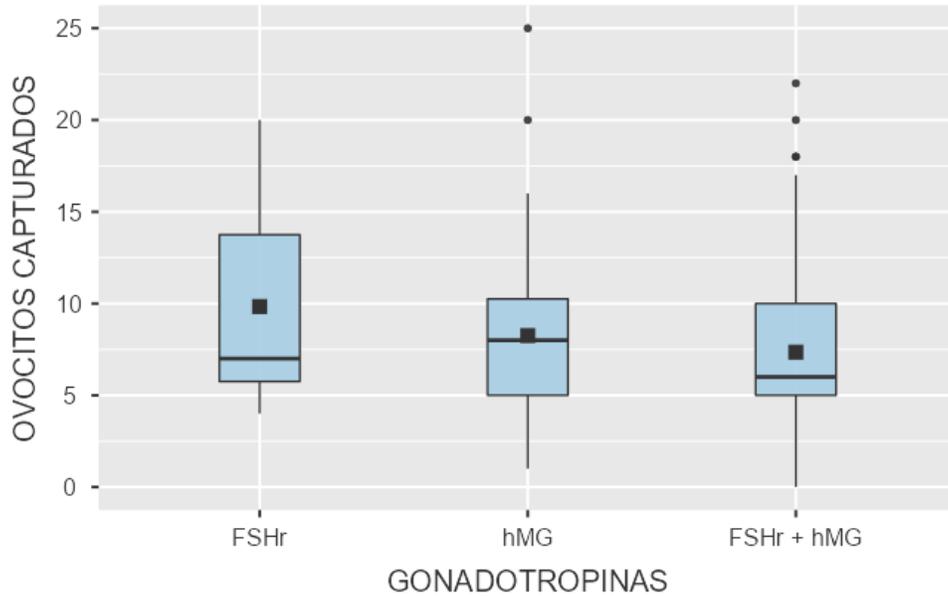
**Cuadro 9.**

*Tasas de embarazo, nacido vivo y aborto en pacientes candidatas a ser normorrespondedoras a quienes se les realizó transferencia embrionaria, n= 154*

| TASAS             | General | Baja respuesta | Respuesta subóptima | Normorrespuesta | Hiperrespuesta |
|-------------------|---------|----------------|---------------------|-----------------|----------------|
| Embarazo clínico  | 32.5%   | 20.0%          | 31.3%               | 40.0%           | 36.4%          |
| Embarazo en curso | 27.9%   | 10.0%          | 27.7%               | 35.9%           | 36.4%          |
| Nacido vivo       | 26.0%   | 10.0%          | 26.5%               | 33.3%           | 27.3%          |
| Aborto            | 16.0%   | 50.0%          | 11.5%               | 12.5%           | 25.0%          |

**Figura 1.**

*Comparación de número de ovocitos capturados según tipo de gonadotropinas administradas, n = 174*



Nota: Línea vertical: valor mínimo-valor máximo; caja celeste: Q1-Q3; línea horizontal: mediana; cuadro negro: media; punto: dato atípico.

**Figura 2.**

*Comparación de número de ovocitos capturados según dosis de gonadotropinas administradas en pacientes candidatas a ser normorrespondedoras con un valor de HAM entre 1.2 - 3.3 ng/ml, n = 76*

