



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**

PROGRAMA ÚNICO DE ESPECIALIZACIONES MÉDICAS  
FACULTAD DE MEDICINA

ÍNDICE DE SENSIBILIDAD OVÁRICA COMO PREDICTOR DE  
RESPUESTA OVÁRICA Y SU RELACIÓN CON PORCENTAJES DE  
EMBARAZO EN TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA EN  
PROTOCOLOS CON ANTAGONISTAS DE LA GnRH

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE: SUBESPECIALISTA EN  
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN

PRESENTA:

DRA. DIANA ABRIL CASANOVA NÁÑEZ

TUTOR:

JULIO CÉSAR ROSALES DE LEÓN BIÓLOGO DE LA  
REPRODUCCIÓN

MONTERREY, NUEVO LEÓN A 23 DE FEBRERO DEL 2015



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

# ÍNDICE

---

CONTENIDO	PÁG.
AGRADECIMIENTOS	i
1.0 JUSTIFICACIÓN	1
2.0 MARCO TEÓRICO	
Introducción	2
Un breve recorrido por la historia de las gonadotropinas	3
Gonadotropinas y FIV	5
Estimulación ovárica: su evolución	8
La mujer actual y su reproducción	10
El ovario y su envejecimiento: ¿cómo saberlo?	12
3.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
4.0 HIPÓTESIS	15
5.0 OBJETIVOS	
Objetivo General	16
Objetivos Específicos	16
6.0 MATERIAL Y MÉTODOS	
Diseño del Estudio	17
Población y Muestra	17
Metodología	17
7.0 CRITERIOS DE SELECCIÓN	
Criterios de Inclusión	21
Criterios de Exclusión	21
8.0 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	22
9.0 RESULTADOS	23
10.0 DISCUSIÓN	29
11.0 CONCLUSIÓN	32
12.0 BIBLIOGRAFÍA	33

## AGRADECIMIENTOS

---

En primer lugar quiero agradecer a **Dios** por permitirme llegar a este momento tan especial en mi vida. Por los triunfos y los momentos difíciles que me ha enseñado a valorar cada día más.

A mis **padres** por ser las personas que me han acompañado durante todo mi trayecto estudiantil y de vida, y quienes han velado por mí durante este arduo camino para convertirme en una profesional.

A mis **hermanos** quienes con sus consejos han sabido guiarme para culminar mi preparación, y que gracias a ellos he logrado llegar hasta el final de esta etapa.

Debo un especial reconocimiento a mis maestros el **Dr. Pedro Galache Vega, al Dr. Roberto Santos Haliscak, al Dr. Pablo Díaz Spíndola y al Dr. Samuel Hernández Ayup**, gracias por su tiempo, apoyo, así como por la sabiduría que me transmitieron en el desarrollo de mi formación profesional.

Quiero hacer extensiva mi gratitud a mis compañeros **Angélica, Marco, Rocío, Efrén, Carmen, Eduardo, Lorenzo y Axdruxal** con quienes compartí 1 año de gratos momentos, horas de trabajo, viajes, cirugías y sobre todo por brindarme su amistad. Gracias por los buenos momentos, por aguantarme y por escucharme.

***"La vida es breve; el arte, largo; la  
ocasión, fugaz; la experiencia,  
engañosa; el juicio, difícil"***

*Hipócrates*

## 1.0 JUSTIFICACIÓN

- Debido a un número cada vez mayor de parejas con infertilidad/esterilidad, la demanda de los tratamientos de reproducción asistida han incrementado.

Las investigaciones se han enfocado en determinar cuáles son los factores que pudieran predecir un mejor resultado en Técnicas de Reproducción Asistida (TRA). De los más destacados recientemente, están los marcadores de reserva ovárica (hormona anti-Mülleriana y cuenta folicular antral) para predecir la respuesta. Desafortunadamente estos marcadores tienen la peculiaridad de brindar información de aspecto “cuantitativo” y estático, pero no estiman la calidad ovocitaria. La utilización de marcadores dinámicos (prueba de citrato de clomifeno, etc.) no se han podido aplicar a los resultados de TRA; por lo que buscamos mediante la utilización de un índice de sensibilidad predecir la respuesta ovárica y su correlación con porcentajes de embarazo en TRA con protocolos de antagonistas de la GnRH.

## 2.0 MARCO TEÓRICO

### Introducción

La infertilidad es bien conocida desde tiempos ancestrales. Los antiguos Egipcios fueron lo primeros en elaborar un texto médico de ginecología, *Kahoun* (2200-1950 a C.) en el que describieron la infertilidad como una alteración entre los órganos reproductivos y el tracto digestivo.<sup>(1)</sup>

Sin embargo, la era del Renacimiento marcó un periodo de progreso médico y científico, ejemplo de ello, en 1672, el Dr. *De Graaf* describió la función ovárica y folicular en *De Mullerium Organis*, aunque erróneamente interpretó al folículo como un ovocito.

Los siglos XIX y XX fueron marcados con numerosos avances que definieron lo que hoy se conoce como medicina moderna. La endocrinología reproductiva nace con el descubrimiento de las gonadotropinas. En 1927, *Ascheim y Zondek*, aislaron la gonadotropina coriónica humana (hCG) a partir de orina de mujeres embarazadas. Poco después, en 1930, *Cole y Hart* descubren la primera gonadotropina coriónica de origen equina, que se conoció como gonadotropina de suero de yegua preñada (PMSG)<sup>(2)</sup>.

A partir de estos descubrimientos nació la técnica de la superovulación. Las primeras investigaciones sobre esta gonadotropina de origen equina se realizó en ratones, con la aplicación posterior de hCG para inducir la ovulación.<sup>(1)</sup>

Sin embargo, tomó 40 años a partir de su descubrimiento para que fuera aplicada en seres humanos con el mismo propósito.<sup>(1)</sup>

## Un breve recorrido por la historia de la gonadotropinas

Fue durante el siglo XX, cuando los médicos tuvieron un mayor entendimiento sobre la hipófisis y el rol de las gonadotropinas en el control de la ovulación y la reproducción. Sin embargo, la pureza que entonces se tenía en la gonadotropina equina era deficiente, por lo que su uso en humanos tuvo que esperar.<sup>(1)</sup>

Un hecho que marcó la historia de la inducción de la ovulación y el tratamiento de la disfunción ovulatoria fue el desarrollo de métodos capaces de aislar y purificar gonadotropinas de origen humano. Se reconoció que la Hormona Folículo Estimulante (FSH) y Hormona Luteinizante (LH) podían extraerse a partir de orina de mujeres menopáusicas, para ello se requerían de grandes cantidades de orina, y su método de extracción la volvían una fuente viable pero compleja para obtenerlas.<sup>(1)</sup>

Así se puso mayor énfasis en investigar las gonadotropinas de origen hipofisiario; y en 1958, *Gomezell et al.*<sup>(3)</sup> fueron los primeros en reportar la inducción de la ovulación con gonadotropinas derivadas de la hipófisis. Aunque tuvo éxito en el desarrollo folicular, se tuvieron muchos problemas desde su extracción, purificación y estandarización de la dosis.

En 1962 *Donini et al.* reportaron la extracción de gonadotropinas humanas (hMG) a partir de orina de mujeres menopáusicas en cantidades suficientes, para más tarde utilizarlas en estimulación ovárica como tratamiento de la amenorrea.<sup>(4)</sup> Sin embargo, en sus estudio identificaron datos de hiperestimulación ovárica y describieron al embarazo múltiple como un efecto adverso resultado de utilizar hMG y hCG para inducción de la ovulación.<sup>(1)</sup>

A pesar de que se lograron mejores técnicas de extracción de gonadotropinas derivadas de orina su pureza seguía siendo baja. Los altos niveles de proteínas contaminantes resultaban en una hipersensibilidad y



reacción en el sitio de aplicación, además de presentar problemas con la estandarización de la dosis entre lotes de producto.<sup>(1)</sup>

El deseo de desarrollar una monoterapia con FSH sola era impulsado por la esperanza de proporcionar una dosis constante y definida de gonadotropina. Esto llevó al desarrollo de FSH urinaria con mínima actividad LH.<sup>(1)</sup>

Las investigaciones continuaron y en 1974 *Shome y Parlow* propusieron la secuencia de aminoácidos de la FSH, dando lugar a la clonación y a la secuenciación de la subunidad  $\alpha$ <sup>(6)</sup> y posteriormente la subunidad  $\beta$ <sup>(7)</sup>. Con ello se consiguió replicar la expresión genética de la FSH humana en células ováricas de hámster chinos, proporcionando una fuente de FSH bioactiva no sólo para uso experimental sino también para uso clínico.<sup>(8)</sup>

El primer embarazo logrado con el uso de FSH humana recombinante (FSHr) se reportó en 1992 durante la estimulación ovárica para FIV (fertilización in vitro).<sup>(9,10)</sup> Poco tiempo después, se dio a conocer el caso de una mujer de 27 años con infertilidad por anovulación crónica secundaria a síndrome de ovario poliquístico y con resistencia al citrato de clomifeno, quien tras la estimulación ovárica controlada con FSHr logró el embarazo<sup>10</sup>.

Con esto, el desarrollo de FSHr brindó grandes ventajas sobre las hMG disponibles hasta entonces; no se requería de la donación de millones de litros de orina al año para su síntesis; además era un producto altamente purificado, libre de proteínas contaminantes, y permitía la estandarización de la dosis para su uso razonable.<sup>(1)</sup>

No fue, sino hasta el desarrollo de la purificación por inmuno afinidad y cromatografía líquida de alta resolución que las hMG pudieron obtenerse con niveles bajos (<1%) de proteínas contaminantes. Finalmente esto permitió mayor seguridad en su uso y dosificación.<sup>(1)</sup>

Actualmente existen múltiples formulaciones de gonadotropinas disponibles en el mercado como tratamiento para la inducción de la ovulación, FSH y LH recombinantes, además de gonadotropinas urinarias purificadas combinadas, lo que permite al médico gran flexibilidad en la elaboración de protocolos de estimulación individualizados.<sup>(1)</sup>

## **Gonadotropinas y FIV**

En 1978, *Steptoe y Edwards*, en Inglaterra, informaron el primer embarazo por FIV, Louise Brown, nombrándose como el mayor avance en lograr un embarazo en una mujer con infertilidad. Debido al éxito logrado por *Edwards y Steptoe*, comenzaron a realizar ciclos de FIV en ciclos naturales, con recuperación ovocitaria por laparoscopia, y observaron que de todas las mujeres (más de 40 pacientes) sólo se obtuvieron 19 óvulos maduros, sin éxito en la concepción.<sup>(12)</sup>

En 1981, en Estados Unidos de Norte América (USA) se tomó la decisión de utilizar gonadotropinas humanas (hMG), y después de 13 ciclos fallidos de FIV más estimulación ovárica se logró el nacimiento de *Elizabeth Carr*.<sup>(13)</sup> Posteriormente se realizaron 55 laparoscopías, 31 transferencias, y 7 embarazos logrados que llegaron a término. Entonces *Howards Jones* señaló que "*estos resultados iniciales apuntaban claramente a las ventajas de la hiperestimulación ovárica controlada (HOC) para FIV*".<sup>(12)</sup>

Tras el éxito de *Jones* y los informes iniciales del desarrollo folicular múltiple para FIV, múltiples regímenes de estimulación ovárica se han descrito, incluyendo citrato de clomifeno solo, hMG, clomifeno más hMG, FSH, Hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y FSH más hMG, sólo por nombrar algunos.<sup>(1)</sup>

El uso de agonistas y antagonistas de GnRH han mejorado las tasas de embarazo previniendo el pico prematuro de LH endógena y con ello evitando la ovulación.<sup>(1)</sup>

En 1990, la introducción de protocolos largos de estimulación con agonistas de la GnRH es aceptado como el protocolo “estándar” de estimulación ovárica. Con este protocolo se favoreció un mayor reclutamiento folicular temprano e impidió la elevación prematura de LH; sin embargo su uso tiene varios efectos secundarios que incluyen formación de quistes foliculares, aparición de síntomas relacionados con la supresión hormonal, y además se requiere de un aumento en las dosis de gonadotropinas y duración de la estimulación por su efecto supresor profundo.<sup>(18)</sup>

A diferencia de los agonistas de la GnRH, los antagonistas producen supresión de las gonadotropinas en pocas horas por inhibición competitiva de los receptores hipofisarios, y su efecto es dosis dependiente. Así mismo, no incrementan el riesgo de formación de quistes foliculares por no tener efecto *flare-up* propio de los agonistas. Además los días de aplicación son menores durante la estimulación y no hay sintomatología por privación hormonal.<sup>(17)</sup>

En el 2005, *N. Prapas et al.*, realizaron un estudio prospectivo aleatorizado, cuyo objetivo fue evaluar si el reemplazo de agonista de la GnRH por antagonista (en ciclos de donación) tenía un impacto en las tasas de embarazo e implantación. Su estudio incluyó un total de 148 donadoras que fueron asignadas de forma aleatorizada a recibir antagonista de la GnRH diariamente a partir del octavo día de la estimulación (Grupo 1), o un protocolo largo con agonista de la GnRH (Grupo 2). En sus resultados encontraron, para ambos grupos, tasa similares de embarazo clínico por transferencia de 39.7% versus 42.33%, tasa de implantación de 23.9% versus 25.4% y tasa de aborto espontáneo de 10.34% versus 12.9%, respectivamente. Concluyendo que el

reemplazo de antagonista por agonista de la GnRH en ciclos de donación no tenía un impacto favorable en los resultados reproductivos.<sup>(17)</sup>

Desde el primer embarazo exitoso con FIV, en Estados Unidos de Norte América (1981), se presentó un marcado incremento en el uso de TRA. De tal manera que entre 1997 y 2009 los ciclos de FIV aumentaron a un 84%, reportándose tan solo 101.090 ciclos en fresco en el 2009; esto también reflejó un marcado incremento en las tasas de éxito. En 1997, la tasa global de nacidos vivos fue de 24%, en comparación con 30.4% en el 2009. Al mismo tiempo, hubo una reducción en el número de embriones transferidos (3.8 a 2.4 por ciclo), y consigo la disminución del 62% de los embarazos de alto orden fetal.<sup>(1)</sup>

Una tendencia similar se observó en todo el mundo, mostrando una correlación entre la media del número de embriones transferidos y las tasas de embarazos triples, pero no con la tasa de nacido vivo. Por el contrario, las tasas de embarazos gemelares no disminuyeron.<sup>(1)</sup>

Estas cifras despertaron preocupación ya que estudios demostraron un mayor riesgo materno y fetal en embarazos gemelares y de alto orden fetal, reportándose una mayor incidencia de Diabetes Mellitus, pre eclampsia, cesáreas y parto pretérmino. Con el nacimiento de productos prematuros se tenía mayor riesgo de bajo peso al nacer, muy bajo peso al nacer, dificultad respiratoria, hemorragia intracraneal, retinopatía del prematuro, enterocolitis necrotizante y muerte. Otros de los riesgos al que se expuso con la introducción de estos medicamentos fue el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO).<sup>(1)</sup>

El primer informe de hiperestimulación secundario a uso de gonadotropinas apareció en la literatura a principios de 1940 y la primera muerte por SHO se registró en 1961<sup>(14)</sup>.

Aunque es una complicación poco frecuente, su incidencia global se incrementó con el uso de gonadotropinas. Se caracteriza por un crecimiento excesivo de los ovarios, incremento en la permeabilidad vascular secundario a la liberación de Factor de crecimiento endotelial vascular tipo 1 (VEGF-1), condicionando el desarrollo de ascitis y hemoconcentración. Los casos graves pueden asociarse con eventos tromboembólicos, dificultad respiratoria e insuficiencia renal aguda.<sup>(1)</sup>

Recordemos que en esa década (1940) no se disponía de la tecnología de la ultrasonografía para llevar a cabo un seguimiento estrecho con monitoreo de la respuesta ovárica al tratamiento. Las pacientes eran evaluadas por examen físico; y no fue sino hasta 1979 que *Ylöstalo* informó sobre el uso de ultrasonido para monitorear el desarrollo folicular durante la inducción de la ovulación.<sup>(15)</sup> También se evaluaron los niveles de estradiol (E<sub>2</sub>) en sangre como predictor de hiperestimulación ovárica; y en 1980 *Smith et al.* informaron el método de seguimiento folicular con determinación de E<sub>2</sub> y ultrasonido.<sup>(16)</sup> Este nuevo método de monitoreo proporcionó información valiosa sobre el número y la madurez folicular, lo que permitió un monitoreo estrecho de los ciclos de estimulación para predecir aquellas pacientes con riesgo de complicaciones.<sup>(1)</sup>

### **Estimulación ovárica: su evolución**

Los primeros protocolos de estimulación ovárica fueron con dosis mínimas de medicamento por temor a producir niveles suprafisiológicos de E<sub>2</sub> y progesterona que podían interferir con el proceso de implantación.<sup>(18)</sup>

En 1981, el *Dra. Georgeanna Seegar Jones y colegas de Norfolk, Virginia*, emplearon los primeros protocolos de estimulación ovárica que consistían en aplicar 150 Unidades de hMG diariamente a partir del tercer día del ciclo. Esto llevó a lograr el nacimiento de *Elizabeth Carr* en USA.<sup>(13, 18)</sup>

Posteriormente se informó sobre una amplia serie de ciclos utilizando el protocolo de gonadotropinas, en el cual el número promedio de recuperación ovocitaria era de 3.7 óvulos (sólo el 1.5 eras ovocitos maduros), con una tasa de embarazo por transferencia de 25%. Con estos resultados poco alentadores, en esta misma serie de ciclos, se decidió aumentar la dosis de hMG a 225 UI sin mostrar mejoría en sus resultados.<sup>(18)</sup>

Con lo antes mencionado, la búsqueda de un mejor protocolo de estimulación continuaba. Se agregó FSH (150 UI) sólo en los días 3 y 4 del ciclo además de hMG, dando como resultado un mayor número de ovocitos maduros recuperados y con ellos un incremento en las tasas de embarazo (27%).<sup>(18)</sup>

A finales de 1980 y principios de 1990, un aumento generalizado de la dosis diaria de gonadotropinas surgió por razones que incluyeron el intento de aumentar el número de ovocitos en mujeres con baja respuesta ovárica a la estimulación, con la premisa de poder crio-preservar embriones; y la introducción de protocolos de supresión con agonistas de la GnRH eliminando el riesgo del pico prematuro de LH endógeno. Sin embargo, esta nueva “estrategia” de estimulación ovárica “mayor” no solo condujo al incremento de la dosis de gonadotropinas y la duración del tratamiento, sino dio lugar a un incremento del costo del tratamiento, una mayor incidencia de embarazos múltiples y síndrome de hiperestimulación ovárica.<sup>(18)</sup>

En el estudio realizado por *Munné et al.* por medio del diagnóstico genético preimplantación (PGD) evaluaron a embriones donados en búsqueda de mosaicismo, encontrando un aumento de mosaicismo en embriones provenientes de mujeres con protocolos de estimulación a dosis más altas.<sup>(19)</sup>

Hoy en día, y gracias a los avances tecnológicos en todos los aspectos de la metodología de FIV, esta práctica ha quedado atrás. El concepto de estimulación ovárica “leve/mínima” ha tomado gran importancia en reproducción

asistida (RA), proporcionando ventajas significativas a las pacientes, tales como reducción de costos, mejor tolerabilidad y un menor riesgo de morbilidad.<sup>(18)</sup>

Publicaciones recientes respecto a protocolos de mínima estimulación han publicado resultados con tasas de embarazo muy razonables a pesar de un menor número de ovocitos recuperados, reflejando mayor calidad ovocitaria al utilizar menor dosis de gonadotropinas.<sup>(18)</sup>

Este concepto de "mínima estimulación" por lo general se refiere a los protocolos de estimulación que producen un máximo de cinco ovocitos (con rango de uno a cinco). Consiste en utilizar dosis de 100 a 150 UI de gonadotropinas en la fase folicular temprana, evitando el pico de LH endógeno con antagonista de GnRH.<sup>(18)</sup>

### **La mujer actual y su reproducción**

Hoy en día, existe una tendencia cada vez mayor en postergar la maternidad. En USA, así como en muchos otros países occidentales, más mujeres que nunca están tomando la decisión de formar una familia a edades cada vez mayores. Las estadísticas nacionales de el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades revela que la edad media de las madres por primera vez ha aumentado significativamente en las últimas décadas, pasando de una media de edad de 21.4 años en 1970 a 25.1 años en 2008.<sup>(20)</sup>

Al retrasar la maternidad, las mujeres se enfrentan a los límites naturales de su propio sistema reproductivo. La reducción de la fecundidad con el aumento de la edad está bien documentada. La fertilidad de la mujer comienza a disminuir a lo largo de los treinta años, y de manera más importante a partir de los 35 años, con una aceleración dramática después de los 40 años.<sup>(21)</sup>

Es lógico pensar que en respuesta a este número creciente de mujeres que deciden postergar la maternidad, la demanda de TRA han aumentado de forma significativa.<sup>(21)</sup>

Según datos aportados por la Sociedad de Reproducción Asistida (SART), el número de ciclos de FIV realizados en mujeres menores de 35 años aumentó 9.08% entre 2003 y 2009, y en el mismo período, el número de ciclos realizados en mujeres de 41 años o más se incrementó a 41%.<sup>(22)</sup>

Este incremento de la popularidad de TRA originó la falsa creencia en las mujeres que en cualquier etapa de la vida, la condición de infertilidad puede ser revertida.<sup>(23)</sup> De hecho, aún cuando el número de mujeres que recurren a TRA a edades avanzadas se ha incrementado 10 veces en las últimas décadas, el porcentaje de embarazo en este grupo de pacientes (>42 años) no ha cambiado (9% en el 2009) en comparación con el 47.6% en mujeres de 35 años. Por otra parte los nacidos vivos en mujeres >42 años es tan solo el 4.2% en contraste con 41.4% en <35años.<sup>(22)</sup>

Aunado a estos bajos porcentajes, las mujeres que logran concebir a una edad avanzada también se enfrentan a un mayor riesgo de pérdidas debido a errores cromosómicos y aneuploidía, una experiencia que puede convertirse en una carga psicológica adicional.<sup>(21)</sup>

Los embarazos en mujeres de mayor edad se asocian con bajo peso al nacer, parto prematuro, muerte fetal, pre eclampsia y Diabetes Gestacional.<sup>(24)</sup> Otras complicaciones obstétricas relacionadas incluyen anomalías cromosómicas (incluyendo el síndrome de Down), placenta previa y cesárea.<sup>(22)</sup>

### **El ovario y su envejecimiento: ¿cómo saberlo?**

A pesar de que el agotamiento folicular es considerado un suceso concreto a partir de la cuarta década de la vida, los cambios se producen



principalmente en el medio ambiente gonadal, y muchas mujeres en este rango de edad siguen teniendo ciclos menstruales aparentemente normales, representando un gran desafío en identificar a aquellas pacientes que pueden tener un menor potencial reproductivo.<sup>(25)</sup>

Con este propósito, se han desarrollado una serie de pruebas de reserva ovárica para superar este problema. Pero hasta la fecha no existe un marcador ideal para predecir la reserva ovárica y los resultados reproductivos en TRA.<sup>(25)</sup> Por lo tanto, una prueba que evalúe la reserva ovárica sería ideal si nos reflejara la cantidad y calidad de folículos restante en el ovario, y con ello identificar las mujeres candidatas a TRA con menor probabilidad de concebir, incluso después de intentos repetidos.<sup>(25)</sup>

Dentro de este contexto, marcadores séricos y ecográficos son probados con entusiasmo para predecir la reserva ovárica. Aunque la baja invasividad de estas pruebas las hace razonablemente atractiva, no siempre pueden reflejar la dinámica folicular compleja.

En la actualidad la HAM, producida por las células de la granulosa de folículos primordiales, demuestran ser el marcador sérico que se correlaciona fuertemente con la población de folículos restantes en las gónadas. En otras palabras, este marcador puede revelar la cohorte de folículos aún inactivos responsables de la continuidad de los ciclos ovulatorios y por lo tanto el potencial reproductivo.<sup>(25)</sup>

La búsqueda de marcadores bioquímicos o ecográficos que pueden predecir la respuesta a ciclos de RA pueden reducir los costos y los efectos secundarios potenciales de la administración excesiva de gonadotropinas exógenas.

Tales marcadores representan una oportunidad de planificar, de manera individualizada, las dosis a utilizar, esperando con ello obtener la respuesta ovárica deseada con los mejores resultados a la estimulación, evitando efectos adversos como una hiperrespuesta e incluso cancelación del ciclo.<sup>(25)</sup>

### **3.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Una de las premisas de la RA es poder brindar los mejores resultado reproductivos. Este objetivo se vuelve complejo, cuando se tiene factores en contra, como lo son la edad materna o cuando se enfrenta con pacientes que responden en los extremos de los tratamientos (baja o alta respondedora).

Varias estrategias son investigadas para poder conocer de forma anticipada los resultados reproductivos de las pacientes que se someten a ciclos de RA.

Muchos marcadores de reserva ovárica son evaluados, sin embargo, hoy en día, ninguno es capaz de predecir la respuesta ovárica al tratamiento de manera precisa y de una forma dinámica.

Con esto, surge en interés de realizar el presente estudio cuyo objetivo es investigar si el uso del “índice de sensibilidad ovárica” (ISO), tomado como marcador dinámico es capaz de predecir la respuesta ovárica en el ciclo actual de tratamiento y su correlación con los resultados reproductivos. Basándose en dos aspectos importantes que involucran las dosis utilizadas de gonadotropinas así como la respuesta ovárica en función del número de ovocitos recuperados.

## 4.0 HIPÓTESIS

**H<sub>0</sub>** El índice de sensibilidad ovárica (ISO) una herramienta útil como predictor de respuesta ovárica en pacientes sometidas a TRA con protocolos de antagonistas de la GnRH.

## 5.0 OBJETIVOS

### 5.1 Objetivo General

El objetivo general del presente estudio es determinar la utilidad del índice de sensibilidad ovárica (ISO), usando la relación entre el número de ovocitos recuperados y la dosis total de FSHr X 1000, como predictor de respuesta ovárica y su relación con porcentajes de embarazo en ciclos de reproducción asistida en protocolos con antagonista de la GnRH.

### 5.2 Objetivos Específicos

- ⊗ Determinar la distribución logarítmica normal del índice de sensibilidad ovárica de las pacientes estudio.
- ⊗ Establecer los valores de corte de ISO para baja, normal y alta respuesta ovárica.
- ⊗ Analizar los resultados reproductivos y de laboratorio de acuerdo al grupo asignado.
- ⊗ Correlacionar los porcentajes de embarazo de acuerdo a cada grupo de respuesta ovárica.

## 6.0 MATERIAL Y MÉTODOS

### 6.1 Diseño del estudio

El presente estudio es de tipo observacional, transversal, ambiespectivo y comparativo en la población de pacientes sometidas a RA (FIV/ICSI) con ciclos de antagonista de la GnRH y FSHr, en el Centro de Fertilidad IECH Monterrey, en el periodo comprendido de enero a diciembre del 2014.

Este estudio fue aprobado para su realización por la Dirección y el Comité de Ética del Centro de Fertilidad IECH Monterrey.

### 6.2 Población y Muestra

Este estudio se llevó a cabo en el periodo comprendido de enero a diciembre del 2014, en la población de pacientes que realizaron tratamiento de RA (FIV/ICSI), en el Centro de Fertilidad IECH Monterrey.

Se realizó un muestreo por conveniencia con todos los ciclos que cumplían los criterios de inclusión.

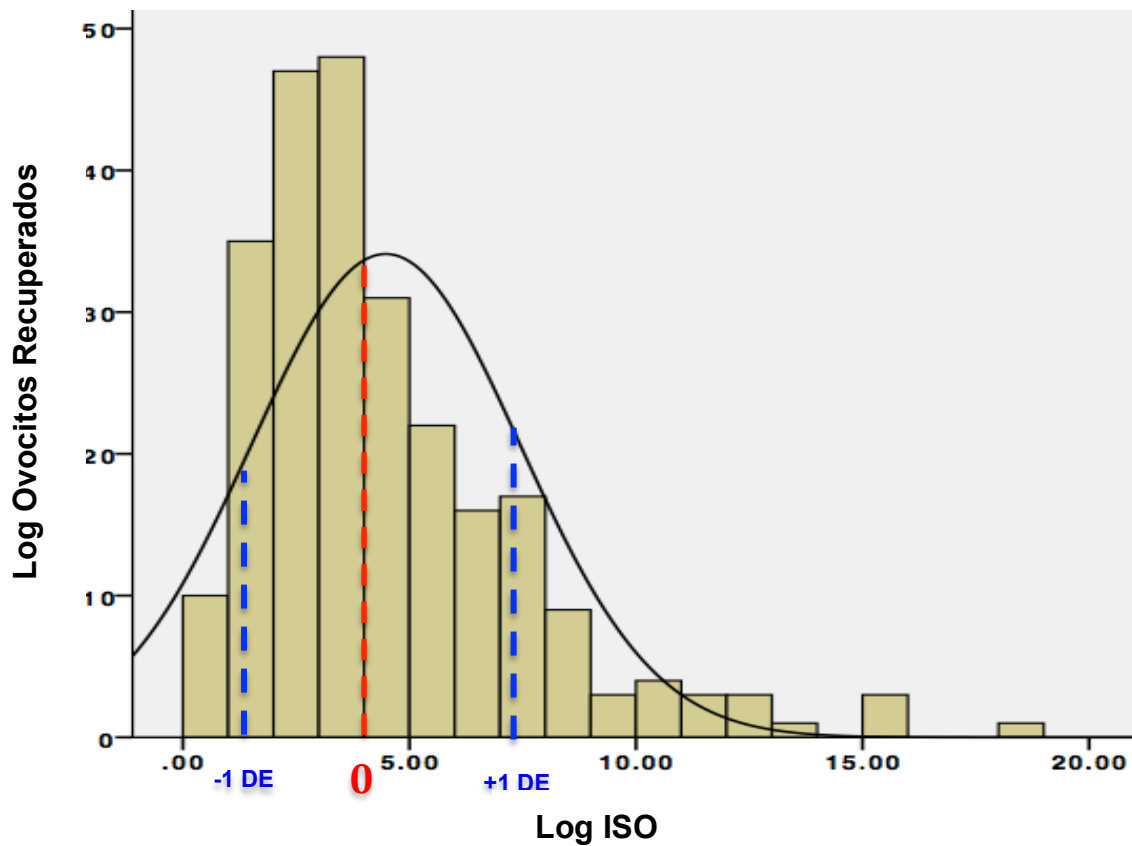
### 6.3 Metodología

En la primera fase se formó un **Grupo control para sacar la curva de distribución de normalidad de los casos** seleccionando los ciclos de RA con protocolos de antagonista de GnRH más FSHr de enero del 2009 a enero del 2013. El ISO fue calculado a partir del número de ovocitos recuperados entre la dosis total de FSHr administrada (UI) multiplicado por 1000 (**# ovocitos recuperados/Dosis total de FSHr X 1000 para obtener valores >1**). Se realizó una regresión logarítmica de los valores de ISO y utilizando la desviación estándar de  $\pm 1$  ( $D \pm 1$ ) se establecieron los valores de corte para baja, normal y alta respuesta ovárica, quedando establecidos de la siguiente manera:

- Baja respuesta:  $ISO \leq 1.43$
- Respuesta normal:  $ISO \text{ 1.44 a } 7.4$
- Alta respuesta:  $ISO \geq 7.5$

En la figura 1, se presenta la curva de distribución del ISO, así como los niveles de corte para cada grupo respuesta.

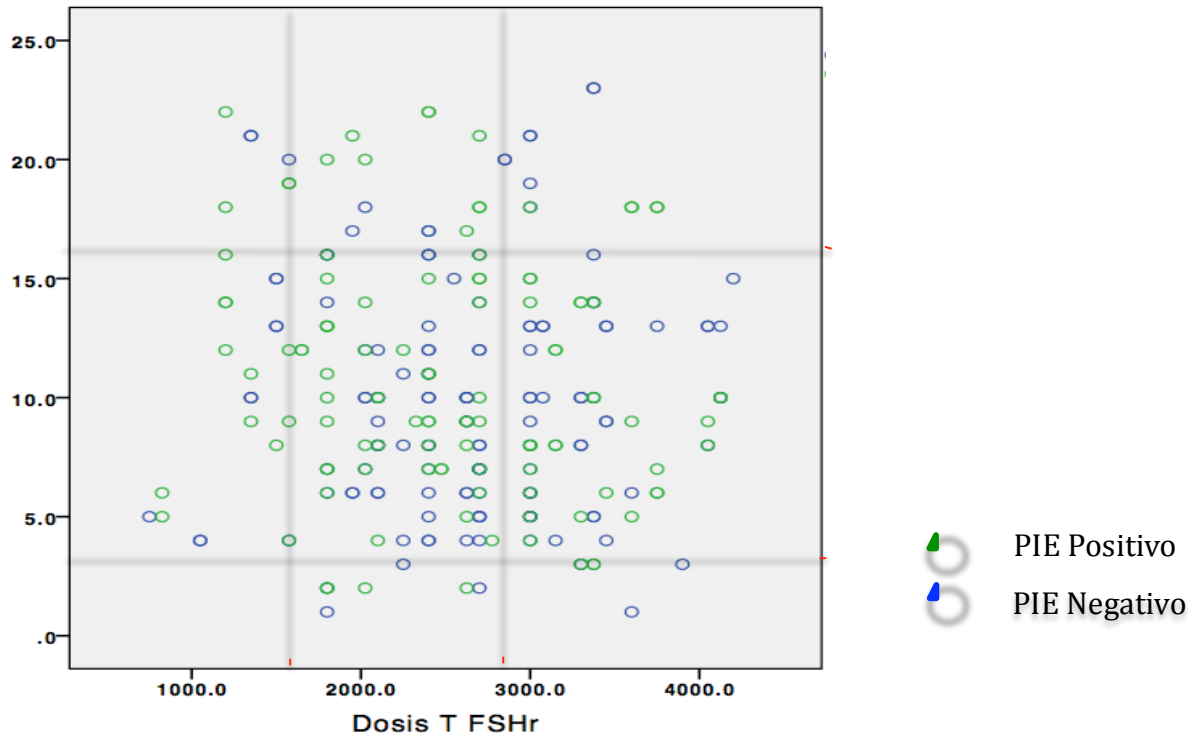
**Figura 1. Curva de distribución logarítmica de ISO y valores de corte.**



Logaritmo lineal de la distribución del índice de sensibilidad ovárica (ISO) en la población control.

Para estudiar la asociación entre el porcentaje de embarazo y nacido vivo en relación con la gráfica de ISO, se utilizó el logaritmo de la variable dependiente P (embarazo) por ovocito recuperado.

**Figura 2. Distribución de porcentaje de embarazo y nacido de acuerdo a ISO población control**



En la **Segunda fase** se conformó el **Grupo estudio** se constituyó por el total de ciclos realizados con protocolos de antagonista de GnRH más FSH en el periodo de enero a diciembre del 2014. Se clasificó en baja, normo y alta respondedora de acuerdo a los niveles de ISO obtenidos previamente y se comparó con los resultados del grupo control para encontrar la correlación de resultados reproductivos en relación al ISO.

#### **Hiperestimulación ovárica:**

Las pacientes fueron sometidas a HOC mediante la aplicación de FSHr utilizando folitropina alfa (*Gonal F<sup>®</sup>*; Merck Serono) a dosis variables con su monitoreo folicular correspondiente. La dosis inicial de FSHr y su variación fueron elegidas por cada médico tratante. Su aplicación se inició el segundo día



del ciclo y se continuó dependiendo de la respuesta folicular de cada caso en particular.

Se utilizó antagonista de la GnRH 0.25mg (*Cetrotide*<sup>®</sup>, Merck Serono) administrada subcutánea, comenzando en día no fijo, cuando 2 o más folículos alcanzaban un diámetro de 13 mm o el estradiol sérico fue mayor de 250 pg/ml.

La maduración ovocitaria final fue inducida con 10.000 unidades internacionales de hCG (*Choragon*<sup>®</sup>; Ferring) o 250 µg de hCG recombinante (*Ovidrel*<sup>®</sup>; Merck Serono) administrada subcutánea.

Al transcurrir 34 a 36 horas después de la aplicación de la hCG, se realizó la aspiración folicular bajo sedación endovenosa, para posteriormente realizar FIV/ICIS. La inyección intracitoplasmática de esperma se realizó 4 horas posteriores a la captura ovocitaria, tiempo en el cual se removían células de la granulosa.

La muestra seminal se sometió a una prueba de capacitación por medio de gradientes de densidad y posteriormente a prueba de *swim up* para obtener la concentración espermática.

El soporte de la fase lútea se realizó con el uso de progesterona vaginal, perlas de progesterona natural micronizada (*Geslutin*<sup>®</sup>; Asofarma) o progesterona natural (*Utrogestan*<sup>®</sup>; Corne) administradas vía vaginal a dosis a dosis de 400 mg al día. Su aplicación se comenzó el mismo día de la aspiración folicular y se continuó por 2 semanas después de realizada la transferencia de embriones. La transferencia de embriones fue realizada en estadio de clivaje (día 2 ó 3 de desarrollo) o en blastocisto (día 5 ó 6).

La determinación de gonadotropina coriónica humana sérica se realizó 14 días después de la transferencia embrionaria. El embarazo clínico se corroboró ultrasonográficamente a las dos semanas posteriores a la prueba positiva.

## **7.0 CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **7.1 Criterios de Inclusión**

- ⊗ Pacientes femeninas sometidas a RA (FIV/ICSI) atendidas en el Centro de Fertilidad IECH en el periodo comprendido de enero a diciembre del 2014.
- ⊗ Contar con base de datos completa
- ⊗ Contar con protocolo de estimulación a base de antagonista de GnRH más FSHr

### **7.2 Criterios de Exclusión**

- ⊗ No contar con una base de datos completa
- ⊗ Pacientes con protocolos de estimulación que no fueran con antagonista de la GnRH
- ⊗ Pacientes con protocolo de estimulación ovárica diferente al uso de FSHr
- ⊗ Ciclos RA con transferencias de embriones congelados
- ⊗ Grupo de pacientes Donadoras

## **8.0 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Los datos se obtuvieron de la base de datos del centro de Fertilidad IECH Monterrey. Se utilizó programa EXCEL 2011 para MAC. Donde se analizaron los datos demográficos, características y resultados de la estimulación ovárica. Se utilizó el programa SPSS v20 para MAC en donde se realizó una curva de distribución normal para establecer los valores de corte entre los grupos de respuesta ovárica. Y se analizó forma descriptiva la relación entre embarazo y grupo de respuesta.

Posteriormente se realizó un análisis comparativo con Chi cuadrada ( $X^2$ ) para variables categóricas presentadas como medias y desviaciones estándar y ANOVA para variables continuas con significancia estadística ( $p < 0.05$ ).

### **Instrumento de recolección**

Se realizó una base de datos generado en el programa Excel de Microsoft Office para MAC 2011.

## 9.0 RESULTADOS

El grupo de estudio total se constituyó por 703 ciclos de fertilización durante el tiempo de estudio de los cuales se dividieron en 458 para el grupo control y 245 para el grupo estudio.

Las características demográficas del grupo 1 (control) se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1: Datos demográficos**

	<b>Grupo Control n=458</b>
<b>Edad (años)</b>	34.9 ( $\pm$ 4.4)
<b>FSH basal (mUI/mL)</b>	6.9 ( $\pm$ 2.9)
<b>LH basal (mUI/mL)</b>	4.6 ( $\pm$ 2.9)
<b>E<sub>2</sub> basal (pg/dL)</b>	58.9 ( $\pm$ 64.8)
<b>PRL (mUI/mL)</b>	19.3 ( $\pm$ 12.1)

FSH (hormona foliculo estimulante), LH (hormona luteinizante)  
E2 (estradiol), PRL (prolactina)

A su vez, se realizó el análisis por subgrupos que se conformaron de la siguiente manera con sus respectivas características. Tabla 2

**Tabla 2. Características demográficas por subgrupos**

	<b>Grupo A (baja respuesta)</b>	<b>Grupo B (respuesta normal)</b>	<b>Grupo C (alta respuesta)</b>
<b>Edad (años)</b>	37.2 ( $\pm$ 3.4)	35.4 ( $\pm$ 4.1)	31.6 ( $\pm$ 3.7)
<b>FSH basal (mUI/mL)</b>	7.8 ( $\pm$ 3.6)	6.7 ( $\pm$ 2.1)	5.8 ( $\pm$ 2.8)
<b>LH basal (mUI/mL)</b>	4.4 ( $\pm$ 2.5)	4.7 ( $\pm$ 3.5)	4.5 ( $\pm$ 3.5)
<b>E<sub>2</sub> basal (pg/dL)</b>	54.5 ( $\pm$ 31.4)	57.1 ( $\pm$ 60.7)	59.7 ( $\pm$ 61.0)
<b>PRL (mUI/mL)</b>	17.5 ( $\pm$ 8.9)	19.1 ( $\pm$ 11.6)	21.6 ( $\pm$ 14.4)

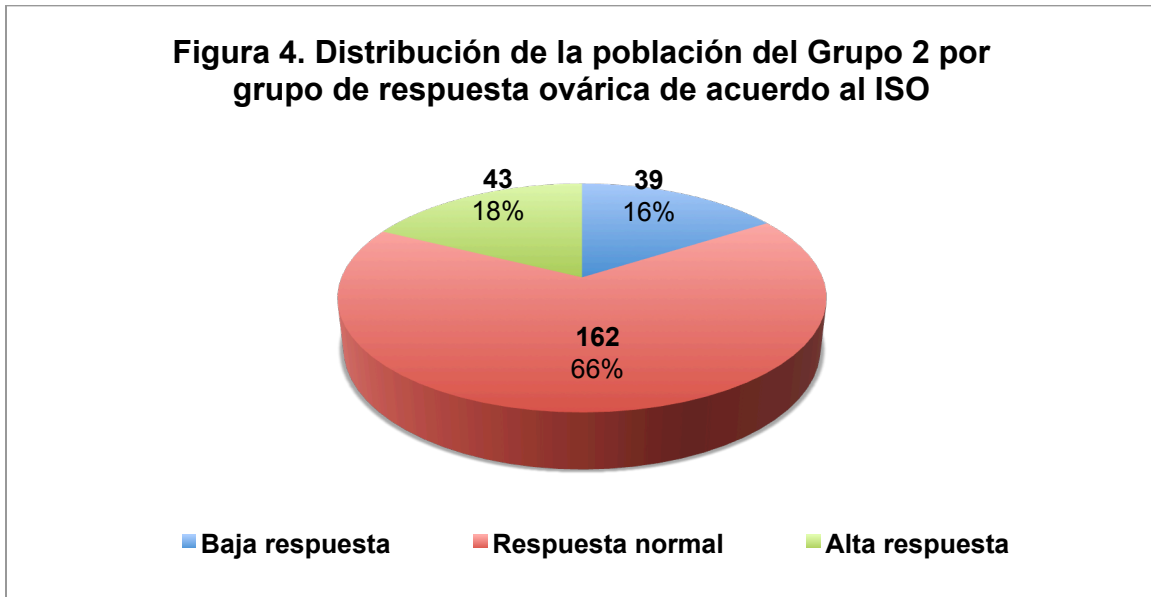
FSH (hormona foliculo estimulante), LH (hormona luteinizante), E2 (estradiol), PRL (prolactina)

También se realizó la revisión de las características de la estimulación ovárica y los resultados reproductivos del grupo 1 por subgrupos, los cuales se muestran en la tabla 3.

**Tabla 3. Datos sobre la estimulación ovárica y resultados reproductivos del Grupo 1 por subgrupos**

	Subgrupo A Baja respuesta N=82	Subgrupo B Respuesta normal N=345	Subgrupo C Alta respuesta N=69
<b>Dosis Total de FSH*</b>	<b>3092 (±889.1)</b>	<b>2527 (±679.6)</b>	<b>1648.9 (±476.9)</b>
<b>Ovocitos recuperados</b>	<b>3.0 (±1.2)</b>	<b>9.5 (±3.9)</b>	<b>18.1 (±6.7)</b>
<b>Día de aspiración</b>	12.6 (± 2.2)	12.3 (±1.6)	12.0 (±1.1)
<b>Fertilización</b>	<b>1.8 (± 0.9)</b>	<b>4.1 (± 2.5)</b>	<b>8.0 (± 3.8)</b>
<b>No. Embriones transferidos</b>	1.5 (± 0.6)	2.5 (± 0.8)	2.8 (± 0.7)
<b>% de embarazo</b>	15/82 (18.2%)	120/345 (34.7%)	26/69 (37.6%)
<b>% de implantación</b>	11/72 (15.2%)	80/345 (23.1%)	22/115 (19.1%)
<b>Embarazo clínico</b>	10/82 (12.1%)	62/345 (17.9%)	11/69 (15.9%)
<b>% cancelación</b>	5/82 (6.9%)	11/345 (3.1%)	3/69 (4.3%)

Para el grupo 2 (estudio), la distribución por grupos quedó de la siguiente manera (Figura 4).



Dentro de los parámetros demográficos muestran un comportamiento similar en comparación con el grupo 1, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (Tabla 4).

**Tabla 4. Datos demográficos por Grupo**

	<b>Grupo 1 n= 458</b>	<b>Grupo 2 n= 245</b>	<b>P</b>
<b>Edad (años)</b>	34.9 (±4.4)	35 (±4.3)	NS
<b>FSH (mUI/mL)</b>	6.9 (±2.9)	6.7 (±2.6)	NS
<b>LH (mUI/mL)</b>	4.6 (±2.9)	4.6 (±3.3)	NS
<b>E<sub>2</sub> (pg/mL)</b>	58.9 (±64.8)	57 (±56.8)	NS
<b>PRL (mUI/mL)</b>	19.3 (± 12.1)	19.2 (±11.3)	NS

FSH (hormona folículo estimulante), LH (hormona luteinizante, E2 (estradiol), PRL (prolactina)

Al comparar las características de la estimulación ovárica y los resultados reproductivos de ambos grupos únicamente la variable número de embriones transferidos mostró significancia estadística (P 0.001); en el resto de las variables analizadas no se presentó P significativa (Tabla 5).

**Tabla 5. Características de la estimulación ovárica y resultados reproductivos por Grupo**

	<b>Grupo 1 N=458</b>	<b>Grupo 2 N=245</b>	<b>P</b>
<b>Dosis Total de FSHr (UI)</b>	2451 (±807.3)	2416.5 (±788.7)	NS
<b>Ovocitos recuperados</b>	10.2 (±5.7)	10.1 (±5.9)	NS
<b>Día de aspiración</b>	12.3 (± 1.6)	12.4 (±1.7)	NS
<b>Fertilización</b>	4.5 (± 3.1)	4.4 (±3.2)	NS
<b>No. Embriones transferidos</b>	2.4 (± 0.8)	2.2 (±0.7)	.001
<b>% de embarazo</b>	161/458 (35.1%)	77/245 (31.4%)	NS
<b>% de implantación</b>	113/542 (20.8%)	95/448 (21.2%)	NS
<b>Embarazo clínico</b>	83/458 (18.1%)	83/458 (22.4%)	NS
<b>% cancelación</b>	19/458 (4.1%)	9/245 (3.6%)	NS

Al realizar la correlación en el subgrupo de baja respuesta se encontró diferencia estadísticamente significativa para el número de embriones transferidos, no así para el resto de las variables analizadas (Tabla 6).

**Tabla 6. Características demográficas y resultados reproductivos del subgrupo de baja respuesta**

	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>	<b>P</b>
	<b>N=43</b>	<b>N=39</b>	
<b>Edad (años)</b>	37.5 (± 2.9)	37.0 ± 3.4	NA
<b>FSH basal (mUI/mL)</b>	8.2 (± 5.1)	7.8 (±3.6)	NA
<b>LH basal (mUI/mL)</b>	4.7 (± 2.9)	4.4 (±2.5)	NA
<b>E<sub>2</sub> basal (pg/mL)</b>	54.3 (± 32.2)	54.5 (±31.4)	NA
<b>Dosis Total de FSH (UI)</b>	3092 (± 851.9)	2825.0 (±918.9)	NA
<b>Ovocitos recuperados</b>	3.0 (± 1.2)	3.8 (±1.4)	NA
<b>Día de aspiración</b>	12.6 (± 2.2)	12.7 (±1.4)	NA
<b>Fertilización</b>	1.8 (± 0.9)	1.8 (± 1.0)	NA
<b>No. Embriones transferidos</b>	1.5 (± 0.6)	1.5 (± 0.7)	0.018
<b>% de embarazo</b>	15/82 (18.2%)	7/39 (17.9%)	0.38
<b>% de implantación</b>	11/72 (15.2%)	7/50 (14%)	NA
<b>Embarazo clínico</b>	10/82 (12.1%)	5/39 (12.8%)	NA
<b>% cancelación</b>	5/82 (6.9%)	3/39 (7.6%)	NA

FSH (hormona folículo estimulante), LH (hormona luteinizante, E2 (estradiol), PRL (prolactina)



De igual manera, al realizar la correlación de las características demográficas y resultados reproductivos en el subgrupo de norma respuesta no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las variables analizadas (Tabla 7).

**Tabla 7. Características demográficas y resultados reproductivos del subgrupo de norma respuesta**

	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>	<b>P</b>
	<b>N=345</b>	<b>N=162</b>	
<b>Edad (años)</b>	35.2 (±4.3)	35.4 (±4.1)	NA
<b>FSH basal (mUI/mL)</b>	6.9 (±2.4)	6.7 (±2.1)	NA
<b>LH basal (mUI/mL)</b>	4.5 (±3.0)	4.7 (±3.5)	NA
<b>E<sub>2</sub> (pg/mL)</b>	57.1 (±59.4)	57.1 (±60.7)	NA
<b>Dosis Total de FSH</b>	2537.1 (±731.1)	2527 (±679.6)	NA
<b>Ovocitos recuperados</b>	9.5 (±3.7)	9.5 (±3.7)	NA
<b>Día de aspiración</b>	12.3 (± 1.6)	12.4 (±1.9)	NA
<b>Fertilización</b>	4.1 (± 2.5)	4.2 (± 2.1)	NA
<b>No. Embriones transferidos</b>	2.5 (± 0.8)	2.3 (± 0.7)	NA
<b>% de embarazo</b>	120/345 (34.7%)	55/162 (33.9%)	NA
<b>% de implantación</b>	80/345 (23.1%)	73/318 (23.5%)	NA
<b>Embarazo clínico</b>	62/345 (17.9%)	42/162 (25.9%)	NA
<b>% cancelación</b>	11/345 (3.1%)	3/162 (11.8%)	NA

FSH (hormona folículo estimulante), LH (hormona luteinizante, E2 (estradiol), PRL (prolactina)

Finalmente, en la Tabla 8 se muestran los resultados del análisis comparativo de las variables del subgrupo de alta respuesta. Se encontró que el número de embriones transferidos y el porcentaje de embarazo fue estadísticamente significativo entre ambos subgrupos (0.001 y 0.006, respectivamente).

**Tabla 8. Características demográficas y resultados reproductivos del subgrupo de alta respuesta**

	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>	<b>P</b>
	<b>N=69</b>	<b>N=43</b>	
Edad (años)	31.8 (±3.8)	31.6 (±3.7)	NA
FSH basal (mUI/mL)	6.2 (±3.1)	5.8 (±2.8)	NA
LH basal (mUI/mL)	4.9 (±3.0)	4.5 (±2.8)	NA
E <sub>2</sub> (pg/mL)	70.9 (±96.6)	59.7 (±61.0)	NA
Dosis Total de FSH	1648.9 (±476.9)	1670.9 (±478.9)	NA
Ovocitos recuperados	18.1 (±6.7)	18.2 (±6.4)	NA
Día de aspiración	12.0 (±1.1)	12.0 (±1.1)	NA
Fertilización	8.0 (± 3.8)	7.6 (±3.8)	NA
No. Embriones transferidos	2.8 (± 0.7)	2.3 (±0.6)	0.001
% de embarazo	25/69 (37.6%)	15/43 (34.8%)	0.006
% de implantación	20/115 (17.3%)	13/80 (16.2%)	NA
Embarazo clínico	11/69 (15.9%)	8/43 (18.6%)	NA
% cancelación	3/69 (4.3%)	3/43 (6.9%)	NA

FSH (hormona folículo estimulante), LH (hormona luteinizante, E2 (estradiol), PRL (prolactina)

Con los datos mostrados anteriormente se considera que existe una buena correlación de predicción de resultados reproductivos de acuerdo a ISO.

## 10.0 DISCUSIÓN

En este estudio se observó una correlación de los datos demográficos y resultados reproductivos entre el grupo control y grupo estudio, permitiendo que el ISO fuera un buen marcador de predicción de respuesta ovárica.

Mediante la replicación de la metodología de investigación del artículo publicado por *Malin Huber y cols.*<sup>(26)</sup> sobre el Índice de Sensibilidad Ovárica (ISO) como marcador para clasificar la respuesta ovárica en baja, normal y alta, el presente estudio utiliza el ISO como marcador dinámico para predecir los resultados reproductivos en una población sometida a TRA con protocolos de Antagonista de GnRH más FSHr; es por ello, que en base a los resultados obtenidos en el presente estudio, se considera que existe una buena correlación de predicción de resultados reproductivos de acuerdo al ISO.

En este estudio se observó una correlación de los datos demográficos y resultados reproductivos entre el Grupo control y Grupo estudio, permitiendo que el ISO fuera un buen marcador de predicción de resultados reproductivos.

Al describir la información obtenida por subgrupos, con respecto a los datos demográficos en el subgrupo de baja respuesta encontramos que las edades de las pacientes ocuparon la media más alta. De igual manera, se observó que éste subgrupo utilizó las dosis más altas de FSHr, con la media de ovocitos recuperados más baja, lo que denota que el aumento en la dosis de estimulación no asegura un mayor número de ovocitos recuperados; en cambio sí se presentó menor porcentaje de implantación (14%). Publicaciones disponibles han tenido conclusiones similares respecto a este punto, incluso hay autores que proponen que dosis mayores de 3000 UI de FSH/día están asociados con menor recuperación ovocitaria y un pronóstico significativamente peor en los resultados reproductivos.<sup>(29)</sup>

Con respecto a los resultados reproductivos, en este subgrupo de pacientes, mostraron ser los más bajos; con porcentaje de embarazo 17.9%, 14% de implantación, embarazo clínico de 12.8% y 7.6% de cancelación. En el subgrupo de baja respuesta y los resultados antes mencionados están acorde con los encontrados en la literatura disponible en este tipo de pacientes, a pesar de que la gran mayoría de los estudios publicados utilizan variables de respuesta folicular como parámetro para definir al grupo de baja respuesta ovárica.<sup>(27,28)</sup>

Para el subgrupo de normo respuesta se observaron porcentajes de embarazo (33.9%), implantación y embarazo clínico (23.5% y 25.9%, respectivamente). Además, se puede observar cómo la disminución de la dosis de FSH administrada fue menor en comparación con el subgrupo de baja respuesta, dando como resultado una media de recuperación ovocitaria mayor.

Debido a que se presentó con una correlación en los resultados con respecto a este subgrupo de respuesta, hace posible utilizar el ISO como marcador dinámico predictor de resultados reproductivos.

Finalmente, este estudio mostró la correlación de las variables demográficas de la pacientes en el subgrupo de alta respuesta a la estimulación. Se observó una disminución importante de la media de edad con respecto a los otros subgrupos. Además se encontró que la dosis total de FSH administrada fue menor con una mayor recuperación ovocitaria. Si bien, este grupo presentó los porcentajes de embarazo más altos del 34.8%, también mostro un porcentaje de implantación menor (16.2%), además el porcentaje de cancelación se vio incrementado siendo de 6.9%.

Los resultados arrojados por el presente estudio resaltan la correlación entre el grado de estimulación; es decir, la dosis total de FSH, y el rendimiento ovocitario como predictor dinámico de respuesta ovárica en pacientes clasificadas por grupo de respuesta ovárica.

## 11. CONCLUSIÓN

Actualmente existe un gran interés por predecir la respuesta ovárica con el objetivo de elegir las mejores estrategias de tratamiento, enfocados en obtener mejores resultados reproductivos en paciente que realizan Reproducción asistida.

Está bien establecido que la respuesta ovárica está estrechamente asociada con los marcadores de reserva ovárica. En la actualidad no se cuenta con marcadores que hagan una evaluación de la respuesta ovárica de forma dinámica; es decir, que dentro de su predicción incluyan el factor “dosis utilizada de estimulación”.

Si bien, hoy en día la hormona anti-Mülleriana y el conteo folicular antral son los marcadores utilizados a nivel mundial para la evaluación de la reserva ovárica, y con ello predecir su respuesta, solo reflejan las condiciones actuales del ambiente ovárico; condiciones que hablan de aspectos cuantitativos pero que no respaldan la calidad de los ovocitos obtenidos tras la estimulación ovárica. Además, estos marcadores son estáticos, ya que evalúan al ovario en condiciones de reposo, más no predicen su respuesta ante la estimulación exógena con gonadotropinas.

A diferencia de lo comentado anteriormente, el ISO, al ser un marcador dinámico involucra aspectos de la estimulación (dosis total de FSH) en el ciclo actual de tratamiento, así como el rendimiento ovocitario, que a su vez es reflejo de la misma dosis de estimulación, convirtiéndolo en un marcador útil para predecir la reserva ovárica de forma dinámica.

Consideramos que podría ser utilizado en la práctica clínica diaria como un marcador para predecir los resultados reproductivos en base a porcentajes de embarazo en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida.

## 12.0 BIBLIOGRAFÍA

1. Stephanie A. Beall et al., History and challenges surrounding ovarian stimulation in the treatment of infertility. *Fertility and Sterility*® Vol. 97, No. 4, April 2012.
2. Cole HH, Hart GH. The potency of blood serum of mares in progressive stages of pregnancy in effecting the sexual maturity of the immature rat. *Am J Physiol* 1930;83:57–68
3. Gemzell CA, Diczfalusy E, Tillinger G. Clinical effect of human pituitary follicle-stimulating hormone (FSH). *J Clin Endocrinol Metab* 1958;18:1333–48
4. Donini P, Puzzuoli D, Alessio I. Purification of gonadotrophin from menopausal urine by gel filtration on sephadex. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1964;45:329–34.
5. Shome B, Parlow AF. Human follicle stimulating hormone: first proposal for the amino acid sequence of the hormone-specific, beta subunit (hFSHb). *J Clin Endocrinol Metab* 1974;39:203–5
6. Fiddes JC, Goodman HM. The gene encoding the common alpha subunit of the four human glycoprotein hormones. *J Mol Appl Genet* 1981;1:3–18.
7. Esch FS, Mason AJ, Cooksey K, Mercado M, Shimasaki S. Cloning and DNA sequence analysis of the cDNA for the precursor of the beta chain of bovine follicle stimulating hormone. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;83:6618–21.
8. Keene JL, Matzuk MM, Otani T, Fauser BC, Galway AB, Hsueh AJ, et al. Expression of biologically active human follitropin in Chinese hamster ovary cells. *J Biol Chem* 1989;264:4769–75.
9. Devroey P, Van Steirteghem A, Mannaerts B, Coelingh Bennink H. First singleton term birth after ovarian superovulation with rhFSH. *Lancet* 1992;340: 1108–9. 17.

10. Germond M, Dessolet S, Senn A, Loumaye E, Howles C, Beltrami V. Successful in-vitro fertilization and embryo transfer after treatment with recombinant human FSH. *Lancet* 1992;339:1170.
11. Donderwinkel PF, Schoot DC, Coelingh Bennink HJ, Fauser BC. Pregnancy after induction of ovulation with recombinant human FSH in polycystic ovary syndrome. *Lancet* 1992;340:983
12. Jones HW Jr. The use of controlled ovarian hyperstimulation (COH) in clinical in vitro fertilization: the role of Georgeanna Seegar Jones. *Fertil Steril* 2008; 90:e1–3.
13. Jones HW, Acosta AA, Andrews MC, Garcia JE, Jones GS, J Mayer JS, et al. Three years of in vitro fertilization at Norfolk. *Fertil Steril* 1984;42:826–34.
14. Esteban-Altirriba J. Le syndrome d'hyperstimulation massive des ovaires. *Rev Franc Gynec Obstet* 1961;56:555–64.
15. Ylostalo P, Ronnberg L, Jouppila P. Measurement of the ovarian follicle by ultrasound in ovulation induction. *Fertil Steril* 1979;31:651–5.
16. Smith DH, Picker RH, Sinosich M, Saunders DM. Assessment of ovulation by ultrasound and estradiol levels during spontaneous and induced cycles. *Fertil Steril* 1980;33:387–90.
17. N. Prapas and cols. GnRH agonist versus GnRH antagonist in oocyte donation cycles: a prospective randomized study. *Human Reproduction* Vol.20, No.6 pp. 1516–1520, 2005
18. Shvetha M. Zarek et al. Mild/minimal stimulation for in vitro fertilization: an old idea that needs to be revisited. *Fertility and Sterility* Vol. 95, No. 8, June 30, 2011.
19. Munne S et al. Treatment-related chromosome abnormalities in human embryos. *Hum Reprod.* 1997;12:780–4.
20. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Mathews TJ, Osterman MJ. Births: final data for 2008. *Natl Vital Stat Rep* 2010;59:1–72.



21. Nichole Wyndham et al. A persistent misperception: assisted reproductive technology can reverse the “aged biological clock”. *Fertility and Sterility*® Vol. 97, No. 5, May 2012.
22. Society for Assisted Reproductive Technologies. Clinic Summary Report. Accessed October 10, 2011. Available at:  
[http://sartcorsonline.com/rptCSR\\_PublicMultYear.aspx?ClinicPKID140](http://sartcorsonline.com/rptCSR_PublicMultYear.aspx?ClinicPKID140)  
Last accessed February 29, 2012.
23. Maheshwari A, Porter M, Shetty A, Bhattacharya S. Women's awareness and perceptions of delay in childbearing. *Fertil Steril* 2008;90:1036–42.
24. Hoffman and cols. Pregnancy at or beyond age 40 years is associated with an increased risk of fetal death and other adverse outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:11–3.
25. Hamdine O. And cols. Ovarian response prediction in GnRH antagonist treatment for IVF using anti-Müllerian hormone. *Hum Reprod*. 2015 Jan;30 (1):170-8.
26. Malin Huber and cols. Using the ovarian sensitivity index to define poor, normal, and high response after controlled ovarian hyperstimulation in the long gonadotropin-releasing hormone agonist protocol: suggestions for a new principle to solve an old problem. *Fertility and Sterility*® Vol. 100, No. 5, November 2013.
27. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE consensus on the definition of “poor response” to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod* 2011;26: 1616–24.
28. Surrey et al. Evaluating strategies for improving ovarian response of the poor responder undergoing assisted reproductive techniques. *Fertil Steril* 2000;73:667–76.
29. Kailasam C et al. Defining poor ovarian response during IVF cycles, in women aged <40 years, and its relationship with treatment outcome. *Hum Reprod* 2004;19:1544–7