Artículo original
Ginecol Obstet Mex 2022; 90 (2): 119-133.

https://doi.org/10.24245/gom.v90i2.7202

Respuesta ovárica y tasa de nacido vivo en pacientes con cuenta folicular antral y hormona antimülleriana alteradas en ciclos de reproducción asistida

Ovarian response and LBR in patients with altered antral follicular count and anti-Müllerian hormone in assisted reproduction cycles.

Mayella Fernández del Campo-Audelo,[1] Juan Carlos Barros-Delgadillo,[2] Cinthya Muñoz-Manrique[3]

Resumen

OBJETIVO: Evaluar la relación entre la cuenta folicular antral y la hormona antimülleriana con la cantidad de ovocitos recuperados y la tasa de nacido vivo.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y comparativo efectuado en pacientes atendidas en un hospital de tercer nivel. Parámetros de estudio: ciclos FIVTE-ICSI practicados entre enero de 2017 y marzo de 2021. Los ciclos, para fines de estudio, se dividieron en tres grupos: *1)* cuenta folicular antral, *2)* hormona antimülleriana y *3)* ambos parámetros alterados. Para evaluar la relación de los marcadores con la cantidad de ovocitos recuperados y la tasa de nacido vivo se llevó a cabo un análisis estadístico exploratorio. Entre los tres grupos se compararon las características sociodemográficas y clínicas mediante las pruebas de Kruskal-Wallis y χ^2, para variables continuas y categóricas, respectivamente. Se consideró significativo un nivel menor de 0.50; se utilizó el programa estadístico STATA 12.

RESULTADOS: Entre los tres grupos analizados se incluyeron 222 ciclos: con cuenta folicular antral, hormona antimülleriana o ambos alterados. Se encontraron 54 (24.3%) con un nacido vivo. La cantidad de folículos antrales y la tasa de nacido vivo fueron significativamente menores en las pacientes con ambos marcadores alterados. Las pacientes con concentraciones alteradas de hormona antimülleriana tuvieron mejor pronóstico (RM 2.3; IC95%: 1.08-4.93, $p < 0.03$). La dosis de FSH y la cantidad de embriones transferidos fueron las variables que influyeron en la probabilidad de tener un recién nacido vivo.

CONCLUSIONES: La concentración de hormona antimülleriana menor de 1.2 ng/mL se relaciona con mejor respuesta ovárica y mayor tasa de nacido vivo. Esta mayor probabilidad está influida por la cantidad de gonadotropinas utilizada y de embriones transferidos.

PALABRAS CLAVE: FIVTE-ICSI; hormona antimülleriana; tasa de nacido vivo; respuesta ovárica; gonadotropinas; transferencia de embriones.

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate the relationship between antral follicular count and antimüllerian hormone with the number of oocytes retrieved and live birth rate.

MATERIALS AND METHODS: Retrospective, observational, descriptive and comparative study carried out in patients attended at a tertiary level hospital. Study parameters: IVF-ICSI cycles performed between January 2017 and March 2021. The

[1] Residente de sexto año de Biología de la Reproducción Humana.
[2] Ginecoobstetra, biólogo de la reproducción, adscrito al Departamento de Ginecología Reproductiva.
[3] Licenciada en Nutrición, maestra y doctora en Ciencias, investigadora del Sistema Nacional de Investigadores, adscrita a la Dirección de Investigación.
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Ciudad de México.

Recibido: diciembre 2021

Aceptado: enero 2022

Correspondencia
Mayella Fernández del Campo Audelo
mayelafdez@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Fernández del Campo-Audelo M, Barros-Delgadillo JC, Muñoz-Manrique C. Respuesta ovárica y tasa de nacido vivo en pacientes con cuenta folicular antral y hormona antimülleriana alteradas en ciclos de reproducción asistida. Ginecol Obstet Mex 2022; 90 (2): 119-133.

cycles, for study purposes, were divided into three groups: 1) antral follicular count, 2) antimüllerian hormone and 3) both parameters altered. To evaluate the relationship of the markers with the number of oocytes recovered and the live birth rate, an exploratory statistical analysis was performed. Sociodemographic and clinical characteristics were compared between the three groups using Kruskal-Wallis and 2 tests for continuous and categorical variables, respectively. A level of less than 0.50 was considered significant; STATA 12 statistical software was used.

RESULTS: Among the three groups analyzed, 222 cycles were included: with antral follicular count, antimüllerian hormone or both altered. Fifty-four (24.3%) were found with a live birth. The number of antral follicles and live birth rate were significantly lower in patients with both markers altered. Patients with altered antimüllerian hormone concentrations had better prognosis (MR 2.3; 95%CI: 1.08-4.93, $p < 0.03$). FSH dose and number of embryos transferred were the variables that influenced the probability of having a live newborn.

CONCLUSIONS: Antimüllerian hormone concentration less than 1.2 ng/mL is related to better ovarian response and higher live birth rate. This higher probability is influenced by the number of gonadotropins used and embryos transferred.

KEYWORDS: IVF-ICSI; Antimüllerian hormone; Live birth rate; Ovarian response; Gonadotropins; Embryos transferred.

ANTECEDENTES

En el ámbito mundial, por situaciones culturales y sociales, se ha postergado la búsqueda del embarazo. Conforme la mujer envejece y la cantidad de ovocitos disminuye, también lo hace su calidad. Esto se traduce en menor capacidad de fertilización, de desarrollo posterior del embrión y de la implantación. Así mismo, se ha demostrado que, a mayor edad, menor calidad ovocitaria y mayor aneuploidia embrionaria. Así, pues, el concepto de "reserva ovárica" se define como la cantidad y calidad de ovocitos remanentes en el ovario y sugiere el potencial reproductivo de la mujer.[1,2] Una baja reserva ovárica se relaciona con menores tasas de embarazo.

El concepto de "reserva ovárica" se define como la cantidad y calidad de ovocitos remanentes en el ovario y sugiere el potencial reproductivo de la mujer.[2] La única manera de medir directamente la reserva ovárica es mediante procesos histológicos,[3] motivo por el que se han estudiado marcadores indirectos, entre los que resaltan la edad, la hormona antimülleriana y la cantidad de folículos antrales en términos de predicción.

La prueba de reserva ovárica ideal debe ser asequible, no invasiva y de rápida interpretación. También debe ser reproducible y mostrar una mínima variabilidad en el ciclo menstrual y entre ciclos. Debe tener validez, es decir, buena sensibilidad y especificidad.[4]

De acuerdo con varios autores,[5,6] las pruebas de mayor utilidad para la evaluación de la reserva ovárica son la hormona antimülleriana y la cuenta folicular antral. Estos dos parámetros permiten predecir la respuesta al tratamiento e, inclusive, categorizar la respuesta de las pacientes en normal, hiper o hipo, según corresponda.[7,8]

La hormona antimülleriana es una glicoproteína perteneciente a la familia del factor de creci-

https://doi.org/10.24245/gom.v90i2.7202

miento transformante β (TGF-β) y es expresada por las células de la granulosa de los folículos primarios, preantrales y antrales pequeños (menores de 8 mm), por eso se correlaciona directamente con la reserva ovárica.[1] Hoy en día, el ensayo para determinar la hormona antimülleriana posee mínimas variaciones inter e intraobservador y no depende de la etapa del ciclo menstrual de la paciente porque su variación es mínima debido a que su producción es independiente de las gonadotropinas. Además, tiene una correlación positiva con la cantidad de folículos primordiales, una correlación inversa con la edad cronológica y su sensibilidad y especificidad se han reportado entre 44 al 97% y 41 al 100%, respectivamente.[9]

La cuenta folicular antral es la suma del número de los folículos antrales de 2 a 10 mm, en ambos ovarios. Se realiza mediante ultrasonografía transvaginal en la fase folicular temprana del ciclo menstrual.[4] La cuenta folicular antral es fácil de hacer, costo-efectiva, con resultados inmediatos y baja variabilidad interciclo e interobservador, a pesar de que es operador dependiente.

Es importante diferenciar entre reserva ovárica disminuida, que refiere a mujeres en edad reproductiva con baja respuesta a la estimulación ovárica o una fecundidad reducida en comparación con mujeres de su edad.[10] La pobre respuesta ovárica es la reducción de la respuesta folicular a la estimulación máxima durante el procedimiento de fertilización in vitro que resulta en una cantidad reducida de ovocitos recuperados (menos de 4). Algunos autores han definido a la reserva ovárica disminuida como un sinónimo de pobre respuesta ovárica. Si bien ambos conceptos se relacionan, al final, con una disminución de la tasa de nacido vivo, no todas las pacientes con una reserva ovárica disminuida tienen una pobre respuesta ovárica a la estimulación con gonadotropinas. En la mayoría, la respuesta dependerá del o de los marcadores de reserva ovárica utilizados para el diagnóstico de reserva ovárica disminuida; de ahí la tendencia al sobrediagnóstico.[11,12]

La pobre respuesta ovárica se ha definido de múltiples maneras, dependiendo de cada autor. En un intento por estandarizar la definición de pobre respuesta ovárica, Ferraretti y su grupo[7] propusieron los "criterios de Bolonia", fundamentados en tres variables: *1)* Edad avanzada de la madre, *2)* Pobre respuesta ovárica previa y *3)* Pruebas alteradas de baja reserva ovárica (cuenta folicular antral menor de 5 a 7 folículos u hormona antimülleriana menor de 0.5 -1.1 ng/mL).

El grupo POSEIDÓN (**P**atient-**O**riented **S**trategies **E**ncompassing **I**ndividualize**D** **O**ocyte **N**umber) formuló, en 2016, un nuevo sistema de estratificación para pacientes infértiles con reserva ovárica disminuida o respuesta ovárica inapropiada a las gonadotropinas exógenas.[8] Se crearon cuatro subgrupos a partir de parámetros de: edad, reserva ovárica preestimulación (cuenta folicular antral menor de 5 o más o menos mayor de 5, hormona antimülleriana menor de 1.2 o más o menos mayor de 1.2 ng/mL) y respuesta ovárica deficiente o subóptima inesperada.

Existen múltiples estudios clínicos que utilizan la cuenta folicular antral y la hormona antimülleriana para predicción de la respuesta ovárica, con la tendencia a considerar a la hormona antimülleriana como el mejor factor predictor en comparación con la cuenta folicular antral.[6,7,8] En general, la hormona antimülleriana y la cuenta folicular antral tienen una correlación positiva. Sin embargo, en la práctica clínica se atiende a pacientes con discordancia entre estos valores.

¿Qué indicador debe elegirse para predecir la respuesta ovárica y la tasa de nacido vivo y, subsecuentemente, individualizar el protocolo de estimulación ovárica de la paciente?

Con base en lo anterior se decidió encontrar la relación entre dos marcadores de reserva ovárica: la cuenta folicular antral y la hormona antimülleriana con la respuesta ovárica a las gonadotropinas en términos de la cantidad de ovocitos recuperados y la tasa de nacido vivo. Al mismo tiempo, comparar la respuesta de cada uno de estos marcadores por separado y, de manera conjunta, en los ciclos de FIV-ICSI practicados en la población de un hospital de tercer nivel. Objetivos secundarios: establecer la relación entre la edad a la respuesta ovárica con la cantidad de ovocitos recuperados y la dosis de FSH administrada durante la estimulación ovárica, entre otras, según los valores de la cuenta folicular antral y hormona antimülleriana.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y comparativo efectuado en pacientes atendidas en un hospital de tercer nivel. Parámetros de estudio: ciclos FIVTE-ICSI practicados entre enero de 2017 y marzo de 2021. Los ciclos, para fines de estudio, se dividieron en tres grupos: *1)* cuenta folicular antral, *2)* hormona antimülleriana y *3)* ambos parámetros alterados.

Se seleccionaron los ciclos en los que las pacientes tuvieron alteraciones en la cuenta folicular antral, la hormona antimülleriana o ambos. Para esto último se dividieron en tres grupos:

Grupo 1: hormona antimülleriana menor de 1.2 ng/mL.

Grupo 2: cuenta folicular antral más o menos mayor de 7.

Grupo 3: hormona antimülleriana menor de 1.2 ng/dL y cuenta folicular antral ≤ 7.

Se decidió utilizar el parámetro de concentración de hormona antimülleriana menor de 1.2 ng/mL como punto de corte siguiendo los criterios de POSEIDON y cuenta folicular antral más o menos menor de 7 según los criterios de Bolonia y del "Infertility workup" establecidos por la American Society Reproductive Medicine (ASRM) en conjunto con el American College Obstetricians and Gynecologists que se reafirmaron en 2020,[13] así mismo el estudio realizado por Zhang y colaboradores en 2019 que utiliza este punto de corte.[14]

Todas las pacientes tenían protocolo de estudio de la pareja infértil: determinación de concentraciones hormonales basales (días 3 a 5 del ciclo) de FSH, LH, estradiol (E2), prolactina (PRL) y perfil tiroideo, panel viral (TORCH, VDRL, antígeno de superficie de hepatitis B, anticuerpos antihepatitis C, y anticuerpos anti VIH), histerosalpingografía, laparoscopia diagnóstica o quirúrgica (en los casos requeridos), cultivo de exudado cérvico-vaginal, con determinación de *Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealitycum*. También se hizo la evaluación de la cavidad uterina, antes del inicio del ciclo con sonohisterografía o histeroscopia. Para la evaluación del factor masculino se tomaron: espermatobioscopia directa, prueba de capacitación espermática, cultivo de esperma y de *Mycoplasma, Ureaplasma* y *Chlamydia trachomatis*. Los pacientes con alteración en los parámetros seminales se evaluaron y trataron en el Departamento de Andrología, antes de iniciar el ciclo.

Se excluyeron del estudio las pacientes con: transferencia de embriones congelados, ciclos de FIVTE-ICSI cancelados antes de la transferencia de embriones y las parejas con factor masculino severamente alterado (cuenta espermática ≤ 10 millones/mL, movilidad progresiva ≤ 20% y morfología espermática ≤ 2%) que pudieran afectar las tasas de embarazo y de nacido vivo. También se consideró criterio de eliminación contar con datos del ciclo de FIVTE-ICSI incompletos.

https://doi.org/10.24245/gom.v90i2.7202

El objetivo primario fue: evaluar la respuesta ovárica y la tasa de nacido vivo de los ciclos de fertilización in vitro con transferencia de embriones (FIVTE) e inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) en pacientes con alteración en la cuenta folicular antral, hormona antimülleriana o ambas.

Como objetivo secundario en los grupos analizados se hizo la evaluación y comparación de los datos demográficos entre: la edad, tipo y tiempo de infertilidad, factor alterado, protocolo de estimulación ovárica utilizado, dosis total de FSH, ovocitos totales, tasa de fertilización, embarazo clínico y embarazo en curso. Además, se estableció la relación entre la edad y la dosis de FSH, entre otras, como variables confusoras en la respuesta ovárica, igualmente según los valores de la cuenta folicular antral, hormona antimülleriana o ambos parámetros. De la misma manera, en las variables con resultado significativo se evaluó la repercusión de las variables confusoras en su resultado.

Protocolo de estimulación ovárica

El protocolo de estimulación ovárica se decidió en consenso de los médicos adscritos al servicio de Reproducción Asistida, quienes decidieron el tratamiento según las características basales de cada paciente (edad, cuenta folicular antral, hormona antimülleriana y desenlaces de la estimulación en ciclos previos). Posterior a la valoración médica, las pacientes iniciaron la estimulación ovárica en el día 1 a 3 del ciclo, con gonadotropinas y un análogo de GnRH. Al inicio del ciclo se cuantificaron las concentraciones séricas de FSH, LH, estradiol y progesterona; la determinación se repitió en cada visita de seguimiento folicular.

El protocolo de estimulación ovárica consistió en la administración de FSH recombinante (FSHr) (Gonal F®, Merk) o menotropinas (hMG) (Merapur®, Ferring Pharmaceutical, México), a dosis total de 150 a 375 UI/día, que fue modificándose conforme a la respuesta ovárica detectada en los seguimientos foliculares.

Con el fin de evitar el pico de LH durante la estimulación ovárica, ésta se acompañó de la administración de un antagonista de GnRH (ant-GnRH) (Cetrotide®, Merk) en protocolo flexible a dosis de 0.25 mg al día hasta la aplicación de la hCG o del uso de un agonista de GnRH (aGnRH) que se administró en protocolo largo a dosis de 1 mg al día a partir del día 21 del ciclo previo hasta comprobar la desensibilización hipofisaria. Esto ocurrió, por lo general, entre 7 a 8 días después del inicio y coincidió con el sangrado menstrual, momento en el que se disminuyó la dosis a 0.5 mg al día hasta el día de aplicación de la hCG.

El seguimiento folicular se efectuó con ultrasonido endovaginal, con transductor multifrecuencia de 6.0, 8.0 y 10.0 MHz (Siemens Acuson X300), a partir del primer o segundo día del ciclo menstrual, con seguimiento posterior a partir del día 7 del ciclo y cada 24 a 48 horas, dependiendo del desarrollo folicular, con ajustes de las dosis de gonadotropinas en caso necesario.

La cuenta folicular antral se midió en el primer ultrasonido del ciclo de estimulación ovárica en el día 1 o 2. La practicó alguno de los cinco médicos adscritos al servicio de Reproducción Asistida. Se tomaron como folículos antrales los que tenían diámetro de 2 a 10 mm. Todos los médicos tienen protocolizada la forma de medición y conteo de los folículos.

Al contar con tres o mas folículos ≥ 18 mm de diámetro se indicó el disparo con 250 mcg, de hCG recombinante (hCGr) (Ovidrel®, Merk) o un aGnRH a dosis de 1 mg de acetato de leuprolide (Lucrin®, Abbot) o triptorelina (Gonapeptyl®, Ferring) a dosis de 0.2 mg. Se sugirió la aplicación del aGnRH en los casos de riesgo de síndrome de

hiperestimulación ovárica. La recuperación de los ovocitos se hizo por vía transvaginal, guiada por ultrasonido 34 a 36 horas después del disparo.

Para la fertilización asistida de ovocitos, se practicó FIV o ICSI, dependiendo del factor alterado en la pareja.

La transferencia embrionaria se efectuó mediante guía ultrasonográfica 3 a 5 días después de la captura, según la evolución embrionaria. En todas las pacientes se indicó soporte de fase lútea a partir del día de la captura, mediante administración de progesterona natural micronizada por vía vaginal a dosis de 200 mg cada 8 horas (Geslutin®, Asofarma).

El diagnóstico de embarazo bioquímico se estableció mediante la determinación sérica cuantitativa de la fracción beta de la hormona gonadotrofina coriónica humana (β-hCG) mayor a 50 mU/mL, 15 días después de la transferencia embrionaria. El diagnóstico de embarazo clínico se estableció cuatro semanas después de la prueba positiva, mediante visualización por ultrasonido endovaginal del saco gestacional intrauterino con embrión y actividad cardiaca en su interior. Se definió embarazo en curso al nacimiento de un feto hasta la semana 25 de gestación y tasa de nacido vivo al nacimiento posterior a la semana 26.

Para evaluar el comportamiento de las variables continuas de estudio se hizo un análisis exploratorio. Las medidas de tendencia central y dispersión para las variables continuas se muestran en medianas y rango intercuartil. Mediante las pruebas de Kruskal-Wallis y χ^2 se compararon las características sociodemográficas y clínicas entre los tres grupos de estudio, para variables continuas y categóricas, respectivamente.

La relación entre la proporción de nacidos vivos y el grupo de marcador de reserva ovárica se evaluó con una regresión lineal logística ajustada por variables confusoras e intermedias. En los modelos de regresión logística se incluyeron las variables confusoras e intermedias con un nivel de significación de $p < 0.40$, resultado del análisis bivariado. Se consideró un nivel de significación menor de 0.05 y se utilizó el programa estadístico STATA 12 para el análisis

RESULTADOS

Se incluyeron 222 ciclos de FIV-ICSI en fresco que llegaron a la transferencia de embriones. La edad promedio de las pacientes del grupo con cuenta folicular antral alterada (más o menos de 7) fue de 34 años y de 36 para los grupos de hormona antimülleriana (menos de 1.2 ng/mL) y hormona antimülleriana y cuenta folicular antral (≤ 7 y <1.2 ng/mL).

El tiempo y tipo de infertilidad y el factor alterado causante de la infertilidad fueron similares entre los grupos.

La cuenta folicular antral fue, en promedio, mayor en el grupo de ciclos con hormona antimülleriana alterada y menor en el grupo con ambos marcadores alterados, con significación estadística. **Cuadro 1**

Por lo que hace a la estimulación ovárica, la dosis de gonadotropinas calculada y categorizada fue menor de 2500 a 4000 y más de 4000 UI. La dosis promedio y al momento de categorizarlas fue mayor en el grupo con ambos marcadores alterados, que alcanzó diferencia significativa. Al analizar la dosis por categoría o intervalo se aprecia que las pacientes con uno de los dos marcadores alterados requirieron menos gonadotropinas (menos de 2500 UI) en comparación con las pacientes con ambos marcadores alterados en las que el 24% requirió más de 4000 UI en comparación con solo el 6.8 y 15.3% de las pacientes con cuenta folicular antral o

https://doi.org/10.24245/gom.v90i2.7202

Cuadro 1. Datos demográficos de la población estudiada

Variables	Cuenta folicular alterada (n = 74)	Hormona antimülleriana (n = 73)	Cuenta folicular alterada y hormona antimülleriana (n = 75)	p
Edad, años	34 (32-36)[1]	36 (33-38)*	36 (34-38)[1]	0.04**
IMC, kg/m^2	26.2 (23.4-27.9)[1]	25.5 (23.9-28.2)*	26.7 (24.1-29.0)[1]	0.36**
Tipo de infertilidad				
Primaria	35 (47.3%)	41 (56.9%)	39 (52.0%)	0.50***
Secundaria	39 (52.7%)	31 (43.1%)	36 (48.0%)	
Tiempo de infertilidad, años	5 (4-9)[1]	5 (3-8)[1]	5 (3-9)[1]	0.79**
Factor alterado				
FEO	4 (5.4%)	8 (11.1%)	4 (5.3%)	
FTP	8 (10.8%)	8 (11.1%)	3 (4.0%)	0.40***
FM	6 (8.1%)	7 (9.7%)	9 (12.0%)	
Mixto	56 (75.7%)	49 (68.1%)	59 (78.7%)	
CFA	6 (4-7)*	11 (9-12)*	5 (4-6)*	< 0.01**
Hormona antimülleriana	0 (0-1.8)*	0.6 (0.3-0.8)*	0.5 (0.2-0.8)*	0.06**

* Mediana (percentil 25-percentil 75). ** Prueba estadística Kruskal-Wallis. *** Prueba estadística χ^2.

concentraciones de hormona antimülleriana, respectivamente alteradas.

El tipo de análogo de GnRH administrado en los ciclos de estimulación ovárica también varió entre los grupos; fue significativamente mayor el uso de un agonista de GnRH entre las pacientes con ambos marcadores alterados (cuenta folicular antral y hormona antimülleriana).

La cantidad de embriones transferidos se categorizó en menos de 2 y ≥ 2 embriones transferidos. En 20% de los ciclos con ambos marcadores alterados se transfirieron menos de 2 embriones, lo que fue significativamente mayor en comparación con un 5.4 y 6.9% de los ciclos con cuenta folicular antral y hormona antimülleriana alterados, respectivamente. **Cuadro 2**

Las tasas de embarazo clínico y en curso fueron significativamente superiores en el grupo de ciclos con hormona antimülleriana alterada. **Cuadro 3**

Los ovocitos recuperados se categorizaron en menos de 4, 4 a 15 y más de 15. Al momento de establecer la relación entre los grupos de marcadores y la respuesta ovárica a las gonadotropinas, en términos de cantidad de ovocitos recuperados y tasa de nacido vivo, se encontró que, en promedio, y al momento de categorizar los ovocitos, en el grupo de ciclos con ambos marcadores alterados (cuenta folicular antral y hormona antimülleriana) se obtuvieron significativamente menos ovocitos que, en promedio, fueron de 7, 6 y 4 ovocitos recuperados en los grupos de cuenta folicular antral, hormona antimülleriana y ambos, respectivamente. Al momento de categorizarlos, se encontró que en el 37.3% de los ciclos con ambos marcadores alterados se recuperaron menos de 4 ovocitos *vs* en el 20.3 y 19.4% de los ciclos con cuenta folicular antral y hormona antimülleriana, respectivamente.

La tasa de nacido vivo fue significativamente superior en el grupo con hormona antimülleriana

Cuadro 2. Resultado de la estimulación ovárica. Protocolo de estimulación ovárica

Variables	Cuenta folicular alterada (n = 74)	Hormona antimülleriana (n = 73)	Cuenta folicular alterada y hormona antimülleriana (n = 75)	p
Protocolo de estimulación ovárica				
FSHr	14 (18.9%)	13 (18.1%)	5 (6.7%)	0.40*
FSH + hMG	56 (75.7%)	51 (70.8%)	52 (69.3%)	
hMG	4 (5.4%)	8 (11.1%)	18 (24.0%)	
Dosis de FSH				
UI	2625 (2100-3000)**	2700 (2137.5-3337.5)[2]	3137 (2400-3900)[2]	<0.01[3]
Menos de 2500	33 (44.6%)	34 (42.2%)	22 (29.3%)	0.01[1]
2500-4000	36 (48.6%)	27 (37.5%)	35 (46.7%)	
Más de 4000	5 (6.8%)	11 (15.3%)	18 (24.0%)	
Análogo				
Agonista	17 (23.0%)	18 (25.0%)	39 (52.0%)	<0.01[1]
Antagonista	57 (77.0%)	54 (75.0%)	36 (48%)	
Método de fertilización				
FIV	55 (74.3%)	57 (79.2%)	51 (68.0%)	0.30[1]
ICSI	19 (25.7%)	15 (20.8%)	24 (32.0%)	
Factor alterado				
FEO	4 (5.4%)	8 (11.1%)	4 (5.3%)	0.40[1]
FTP	8 (10.8%)	8 (11.1%)	3 (4.0%)	
FM	6 (8.1%)	7 (9.7%)	9 (12.0%)	
F mixto	56 (75.7%)	49 (68.1%)	59 (78.7%)	
Tasa de fertilización, %	89 (70-100)	85 (70-100)	100 (70-100)	0.65***
Embriones transferidos				
Menos de 2	4 (5.4%)	5 (6.9%)	15 (20.0%)	< 0.01*
Más de 2	70 (94.6%)	67 (93.1%)	60 (80%)	

* Prueba estadística χ^2. ** Mediana (percentil 25-percentil 75). *** Prueba estadística Kruskal-Wallis.

Cuadro 3. Proporción de embarazo clínico y en curso por grupo

Variables	Cuenta folicular alterada (n=74)	Hormona antimülleriana (n = 73)	Cuenta folicular alterada y & hormona antimülleriana (n = 75)	p
Embarazo clínico	22 (29.7%)	29 (40.2%)	15 (20%)	0.02[1]
Embarazo en curso	15 (20.3%)	25 (34.7%)	14 (18.7%)	0.04[1]

[1] Prueba estadística χ^2.

https://doi.org/10.24245/gom.v90i2.7202

alterada, que fue de 34.7 en comparación con 20.3 y 18.7% para los grupos de cuenta folicular antral y ambos marcadores alterados, respectivamente. **Cuadro 4**

Se estableció la regresión logística para poder establecer cuál de los tres grupos marcadores de reserva ovárica se relacionaba con la mayor tasa de nacido vivo, tomando como referencia el grupo de cuenta folicular antral y hormona antimülleriana alterados (ambos), que fue el grupo en el que se encontró la menor tasa de nacido vivo (**Cuadro 4**). Se encontró que el grupo de ciclos con hormona antimülleriana alterada tuvo el doble de posibilidad de lograr un recién nacido vivo en comparación con los otros dos grupos (**Cuadro 5** modelo 1): RM 2.3 (IC95%: 1.08-4.93) $p < 0.03$.

Mediante la regresión logística se ajustaron las variables confusoras e intermedias; la mayor parte resultaron significativas en el análisis bivariado (**Cuadros 1 y 2**) y se establecieron tres modelos: el modelo 2 ajustado por edad e IMC, en el que se identificó, nuevamente, que el grupo con concentraciones de hormona antimülleriana alteradas tuvo el doble de probabilidad de lograr un nacido vivo en comparación con los otros dos grupos: RM 2.2 (IC95%: 1.05-4.87) ($p < 0.03$) y que la edad no tuvo influencia en este resultado, como tampoco el IMC. **Cuadro 5 modelo 2**

En el modelo 3 la regresión se ajustó por dosis de FSH, tipo de análogo administrado y cantidad de embriones transferidos. Se encontró que una dosis más alta de FSH se asocia con menor probabilidad de tener un nacido vivo y que la mayor cantidad de embriones transferidos influyó positivamente en la tasa de nacido vivo: RM 1.7 (IC95%: 0.76-3.95) $p = 0.18$. **Cuadro 5 modelo 3**

En el modelo 4 la regresión se ajustó por las mismas variables que en el modelo 3; además por categoría de ovocitos recuperados. Se encontró que éstos no influyen en la mayor probabilidad de obtener un recién nacido vivo, sino que siguen siendo la dosis de FSH y la cantidad de embriones transferidos, las variables confusoras que influyen en la tasa de nacido vivo. **Cuadro 5 modelo 4**

DISCUSIÓN

Predecir la respuesta a la estimulación ovárica con gonadotropinas antes del tratamiento de FIV-ICSI puede ayudar a establecer una estrategia personalizada de tratamiento y disminuir

Cuadro 4. Relación de los marcadores de reserva ovárica con el número de ovocitos recuperados y la Tasa de Nacido Vivo (TNV)

Variables	Cuenta folicular alterada (n = 74)	Hormona antimülleriana (n = 73)	Cuenta folicular alterada y hormona antimülleriana (n = 75)	p
Ovocitos recuperados				
Número	7 (4-9)[1]	6 (4-8)[1]	4 (3-7)[1]	<0.01[2]
<4	15 (20.3%)	14 (19.4%)	28 (37.3%)	0.04[3]
4-15	56 (75.7%)	56 (77.8%)	47 (62.7%)	
>15	3 (4.0%)	2 (2.8%)	0 (0%)	
Proporción de nacido vivo	15 (20.3%)	25 (34.7%)	14 (18.7%)	0.05[3]

[1] Mediana (percentil 25-percentil 75).
[2] Prueba estadística Kruskal-Wallis.
[3] Prueba estadística χ^2.

Cuadro 5. Probabilidad de tener un recién nacido vivo según el grupo de marcador de reserva ovárica

Variables	RM (IC 95%)	p		RM (IC 95%)	p
Modelo 1[1]			**Modelo 3[3]**		
Cuenta folicular alterada y hormona antimülleriana	Referencia		Cuenta folicular alterada y hormona antimülleriana	Referencia	
Cuenta folicular alterada	1.1 (0.42,2.49)	0.81	Cuenta folicular alterada	0.8 (0.33, 1.93)	0.62
Hormona antimülleriana	2.3 (1.08, 4.93)	0.03	Hormona antimülleriana	1.7 (0.76, 3.95)	0.18
Modelo 2[2]			**Modelo 4[4]**		
Cuenta folicular alterada y hormona antimülleriana	Referencia		Cuenta folicular alterada y hormona antimülleriana	Referencia	
Cuenta folicular alterada	1.2 (0.45, 2.34)	0.94	Cuenta folicular alterada	0.80 (0.33, 1.96)	0.64
Hormona antimülleriana	2.2 (1.05, 4.87)	0.03	Hormona antimülleriana	1.7 (0.78, 4.07)	0.18

[1] Modelo crudo
[2] Ajustado por edad e IMC
[3] Ajustado por dosis de FSH, tipo de análogo y embriones transferidos.
[4] Ajustado por dosis de FSH, tipo de análogo, grupo de ovocitos recuperados y embriones transferidos.

el riesgo de cancelación de ciclos. Este estudio retrospectivo analiza la relación de las dos principales pruebas para el estudio de la reserva ovárica con los ovocitos recuperados y la tasa de nacido vivo.

La edad promedio de las pacientes en los tres grupos analizados alcanzó diferencia significativa; fue mayor en los grupos con hormona antimülleriana y ambos marcadores alterados. Previamente ya se ha estudiado cómo la edad de la madre es un fuerte predictor de la tasa de nacido vivo y se correlaciona de manera negativa con la misma:[15] a mayor edad, peor pronóstico reproductivo.

El tipo de infertilidad, el tiempo de ésta y el factor alterado causante de la infertilidad fueron similares entre los grupos y no significativo. En el estudio de Liao S y colaboradores se analizan los factores alterados de infertilidad como variables que pudieran influir en la relación de la cuenta folicular antral con la tasa de embarazo clínico y tasa de nacido vivo. Ellos encontraron al factor endocrino debido al síndrome de ovario poliquístico asociado con menores tasas de embarazo en comparación con las pacientes con algún otro factor.[16]

La cuenta folicular antral fue, en promedio, mayor en el grupo de ciclos con hormona antimülleriana alterada y menor en el grupo con ambos marcadores alterados, que alcanzó diferencia significativa. La bibliografía reporta la cuenta folicular antral como un predictor efectivo de recién nacido vivo que asocia mayores tasas de embarazo de manera positiva con mayores valores de cuenta folicular antral. Estos hallazgos son consistentes con esto porque en el grupo de hormona antimülleriana se observó un valor promedio de cuenta folicular antral de 11, que es mayor al punto de corte ≤ 7 que fue tomado en cuenta para definir alterada la cuenta folicular antral.[17]

Las discordancia o falta de relación entre los valores de hormona antimülleriana y cuenta folicular antral pueden atribuirse a las desventajas conocidas en la valoración de la cuenta folicular antral: recursos técnicos, diferencias

https://doi.org/10.24245/gom.v90i2.7202

en el adiestramiento médico de la unidad, mala calidad de imagen, tendencia a sobreestimar el número de folículos antrales y dificultades para la realización del estudio asociadas con sobrepeso o variación interciclo de la cuenta folicular antral.[5,10,14]

Por lo que se refiere a la estimulación ovárica, en el grupo con ambos marcadores alterados se utilizó, significativamente, mayor cantidad de gonadotropinas en comparación con los otros dos grupos. Incluso hasta en un 24% de los ciclos se recibieron dosis mayores de 4000 UI, a la vez que se observó una tendencia significativa a indicar dosis menores de 2500 UI en los grupos con cuenta folicular antral u hormona antimülleriana alteradas. Un estudio que incluyó en su análisis 658,519 ciclos de FIV-ICSI reportó que las dosis diarias mayores de 300 UI de FSH disminuían significativamente las probabilidades de un nacido vivo.[18]

En nuestro estudio, la indicación de mayor dosis de gonadotropinas en el grupo con ambos marcadores alterados puede explicarse por el mismo uso del agonista y por ser pacientes de mayor edad y que se espera que respondan con más baja respuesta al tener ambos marcadores alterados.

Antes se creía que en las pacientes con pobre respuesta ovárica podría aumentarse la probabilidad de recién nacido vivo aumentando la dosis de gonadotropinas; sin embargo, al ser los marcadores alterados los que definen a estas pacientes, los estudios recientes descartan esta teoría al demostrar que a mayor dosis no se obtiene mejor respuesta,[18,19] implica un mayor costo para la paciente y no hay una diferencia significativa en las tasas de recién nacido vivo.[20]

La cantidad de ovocitos recuperados es otra variable importante para obtener más embriones disponibles y, sin duda, ello da la oportunidad de transferir la cantidad óptima de embriones de buena calidad y de aumentar las tasas de embarazo[21] sin incrementar las de embarazo múltiple. Es así como diferentes autores consideran que, en pacientes mayores de 35 años que han tenido más de un ciclo de FIV-ICSI sin embarazo, donde no existe la posibilidad de establecer el diagnóstico genético de preimplantación, se haga la trasferencia de dos embriones en etapa de blastocisto para maximizar la posibilidad de embarazo.[21,22,23] En nuestro estudio, el grupo con ambos marcadores alterados (cuenta folicular antral y hormona antimülleriana) tuvo una cuenta folicular antral menor y significativamente mayor cantidad de ciclos con transferencia de más de dos embriones, en comparación con los otros dos grupos.

Los marcadores pueden tener la capacidad de predecir la respuesta ovárica en términos de pobre respuesta,[7,8] normorrespuesta o hiperrespuesta.[9,10,24,25] Varios autores asocian una buena respuesta ovárica a la estimulación con la recuperación de mayor cantidad de ovocitos y de tasa de nacido vivo.[24,25] El uso de un marcador, o más de uno, hace más certera la predicción de la respuesta ovárica.[1,2,5,10,19]

El objetivo principal de este trabajo fue: evaluar la respuesta ovárica y la tasa de nacido vivo en ciclos con cuenta folicular antral u hormona antimülleriana alterados. En el grupo con ambos marcadores alterados (cuenta folicular antral y hormona antimülleriana) se observó, en promedio, menor cantidad de ovocitos recuperados en comparación con los grupos con cuenta folicular antral y hormona antimülleriana alterados (4 en comparación con 7 y 6; $p < 0.01$) respectivamente. Lo mismo que mayor cantidad de ciclos (37%) con menos de cuatro ovocitos capturados que alcanzó una diferencia significativa respecto de los grupos con un solo marcador alterado ($p = 0.04$). Esto podría, también, relacionarse directamente con las mayores dosis de FSH también

administradas en los ciclos de este mismo grupo y las menores tasas de embarazo clínico, en curso y de nacido vivo. Esto pone de manifiesto que dos marcadores alterados predicen mejor la pobre respuesta ovárica que solo uno de ellos.

En cuanto a la tasa de nacido vivo, ésta fue significativamente superior en el grupo con hormona antimülleriana alterada en comparación con los grupos con cuenta folicular antral y ambos marcadores alterados que fue de 34.7 en comparación con 20.3 y 18.7% (p = 0.05), respectivamente.

Hay estudios que reportan que las pacientes con reserva ovárica extremadamente baja podrían conseguir tasas de nacidos vivos moderadas pero razonables.[9] En un artículo de revisión de Pacheco y su grupo se reporta que, a pesar de los diferentes estudios que han correlacionado concentraciones muy bajas de hormona antimülleriana (menos de 0.2 ng/mL) con bajas tasas de embarazo, no siempre sucede así.[26] Esto se demuestra en un estudio de 769 ciclos analizados, estratificados por edad, donde se reportó una tasa de embarazo clínico por ciclo de 6.8% y por paciente de 22.9% en menores de 41 años. Estas tasas no se alcanzaron en pacientes mayores de 41 años en quienes claramente influyó la edad, como otro marcador importante.[27] Otros autores encontraron desenlaces similares en 134 pacientes con concentraciones de hormona antimülleriana menores de 0.2 ng/mL, en los que la tasa de nacido vivo fue de 23.5% en mujeres menores de 40 años.[28] Los reportes anteriores apoyan los hallazgos de este estudio, donde con un promedio de edad de 34 años y con concentraciones bajas de hormona antimülleriana se lograron tasas de embarazo razonables.

De la misma manera que se estableció la relación de ambos marcadores alterados con menor cantidad de ovocitos recuperados y menores tasas de nacido vivo, se analizó cuál de los tres grupos con alteraciones en los marcadores se asociaba con mejores resultados en las tasas de embarazo. La regresión logística realizada a fin de establecer cuál de los tres grupos de marcadores de reserva ovárica se relacionaba con la mayor probabilidad de lograr un recién nacido vivo, mostró que los ciclos con hormona antimülleriana alterada tienen el doble de probabilidad de lograrlo que con los otros dos grupos (RM 2.2; IC95%: 1.05-4.87; p < 0.03). Al momento de ajustar el cálculo con dos variables relacionadas con la respuesta ovárica, como la edad y el IMC, se encontró que ninguna de las dos tiene influencia en este resultado. Esto puede interpretarse clínicamente con las limitaciones del tamaño de la muestra analizada, que la hormona antimülleriana alterada como único marcador de reserva ovárica se asocia con mejor pronóstico de tasas de embarazo independiente de la edad y el IMC que cuando existe una cuenta folicular antral alterada o una combinación de ambos parámetros alterados.

Li y su grupo analizaron 1046 ciclos, de los que el 32.3% tenía divergencia de hormona antimülleriana y cuenta folicular antral al momento de estratificar la cuenta folicular antral en cuartiles menores de 6, 6-14 y más de 14 folículos. Las pacientes con concentraciones más elevadas de hormona antimülleriana dentro del mismo cuartil de cuenta folicular antral tuvieron mayor cantidad de ovocitos recuperados y tasa de nacido vivo.[29] Otros autores han demostrado que las concentraciones de hormona antimülleriana son un mejor predictor de tasa de nacido vivo que la cuenta folicular antral, independientemente de la edad. Como puntos de corte de edad y hormona antimülleriana predictores para tasa de nacido vivo se encontraron 36.5 años y 0.72 ng/mL.[30] De acuerdo con esto en nuestro estudio, donde los valores promedio de edad y hormona antimülleriana fueron 36 años y 0.6 ng/mL, respectivamente.

https://doi.org/10.24245/gom.v90i2.7202

En el modelo de regresión logística ajustado por otras variables que habían demostrado diferencia significativa entre los grupos, como la dosis de FSH, el tipo de análogo (agonista en comparación con antagonista) y cantidad de embriones transferidos, se observó (RM 1.7; IC95%: 0.76-3.95) que el efecto de la hormona antimülleriana en la tasa de nacido vivo estuvo influido por la dosis de FSH utilizada (a mayor dosis, menor probabilidad de tener un recién nacido vivo). Esto se ha reportado de manera extensa en la bibliografía[18,19] y por la cantidad de embriones transferidos donde es mayor la probabilidad de tener un recién nacido vivo al transferir no más de dos embriones, similar a los hallazgos reportados por Li HW y colaboradores.[10] Otros autores (2020)[31] reportan la transferencia de embrión único como estrategia para minimizar la tasa embarazo gemelar y mantener una elevada tasa de nacido vivo. La ASRM recomienda, para pacientes con pronóstico favorable y menos de 37 años, la transferencia de embrión único. Para pacientes de 38 a 40 años un máximo de 2 blastocistos y para las de 41 a 42 años no más de 3 blastocistos. En caso de contar con embriones euploides, la transferencia de embrión único debe ser la norma.[23] Nosotros transferimos, de rutina, un máximo de dos blastocistos en caso de contar con ellos.

Al ajustar la regresión, además de lo anterior, por la cantidad de ovocitos recuperados se observó que no hay influencia de esta variable en la tasa de nacido vivo asociada con el grupo de hormona antimülleriana (RM 1.7; IC95%: 0.78-4.07) y que siguen siendo la dosis de FSH y la cantidad de embriones transferidos las variables que influyen en la mayor probabilidad de tener un recién nacido vivo.

Desde el punto de vista clínico, los desenlaces podrían interpretarse, de manera resumida, en que hay dos marcadores principales de reserva ovárica: la cantidad de folículos antrales y las concentraciones séricas de hormona antimülleriana. Ambos han demostrado ser efectivos predictores de la respuesta ovárica a la estimulación con gonadotropinas. Sin embargo, el análisis clínico de esta investigación condujo a establecer ciertas relaciones: el grupo con hormona antimülleriana alterada (menos de 1.2 ng/mL) tuvo mejor cantidad de folículos antrales con diferencia significativa entre los grupos. El grupo con alteración de la cuenta folicular antral y el grupo con ambos marcadores alterados tuvieron, en promedio, la mitad o menos del grupo con hormona antimülleriana alterada. Por eso, la mejor tasa de nacido vivo en el grupo con hormona antimülleriana alterada también podría estar influida por una mejor cuenta folicular antral.

La mayor dosis de gonadotropinas se indica cuando ambos parámetros están alterados y no cuando solo lo está uno de ellos. Si bien en este grupo de pacientes se aumentó la dosis por temor a la falta de respuesta, de poco sirvió porque pesaron más ambos parámetros alterados para que las pacientes tuvieran menos ovocitos capturados, se embarazaran menos y tuvieran menos nacidos vivos. Así mismo, pesa más llegar a tener mayor cantidad de ovocitos capturados y de embriones disponibles para la transferencia que un valor aislado de un marcador de reserva ovárica, en este caso de hormona antimülleriana.

Por todo lo anterior los hallazgos del estudio se resumen en que el grupo de pacientes con peor pronóstico de respuesta ovárica y menor tasa de nacido vivo es el de ambos parámetros alterados, seguido del grupo con solo una cuenta folicular antral baja más o menos menor de 7. Dicho de otra manera, un valor alterado aislado de hormona antimülleriana se relaciona con mejor pronóstico para respuesta ovárica y embarazo, incluida la mejor tasa de nacido vivo.

El estudio aquí publicado sugiere que las bajas concentraciones de hormona antimülleriana

(con cuenta folicular antral normal) no representan un marcador apropiado para limitar un tratamiento de fertilidad, por lo que las pacientes no deben ser disuadidas de un tratamiento con sus propios óvulos, aunque se debe explicar, de todos modos, el riesgo de cancelación del ciclo.

Entre las ventajas de esta investigación puede mencionarse la comparación de tres grupos de ciclos de FIV-ICSI con marcadores alterados de forma individual y conjunta. Esto permitió reconocer la capacidad de cada uno o en combinación para predecir la respuesta ovárica y las tasas de embarazo. También fue posible establecer la regresión logística ajustada por variables confusoras e intermedias que permitió determinar de manera más clara la probabilidad de tener un recién nacido vivo.

Entre las limitaciones de este estudio está su carácter retrospectivo, que se efectuó dentro de un marco transversal, por eso los resultados deben interpretarse considerando los términos del tiempo en el que se llevó a cabo. Para poder llegar a conclusiones más precisas, la cantidad de ciclos incluidos debe ampliarse en futuras investigaciones.

CONCLUSIONES

La coexistencia de ambos marcadores de respuesta ovárica alterados (hormona antimülleriana y cuenta folicular antral) se asocia con una cantidad reducida de ovocitos capturados, menores tasas de embarazo y menor probabilidad de recién nacido vivo. Las concentraciones séricas de hormona antimülleriana menores de 1.2 ng/mL de manera aislada (con una cuenta folicular antral normal) se relacionan con mejor respuesta ovárica y mayor probabilidad de recién nacido vivo. Esta mayor probabilidad está influida, negativamente, por la cantidad administrada de gonadotropinas y positivamente por la cantidad de embriones transferidos. Para confirmar o negar los resultados aquí obtenidos hacen falta estudios prospectivos con mayor cantidad de ciclos.

REFERENCIAS

1. Moolhuyjsen LME, Visser JA. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function. J Clin Endocrinol Metab 2020; 105 (11): 3361-73. https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa513
2. ACOG committee opinion 618 Ovarian Reserve Testing. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists 2020. https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000459864.68372.ec
3. Hansen KR, Hodnett GM, Knowlton N, Craig LB. Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number. Fertil Steril 2011; 95: 170-5. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.04.006
4. Tal R, Seifer DB. Ovarian reserve testing: a user's guide. Am J Obstet Gynecol 2017; 217: 129-40. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.02.027
5. Broer SL, Dólleman M, Opmeer BC, Fauser BC, et al. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. Hum Reprod Update 2011; 17: 46–54. https://doi.org/10.1093/humupd/dmq034
6. Vural B, Cakiroglu Y, Vural F, Filiz S. Hormonal and functional biomarkers in ovarian response. Arch Gynecol Obstet 2014; 289: 1355-61. https://doi.org/10.1007/s00404-013-3132-1
7. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, et al; ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. Hum Reprod 2011; 26: 1616-24. https://doi.org/10.1093/humrep/der092.
8. Humaidan P, Alviggi C, Fischer R, Esteves SC. The novel POSEIDON stratification of 'Low prognosis patients in Assisted Reproductive Technology' and its proposed marker of successful outcome. 2016 Dec 23; 5: 2911. https://doi.org/10.12688/f1000research.10382.1
9. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, et al. Antimullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). Hum Reprod Update 2010; 16: 113-30. https://doi.org/10.1093/humupd/dmp036
10. Li HW, Lee VC, Lau EY, Yeung WS, et al. Role of baseline antral follicle count and anti-Mullerian hormone in prediction of cumulative live birth in the first in vitro fertilisation cycle: a retrospective cohort analysis. PLoS One 2013; 23: 8- e61095. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061095
11. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. Fertil Steril 2015; 103: e9-e17. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.12.093

https://doi.org/10.24245/gom.v90i2.7202

12. Devine K, Mumford SL, Wu M, DeCherney AH, et al. Diminished ovarian reserve in the United States assisted reproductive technology population: diagnostic trends among 181.536 cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcomes Reporting System. Fertil Steril 2015; 104: 612-9. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.05.017
13. Infertility Workup for the Women's Health Specialist: ACOG Committee Opinion, Number 781. Obstet Gynecol 2019; 133: e377-e384. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003271
14. Zhang Y, Xu Y, Xue Q, Shang J, et al. Discordance between antral follicle counts and anti-Müllerian hormone levels in women undergoing in vitro fertilization. Reprod Biol Endocrinol. 2019; 17 (1): 51. https://doi.org/10.1186/s12958-019-0497-4
15. Vaegter KK, Lakic TG, Olovsson M, Berglund L, et al. Which factors are most predictive for live birth after in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI) treatments? Analysis of 100 prospectively recorded variables in 8,400 IVF/ICSI single-embryo transfers. Fertil Steril 2017; 107: 641-648.e2. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.12.005
16. Liao S, Xiong J, Tu H, Hu C, et al. Prediction of in vitro fertilization outcome at different antral follicle count thresholds combined with female age, female cause of infertility, and ovarian response in a prospective cohort of 8269 women. Medicine 2019; 98: e17470. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000017470
17. Jayaprakasan K, Chan Y, Islam R, Haoula Z, et al. Prediction of in vitro fertilization outcome at different antral follicle count thresholds in a prospective cohort of 1,012 women. Fertil Steril 2012; 98: 657-63. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.05.042
18. Baker VL, Brown MB, Luke B, Smith GW, et al. Gonadotropin dose is negatively correlated with live birth rate: analysis of more than 650,000 assisted reproductive technology cycles. Fertil Steril 2015; 104: 1145-52.e1–5. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.07.1151
19. La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. Hum Reprod Update 2014; 20: 124-40. https://doi.org/10.1093/humupd/dmt037
20. Leijdekkers JA, Torrance HL, Schouten NE, van Tilborg TC, et al. Individualized ovarian stimulation in IVF/ICSI treatment: it is time to stop using high FSH doses in predicted low responders. Hum Reprod 2020; 35: 1954-63. https://doi.org/10.1093/humrep/dez184
21. Malchau SS, Henningsen AA, Forman J, Loft A, et al. Cumulative live birth rate prognosis based on the number of aspirated oocytes in previous ART cycles. Hum Reprod 2019; 34: 171-80. https://doi.org/10.1093/humrep/dey341
22. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine; Blastocyst culture and transfer in clinically assisted reproduction: a committee opinion. Fertil Steril 2018; 110: 1246-52. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.09.011
23. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Guidance on the limits to the number of embryos to transfer: a committee opinion. Fertil Steril 2017; 107: 901-3. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.02.107
24. Majumder K, Gelbaya TA, Laing I, Nardo LG. The use of anti-Müllerian hormone and antral follicle count to predict the potential of oocytes and embryos. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010; 150: 166-70. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2010.02.029
25. Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, Bhattacharya S, et al. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. Hum Reprod 2011; 26: 1768-74. https://doi.org/10.1093/humrep/der106
26. Pacheco A, Cruz M, García Velasco JA. Impact of very low anti-Müllerian hormone on pregnancy success. Curr Opin Obstet Gynecol 2017; 29: 131-35. https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000354
27. Kedem A, Haas J, Geva LL, Yerushalmi G, et al. Ongoing pregnancy rates in women with low and extremely low AMH levels. A multivariate analysis of 769 cycles. PLoS One 2013; 8 (12): e81629. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081629
28. Reichman DE, Goldschlag D, Rosenwaks Z. Value of anti-müllerian hormone as a prognostic indicator of in vitro fertilization outcome. Fertil Steril 2014; 101: 1012-8.e1. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.12.039
29. Li HW, Lee VC, Lau EY, Yeung WS, et al. Ovarian response and cumulative live birth rate of women undergoing in-vitro fertilization who had discordant anti-Mullerian hormone and antral follicle count measurements: a retrospective study. PLoS One 2014; 9:e108493. https://doi.org/ 10.1371/journal.pone.0108493
30. Liu L, Zhou C. Anti-Müllerian hormone and antral follicle count differ in their ability to predict cumulative treatment outcomes of the first complete ovarian stimulation cycle in patients from POSEIDON groups 3 and 4. J Obstet Gynaecol Res 2020; 46: 1801-8. https://doi.org/10.1111/jog.14269
31. Huang X, Liu R, Shen W, Cai Y, et al. An elective single cleavage embryo transfer strategy to minimize twin live birth rate based on a prediction model from double cleavage embryos transfer patients. J Matern Fetal Neonatal Med 2020; 3: 1-8. https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1770215