



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

-
-

**Instituto Nacional de Perinatología
Isidro Espinosa de los Reyes (INPer)**

“MODELO DE PREDICCIÓN PARA EL NÚMERO ÓPTIMO DE OVOCITOS A
CAPTURAR EN CICLOS DE FERTILIZACIÓN *IN VITRO (FIV) EN EL INPER*”

Tesis

**Para obtener el Título de Especialista en:
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

PRESENTA

Dr. Miguel de Jesús López Rioja

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
Dra. Patricia Aguayo González**

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Jorge Alberto Campos Cañas

ASESOR METODOLÓGICO

Dra. Estibalitz Laresgoiti Servtje



Ciudad de México. 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

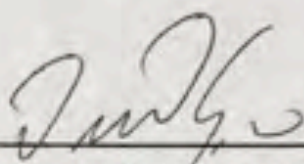
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

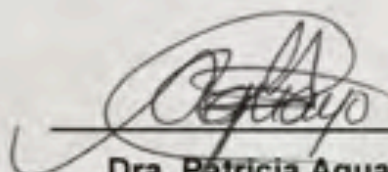
AUTORIZACIÓN DE TESIS

**"Modelo de predicción para el número óptimo de ovocitos a capturar en
ciclos de fertilización *in vitro* (FIV)"**



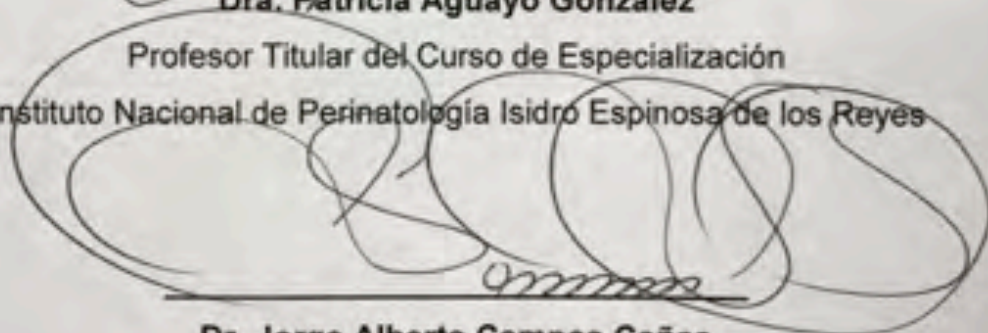
Dra. Viridiana Gorbea Chávez

Directora de Educación Médica en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes



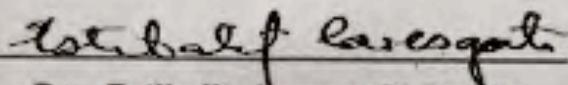
Dra. Patricia Aguayo González

Profesor Titular del Curso de Especialización
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes



Dr. Jorge Alberto Campos Cañas

Coordinador de Biología de la Reproducción
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes



Dra. Estibalitz Laresgoiti Servtje

Asesor Metodológico
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes

DEDICATORIA:

Al Dr. Alejandro Chávez Badiola

Con respeto y agradecimiento por haberme proporcionado las herramientas necesarias para completar mi formación académica y humana.

ÍNDICE

1. Resumen	5
2. Abstract	6
3. Antecedentes	7
4. Justificación	7
5. Hipótesis	8
6. Objetivos	8
7. Materiales y Métodos	8
8. Resultados	10
9. Discusión	21
10. Conclusión	22
11. Bibliografía	22

1. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: En la fertilización *in vitro* (FIV), existen modelos para predecir los resultados reproductivos. Los más importantes utilizan edad y número de ovocitos capturados. Anteriormente existía la tendencia de obtener el mayor número, para transferir más embriones. Actualmente se ha demostrado lo contrario.

OBJETIVO: Desarrollar un modelo para el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes (INPer), para optimizar los resultados reproductivos (recién nacido vivo), con el menor número de ovocitos. Evaluando edad, índice de masa corporal, FSH, tipo y años de infertilidad.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio observacional, longitudinal, retroelectivo, realizado en el INPer, entre 2011-2016. En ciclos de FIV en fresco. Se realizó el modelo con base al árbol de decisión tipo CHAID y al modelo de regresión logística binario.

RESULTADOS: Se estudiaron 673 ciclos, (5,910 óvulos). Mostrando que la mayor probabilidad (28%), la tienen mujeres <37 años, con FSH <4.2 mUI/mL y <5 ovocitos; $\chi^2=7.797$ (gl= 1, $p= <0.047$). Y la menor probabilidad con 38-40 años; (OR = .338, 95% IC: .147-.776, $p=<0.011$) y un tiempo de infertilidad de 10-12 años; (OR = .394, 95% IC: .181-.858, $p=.019$). El número óptimo independientemente de la edad fue >12 ovocitos (OR = 4.666, 95% IC: 2.676-8.137, $p=<0.01$)

CONCLUSION: En el INPer el número óptimo de ovocitos es >12, independientemente de la edad. Sin embargo la mayor probabilidad de tener un recién nacido vivo es con <37 años, FSH <4.2 mUI/mL y <5 ovocitos. Justificado por probabilidad de tener un embrión euploide en esas cortes. El tipo de infertilidad, no tuvo significancia estadística.

PALABRAS CLAVES: Número mínimo de ovocitos FIV, Factores pronósticos para FIV, modelo predictivo del INPer

2. ABSTRACT

INTRODUCTION: There are different models to predict reproductive outcomes *in vitro* fertilization (IVF). The main ones use age and number of oocytes obtained. Previously there was a trend to obtain as many as possible, for transfer more embryos. Now a day, this practice has been criticized.

OBJECTIVE: Develop a model for the Instituto Nacional de Perinatología, Isidro Espinosa de los Reyes (INPer), which could optimize the principal clinical outcome (live birth rate). Identify the minimal number of oocytes to capture. Exploring their association between, age, body mass index, FSH, type and years of infertility.

METHODS: Observational, longitudinal, retrospective study. In fresh IVF cycles, performed at INPer between 2011-2016. A logistic regression model was fitted with a CHAID decision tree to predict live birth (LBR).

RESULTS: A total of 673 cycles were studied. The highest chance to have LB (28%), was in women <37 years old, with FSH <4.2 mIU / mL and <5 oocytes; $\chi^2 = 7.797$ (df= 1, $p < 0.047$). The lowest chance was in 38-40 years (OR = .338, 95% C.I.: .147-.776, $p < 0.011$) with a longer lapse of infertility; 10-12 years (OR = .394, 95% C.I.: .181-.858, $p = .019$). The optimal number was > 12 oocytes (OR = 4.666, 95% C.I.: 2.676-8.137, $p < 0.01$).

CONCLUSION: Our data suggest that in the INPer >12 oocytes may be the optimal number to obtain, independent of the age. On the other hand the best chance to have a live birth is with an age <37, FSH <4.2 mIU / mL and <5 oocytes. Fewer oocytes than previously deemed optimal, because the probability of having a euploid embryo in this group of people is much bigger. The type of infertility couldn't predict a live birth.

KEYWORD: Optimal number of oocytes IVF, prognostic factors for IVF, INPer predictor model

3. ANTECEDENTES

En la fertilización *in vitro* (FIV) existen diferentes modelos para predecir los resultados reproductivos. Algunos utilizan el número de ovocitos capturados, como factor pronóstico.¹ Buscado obtener un número óptimo, para aumentar la probabilidad de obtener un recién nacido vivo.²⁻⁶ Por lo que la estimulación ovárica, es parte fundamental de los tratamientos de reproducción asistida. A la fecha, la mayoría de las decisiones sobre la estimulación ovárica se basan en la edad de la paciente y pruebas de reserva ovárica.⁷⁻⁹

Anteriormente existía la tendencia de obtener el mayor número de ovocitos durante la estimulación ovárica controlada. Incrementando la disponibilidad de embriones por ciclo, transfiriendo un mayor número por ciclo (pudiendo incrementar la probabilidad de embarazo múltiple), o por el contrario tener un mayor número de embriones vitrificados (los cuales podrían nunca ser utilizados). Pero lo más importante era la presentación del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO).¹⁰⁻¹² El cual tiene una prevalencia de 1-10% de los ciclos, manifestándose por un amplio espectro clínico, que varía desde formas leves asintomáticas, hasta formas graves en donde se presenta un compromiso hemodinámico por extravasación de líquido al tercer espacio. Es un desorden autolimitado, sin embargo, puede prolongarse hasta por 12 semanas en caso de producirse un embarazo. Afortunadamente la presentación más severa, es rara y tiene una incidencia de 0.2 a 5%.^{13,14}

4. JUSTIFICACIÓN

Para poder optimizar los resultados en la reproducción asistida, es importante contar con un número mínimo de ovocitos, con la tasa más alta de embarazo y el menor riesgo de embarazo múltiple e hiperestimulación ovárica.¹⁻⁶ Los resultados de los modelos de predicción para FIV son inconsistentes con respecto al número mínimo, siendo de 7 a 20.¹⁻⁶ El modelo con mayor número de ciclos para recién nacido vivo, fue realizado por Sunkara et al,⁴ quien propone como número óptimo 15 a 20 ovocitos, ajustándose por grupo de edad. Sin embargo no es posible transpolar estos resultados en cada centro ya que el tipo de pacientes, la tecnología disponible, la técnica de fertilización, el porcentaje de fertilización y supervivencia son diferentes. Este número sigue siendo una cuestión crítica sin respuesta en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer).

5. HIPOTESIS

HI: Si el número de ovocitos capturados después de una estimulación convencional permite predecir el éxito de la técnica con FIV, entonces podremos utilizar un modelo de predicción que nos permita determinar el número de ovocitos necesarios por ciclo de estimulación para lograr un embarazo bioquímico y un recién nacido vivo.

HO: No existe correlación entre el número de ovocitos capturados después de una estimulación convencional y el éxito de FIV.

6. OBJETIVO:

Desarrollar un modelo para el INPer, capaz de optimizar los resultados reproductivos (recién nacido vivo), con el menor número necesario, de ovocitos a capturar. Evaluando la edad de la mujer, índice de masa corporal (IMC), niveles basales de FSH, tipo de infertilidad y años de infertilidad.

7. MATERIAL Y METODOS:

Se trata de un estudio observacional, longitudinal, retroelectivo, realizado en el servicio de Reproducción Asistida del INPer, entre el 2011 al 2016. Las pacientes incluidas cumplieron una edad >18 años, con diagnóstico de infertilidad, a quienes se les realizó una Fertilización in Vitro con transferencia de embriones en fresco (FIV-TE). Se excluyeron: pacientes que no hayan firmado la carta de consentimiento informado, con expediente incompleto, con embarazo múltiple, y a quienes se les haya cancelado el ciclo de FIV. Se eliminaron: Mujeres que no continuaron su seguimiento hasta la resolución del embarazo en el Instituto. Para predecir el éxito reproductivo (recién nacido vivo) con el menor número necesario de ovocitos a capturar. Se realizó un árbol de decisión tipo CHAID, predictivo, no lineal y un modelo de regresión logístico, binario. En el que se evaluó y categorizó las siguientes variables:

- **Edad:** categórica, la realizó el árbol de decisión. Grupo 1: < 35años, Grupo 2: 35-37 años, Grupo 3: 38-40 años, Grupo 4: 41-42 años y Grupo 5: >42 años.
- **IMC:** categórica, según los criterios de la OMS. Grupo1: <18.50Kg/m², Grupo 2: 18.51-24.99Kg/m², Grupo 3: 25.0-29.99Kg/m², Grupo 4: 30.0-34.99Kg/m², Grupo 5: 35.0 -39.99Kg/m², Grupo 6: >39.99Kg/m².
- **Niveles basales de FSH:** numérica, la realizó el árbol de decisión. Grupo 1: <4.2 mUI/mL y Grupo2: >4.2mUI/mL
- **Tipo de infertilidad:** categórica, según la definición de la OMS. *Primaria:* Sin antecedente de gestas. *Secundaria:* Con el antecedente de al menos una gesta.
- **Tiempo de infertilidad:** categórica, la realizó el árbol de decisión. Grupo 1: <3años, Grupo 2: 4-6años, Grupo 3: 7-9años, Grupo 4: 10-12años, Grupo 5: 13-15años, Grupo 6: >15años.
- **Número de ovocitos capturados:** categórica, la realizó el árbol de decisión en: Grupo 1: 1-4 ovocitos capturados, Grupo 2: 5-12 ovocitos capturados y Grupo 3: >12 ovocitos capturados.

La estimulación ovárica se realizó por un esquema con antagonista flexible, iniciando con gonadotropinas el día 3 del ciclo. Se realizó una punción folicular guiada por ultrasonido después de 34 a 36 horas de la inyección única de hCG (Ovidrel 250 mcg Merck-Serono) por vía subcutánea. La fertilización se realizó 4 a 6 horas después de su recuperación. Evaluándose 18 horas más tarde. En el día 3 del desarrollo embrionario se realizó la transferencia con catéter blando de Cook (Echotip) mediante guía ultrasonográfica. La determinación de la subunidad beta de hCG se realizó 14 días después de la transferencia. Considerándose un valor >100 mUI/ml como positivo.

Tamaño de la muestra:

Para calcular el tamaño de muestra mínimo necesario se realizó un análisis de poder, con el software estadístico G power 3.1.9.2. considerando un tamaño de efecto del 10% por diferencia de proporciones, un poder de 80% y una probabilidad de error alfa <5%, calculando un tamaño de muestra de 784 óvulos para poder realizar el modelo de predicción.

Análisis estadístico:

Se utilizó el Programa Statistic Package for Social Sciences (SPSS) de IBM versión 22. Se consideró una probabilidad de error alfa <5% como estadísticamente significativa. Se realizó una estadística descriptiva, en el cual se reportó media con desviación estándar, mediana y rangos para las variables numéricas, para las variables categóricas únicamente se reportaron número y porcentajes.

Consideraciones éticas:

El proyecto se ajusta a los preceptos enunciados en la declaración de Helsinki y sus revisiones, así como lo estipulado en la Ley General de Salud en cuanto la investigación médica en sujetos humanos.

8. RESULTADOS

Se analizaron 1008 expedientes clínicos, de los cuales 275 tenían criterios de exclusión y 60 criterios de eliminación. Resultando 673 pacientes (5,910 óvulos). Las características demográficas de la población fue una media para la edad de la mujer de 33.58 años, en la pareja 35.68 años, un IMC de 25.5kg/m², una concentración de FSH basal de 7.41 mUI/mL y número de ovocitos capturados de 8.78. (*Tabla 1*)

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Edad mujer (años)	20	42	33.58	3.829
Edad pareja (años)	21	54	35.68	5.477
Índice de Masa Corporal (kg/m²)	18.07	37.54	25.5548	3.08126
Gestas	0	5	.71	1.097
Años de infertilidad	1	18	6.28	3.546
Concentraciones de FSH (mUI/mL)	.10	46.70	7.4177	4.85089
Número de Ovocitos Capturados	1	48	8.78	5.938

Tabla 1: Características demográficas de la población

PARA EMBARAZO BIOQUÍMICO

1.1 Árbol de decisión

Se realizó un árbol de decisión tipo CHAID, predictivo no lineal. El cual tuvo una división de 8 nodos, en 3 niveles, con un mínimo para el nodo padre de 50 pacientes y para el nodo hijo 20. Del nodo padre un 31% (213) tuvieron un embarazo bioquímico. (*Gráfica 1*)

El árbol nos permitió establecer los puntos de corte para la variable número de ovocitos capturados con una $\chi^2 = 38.014$ (gl= 2, $p = <0.01$). De donde surgieron 3 Nodos.

- **Nodo 1** (1-4 ovocitos): tuvieron 17.3% (39) de embarazos bioquímicos.
- **Nodo 2** (5-12 ovocitos): tuvieron 35.1% (106)
- **Nodo 3** (>12 ovocitos): tuvieron 46.6% (68)

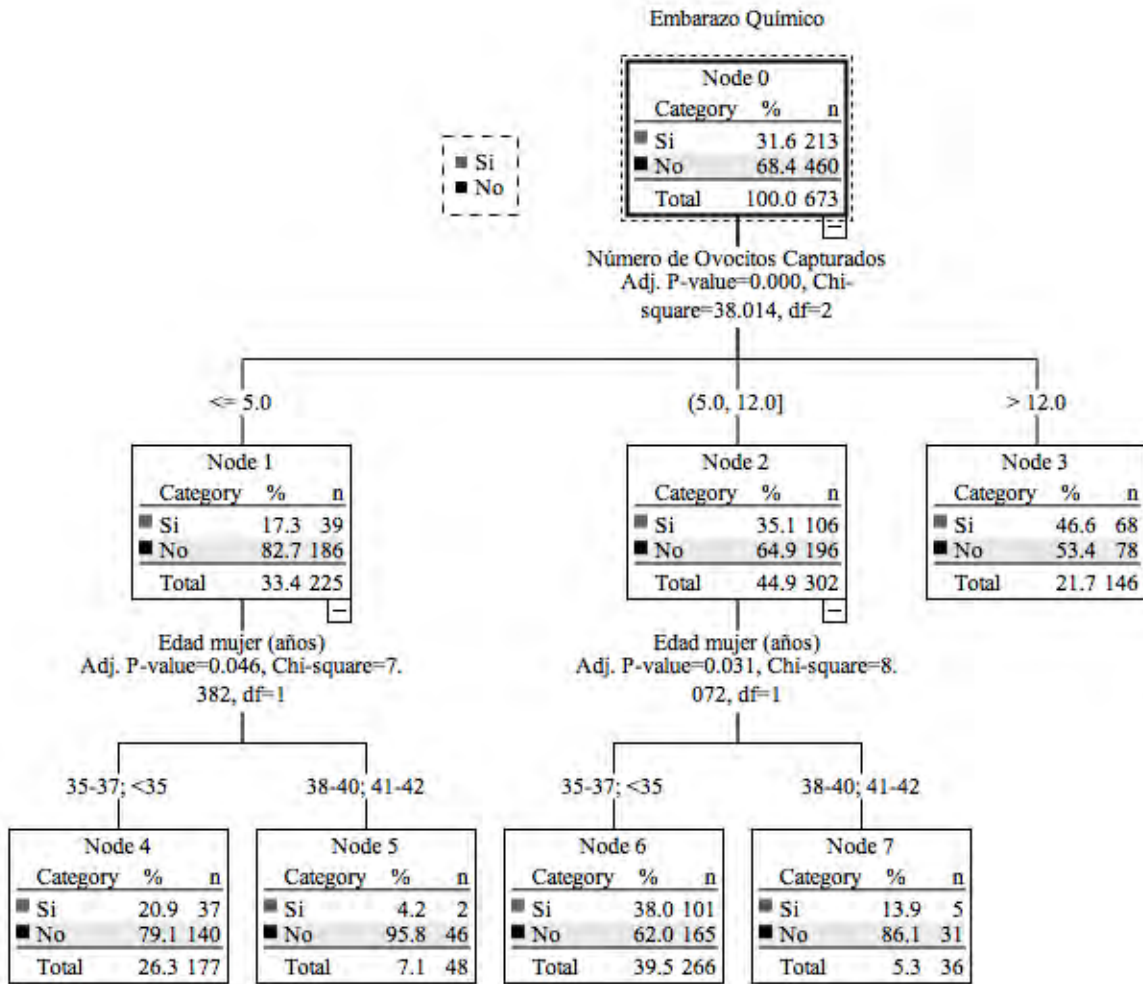
La edad de la paciente fue lo que más influyó en los Nodos 1 (1-4 ovocitos capturados) y Nodos 2 (5-12 ovocitos capturados), con una $\chi^2 = 7.382$ (gl= 1, $p = 0.046$) y una $\chi^2 = 8.072$ (gl= 1, $p = 0.031$) respectivamente.

Del Nodo 1 (1-4 ovocitos capturados) surgieron 2 Nodos;

- **Nodo 4** (<38 años): tuvieron 20.9% (37) de embarazos bioquímicos.
- **Nodo 5** (>37 años): tuvieron 4.2% (2)

Del Nodo 2 (5-12 ovocitos capturados) surgieron 2 Nodos:

- **Nodo 6** (<38 años): tuvieron 38.0% (101) de embarazos bioquímicos.
- **Nodo 7** (>37 años): tuvieron 13.9% (5)



Gráfica 1: Árbol de decisión para predecir un embarazo bioquímico

Se observó que la mayor probabilidad para contar con un embarazo bioquímico es cuando se capturan >12 ovocitos, con un 46.6% (145) con una $\chi^2 = 38.014$ (gl= 2, $p = <0.01$), independiente de la edad que tenga la paciente. Y la menor probabilidad de tenerlo es cuando se capturan < 5 ovocitos, con una edad >38 años, con un 4.2% (48), con una $\chi^2 = 7.382$ (gl= 1, $p = 0.046$). (Tabla 2)

Nodo	N	Porcentaje de embarazo bioquímico
3	145	46.6%
6	266	38.0%
2	106	35.1%
4	177	20.9%
1	39	17.3%
7	36	13.9%
5	48	4.2%

Tabla 2: Porcentajes para tener un embarazo bioquímico por el árbol de decisión tipo CHAID

1.2 Modelo de regresión logística

Se realizó un modelo de regresión logística binario. El cual fue estadísticamente significativo con una $\chi^2 = 68.562$ (gl= 16, $p = <0.01$). El -2 log de verosimilitud fue de 769.304, con una R^2 de Nagelkerke de .136. La adecuación del modelo se confirmó (al no ser significativo) con la prueba de Hosmer y Lemeshow con una $\chi^2 = 5.776$ (gl= 8, $p = .672$). La tabla de clasificación mostró que el modelo clasificó correctamente en un 69.3% de los casos (94.1% de los que no lograron embarazo bioquímico). (Tabla 3)

		Embarazo Bioquímico		Porcentaje Correcto
		No	Si	
Embarazo Bioquímico	No	433	27	94.1
	Si	179	33	15.6
Porcentaje Total				69.3

El valor de corte es .500

Tabla 3: De clasificación para embarazo bioquímico

VARIABLES DE LA ECUACIÓN

Edad; Mostró que las pacientes >38 años tienen una menor probabilidad de tenerlo. Siendo el Grupo 4, las que tienen el pronóstico reproductivo más adverso. (Tabla 4)

- Grupo 2: (OR = .834, 95% IC: .567-1.225, $p = .354$), Grupo 3: (OR = .375, 95% IC: .199-.709, $p = .003$), Grupo 4: (OR = .000, 95% IC: .000- -, $p = .999$)

IMC; Mostró que las pacientes con un IMC normal, sobrepeso y obesidad tienen mayor probabilidad de tenerlo que aquellas con bajo peso. (*Tabla 4*)

- *Grupo 2:* (OR = 1.134, 95% IC: .390-3.298, $p=.817$), *Grupo 3:* (OR = 1.255, 95% IC: .437-3.610, $p=.673$), *Grupo 4:* (OR = 1.028, 95% IC: .295-3.576, $p=.966$), *Grupo 5:* (OR = 3.379, 95% IC: .144-79.53, $p=.450$).

Concentraciones de FSH; En su categorización numérica no predijo con significancia estadística la probabilidad. (*Tabla 4*)

- (OR = 1.010, 95% IC: .971-1.051, $p=.618$)

Tipo de infertilidad; Mostró que la infertilidad primaria tiene menor probabilidad de tenerlo. (*Tabla 4*)

- (OR = .811, 95% IC: .561-1.174, $p=.267$)

Años de infertilidad; Mostró que una duración de infertilidad >4 años, tienen una menor probabilidad. (*Tabla 4*)

- *Grupo 2:* (OR = .647, 95% IC: .407-1.029, $p=.066$), *Grupo 3:* (OR = .536, 95% IC: .321-.895, $p=.017$), *Grupo 4:* (OR = .531, 95% IC: .281-1.001, $p=.050$), *Grupo 5:* (OR = .812, 95% IC: .332-1.987, $p=.648$), *Grupo 6:* (OR = .535, 95% IC: .125-2.294, $p=.400$).

Número de ovocitos capturados; Mostró que a mayor número de ovocitos, hay un mejor pronóstico. Aumentando la probabilidad de embarazo bioquímico 2.6 y 4.6 veces, cuando se obtienen 5 a 12 y >12 ovocitos respectivamente. (*Tabla 4*)

- *Grupo 2:* (OR = 2.619, 95% IC: 1.603-4.281, $p<.001$), *Grupo 3:* (OR = 4.666, 95% IC: 2.676-8.137, $p<.001$).

VARIABLES DE LA ECUACIÓN								
	B	E.T.	Wald	gl	p	OR	Mínimo	Máximo
EDAD								
Grupo 1			9.202	3	.027			
Grupo 2	-.182	.197	.857	1	.354	.834	.567	1.225
Grupo 3	-.979	.324	9.122	1	.003	.375	.199	.709
Grupo 4	-20.349	11949.953	.000	1	.999	.000	.000	.
IMC								
Grupo 1			1.050	4	.902			
Grupo 2	.126	.545	.054	1	.817	1.134	.390	3.298
Grupo 3	.227	.539	.178	1	.673	1.255	.437	3.610
Grupo 4	.027	.636	.002	1	.966	1.028	.295	3.576
Grupo 5	1.217	1.612	.571	1	.450	3.379	.144	79.533
CONCENTRACIÓN DE FSH								
	.010	.020	.249	1	.618	1.010	.971	1.051
TIPO DE INFERTILIDAD								
Primaria	-.209	.188	1.232	1	.267	.811	.561	1.174
AÑOS DE INFERTILIDAD								
Grupo 1			7.359	5	.195			
Grupo 2	-.435	.236	3.381	1	.066	.647	.407	1.029
Grupo 3	-.623	.262	5.676	1	.017	.536	.321	.895
Grupo 4	-.634	.324	3.828	1	.050	.531	.281	1.001
Grupo 5	-.209	.457	.209	1	.648	.812	.332	1.987
Grupo 6	-.626	.743	.709	1	.400	.535	.125	2.294
NÚMERO DE OVOCITOS CAPTURADOS								
Grupo 1			29.470	2	.000			
Grupo 2	.963	.251	14.754	1	.000	2.619	1.603	4.281
Grupo 3	1.540	.284	29.470	1	.000	4.666	2.676	8.137
Constante	-1.233	.619	3.971	1	.046	.292		

Tabla 4: Variables de ecuación del modelo de regresión logístico para embarazo bioquímico

Para confirmar que no existiera multicolinealidad, se realizó una tabla de correlación.

2 RECIÉN NACIDO VIVO

2.1 Árbol de decisión

Se realizó un árbol de decisión tipo CHAID, predictivo no lineal. El cual tuvo una división de 10 nodos, en 3 niveles, con un mínimo para el nodo padre de 50 pacientes y para el nodo hijo 20. Del nodo padre un 18.9% (127) tuvieron un recién nacido. (Gráfica 2)

El árbol nos permitió establecer los puntos de corte para la variable número de ovocitos capturados con una $\chi^2 = 20.407$ (gl= 2, $p = <0.01$). De donde surgieron 3 Nodos: (*Gráfica 2*)

- **Nodo 1** (1-4 ovocitos): tuvieron 11.1% (19) de recién nacido vivos.
- **Nodo 2** (5-12 ovocitos): tuvieron 19.1% (68)
- **Nodo 3** (>12 ovocitos): tuvieron 27.4% (40)

La edad de la paciente fue lo que más influyó al Nodo 1 (1-4 ovocitos capturados), con una $\chi^2 = 14.532$ (gl= 1, $p = 0.001$). De donde surgieron 2 Nodos: (*Gráfica 2*)

- **Nodo 4** (< 38 años): tuvieron 14.8% (19) de recién nacido vivos.
- **Nodo 5** (>37 años): tuvieron 0% (0)

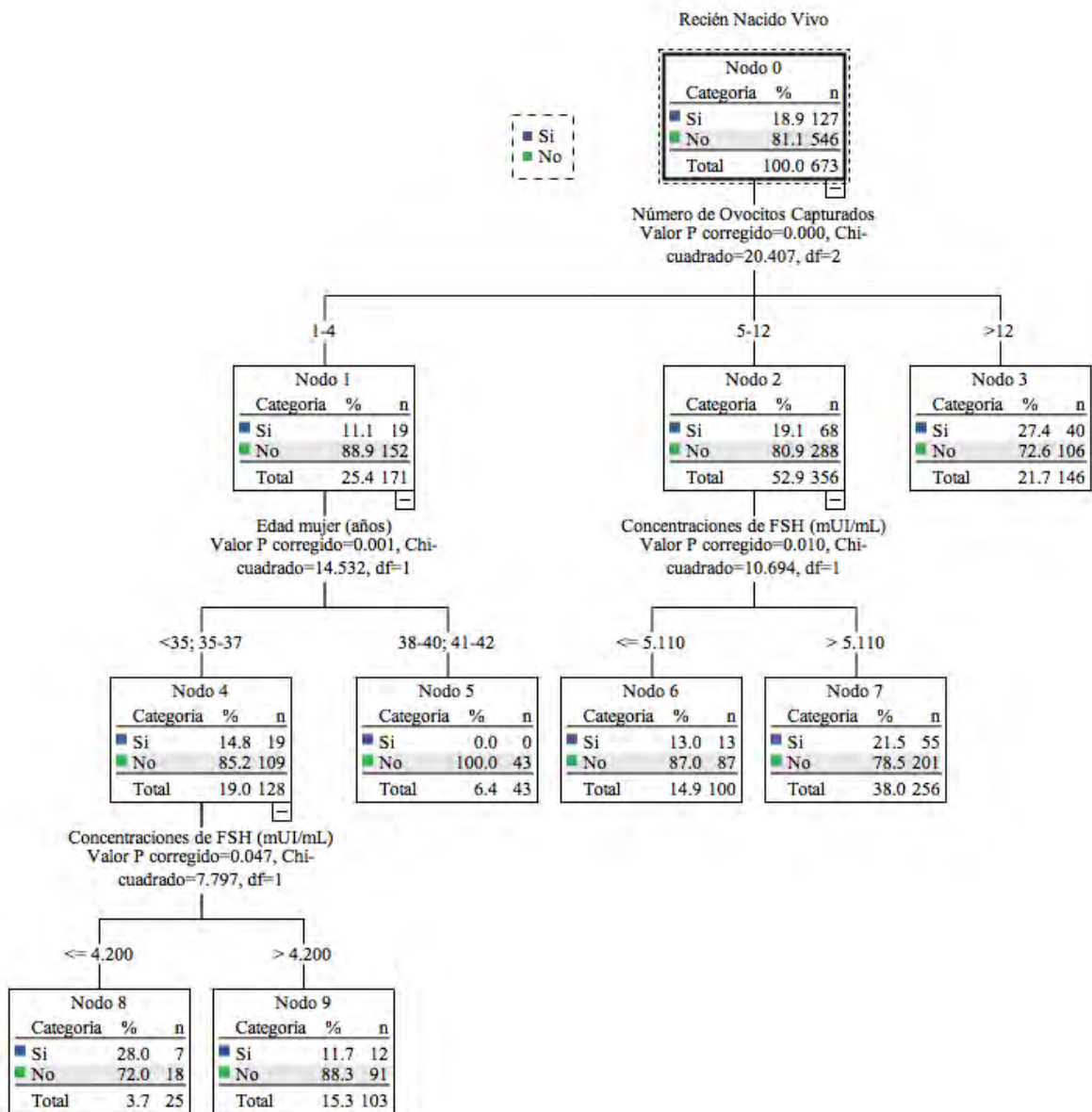
Las concentraciones de la FSH fue lo que más influyó al Nodo 2 (5-12 ovocitos capturados) y al Nodo 4 (<37 años), con una $\chi^2 = 10.694$ (gl= 1, $p = 0.010$) y una $\chi^2 = 7.797$ (gl= 1, $p = 0.047$) respectivamente. (*Gráfica 2*)

Del Nodo 2 (5-12 ovocitos capturados) surgieron 2 Nodos: (*Gráfica 2*)

- **Nodo 6** (FSH <5.110 mUI/mL): tuvieron 13.0% (13) recién nacido vivos.
- **Nodo 7** (FSH >5.110 mUI/mL): tuvieron 21.5% (55)

Del Nodo 4 (<37 años), surgieron 2 Nodos: (*Gráfica 2*)

- **Nodo 8**; FSH <4.2 mUI/mL: tuvieron 28.0% (7) recién nacido vivos.
- **Nodo 9**; FSH >4.2 mUI/mL: tuvieron 11.7% (12)



■ Si

■ No

Gráfica 2: Árbol de decisión para predecir recién nacido vivo

Se observó que la mayor probabilidad de tener un recién nacido vivo son mujeres <37 años, con una FSH <4.2 mUI/mL, independientemente del número de ovocitos capturados (Nodo 8) con un 28%, (7) con una $\chi^2= 7.797$ (gl= 1, $p= <0.047$). Seguido de cuando se capturan >12 ovocitos (Nodo 3), con un 27.4% (40) con una $\chi^2= 20.407$ (gl= 2, $p= <0.01$), independiente de las otras variables. Y la menor probabilidad de tenerlo es cuando se capturan < 5 ovocitos, con una edad >38 años (Nodo 5), con un 0% (0), con una $\chi^2= 14.532$ (gl= 1, $p= 0.001$). (Tabla 5)

Nodo	N	Recién nacido vivo
8	25	28%
3	146	27.4%
7	55	21.5%
2	356	19.1%
4	128	14.8%
6	100	13%
9	103	11.7%
1	171	11.1%
5	43	0%

Tabla 5: Porcentajes para tener un recién nacido por el árbol de decisión tipo CHAID

2.2 Modelo de regresión logística

Se realizó un modelo de regresión logística binario, para predecir si el recién nacido vivo, podría ser pronosticado por las variables: edad de la mujer, IMC, niveles basales de FSH, tipo de infertilidad, años de infertilidad y número de ovocitos capturados. Por el método Introducir. El cual fue estadísticamente significativo con una $\chi^2= 43.031$ (gl= 16, $p= <0.01$). El -2 log de verosimilitud fue de 608.894, con una R^2 de Nagelkerke de .100. La adecuación del modelo se confirmó con la prueba de Hosmer y Lemeshow con una $\chi^2= 10.23$ (gl= 8, $p= .251$). Por no ser significativo. La tabla de clasificación mostró que el modelo clasificó adecuadamente en un 81.1% de los casos (100% de los que no lograron recién nacido vivo). (Tabla 6)

		Recién Nacido		Porcentaje Correcto
		No	Si	
Recién nacido vivo	No	546	0	100
	Si	127	0	0
Porcentaje Total				81.1

El valor de corte es .500

Tabla 6: De clasificación para recién nacido vivo

VARIABLES DE LA ECUACIÓN

Edad; Mostró que a mayor edad, disminuye la probabilidad. Siendo el Grupo 4, las que tienen el pronóstico reproductivo más adverso. (*Tabla 7*)

- *Grupo 2:* (OR = .838, 95% IC: .535-1.314, $p=.442$), *Grupo 3:* (OR = .338, 95% IC: .147-.776, $p=.011$), *Grupo 4:* (OR = .000, 95% IC: .000- -, $p=.999$)

IMC; Mostró que las pacientes con un IMC normal y sobrepeso, tienen mayor probabilidad de contar con un recién nacido vivo que aquellas con bajo peso. Por otra parte en las pacientes con obesidad, a mayor IMC, disminuye la probabilidad de contar con un recién nacido vivo. (*Tabla 7*)

- *Grupo 2:* (OR = 1.465, 95% IC: .391-5.479, $p=.571$), *Grupo 3:* (OR = 1.550, 95% IC: .419-5.741, $p=.512$), *Grupo 4:* (OR = .888, 95% IC: .180-4.396, $p=.885$), *Grupo 5:* (OR = .000, 95% IC: .000-, $p=.999$).

Concentraciones de FSH; En su categorización numérica mostró que mayor concentración, hay una menor probabilidad de contar con un recién nacido vivo. (*Tabla 7*)

- (OR = .990, 95% IC: .943-1.039, $p=.685$)

Tipo de infertilidad; Mostró que la infertilidad primaria tiene menor probabilidad de contar con un recién nacido vivo. (*Tabla 7*)

- (OR = .925, 95% IC: .600-1.427, $p=.724$)

Años de infertilidad; Mostró que a mayor duración de la infertilidad hay una menor probabilidad de contar con un recién nacido vivo. Disminuyendo a partir de los 4 años. (*Tabla 7*)

- Grupo 2: (OR = .496, 95% IC: .292-.840, $p=.009$), Grupo 3: (OR = .515, 95% IC: .289-.919, $p=.025$), Grupo 4: (OR = .394, 95% IC: .181-.858, $p=.019$), Grupo 5: (OR = .299, 95% IC: .083-1.078, $p=.065$), Grupo 6: (OR = .966, 95% IC: .224-4.160, $p=.963$).

Número de ovocitos capturados; Mostró que con >4 ovocitos, aumenta la probabilidad de tener un recién nacido vivo. Siendo que a mayor número, hay un mejor pronóstico reproductivo. (Tabla 7)

- Grupo 2: (OR = 1.706, 95% IC: .969-3.003, $p=<0.064$), Grupo 3: (OR = 2.783 95% IC: 1.481-5.231, $p=<0.01$).

VARIABLES DE LA ECUACIÓN								
	B	E.T.	Wald	gl	p	OR	Mínimo	Máximo
EDAD								
Grupo 1			6.630	3	.085			
Grupo 2	-.176	.229	.592	1	.442	.838	.535	1.314
Grupo 3	-1.084	.424	6.541	1	.011	.338	.147	.776
Grupo 4	-19.764	11906.079	.000	1	.999	.000	.000	.
IMC								
Grupo 1			1.544	4	.819			
Grupo 2	.382	.673	.321	1	.571	1.465	.391	5.479
Grupo 3	.438	.668	.431	1	.512	1.550	.419	5.741
Grupo 4	-.118	.816	.021	1	.885	.888	.180	4.396
Grupo 5	-19.368	27639.521	.000	1	.999	.000	.000	
CONCENTRACIÓN DE FSH								
	.010	.025	.165	1	.685	.990	.943	1.039
TIPO DE INFERTILIDAD								
Primaria	0.78	.221	.124	1	.724	.925	.600	1.427
AÑOS DE INFERTILIDAD								
Grupo 1			11.465	5	.043			
Grupo 2	-.702	.269	11.465	1	.009	.496	.292	.840
Grupo 3	-.663	.295	6.801	1	.025	.515	.289	.919
Grupo 4	-.931	.397	5.048	1	.019	.394	.181	.858
Grupo 5	-1.209	.655	3.404	1	.065	.299	.083	1.078
Grupo 6	-.034	.745	.002	1	.963	.966	.224	4.160
NÚMERO DE OVOCITOS CAPTURADOS								
Grupo 1			10.390	2	.006			
Grupo 2	.534	.288	3.429	1	.064	1.706	.969	3.003
Grupo 3	1.024	.322	10.108	1	.001	2.783	1.481	5.231
Constante	-1.558	.753	4.284	1	.038	.211		

Tabla 7: Variables de ecuación del modelo de regresión logístico para recién nacido vivo

9. DISCUSIÓN: Para optimizar los resultados en reproducción asistida, es importante contar con modelos predictivos capaces de pronosticar un éxito reproductivo (recién nacido vivo). El modelo con mayor número de ciclos es el de Sunkara et al.,⁴ quien propone como número óptimo, alrededor de 15 a 20 ovocitos, ajustándose por grupo de edad. Sin embargo es importante individualizar estos resultados en cada centro, ya que las características demográficas de las pacientes, el porcentaje de fertilización y supervivencia son diferentes. El modelo realizado para el INPer en ciclos de FIV en fresco, mostró que el número óptimo de ovocitos a capturar es >12, independientemente del grupo de edad. Justificado por la probabilidad que existe en ese tamaño de corte, de tener un embrión euploide, con las características demográficas de nuestra población.

Con respecto al modelo de regresión logística para predecir recién nacido vivo, mostró una adecuación y correcta clasificación de los casos. Mostrando que la mayor probabilidad (28%), la tenían las mujeres <37 años, con una FSH <4.2 mUI/mL y <5 ovocitos capturados. Justificado por que la mujer joven tiene una mayor probabilidad de tener un embrión euploide, aún con una corte de ovocitos menor a la anteriormente mencionada. Ya que específicamente este grupo de mujeres, son menos susceptibles a presentar complicaciones durante la gestación (abortos) y por consiguiente tienen un mayor éxito perinatal.¹⁸ Con respecto a la concentración basal de la FSH, sabemos que tiene un valor limitado. Por lo que solo se utiliza como un factor orientativo para la respuesta ovárica. A mayor nivel, menor respuesta, orientando al clínico a usar en la mayoría de las veces, una mayor dosis de gonadotropinas, pudiendo comprometer la foliculogénesis, mecanismos de segregación cromosómica y finalmente resultados reproductivos.¹⁸⁻²⁰

Por el contrario la menor probabilidad (0%), se tiene cuando se capturan <5 ovocitos y una edad >37 años. Justificado por que a mayor edad en la mujer, condiciona una menor corte de ovocitos, menor probabilidad de tener un número de embriones euploides, menor probabilidad de embarazo y mayor probabilidad de complicaciones.¹⁸

En el modelo para predecir recién nacido vivo se justifica la R^2 de Nagelkerke .100 por que existen otras variables que pueden influirlo como: antecedente de FIV, marcadores de reserva ovárica, etiología de la infertilidad, medicamentos utilizados durante la estimulación, estadio en que se transfiere el embrión, así como calidad y técnica del operador entre otros.

10. CONCLUSIONES:

El modelo realizado en el INPer mostró que el número óptimo de ovocitos a capturar es >12, independientemente del grupo de edad. Con respecto al recién nacido vivo, lo que más aumenta la probabilidad es una edad <37 años, con FSH <4.2 mUI/mL y <5 ovocitos. Respecto a la variable tipo de infertilidad, no se encontró significancia estadística. A estudios futuros sería recomendable ampliar el tamaño de muestra e incluir variables como pruebas de reserva ovárica o etiología de la infertilidad, para incrementar la R^2 de Nagelkerke.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Van Loenders L, Repping S, Bossuyt PM, an der Veen F, et al. Prediction models in in vitro fertilization; where are we? A mini review. *J Adv Res* 2014;5:295-301.
2. Steward RG, Lan L, Shah AA, Yeh JS, et al. Oocyte number as a predictor for ovarian hyperstimulation syndrome and live birth: an analysis of 256,381 in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2014;101:967–973.
3. Ji J, Liu Y, Tong XH, Luo L, et al. The optimum number of oocytes in IVF treatment: an analysis of 2455 cycles in China. *Hum Reprod* 2013;28: 2728–2734.
4. 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;26:1768-1774.
5. Verwoerd GR, Mathews T, Brinsden PR. Optimal follicle and oocyte numbers for cryopreservation of all embryos in IVF cycles at risk of OHSS. *Reprod Biomed Online* 2008;17:312-317.
6. Van der Gaast MH, Eijkemans MJ, van der Net JB, de Boer EJ, et al. Optimum number of oocytes for a successful first IVF treatment cycle. *Reprod Biomed Online* 2006;13:476-

480.

7. Zebitay AG, Cetin O, Verit FF, Keskin S, et al. The role of ovarian reserve markers in prediction of clinical pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2017;37:492-497.
8. Kyoung YM, Hoon K, Joong YL, Jung RL, et al. Nomogram to predict the number of oocytes retrieved in controlled ovarian stimulation. *Clin Exp Reprod Med* 2016;43:112-118.
9. La Marca A, Papaleo E, Grisendi V, Argento C, et al. Development of a nomogram based on markers of ovarian reserve for the individualisation of the follicle-stimulating hormone starting dose in in vitro fertilisation cycles. *BJOG* 2012;119:1171–1179.
10. Kably A, Estevez S, Carballo E, Duran M. Comparative analysis of pregnancy rate/captured oocytes in an in vitro fertilization program. *Ginecol Obstet Mex* 2008; 76:256–260.
11. Chen YH, Xu XH, Wang Q, Zhang SD, et al. Optimum oocyte retrieved and transfer strategy in young women with normal ovarian reserve undergoing a long treatment protocol: a retrospective cohort study. *J Assist Reprod Genet* 2015;32:1459-1467.
12. McAvey B, Zapantis A, Jindal SK, Lieman HJ, et al. How many eggs are needed to produce an assisted reproductive technology baby: is more always better? *Fertil Steril* 2011;96:332–335.
13. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertil Steril* 2016;106:1634-1647.
14. Eskew AM, Omurtag KR. A review on ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) management strategies. *Minerva Endocrinol* 2017. Dirección URL: <<http://www.minervamedica.it/en/journals/minervaendocrinologica/article.php?cod=R07Y9999N00A17032103>> (Consulta: Junio 2017)
15. ESHRE Capri Workshop Group; A prognosis-based approach to infertility: understanding the role of time. *Hum Reprod* 2017. Dirección URL: <<https://academic.oup.com/humrep/articleabstract/doi/10.1093/humrep/dex214/3867334/A-prognosisbased-approach-to-infertility>>(Consulta: Junio 2017)
16. Nelson SM, Telfer EE, Anderson RA. The ageing ovary and uterus: new biological insights. *Hum Reprod Update* 2013;19:67–83.

17. Liu KE, Case A. No. 346-Advanced Reproductive Age and Fertility. *J Obstet Gynaecol Can* 2017. <[http://www.jogc.com/article/S1701-2163\(16\)39898-X/pdf](http://www.jogc.com/article/S1701-2163(16)39898-X/pdf)>(Consulta: Junio 2017)
18. Sauer MV. Reproduction at an advanced maternal age and maternal health. *Fertil Steril* 2015;103;5:1136-1143.
19. Blumenfeld Z. Why more is less and less is more when it comes to ovarian stimulation. *J Assist Reprod Genet* 2015;32:1713-1719.
20. Kahraman S, Pirkevi C, Cetinkaya1 M, Yelke H. The effect of follicle size and homogeneity of follicular development on the morphokinetics of human embryos. *J Assist Reprod Genet* 2017;34:895–903.