

**MODELO DE PREDICCIÓN DE EMBARAZO EN PACIENTES  
SOMETIDAS A TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA EN  
LA UNIDAD DE FERTILIDAD DEL COUNTRY DE BOGOTÁ**

**AUTOR: OLGA LUCIA NUÑEZ DIAZ**

**Medico Residente de Ginecología y Obstetricia**

**TUTORES TEMATICOS Y EPIDEMIOLOGICOS:**

**DRA. CLAUDIA BORRERO CABRERA**

**Especialista en Ginecología y Obstetricia y Medicina Reproductiva**

**Epidemióloga**

**DR. JUAN MANUEL MONTOYA MEJIA**

**Especialista en Ginecología y Obstetricia y Medicina Reproductiva**

**Unidad de Fertilidad del Country**

**DR. MILCIADES IBAÑEZ**

**Bioestadístico y Especialista en Epidemiología**

**Universidad del Rosario**

**COLEGIO MAYOR DE NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**BOGOTÁ D.C., JULIO DE 2009**



*Your complimentary  
use period has ended.  
Thank you for using  
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to  
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

## AGRADECIMIENTO

- A la Dra. Claudia Borrero y al Dr. Juan Manuel Montoya que por su paciencia y dedicación hicieron posible la realización de este trabajo.
- A Paula López y Angélica Castro (Biólogas de la Unidad de Fertilidad del Country) que compartieron su tiempo conmigo y me colaboraron en la realización de la base de datos.
- Al Dr. Milciades Ibáñez quien me ayudo con el análisis de los datos.

Cerca del 10% de las parejas tiene problemas para concebir.<sup>6</sup> Las técnicas de reproducción asistida (TRA) son una alternativa de tratamiento cuando otros manejos han fallado. Las TRA son todos los tratamientos o procedimientos que incluyen manejo *in vitro* de los ovocitos humanos, espermatozoides y embriones con el objetivo de obtener un embarazo<sup>1</sup>.

Durante el tratamiento de infertilidad es importante conocer la probabilidad de embarazo que tiene una paciente sometida a TRA teniendo en cuenta que los factores influyentes en dicho desenlace (embarazo) difieren en cada paciente. Los modelos de predicción en medicina tienen como objetivo principal encontrar el grupo de factores de riesgo que tengan la mejor capacidad predictiva de un resultado específico.

Los modelos de predicción publicados actualmente no son aplicables a pacientes sometidas a TRA en general, y además las pacientes que fueron estudiadas por estos grupos de investigación tienen características poblacionales diferentes a las nuestras.<sup>14,17,18,20</sup>

Se desarrolló un modelo de predicción de embarazo en pacientes sometidas a TRA en la Unidad de Fertilidad del Country de Bogotá. La recolección de los datos se realizó en forma retrospectiva, sin intervención. Las variables independientes que en el análisis multivariado se encontraron con mayor capacidad predictiva fueron: la edad real, las unidades de gonadotropinas administradas en la inducción de la ovulación, el número de embriones transferidos y el tipo de catéter que se utilizó en la transferencia. La capacidad predictiva del modelo final se evaluó por medio del área bajo la curva ROC la cual fue de 0.6950. La sensibilidad del modelo es 36.7%, con una especificidad del 83.3%.

Conclusiones: el desarrollo de un modelo de predicción para embarazo en pacientes sometidas a TRA provee una estrategia de medicina basada en evidencia para guiar a las parejas en sus probabilidades de éxito reales. Una vez corregidos el sobre ajuste *overfitting*, y validado el modelo, puede ser utilizado en las clínicas de fertilidad como herramienta valiosa de consejería.

Palabras Clave: Modelo de predicción, regresión logística, embarazo, técnicas de reproducción asistida.

## INTRODUCCION

Las técnicas de reproducción asistida (TRA) son todos los procedimientos que incluyen el manejo in vitro de ovocitos, espermatozoides y embriones humanos con el propósito de lograr un embarazo. Algunas de las TRA son: Inseminación intrauterina (IUI), fertilización in vitro (FIV), donación de ovocitos e inyección Intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI).<sup>1</sup>

Actualmente existe un registro en la Red Latinoamericana de Reproducción Asistida que describe un desenlace puntual sin individualizar el resultado por factores asociados.<sup>2</sup>

Por medio de un estudio de regresión logística (análisis multivariado) se pueden controlar las variables de confusión en un estudio no experimental y estudia como influyen varios factores (variables independientes) en una variable de respuesta (variable dependiente).<sup>5</sup> Los modelos de predicción en medicina tienen como objetivo principal encontrar el grupo de factores de riesgo que tengan la mejor capacidad predictiva de un resultado específico.<sup>3</sup>

En medicina reproductiva se han diseñado varios modelos de predicción para evaluar la probabilidad que una paciente se embarace o no. El primer modelo se realizó para predecir embarazo en pacientes sin ningún tipo de tratamiento (embarazo espontáneo).<sup>4</sup>

Después de este modelo se han desarrollado muchos otros en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida. En estos modelos se han evaluado diferentes tipos de desenlaces, tales como el éxito en la respuesta ovárica, fertilización, embarazo, etc.<sup>13,14,15,16,17,18</sup>. Aun no se ha implementado un modelo de predicción en América Latina que permita analizar varios factores asociados para predecir el embarazo en mujeres con reproducción asistida.

Se planea por medio de este estudio, obtener un modelo de predicción de embarazo en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida, con el fin de ayudar en el futuro a predecir la probabilidad de embarazo en estas pacientes.

## JUSTIFICACION

En la actualidad muchas parejas consultan por problemas relacionados con infertilidad y deseo de concepción; una vez consultan, se les realizan estudios diagnósticos para identificar la etiología de la infertilidad y de esta forma poder implementar un tratamiento adecuado. También es importante durante este proceso poder contar con una herramienta que permita cuantificar la probabilidad de que una pareja se embarace teniendo en cuenta que cada paciente posee diferentes factores influyentes en el resultado de embarazo. Para este fin se han diseñado modelos de predicción tanto como para embarazo espontáneo,<sup>4</sup> como para embarazo en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida.<sup>14,17,18,20</sup> Todos estos modelos de predicción se han desarrollado y se han validado en países del primer mundo, donde las características poblacionales son diferentes a las de America Latina y de Colombia. No se ha realizado una validación externa de dichos modelos de predicción en países del tercer mundo como el nuestro, por lo que hasta el momento se debe tener cuidado al aplicarlos en nuestra población de pacientes.

Lo anteriormente expuesto justifica la necesidad de realizar un modelo de predicción para embarazo en pacientes sometidas a IVF/ICSI, con las características poblacionales propias de nuestro país.

## PROBLEMA

Como parte del estudio y tratamiento de parejas con infertilidad se incluye habitualmente el exponerle las expectativas y probabilidades de éxito de embarazo al ser sometidas a un procedimiento de IVF/ICSI, esto se puede realizar por medio de la amplia experiencia que poseen algunas unidades de fertilidad que conocen los factores influyentes para un resultado exitoso, pero además se puede calcular por medios estadístico que permitan ser mas precisos.<sup>8</sup>

Para este fin se utilizan los modelos de predicción. Aun no se ha realizado un modelo de predicción en reproducción asistida que se pueda aplicar en nuestro país, los modelos que se han realizado hasta el momento no tienen validación externa en pacientes con las características de nuestra población.

Las preguntas que se pretenden resolver con este trabajo son:

- ¿Cuáles son los factores predictivos de embarazo en pacientes sometidas a técnicas reproducción asistida en la Unidad de Fertilidad del Country?
- ¿Cuál sería el modelo mas robusto para predicción de embarazo en pacientes sometidas a TRA?

## MARCO TEORICO

La infertilidad es un problema común. Aproximadamente el 10% de las parejas presenta problemas para concebir. Sin importar la causa de la infertilidad, el tratamiento que lleva a una mayor tasa de embarazo es la fertilización in Vitro (IVF). Desde su inicio en 1978, ha habido un incremento marcado en el número de ciclos realizados en el mundo entero. Aproximadamente 1 de cada 50 nacimientos en Suecia, 1 de cada 60 en Australia, 1 de cada 80-100 nacimientos en Estados Unidos resultan de procedimientos IVF.<sup>6</sup>

En el año 2003, en la unidad de Fertilidad del Country de Bogotá se obtuvo una tasa de embarazo de 53% en mujeres menores 35 años, de 34% en mujeres entre 35 y 39 años y de 31% a mujeres mayores de 39 años.<sup>7</sup>

Es importante calcular la probabilidad que un embarazo ocurra en una pareja que desea un hijo, ya sea de forma espontánea o sometándose a reproducción asistida. Los modelos de predicción pueden ser útiles para dicha evaluación y en los últimos años se han publicado varios modelos que predicen embarazo en diferentes situaciones: espontáneamente, evaluando la reserva ovárica, según la calidad embrionaria, en pacientes sometidas a transferencia del embrión de mejor calidad (eSET), y otros para pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida.<sup>8</sup>

El retraso en la decisión de embarazarse es un importante cambio social que contribuye a la infertilidad. El concepto de que el envejecimiento femenino a través de los años produce una declinación en la calidad y cantidad de los óvulos/óvulos de folículos determina una fertilidad femenina dependiente de la edad. Esto es explicado por un incremento dependiente de la edad, en la no disyunción meiotica que lleva a aneuploidia cromosómica y por ende a embriones que no se desarrollan. Lo anterior ocurre mas frecuentemente en mujeres mayores de 40 años.<sup>9</sup>

La edad de la mujer es un factor predictivo para embarazo ampliamente estudiado en modelos de predicción de embarazo espontáneo y en técnicas de reproducción asistida. En todos estos estudios se demuestra y se concluye que la edad es un factor predictivo significativo en el resultado de embarazo.<sup>13,14,15,16,17,18</sup>

Se ha encontrado gran valor predictivo en las características morfológicas individuales que valoran la calidad de los embriones que se transfieren.<sup>9</sup> El criterio más usado para evaluar la calidad embrionaria es el descrito por L Veeck. Este sistema toma en cuenta la presencia de fragmentos citoplasmáticos enucleados y el tamaño relativo de los blastómeros. Para este sistema el mejor embrión es aquel que se califica en grado I.

Grado I: Embrión con blastómeros de igual tamaño, sin fragmentos citoplasmáticos y con citoplasma claro y homogéneo.

Grado II: Embrión con blastómeros de igual tamaño y menos del 30% de fragmentos citoplasmáticos.

Grado III: Embrión con blastómeros de tamaños diferentes, 0% de fragmentos citoplasmáticos.

Grado IV: Embrión con blastómeros de igual o diferente tamaño; con 30 a 50% de fragmentos citoplasmáticos.

Grado V: Embrión con más del 50% de fragmentos citoplasmáticos.<sup>11</sup>

La medición de la FSH (Hormona Folículo Estimulante) en el día 2 o 3 de la menstruación espontánea (basal) es una de las pruebas que se utilizan para evaluar la reserva ovárica en pacientes que se encuentran en estudio de infertilidad. Se ha estudiado en múltiples modelos de predicción para determinar si es un factor estadísticamente predictivo en el resultado de embarazo. Los resultados en estos estudios han sido contradictorios, en el estudio realizado por Qublan H.S. et y Broekmans F.J. et al encontraron que es un factor predictor<sup>16,19</sup> y por el contrario en el estudio de Carrera-Rotllan J. y col. no tiene significancia estadística.<sup>17</sup>



El espermograma de Kruger se realiza en el estudio inicial de la pareja infértil para el diagnóstico del factor masculino como causa de la infertilidad. Los criterios diagnósticos para infertilidad masculina en este espermograma son: Volumen  $< 1\text{mL}$ , conteo de espermatozoides  $< 20.000.000/\text{mL}$ , movilidad espermática  $a+b < 50\%$ , y morfología normal  $< 14\%$ . Datos de programas de técnicas de reproducción asistida donde realizan la evaluación de la morfología mediante la técnica descrita por la OMS sugieren que la morfología espermática normal por debajo del 15% disminuye la tasa de fertilización en pacientes de IVF. <sup>12</sup>

Los primeros modelos de predicción en medicina reproductiva se realizaron para predecir embarazo en pacientes sin tratamiento (embarazo espontáneo). En el modelo de Eimers et al. se encontró que los factores predictivos para embarazo con mayor peso estadístico fueron: La edad materna, el tiempo de infertilidad, el tipo de infertilidad, la movilidad del espermatozoides y el test postcoito. Con estos factores realizaron un modelo para calcular la probabilidad de que una pareja se embarace espontáneamente. <sup>4</sup>

Los modelos de predicción tienen como objetivo principal encontrar el grupo de factores de riesgo que tengan la mejor capacidad predictiva de un resultado específico. <sup>3</sup> Este modelo se obtiene mediante un análisis de regresión. El análisis de regresión es un procedimiento mediante el cual se trata de determinar si existe o no relación de dependencia entre 2 o más variables y permite controlar variables de confusión en un estudio no experimental. <sup>5</sup>

El análisis de regresión que se debe utilizar depende de la cantidad y el tipo de variables estudiadas. Cuando se estudian dos o más variables independientes se utilizan los análisis multivariados, dos de los más utilizados son la regresión múltiple y la regresión logística. La diferencia entre el modelo de regresión múltiple y el de regresión logística es que en el primero el desenlace es una variable cuantitativa y en el segundo el desenlace es una variable cualitativa (por ejemplo en nuestro estudio: embarazo si/no). <sup>5</sup>

La fórmula de los modelos de regresión logística es:

$$y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \dots + \beta_n X_n$$

Donde:

$\beta_0$  = Constante.

$\beta_1, \beta_2, \beta_3, \dots, \beta_n$  = Coeficientes de regresión.

$X_1, X_2, X_3, \dots, X_n$  = Variables independientes.

Los candidatos predictivos (variables independientes) se obtiene del análisis de mecanismos fisiopatológicos establecidos, conocimientos subjetivos y estudios previos.

El coeficiente de regresión indica el número de unidades en que se modifica la variable dependiente (y) por el efecto del cambio de la variable independiente (x).

Los modelos de predicción se desarrollan en los siguientes pasos:

Paso 1: Selección de variables.

Paso 2: Estadística descriptiva.

Paso 3: Establecer colinearidad.

Paso 4: Inicio del modelo.

Paso 5: Tests global.

Paso 6: Método Jerárquico, backward, forward, òstepwiseö.

Paso 7: Cuantificación de la habilidad predictiva.

Paso 8: Validación del modelo.<sup>3</sup>

Al modelo de predicción se le debe evaluar la habilidad de predecir pacientes con y sin el desenlace. A esta característica se le llama capacidad discriminativa. Con este propósito se calcula el área bajo la Curva ROC òReceiver operating Characteristicö que debe encontrarse entre 0.5 y 1, siendo 1 el modelo perfecto. También para la validación del modelo se calcula la sensibilidad y especificidad.<sup>8</sup>

Se realizó una búsqueda de las publicaciones en Medline con los términos MeSH "Fertilization in Vitro", "Regression Analysis", "Pregnancy", "Logistic Models". Se ejecutó la búsqueda en diferentes combinaciones ("Fertilization in Vitro" AND "Regression Analysis" AND "Pregnancy"). En total se encontraron 223 artículos, de los cuales 4 artículos cumplían los criterios de selección. Los criterios de selección utilizados fueron análisis multivariado y modelo de predicción para el desenlace embarazo. También se revisaron las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados y se encontraron otros estudios similares.

Templeton et al. (1996) realizaron un estudio de las pacientes que se les realizó FIV incluidas en la base de datos de HFEA (Human Fertilisation and Embriology Authority) de UK, desde agosto de 1991 hasta abril de 1994, para identificar los factores que se relacionan con el resultado del tratamiento. En total se analizaron 36.961 ciclos. En este estudio midieron la tasa de nacidos vivos por ciclo iniciado y evaluaron las siguientes variables: Edad materna, duración de la infertilidad, indicación médica del FIV, número de embarazos previos y antecedente de otros ciclos de FIV. La tasa de embarazo por ciclo iniciado fue de 13.9%. La mayor tasa de nacidos vivos fue en el grupo de edad entre 25-30 años. En todas las mujeres mayores de 30 años el uso de óvulos donados fue asociado con una significativa mayor tasa de embarazo que las mujeres con sus propios óvulos aunque hubo una tendencia hacia abajo de la tasa de éxito con el aumento de la edad. Después del ajuste por edad hubo una disminución significativa de la tasa de nacidos vivos con el incremento de la duración de la infertilidad (de 1 a 12 años). En este estudio la indicación médica para el tratamiento no tuvo un efecto significativo sobre el resultado. El antecedente de embarazo previo incremento el éxito del tratamiento, y por el contrario esta posibilidad disminuyó con cada ciclo de FIV realizado anteriormente.<sup>15</sup>

Qublan H.S. et al (2005) estudiaron los factores que afectan los resultados en el tratamiento de FIV. Este estudio retrospectivo fue realizado en el King Hussein Medical Center de Jordania e incluyó 765 ciclos de los cuales el 64,6% se les realizó

FIV y el 35,6% se le realizó ICSI. Las variables que se analizaron fueron: La edad de la mujer, el tipo de infertilidad (primaria o secundaria), la causa y duración de la infertilidad, número de óvulos recuperados y los niveles de FSH basal. La tasa de fertilización fue del 73,9%, la tasa de implantación fue del 15,1 % y la tasa de embarazo fue de 29,8%. La duración y el tipo de infertilidad no tuvieron efecto significativo sobre la tasa de embarazo.<sup>16</sup>

Minaretzis et al (1998) realizaron un análisis multivariado de 544 ciclos (164 embarazadas y 380 no embarazadas) y encontraron como factores predictivos la edad materna, la presencia de endometriosis, la calidad embrionaria y el semen de donante.<sup>21</sup>

Rodhes et al (2005) estudiaron una cohorte retrospectiva de mujeres menores de 40 años sometidas al primer ciclo de transferencia de embriones. Fueron incluidas 205 mujeres (93 embarazadas y 112 no embarazadas) y en el análisis de regresión logística se encontraron con mayor valor predictivo: La TRA utilizada, el año de tratamiento, el porcentaje de fertilización, el número de embriones transferidos, el tipo de catéter utilizado, la presencia de sangre en el catéter y el técnico de laboratorio.<sup>22</sup>

En los anteriores 2 estudios no se hizo análisis de la capacidad predictiva.

Thurin et al (2005) hicieron un estudio en 661 mujeres menores de 36 años que fueron aleatorizadas para transferencia de 1 o 2 embriones. Además realizaron un análisis multivariado de los posibles factores predictivos para el desenlace embarazo y los de mayor peso estadístico fueron: Primer ciclo de TRA, FIV como técnica de TRA utilizada, embrión transferido de 4 células y el valor de FSH por ovocito recuperado.<sup>23</sup>

En 1996 Stolwijk et al. realizaron tres modelos de predicción en pacientes que se les realizó IVF. Un modelo A en el inicio del primer tratamiento, un modelo B durante la transferencia de embriones, y un modelo C antes del segundo tratamiento.

Los modelos pronósticos fueron realizados de 757 parejas del Hospital Universitario Nijmegen (88 embarazadas, 516 no embarazadas) y estos tres modelos fueron

aplicados en el Hospital Eindhoven en 432 parejas para evaluar sus capacidades de predicción. Los factores que se encontraron con mayor peso estadístico fueron: Edad materna, antecedente de embarazo previo y número de embriones transferidos. No encontraron valor predictivo en: FSH basal, características del esperma, tiempo de infertilidad, número de IVF realizados previamente y transferencia de embriones complicada o no. La predicción del modelo B fue la más precisa ( $c=0.673$ ), el 93% de los pacientes que tuvieron una probabilidad menor de 10%, no alcanzaron embarazo. Los otros 2 modelos fueron menos precisos.<sup>14</sup>

Hunault et al. realizaron un análisis de regresión logística de una cohorte retrospectiva en pacientes sometidas a su primer ciclo de transferencia electiva de un embrión en el año 2002. Se estudiaron en total 642 pacientes (170 embarazadas y 472 no embarazadas). Las variables independientes que se estudiaron fueron: Edad de la mujer, tipo, tiempo y causa de infertilidad, conteo y motilidad de esperma, nivel de estrógenos, número de folículos preovulatorios, número de ovocitos recuperados, proporción de ovocitos fertilizados, día de transferencia, número de embriones disponibles, morfología del primero y segundo mejor embrión. En el análisis multivariado se encontró que las variables con mayor peso fueron: La edad, el número de ovocitos recuperados, la morfología del embrión transferido y el día de transferencia. El cálculo del valor del área bajo la curva ROC fue 0.71.<sup>20</sup>

Carrera-Rotllan J. y col. (2007) diseñaron un modelo para calcular la probabilidad de embarazo el día cuatro de estimulación ovárica para un ciclo de FIV. Los factores que valoraron en este estudio de cohorte prospectivo fueron: El conteo de folículos antrales, los niveles de estradiol realizados en este día, la FSH basal y la edad de la mujer. Luego de la aspiración se evaluó la calidad y cantidad de óvulos y embriones y la tasa de embarazo. El estudio fue realizado en España y en total se incluyeron 110 pacientes con infertilidad primaria debido a factor tubárico (46 embarazadas y 56 no embarazadas). Los factores que resultaron con mayor valor predictivo en el análisis de regresión logística fueron: El conteo de folículos antrales, las concentraciones de

estradiol y la edad de la mujer. Se encontró que la capacidad del modelo para predecir embarazo fue del 75%, el área bajo la curva ROC de 0.825, el valor predictivo positivo de 69% y el valor predictivo negativo de 80%.<sup>17</sup>

Verberg et al. (2008) desarrollaron un modelo para la predicción de embarazo en pacientes menores de 38 años candidatas a eSET (Transferencia electiva de un solo embrión), en el Erasmus Medical Center de Rotterdam. El tipo de estudio fue de cohorte prospectiva y el tamaño de la muestra fue de 152 mujeres (42 embarazadas y 110 no embarazadas). Los factores potencialmente predictivos estudiados fueron: edad de la mujer, tipo de infertilidad, causa de infertilidad, IMC (Índice de Masa Corporal), técnica de fertilización (FIV/ICSI), cantidad total de unidades de rFSH utilizada, tiempo de administración de la rFSH, el número de ovocitos recuperados, grosor endometrial, embriones de alta calidad disponibles para transferir y número de embriones disponibles para congelación. La tasa de embarazo fue del 28%. Los factores que se encontraron con valor predictivo en el análisis multivariado fueron: El IMC, la cantidad de unidades de rFSH administrada, el número de ovocitos recuperados y la disponibilidad de embriones de alta calidad para transferir. El área bajo la curva de este modelo fue de 0.68 con una sensibilidad de 37% y una especificidad del 90%.<sup>18</sup>

Autor	Año	Tipo de Estudio	Tamaño de muestra Embarazo		Diseño	Variables Incluidas en Modelo Final	Área Bajo la Curva ROC	S	E	VPP	VPN
			Si	No							
Verberg et al (18)	2008	Transferencia un solo embrión.	42	110	Cohorte prospectiva	- IMC. - Total rFSH usadas. - # ovocitos recolectados. - Embriones ótopö disponibles.	0.68	37%	90%	-	-
Carrera-Rotllan et al (17)	2007	Mujeres , 38 años con infertilidad tubarica.	46	56	Cohorte prospectiva	-Conteo folículos antrales. - Estradiol día 4. - Edad.	0.825	-	-	69%	80%
Hunault et al (20)	2002	Primer ciclo, transferencia electiva de 1 embrión.	170	472	Cohorte retrospectiva	- Edad materna. - # ovocitos recuperados. - Morfología embrionaria. -Día de transferencia	0.71	-	-	-	-
Stolwijk et al (14)	1996	Pacientes tratadas con FIV, más de 3 años de infertilidad.	88	516	Cohorte retrospectiva	- Embarazo anterior. - # ovocitos fertilizados. - # embriones transferidos I/II.	0.672	-	-	-	-

et al (21)		Mujeres sometidas a TRA	164	380	No descrito	- Edad Materna. - Endometriosis. - Embriones I/II. - Semen de donante.	-	-	-	-	-
Rhodes et al (22)	2005	Mujeres $\leq$ 40 años sometidas a primer ciclo de TRA.	93	112	Cohorte retrospectiva	-Año del tratamiento. -TRA realizada. -% de fertilización. -# ET. -Tipo catéter. -Sangre en catéter. -Técnico laboratorio.	-	-	-	-	-
Thurin et al (23)	2005	Mujeres < 36 años en 1• o 2• de TRA, aleatorizadas para transferencia de 1 o 2 embriones.	143	377	Estudio controlado aleatorizado	-Primer ciclo de TRA. -FIV como técnica de fertilización. -Embrión de 4 células. -FSH por ovocito recuperado.	-	-	-	-	-

Tabla 1. Síntesis de los estudios de análisis de regresión logística con desenlace embarazo encontrados en Medline.

S: Sensibilidad.

E: Especificidad.

VVP: Valor Predictivo Positivo

VVN: Valor Predictivo Negativo.

TRA: Técnicas de Reproducción Asistida.

ET: Embriones transferidos.

ROC: Receiver Operating Characteristic curve.



## OBJETIVOS

### General

- Determinar el mejor modelo de predicción de embarazo en pacientes sometidas a TRA entre enero de 2005 hasta marzo de 2009 en la Unidad de Fertilidad del Country.

### Específicos

- Determinar los factores asociados al embarazo luego de TRA.
- Establecer un modelo predictivo a partir de los factores demográficos, clínicos y de laboratorio en pacientes sometidas a TRA.
- Determinar las características predictivas del modelo final por medio del cálculo del área bajo la curva ROC.
- Determinar la sensibilidad y la especificidad del modelo de predicción.



*Your complimentary  
use period has ended.  
Thank you for using  
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to  
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

## FORMULACION DE HIPOTESIS

- Los factores que mas valor predictivo tienen para en embarazo en parejas sometidas a IVF/ICSI son: La edad de la mujer, el tipo de infertilidad, las cantidad de gonadotropinas aplicadas, el número de ovocitos recuperados y el número de embriones tipo I/II disponibles para transferir.

## METODOLOGIA

**TIPO DE ESTUDIO:** Estudio de cohorte retrospectiva, sin intervención.

### POBLACION DE REFERENCIA Y MUESTRA

Ciclos de FIV/ICSI realizados en la Unidad de Fertilidad del Country de Bogotá (Conceptum) desde enero 2005 hasta marzo de 2009.

### TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se necesitan como mínimo 10 desenlaces del valor menos representativo de la variable dependiente por cada variable independiente que se incluya en el modelo de predicción final.

El cálculo de la muestra se realizó por medio de las siguientes fórmulas:

$$n_1 = 10 (K + 1)$$

$$n_1 = 10 (5 + 1)$$

$$n_1 = 60$$

$n_1$  = Tamaño de muestra de ciclos con el desenlace.

$K$  = Número de variables a incluir en el modelo de predicción final (según la hipótesis).

$$n_0 = \frac{n_1 q}{p}$$

$$n_0 = \frac{(60) (0.61)}{0.39} = \frac{36.6}{0.39}$$

$$n_0 = 93.8 \sim 94$$

$n_0$  = Tamaño de muestra de ciclos sin el desenlace.

$p$  = Prevalencia del evento (variable dependiente).

$q = 1 - p$

$n_f = n_0 + n_1 = 90 + 60 =$

$n_f = 110$

$n_f$  = Tamaño de muestra final.

### CRITERIOS DE INCLUSION

- Se incluyeron en el estudio todos los ciclos de transferencia (FIV/ICSI) que se realizaron desde enero 1 de 2005 hasta marzo 31 de 2009.

### CRITERIOS DE EXCLUSION

- Ciclos de FIV/ICSI que no terminaron en transferencia de embriones.
- Ciclos de transferencia en que se desconoce el desenlace (embarazo si/no).
- Ciclos de transferencia con maternidad subrogada.
- Ciclos en los que no se tenga acceso a la historia clínica que permita una recolección completa de los datos necesarios.
- Ciclos de transferencia realizados a pacientes menores de edad.

### PROCEDIMIENTOS

**Protocolo de Inducción de Ovulación:** Se utiliza el protocolo largo con agonistas (Lupron<sup>®</sup>) o antagonistas GnRH (Cetotride<sup>®</sup>) el cual se inicia en la fase lutea del ciclo menstrual anterior, y el día 3 del presente ciclo se inician las gonadotropinas (Gonal<sup>®</sup> Menopur<sup>®</sup>, Puregon<sup>®</sup>) ambos se continúan hasta el día de la aplicación de la HCG (Gonadotropina Coriónica Humana). Alrededor del día 10 a 12 (dependiendo de la respuesta ovárica) se aplica la HCG (Ovidrel<sup>®</sup>, Choragon<sup>®</sup>, Primogonil<sup>®</sup>) y 36

horas después se realiza la aspiración de huevos. La transferencia se realiza el día 2 o 3 postaspiración (embriones entre 4 y 8 células).

**Protocolo de transferencia:** Con la vejiga llena, en posición de litotomía, previa asepsia y antisepsia, se limpia el cérvix, se realiza la transferencia del embrión o los embriones con catéter (Cook<sup>®</sup> o Ultrasoft<sup>®</sup>) bajo visualización ecográfica transabdominal.

Luego de la transferencia se administra progesterona micronizada 200 mcg intravaginales/día. Se realiza la BHCG sérica cuantitativa a los 12 días de la transferencia.

## VARIABLES

**Tabla 2. OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES**

<b>Variable</b>	<b>Nombre</b>	<b>Escala</b>	<b>Unidad de Medición</b>
<b>Embarazo</b>	DESENLACE	Nominal	No/Si No ò0ö Si ò1ö
<b>Edad Real</b>	EDADREAL	Razón	#
<b>Origen Ovocitos</b>	ORIGENOOCITOS	Nominal	Propios/Donados Propiosö0ö Donadosö1ö
<b>Peso</b>	PESO	Razón	#
<b>Talla</b>	TALLA	Razón	#
<b>Tipo de Infertilidad</b>	TIPOINFERT	Nominal	Primaria/Secundaria Primariaö0ö Secundariaö1ö
<b>Años de Infertilidad</b>	ANOSINFER	Razón	#
<b>Etiología de Infertilidad</b>	ETIOLOGIA	Nominal	Inexplicada ö0ö Tubárica ö1ö Otras ö2ö Masculino ö3ö
<b>Ciclos Anteriores</b>	CICLOSANT	Razón	#
<b>Protocolo Inducción de Ovulación</b>	PROTOCOLO	Nominal	Lupron <sup>®</sup> /Cetrotide <sup>®</sup> Lupron ö0ö Cetrotide ö1ö
<b>Unidades de Gonadotropinas</b>	GONADOT	Razón	#
<b>Número Ovocitos Recuperados</b>	OVORECO	Razón	#

<b>Técnica de Reproducción asistida</b>	TECNICA	Nominal	FIV 00 ICSI 01 Ambas 02
<b>Número de Embriones I / II</b>	EMBRIO1	Razón	#
<b>Número de Embriones grado I/II transferidos</b>	EMBRIOTRANSFE	Razón	#
<b>Tipo de Catéter utilizado en la transferencia</b>	CATETER	Nominal	Cook® / Ultrasoft® Cook 00    Ultrasoft 01
<b>Embriones Extra Congelados</b>	EMBRIOCONGE	Razón	#
<b>Presencia de sangre en catéter</b>	SANGRE	Nominal	No/Si No 00    Si 01
<b>Tipo de ciclo</b>	TIPOCICLO	Nominal	Fresco/Congelado Fresco 00 Congelado 01

## DEFINICION DE LAS VARIABLES

### VARIABLE DEPENDIENTE:

- **Embarazo:** Evidencia de implantación del saco o gestacional en la ecografía transvaginal.

### VARIABLES INDEPENDIENTES:

- **Edad Real:** Edad de la paciente de donde proceden los ovocitos en años cumplidos.
- **IMC:** Es el cálculo del peso (en kilogramos) sobre la talla al cuadrado (en metros) de la paciente.
- **Años de Infertilidad:** Tiempo de duración de la infertilidad en años.
- **Tipo de Infertilidad:** Presencia o ausencia de embarazo previo.
  - Primaria: Paciente sin antecedente de embarazo.
  - Secundaria: Paciente con antecedente de embarazo.
- **Etiología de Infertilidad:**
  - Inexplicada: Cuando en los estudios realizados a la pareja no se encuentra una causa ovárica, ni anatómica, ni masculina que explique la infertilidad.
  - Tubárica: Cuando la causa de la infertilidad en la pareja es por alteración anatómica de la trompa de Falopio. (ejemplos: antecedente de ligadura de trompas, salpinguectomía bilateral, etc).
  - Otras femeninas: Incluye las causas femeninas que no están descritas en los otros ítems (ejemplo la endometriosis, falla ovárica).
  - Masculina: Cuando la causa de la infertilidad se debe a alteraciones en el espermograma el cual se valora por medio de los criterios de la OMS (volumen < 1mL, conteo de espermatozoides < 20.000.000/mL, movilidad espermática a+b < 50%, morfología normal < 14%).



- **Origen de los ovocitos/embriones:**
  - Propios: En el caso que se transfieren embriones de óvulos originados por la misma paciente.
  - Donados: Transferencia de embriones donados o se fertilizan óvulos donados.
- **Número de ciclos de IVF/ICSI previos:** Número de ciclos anteriores de FIV/ICSI, sin contar los que se realizaron para un embarazo anterior.
- **Protocolo de inducción de ovulación:** Tipo de protocolo utilizado para la inducción de la ovulación en el ciclo del cual se tomo la información, ya sea con agonista GnRH (Lupron<sup>®</sup>) o con antagonista GnRH (Cetrotide<sup>®</sup>)
- **Unidades de gonadotropinas:** La cantidad total de gonadotropinas en Unidades Internacionales (UI) utilizadas durante la inducción de la ovulación.
- **Número de ovocitos recuperados:** La cantidad de óvulos recuperados en la aspiración.
- **Tipo de catéter:** Tipo de catéter utilizado en la transferencia (Cook o Ultrasoft).
- **Número de embriones grado I/II disponibles:** Cantidad de embriones de calidad grado I y II que se obtuvieron luego de la fertilización y están disponibles para transferencia.
- **Número de embriones grado I/II transferidos:** Número de embriones grado I/II transferidos.
- **FSH Basal:** Medida de FSH realizada en suero el día 2 0 3 del ciclo menstrual.
- **Técnica de Fertilización:** Fertilización in Vitro (FIV) o Inyección Intracitoplasmática del esperma (ICSI) o ambas.
- **Número de embriones congelados:** Cantidad de embriones grado I/II que se congelaron en un ciclo fresco o el cantidad de embriones que quedaron congelados luego de un ciclo de transferencia de embriones congelados.



**PDF**  
Complete

*Your complimentary  
use period has ended.  
Thank you for using  
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to  
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

- **Presencia de sangre en catéter:** Presencia o ausencia de sangre en el catéter utilizado para la transferencia.
- **Tipo de Ciclo:** Se define según los embriones utilizados para las transferencia ya sean frescos o congelados.



*Your complimentary  
use period has ended.  
Thank you for using  
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to  
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

## **TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA RECOLECCION DE LA INFORMACION**

Los datos necesarios para la realización de esta investigación fueron recolectados de las historias clínicas de las pacientes y de las bases de datos encontradas en el laboratorio de la Unidad de Fertilidad del Country.

El formato para recolección de los datos se encuentra en el anexo número 1.

## ASPECTOS ESTADISTICOS

- Se utilizó el programa STATA 8.1 para la realización de la base de datos y los análisis estadísticos.
- Se seleccionaron los variables independientes posibles a incluir en el modelo mediante un análisis bivariado de la variable dependiente con cada una de las variables independientes.
- Se les realizó test de normalidad (Shapiro-Wilk) a todas las variables continuas.
- A las variables continuas que no tuvieron una distribución normal se les hizo estadística no paramétrica (test de Mann Whitney).
- Para el análisis de las variables cualitativas se utilizó la prueba de  $\chi^2$ .
- Se predefinió un valor  $p=0.25$  para escoger las variables independientes que fueron incluidas en el análisis multivariado.
- Se realizó un modelo de regresión logística por jerarquización de las variables, teniendo en cuenta la importancia de las variables descritas en el marco teórico y el análisis bivariado.
- Se utilizó como punto de corte un valor de  $p$  menor de 0.05 para escoger las variables que se incluyeron en el modelo final.
- La capacidad predictiva del modelo se midió mediante el valor del área bajo la curva ROC (Receiver Operating Characteristic), la sensibilidad, especificidad y los valores predictivos.

## ASPECTOS ETICOS

Los procedimientos necesarios para el desarrollo del protocolo se realizaron de acuerdo a las normas éticas establecidas en la declaración de Helsinki en su última versión.

Se preservara el anonimato de todas las pacientes incluidas en el estudio.

No estuvieron incluidos sujetos vulnerables en la población estudiada (niños, estudiantes, embarazadas, etc). Solo se tuvo en consideración si la paciente tuvo éxito de embarazo o no, pero no se realizó ningún estudio más allá en aquellas que si se embarazaron.

La información requerida para la realización de este trabajo se obtuvo de las historias clínicas de forma retrospectiva, por lo que no fue necesaria la participación directa de las pacientes durante la realización de la base de datos.

Por tratarse de un estudio retrospectivo y sin intervención no se consideró necesario hacer firmar un consentimiento informado por parte de los pacientes.

La base de datos de este protocolo pertenece a la Unidad de Fertilidad del Country quienes mantienen la confidencialidad de la información.

La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

### CRONOGRAMA

Fecha de inicio: Febrero de 2009

Fecha de terminación: Mayo de 2009

TAREA	RESPONSABLES	SEMANAS														
		Febrero				Marzo				Abril				Mayo		
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3
<b>ALISTAMIENTO PARA LA EJECUCIÓN</b>																
1. Revisión Bibliográfica y elaboración de la propuesta de investigación	Olga Núñez Dra Borrero Dr Montoya	x	x	x	x	x	x									
2. Pre ó proyecto		x	x	x	x											
3. Preparación de los Instrumentos		x	x	x	x											
4. Reunión de investigadores: Definición de aspectos logísticos	Olga Núñez Dra Borrero Dr Montoya		x	x	x	x										
5. Reunión de investigadores para estandarización de procedimientos del protocolo			x	x	x	x										
6. Elaboración de la bases de datos	Olga Núñez Dra Borrero Dr Montoya		x	x	x	x	x	x	x	x						
7. Presentación del protocolo final														x		
<b>PROCESAMIENTO DE DATOS, ANÁLISIS Y RESULTADOS</b>																
1. Digitación	Olga Núñez Dr Ibáñez Dra Borrero											x	x	x	x	
2. Análisis de datos												x	x	x		
3. Verificación calidad de la información								x	x	x	x	x				
4. Entrega del trabajo Final																X



**PDF Complete**

*Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)

**PRESUPUESTO**

Personal: .í No financiable  
 Material Bibliográfico: í í í í í í í í í í í í í í í í í í ...í í í í ...\$ 150.000.00  
 Transporte: í .í .í \$ 600.000.00  
 Materiales (papelería, memoria USB, etc): í í í í í í ..í í í í í \$ 300.000.00  
 Minutos de Celular: í . \$ 100.000.00  
**Total:** í ...í í í í . \$ 1.150.000.00

## RESULTADOS

### Datos Generales

El número de pacientes incluidas en este estudio fue de 260, para un total de 355 ciclos de transferencia embrionaria realizados desde enero 1 de 2005 hasta febrero 28 de 2009 en la Unidad de Fertilidad del Country de Bogotá (Conceptum). De estos ciclos resultaron 140 embarazos lo cual corresponde al 39.44% de los ciclos transferidos.

En la tabla 3 se observan las características de la población estudiada.

El promedio de edad de las pacientes transferidas fue de 36.6 años y el promedio del índice de masa corporal fue de 22.1 Kg/m<sup>2</sup>.

La mayoría de las transferencias se realizaron con los propios ovocitos de la paciente, encontrando un 82% de estos versus 17 % de donados.

La causa mas frecuente de infertilidad fue otras femeninas (36.3%), que incluía falla ovárica y endometriosis.

El promedio de duración de la infertilidad fue de 4.49 años.

La técnica de fertilización mas empleada fue ICSI (45.3%) versus FIV (27.8%) y se empleo ambas técnicas en el 26.9% de los ciclos.

En la mayoría de los ciclos no se encontró sangre en el catéter (96.9%).

La tabla número 3 muestra las características principales de la población estudiada.



Tabla 3. Características demográficas de las pacientes sometidas a ciclos de transferencia de embriones desde enero de 2005 hasta marzo de 2009 en la Unidad de Fertilidad del Country de Bogotá.

Característica	N	Resultado
<b>Edad (años)*</b>	355	36.6 (4.99)
<b>Edad Real (años)*</b>	355	34.1 (5.54)
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)*</b>	354	22.1 (3.14)
<b>Origen Ovocitos (%)</b>		
Propios	292	82.4
Donados	63	17.6
<b>Duración de la Infertilidad (años)*</b>	355	4.49 (2.83)
<b>Causa de Infertilidad (%)</b>		
Inexplicada	61	16.2
Tubarica	63	17.8
Otras Femeninas	129	36.3
Masculinas	102	28.9
<b>Tipo de Infertilidad (%)</b>		
Primaria	177	49.8
Secundaria	178	50.2
<b>Ciclos anteriores*</b>	354	0.89 (1.34)
<b>Protocolo (%)</b>		
Lupron	289	81.9
Cetrotide	64	18.1
<b>FSH basal (mUI/mL)*</b>	173	9.2 (9.51)
<b>Ovocitos recuperados*</b>	355	7.64 (4.54)
<b>Técnica de Reproducción asistida (%)</b>		
FIV	98	27.8
ICSI	161	45.3
Ambas	96	26.9

<b>Embriones grado I/II disponibles*</b>	355	3.64 (3.37)
<b>Embriones grado I/II Transferidos*</b>	355	1.92 (0.64)
<b>Embriones congelados*</b>	354	1.10 (1.88)
<b>Catéter (%)</b>		
Cook	375	77.6
Ultrasoft	80	22.4
<b>Sangre (%)</b>		
No	343	96.9
Si	12	3.1
<b>Tipo de Ciclo (%)</b>		
Fresco	295	83.0
Congelado	60	16.9
<b>Unidades de Gonadotropinas (UI)*</b>	354	2278.1 (1025.1)

\* Reportados en promedio y desviación estándar.

IMC: Índice de Masa Corporal.

### **Análisis Bivariado**

Las variables que van a ser incluidas en el análisis de regresión logística en orden de menor a mayor valor de p son: edad real, unidades de gonadotropinas, ovocitos recolectados, embriones grado I/II transferidos, embriones grado I/II disponibles, embriones congelados, el tipo de catéter, origen de los ovocitos, protocolo y la técnica de fertilización (ver tabla número 4 y 5).

Tabla 4. Análisis bivariado de las variables cualitativas.

	Embarazo		Total (%)	p*	OR (IC 95 %)
	NO (%)	SI (%)			
<b>Ciclos de Transferencia</b>	215 (60.6)	140 (39.4)	355	.	.
<b>Origen Ovocitos</b>					
Propios	183 (62.7)	109 (37.3)	292 (82.2)	0.082	1.62 (0.90 ó 2.92)
Donados	32 (50.79)	31 (49.2)	63 (17.8)		
<b>Tipo Infertilidad</b>					
Primaria	103 (58.2)	74 (41.8)	177 (49.8)	0.362	0.82 (0.52 - 1.28)
Secundaria	112 (63.0)	66 (37.1)	178 (50.1)		
<b>Etiología</b>					
Inexplicada	44 (20.5)	17 (12.1)	61 (17.2)	0.96 0.63 0.25	1 1.70 (0.80-3.62) 1.80 (0.93-3.49) 2.04 (1.03-4.04)
Tubarica	38 (17.7)	25 (17.9)	63 (17.7)		
Otras	76 (35.4)	53 (37.9)	129 (36.3)		
Masculina	57 (26.5)	45 (32.1)	102 (28.7)		
<b>Protocolo</b>					
Lupron	170 (59.2)	119 (40.8)	289 (81.9)	0.088	0.60 (0.32 - 1.11)
Cetrotide	45 (70.3)	19 (29.7)	64 (18.2)		
<b>Técnica RA</b>					
ICSI	101 (46.9)	60 (46.9)	98 (27.6)	0.80 0.13	1 0.93 (0.55-0.57) 1.48 (0.89-2.48)
FIV	63 (9.3)	35 (25)	161 (45.3)		
Ambas	51 (23.7)	45 (32.1)	96 (27.0)		
<b>Catéter</b>					
Cook	159 (57.8)	116 (42.2)	275 (77.5)	0.051	0.59 (0.33 ó 1.03)
Ultrasoft	56 (70.0)	24 (30.0)	80 (22.5)		
<b>Sangre</b>					
No	206 (60.1)	137 (39.9)	343 (96.6)	0.298	0.50 (0.08 ó 2.06)
Si	9 ( 75)	3 (25)	12 (3.4)		
<b>Tipo ciclo</b>					
Fresco	175 (59.3)	120 (40.7)	295 (83.0)	0.288	0.729 (0.38 ó 1.35)
Congelado	40 (66.7)	20 (33.3)	60 (16.9)		

\* chi2.

Variables Dummies.

Tabla 5. Análisis bivariado de las variables continuas.

	Embarazo		Mediana Embarazo		N	P*	OR (IC 95 %)
	No (X) DS	Si (X) DS	No	Si			
<b>Edad Real</b>	35.1 5.45	32.6 5.36	35	33	355	0.000	0.92 (0.89 ó 0.96)
<b>IMC</b>	21.9 3.28	22.3 2.91	21.9	21.9	354	0.478	1.03 (0.96 ó 1.11)
<b>Años de Infertilidad</b>	4.69 2.99	4.18 2.55	4	4	355	0.133	0.93 (0.86 ó 1.01)
<b>Ciclos Anteriores</b>	0.95 1.50	0.80 1.07	0	0	354	0.795	0.99 (0.97 ó 1.03)
<b>FSH Basal</b>	9.22 8.30	9.19 11.37	7.1	6.3	174	0.171	1.00 (0.97 ó 1.04)
<b>Unidades de Gonadotropinas</b>	2439.8 1081.5	2028.1 877.8	2100	1950	354	0.0005	0.99 (0.99 ó 0.99)
<b>Ovocitos Recuperados</b>	7.10 4.48	8.47 4.52	6	8	355	0.001	1.07 (1.01 ó 1.12)
<b>Embriones I/II Disponibles</b>	3.34 2.33	4.09 2.38	3	4	355	0.004	1.14 (1.04 ó 1.25)
<b>Embriones I/II Transferidos</b>	1.84 0.68	2.06 0.54	2	2	355	0.002	1.76 (1.24 ó 2.5)
<b>Embriones I/II Congelados</b>	0.90 1.69	1.42 2.12	0	0	355	0.007	1.16 (1.03 ó 1.29)

X: Media.

DS: Desviación Estándar.

\* Test de Mann-Whitney.

IMC: Índice de Masa Corporal.

FSH: Hormona Folículo Estimulante.

## **Análisis de Regresión Logística**

Debido a que solamente 173 ciclos de transferencia (48.7%) reportaron los valores de FSH basal se decidió no tenerla en cuenta para el análisis multivariado.

El análisis multivariado de regresión logística que se realizó fue el *jerárquico stepwise*. Un valor de p menor de 0.05 se utilizó como criterio de exclusión de variables.

Las variables independientes se jerarquizaron para el análisis multivariado según la importancia clínica y lo reportado en la literatura revisada. El análisis multivariado se realizó entre la variable de desenlace y las siguientes variables:

1. Edad real.
2. Unidades de gonadotropinas.
3. Ovocitos recuperados.
4. Embriones grado I/II disponibles.
5. Embriones congelados.
6. Catéter.
7. Origen de ovocitos.
8. Embriones grado I/II transferidos.
9. Protocolo.
10. Técnica de fertilización

La tabla numero 6 muestra los resultados obtenidos:

Tabla 6. Análisis multivariado de los factores predictivos de embarazo en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida en la Unidad de Fertilidad del Country.

Variable	Odds Ratio	Std. Err	p	IC 95%
<b>Edad Real</b>	0.933	0.027	0.019	0.882 ó 0.988
<b>Unidades de Gonadotropinas</b>	0.999	0.0001	0.017	0.998 ó 0.999
<b>Ovocitos recuperados</b>	1.019	0.038	0.619	0.946 ó 1.097
<b>Embriones grado I/II transferidos</b>	1.997	0.437	0.002	1.299 ó 3.067
<b>Embriones grado I/II disponibles</b>	0.978	0.937	0.817	0.811 ó 1.180
<b>Embriones congelados</b>	1.108	0.112	0.311	0.908 ó 1.352
<b>Catéter</b>	0.559	0.164	0.048	0.313 ó 0.996
<b>Origen de ovocitos</b>	1.157	0.454	0.711	0.536 ó 2.497
<b>Protocolo</b>	1.140	0.392	0.703	0.581 ó 2.239
<b>Técnica 1</b>	1.104	0.327	0.739	0.617 ó 1.973
<b>Técnica 2</b>	1.183	0.343	0.563	0.669 ó 2.088

El número de ovocitos recuperados, el número de embriones disponibles y el número de embriones congelados son variables que tiene correlación entre si, lo que puede ser la razón de que hayan perdido peso estadístico en el análisis multivariado.

La tabla número 7 muestra los coeficientes de regresión del modelo final; las variables predictoras de embarazo fueron: La edad real, las unidades de gonadotropina administradas, el número de embriones transferidos y el tipo de catéter utilizado en la transferencia de embriones.

Tabla 7. Modelo de predicción para embarazo en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida de la Unidad de Fertilidad del Country.

Variable	Coefficiente de regresión	Error Estándar	p	IC 95%
<b>Edad Real</b>	-0.7164	0.2225	0.001	-0.1153 - (-0.2802)
<b>Unidades de Gonadotropinas</b>	-0.0004	0.0001	0.003	-0.3337 - (-0.3331)
<b>Embriones grado I/II transferidos</b>	0.6854	0.1994	0.001	0.2946 - 1.0762
<b>Catéter</b>	-0.6090	0.2912	0.036	-1.1796 - (-0.0383)
<b>Constante</b>	1.6504	0.7850	0.096	0.1118 ó 3.1892

### Fórmula del Modelo

$$y = \frac{1}{1 + e^{-1.6504 \text{ ó } 0.7164 (\text{Edad Real}) - 0.0004 (\text{U Gonadotropinas}) + 0.6854 (\text{Embriones transferidos}) \text{ ó } 0.6090 [\text{Catéter (cook= 0/ ultrasoft= 1)}]}}$$

La capacidad predictiva del modelo se evaluó determinando el área bajo la curva ROC, la cual fue de 0.6950 (figura 1).

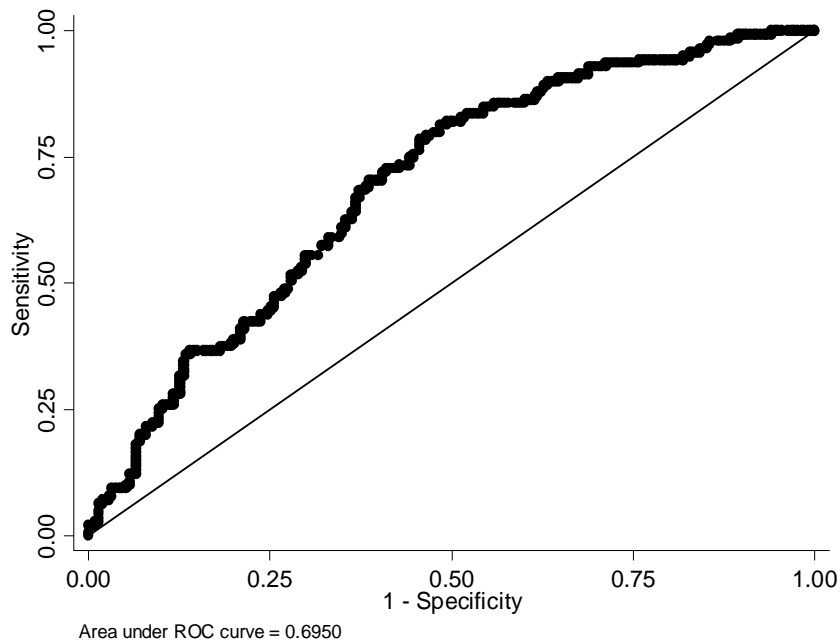


Figura 1. Curva ROC del modelo de predicción para embarazo en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida de la Unidad de Fertilidad del Country. El valor del área bajo la curva es de 0.6950.

La sensibilidad del modelo es de 36.7% y la especificidad es de 83.3% (tabla número 8).

Tabla 8. Tabla de contingencia del desenlace (embarazo) observado vs el pronosticado en los ciclos de FIV/ICSI realizados en Unidad de Fertilidad del Country.

Observado		Pronosticado		
		EMBARAZO		Porcentaje correcto
		No	Si	0
EMBARAZO	No	179	36	Especificidad: 83,3%
	Si	88	51	Sensibilidad: 36,7%
Porcentaje global				65,0%



## Ejemplos Hipotéticos

Casos hipotéticos de pacientes tratadas en la Unidad de Fertilidad del Country de Bogotá:

- Paciente de 45 años, que requirió 4100 U de gonadotropinas en la inducción de la ovulación, se le transfirieron 2 embriones propios grado I/II con catéter Cook.

$$y = \frac{1}{1 + e^{-1.6504 \text{ ó } 0.7164 (\text{Edad Real}) - 0.0004 (\text{U Gonadotropinas}) + 0.6854 (\text{Embriones transferidos}) \text{ ó } 0.6090 [\text{Catéter (cook= 0/ ultrasoft= 1)]}}$$

$$y = \frac{1}{1 + e^{-1.6504 \text{ ó } 0.7164 (45) - 0.0004 (4100) + 0.6854 (2) \text{ ó } 0.6090 (0)}}$$

$$y = 0.1379$$

La probabilidad de embarazo de esta paciente es de 13.79%.

- Paciente de 43 años con falla ovárica que requirió donación de óvulos de una donante de óvulos de 24 años. La donante recibió 2000 U de gonadotropinas en la inducción de la ovulación y la paciente se le transfirieron 2 embriones con catéter ultrasoft.

$$y = \frac{1}{1 + e^{-1.6504 \text{ ó } 0.7164 (24) - 0.0004 (2000) + 0.6854 (2) \text{ ó } 0.6090 (1)}}$$

$$y = 0.47447$$

La probabilidad de embarazo de esta paciente es 47.44%

- Paciente de 34 años, que se realizo ligadura de trompas hace 4 años y desea embarazo con nueva pareja. Se le realizo inducción de ovulación con 1800 U de gonadotropinas, y se le transfirió 1 embrión grado I con catéter cook.

$$y = \frac{1}{1 + e^{-1.6504 \text{ ó } 0.7164 (34) - 0.0004 (1800) + 0.6854 (1) \text{ ó } 0.6090 (0)}}$$

$$y = 0.3067$$

La probabilidad de embarazo de esta paciente es 30.67%

## DISCUSION

Para nuestro conocimiento este es uno de los pocos trabajos publicados que estudian la predicción de embarazo en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida. El modelo de predicción constituye una herramienta valiosa en la asesoría de las parejas que se van a someter a ciclos de reproducción asistida. El propósito de hacer un modelo de predicción fue el de proveer una herramienta de medicina basada en la evidencia para seleccionar las pacientes que se van a someter a TRA con buen pronóstico de embarazo.

En el presente estudio se puede predecir embarazo con la combinación de la edad (de la paciente en caso de que el ciclo haya sido con sus propios óvulos o de la donante en caso de donación de óvulos), las unidades de gonadotropinas administradas, el número de embriones grado I/II transferidos, y el tipo de catéter utilizado en la transferencia.

Nuestros hallazgos coinciden con todos los estudios en que la edad es un factor negativamente asociado con la probabilidad de embarazo, factor que es superado por la donación de óvulos.<sup>15,17,20,21</sup> La probabilidad de embarazo de las pacientes mayores de 40 años sometidas a TRA con sus propios óvulos no es superior al 15%, mientras que en ese mismo rango etéreo la probabilidad de embarazo con donación de óvulos es similar a la obtenida en mujeres jóvenes.<sup>15</sup>

La relación inversa entre la dosis total de gonadotropinas utilizada y el éxito de la TRA ha sido previamente observada en estudios que predicen la probabilidad de embarazo después de FIV.<sup>18,24</sup> En el estudio de Verberg<sup>18</sup> la dosis total de gonadotropinas necesaria se correlacionó negativamente con la probabilidad de embarazo la cual esta fuertemente asociada con la edad. Estos hallazgos sugieren una asociación entre el envejecimiento ovárico y la dosis total de gonadotropinas

requerida. Si embargo otros investigadores<sup>24</sup> han encontrado que la asociación entre las dosis altas de gonadotropinas requeridas y las bajas tasas de embarazos son independientes de la edad y del número de ovocitos recuperados.

El número de embriones grado I/II transferidos se correlacionó positivamente con la probabilidad de embarazo. El hallazgo de la relación entre la calidad embrionaria, el número de embriones transferidos y el embarazo es concordante con la mayoría de los estudios de predicción de embarazo.<sup>18,20,21</sup> Sin embargo existen inconsistencias en los estudios con respecto a la clasificación de la calidad embrionaria, ya que no existe un consenso en las clínicas de fertilidad con respecto a cual es el mejor método para seleccionar el embrión a transferir. Nuestro método de clasificación embrionaria es el utilizado en la mayoría de los centros americanos pero difiere del reportado por los centros europeos.<sup>11</sup>

Nuestros resultados indican que el tipo de catéter de transferencia es un factor predictor de embarazo Rhodes et al.<sup>22</sup> reportaron significativamente mejores tasas de embarazo con el uso de catéteres suaves. Aun cuando el mejor catéter de transferencia no ha sido aun definido, la evidencia indica que los materiales suaves (como es el caso del catéter Cook<sup>®</sup>) producen menos daño en el endometrio creando condiciones uterinas superiores para la implantación, menos sangre y menos contracciones uterinas. Sin embargo otros estudios indican que los catéteres rígidos son utilizados en transferencias embrionarias difíciles ocasionando mas trauma por lo que serian dos grupos de pacientes no comparables. Se necesitarían ensayos clínicos controlados aleatorizados con el fin de evaluar sin sesgos la relevancia del catéter de transferencia en los resultados de embarazo.

A diferencia de otros estudios se encontró que ni el IMC, ni la etiología, ni el tipo de infertilidad fueron predictores de embarazo; ninguna de estas variables fueron incluidas en el modelo final.<sup>14,18,,21</sup>



**PDF**  
Complete

*Your complimentary  
use period has ended.  
Thank you for using  
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to  
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

La ausencia del IMC en el modelo de predicción puede ser debido al hecho de que en nuestra población la prevalencia de obesidad es muy baja. Por otro lado los mecanismos por los cuales la masa corporal puede interferir en la reproducción incluyen trastornos menstruales y anovulación; estos problemas son superados a través de las técnicas de reproducción asistida.

Antes de que este modelo pueda ser utilizado como método estándar para predicción de embarazo en pacientes que se someten a técnicas de reproducción asistida debe ser corregido para sobre ajuste *overfitting* y debe tener una validación externa.



**PDF**  
Complete

*Your complimentary  
use period has ended.  
Thank you for using  
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to  
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

## CONCLUSIONES

- En conclusión el desarrollo de un modelo de predicción para embarazo en pacientes sometidas a TRA provee una estrategia de medicina basada en evidencia para guiar a las parejas en sus probabilidades de éxito reales.
- Una vez corregidos el sobre ajuste (overfitting), el optimismo y validado el modelo puede ser utilizado en las clínicas de fertilidad como herramienta valiosa de consejería.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Vayena Efy. Current Practices and Controversies in Assisted Reproduction, WHO. 2002.
2. Registro Latinoamericano de Reproducción Asistida 2006.
3. Estadística JM Garret. 1994
4. Eimers et al. *The prediction of the chance to conceive in subfertile couples.* Fertil Steril, Vol 61(1), p 44-52. 1994.
5. M.A Martínez-González. Bioestadística amigable, 2001.
6. Bradley J. Van Voorhis. *In Vitro Fertilization.* New Engl J Med, 356: 4. January 2007.
7. Registros de la Unidad de Fertilidad del Country (Conceptum).
8. Ben W.J. Mol. *Using prognostic models in clinical infertility.* Hum Fertil, (3) 199-202. 2000.
9. Egbert R.te Velde et al. *The variability of female reproductive ageing.* Hum Reprod Update, Vol 8, p 141-54. 2002.
10. Sjoblom Peter et al. *Prediction of embryo developmental potential and pregnancy based on early stage morphological characteristics.* Fertil Steril, Vol 86, N 4, p 848-61. 2006.
11. Manual de Procedimientos Laboratorio de Reproducción Asistida. Red Latinoamericana de Reproducción Asistida. 2006.
12. WHO. Laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. Fourth edition. 2003.
13. Wald et al. *Computacional models for prediction of IVF/ICSI outcomes with surgically retrieved spermatozoa.* Reprod Biomed Online, 11(3) p 325-31. 2005.
14. Stolwijkl A.M. *Prognostic models for the probability of achieving an ongoing pregnancy after in-vitro fertilization and the importance of testing their predictive value.* Hum Reprod, Vol 11, pp 2298-2303. 1996.

15. Templeton Allan et al. *Factors that affect outcome of in-vitro fertilization treatment*. Lancet, Vol 348, p 1402-6. 1996.
16. Qublan H.S. et al. *In-vitro fertilisation treatment: Factors affecting its results and outcome*. J Obstet Gynaecol, Vol 25(7), p 689-93. 2005.
17. Carrera-Rotllan J. et al. *Prediction of pregnancy in IVF cycles on the fourth day of ovarian stimulation*. J Assist Reprod Genet, Vol 24, p 387-394. 2007.
18. Verberg et al. *Predictors of ongoing pregnancy after single-embryo transfer following mild ovarian stimulation for IVF*. Fertil Steril, Vol 89, N 5, p 1159-65. 2008.
19. Broekmans F.J. et al. *A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome*. Hum Reprod Update, Vol 12, p 685-718. 2006.
20. Hunault et al. *A prediction model for selecting patients undergoing in vitro fertilization for elective single embryo transfer*. Fertil Steril, Vol 77, N 4, p 725-32. 2002.
21. Minaretzis et al. *Multivariate Analysis of Factors Predictive of Successful Live Births in In Vitro Fertilization (IVF) Suggests Strategies to Improve IVF Outcome*. J Assist Reprod Genet, Vol. 15, No. 6, p 365-71.1998.
22. Rhodes et al. *Factors affecting assisted reproductive technology (ART) pregnancy rates: a multivariate analysis*. Fertil Steril, Vol. 22, Ns. 9/10, p 335-46. 2005.
23. Thurin et al. *Predictors of ongoing implantation in IVF in a good prognosis group of patients*. Hum Reprod, Vol.20, No.7 p 1876-1880. 2005.
24. Stadtmauer L, Ditkoff S, Session D, Kelly A. *High dosages of gonadotropins are associated with poor pregnancy outcomes after in vitro fertilization-embryo transfer*. Fertil Steril, 61: 1058-64. 1994.



## ANEXOS

### ANEXO 1. FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS

#### INFORMACION GENERAL

Nombre \_\_\_\_\_

Edad (años) \_\_\_\_\_

Origen Ovocitos

Propios \_\_\_\_\_

Donados \_\_\_\_\_

Edad Donante \_\_\_\_\_

Peso (Kg) \_\_\_\_\_

Talla (m) \_\_\_\_\_

Fecha transferencia \_\_\_\_\_

#### ANTECEDENTES

Tipo de Infertilidad      Primaria \_\_\_\_\_      Secundaria \_\_\_\_\_

Años de Infertilidad \_\_\_\_\_

Etiología de la Infertilidad

Inexplicada \_\_\_\_\_

Tubarica \_\_\_\_\_

Otras \_\_\_\_\_

Masculina \_\_\_\_\_

**DATOS DE FERTILIZACION IN VITRO**

FSH Basal \_\_\_\_\_

Unidades de Gonadotropinas \_\_\_\_\_

Numero de Ovocitos recuperados \_\_\_\_\_

Técnica de RA

FIV \_\_\_\_\_

ICSI \_\_\_\_\_

Ambas \_\_\_\_\_

Embriones grado I/II \_\_\_\_\_

Embriones grado I/II transferidos \_\_\_\_\_

Catéter \_\_\_\_\_

Numero de Embriones Congelados \_\_\_\_\_

Transferencia (sangre)

Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Tipo de Ciclo

Fresco \_\_\_\_\_

Congelado \_\_\_\_\_

**DESENLACE**

Embarazo:

Implantación Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_