

Reproducción Asistida

Predicción de las probabilidades de gestación en los ciclos de Fecundación in Vitro

Prediction of pregnancy in IVF cycles

Carrera-Rotllan J¹, Estrada-García L², Sarquella-Ventura J³

¹Unitat Endocrinologia Ginecològica. Torras i Bages 4. 08500 - Vic. Barcelona.
4398jcr@comg.es

²Servei de Neurofisiologia. Hospital Unversitari de Tarragona Joan XXIII, Dr. Mallafré 4,
43007 - Tarragona. leg@comt.es

³Unitat de Reproducció Humana i Diagnòstic Genètic Clínica Girona. Joan Maragall 26.
17002 - Girona. labfiv@giro.fiv.com

Resumen

Objetivo: la predicción del resultado de un ciclo de FIV durante la fase de estimulación ovárica, ha sido objeto de investigación clínica durante años. El objetivo de este trabajo es predecir las probabilidades de gestación durante la fase de estimulación ovárica de un ciclo de FIV, usando parámetros determinados de manera habitual en esta fase -estradiol, número de folículos- junto con parámetros determinados previamente: FSH en 3^{er} día de ciclo y edad de la mujer.

Diseño y población: 140 pacientes diagnosticadas de esterilidad primaria por factor tubárico fueron seleccionadas para participar en un estudio prospectivo. Ámbito: centro privado de reproducción asistida. Intervenciones y variables analizadas: la FSH se determinó en el 3^{er} día de un ciclo previo. El número de folículos y los niveles de estradiol se determinaron a partir del cuarto día de estimulación ovárica. Después de la recuperación ovocitaria, se cuantificó la cantidad y calidad de ovocitos y embriones y las tasas de gestación.

Conclusiones: Durante la fase de estimulación de los ciclos de FIV, las variables con un mayor poder de predicción sobre las posibilidades de gestación son: niveles de estradiol, número de folículos, FSH en 3^{er} día de ciclo y edad de la mujer. Cuando estas variables se incluyen en el modelo de predicción, la capacidad de predecir el embarazo es del 79%.

Resultados: mediante regresión logística múltiple se demuestra que las variables con mayor poder de predicción sobre las posibilidades de gestación son: niveles de estradiol, número de folículos, FSH en 3^{er} día de ciclo y la edad de la mujer. Los análisis de regresión logística demuestran que la capacidad de predicción del modelo que utiliza estas variables de manera conjunta sobre la gestación es del 79%, con un valor predictivo positivo del 80% y un valor predictivo negativo del 78%.

Palabras clave: Estradiol. Número de folículos. FIV. Predicción. Embarazo.

Correspondencia: Dr. J. Carrera-Rotllan
Unitat Endocrinología Ginecològica
Torras i Bages, 4
08500 - Vic. Barcelona
4398jcr@comg.es

Summary

Purpose: *Prediction of IVF outcome on ovarian stimulation stage has focused clinical research for many years. The aim of this work is to predict the probability of pregnancy on days of ovarian stimulation for IVF cycle, using parameters usually determined in this stage -estradiol, follicle count- together with parameters determined previously: FSH on the third day of cycle and women age.*

Methods: *One hundred and forty patients with primary infertility due to a tubal factor were selected for to participate in a prospective study. Setting: private IVF center. Interventions and variables: FSH was determined on the third day of spontaneous cycle. Number of follicles and estradiol were measured from fourth day of ovarian stimulation. After oocyte pick-up, quality and quantity of oocytes and embryos and pregnancy rates were assessed.*

Results: *In stepwise multiple logistic regression the variables with better predictiveness over pregnancy are: estradiol, number of follicles, FSH in third day and woman age. The logistic regression analyses demonstrate that the capacity of the model that uses these variables to predict pregnancy is 79%, with a positive predictive value of 80% and a negative predictive value of 78%.*

Conclusions: *During the days of ovarian stimulation of IVF cycles, the variables with highest predictiveness are: estradiol, number of follicles, FSH in third day and women age. When these variables are included in a model of prediction, the capacity to predict pregnancy is 79%.*

Key words: Estradiol. Follicles. IVF. Outcome. Pregnancy.

INTRODUCCIÓN

En los ciclos de fecundación in vitro (FIV), las principales prioridades son la obtención de un número suficiente de ovocitos maduros, conseguir embriones de elevada calidad y finalmente obtener un embarazo. La predicción del resultado final de un ciclo de FIV ha sido un objetivo de la investigación clínica durante años. De este modo, varios marcadores se han sugerido para predecir las posibilidades de embarazo de un ciclo de FIV, como FSH (1) y estradiol (2) en el tercer día del ciclo, niveles de FSH después de tratamiento con clomifeno (3), niveles de inhibina A y inhibina B (4), número de folículos antrales (5,6), hormona antimülleriana (7) y la edad de la mujer (8). Se ha descrito que estos marcadores tienen un aceptable poder predictivo del resultado de un ciclo de FIV, pero posteriores trabajos con estos marcadores han presentado resultados contradictorios (9, 10). En la mayoría de trabajos, estos marcadores se han utilizado de manera aislada y se han determinado de manera previa al inicio de la estimulación ovárica. Algunos trabajos han demostrado que el poder de predicción de estos marcadores aumenta cuando se utilizan de manera conjunta. De este modo, una combinación de FSH en 3^{er} día de ciclo, estradiol y edad materna se ha utilizado para mejorar la predicción del nacimiento de niños vivos en ciclos de FIV (11) y una combinación de folículos antrales y estradiol en el cuarto

día de estimulación ovárica junto con la edad materna se ha descrito para predecir la obtención de embarazo en el cuarto día de estimulación ovárica de un ciclo de FIV (12). Pocos trabajos han analizado la capacidad de predicción de embarazo de estas variables, utilizadas de manera conjunta durante toda la fase de estimulación ovárica de un ciclo de FIV. El objetivo de este trabajo es predecir las posibilidades de embarazo de un ciclo de FIV, durante la fase de estimulación ovárica, utilizando los parámetros que de manera habitual se determinan en esta etapa -estradiol y número de folículos- junto con parámetros que se han determinado previamente -FSH en 3^{er} día de ciclo- y la edad de la mujer.

MATERIAL Y MÉTODOS

Ciento cuarenta pacientes de edad inferior a 38 años, diagnosticadas de esterilidad primaria por factor tubárico, con ciclo de FIV realizado entre enero de 2006 y octubre de 2007, han sido incluidas en el estudio. El diagnóstico de obstrucción tubárica fue realizado mediante histerosalpingografía y laparoscopia. Todas las pacientes estaban en su primer ciclo de FIV, y sólo podían entrar una vez en el estudio. Pacientes con historia de factores de riesgo genético, pérdida gestacional recurrente o pacientes con indicación de diagnóstico genético preimplantacional fueron excluidas del estudio. En todas las pacientes se

realizaron determinaciones basales de FSH, LH, estradiol (E2), prolactina, TSH, testosterona y DHEAS en el tercer día de un ciclo espontáneo y dentro de los 6 meses previos a la realización del ciclo de FIV.

Todas las pacientes cumplían los siguientes criterios de inclusión: edad < 38 años, ciclos menstruales regulares de entre 24 y 32 días, niveles basales normales en tercer día de ciclo de FSH (<12 mIU/mL), LH (<10 mUI/ml), E2 (< 60 pg/mL), prolactina (<21 ng/ml) y TSH (<4 uU/ ml), índice de masa corporal (BMI) < 30 kg/m² y ausencia de anomalías uterinas y/o ováricas en la ecografía ginecológica. Todas las muestras de semen cumplían los parámetros de normalidad en cuanto a concentración, movilidad y morfología. Todas las parejas dieron su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio.

DISEÑO EXPERIMENTAL

Las pacientes iniciaron pauta de supresión hipofisaria mediante análogos de la GnRH (GnRH-a) durante la fase lutea, seguida, después de la menstruación, por la estimulación ovárica con FSH recombinante (FSHr) y LH recombinante (LHr). En el tercer día de estimulación ovárica con FSHr y LHr, se determinaron los niveles de estradiol (E2) y el número de folículos. A partir de ese momento, las determinaciones de E2 y nº de folículos se repetían cada 24-48 horas, en función de la respuesta individual, hasta el día de la punción folicular.

En el tercer día de estimulación ovárica se iniciaba la determinación del nº de folículos mediante ecografía transvaginal. Hasta el 4º día de estimulación se contaron todos los folículos con tamaño entre 2 y 10 mm en cualquiera de sus diámetros. A partir del sexto día de estimulación se contaron los folículos con tamaño igual o superior a la suma del día de estimulación + 2 mm. Se utilizó esta definición de tamaño porque es la que más correlaciona con las probabilidades de gestación. Se consideró como folículo toda estructura oval o redondeada anecogénica y localizada en alguno de los ovarios. La ecografía fue realizada mediante un equipo Voluson 730 Pro (General Electric) equipado con una sonda transvaginal de 5-9 Mhz. Con este equipo el límite de sensibilidad es de 1mm. Todas las ecografías fueron realizadas por un mismo investigador.

El estado de maduración de los ovocitos recuperados fue determinado mediante criterios previamente publicados (13). Los embriones fueron evaluados tres días después de la fecundación y clasificados en función de los grados determinados por Veeck: grado 1:

embriones perfectamente simétricos sin fragmentación; grado 2: perfectamente simétricos con una ligera fragmentación (< 20% fragmentación respecto al volumen embrionario total); grado 3: blastomeras desiguales sin fragmentación; grado 4: blastomeras desiguales con gran fragmentación. Los embriones de grado 1 y 2 fueron considerados de alta calidad.

ESTIMULACIÓN OVÁRICA Y PROCEDIMIENTO DE FIV

En todas las pacientes la supresión hipofisaria se realizó mediante acetato de leuprorelina (Procrin, Laboratorios Abbot, Madrid, España). La supresión se inició a los 21 días de iniciada la menstruación (1 mg/día sc), y la estimulación con la hormona folículo estimulante recombinante (FSHr) (Puregon, NV Organon, España) y la hormona luteinizante recombinante (LHr) (Luveris, Serono, España) empezó en el cuarto día del ciclo. Cuando empezó la estimulación, la dosis de acetato de leuprorelina se redujo a 0,5 mg/día. La dosis media de inicio fue de 300 unidades para la FSHr y de 75 unidades para la LHr. Las dosis de ambas se fueron ajustando a lo largo de la estimulación, en función de la respuesta individual de cada paciente. Cuando uno o más folículos alcanzaban el tamaño de 18mm, se administraba una dosis de gonadotropina corionica humana recombinante (hCGr) (Ovitrelle 250 ug. Serono, España). La punción folicular se realizaba entre las 34-36 horas después de la administración de la hCGr, vía transvaginal y ecoguiada.

Los ovocitos se recuperaron en un medio tubárico humano modificado (MHTF, Irvine Scientific, Irvine CA), y una vez localizados eran colocados en P1 (Irvine Scientific) con un 0,5% de albumina sérica humana (HSA) (Irvine Scientific) hasta la inseminación. Todos los cultivos se realizaban en un ambiente humidificado conteniendo un 5% de CO₂. Los ovocitos fueron inseminados en unas microgotas (100 ul) de HTF y HAS durante 2 horas. Después de la inseminación, los ovocitos eran traspasados a un medio conteniendo G1 y G2 (Vitrolife, Gothenburg, Sweden) y cubiertos con aceite. La fecundación se evaluó entre 16 y 19 horas después de la inseminación. Posteriores evaluaciones embrionarias se realizaron al 2º y 3º día. Los embriones fueron transferidos al cabo de 3 días de la recuperación ovocitaria mediante transferencia ecoguiada. El número de embriones transferidos fue de 2, excepto en 7 pacientes en las que sólo se pudo transferir 1 embrión (no se obtuvieron más embriones en estas pacientes) y en 6 pacientes con una baja calidad embrionaria en las que sólo se obtuvieron 3 embriones

y que fueron transferidos los 3. Se realizó soporte de fase lutea mediante progesterona vía vaginal, 600 mg/día repartidos en 3 dosis, que se inició al día siguiente de la punción folicular y se mantuvo durante 14 días (Utrogestan, Seid, España).

En las pacientes incluidas en el estudio, el manejo del ciclo no se cambió en función de la probabilidad de embarazo obtenida.

DETERMINACIONES DE LABORATORIO

Las determinaciones de FSH, LH, E2, Prolactina y TSH fueron realizadas mediante una técnica de inmunoensayo con micropartículas enzimáticas (MEIA) mediante el autoanalizador AxSYM (Abbot Laboratories, Abbot Park, IL). Los coeficientes de variación inter e intraensayo fueron 5,3% y 5,1% para la FSH, 5,8% y 5,3% para la LH, 5,7% y 5,2% para E2, 5,7% y 5,1% para la prolactina y 5,6% y 5,1% para la TSH respectivamente.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos fueron analizados con el paquete estadístico SPSS (SPSS Inc, Chicago, IL). Antes de la utilización de los tests estadísticos se comprobó la distribución normal de las variables. Los análisis descriptivos se utilizaron en la totalidad de las variables.

Para determinar la asociación y la relación entre variables se utilizó la correlación lineal (Pearson), las correlaciones no paramétricas (Kendall y Spearman) y el análisis factorial.

La regresión logística se ha utilizado para estudiar el potencial pronóstico de las variables (número de folículos, estradiol, FSH en tercer día del ciclo y edad) y determinar cuales de ellas eran las mejores predictoras de embarazo.

En el modelo de regresión logística se seleccionaron las variables predictoras mediante un método por pasos hacia delante (forward) y hacia atrás (backward). Usando $P < 0.05$ para la entrada de variables y $P > 0.1$ para la salida de variables del modelo.

Se construyeron curvas ROC (Receiver Operating Characteristic Curves) para el modelo de predicción y para los parámetros analizados, y el área bajo las curvas se utilizó para el análisis y comparación de la efectividad del modelo de predicción.

Para determinar la influencia de las variables analizadas sobre la tasa de embarazos, ovocitos y embriones, se utilizaron las siguientes variables:

1 - **Embarazo:** cuando se observó saco gestacional en la ecografía.

2 - **Calidad embrionaria global (GEQ):** es la suma de los puntos de calidad de todos los embriones de cada paciente al 3^{er} día de la fecundación. Para calcular el GEQ, cada embrión fue puntuado en función de su calidad, así los embriones de grado 1, 2, 3 y 4 fueron puntuados con 2,5, 2, 1,5 y 1 punto respectivamente, puntuación que ha sido sugerida por varios autores (14).

3 - **Calidad media por embrión (MEQ):** es el resultado del GEQ dividido por el número de embriones de cada paciente. El MEQ indica la calidad media de los embriones,

4 - **Número de folículos:** número de folículos observados en la ecografía realizada el día de control ecográfico.

5 - **Estradiol (E2):** niveles de estradiol obtenidos en los diferentes días de determinación (coincidentes con los días de control ecográfico).

6 - **FSHt:** niveles de FSH en el 3^{er} día de un ciclo espontáneo.

7 - **Ovocitos recuperados (OR):** ovocitos recuperados en el día de la punción ovárica.

8 - **Número de embriones (EMB):** número de embriones obtenidos después del proceso de FIV.

La calidad y cantidad de embriones fue determinada con las variables EMB, GEQ y MEQ. En el caso de los ovocitos, la variable OR fue la seleccionada para estudiar la relación con el resto de variables analizadas.

RESULTADOS

Las características de los pacientes y los resultados de los ciclos de tratamiento se muestran en la tabla 1.

La tabla 2 ofrece las correlaciones de las variables predictivas (E2, Folículos, FSHt y Edad) y de las variables de los resultados (Embarazo, GEQ, EMB, MEQ y OR). Las variables Embarazo, Calidad embrionaria global (GEQ), Número de embriones (EMB) y Número de ovocitos (OR), presentan con relación a las variables predictivas, las mayores correlaciones para las variables E2 y Número de folículos (presentando correlaciones positivas). Con relación a las variables FSHt y Edad se obtienen correlaciones negativas.

Se observa una correlación positiva entre la edad y la calidad media por embrión (MEQ).

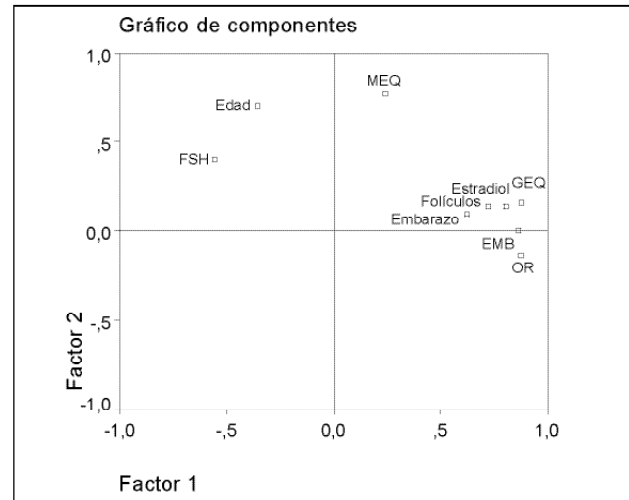
En la tabla se indican los coeficientes de correlación de Pearson y su significación.

Tabla 1
Datos descriptivos de los pacientes

Número de sujetos	n = 140
Edad (rango)	26 - 37
Duración de la esterilidad (años)	1,7 ± 0,56
Duración de les esterilidad (meses)	19,7 ± 5,14
FSH 3r día (mIU/ml)	6,89 ± 2,01
E2 día de punción (pg / mL)	1925 ± 728
Días de estimulación	10,6 ± 1,5
Dosis FSH recombinante (IU)	2490 ± 445
Ampollas de FSH	34,8 ± 5,7
Dosis LH recombinante (IU)	740 ± 40
Ampollas de LH	9,93 ± 0,61
Numero defóliculos	8,4 ± 3,6
Ovocitos recuperados	8,6 ± 7,1
Embriones transferidos	1,99 ± 0,3
Ciclos cancelados	10 (7,1%)
Ciclos con embara zo	56 (40%)
Ciclos sin embara zo	74 (52,9%)

Los valores están expresados en media ± DE.

La figura 1 muestra un gráfico de los resultados del análisis factorial en el que están representados los



Figural

Análisis factorial de las variables.
FSHt = FSH en 3r día de ciclo. GEQ = calidad embrionaria global. EMB = número de embriones. MEQ = calidad media embrionaria. OR = ovocitos recuperados

Tabla 2
Correlaciones de las variables predictivas en relación con ovocitos, embriones y gestación. Se expresan los coeficientes de correlación de Pearson y la significación

	Correlaciones								
	Embarazo	Estradiol	Folículos	FSH 3er día	Edad	GEQ	EMB	OR	MEQ
Embarazo	1	,438(**) ,000	,403(**) ,000	-,319(**) ,000	-,292(**) ,000	,417(**) ,000	,361(**) ,000	,449(**) ,000	,317(**) ,000
Estradiol	,438(**) ,000	1	,580(**) ,000	-,451(**) ,000	-,098 ,151	,649(**) ,000	,621(**) ,000	,620(**) ,000	,206(**) ,002
Folículos	,403(**) ,000	,580(**) ,000	1	-,335(**) ,000	-,225(**) ,001	,502(**) ,000	,486(**) ,000	,561(**) ,000	,282(**) ,000
FSH 3er día	-,319(**) ,000	-,451(**) ,000	-,335(**) ,000	1	,343(**) ,000	-,313(**) ,000	-,325(**) ,000	-,429(**) ,000	,030 ,662
Edad	-,292(**) ,000	-,098 ,151	-,225(**) ,001	,343(**) ,000	1	-,126 ,066	-,193(**) ,005	-,376(**) ,000	,182(**) ,008
GEQ	,417(**) ,000	,649(**) ,000	,502(**) ,000	-,313(**) ,000	-,126 ,066	1	,974(**) ,000	,750(**) ,000	,224(**) ,001
EMB	,361(**) ,000	,621(**) ,000	,486(**) ,000	-,325(**) ,000	-,193(**) ,005	,974(**) ,000	1	,783(**) ,000	,043 ,531
OR	,449(**) ,000	,620(**) ,000	,561(**) ,000	-,429(**) ,000	-,376(**) ,000	,750(**) ,000	,783(**) ,000	1	,082 ,230
MEQ	,317(**) ,000	,206(**) ,002	,282(**) ,000	,030 ,662	,182(**) ,008	,224(**) ,001	,043 ,531	,082 ,230	1

**La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

*La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

factores 1 y 2, y en el que se sitúan las diferentes variables mostrando su relación entre ellas y con los componentes o factores extraídos en el análisis. El factor 1 se muestra relacionado con una buena respuesta en relación con el embarazo y la respuesta ovárica, las variables E2, Folículos, EMB, GEQ, OR y Embarazo muestran una relación positiva con este componente. La FSHt y la edad muestran una relación negativa con el factor 1.

El factor 2 muestra una relación positiva con el MEQ y la edad, mostrando una relación negativa con el número de ovocitos. Puede considerarse un componente principalmente relacionado con el MEQ y la edad.

Este gráfico muestra la estrecha relación existente entre las variables E2, Folículos, GEQ, EMB, OR y Embarazo, también muestra una clara relación entre la edad, FSHt y el MEQ.

En la figura 2 se muestran los siguientes datos:

Modelo y otras variables	Chi-cuadrado	Grados de libertad	Significación	Área bajo la curva ROC	% Predicciones correctas	% Predictividad positiva	% Predictividad negativa
Modelo	65,94	3	p < 0,001	0,806	74,4	71,3	77,2
Estradiol	45,69	1	p < 0,001	0,758	68,8	58,4	78,1
Folículos	38,53	1	p < 0,001	0,739	67,0	67,3	66,7
FSH 3 ^{er} día	23,58	1	p < 0,001	0,696	68,4	62,4	73,7
Edad	19,26	1	P < 0,001	0,663	63,3	46,5	78,1

$$\text{Probabilidad de embarazo} = \frac{e^{(2,073 + 1,536ESe + 0,697FOe - 0,123Edad)}}{1 + e^{(2,073 + 1,536ESe + 0,697FOe - 0,123Edad)}}$$

$$ESe = \frac{\text{Estradiol}}{5 (\text{Días}^{2,7})}$$

$$FOe = \frac{\text{Folículos}}{0,665 + 1,05 \text{ Días} + 0,0218(\text{Días}^2) - 0,0053(\text{Días}^3)}$$

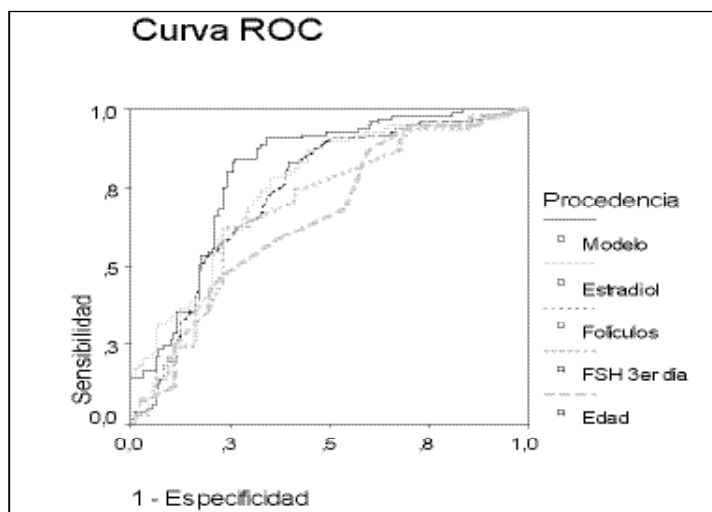


Figura2

Resultados de la regresión logística, ecuación del modelo de regresión logística y curvas ROC (receiver operating characteristic) de las variables analizadas

DISCUSIÓN

- Resultado de la regresión logística para las diferentes variables y para el modelo obtenido integrando las variables seleccionadas.

- Las curvas ROC del modelo y de las variables predictoras.

- La fórmula para el cálculo de la estimación de la probabilidad del embarazo a partir de las variables predictoras de acuerdo con el modelo de regresión logística.

En los análisis de regresión logística las variables E2, número de folículos, FSHt y edad alcanzaron niveles significativos como predictoras.

El modelo obtenido por Regresión logística utilizando el método por pasos hacia delante y hacia atrás (stepwise) incluyó como variables predictivas: E2, número de folículos y edad.

La figura 3 presenta el porcentaje real de embarazos y no embarazos respecto a la predicción de la probabilidad de embarazo, calculada utilizando la fórmula del modelo de regresión logística.

El principal objetivo de las técnicas de reproducción asistida es la obtención de un embarazo. En el caso de los ciclos de fecundación in Vitro, las tasas de gestación oscilan actualmente alrededor del 35-40%, con solo un ligero incremento a lo largo de los años. La identificación de factores que pudieran predecir, a lo largo del tratamiento, el resultado de un ciclo de FIV sería de un gran valor para ayudar a decidir los procedimientos y actuaciones médicas, presentes y futuras, adecuadas. Desde hace tiempo, la investigación clínica ha estado centrada en la evaluación de factores o variables predictivas como la FSH (1), estradiol (2), inhibina A, inhibina B (4), número de folículos antrales (5, 6), hormona antimülleriana (7) y la edad de la mujer (8) antes del inicio de los ciclos de FIV, y en la mayoría de casos con el objetivo de detectar a pacientes con una elevada probabilidad de cancelar el ciclo por una baja respuesta ovárica. Pocos trabajos han analizado la posibilidad de predecir el resultado de un

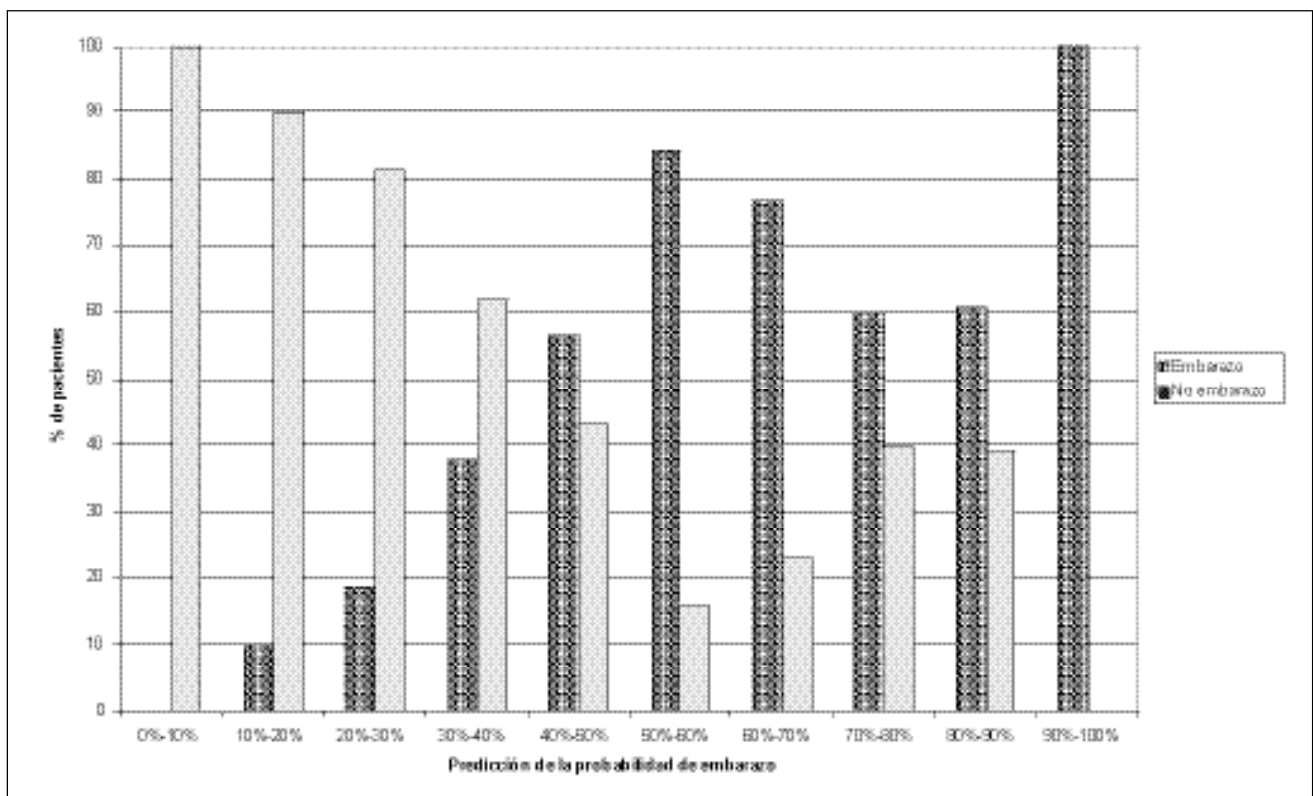


Figura3

Porcentaje real de embarazos y no embarazos comparado con la predicción realizada de la probabilidad de embarazo con el modelo de regresión logística.

ciclo de FIV durante la fase de estimulación ovárica. El objetivo de este trabajo es predecir las probabilidades de obtención de embarazo durante la fase de estimulación ovárica de un ciclo de FIV.

Los datos que se han obtenido muestran una marcada asociación positiva entre embarazo y niveles de E2 y número de folículos, y una asociación negativa entre embarazo y FSHt y edad. Los niveles de E2, número de folículos, FSHt y la edad presentan unos elevados niveles de correlación con el embarazo. A medida que el ciclo de fecundación in Vitro avanza, otras variables presentan, también, unos niveles de correlación significativos: OR, GEQ y EMB (Tabla 2).

Como se ha descrito en otros trabajos (11), el poder de predicción aumenta cuando se utiliza un modelo que incluye varias variables predictivas. Así, con el uso de la regresión logística para determinar las variables y las asociaciones de las mismas que tienen mayor poder de predicción sobre el embarazo, obtenemos que las variables incluidas en la ecuación del modelo de regresión logística para estimar las probabilidades de embarazo son: niveles de E2, número de folículos y edad (Figura 2). Con la inclusión de estas variables en el modelo de predicción, el valor predictivo negativo sobre las posibilidades de gestación es del 75% y el valor predictivo positivo es de cerca del 70%.

FSHt y edad tienen unos niveles de correlación significativos y comparables con la variable embarazo, pero sólo la edad es incluida en la ecuación de predicción. La explicación para este hecho es que en regresión logística, la inclusión de una variable en el modelo de predicción está relacionada con el aumento en la capacidad de predicción que produce esa inclusión, y no depende del nivel de correlación de esa variable. La entrada de la FSHt en el modelo de predicción es evaluada junto con la de otras variables -número de folículos, E2, edad- y en esta situación la inclusión de la variable FSHt no aumenta la capacidad de predicción.

La asociación, de manera individual, entre las variables analizadas y el embarazo se ha descrito en trabajos previos. Así, el número de folículos se ha descrito como un importante factor predictivo del número de ovocitos recuperados (15). En los datos obtenidos en nuestro trabajo se observa que el número de folículos durante la estimulación ovárica, presenta una relación significativa con el número de ovocitos recuperados, número de embriones obtenido, GEQ y embarazo. Cuanto más alto es el número de folículos en una paciente, mayor es el número de ovocitos que se podrán recuperar y mayor es el número de embriones que se podrán obtener, del mismo modo que esta paciente tendrá mayores probabilidades de obtener el embarazo. Estos resultados están en

concordancia con el hecho de que el número de folículos en crecimiento tiene una relación directa con el pool de folículos restantes y la reserva ovárica (16). El número de folículos es una de las variables con mayor poder de predicción sobre el embarazo.

El estradiol presenta una elevada correlación con el número y la calidad de los embriones obtenidos. De esta forma, las pacientes con elevados niveles de estradiol tienden a obtener más embriones y de mayor calidad que las pacientes con niveles bajos de estradiol. Estos resultados concuerdan con la importante función que tiene el estradiol en el crecimiento folicular. Así, la pronta aparición de estrógenos dentro del folículo favorece a éste a responder a relativas bajas concentraciones de FSH. El predominio del estradiol y de la FSH dentro del folículo es esencial para el progresivo crecimiento y desarrollo de las células de la granulosa, crecimiento folicular y producción de estradiol (17).

El valor de la variable edad sobre la predicción del resultado de las técnicas de reproducción ha sido bien establecido. De este modo, la fecundidad, tanto en ciclos naturales como en ciclos estimulados, declina conforme avanza la edad materna. Esta disminución de la fertilidad se inicia hacia el final de la década de los 20 años, y es más acusado hacia el final de la década de los 30. Conforme avanza la edad, la reserva ovárica disminuye y la fecundidad, tanto espontánea como en los ciclos de FIV, disminuye. Las mujeres de más edad producen menos ovocitos y presentan unas menores tasas de implantación. En este trabajo, la edad materna es un importante factor de predicción sobre el número y la calidad de ovocitos y embriones, especialmente sobre el número de ovocitos recuperados. Pero como en otros trabajos, su valor predictivo es limitado cuando se considera de manera aislada (18).

En nuestros pacientes, los niveles de FSH en el tercer día de ciclo están relacionados con la cantidad de ovocitos y embriones y la calidad embrionaria (OR, EMB y GEQ). Estos resultados concuerdan con los descritos previamente por otros autores que sugieren que los niveles de FSH tienen un menor poder predictivo sobre la gestación que el número de folículos y los niveles de estradiol, y que su poder de predicción debe de interpretarse en relación con otras variables (19). Este hecho puede explicarse por varias razones. Una es que los niveles de FSH en el tercer día del ciclo pueden verse alterados por varias circunstancias como el momento de la extracción, ciclos irregulares y polimorfismos en el receptor de la FSH (20). Otra razón es que unos niveles elevados de FSH son indicativos de una reserva ovárica disminuida en cuanto al número de ovocitos, pero la calidad de los mismos puede no estar afectada. Así, en pacientes jó-

venes (< 35 años) con unos niveles de FSH elevados en 3er día de ciclo, pueden seguir teniendo un buen pronóstico sobre el resultado del ciclo de FIV, como se refleja en el hecho de las buenas tasas de embarazo que presentan estas pacientes a pesar del bajo número de ovocitos obtenido. Esto equivale a decir que los niveles en 3er día de FSH son un buen predictor del remanente de ovocitos más que de su calidad (21).

Un hecho que llama la atención es la asociación positiva y significativa entre el MEQ y la edad. Así, en este trabajo, las pacientes de mayor edad tienen una mejor puntuación en la calidad embrionaria que las pacientes más jóvenes. Una explicación para este hecho podría ser la mayor variabilidad en cuanto a la calidad y número de embriones obtenido dependiendo de la edad de la mujer. De esta manera, las pacientes más jóvenes (<35 años) tienen un mayor número de embriones, y estos embriones presentan diferentes grados de calidad, y en la misma paciente podemos obtener desde embriones de la mejor calidad hasta embriones de muy baja calidad. En este grupo de pacientes, la calidad embrionaria no se relaciona con el número de embriones obtenido. Conforme aumenta la edad (>35 años), el número de embriones obtenido es menor, pero, en algunas pacientes la calidad embrionaria es más elevada que en el grupo de pacientes más jóvenes. Esta mejora en la calidad embrionaria no está necesariamente relacionada con el menor número de embriones, y podría estar relacionada con el incremento de embriones con anomalías cromosómicas en este grupo de pacientes. Un incremento del número de embriones con anomalías cromosómicas ha sido descrito en mujeres de edad avanzada (22). Este incremento en el número de embriones anómalos se relaciona con el incremento de las anomalías cromosómicas que presentan los ovocitos de estas pacientes (23). En las primeras etapas del desarrollo embrionario, la morfología del embrión no se correlaciona con la normalidad cromosómica, así la morfología o la calidad de los embriones con anomalías es similar o mejor que en los embriones normales.

Cuando estimamos la probabilidad de embarazo con el modelo predictivo (Figura 2), obtenemos una estimación de la probabilidad de una paciente de quedar gestante en ese ciclo de FIV. Como podemos observar en la figura 3, la probabilidad estimada por la ecuación tiene un elevado poder predictivo en los extremos del gráfico. De esta forma, cuando el resultado obtenido es una baja probabilidad de obtener gestación, esta paciente tiene unas probabilidades muy bajas de obtener embarazo en ese ciclo de FIV, y cuando el resultado es de una gran probabilidad esa paciente tiene unas altas probabilidades de quedar gestante. Para los casos que están situados en

la mitad de la figura, el modelo tiene menor poder de discriminar entre gestación y no gestación. Esta situación podría explicarse por el hecho que las pacientes con probabilidades intermedias, presentan unos valores poco concluyentes de E2, folículos y edad o una combinación de los mismos.

En determinados casos que presentan una elevada probabilidad de obtener embarazo, es posible que el resultado del ciclo de FIV no sea un embarazo. La explicación para este hecho podría ser que para obtener embarazo en un ciclo de FIV, es necesario que se den 3 condiciones. La primera es tener embriones de buena calidad. La segunda, es una buena transferencia embrionaria al útero de la paciente. La transferencia embrionaria es un paso determinante para el resultado del ciclo. Así, en pacientes con embriones de calidad, pero con una transferencia con dificultades o mala, el resultado será probablemente no embarazo (24, 25). La tercera condición es que exista una buena interacción entre embrión y endometrio para que tenga lugar el proceso de implantación (26, 27). Cuando nosotros, en este trabajo, estimamos la probabilidad de embarazo, no nos es posible saber que ocurrirá en el momento de la transferencia embrionaria o si existirá una buena interacción entre embrión y endometrio.

CONCLUSIONES

El presente estudio muestra que es posible, en pacientes con esterilidad primaria debida a un factor tubárico, obtener una predicción de la probabilidad de obtener gestación durante la fase de estimulación ovárica de un ciclo de FIV, usando variables que se determinan de manera habitual en esta etapa. Los datos obtenidos dan una valiosa información para una mejor comprensión de la relación entre las variables que intervienen en un ciclo de FIV, y pueden ayudar a los clínicos a aconsejar a las pacientes sobre las posibilidades de éxito de un determinado ciclo. Futuros estudios que incluyan pacientes con otras causas de esterilidad son necesarios para confirmar este modelo de predicción.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Scott RT, Toner JP, Muasher SJ, Oehninger S, Robinson S, Rosenwaks Z.:** Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome, *Fertil Steril*, 1989; 4: 651-654.
2. **Licciardi FL, Liu HC, Rosenwaks Z.:** Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 1995; 64(5): 991-994.

3. **Yanushpolsky EH, Hurwitz S, Tikh E, Racow sky C.:** Predictive usefulness of cycle day 10 follicle-stimulating hormone level in a clomiphene citrate challenge test for in vitro fertilization in women younger than 40 years of age. *Fertil Steril*, 2003; 80(1): 111-115.
4. **Hofmann GE, Danforth DR, Seifer DB.:** Inhibin-B: the physiologic basis of the clomiphene citrate challenge test for ovarian reserve screening. *Fertil Steril*, 1998; 69(3): 474-477.
5. **Tomas C, Nuojuua-Huttunen S, Martinaken H.:** Pretreatment transvaginal ultrasound examination predicts ovarian responsiveness to gonadotrophins in in-vitro fertilization. *Hum Reprod*, 1997; 12(2): 220-223.
6. **Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, Te Velde ER, Broekmans FJ.:** Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level. *Fertil Steril*, 2005; 83(2): 291-301.
7. **Ficocioglu C, Kutlu T, Baglam E, Bakacak Z.:** Early follicular antimullerian hormone as an indicator of ovarian reserve. *Fertil Steril*, 2006; 85(3): 592-596.
8. **Hull MG, Fleming CF, Hughes AO, McDermott A.:** The age-related decline in female fecundity: a quantitative controlled study of implanting capacity and survival of individual embryos after in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 1996; 65(4): 783-790.
9. **Scott RT, Hofmann GE, Oehninger S, Muasher SJ.:** Intercycle variability of day 3 follicle-stimulating hormone levels and its effect on stimulation quality in in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 1990; 54(2): 297-302.
10. **Ocal P, Aydin S, Cepni J, Idil S, Idil M, Uzun H, Benian A.:** Follicular fluid concentrations of vascular endothelial growth factor, inhibin A, Inhibin B in IVF cycles: are they markers for ovarian response and pregnancy outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2004; 115(2): 194-199.
11. **Srouji SS, Mark A, Levine Z, Betensky RA, Horstein MD, Ginsburg ES.:** Predicting in vitro fertilization live birth using stimulation day 6 estradiol, age, and follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril*, 2005; 84(3): 795-797.
12. **Carrera-Rotllan J, Estrada-García L, Sarquella-Ventura J.:** Prediction of pregnancy in IVF cycles on the fourth day of ovarian stimulation. *J Assist Reprod Genet*, 2007; 24: 387-394.
13. **Veeck L.:** In: Keel BA, Webster BW The morphological assesment of human oocytes and early concepti. *Handbook of the laboratory diagnosis and treatment of infertility*. Boca Raton, FL: CRC press, 1990; 353-369.
14. **Schwartz LB, Chiu AS, Courtney M, Krey L, Schmidt-Sarosi C.:** The embryo versus endometrium controversy revisited as it relates to predicting pregnancy outcome in in-vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Hum Reprod*, 1997 12(1): 45-50.
15. **Huang FJ, Chang SY, Tsai MY, Kung FT, Wu JF, Chang HW.:** Determination of the efficiency of controlled ovarian hyperstimulation in the gonadotropin-releasing hormone agonist-suppression cycle using the initial follicle count during gonadotropin stimulation. *J Assist Reprod Genet*. 2001; 18(2): 91-96.
16. **László F, Bancsi MMJ, Broekmans JM, Ejikemans MJC, De Jong FH, Habbema JDF, te Velde ER.:** Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospectivestudy comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril*, 2002; 77(2): 328-336.
17. **Speroff L, Glass RH, Kase AG.:** Regulation of menstrual cycle. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Williams and Wilkins Publications Maryland, 1994; 141-183.
18. **Weghofer A, Margreiter M, Fauster Y, Schaetz T, Brandstetter A, Boehm D, Feichtinger W.:** Age-specific FSH levels as a tool for appropriate patient counselling in assisted reproduction. *Hum Reprod*, 2005; 20(9): 2448-2452.
19. **Abdalla H, Thum MY.:** An elevated basal FSH reflects a quantitative rather than qualitative decline of the ovarian reserve. *Hum Reprod*, 2004; 19(4): 893-898.
20. **Greb RR, Grieshaber K, Gromoll J, Sonntag, Nieschlag E, Kiesel L, Simoni M.:** A common single nucleotide polymorphism in exon 10 of the human follicle stimulating hormone receptor is a major determinant of length and hormonal dynamics of the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005; 90(8): 4866-4872.
21. **Chuang CC, Chen CD, Chao KH, Chen SU, Ho HN, Yang YS.:** Age is better predictor of pregnancy potential than basal follicle-stimulating hormone levels in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 2003; 79(1): 63-68.
22. **Márquez C, Sandalinas M, Bahce M, Alikani M, Munne S.:** Chromosome abnormalities in 1255 cleavage-stage embryos. *Reprod Biomed Online*, 2000; 1(1): 17-26.
23. **Kuliev A, Cieslak J, Ilkevitch Y, Verlinsky Y.:** Chromosomal abnormalities in a series of 6733 human oocytes preimplantation diagnosis for age-related aneuploidies. *Reprod Biomed Online*, 2003; 6(1): 54-59.
24. **Coroleu B, Barri PN, Carreras O, Martínez F, Parriego M, Hereter L, Pareira N, Veiga A, Balasch J.:** The influence of the depth of embryo replacement into the uterine cavity on implantation rates after IVF: a controlled, ultrasound-guided study. *Hum Reprod*, 2002; 17(2): 341-346.
25. **Tomas C, Tikkinen K, Tuomivaara L, Tapanainen JS, Martikainen H.:** The degree of difficulty of embryo transfer is an independent factor for predicting pregnancy *Hum Reprod*, 2002; 17 (10): 2632-2635.
26. **Achache H, Revel A.:** Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Hum Reprod Update*, 2006; 12(6): 731-746.
27. **Makker A, Singh MM.:** Endometrial receptivity: Clinical assessment in relation to fertility, infertility, and antifertility. *Med Res Rev*, 2006; 26(6): 699-746.