

**Construcción de estimador estadístico predictivo de la producción de
óvulos de alta calidad y riesgo de desarrollar el síndrome de
hiperestimulación ovárica grave en mujeres que se someten a una
fecundación *in vitro***

**IDÓNEA COMUNICACIÓN
DE RESULTADOS**

**PARA OBTENER EL
GRADO DE:**

**Maestro en Ciencias
Naturales e Ingeniería**

PRESENTA

Héctor Alexis Montes de Oca Pérez

Codirectora:

Dra. Claudia Haydée González de la Rosa
UAM-C

Codirectora:

Dra. Esther López-Bayghen Patiño
CINVESTAV-IPN

Asesor: Dr. Leonardo M. Porchia

Instituto Ingenes

Cuajimalpa, Ciudad de México. Agosto 2023

Esta idónea comunicación de resultados fue realizada dentro del Programa de Maestría del **Posgrado en Ciencias Naturales e Ingeniería** de la División de Ciencias Naturales e Ingeniería (DCNI) de la Universidad Autónoma Metropolitana-Unidad Cuajimalpa. El trabajo experimental fue realizado de agosto de 2020 a agosto de 2022 en el Centro de Computo de la DCNI.

DECLARACIÓN DE CESIÓN DE DERECHOS

En la Ciudad de México, D. F. el día 07 del mes agosto del año 2023, el que suscribe Héctor Alexis Montes de Oca Pérez alumno del Programa de Maestría en Ciencias Naturales e Ingeniería de la División de Ciencias Naturales e Ingeniería de la Universidad Autónoma Metropolitana-Unidad Cuajimalpa, manifiesta que es autor intelectual de la presente idónea comunicación de resultados intitulada: "Construcción de estimador estadístico predictivo de la producción de óvulos de alta calidad y riesgo de desarrollar el síndrome de hiperestimulación ovárica grave en mujeres que se someten a una fecundación *in vitro*" realizada bajo la dirección de la Dra. Claudia Haydée González de la Rosa y cede los derechos de este trabajo a la Universidad Autónoma Metropolitana (UAM) para su difusión con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráfico o de datos del trabajo, sin el permiso expreso de la directora del trabajo como representante de la UAM. Este puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección: cgonzalez@cua.uam.mx

Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.



Héctor Alexis Montes de Oca Pérez

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

“El que suscribe, Héctor Alexis Montes de Oca Pérez alumno del Programa de Maestría en Ciencias Naturales e Ingeniería declara que los resultados reportados en esta idónea comunicación de resultados, son producto de mi trabajo con el apoyo permitido de terceros en cuanto a su concepción y análisis. Así mismo, declaro que hasta donde es de mi conocimiento no contiene material previamente publicado o escrito por otras personas excepto donde se reconoce como tal a través de citas y que este fue usado con propósitos exclusivos de ilustración o comparación. En este sentido, afirmo que cualquier información sin citar a un tercero es de mi propia autoría. Declaro, finalmente, que la redacción de este trabajo es producto de mi propia labor con la dirección y apoyo de mi director y de mi comité tutorial, en cuanto a la concepción del proyecto, al estilo de la presentación y a la expresión escrita.”



Héctor Alexis Montes de Oca Pérez

DECLARACIÓN DE NO LUCRO:

El que suscribe, Héctor Alexis Montes de Oca Pérez alumno del Programa de Maestría en Ciencias Naturales e Ingeniería, manifiesta su compromiso de no utilizar con fines de difusión, publicación, protección legal por cualquier medio, licenciamiento, venta, cesión de derechos parcial o total o de proporcionar ventajas comerciales o lucrativas a terceros, con respecto a los materiales, datos analíticos o información de toda índole, relacionada con las actividades e intercambios de información derivados de la relación de investigación académica y tecnológica desarrollada entre la Universidad Autónoma Metropolitana (UAM) y Héctor Alexis Montes de Oca Pérez.



Héctor Alexis Montes de Oca Pérez

CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN

Infertilidad: definición y causas

Fecundación *in vitro*

Estimulación ovárica controlada

Efectos no deseados de la FIV: Síndrome de Hiperestimulación Ovárica

Biomarcadores predictivos

Predicción de SHO

Predicción de la producción de embriones de alta calidad

2. JUSTIFICACIÓN

3. HIPÓTESIS

Hipótesis nula

Hipótesis alternativa

4. OBJETIVO GENERAL

5. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

6. MATERIALES Y MÉTODOS

Planeación del proyecto

Etapas 1: Construcción de estimador estadístico

Recopilación de los datos

Descripción de los datos

Exploración de los datos

Construcción del Estimador estadístico

Pruebas estadísticas

Regresión logística

Curva ROC e Índice de Youden

Factores de riesgo para SHO grave

Etapas 2: Estudio Retrospectivo

Tamaño de muestra

Recopilación de datos clínicos

Descripción de los datos

Exploración de los datos

Pruebas de rendimiento del modelo

7. RESULTADOS

Etapa 1: Construcción de Estimador Estadístico

Producción de embriones de alta calidad

Curvas ROC “Determinación de umbral óptimo”

Puntos de corte para la determinación del riesgo de SHO grave

Etapa 2: Estudio retrospectivo

Pruebas de rendimiento del modelo

Comparación de modelos

Prueba de razón de verosimilitud

Desarrollo de herramienta computacional

8. DISCUSIÓN

Sobre las etapas del proyecto

Etapa 1: Construcción de EE

Etapa 2: Estudio retrospectivo

Comentarios finales

9. CONCLUSIONES

10. REFERENCIAS

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1. Puntos de control en la EOC
- Figura 2. Relación entre la tasa de nacidos vivos y el SHO con el aumento de la producción de ovocitos
- Figura 3. Puntos de control propuestos para la ejecución del EE durante la EOC
- Figura 4. Diagrama de flujo del proyecto
- Figura 5. Curva ROC “Determinación de umbral óptimo”, Embriones BD2 (modelo bruto)
- Figura 6. Curvas ROC “Determinación de umbral óptimo”, Blastocistos (modelo bruto)
- Figura 7. Curva ROC “Determinación de umbral óptimo”, Embriones BD2 (modelo ajustado)
- Figura 8. Curvas ROC “Determinación de umbral óptimo”, Blastocistos (modelo ajustado)
- Figura 9. Curva ROC para SHO grave
- Figura 10. Comparativa de clasificación de pacientes entre el modelo bruto - Propuesta y modelo ajustado - Propuesta (variable “Embriones ≥ 4 ”)
- Figura 11. Comparativa de clasificación de pacientes entre el modelo bruto - Propuesta y modelo ajustado - Propuesta (variable “Blastocistos ≥ 2 ”)
- Figura 12. Modelo bruto - Youden y Modelo bruto - Propuesta” (abajo) para la variable “Embriones ≥ 4 ”
- Figura 13. Clasificación de pacientes en el modelo ajustado - Youden (arriba) y modelo ajustado - Propuesta” (abajo) para la variable “Embriones ≥ 4 ”
- Figura 14. Clasificación de pacientes con predicción de riesgo de SHO grave
- Figura 15. Diagrama de flujo del funcionamiento del Estimador Estadístico
- Figura 16. Captura de pantalla de la página web “Estimador Estadístico”
- Figura 17. PPV y NPV del punto de corte “Propuesta” (variable “Embriones BD2 ≥ 4 ”)
- Figura 18. PPV y NPV del punto de corte “Propuesta” (variable “Blastocistos ≥ 2 ”)
- Figura 19. Propuesta de proceso iterativo de incorporación de datos nuevos al modelo
- Figura 20. Comparación de protocolos de estimulación en el tratamiento FIV

ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1. Parámetros reproductivos para estimar riesgo de SHO
- Tabla 2. Parámetros reproductivos ideales
- Tabla 3. Datos clínicos necesarios para la predicción de los parámetros reproductivos y del riesgo de SHO grave
- Tabla 4. Criterios de inclusión y exclusión para la selección de pacientes
- Tabla 5. Variables propias de la Base Unificada
- Tabla 6. Variables derivadas de la Base unificada
- Tabla 7. Características de la población de estudio en la Etapa 1
- Tabla 8. Variables de la Base Unificada requeridas para construir el EE
- Tabla 9. Variables propias de la base de datos “Estudio Retrospectivo”
- Tabla 10. Variables derivadas de la base de datos “Estudio Retrospectivo”
- Tabla 11. Características de la población de estudio en la Etapa 2
- Tabla 12. Regresión logística (Modelo bruto)
- Tabla 13. Regresión logística (Modelo ajustado)
- Tabla 14. Umbrales óptimos de probabilidad para el modelo bruto
- Tabla 15. Umbrales óptimos de probabilidad para el modelo ajustado
- Tabla 16. Puntos de corte para SHO grave
- Tabla 16.A. Pruebas de rendimiento de factores de riesgo de SHO grave
- Tabla 17. Pruebas de rendimiento de la variable “Embriones BD2 \geq 4” (modelo bruto)
- Tabla 18. Pruebas de rendimiento de la variable “Embriones BD2 \geq 4” (modelo ajustado)
- Tabla 19. Pruebas de rendimiento de la variable “Blastocistos \geq 2” (modelo bruto)
- Tabla 20. Pruebas de rendimiento de la variable “Blastocistos \geq 2” (modelo ajustado)
- Tabla 21. Pacientes con la condición objetivo de “Embriones BD2 \geq 4” y “Blastocistos \geq 2”
- Tabla 22. Matrices de confusión modificadas (“Embriones BD2 \geq 4”) del modelo bruto
- Tabla 23. Matrices de confusión modificadas (“Embriones BD2 \geq 4”) del modelo ajustado
- Tabla 24. Matrices de confusión modificadas (Blastocistos \geq 2) del modelo bruto
- Tabla 25. Matrices de confusión modificadas (Blastocistos \geq 2) del modelo ajustado
- Tabla 26. Prueba de razón de verosimilitud para los modelos bruto y ajustado
- Tabla 27. Pruebas de rendimiento de los puntos de corte SHO grave
- Tabla 28. Datos clínicos necesarios para la predicción del objetivo general
- Tabla 29. Comparativa de rendimiento

ABREVIATURAS

AMH	Hormona antimülleriana
AUC	Área bajo la curva, por sus siglas en inglés
E2	Estradiol
EE	Estimador Estadístico
EOC	Estimulación ovárica controlada
FIV	Fecundación <i>in vitro</i>
FSH	Hormona estimulante del folículo
GnRH	Hormona liberadora de gonadotropina
HCG	Gonadotropina coriónica humana
IC	Intervalo de confianza
ICSI	Inyección intracitoplasmática de espermatozoides
IMC	Índice de masa corporal
LH	Hormona luteinizante
MOSI	Índice de sensibilidad ovárica modificado (por su traducción al español)
NHC	Número de historia clínica
OR	Odds <i>Ratio</i>
SHO	Síndrome de hiperestimulación ovárica
SOP	Síndrome de ovario poliquístico
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular

1. INTRODUCCIÓN

Infertilidad: definición y causas

La infertilidad se define como la incapacidad de cumplir con el embarazo después de un tiempo razonable de mantener relaciones sexuales sin que se tomen medidas anticonceptivas. El concepto de “tiempo razonable” es discutible; la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología mencionan en sus recomendaciones un plazo mínimo de 2 años para lograr la concepción del embarazo. Si el embarazo no ocurre después de ese tiempo, la pareja se considera infértil. En los Estados Unidos, aproximadamente el 12.7% de las mujeres en edad reproductiva buscan tratamiento para la infertilidad cada año. Desde el punto de vista práctico, la mayoría de los médicos inician el estudio de una pareja infértil después de un año de intentos fallidos de embarazo. Cuando la mujer tiene >39 años, debido al impacto de la edad sobre la fertilidad, es aconsejable comenzar el estudio después de 6 meses de intentos fallidos. En segundo lugar, las alteraciones en la calidad del semen pueden influir en la necesidad de asesoramiento sobre infertilidad. Se ha comprobado que hábitos como el tabaquismo y el abuso de alcohol son perjudiciales para la calidad del semen. El alcohol, por ejemplo, se ha relacionado con una reducción en la síntesis y secreción de testosterona y una espermatogénesis anormal. El abuso de tabaco conduce a alteraciones del seminograma (análisis detallado del líquido seminal) (1, 2, 3, 4).

Sin considerar el factor de la edad, algunas mujeres pueden tener dificultades para quedar embarazadas porque sus ovarios ovulan con menor frecuencia o no ovulan en absoluto (anovulación). Al nacer, la mujer tiene entre 1 y 2 millones de óvulos preformados en sus dos ovarios. Al llegar a la pubertad (alrededor de los 10-13 años en promedio), los óvulos restantes son aproximadamente 400,000. Este proceso continúa hasta la edad de la menopausia, alrededor de los 50-51 años, cuando quedan aproximadamente 1000. A lo largo de la vida de la mujer, los óvulos disminuyen gradualmente a causa del ciclo mensual de maduración folicular. A la luz de este hecho, existen varios biomarcadores capaces de predecir la reserva ovárica existente y prever la capacidad procreadora de una mujer (niveles séricos de la hormona estimulante del folículo (FSH), hormona luteinizante (LH) y de la hormona antimülleriana (AMH) al comienzo del ciclo menstrual, recuento de folículos antrales, etc.) (5, 6).

Los especialistas en fertilidad pueden utilizar medicamentos que actúan sobre la ovulación para ayudar a estas mujeres a conseguir el embarazo. Existen dos formas habituales de utilizar estos medicamentos: 1) provocar la ovulación en una mujer que no ovula con

regularidad y 2) lograr que se desarrollen y liberen múltiples óvulos a la vez (7). Estas situaciones se presentan cuando las pacientes se someten a un tratamiento de fertilidad. La base de estos tratamientos, conocidos en conjunto como reproducción asistida, es producir una superovulación. Las técnicas de reproducción asistida (Fecundación *in vitro*, Inseminación intrauterina, Inyección intracitoplasmática de espermatozoides y Transferencia de embriones congelados) dependen en gran medida de la información que estos biomarcadores proveen para estimar la reserva ovárica de cada mujer y ofrecerle el tratamiento más adecuado. En esta investigación, nos centraremos en la Fecundación *in vitro* (FIV), que, de acuerdo con la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva, sólo un pequeño porcentaje de parejas con infertilidad (< 5%) recurrirá a este procedimiento (3).

Fecundación *in vitro*

La fecundación *in vitro* es la técnica más común de reproducción asistida y se utiliza en el manejo de pacientes con dificultad para la concepción (en 2020, la Sociedad de Tecnología Reproductiva reportó que la tasa de éxito, es decir, el porcentaje de nacidos vivos, oscila entre el 54.5% y 4% para mujeres <35 y >42 años, respectivamente que utilizan sus propios óvulos). El término "*in vitro*" significa fuera del organismo, ya que los ovocitos maduran *in vivo* (dentro del cuerpo) en el ovario y los embriones se desarrollan en el útero, pero los óvulos se fecundan en una placa de Petri. La FIV, a pesar de constar de decenas de pasos realizados por la paciente y el cuerpo médico, puede agruparse en 4 etapas (7, 8):

- 1) Estimulación ovárica controlada (EOC)
- 2) Extracción de óvulos
- 3) Fecundación del óvulo
- 4) Transferencia del embrión

La Figura 1 muestra una comparación esquemática de los ciclos de antagonistas que se usan en más del 90% de los ciclos FIV en el Instituto Ingemes actualmente (reconocida clínica de fertilidad en México cuyos datos clínicos fueron utilizados para el desarrollo de este proyecto).

Estimulación ovárica controlada

Este proyecto tiene injerencia directa en los resultados de la EOC al sugerir modificaciones al médico que incrementen la posibilidad de embarazo. A continuación, se detallan los elementos que componen la estimulación ovárica.

La EOC suele comenzar el día 2-4 del ciclo menstrual natural de la mujer y suele durar entre 10 y 12 días. La medicación empleada permite el desarrollo simultáneo de múltiples folículos ováricos en mujeres con ciclos menstruales irregulares o anovulación.

El objetivo es estimular múltiples folículos, asegurando un número adecuado de ovocitos para crear embriones de alta calidad con la esperanza de dar lugar a un embarazo; cuando se colecta el número adecuado y los mejores ovocitos, se obtendrán mejores tasas de embarazo clínico y de nacidos vivos (9, 10). La Estimulación Ovárica Controlada se compone de 3 fases:

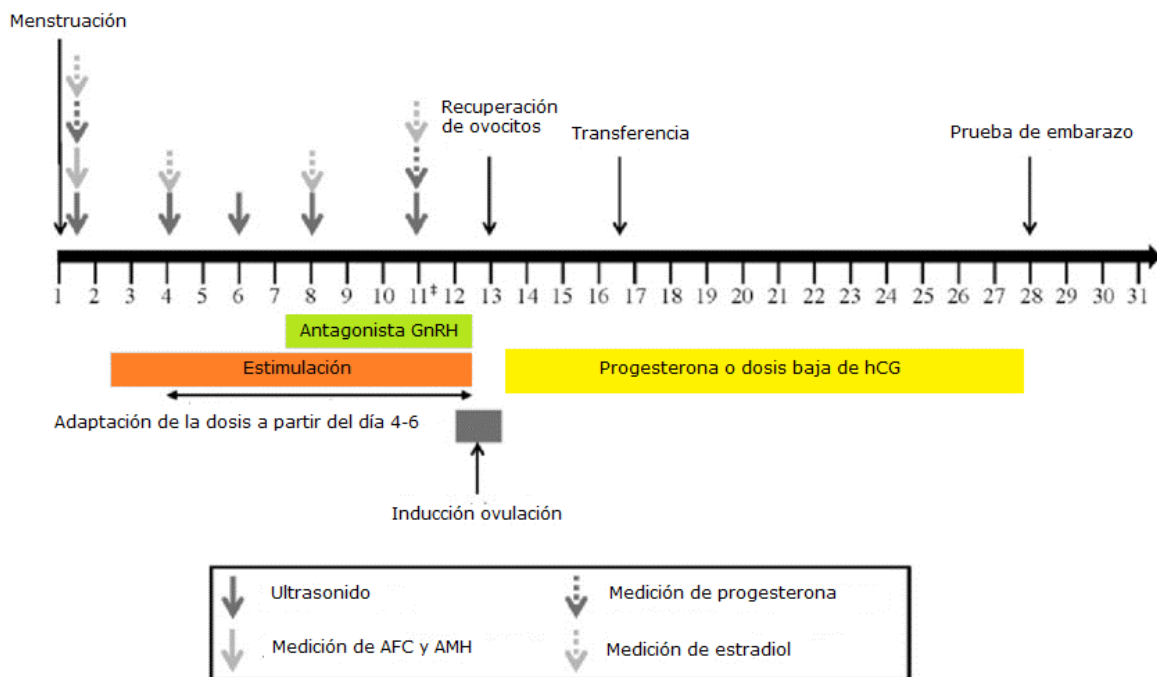


Figura 1. Puntos de control en la EOC. El médico monitorea con frecuencia (indicado por las flechas) los datos clínicos de la paciente para ajustar las dosis de gonadotropinas y maximizar el éxito del tratamiento FIV

Adaptado de: Decision points for individualized hormonal stimulation with recombinant gonadotropins for treatment of women with infertility (11)

A) Supresión hipofisaria: esta fase inicia con el tratamiento con FSH para estimular el desarrollo simultáneo de múltiples folículos en los ovarios. La FSH estimula el crecimiento de los folículos en el ovario. En un ciclo menstrual típico, los folículos dejarán de desarrollarse y los óvulos contenidos en su interior, morirán. El tratamiento con gonadotropinas puede rescatar los óvulos que normalmente morirían, permitiendo que esos óvulos también maduren y estén disponibles para la ovulación y la eventual fecundación.

La administración de FSH a la paciente tiene una duración 8-12 días (11).

B) Desarrollo folicular múltiple: incluye la administración de agonistas o antagonistas, como los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), para controlar el ciclo menstrual y evitar que la ovulación se produzca prematuramente. Los análogos de la GnRH son hormonas sintéticas similares a la GnRH natural, pero modificadas químicamente para cambiar su función (normalmente para que se mantengan más tiempo activas). La administración de GnRH inicia en torno al día 5 o 6, sin embargo, está determinada por el tamaño de los folículos (normalmente de 14 a 18 mm) y/o los niveles de estrógeno que se miden en plasma de manera periódica (día 2, 4 y 10 de la EOC, al menos). Los antagonistas de la GnRH suprimen inmediatamente la producción de FSH y LH sin el aumento inicial de la producción que se observa con los agonistas, impiden que se produzca la ovulación de forma espontánea lo que permite extraer los óvulos de los folículos en desarrollo y utilizarlos en prácticamente todos los ciclos de FIV, ya sea una transferencia en fresco u optar por congelamiento, si no existe un desarrollo adecuado del endometrio para que se produzca el embarazo (11).

C) Maduración folicular: disparo de la ovulación, 36-38 horas antes de la extracción de ovocitos, alrededor del día 10-12 de la EOC. La HCG (Gonadotropina Coriónica Humana) tiene una estructura química y una función similar a la de la LH. Una inyección de HCG imita el aumento natural de LH, hace que el folículo dominante libere su óvulo y la paciente ovule (11).

Simultáneamente a la administración de fármacos, es absolutamente necesario controlar los niveles de estradiol (E2) en sangre y monitorear constantemente el crecimiento de los folículos mediante ecografías. Una de las funciones del E2 es preparar el endometrio para la posibilidad de un embarazo. Valores por encima de 300 pg/mL y sistemáticamente crecientes son indicativos del momento óptimo para iniciar la administración de los antagonistas (GnRH). Una vez iniciada la EOC, se mantienen hasta el día en el que se programa la punción folicular (intervención quirúrgica en la que se obtienen los óvulos del interior de los folículos del ovario), que ocurre al terminar la fase de maduración folicular (11).

Efectos no deseados de la FIV: Síndrome de Hiperestimulación Ovárica

El síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) se considera una consecuencia iatrogénica (cualquier condición física o mental adversa o desfavorable inducida en un paciente por efectos indeseables del tratamiento) de la inducción de la ovulación durante el manejo de la infertilidad durante los ciclos de FIV, cuya prevalencia oscila entre el 20% y 33% en su forma leve y del 3-8% en su forma moderada o grave, siendo la complicación más común de la EOC; estas cifras pueden ser incluso más elevadas. Los principales factores de riesgo para el SHO son la edad (mujeres < 30 años presentan la mayor incidencia), el índice de masa corporal (IMC) cuando éste es de más de 25, el síndrome de ovario poliquístico (SOP) y antecedentes de SHO previos al ciclo actual de estimulación ovárica. Se estima que puede afectar al 20% de las pacientes que presenten uno o más factores de riesgo (12, 13, 14, 15). Entre las causas del SHO, están la inducción de un número muy elevado de folículos ováricos, número elevado de óvulos capturados, la presencia de la HCG exógena usada en la maduración ovocitaria y la HCG endógena producida por el embrión en la primera parte del embarazo, en los casos en los que se consigue gestación (12, 13). En cuanto al número de óvulos capturados, se ha sugerido como el rendimiento óptimo de 8-14 óvulos extraídos de la FIV. Capturar más de 15 óvulos aumenta significativamente el riesgo de desarrollar el síndrome de hiperestimulación ovárica sin aumentar la tasa de nacidos vivos (10, 16).

La Figura 2 muestra la relación existente entre estos elementos.

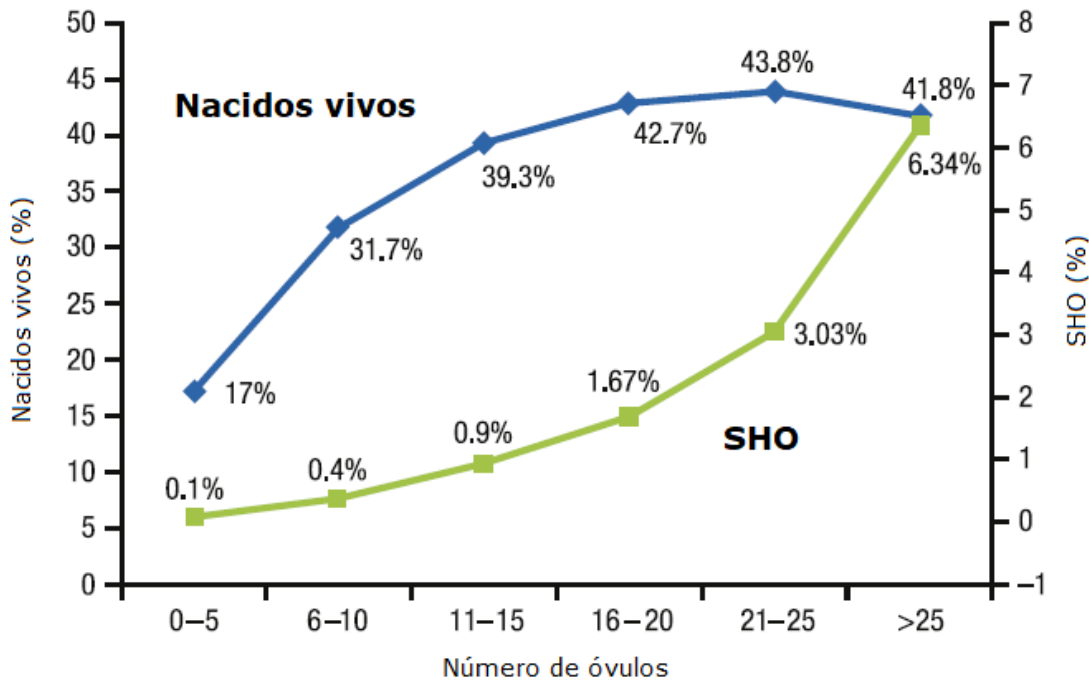


Figura 2. Relación entre la tasa de nacidos vivos y el SHO con el aumento de la producción de ovocitos

Adaptado de: Oocyte number as a predictor for ovarian hyperstimulation syndrome and live birth; an analysis of 256,381 in vitro fertilization cycles (16)

El sello distintivo del SHO, potencialmente mortal en su forma grave (la tasa de mortalidad asociada al SHO se estima entre 1/45.000 y 1/500.000 casos), es un aumento en la permeabilidad de los capilares, lo que resulta en un desplazamiento de líquido desde el espacio intravascular hacia los compartimentos extravasculares, como la bolsa de Douglas ubicada en la región pélvica. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF por sus siglas en inglés) juega un papel crítico en la patogénesis del SHO al aumentar la permeabilidad vascular. El VEGF es secretado por las células de la granulosa y la HCG estimula su secreción. El SHO grave se asocia con niveles más altos de VEGF (12).

El líquido acumulado puede eliminarse mediante un tratamiento conservador, pero para las pacientes que sufren de SHO grave, se requiere un procedimiento correctivo, llamado culdocentesis. Aunque este procedimiento es mínimamente invasivo, el tiempo de recuperación puede retrasar la continuación del tratamiento para remediar la infertilidad y la transferencia de embriones en el siguiente ciclo, además del impacto físico y emocional

que sufre la paciente; su aparición suele disminuir el potencial de embarazo debido a una menor calidad de óvulos y embriones (13, 17).

Biomarcadores predictivos

Predicción de SHO

La prevención del SHO se basa en su predicción. Aunque no existe un método que pueda eliminar por completo el riesgo de aparición del síndrome, la prevención es esencial y se considera preferible al tratamiento, ya que puede salvar vidas (12, 18). Para aquellas mujeres que se sospecha pueden desarrollar el síndrome de hiperestimulación ovárica, así como para pacientes con antecedentes de haberlo padecido, recibir un pronóstico temprano durante la estimulación ovárica controlada (EOC) puede predecir no solo la aparición del síndrome, sino también eliminar la necesidad de intervenciones invasivas como la culdocentesis. Esto se logra al identificar de manera precisa a las pacientes en riesgo, sin depender únicamente de la experiencia del clínico, quien puede tomar medidas correctivas para evitar el procedimiento. Una herramienta predictiva sería un añadido de gran valor para las clínicas de fertilidad que supervisan el número de folículos antrales y la concentración de estradiol. Estos dos datos son fundamentales para asegurar el éxito del proceso de FIV y su registro es crucial. Al respecto, Madrazo *et al.* reportaron que hay variables predictoras para las pacientes que podrían desarrollar el síndrome de hiperestimulación ovárica, durante o después de concluida la EOC (19):

- 1) Edad e índice de masa corporal (IMC)
- 2) Conteo de folículos antrales en día 3 de la EOC (> 13 folículos)
- 3) Número de óvulos recuperados durante la aspiración ovárica (> 13 óvulos)
- 4) Veces de cambio en la concentración de E2 del día 3 al 10 de la EOC (> 19 veces)

Tabla 1. Parámetros reproductivos para estimar riesgo de SHO

Parámetros reproductivos	Factores de riesgo
SHO¹	
Edad	18-36 ² (Griesinger, 2016)
IMC ³	< 19.1 (Lewis, 1990)
SHO*	
Estradiol (ng/mL)	≥ 126.50
Conteo de folículos antrales (Unidad)	≥ 13.50
Número de óvulos recolectados (Unidad)	≥ 13.50
Culdocentesis*	
Estradiol (ng/mL)	≥ 169.50
Conteo de folículos antrales (Unidad)	≥ 10.50
Número de óvulos recolectados (Unidad)	≥ 14.50

1. Síndrome de hiperestimulación ovárica

2. El SHO grave, después de un desencadenante de HCG, puede ocurrir con una incidencia de 1 a 2% en una población de FIV relativamente joven (de 18 a 36 años) tratada con un protocolo de antagonista de GnRH.

3. Índice de masa corporal

* Puntos de corte reportados en el artículo publicado por Madrazo *et al.*

Madrazo *et al.*, identificaron los puntos de corte (es decir, los valores límites que la paciente puede presentar en sus mediciones clínicas sin considerarse un factor de riesgo para cierta patología) para la aparición del SHO y la intervención de la culdocentesis, indicados en la Tabla 1. Este trabajo menciona que es posible identificarlos de manera muy temprana (incluso desde la primera medición, al conocer edad, IMC, conteo de folículos antrales y concentración de E2 en día 3) y en días subsecuentes, identificar aquellas pacientes que podrían requerir culdocentesis (además de los datos anteriores, el número de óvulos capturados, concentración de E2 en día 10 y su cambio con respecto al día 3 de la EOC ofrecen más información para identificar los factores de riesgo) (19).

En general, identificar de la manera más fiable posible a aquellas pacientes con riesgo de presentar una respuesta exacerbada en la EOC es fundamental al momento de seleccionar correctamente el tipo de tratamiento, en adición permite maximizar los resultados de la FIV y disminuir el riesgo de complicaciones (13).

Predicción de la producción de embriones de alta calidad

En teoría, el embrión de baja calidad tiene potencial para lograr un embarazo exitoso. Sin embargo, puede provocar un mayor número de abortos espontáneos y una disminución general de los embarazos clínicos y la tasa de nacidos vivos. Un estudio realizado por Oron *et al.*, descubrió que las tasas de embarazo clínico y de nacidos vivos por transferencia eran casi dos veces mayores con la transferencia de un solo embrión de buena calidad que con la transferencia de un embrión de mala calidad. Sin embargo, una vez que se lograba un embarazo clínico, la probabilidad de llegar a un nacido vivo era similar a la de un embrión de alta calidad (20, 21).

Para incrementar las posibilidades de implantación del embrión y la eventual generación de un embarazo clínico (observación de un saco gestacional con latido fetal mediante ecografía transvaginal a las 6-8 semanas de embarazo) (22), debe promoverse una buena respuesta folicular en la EOC y contar con un número suficiente de óvulos (entre 8 y 14). Asimismo, hay varios parámetros reproductivos que se utilizan de manera general para evaluar el avance y éxito de un ciclo de FIV como el número de óvulos recolectados y el número de embriones y blastocistos de alta calidad (en día 2 y 5 de desarrollo embrionario, respectivamente) (10, 23).

Al concluir la EOC, los óvulos de la paciente son capturados en cohortes o grupos de óvulos, posteriormente son fecundados y comienza su desarrollo embrionario. Una de las principales causas de variabilidad entre las cohortes de óvulos capturados proviene de la respuesta particular de las pacientes a la estimulación ovárica y de la selección correcta del método de estimulación. Está bien documentado que las pacientes tendrán diferentes respuestas a la FSH o a la GnRH, según su reserva ovárica, edad, peso y presencia de resistencia a la insulina o síndrome de ovario poliquístico (7, 9, 19). Rombauts *et al.*, demostraron que, durante ciclos secuenciales de estimulación, pueden ocurrir diferentes respuestas para cada ciclo y generar o no buenos embriones.

Camargo *et al.* plantearon la siguiente cuestión ¿es posible predecir el rendimiento potencial de los parámetros reproductivos clave de la FIV (mostrados en la Tabla 2) y, con esta predicción, modificar el curso de la estimulación ovárica si es necesario?

Tabla 2. Parámetros reproductivos ideales

Parámetros reproductivos	Valor óptimo
Óvulos de buena calidad capturados por ciclo	> 6
Embriones de alta calidad en día 2 de desarrollo embrionario	≥ 4
Blastocistos en día 5	≥ 2
Blastocistos/óvulos capturados	≥ 35%

En un estudio anterior, Biasoni *et al.*, utilizó la dosis total de FSH y el tamaño de los folículos antrales durante el ciclo de FIV como indicadores de la respuesta ovárica. Sin embargo, el uso de la dosis total puede inducir a un error en el médico, quien podría creer equivocadamente que la estimulación ovárica fue adecuada y que es demasiado tarde para detener el ciclo o cambiar las estrategias con el fin de minimizar las pérdidas. Para resolver esta cuestión, Camargo *et al.* propusieron la creación de un índice de sensibilidad ovárica modificado (MOSI, por sus siglas en inglés) en el que la dosis inicial de FSH y el número de folículos antrales en el día 3 o 4 de la EOC (folículos ≥ 6 mm tienen el mayor potencial de terminar como folículos maduros y es más probable que produzcan los mejores óvulos) pueden ser más precisos para determinar la respuesta ovárica de la paciente al tratamiento FIV (7, 24).

Dotar a los médicos de una herramienta que agrupe estos parámetros reproductivos (número de óvulos, embriones y blastocistos) les brindaría a las pacientes beneficiadas la oportunidad de conseguir un embarazo en menos intentos de FIV, potencialmente disminuir el costo humano y económico que implican los ciclos fallidos y ser menos susceptible a complicaciones graves. Al incorporar a esta herramienta una estimación del riesgo que tienen las pacientes de desarrollar la complicación más seria de la FIV, el Síndrome de Hiperestimulación Ovárica, que, en casos graves, puede llegar a ser mortal les permite a los médicos depender en menor medida de la experiencia empírica obtenida tras años de formación y práctica clínica al detectar indicios de hiperestimulación. En adición, su prevención, evita la disminución del potencial reproductivo de la paciente debido a los efectos secundarios del síndrome, incluso en su presentación leve.

A través del monitoreo de los datos clínicos de las pacientes (conteo de folículos antrales y concentración de E2 en día 3 y 10 de la estimulación), la herramienta, nombrada en esta investigación “Estimador Estadístico” (EE), proporciona al médico la posibilidad de establecer puntos de control adicionales, para la predicción de la producción de embriones

transferibles de alta calidad y riesgo de SHO grave, realizando las siguientes acciones en el día 3 y 10 de la EOC (Figura 3):

- A) Modificar el curso de la EOC (alterando la dosis de gonadotropinas) a causa de un pronóstico desfavorable o baja respuesta al tratamiento.
- B) Avanzar con el ciclo FIV en respuesta a una predicción favorable
- C) Cancelar por completo el ciclo, ya que éste no será productivo, y optar por iniciar nuevamente la estimulación

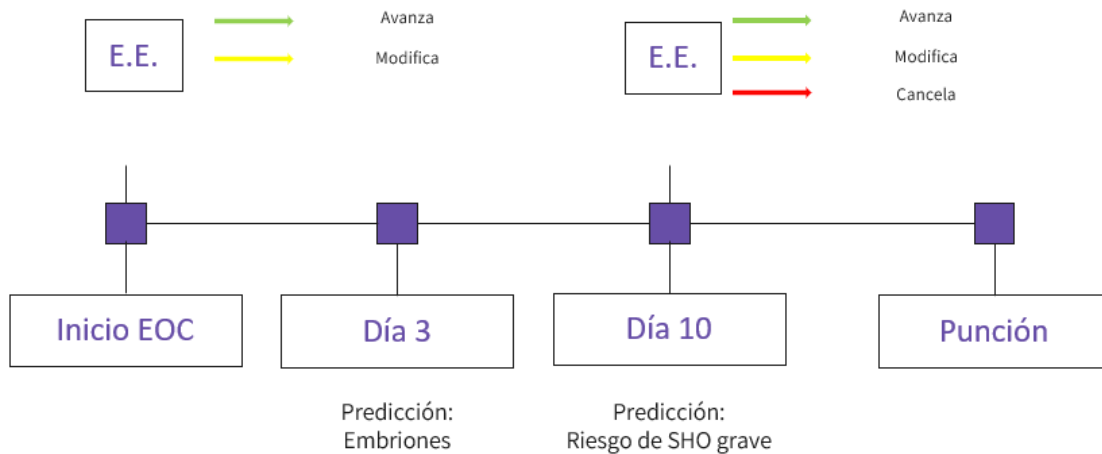


Figura 3. Puntos de control propuestos para la ejecución del EE durante la EOC

2. JUSTIFICACIÓN

Camargo *et al.*, y Madrazo *et al.*, presentaron dos herramientas matemáticas para predecir la producción de embriones transferibles de alta calidad para una implantación exitosa durante la FIV y para predecir el riesgo de desarrollar el síndrome de hiperestimulación ovárica grave, respectivamente. Dado que ambas herramientas fueron producto de investigaciones separadas, pero con datos procedentes de un origen común (ciclos de estimulación ovárica con antagonistas realizados en el Instituto Ingemes México), sería de gran beneficio para las pacientes y el médico tratante de tener la posibilidad de utilizar una herramienta unificada que permita manejar el ciclo actual, generando una mejor oportunidad de éxito (embarazo clínico) para cada ciclo de estimulación ovárica que se lleva a cabo con el uso de antagonistas de las gonadotropinas.

En este documento se presenta un Estimador Estadístico (EE) que permite predecir varios parámetros útiles en el control de la FIV, como:

- 1) Obtención de embriones transferibles de alta calidad en fase de escisión (día 2 de desarrollo embrionario) y producción de blastocistos en el día 5 de desarrollo embrionario.
- 2) Riesgo de desarrollar el síndrome de hiperestimulación ovárica grave y su procedimiento correctivo llamado culdocentesis.

La finalidad es otorgar herramientas confiables al clínico con el propósito de manejar cada ciclo de estimulación ovárica, ya sea continuar con la medicación, modificar las dosis o suspender el tratamiento, para las pacientes de clínicas de fertilidad en las que la concentración de estradiol, reserva ovárica (número y tamaño de los folículos antrales), dosis inicial de FSH y número de óvulos recolectados son monitoreados por el médico.

3. HIPÓTESIS

Hipótesis nula

El EE no muestra predicciones significativas (con un valor p de significancia estadística > 0.05) sobre si las pacientes que reciben tratamiento de FIV generarán embriones transferibles de alta calidad ni si hay un riesgo considerable de sufrir SHO grave.

Hipótesis alternativa

El EE muestra predicciones significativas (con un valor p de significancia estadística < 0.05) sobre si las pacientes que reciben tratamiento de FIV generarán embriones transferibles de alta calidad y si hay un riesgo considerable de sufrir SHO grave.

4. OBJETIVO GENERAL

Generar un estimador estadístico de los parámetros reproductivos de la EOC que permita predecir de forma anticipada si el ciclo de estimulación ovárica con antagonistas, producirá embriones transferibles de alta calidad y simultáneamente, predecir el riesgo de aparición del Síndrome de Hiperestimulación Ovárica grave de las pacientes que se someten a un ciclo de FIV en el Instituto Ingenu por medio de la monitorización de sus datos clínicos.

5. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Adquirir los datos clínicos de Camargo *et al.* y Madrazo *et al.* para unificarlos en una nueva base de datos depurada que permita construir un estimador estadístico unificado.

2. Evaluar la capacidad predictiva del EE en modelos univariable y multivariable.
3. Validar el estimador estadístico, a través de:
Validación retrospectiva del estimador estadístico con datos retrospectivos de ciclos de tratamientos FIV del 2018 - 2020.
4. Creación de herramienta computacional de uso médico que automatice el cálculo unificado MOSI y riesgo de SHO grave de manera accesible para el cuerpo médico y reporte directo sobre un sistema de basificación para continuar con los análisis prospectivos.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

Durante el desarrollo de este trabajo, se utilizó la siguiente terminología para describir con precisión los datos de las pacientes (25):

- **Conjunto de datos:** Colección de datos con una estructura definida en filas (registros) y columnas (variables).
- **Registro** (también conocido como punto de datos): Instancia única en el conjunto de datos; pieza de información que describe una unidad de observación en un momento dado. Se visualiza como una celda en una tabla de datos.
- **Variable:** Propiedad única del conjunto de datos; característica o rasgo que se mide para cada observación (registro) y que puede variar de una observación a otra. Puede medirse en valores continuos (adoptan un número ilimitado de valores entre el punto más bajo y el más alto de la medición o en valores categóricos (representan tipos de datos que pueden dividirse en grupos).
- **Variable de salida** (también conocida como variable dependiente): Es la variable que se predice o estima en función de las variables de entrada.
- **Variable de entrada** (también conocida como variable independiente): Es la variable (o variables) utilizada(s) para predecir, pronosticar o proyectar eventos o circunstancias futuras.
- **Umbral o punto de corte:** Coordenada en la curva ROC que dicotomiza los valores de la prueba en ocurrencia del evento observado y no ocurrencia del evento. Un punto de corte se denominará óptimo cuando el punto clasifique correctamente a la mayoría de los individuos.

Planeación del proyecto

El proyecto constó de 2 etapas:

1) Construcción de Estimador Estadístico: Desarrollo de modelo de regresión que generó una predicción completa de buenos parámetros reproductivos + riesgo de SHO grave en pacientes en tratamiento de FIV. Dicho modelo se produjo a partir de los datos recolectados por nuestro grupo de trabajo en las investigaciones publicadas por Camargo *et al.*, y Madrazo *et al.*

2) Estudio Retrospectivo: Validación retrospectiva del Estimador Estadístico con datos de pacientes atendidas en el Instituto Ingenes México en el periodo 2018-2020. Si el EE es capaz de predecir, con una efectividad del 65%, los parámetros reproductivos de la FIV (Embriones de alta calidad ≥ 4 y Blastocistos ≥ 2) y estimar el riesgo de SHO grave de las pacientes, el proyecto continuaría a la Etapa 3 (Herramienta computacional). De lo contrario, el EE vuelve a la etapa de construcción hasta superar esta medida. La Figura 4 muestra un diagrama de flujo del proceso y los puntos de control aplicados a cada etapa para asegurar el éxito del proyecto.



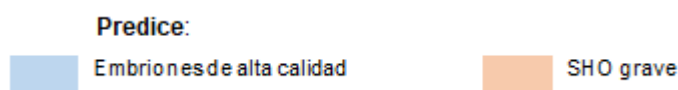
Figura 4. Diagrama de flujo del proyecto

La Tabla 3 agrupa los datos clínicos requeridos por el médico de la reproducción para el funcionamiento del EE y el método usado en clínica para su obtención. Todas las etapas del proyecto comparten estas variables para proporcionarle un pronóstico a las pacientes del Instituto en los distintos puntos de control de la EOC.

Tabla 3. Datos clínicos necesarios para la predicción de los parámetros reproductivos y del riesgo de SHO grave

Dato clínico	Método de adquisición
Edad	Cuestionario
IMC ¹	Cuestionario
Dosis inicial de FSH ²	Calculada por el médico en base a IMC
No. folículos antrales \geq 6 mm	Ultrasonido
Recuento de folículos antrales	Ultrasonido
Concentración E2 ³ en día 3 y día 10	Análisis de sangre ⁴
No. óvulos recolectados	Conteo bajo la lupa después de la aspiración ovárica quirúrgica

1. Índice de masa corporal, 2. Hormona folículo estimulante, 3. Estradiol, 4. Determinación de E2 mediante radioinmuno ensayo



Etapa 1: Construcción de estimador estadístico Recopilación de los datos

Se obtuvieron las bases de datos de los artículos publicados por Madrazo *et al.*, y Camargo *et al.*, (proporcionadas por sus autores) y se realizó una comparación de los registros de las bases para encontrar pacientes coincidentes entre ambos conjuntos de datos para posteriormente complementar la información faltante haciendo uso de los archivos clínicos del Instituto Ingenes. Sin embargo, se encontró que ninguna de las pacientes coincidía entre sí.

Se optó por complementar la base de datos suministrada por Camargo *et al.*, (que contiene los elementos predictivos de los parámetros reproductivos) con los datos clínicos predictivos de SHO grave. Las pacientes registradas en el conjunto de datos publicado por Madrazo *et al.*, comprenden un periodo de tiempo en el que los valores predictivos de la producción de embriones no se registraban electrónicamente y/o están incompletos; los registros clínicos de las pacientes en la base de datos de Camargo *et al.*, si poseen dichos elementos predictivos de SHO grave.

Tras incluir las variables predictivas de SHO grave a la base de datos suministrada por Camargo *et al.*, se encontró que sólo 2 pacientes (de 334, equivalentes al 0.60% del total)

habían desarrollado el síndrome de hiperestimulación ovárica durante la estimulación. Para aumentar la prevalencia de esta condición en el conjunto de datos, se permitió la entrada a pacientes, provenientes de los registros clínicos del Instituto, cuyas condiciones de ingreso fueron: haberse sometido a una culdocentesis en el periodo 2015-2021, no haber sido donantes de óvulos o haberlos utilizado como parte de su tratamiento de fecundación *in vitro*. Hubo 61 pacientes que cumplieron con las condiciones iniciales mencionadas y fueron adicionadas a la base de Camargo *et al.*, obteniendo 395 pacientes.

La Tabla 4 contiene los criterios de inclusión y exclusión que se utilizaron para la selección de pacientes en la construcción del Estimador Estadístico y el Estudio Retrospectivo. Los criterios de inclusión y exclusión del estudio se aplicaron a esta población, resultando en 279 pacientes en total. A partir de estas pacientes, se realizó la construcción del Estimador Estadístico. Nombramos a este conjunto de datos “Base Unificada”.

Tabla 4. Criterios de inclusión y exclusión para la selección de pacientes

	Inclusión	Exclusión
Óvulos	Óvulos propios	Óvulos donados
Congelamiento de óvulos	No	Si
Edad	18-45 años	> 45 años
IMC ¹	18-30	>30
Presentó SHO ² durante EOC	Si	No
Riesgo de SHO ³	No	Si
Morbilidades ⁴	No	Si
Transferencias previas de embriones	1 - 3 embriones	> 3 embriones
Resistencia a la insulina	Si	No
Tratamiento hormonal ⁵	No	Si
Embarazo ectópico en ciclo previo	No	Si
Protocolo de antagonistas ⁶	Si	No
Síndrome de ovario poliquístico y/o Endometriosis	Si	No
Esperma propio y/o donado	Si	No
Prescripción de fármacos previa al tratamiento FIV	Si	No
Consentimiento informado	Si	No

1. Índice de masa corporal

2. Síndrome de hiperestimulación ovárica

3. Alto riesgo de SHO debido a manifestación previa en ciclos anteriores

4. Diabetes, hipertiroidismo, enfermedades inmunológicas y/o obesidad mórbida

5. Tratamiento hormonal en los 6 meses anteriores al procedimiento actual

6. Protocolo de estimulación ovárica controlada basado en el uso de antagonistas

Dentro de los criterios establecidos en la Tabla 4, se hace mención del Síndrome de ovario poliquístico y/o Endometriosis. Debido a su alta prevalencia en la cohorte de pacientes de la Base Unificada (87 pacientes de 279 presentan las condiciones como etiología principal de infertilidad), se consideró importante incluirlos como criterios de ingreso al estudio, a pesar de las alteraciones metabólicas características de ambas condiciones y que pueden afectar el potencial reproductivo. El propósito es minimizar el sesgo potencial en el que se incurriría si se descartan etiologías relevantes al sub representar a las pacientes que las padecen en las predicciones del EE.

Descripción de los datos

La Base Unificada está compuesta por 279 registros de pacientes, distribuidas en 18 variables propias (aquellas que fueron obtenidas de los registros clínicos del Instituto Ingenu y no se derivaron a partir de ninguna otra) y 6 variables derivadas (aquellas que se originaron a partir de las variables propias, ver Tabla 6). La Tabla 5 muestra las variables propias que componen la Base Unificada y la clasificación otorgada.

Tabla 5. Variables propias de la Base Unificada

Variable	Grupo
NHC ¹	Paciente
Edad	
IMC ²	
Etiología	
Clasificación de paciente ³	
Protocolo	Tratamiento FIV
Fecha de punción	
Fecha de transferencia	
Biomarcadores predictivos	
Folículos < 6 mm	MOSI (Predice embriones de alta calidad)
Folículos ≥ 6 mm	
Dosis inicial de FSH ⁴	
Concentración inicial Estradiol (día 3)	Estradiol (Predice SHO grave)
Concentración final Estradiol (día 10)	
¿Paciente tuvo SHO ⁵ ?	SHO
¿Paciente tuvo culdocentesis?	
Óvulos capturados	Parámetros reproductivos
Embriones BD2 ⁶	
Blastocistos	

1. Número de historia clínica

2. Índice de masa corporal

3. Pacientes se clasificaron de acuerdo a su respuesta a la EOC como baja respondedora, normo respondedora y alta respondedora

4. Hormona folículo estimulante

5. Síndrome de hiperestimulación ovárica

6. Embriones de alta calidad en día 2 de desarrollo embrionario

Los datos clínicos de las pacientes (Tabla 5) se catalogaron en 6 grupos:

1. **Paciente:** Contiene el número de identificación de la paciente en la base de datos (NHC), la información personal de la paciente (Edad e IMC), el padecimiento que le provoca infertilidad (Etiología) y la clasificación otorgada a la paciente por su respuesta a la estimulación ovárica.

2. **Tratamiento FIV:** Reúne la fecha en la que se realizó la punción folicular (extracción de

los óvulos maduros, producto de la EOC), fecha de transferencia de embriones a la paciente (ocurre el día 3 o 5 del desarrollo embrionario; si la implantación es exitosa, el embarazo da inicio) y número de identificación de la EOC (cada ciclo de EOC se registra bajo un número único).

3. **MOSI**: Computa la ecuación que considera los folículos antrales por número y tamaño en mm (< 6 mm y ≥ 6 mm) y la dosis inicial de FSH administrada a la paciente.

4. **Estradiol**: Medición inicial de la concentración de estradiol en sangre de la paciente en tratamiento FIV (habitualmente el 3er o 4to día de EOC) y la medición final (10mo día de la EOC).

5. **SHO**: Indica si la paciente desarrolló el Síndrome de Hiperestimulación Ovárica grave y si requirió, durante la EOC o después de la transferencia embrionaria, del procedimiento correctivo culdocentesis. Si la paciente tuvo culdocentesis, se infiere que la paciente desarrolló el SHO en su forma grave. Las variables de este grupo son dicotómicas, es decir, presentan dos opciones posibles (en este caso, Si o No)

6. **Parámetros reproductivos**: Congrega el número de óvulos capturados, embriones de alta calidad en día 2 de desarrollo embrionario y blastocistos (embriones en día 5 o 6 de desarrollo embrionario. La implantación en esta última etapa de cultivo embrionario aumenta las probabilidades de lograr la gestación; suelen implantarse en el útero de la paciente 1 – 3 blastocistos) (17).

Cuando se manejan datos en su estado original o sin procesar (Tabla 5) a menudo es necesario realizar transformaciones o combinaciones de las variables presentes en esos datos. Esto se debe a que los datos crudos, por sí solos, pueden no proporcionar toda la información necesaria o no ser directamente interpretables en relación con el objetivo del análisis. En este sentido, se han creado las variables derivadas (Tabla 6) como resultado de estas transformaciones. Específicamente, las variables continuas “Embriones BD2” y “Blastocistos”, se han convertido en dicotómicas (“Embriones $BD2 \geq 4$ ” y “Blastocistos ≥ 2 ”, respectivamente). Estas variables serán consideradas como variables dependientes y constituirán el objetivo de predicción del proyecto.

Tabla 6. Variables derivadas de la Base unificada

Variable	Grupo
Días	Tiempo
Conteo de folículos antrales	AFC
MOSI ¹	Predictor de producción
Embriones BD2 ≥ 4 ² Blastocistos ≥ 2 ³	Catagóricos
E2 <i>fold change</i> ⁴	Estradiol

1. Índice de sensibilidad ovárica modificado

2. Variable dicotómica. 0 si variable “Embriones BD2” < 4; 1 si variable “Embriones BD2” ≥ 4

3. Variable dicotómica. 0 si variable “Blastocistos” < 2; 1 si variable “Blastocistos” ≥ 2

3. Variación, en cantidad de veces, entre la medición inicial de estradiol y la medición final

Las variables derivadas (Tabla 6) se han clasificado en 5 grupos:

- 1. Tiempo:** Indica el número de días transcurridos entre la fecha de punción ovárica y la fecha de transferencia de embriones a la paciente. Su función es actuar como punto de control adicional a los criterios de inclusión al estudio. Valores > 5 días indican que la paciente tuvo alguna complicación (la más probable es el desarrollo del SHO, cuya presentación en el ciclo FIV es un criterio de exclusión), no transfirió sus embriones y opta por su congelamiento, que es un criterio de exclusión en el estudio.
- 2. AFC:** Se obtiene de la suma de las variables “Folículos < 6 mm” y “Folículos ≥ 6 mm”. Representa el conteo total de folículos antrales (AFC, por sus siglas en inglés) visualizados en el ultrasonido realizado a la paciente; esta información le permite evaluar al médico la reserva ovárica, es decir, el suministro de óvulos para el futuro.
- 3. Predictor de producción:** Contiene el MOSI (Ecuación 1), calculado a partir del número de folículos ≥ 6 mm y la dosis inicial de FSH.
- 4. Catagóricos:** Convierte en variables dicotómicas (este tipo de variables son imprescindibles en la regresión logística ejecutada en este trabajo; su función es calcular la probabilidad de obtener cierto resultado) el número de embriones de alta calidad en día 2 de desarrollo embrionario y el número de blastocistos.
- 5. Estradiol:** Indica cuántas veces cambió, en un 100%, la concentración de estradiol entre la medición inicial y la medición final.

Exploración de los datos

La identificación inicial de las tendencias, valores atípicos, relaciones que guardan los datos comienzan con la exploración, tanto en forma gráfica como descriptiva, de la población que integra el estudio en cuestión, que, de otra forma, podrían pasar desapercibidas y/o subutilizadas en el análisis de datos. La Tabla 7 describe las características de la población de pacientes en la Base Unificada.

Construcción del Estimador estadístico

El objetivo de este proyecto está centrado en un problema de predicción. Para resolver este problema, se requiere de varios modelos predictivos que aprovechen los patrones que se encuentran en los datos e identificar las oportunidades que nos brindan. Los modelos capturan las relaciones entre muchos factores para permitir la evaluación del riesgo o potencial asociado con un conjunto particular de condiciones (25). El análisis predictivo proporciona una puntuación (indicada con frecuencia en términos de una probabilidad) para cada paciente. La finalidad es informar y mejorar la toma de decisiones influyendo en un área en la que existe incertidumbre, alimentada por la amplia variabilidad de respuesta a los tratamientos que recibe el individuo. A pesar de tal variación, las mediciones pueden ubicarse dentro de un marco y guardan una tendencia, en espera de ser explotada. Establecer las variables independientes (variables que predicen cierto resultado; por ejemplo, obesidad aumenta riesgo de infarto, donde obesidad es la variable independiente/predictora) y las variables dependientes (es decir, la característica a predecir; en este ejemplo, riesgo de infarto es esta característica) siguen la dirección de esta tendencia para ofrecer una predicción acertada. La Tabla 8 indica las variables predictoras y de respuesta utilizadas para la predicción de la producción de embriones de alta calidad y el riesgo de SHO.

Tabla 7. Características de la población de estudio en la Etapa 1

Variable	Valor ¹
Tamaño de la muestra	(n) 279
Edad (años)	35.2 ± 4.2 (22 – 45)
IMC ² (kg/m ²)	24.6 ± 2.7 (17.9 – 29.8)
Factor de infertilidad	(n, %)
Normal/No indicado	24, 8.6%
Anovulación	3, 1.1%
Baja respuesta	80, 28.7%
Edad avanzada	50, 17.9%
Endometriosis	38, 13.6%
SOP ³	49, 17.6%
Factor tubárico	27, 9.7%
Otro	8, 2.9%
FSH ⁴ (IU/L)	
Inicial	289.5 ± 85.7 (75 – 600)
Conteo de folículos antrales (n)	11.9 ± 2.7 (3 – 31)
Conteo de folículos en día 3–4 (n)	
< 6 mm	2.7 ± 3.1 (0 – 19)
≥ 6 mm	9.2 ± 4.8 (1 – 22)
MOSI ⁵	
Puntuación	3.3 ± 0.8 (0.8 – 4.8)
Óvulos capturados (n)	11 ± 6.1 (1 – 31)
Embriones de alta calidad (n)	2.8 ± 2.9 (0 – 19)
Blastocistos (n)	2.1 ± 2.9 (0 – 18)
Estradiol (E2)	
Medición inicial de E2	223.3 ± 250.4 (5 – 2104)
Medición final de E2	2593 ± 1611.8 (141 – 10,013)
E2 <i>Fold change</i> ⁶	20.5 ± 19.85 (1.5 – 162.6)
Culdocentesis	17
Días hasta transferencia	3.8 ± 1 (3 – 5)

1. Los valores, a menos que se indique lo contrario, son: media ± desviación estándar (mínimo-máximo), 2. Índice de masa corporal, 3. Síndrome de ovario poliquístico, 4. Hormona folículo estimulante, 5. Índice de sensibilidad ovárica modificado, 6. Variación, en cantidad de veces, entre la medición inicial de estradiol y la medición final

Tabla 8. Variables de la Base Unificada requeridas para construir el EE

Variable	Predice
Edad AFC ¹ IMC ² MOSI ³ Embriones BD2 ⁴ Blastocistos Embriones BD2 ≥ 4 Blastocistos ≥ 2	Embriones de alta calidad para transferir⁵
AFC Concentración inicial y final de E2 E2 <i>fold change</i> ⁶ Óvulos capturados	SHO⁷ grave

1. Conteo de folículos antrales, 2. Índice de masa corporal, 3. Índice de sensibilidad ovárica modificado, 4. Embriones de alta calidad en día 2 de desarrollo embrionario, 5. Producción de embriones y blastocistos transferibles de alta calidad, 6. Variación, en cantidad de veces, entre la medición inicial de estradiol y la medición final, 7. Síndrome de hiperestimulación ovárica

A fin de superar el objetivo planteado, se seleccionaron las pruebas estadísticas indicadas en la sección “Pruebas estadísticas”. Cada una de ellas, cumple un rol dentro de las funciones que el Estimador Estadístico realizará durante los tratamientos FIV en el Instituto Ingenes.

Pruebas estadísticas

Regresión logística

La regresión logística, además de proporcionar una ecuación predictiva, se encarga de medir la relación entre la variable dependiente dicotómica y la(s) variable(s) independiente(s) mediante la estimación de probabilidades utilizando una función logística. La función de esta prueba en el estudio es predecir la producción de 4 o más embriones de alta calidad y 2 o más blastocistos con el MOSI como variable continua independiente y la

variable derivada “Embriones BD2 ≥ 4 ” y “Blastocistos ≥ 2 ” como variables categóricas dependientes.

Este tipo de regresión proporciona un parámetro conocido como *Odds Ratio* (OR), que es utilizado para comparar las probabilidades relativas de que se produzca el resultado de interés (por ejemplo, una enfermedad o, en este caso, la producción de embriones), dada la exposición o influencia a la variable de interés (por ejemplo, una característica de salud, un aspecto del historial médico) (26, 27).

Los valores posibles de *Odds Ratio* pueden ubicarse en 3 categorías:

- A) $OR = 1$: Exposición no afecta a las probabilidades del resultado
- B) $OR > 1$: Exposición se asocia a una mayor probabilidad de resultado
- C) $OR < 1$: Exposición asociada a una menor probabilidad de resultado

Adicionalmente, los coeficientes en la regresión logística cuantifican la contribución de cada predictor en el logaritmo del OR de la variable dependiente e indican la dirección (coeficiente positivo sugiere una relación positiva entre el predictor y la probabilidad del evento objetivo; coeficiente negativo indica una relación negativa). Tras finalizar el cálculo del logaritmo, se puede convertir en la probabilidad de que cierto suceso ocurra (en el contexto de esta investigación es la probabilidad de obtener ≥ 4 embriones y ≥ 2 blastocistos). La Ecuación 2 indica los elementos que componen a esta probabilidad P , donde X es el resultado dicotómico (< 4 embriones, ≥ 4 embriones), X_1, \dots, X_k son las variables predictoras, $\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_k$ son los coeficientes del modelo de regresión y β_0 es la ordenada al origen (26, 27).

$$P(X) = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_k X_k}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_k X_k}} \quad \text{Ecuación 2}$$

En esta investigación, se utilizará la forma alternativa de la Ecuación 2 (Ecuación 3, forma general), cuya principal ventaja es la simplificación de los cálculos. Para futuras menciones, la Ecuación 3, con sus respectivos coeficientes β_k para la predicción de cada uno de los parámetros reproductivo de la FIV, se nombrará “el modelo”.

$$P(X) = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_1 x + \beta_0)}} \quad \text{Ecuación 3}$$

Para la realización de la regresión logística, se consideran dos tipos de modelos:

A) Modelo bruto

B) Modelo ajustado

El modelo bruto examina cómo un único factor (MOSI) afecta a la variable de salida (“Embriones BD2 \geq 4” y “Blastocistos \geq 2”) e ignora las posibles covariables. Un modelo ajustado incorpora estas co-variables potenciales (AFC, Edad e IMC).

La regresión logística del modelo bruto se realizó bajo las siguientes condiciones:

- **Variable de entrada:** MOSI
- **Variables de salida:** Embriones BD2 \geq 4 y Blastocistos \geq 2
- **Intervalo de confianza:** 95%
- **Valor p:** Valor $<$ 0.05 se considera significativo

La regresión logística del modelo ajustado se realizó bajo las siguientes condiciones:

- **Variable de entrada:** MOSI, Edad, IMC y AFC
- **Variables de salida:** Embriones BD2 \geq 4 y Blastocistos \geq 2
- **Intervalo de confianza:** 95%
- **Valor p:** Valor $<$ 0.05 se considera significativo

Curva ROC e Índice de Youden

La curva ROC caracteriza la precisión de una prueba diagnóstica, es decir, la forma en que los resultados de una prueba discriminan entre los sujetos que padecen o no una determinada enfermedad; en conjunción con el Índice de Youden, proporciona la eficacia potencial máxima de un biomarcador. Ambas pruebas estadísticas participan en la determinación de los puntos de corte (puntos de división en las escalas de medición donde los resultados de la prueba se dividen en diferentes categorías: positivo [indica que alguien tiene la condición de interés] o negativo [indica que alguien no tiene la condición de interés]) para la predicción de producción de embriones de alta calidad y el riesgo de SHO grave (28, 29).

La curva ROC genera valores de sensibilidad (probabilidad de ser positivo en la prueba cuando la condición de interés está presente) y especificidad (probabilidad de ser negativo en la prueba cuando la condición de interés está ausente). Un valor de corte óptimo (especie de coordenada en la curva ROC) es un balance entre la sensibilidad y la especificidad. El mejor valor de corte es aquel que proporciona tanto la mayor sensibilidad como la mayor

especificidad. La Ecuación 4 muestra los elementos requeridos para calcular el Índice de Youden (J_{max}), cuyo valor más alto determina el punto de corte óptimo para la variable evaluada en un rango de 0 a 1. El subíndice t denota el umbral de clasificación para el que J es máximo. (28, 30, 31):

$$J_{max} = \max_t \{Sensibilidad(t) + Especificidad(t) - 1\} \quad \text{Ecuación 4}$$

Como parte de la metodología, se realizaron dos series de curvas ROC. La primera, titulada “Determinación de umbral óptimo”, tiene como finalidad establecer la probabilidad óptima de la regresión logística, es decir, aquel valor de probabilidad que reúna el mejor equilibrio entre la sensibilidad y la especificidad, para cada uno de los parámetros reproductivos.

Para cumplir con este propósito, se creó la variable “Probabilidad” (resultante de introducir la(s) variable(s) de entrada de la base de datos “Estimador Estadístico” en la Ecuación 3, almacenando sus valores en dicha base). La curva ROC contiene una serie de umbrales con distintas relaciones entre la tasa de verdaderos positivos y la tasa de falsos positivos. De estos, existe un umbral óptimo, indicado por el Índice de Youden (Ecuación 4) y referido en este proyecto como “Youden”, que maximiza los valores de sensibilidad y especificidad (32). Tras determinar el umbral óptimo, las probabilidades calculadas por el modelo (variable “Probabilidad”) se convierten en una categoría (representada por la variable “Predicción”). Si la probabilidad calculada excede el valor de la probabilidad óptima (también conocido como punto de corte), se considera que el evento, la producción de ≥ 4 embriones, por ejemplo, si sucede. De lo contrario, se determina que el evento no ocurre, es decir, la paciente producirá < 4 embriones.

La segunda curva ROC, nombrada “Puntos de corte SHO” indica los límites máximos que las variables de estado (Óvulos capturados, Conteo de folículos antrales, E2 Día 3 y E2 *fold change*) pueden alcanzar sin que se consideren factores de riesgo para el desarrollo del Síndrome de Hiperestimulación Ovárica grave.

A) Curva ROC “Determinación de umbral óptimo”

La curva ROC para la determinación de la probabilidad óptima para la predicción de Embriones BD2 y Blastocistos (en día 2 y 5 del desarrollo embrionario, respectivamente), se realizó bajo las siguientes condiciones:

- **Variables de estado:** Probabilidad (variables “Embriones BD2 \geq 4” y “Blastocistos \geq 2”)
- **Variables de prueba:** “Embriones \geq 4” y “Blastocistos \geq 2”
- **Área bajo la curva** (AUC, por sus siglas en inglés): Valor $<$ 0.5 indica que la prueba no cuenta con capacidad discriminadora diagnóstica y, por tanto, los puntos de corte no deben considerarse para la investigación

B) Curva ROC “Puntos de corte SHO grave”

La curva ROC, para el riesgo de SHO grave, se realizó bajo las siguientes condiciones:

- **Variables de estado:** Óvulos capturados, Conteo de folículos antrales, E2 Día 3 y E2 *fold change*
- **Variable de prueba:** SHO grave (Culdocentesis)
- **Área bajo la curva:** Valor $<$ 0.5 indica que la prueba no cuenta con capacidad discriminadora diagnóstica.
- **Prevalencia:** 6% (17 pacientes)

Factores de riesgo para SHO grave

En clínica, el médico tendrá a su disposición los límites máximos (puntos de corte) que la paciente puede alcanzar sin desarrollar el SHO grave. Estos límites serán conocidos como “Factores de riesgo” y en total son 4, uno por cada variable de estado. Con el fin de determinar cuántos factores de riesgo acumulados predicen con mayor precisión el evento de la culdocentesis (procedimiento que marca el SHO grave), se realizó una serie de matrices de confusión para conocer el rendimiento de los puntos de corte generados. El número de factores de riesgo acumulado con el mayor índice de Youden se utilizará para la predicción de SHO grave en las pacientes del Estudio Retrospectivo por mostrar el mejor equilibrio entre sensibilidad y especificidad.

Etapas 2: Estudio Retrospectivo

Tamaño de muestra

En el periodo de enero 2018 a diciembre 2020, se realizaron 21 572 ciclos FIV en el Instituto Ingene. Suponiendo una desviación estándar de 91.96 y utilizando un nivel de confianza del 95% con un error máximo aceptado del 5%, se calculó el tamaño de muestra óptimo de 368 ciclos utilizando el *software PS Power and Sample Size Calculations* para Windows, versión 3.1.6.

Del total de ciclos realizados en el periodo señalado, fue posible recuperar la información de 17 523 ciclos FIV. Al aplicar el primer criterio de inclusión del estudio (paciente debe haber utilizado óvulos propios en su tratamiento de FIV), se descartaron los datos de 8633 pacientes (representando el 49.27%) que utilizaron óvulos donados en sus tratamientos FIV. Durante el periodo señalado, se realizaron 8890 ciclos con óvulos propios de FIV. La aplicación de los criterios de inclusión restantes mantuvo a 446 pacientes (5.02% del total) para la etapa de validación retrospectiva.

Recopilación de datos clínicos

Tras la selección de las pacientes, se recopilaron los datos clínicos descritos en la Tabla 9 y a partir de éstos, se generaron las variables derivadas mostradas en la Tabla 10. La base de datos para esta etapa del proyecto se denominó “Estudio Retrospectivo”.

Tabla 9. Variables propias de la base de datos “Estudio Retrospectivo”

Variable	Grupo
Identificador de paciente	
Edad	
IMC ¹	Paciente
Etiología	
Clasificación de paciente	
Número de protocolo de FIV ²	
Fecha de punción	Tratamiento FIV
Fecha de transferencia	
Folículos < 6 mm	
Folículos ≥ 6 mm	MOSI
Dosis inicial de FSH ³	
Concentración inicial E2 ⁴ (día 3)	
Concentración final E2 (día 10)	Estradiol
Óvulos capturados	
Embriones de alta calidad	Parámetros reproductivos
Blastocistos	

1. Índice de masa corporal

2. Fecundación *in vitro*

3. Hormona folículo estimulante

4. Estradiol

Tabla 10. Variables derivadas de la base de datos “Estudio Retrospectivo”

Variable	Grupo
Días	Tiempo
Conteo de folículos antrales	AFC¹
MOSI ²	Predictor de producción
Embriones BD2 ³ ≥ 4	Categoricos
Blastocistos ≥ 2	
E2 <i>fold change</i> ⁴	Estradiol
Probabilidad Predicción	Pronóstico

1. Conteo de folículos antrales

2. Índice de sensibilidad ovárica modificado

3. Embriones de alta calidad en día 2 de desarrollo embrionario

4. Variación, en cantidad de veces, entre la medición inicial de estradiol y la medición final

Descripción de los datos

La base de datos “Estudio Retrospectivo” está compuesta por 446 registros de pacientes, distribuidas en 16 variables propias y 8 variables derivadas. La descripción de los grupos en los que se clasificaron las variables es idéntica a la descrita en las Tablas 5 y 6, con excepción de las variables “Probabilidad” y “Predicción”.

La función de éstas dos últimas variables es almacenar las probabilidades de obtener ≥ 4 embriones en día 2 y ≥ 2 blastocistos (calculadas a través de las ecuaciones predictivas generadas en la regresión logística) y convertir el resultado en una variable dicotómica en función del punto de corte óptimo seleccionado (“Predicción” es igual a 1 si la paciente produjo ≥ 4 embriones BD2 (o ≥ 2 blastocistos) e igual a 0 si la paciente produjo < 4 embriones BD2 (o < 2 blastocistos), respectivamente).

Exploración de los datos

La Tabla 11 describe las características de la población de pacientes en el Estudio Retrospectivo.

Pruebas de rendimiento del modelo

A lo largo de esta sección, se utilizará la siguiente terminología para describir los elementos que componen las métricas de rendimiento del modelo (31, 33, 34, 35):

- **Verdadero Positivo (VP):** Número de casos correctamente identificados como enfermos (o poseedores de la condición objetivo; en el caso de este proyecto, es la producción de \geq

4 Embriones BD2 y ≥ 2 Blastocistos).

- **Verdadero Negativo (VN):** Número de casos correctamente identificados como no enfermos (o carentes de la condición objetivo; para este proyecto, es la producción de < 2 Embriones BD2 y < 2 Blastocistos).

- **Falso Positivo (FP):** Número de casos identificados incorrectamente como enfermos, pero que en realidad están sanos. El FP también se conoce como error de tipo I.

- **Falso Negativo (FN):** Número de casos identificados incorrectamente como sanos, pero que en realidad padecen la enfermedad. El FN también se conoce como un error de tipo II. Para este proyecto, pacientes a las que el modelo identifica como productoras de < 2 Embriones BD2 y < 2 Blastocistos, pero que en realidad producen ≥ 4 Embriones BD2 y ≥ 2 Blastocistos.

- **Matriz de confusión:** Tabla utilizada para definir el rendimiento de un método de clasificación (la regresión logística se cataloga dentro del área de clasificación). En una situación de decisión diagnóstica dicotómica, por ejemplo, ¿una persona padece o no una determinada enfermedad? o en el caso de esta investigación ¿la paciente producirá $\geq X$ embriones o producirá $< X$ embriones?, hay cuatro resultados posibles al comparar la predicción y el evento real: VP, VN, FP y FN (33, 35).

En la matriz de confusión, cada fila representa una instancia en un valor predicho (número de embriones producidos, almacenados en la variable "Predicción" y originados a partir de las ecuaciones predictivas del EE), mientras que las columnas representan el valor real (número de embriones producidos por la paciente en clínica). Los resultados posibles, contenidos en la matriz de confusión, son necesarios para obtener las métricas de rendimiento del clasificador (exhaustividad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, exactitud y valor-F1) (36). El cálculo de estas pruebas de rendimiento se realiza de acuerdo a las ecuaciones 5 – 10.

- **Exhaustividad:** Cuantifica lo bueno que es nuestro modelo para predecir correctamente las clases positivas. La exhaustividad se puede cuantificar mediante la sensibilidad, que está definida como la capacidad de una prueba para clasificar correctamente a un individuo como 'enfermo' (31).

$$\text{Sensibilidad} = \frac{VP}{VP + FN} \quad \text{Ecuación 5}$$

Tabla 11. Características de la población de estudio en la Etapa 2

Variable	Valor¹
Tamaño de la muestra	(n) 458
Edad (años)	34 ± 4.3 (20 – 45)
IMC ² (kg/m ²)	24.5 ± 2.7 (16 – 30)
Factor de infertilidad	(n, %)
Normal/No indicado	65, 23.3%
Anovulación	10, 3.6%
Baja respuesta	77, 27.6%
Edad avanzada	60, 21.5%
Endometriosis	48, 17.2%
SOP ³	98, 35.1%
Factor tubárico	82, 29.4%
Otro	18, 6.5%
FSH ⁴ (IU/L)	
Inicial	270.5 ± 84 (75 – 600)
Conteo de folículos antrales (n)	13.5 ± 5.3 (1 – 32)
Conteo de folículos en día 3–4 (n)	
≥ 6 mm	10.8 ± 5.3 (0 – 32)
MOSI ⁵	
Puntuación	3.6 ± 0.7 (1.2 – 5.6)
Óvulos capturados (n)	13.3 ± 7.3 (1 – 52)
Embriones de alta calidad (n)	5.4 ± 3.9 (0 – 26)
Blastocistos (n)	3.2 ± 3.4 (0 – 22)
Estradiol (E2)	
Medición inicial de E2	278.7 ± 403.5 (2 – 5522)
Medición final de E2	2669 ± 1942.3 (101 – 24,700)
E2 <i>Fold change</i> ⁶	27.9 ± 119.9 (0.4 – 2208.5)
Culdocentesis	6
Días hasta transferencia	4.3 ± 1 (3 – 6)

1. Los valores, a menos que se indique lo contrario, son: media ± desviación estándar (mínimo-máximo), 2. Índice de masa corporal, 3. Síndrome de ovario poliquístico, 4. Hormona folículo estimulante, 5. Índice de sensibilidad ovárica modificado, 6. Variación, en cantidad de veces, entre la medición inicial de estradiol y la medición final

- **Especificidad:** Capacidad de una prueba para clasificar correctamente a un individuo como libre de enfermedad (31).

$$\text{Especificidad} = \frac{VN}{VN + FP} \quad \text{Ecuación 6}$$

- **Exactitud:** Proporción de predicciones correctas (VP + VN) sobre el número total de predicciones (VP + VN + FP + FN) (33).

$$\text{Exactitud} = \frac{VP + VN}{VP + VN + FP + FN} \quad \text{Ecuación 7}$$

- **Valor predictivo positivo y negativo:**

El valor predictivo positivo (PPV, por sus siglas en inglés) es la proporción de pacientes realmente diagnosticados como positivos con respecto a todos los que obtuvieron resultados positivos en las pruebas (incluidos los sujetos sanos que fueron diagnosticados incorrectamente como pacientes). El PPV puede predecir la probabilidad de que alguien sea realmente un paciente, en caso de que el resultado de la prueba sea positivo (37).

$$\text{PPV} = \frac{VP}{VP + FP} \quad \text{Ecuación 8}$$

El valor predictivo negativo (NPV, por sus siglas en inglés) es la proporción de sujetos realmente diagnosticados como negativos con respecto a todos los que obtuvieron resultados negativos en las pruebas (incluidos los pacientes que fueron diagnosticados incorrectamente como sanos). El NPV puede predecir la probabilidad de que alguien esté realmente sano, en caso de que el resultado de la prueba sea negativo (37).

$$\text{NPV} = \frac{VN}{VN + FN} \quad \text{Ecuación 9}$$

- **Valor F1:** Medida de la precisión de la prueba. Se define como la media ponderada de la Sensibilidad y el PPV. Su valor máximo es 1 y el mínimo es 0 (38).

$$\text{Valor F1} = \frac{2 * \text{PPV} * \text{Sensibilidad}}{\text{PPV} + \text{Sensibilidad}} \quad \text{Ecuación 10}$$

7. RESULTADOS

A continuación, se presentan los resultados obtenidos, a través del análisis estadístico de los datos clínicos de las pacientes del Instituto Ingenes, en las etapas del proyecto.

Etapa 1: Construcción de Estimador Estadístico

Producción de embriones de alta calidad

Se realizaron dos regresiones logísticas (Modelo bruto y Modelo ajustado) para determinar la predictibilidad de MOSI, Edad, AFC e IMC para los parámetros de la FIV: Embriones BD2 ≥ 4 y Blastocistos ≥ 2 (Tabla 12 y 13).

Tabla 12. Regresión logística (Modelo bruto)

Variable de salida	Variable de entrada	Modelo bruto
Embriones BD2 ¹ ≥ 4	MOSI ²	3.48 (2.67 – 4.60), < 0.001*
Blastocistos ≥ 2	MOSI	3.58 (2.35 – 5.69), < 0.001*

Valores son: *Odds ratio* (intervalo de confianza del 95%), valor-*p*. * indica un resultado significativo ($p < 0.05$, dos colas)

1. Embriones de alta calidad en día 2 de desarrollo embrionario, 2. Índice de sensibilidad ovárica modificado

Tabla 13. Regresión logística (Modelo ajustado)

Variable de salida	Variable de entrada	Modelo ajustado
Embriones BD2 ¹ ≥ 4	MOSI ²	1.68 (1.20 – 2.36), 0.002*
	IMC ³	1.11 (1.05 – 1.19), < 0.001*
	Edad	0.90 (0.87 – 0.94), < 0.001*
	AFC ⁴	1.12 (1.07 – 1.16), < 0.001*
Blastocistos ≥ 2	MOSI	1.80 (1.06 – 3.18), 0.04*
	IMC	1 (0.90 – 1.11), 0.98
	Edad	0.91 (0.84 – 0.97), 0.006*
	AFC	1.12 (1.04 – 1.20), 0.002*

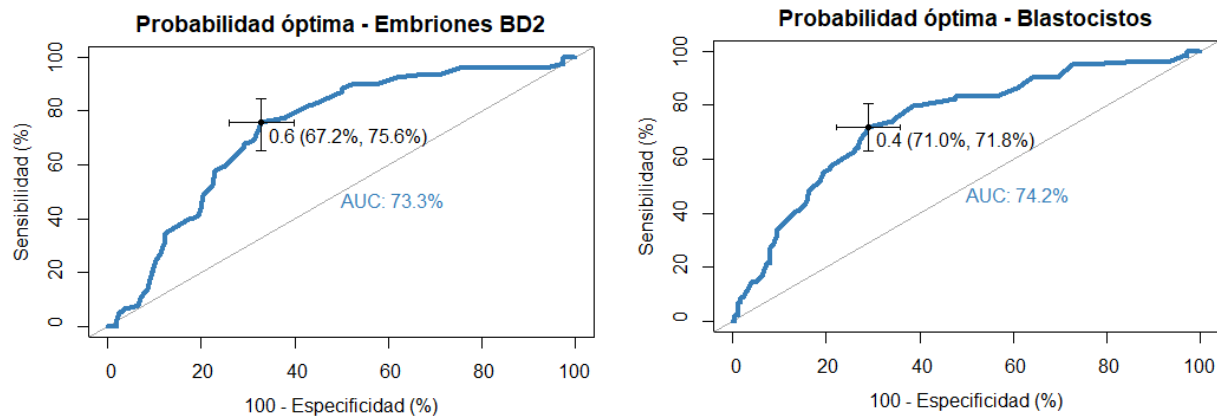
Valores son: *Odds ratio* (intervalo de confianza del 95%), valor-*p*. * indica un resultado significativo ($p < 0.05$, dos colas)

1. Embriones de alta calidad en día 2 de desarrollo embrionario, 2. Índice de sensibilidad ovárica modificado, 3. Índice de masa corporal, 4. Conteo de folículos antrales

La regresión logística de ambos modelos generó una serie de ecuaciones predictivas a partir de las variables contenidas en la base de datos “Base Unificada”, que también fueron utilizadas en la obtención del umbral óptimo de probabilidad para cada uno de los parámetros reproductivos de la FIV.

Curvas ROC “Determinación de umbral óptimo”

En esta sección del proyecto, la función de la curva ROC fue encontrar las probabilidades óptimas basado en los valores que maximizan la relación entre sensibilidad y especificidad, para las variables “Embriones BD2 ≥ 4 ” y “Blastocistos ≥ 2 ”. Las Figuras 5 - 8 muestran las curvas ROC “Determinación de umbral óptimo” de las variables “Embriones BD2” y “Blastocistos” para los modelos bruto y ajustado.



Figuras 5 y 6. Curvas ROC “Determinación de umbral óptimo”, Embriones BD2 (izquierda) y Blastocistos (derecha) (modelo bruto)

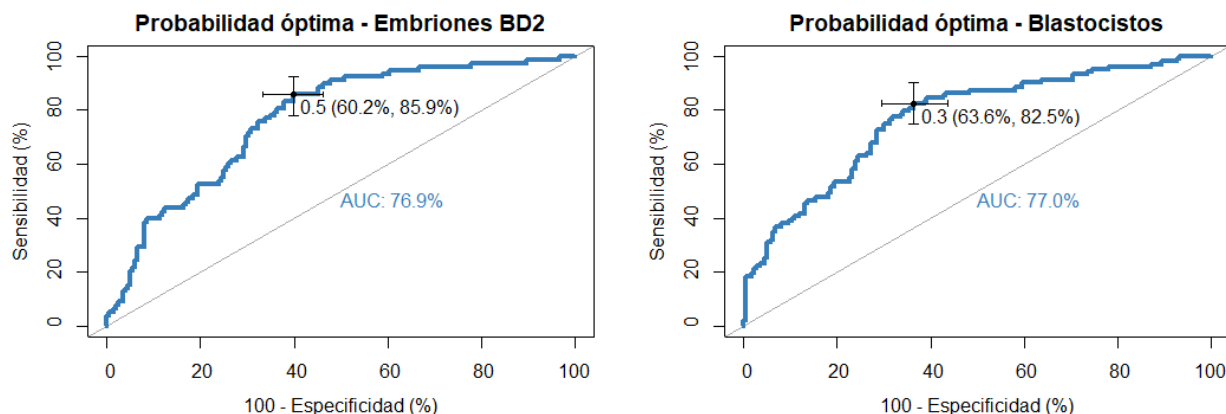


Figura 7 y 8. Curvas ROC “Determinación de umbral óptimo”, Embriones BD2 (izquierda) y Blastocistos (derecha) (modelo ajustado)

Las Tablas 14 y 15 contienen las probabilidades óptimas de las variables “Embriones BD2 ≥ 4 ” y “Blastocistos ≥ 2 ” obtenidas en las curvas ROC “Determinación de umbral óptimo” para los modelos bruto y ajustado, respectivamente.

Tabla 14. Umbrales óptimos de probabilidad para el modelo bruto

Categoría	Probabilidad ¹	Sensibilidad	Especificidad	Youden	AUC ²
Embriones BD2 ≥ 4	0.63	75.64%	67.16%	0.428	73.3%
Blastocistos ≥ 2	0.40	71.84%	71.02%	0.429	74.2%

1. Indicada por el Índice de Youden

2. AUC: Área bajo la curva

Tabla 15. Umbrales óptimos de probabilidad para el modelo ajustado

Categoría	Probabilidad ¹	Sensibilidad	Especificidad	Youden	AUC ²
Embriones BD2 ≥ 4	0.49	85.90%	60.20%	0.461	76.9%
Blastocistos ≥ 2	0.32	82.52%	63.64%	0.462	77%

1. Indicada por el Índice de Youden

2. AUC: Área bajo la curva

Puntos de corte para la determinación del riesgo de SHO grave

A través de una curva ROC (Figura 9) y la determinación del índice de Youden, se han establecido los puntos de corte para el riesgo de SHO grave de las pacientes en tratamiento FIV. La Tabla 16 reúne los resultados del análisis de la curva y la Tabla 16.A muestra las pruebas de rendimiento de los factores de riesgo acumulados de SHO grave. En color verde se indica el índice de Youden con el valor más alto, es decir, aquel factor de riesgo acumulado con el mejor equilibrio entre sensibilidad y especificidad.

Tabla 16. Puntos de corte para SHO grave

Categoría	Corte ¹	AUC	Precisión	Sensibilidad	Especificidad	Youden	PPV ⁵	NPV ⁶
Óvulos ²	≥ 10.5	80.8%	56.3%	100%	53.3%	0.533	12.5%	100%
AFC ³	≥ 13.5	69.5%	69.9%	64.7%	70.2%	0.349	12.6%	96.76%
E2 Día 3	≥ 108	59.1%	42.3%	88.2%	39.2%	0.275	8.8%	98%
E2 <i>fold</i> ⁴	≥ 21.18	61%	68.4%	58.8%	69%	0.278	11.2%	96.2%

1. Punto de corte, 2. Óvulos capturados, 3. Conteo de folículos antrales, 4. E2 *fold change*, 5. Valor predictivo positivo, 6. Valor predictivo negativo

Tabla 16.A. Pruebas de rendimiento de factores de riesgo de SHO grave

Factores de riesgo	Youden	Precisión	Sensibilidad	Especificidad	PPV ¹	NPV ²
1	0.106	16%	100%	11%	7%	100%
2	0.490	52%	100%	49%	12%	100%
3	0.635	76%	88%	75%	19%	99%
4	0.204	92%	24%	97%	33%	95%

1. Valor predictivo positivo, 2. Valor predictivo negativo

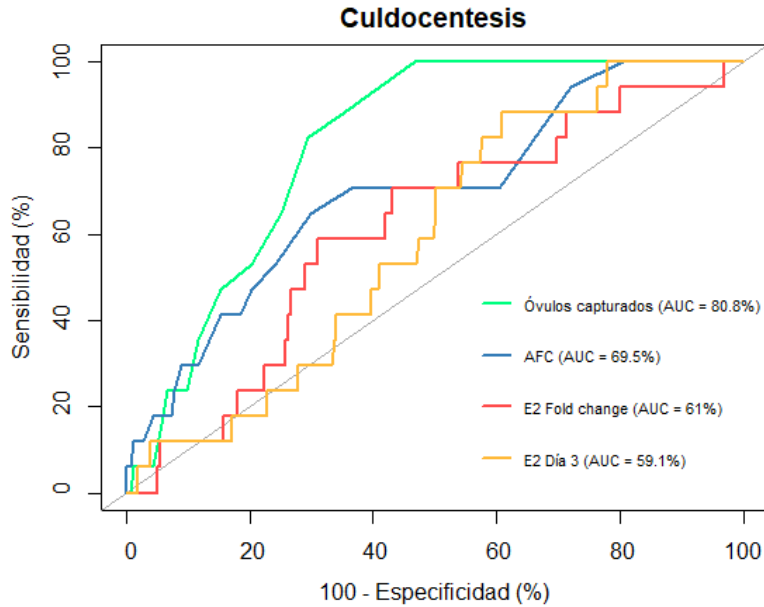


Figura 9. Curva ROC para SHO grave. La culdocentesis es considerada como el evento que marca el estadio grave del síndrome

Etapa 2: Estudio retrospectivo

La finalidad del Estudio Retrospectivo es comprobar si las ecuaciones predictivas generadas en el proceso de regresión logística, las probabilidades óptimas y puntos de corte, indicadas por las curvas ROC “Determinación de umbral óptimo” y “Puntos de corte SHO”, respectivamente, predicen los parámetros reproductivos y el riesgo que tienen las pacientes del Instituto Ingenes de desarrollar el Síndrome de Hiperestimulación Ovárica grave.

Predicción de producción de embriones de alta calidad

Para evaluar esta aseveración, los modelos predictivos, obtenidos en la etapa de construcción del EE en conjunción con los datos clínicos de las pacientes del Instituto Ingenes en la base de datos “Estudio Retrospectivo”, se someterán a una comparación y una serie de pruebas estadísticas (Efectividad, PPV, NPV, Sensibilidad, Especificidad y Valor F1). Si éstas superan el objetivo de efectividad (70% de efectividad y un mínimo de 50% en el PPV y NPV), el proceso de construcción del EE finaliza; de lo contrario, la etapa de construcción continua hasta alcanzar el objetivo.

Pruebas de rendimiento del modelo

Las Tablas 17 a 20 contienen los resultados de las pruebas de rendimiento para la predicción de los parámetros reproductivos de la FIV. Además de las probabilidades óptimas (indicadas en color naranja en las Tablas y nombradas como “Youden”), se evaluaron puntos de corte adicionales. Las celdas en color verde señalan un punto de corte evaluado en el conjunto de datos “Estudio Retrospectivo” con un desempeño destacado (conocido en lo sucesivo como “Propuesta”) en las pruebas de rendimiento.

Tabla 17. Pruebas de rendimiento de la variable “Embriones BD2 \geq 4” (modelo bruto)

Punto de corte	Precisión	PPV ¹	NPV ²	Sensibilidad	Especificidad	Valor F1	Promedio
0.63	66%	76%	51%	68%	61%	72%	66%
0.55	70%	76%	59%	79%	54%	77%	69%
0.5	71%	73%	73%	89%	39%	80%	71%
0.45	70%	70%	69%	93%	29%	80%	69%
0.4	70%	70%	74%	95%	25%	80%	69%

1. Valor predictivo positivo, 2. Valor predictivo negativo

Tabla 18. Pruebas de rendimiento de la variable “Embriones BD2 \geq 4” (modelo ajustado)

Punto de corte	Precisión	PPV ¹	NPV ²	Sensibilidad	Especificidad	Valor F1	Promedio
0.49	72%	76%	61%	82%	53%	79%	70%
0.45	73%	75%	68%	88%	47%	81%	72%
0.40	75%	75%	76%	93%	43%	83%	74%
0.38	76%	74%	82%	95%	40%	83%	75%
0.35	75%	73%	83%	96%	36%	83%	74%

1. Valor predictivo positivo, 2. Valor predictivo negativo

Tabla 19. Pruebas de rendimiento de la variable “Blastocistos ≥ 2 ” (modelo bruto)

Punto de corte	Precisión	PPV ¹	NPV ²	Sensibilidad	Especificidad	Valor F1	Promedio
0.395	62%	69%	52%	66%	55%	68%	62%
0.35	65%	69%	57%	76%	49%	72%	65%
0.3	66%	68%	60%	82%	41%	74%	65%
0.25	66%	66%	66%	90%	31%	76%	66%
0.225	64%	64%	64%	91%	23%	76%	64%

1. Valor predictivo positivo, 2. Valor predictivo negativo

Tabla 20. Pruebas de rendimiento de la variable “Blastocistos ≥ 2 ” (modelo ajustado)

Punto de corte	Precisión	PPV ¹	NPV ²	Sensibilidad	Especificidad	Valor F1	Promedio
0.32	70%	72%	65%	82%	51%	63%	67%
0.29	70%	71%	68%	86%	47%	78%	70%
0.25	70%	70%	73%	90%	40%	79%	70%
0.20	69%	68%	79%	94%	31%	79%	70%
0.15	67%	65%	88%	98%	20%	78%	70%

1. Valor predictivo positivo, 2. Valor predictivo negativo

Comparación de modelos

Un modelo de regresión logística perfecto sería aquel que distingue y clasifica el 100% de los individuos que poseen la condición objetivo como verdaderos positivos entre aquellos que no la poseen (verdaderos negativos). A raíz del desempeño del punto de corte “Propuesta”, se crearon las Tablas 22 a 25, que representan a las matrices de confusión de las variables “Embriones BD2 ≥ 4 ” y “Blastocistos ≥ 2 ” para los modelos bruto y ajustado (puntos de corte “Youden” y “Propuesta”) de la base de datos “Estudio Retrospectivo” ($n = 446$) y contrastan el porcentaje de acierto (indicado en verde) y error (indicado en rojo) de los modelos entre las pacientes con la condición objetivo (la Tabla 21 separa a estas pacientes de aquellas que no la poseen).

Tabla 21. Pacientes con la condición objetivo de las variables “Embriones BD2 \geq 4” y “Blastocistos \geq 2”

¿Paciente tiene la condición objetivo?	Embriones BD2 ¹ (n)	Blastocistos (n)
Si	288	269
No	158	177

1. Embriones de alta calidad en día 2 de desarrollo embrionario

Tabla 22 y 23. Matrices de confusión modificadas (Embriones BD2 \geq 4) del modelo bruto (izquierda) y modelo ajustado (derecha)

Modelo bruto - Propuesta			Modelo ajustado - Propuesta		
Clasificación	Pacientes	Acierto (%)	Clasificación	Pacientes	Acierto (%)
VP ¹	256	89%	VP	273	95%
FN ²	32	11%	FN	15	5%
VN ³	62	39%	VN	66	42%
FP ⁴	96	61%	FP	92	58%
PPV:73%, NPV:73%			PPV:74%, NPV:82%		

Modelo bruto - Youden			Modelo ajustado - Youden		
Clasificación	Pacientes	Acierto (%)	Clasificación	Pacientes	Acierto (%)
VP	196	68%	VP	236	82%
FN	92	32%	FN	52	18%
VN	97	61%	VN	83	53%
FP	61	39%	FP	75	47%
PPV:76%, NPV:51%			PPV:76%, NPV:61%		

1. VP: Verdadero positivo, 2. FN: Falso negativo, 3. VN: Verdadero negativo, 4. FP: Falso positivo

Tabla 24 y 25. Matrices de confusión modificadas (Blastocistos ≥ 2) del modelo bruto (izquierda) y modelo ajustado (derecha)

Modelo bruto - Propuesta			Modelo ajustado - Propuesta		
Clasificación	Pacientes	Acierto (%)	Clasificación	Pacientes	Acierto (%)
VP ¹	241	90%	VP	243	90%
FN ²	28	10%	FN	26	10%
VN ³	55	31%	VN	71	40%
FP ⁴	122	69%	FP	106	60%
PPV:66%, NPV:66%			PPV:70%, NPV:73%		

Modelo bruto - Youden			Modelo ajustado - Youden		
Clasificación	Pacientes	Acierto (%)	Clasificación	Pacientes	Acierto (%)
VP	178	66%	VP	221	82%
FN	91	34%	FN	48	18%
VN	98	55%	VN	90	51%
FP	79	45%	FP	90	51%
PPV:69%, NPV:52%			PPV:72%, NPV:65%		

1. VP: Verdadero positivo, 2. FN: Falso negativo, 3. VN: Verdadero negativo, 4. FP: Falso positivo

Estas cifras señalan que la predicción de embriones del EE es altamente sensible a la detección de verdaderos positivos y reduce simultáneamente los falsos negativos (el 76% de las pacientes recibieron una predicción correcta), ambos requisitos necesarios en clínica debido a la relevancia en el destino del ciclo FIV al recibir un pronóstico de producción menor al verdadero (en última instancia, el médico puede cancelar un ciclo altamente productivo).

Las Figuras 10 y 11 muestran gráficamente las matrices de confusión de los modelos bruto y ajustado con el punto de corte Propuesta para las variables “Embriones ≥ 4 ” y “Blastocistos ≥ 2 ”.

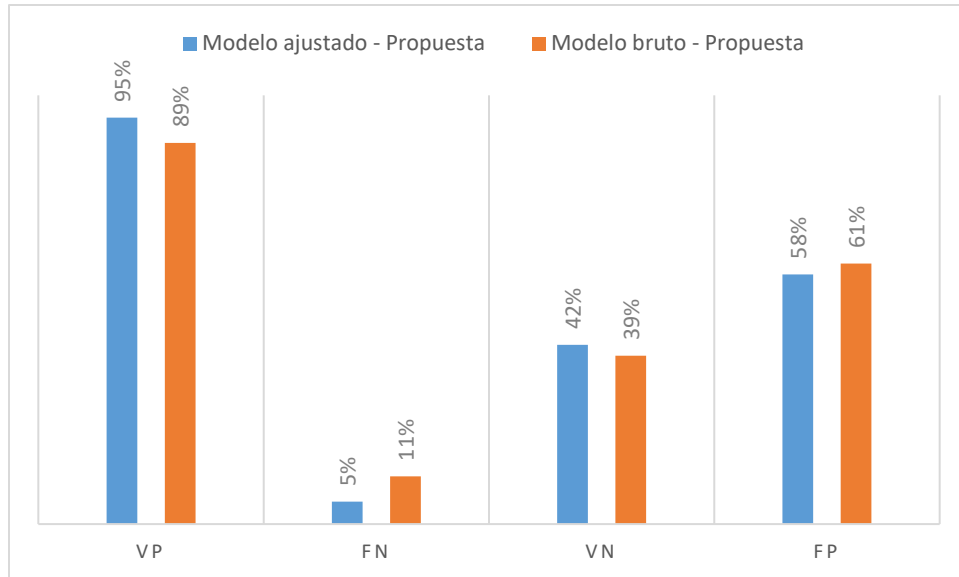


Figura 10. Comparativa de clasificación de pacientes entre el modelo bruto - Propuesta y modelo ajustado - Propuesta (variable “Embriones ≥ 4 ”)

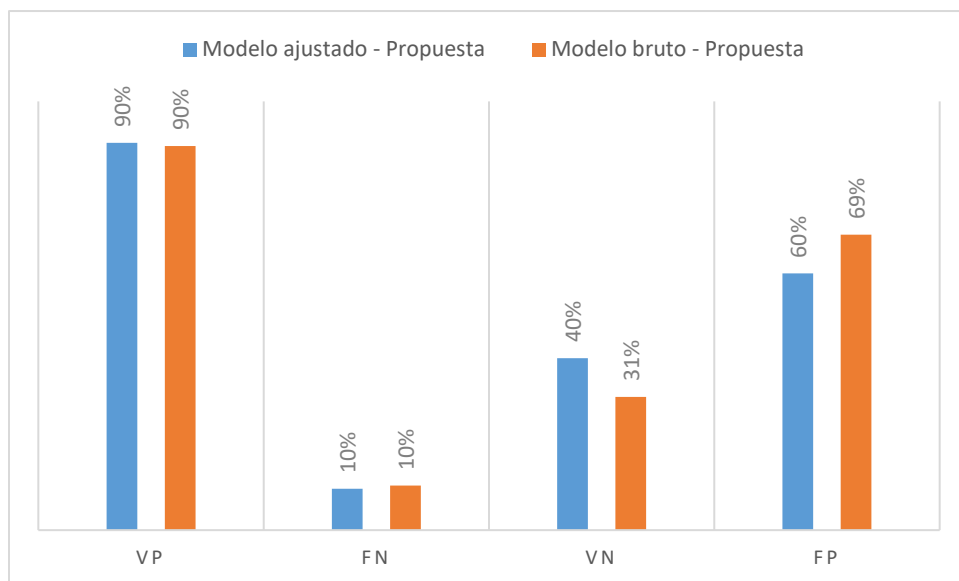
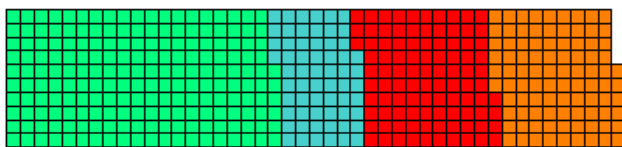


Figura 11. Comparativa de clasificación de pacientes entre el modelo bruto - Propuesta y modelo ajustado - Propuesta (variable “Blastocistos ≥ 2 ”)

Las Figuras 12 y 13 muestran una representación gráfica de las matrices de confusión de las variables “Embriones BD2 \geq 4” y “Blastocistos \geq 2” para los modelos bruto y ajustado (puntos de corte “Youden” y “Propuesta”). En las figuras, cada paciente del Estudio Retrospectivo ($n = 446$) está representada por una casilla y el color asignado señala si la predicción que realiza el modelo acerca de su predicción de embriones es correcta (verde para verdadero positivo, rojo para verdadero negativo) o incorrecta (azul para falso positivo, naranja para falso negativo).

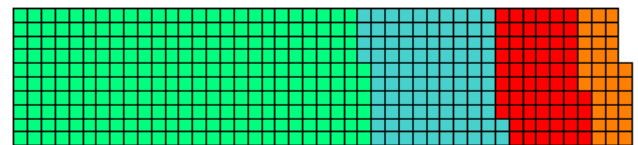
A) Variable “Embriones \geq 4”

A) Modelo bruto - Youden



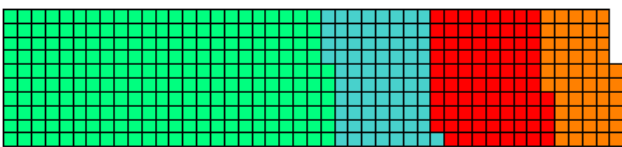
Verdadero Positivo (196) Falso Positivo (61) Verdadero Negativo (97) Falso Negativo (92)

C) Modelo bruto - Propuesta



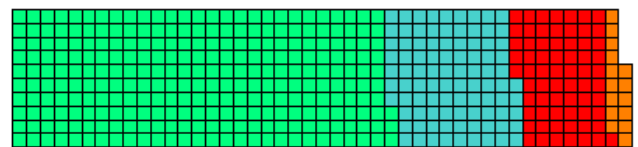
Verdadero Positivo (256) Falso Positivo (96) Verdadero Negativo (62) Falso Negativo (32)

B) Modelo ajustado - Youden



Verdadero Positivo (236) Falso Positivo (75) Verdadero Negativo (83) Falso Negativo (52)

D) Modelo ajustado - Propuesta

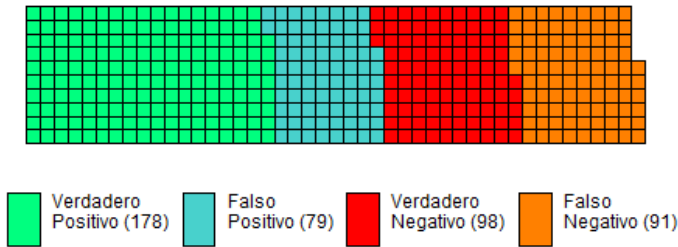


Verdadero Positivo (273) Falso Positivo (92) Verdadero Negativo (66) Falso Negativo (15)

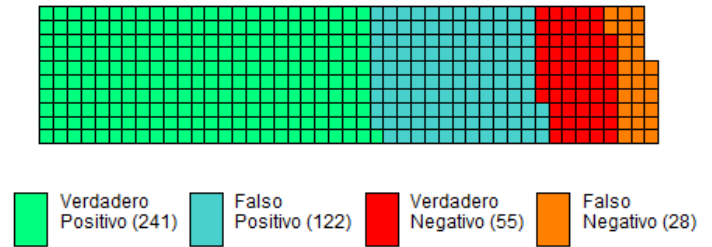
Figura 12. Representación gráfica de las matrices de confusión para Embriones BD2 \geq 4. Panel A y B muestra la clasificación de pacientes del punto de corte "Youden" (modelos bruto y ajustado). Panel C y D contiene a las pacientes clasificadas con el punto de corte “Propuesta” (modelos bruto y ajustado)

B) Variable “Blastocistos ≥ 2 ”

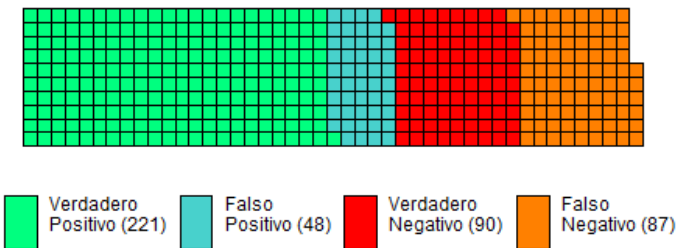
A) Modelo bruto - Youden



C) Modelo bruto - Propuesta



B) Modelo ajustado - Youden



D) Modelo ajustado - Propuesta

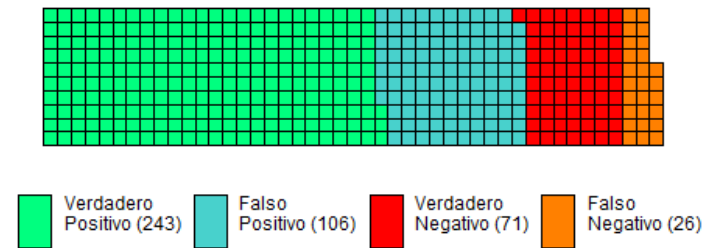


Figura 13. Representación gráfica de las matrices de confusión para Blastocistos ≥ 2 . Panel A y B muestra la clasificación de pacientes del punto de corte "Youden" (modelos bruto y ajustado). Panel C y D contiene a las pacientes clasificadas con el punto de corte "Propuesta" (modelos bruto y ajustado).

Prueba de razón de verosimilitud

Por medio de la prueba de razón de verosimilitud (también conocida como *Likelihood-ratio test*, por su nombre en inglés) es posible comparar modelos de regresión e identificar cuál tiene un mejor ajuste a los datos y principalmente comprobar si la diferencia observada en el ajuste del modelo es estadísticamente significativa. Los modelos a comparar son el modelo bruto y el modelo ajustado para las variables: “Embriones BD2 ≥ 4 ” y “Blastocistos ≥ 2 ”. La Tabla 26 reúne los resultados de la prueba y el modelo con mejor ajuste.

Tabla 26. Prueba de razón de verosimilitud para los modelos bruto y ajustado

Variable	Resultado ¹	Modelo ²
Embriones BD2 ³ ≥ 4	$\chi^2(3) = 70.69, \quad p < 0.001 *$	Ajustado
Blastocistos ≥ 2	$\chi^2(3) = 20.53, \quad p < 0.001 *$	Ajustado

1. Valores son: Razón de verosimilitud (grados de libertad) = resultado, valor-p.

* indica un resultado significativo ($p < 0.001$, dos colas)

2. Modelo con mejor ajuste

3. Embriones de alta calidad en día 2 del desarrollo embrionario

Puntos de corte para SHO grave

En función de los resultados de la Tabla 16.A (que indica el número de factores de riesgo acumulado con la mayor precisión para predecir la aparición del SHO grave), se ajustó el EE para detectar como SHO grave potencial a aquellas pacientes que presentaran ≥ 3 factores de riesgo. La Tabla 27 reúne los resultados obtenidos en las pruebas de rendimiento de los puntos de corte para el riesgo de SHO grave en la base de datos “Estudio Retrospectivo”, que contiene a 6 pacientes con la condición objetivo.

Tabla 27. Pruebas de rendimiento de los puntos de corte SHO grave

Factores de riesgo	Precisión	Sensibilidad	Especificidad	PPV	NPV
3	61%	83%	60%	3%	100%

La Figura 14 muestra una representación de la matriz de confusión de la predicción de SHO grave. Cada casilla representa a una paciente del Estudio Retrospectivo ($n = 446$) y el color asignado señala si la predicción que realiza el modelo acerca de su predicción de embriones es correcta (rojo para verdadero negativo, verde para verdadero positivo) o incorrecta (azul para falso positivo, naranja para falso negativo). Se han excluido de este análisis a 12 pacientes ($n = 434$) debido a la falta de disponibilidad de los datos de mediciones de estradiol en día 3 y/o día 10 de la EOC.

Riesgo SHO grave

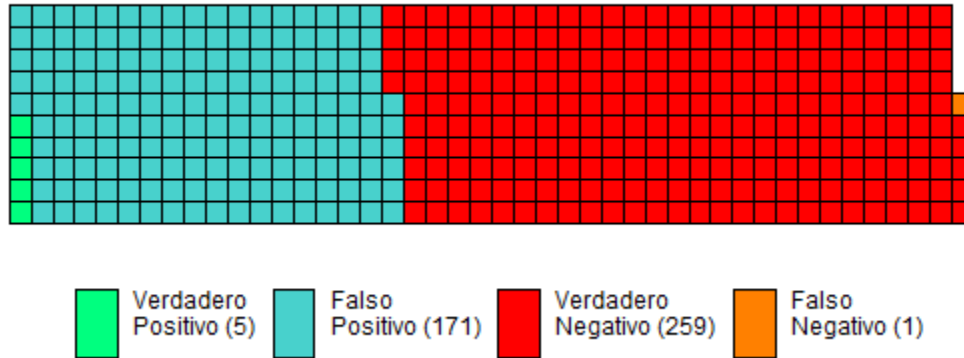


Figura 14. Clasificación de pacientes con predicción de riesgo de SHO grave

Desarrollo de herramienta computacional

Consultar los resultados del EE durante la estimulación ovárica de la paciente en tratamiento FIV posibilita al médico seguir adelante con la EOC, modificar el curso actual del ciclo o, en el peor de los pronósticos, cancelar el procedimiento.

Para cumplir con este propósito, se programó una página web, nombrada "Estimador Estadístico", que muestra a los usuarios (personal médico del Instituto Ingemes México), en función de las necesidades de la paciente, dos pronósticos independientes acerca del resultado de su estimulación ovárica (A) y una complicación potencial de la FIV (B) en dos momentos clave de la estimulación ovárica (día 3 y día 10, respectivamente):

A) Predicción de producción de embriones transferibles de alta calidad

- Embriones en fase de escisión (día 2 - 3 del desarrollo embrionario)
- Blastocistos (día 5 - 6 del desarrollo embrionario)

B) Número de factores de riesgo para SHO grave

El código de la página incorpora las ecuaciones predictivas obtenidas a través de la regresión logística y los puntos de corte para el riesgo de SHO grave. La Tabla 28 muestra los datos clínicos requeridos para ambos pronósticos, el momento sugerido para aplicar los resultados del EE al tratamiento de la paciente y las elecciones que los médicos del Instituto

pueden tomar. La página web también registra, en una base de datos independiente, la fecha de consulta, el identificador de la paciente (NHC) y del ciclo FIV (Protocolo). Este acervo de datos clínicos estará disponible para estudios prospectivos posteriores acerca de la influencia del EE en el destino de los ciclos FIV impactados por el pronóstico de producción de embriones y SHO grave en contraste con un grupo control de pacientes, emparejadas uno a uno en edad, IMC y protocolo de estimulación. La Figura 15 contiene un diagrama de flujo del funcionamiento general de la página web “Estimador Estadístico”. La Figura 16 muestra el aspecto de la página web.

Tabla 28. Datos clínicos necesarios para la predicción del objetivo general


Dato clínico	Punto de control	Elección
Dosis inicial de FSH ¹	Día 3	Avanzar
No. folículos antrales \geq 6 mm		
Edad		
IMC ²		Modificar
Recuento de folículos antrales		
Recuento de folículos antrales	Día 10	Avanzar
Concentración inicial y final de E2 ³		Modificar
No. óvulos recolectados		Cancelar


1. Hormona folículo estimulante

2. Índice de masa corporal

3. Estradiol

Predice:

 Embriones de alta calidad

 SHO grave

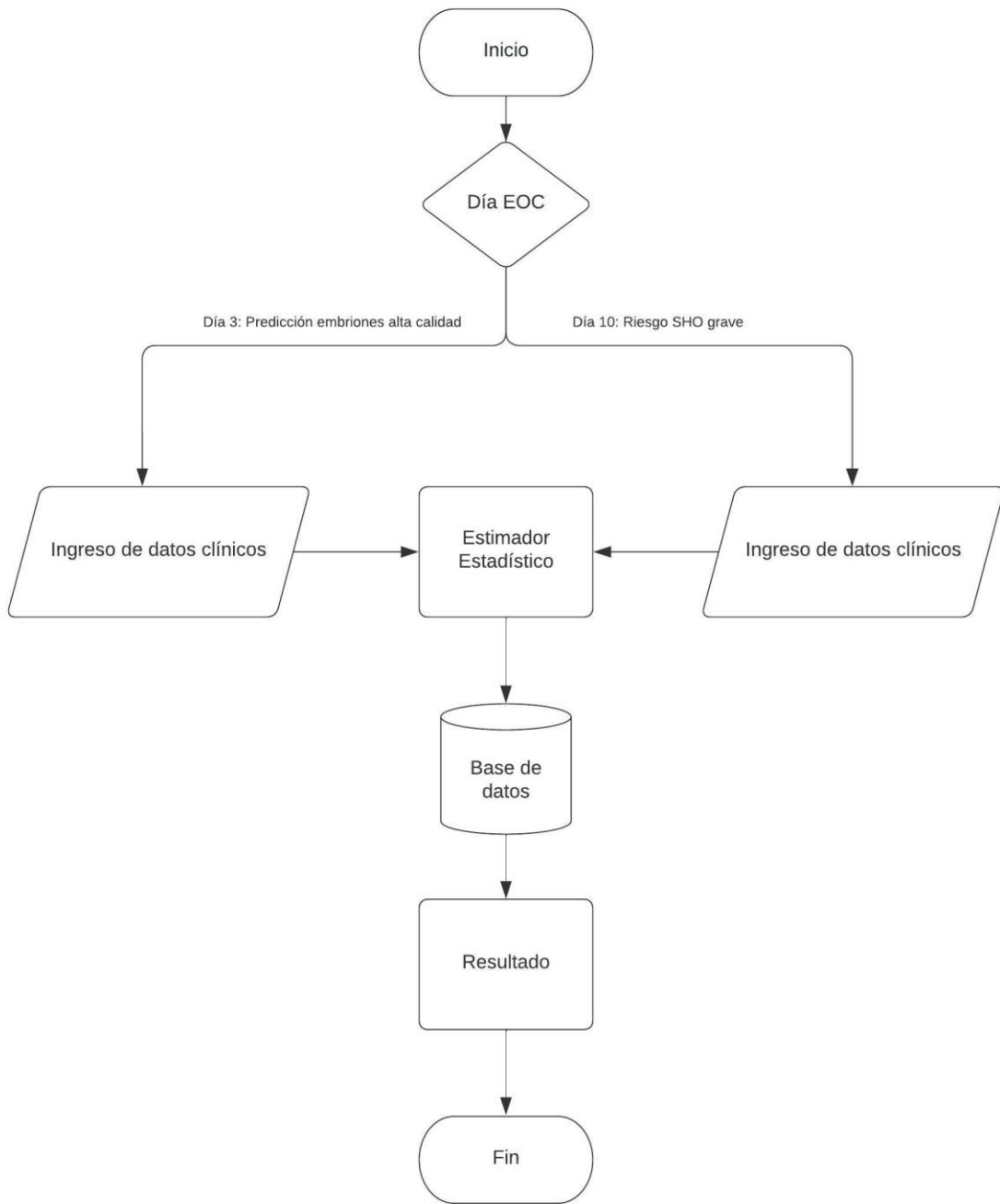


Figura 15. Diagrama de flujo del funcionamiento del Estimador Estadístico



Riesgo de SHO y producción de 4 o más embriones BD2

Fecha
mm/dd/yyyy

NHC

No. de protocolo

Edad

IMC

No. de folículos antrales \geq 6 mm

Dosis inicial FSH (IU/L)

AFC

Calcular Embriones

Concentración E2 Día 3 (ng/mL)

Concentración E2 Día 10 (ng/mL)

No. de óvulos recolectados

AFC

Calcular SHO

Figura 16. Captura de pantalla de la página web “Estimador Estadístico”

8. DISCUSIÓN

Este proyecto se dividió en dos etapas. En la primera etapa (Construcción de Estimador Estadístico) se crearon las ecuaciones predictivas y se definieron los puntos de corte (es decir, valores límites para los datos clínicos de las pacientes sin que sean considerados factores de riesgo) para la producción de embriones de alta calidad y el síndrome de hiperestimulación ovárica grave, respectivamente, en pacientes en tratamiento de fecundación *in vitro* en una clínica de fertilidad en México (Instituto Ingenes). Sin la presencia de estos elementos, la siguiente etapa no podría haberse realizado.

Durante la segunda etapa (Estudio Retrospectivo) se evaluó retrospectivamente la efectividad de las ecuaciones y puntos de corte en una cohorte de pacientes con características específicas. Se programó una página web dirigida a los usuarios del Estimador Estadístico (médicos de la clínica de fertilidad) para que pudieran consultar un pronóstico anticipado de los resultados del tratamiento de reproducción asistida, se estableció una metodología de recolección de datos y se estandarizó el procedimiento de análisis anticipando las necesidades de un futuro estudio prospectivo (seguimiento a cohortes de pacientes control y experimental, sujetas a criterios de inclusión y exclusión idénticos a las etapas anteriores, a las cuales el Estimador Estadístico les otorgó un pronóstico sobre su ciclo FIV y otra cohorte tratada regularmente en clínica).

Sobre las etapas del proyecto

Etapa 1: Construcción de EE

Esta investigación surge como consecuencia de investigaciones previas de nuestro grupo de trabajo. Madrazo *et al.*, y Camargo *et al.*, publicaron herramientas para identificar los factores de riesgo para SHO grave y la predicción de embriones de alta calidad, respectivamente. Sin embargo, estos dos trabajos se hicieron de forma separada. Este proyecto surge como un esfuerzo por replicar la validez de lo publicado en varias cohortes de pacientes, potenciar la capacidad de ambas herramientas al unificarlas y generar una prueba de concepto.

Primero, se hablará acerca de la predicción de embriones de alta calidad. El objetivo de los tratamientos de fecundación *in vitro* es conseguir un embarazo y la calidad del embrión es uno de los principales factores de predicción del éxito en los ciclos de FIV. Muchos estudios han demostrado una fuerte asociación entre la morfología del embrión, la implantación y la tasa de embarazo clínico (20).

Para cumplir con el objetivo, se generaron dos modelos predictivos (bruto y ajustado), cuya principal diferencia es el número de variables que los conforman (1 y 4 variables, respectivamente). Las variables de salida son “Embriones BD2 \geq 4” y “Blastocistos \geq 2” y utiliza las variables de entrada descritas en la Tabla 7. Para expresar la medida de la fuerza de la asociación entre el resultado de la prueba (probabilidad de producir cierta cantidad de embriones y blastocistos) y las variables independientes se utilizan los *Odds Ratio* (OR) (39) (Tabla 13 y 14). Dentro de las variables requeridas por el EE se encuentra la edad de la paciente, que está íntimamente relacionada con la calidad de los embriones. Dicha relación se observa en los OR del modelo ajustado. Para las variables “Embriones BD2 \geq 4” y “Blastocistos \geq 2”, el valor de OR es ~ 0.9 (ambas con significancia estadística). Considerando esta información, ¿Cómo afecta este valor al pronóstico de la paciente? La Ecuación 5 cuantifica el cambio en las probabilidades:

$$\text{Cambio en las probabilidades (\%)} = (OR - 1) * 100 \quad \text{Ecuación 5}$$

El OR para edad es ~ 0.9 , entonces:

$$\text{Cambio en las probabilidades (\%)} = (0.9 - 1) * 100 = -10\%$$

Esto significa que cada incremento adicional de un año en la edad se asocia con una disminución del 10% en las probabilidades de que la paciente produzca 4 o más Embriones

BD2 (o ≥ 2 Blastocistos). A pesar de que el envejecimiento se relaciona con una disminución en la cantidad y calidad de los ovocitos, así como en un aumento en la tasa de aneuploidía cromosómica, que se correlaciona con tasas más bajas de fecundación, un desarrollo embrionario deficiente y una disminución del potencial de implantación y embarazo (40), el EE considera factores adicionales. Uno de estos factores es la variable “MOSI”. Para calcular esta variable, se requiere la dosis inicial de FSH y el recuento de folículos antrales (≥ 6 mm) en el día 3 de la estimulación ovárica controlada. Se ha demostrado que estos folículos tienen más probabilidades de producir los mejores óvulos (y, en consecuencia, mejores embriones), mientras que la dosis inicial de FSH puede ser más precisa para determinar la respuesta ovárica frente al uso de la dosis total de FSH, que puede inducir al médico a creer que la EOC fue aceptable y demasiado tarde para detener el ciclo o cambiar las estrategias para minimizar las pérdidas (24). En el modelo ajustado, el OR de “MOSI” para “Blastocistos ≥ 2 ” es 1.80 (1.68 para “Embriones BD2 ≥ 4 ”). Al aplicar la Ecuación 5 en este OR, se obtiene:

$$\text{Cambio en las probabilidades (\%)} = (1.80 - 1) * 100 = 80\%$$

Una unidad MOSI adicional suma a la paciente un incremento del 80% en las probabilidades de producir ≥ 2 blastocistos. Aunque al considerar factores adicionales existe el riesgo de producir un modelo sobreajustado, es decir, cuando una función se ajusta demasiado a un conjunto limitado de datos y como resultado, el modelo sólo es útil en referencia a su conjunto de datos inicial, y no a otros conjuntos de datos (41). Favorablemente, las variables añadidas (edad, IMC y AFC) están altamente relacionadas con la producción de embriones y son relevantes al modelo.

Los OR, además de contar con su propia magnitud, están acompañados de un intervalo de confianza (IC) y un valor de significancia (Tabla 12 y 13). En la práctica, el IC del 95% se utiliza a menudo como indicador de la presencia de significación estadística si no se solapa con el valor nulo (*Odds Ratio* = 1) (33), situación que no sucedió en ninguno de los modelos generados. Un aspecto interesante entre los OR de la variable “MOSI” es la disparidad existente entre ambos modelos. El OR del modelo bruto es aproximadamente el doble que en el modelo ajustado. Esta diferencia se explica por el peso de las demás variables (edad, AFC e IMC) en la ecuación predictiva del modelo ajustado.

Sobre la significancia estadística de los OR, las variables “Embriones $BD2 \geq 4$ ” y “Blastocistos ≥ 2 ” del modelo bruto, además de ser mayores a 1, valor asociado a una mayor probabilidad de que el evento ocurra a medida que el predictor aumenta (26), sí cumplen con el criterio de significancia (valor- $p < 0.05$). En el modelo ajustado, la variable “Embriones $BD2 \geq 4$ ”, 4 de 4 variables predictivas presentan un valor- $p < 0.05$.

Para la variable “Blastocistos ≥ 2 ”, 1 de 4 variables predictivas muestran un valor- $p > 0.05$ (IMC: 0.98). A pesar de ser un factor para descartar la variable del modelo ajustado, se procedió a la siguiente fase (Estudio Retrospectivo) para evaluar sus capacidades predictivas.

Como los datos indican (Curva ROC, matrices de confusión, pruebas de rendimiento del modelo y de razón de verosimilitud), las ecuaciones del modelo ajustado permiten identificar correctamente a más pacientes que producirán al menos 4 embriones de alta calidad (y al menos 2 blastocistos), comparado al modelo bruto. Más adelante, se discutirán con mayor detalle estos resultados.

Curvas ROC umbral óptimo Youden

Modelo bruto y ajustado

Tras obtener las ecuaciones predictivas, las curvas ROC (Figuras 5 - 8) muestran dos aspectos:

- A) Capacidad diagnóstica de los modelos
- B) Umbral de probabilidad óptimo

El área bajo la curva ROC (AUC) se utiliza para cuantificar la precisión con la que las pruebas o sistemas de diagnóstico médico pueden discriminar entre dos estados del paciente, normalmente denominados "enfermo" y "no enfermo" (42). En el caso de esta investigación, "enfermo" se entiende como la detección de pacientes que producirán ≥ 4 embriones $BD2$ y ≥ 2 Blastocistos.

Un $AUC = 0.5$ sugiere que no hay discriminación (es decir, la capacidad de diagnosticar a pacientes con y sin la enfermedad o afección basándose en la prueba). $AUC = 1$, indica una prueba (teóricamente) perfecta (es decir, 100% sensible y 100% específica), mientras que un rango de 0.7 a 0.8 se considera aceptable. Otros autores mencionan que un $AUC \leq 0.75$ no es clínicamente útil (30, 43). El AUC de las ecuaciones del modelo ajustado de producción de embriones superan este umbral e incluso sus intervalos de confianza, en el

límite inferior, son > 0.7 .

Consideremos el AUC de la variable “Blastocistos ≥ 2 ” del modelo ajustado (0.77). Esto sugiere una probabilidad del 77% de que el médico, que realiza la EOC, identifique correctamente a una paciente que producirá 2 o más blastocistos de una con < 2 blastocistos.

En cuanto al umbral de probabilidad óptimo, los ejes de la curva ROC agrupan la proporción de verdaderos positivos sobre el total de pacientes con ≥ 4 embriones BD2 y ≥ 2 Blastocistos (Eje Y: Sensibilidad) y que el eje X corresponde a la proporción de falsos positivos sobre el total de pacientes con < 4 embriones BD2 y < 2 Blastocistos (1-Especificidad). En la clasificación binaria (como en este proyecto), las instancias (la paciente que acude a clínica) con una probabilidad positiva ≥ 0.5 suelen predecirse como positivas (el evento si ocurre) y, en caso contrario, como negativas. Sin embargo, dado que la distribución de la probabilidad para los datos desequilibrados tiende a estar sesgada hacia la clase mayoritaria (embriones < 4 representa el 28.31% del total de la cohorte de la etapa 1), el umbral de clasificación por defecto de 0.5 puede no ser la mejor opción (44). En vista de que las ecuaciones predictivas arrojan como resultado un valor de probabilidad y en función de este número se decide si la paciente producirá determinada cantidad de embriones, es relevante conocer el umbral óptimo de los modelos generados.

La elección del umbral óptimo de probabilidad se realizó a través del Índice de Youden (Ecuación 4) y los resultados se registraron en las Tablas 15 y 16. Estos valores se discutirán más adelante.

Puntos de corte SHO grave

En cuanto a los puntos de corte sugeridos para el SHO grave, se obtuvieron AUC superiores a 0.5. Sin embargo, solo 1 de 4 variables evaluadas (Óvulos capturados) se encuentra en el rango 0.8 – 0.9, considerado excelente (31). Debido a esto, fue necesario evaluar su efectividad en el Estudio Retrospectivo. Ligado al AUC, se encuentran los valores PPV y NPV, que indican la probabilidad de que alguien sea realmente un caso de SHO grave, en caso de que el resultado de la prueba sea positivo, y la probabilidad de que la paciente esté realmente sana, en caso de que el resultado de la prueba sea negativo, respectivamente (37).

Los NPV de todas las variables son $> 90\%$, es decir, de 9 de cada 10 pacientes que reciben como resultado de su prueba “No SHO grave” no muestran signos de desarrollar el

síndrome. Sin embargo, sus PPV oscilan el 10%. Este valor indica que solo 1 de cada 10 pacientes que reciben como resultado de su prueba “Si SHO grave” sí desarrollan el síndrome realmente. El origen de estas métricas se encuentra en la matriz de confusión de cada variable (no mostradas en este documento), generadas a partir de categorizar las variables evaluadas (“Óvulos capturados”, “AFC”, “E2 Día 3” y “E2 *fold change*”) en “No SHO grave” (si el valor es menor al punto de corte) y “Si SHO grave” (excede punto de corte).

Estas matrices señalan una gran cantidad de falsos positivos. Para la variable “AFC”, de 255 pacientes identificadas como “No SHO grave”, el punto de corte identificó a 76 como falsos positivos, siendo la variable con menos pacientes clasificadas de tal forma. Mientras que el punto de corte de la variable “E2 Día 3” clasifica erróneamente a 155 pacientes como falso positivo.

Estas cifras hacen que la detección oportuna de pacientes que tienen riesgo de desarrollar SHO grave dependa de la experiencia del clínico para detectar los signos del síndrome. A causa de la falta de pacientes con SHO grave para adicionar al modelo, se procedió a realizar la evaluación de los puntos de corte en el Estudio Retrospectivo. La discusión de los resultados se encuentra más adelante.

Etapa 2: Estudio retrospectivo

Pruebas de rendimiento: Predicción de Embriones y Blastos (Que pasa con 25% de PPV)

Como se explicó anteriormente, se realizó una serie de pruebas de rendimiento a los modelos generados en la etapa anterior utilizando la cohorte de pacientes nombrada “Estudio Retrospectivo” ($n = 446$). Las Tablas 17 – 20 recopilan el análisis de las probabilidades óptimas, además de un conjunto de umbrales adicionales.

Identificación probabilidad propuesta

Al modificar el punto de corte a partir del cual se determina que el evento sucede (producción de embriones), se modifican las cantidades de resultados positivos y negativos de la prueba diagnóstica. Por ejemplo, en el caso de una enfermedad de baja prevalencia y con un coste elevado de los falsos positivos, el punto de corte puede elegirse con un valor más alto para maximizar la especificidad, mientras que en el caso de una enfermedad de

alta prevalencia en la que la ausencia de diagnóstico tiene graves consecuencias mortales, se seleccionaría un valor de punto de corte más bajo para maximizar la sensibilidad y minimizar la probabilidad de un falso negativo (42).

En el tratamiento FIV, el resultado con el mayor costo (financiero, emocional, físico) es un falso negativo. Implica que el médico, además de otorgar un pronóstico negativo (producción de < 4 embriones y < 2 blastocistos) a una paciente que, si tendría una producción superior, tome acciones para modificar el curso del ciclo o en el escenario más adverso, decida cancelar la EOC y comenzar nuevamente el proceso. Se ha demostrado que, durante ciclos secuenciales de estimulación, pueden ocurrir diferentes respuestas para cada ciclo y generar o no buenos embriones (18). En consecuencia, el Estimador Estadístico debe contar con un punto de corte que disminuya la cantidad de falsos negativos y simultáneamente aumente la detección de verdaderos positivos. A esto lo llamaremos “el criterio”. Por tanto, se descartaron los puntos de corte adicionales y se mantuvieron el umbral óptimo (nombrado “Youden”) y el umbral que cumple con el criterio (nombrado “Propuesta”).

De estos umbrales, se destacan sus valores de PPV – NPV y su significancia para las pacientes en tratamiento FIV. Comencemos con la variable “Embriones BD2 \geq 4”. Las Figuras 17 y 18 muestran una gráfica comparativa de los PPV – NPV del modelo bruto y ajustado del punto de corte “Propuesta”.

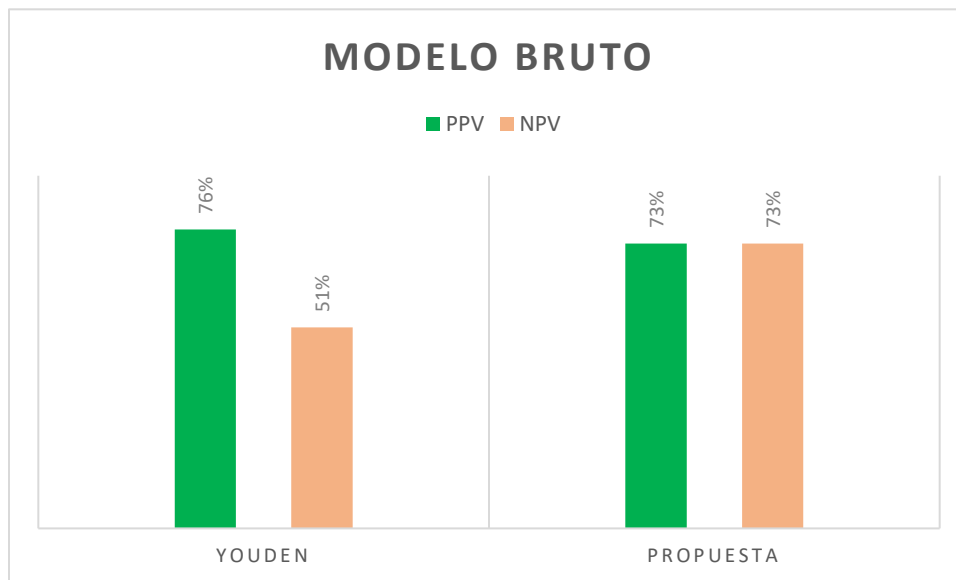


Figura 17. PPV y NPV del punto de corte “Propuesta” (variable “Embriones BD2 \geq 4”)

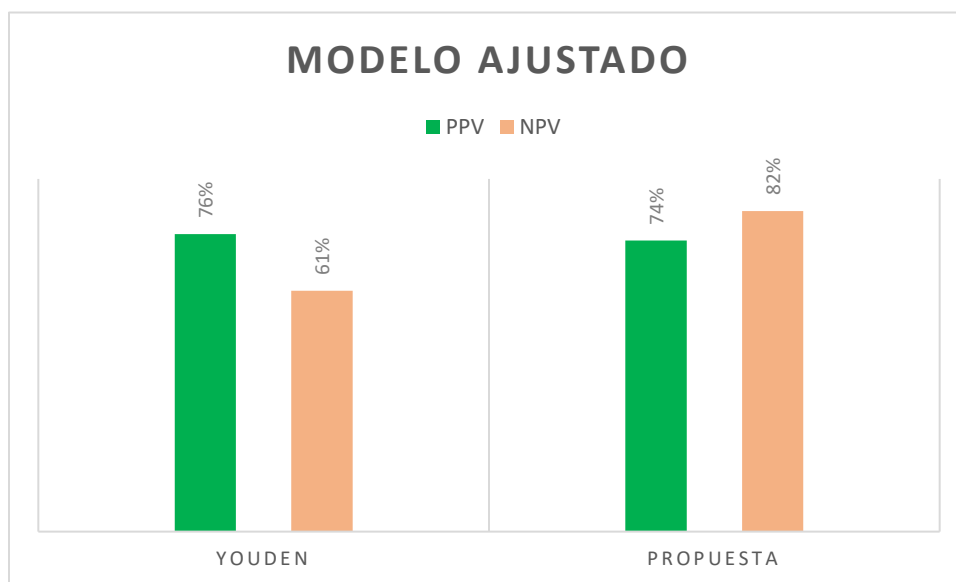


Figura 18. PPV y NPV del punto de corte “Propuesta” (variable “Blastocistos \geq 2”)

Un PPV del 76% (como ocurre en el umbral “Youden”) significaría que 76 de cada 100 resultados positivos representarían con exactitud la presencia de la producción \geq 4 embriones BD2 (es decir, verdaderos positivos) y los 24 restantes representarían falsos positivos.

Un NPV del 51% significaría que 51 de cada 100 resultados negativos representarían con exactitud la ausencia de la producción de $<$ 4 embriones BD2 (verdaderos negativos) y los otros 49 resultados representarían falsos negativos, causando que el médico se incline a realizar modificaciones innecesarias al ciclo. Al realizar una comparación entre ambas gráficas, se aprecia que el PPV y NPV del modelo ajustado (este fenómeno también ocurre para la variable “Blastocistos \geq 2”) son mayores que en el modelo bruto y cumplen con el criterio establecido anteriormente. Antes de determinar el modelo que conformará el EE, es pertinente examinar con mayor detalle las matrices de confusión de cada variable.

Comparación gráfica de las matrices de confusión

Para observar en términos reales (pacientes que acudieron al Instituto Ingenes a tratamiento FIV) el funcionamiento del EE en la predicción de producción de embriones, se realizaron una serie de gráficas que transforman el contenido de las matrices de confusión (Figuras 12 - 17). La finalidad es comparar los modelos e identificar con celeridad la distribución de la clasificación del EE.

Visualmente, es posible identificar que los puntos de corte "Propuesta" de los modelos ajustados son los que mejor se ajustan al criterio. Los valores de AUC (Figuras 5 y 6) indican que la predicción máxima que estos modelos pueden alcanzar es ~77%. Considerando únicamente los verdaderos positivos de este punto de corte y modelo, fue posible identificar 273 de 288 (94.79%) pacientes con ≥ 4 embriones y 243 de 269 (90.33%) pacientes con ≥ 2 blastocistos. Estas pacientes pertenecen a la cohorte "Estudio Retrospectivo" ($n = 446$). Sin embargo, un factor de riesgo (y área de oportunidad para futuras investigaciones) es la cantidad de falsos positivos en los resultados de la prueba de los puntos de corte "Propuesta".

A diferencia de los puntos de corte "Youden", "Propuesta" opta por favorecer la detección de casos positivos (tanto falsos como verdaderos) en un esfuerzo por minimizar la cantidad de falsos negativos. Al tratarse de una herramienta complementaria para el médico, éste podrá identificar a las pacientes que caen en la categoría de falsos positivos. Las pacientes, durante la EOC, se les puede clasificar en función de su respuesta a la estimulación como baja, normo o alta respondedora. Las pacientes clasificadas como baja respondedora tienden a poseer un bajo potencial reproductivo y en caso de que el EE arroje un pronóstico positivo (paciente produce ≥ 4 embriones y ≥ 2 blastocistos), el médico procederá con mayor cautela debido al riesgo de falso positivo en comparación a la paciente normo o alta respondedora, que tiene un potencial reproductivo adecuado y su nivel de respuesta al tratamiento corresponde al pronóstico positivo recibido.

Prueba de razón de verosimilitud

A pesar de poder determinar visualmente la mejor opción entre los modelos, éste es un hecho subjetivo. La prueba de razón de verosimilitud, también conocida como *Likelihood ratio test*, determina el mejor modelo entre una serie de modelos evaluados. Los resultados de la prueba se presentan en la Tabla 30, indicando que los modelos ajustados para las variables "Embriones ≥ 4 " y "Blastocistos ≥ 2 " son los más destacados, sin considerar los puntos de corte. Tras analizar las pruebas de rendimiento, matrices de confusión, gráficas comparativas y prueba de razón de verosimilitud, se optó por incluir los puntos de corte "Propuesta" del modelo ajustado al Estimador Estadístico.

Página web

Las ecuaciones predictivas y los puntos de corte se incorporaron al código de la página web programada y se estableció una estructura de recolección y almacenamiento de los datos

generados. A pesar de que el Instituto Ingenes mantiene un sistema de registro electrónico de los datos clínicos de las pacientes que acuden a realizarse un tratamiento de reproducción asistida, la información suele encontrarse dispersa y su recolección puede dificultarse debido a la necesidad de recibir capacitación previa para la búsqueda de dichos registros. Como alternativa a esta complicación, se habilitó una base de datos (nombrada “Estudio Prospectivo”, ligada a las consultas que los médicos realicen en el EE) que almacena hasta 10 de los datos clínicos predictivos en una sola ubicación y permite trasladar la información directamente a programas especializados en análisis de datos, facilitando el proceso de minería de datos. Adicionalmente, esta cohorte de pacientes puede incorporarse al Estimador Estadístico en un nuevo proceso de modelado para conseguir una mayor efectividad en un proceso iterativo en clínica (como se muestra en Figura 19).

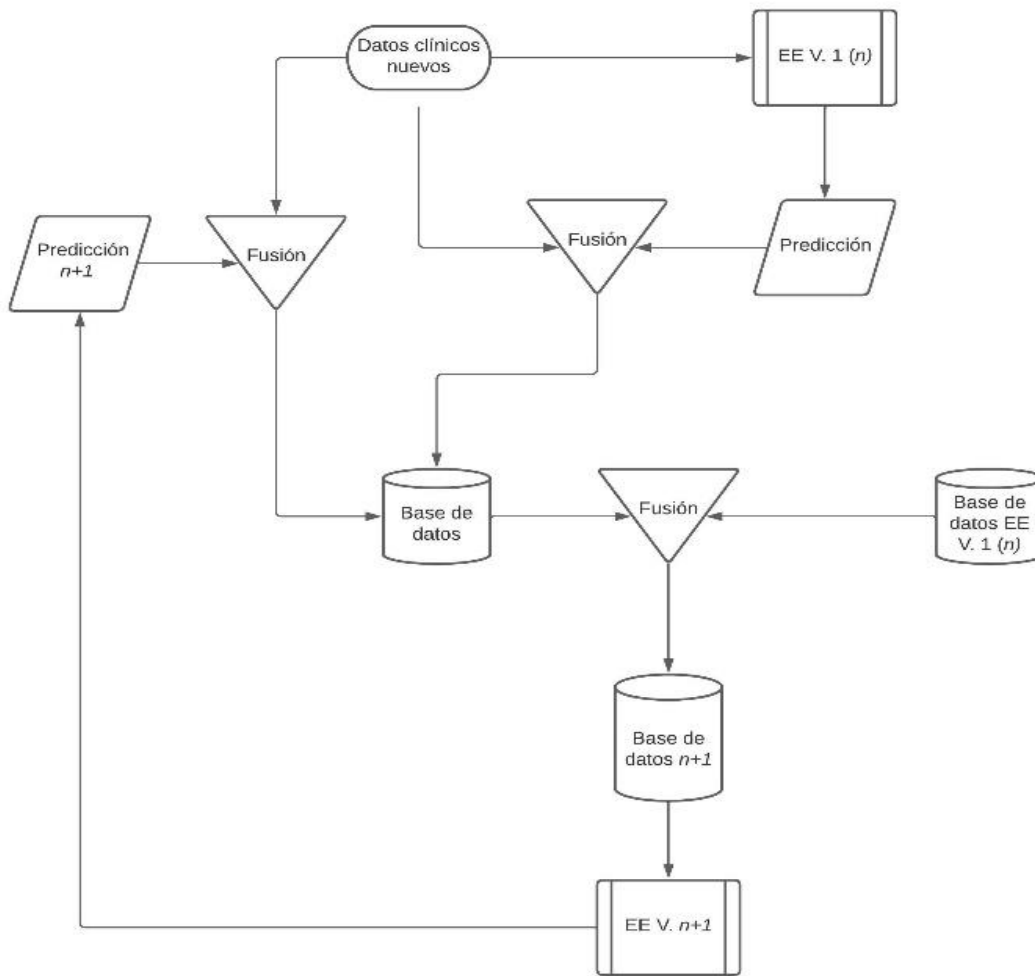


Figura 19. Propuesta de proceso iterativo de incorporación de datos nuevos al modelo

El propósito del EE es complementar el pronóstico de producción de embriones en clínica debido a las múltiples fuentes de variabilidad en los tratamientos FIV. Poseer una herramienta adicional, basada en los resultados de ciclos previos de la misma clínica de fertilidad, representa un hito en la industria.

Comentarios finales

El primer acercamiento de nuestro grupo de trabajo a la posibilidad de pronosticar los parámetros de la FIV, a través de los biomarcadores iniciales del ciclo, fue la investigación publicada por Camargo *et al.*, quienes desarrollaron el índice MOSI. Este índice evalúa la capacidad predictiva para la producción de embriones de alta calidad, específicamente embriones BD2 y blastocistos.

Para este propósito, se requirió de ajustar el pronóstico a un valor óptimo de embriones transferibles que beneficie a la paciente y maximice su oportunidad de concebir un recién nacido vivo. Datta *et al.* reportan que la producción de cuatro embriones puede optimizar la tasa de nacidos vivos en un ciclo de transferencia en fresco (45) (mismo tipo de transferencia utilizada con las pacientes analizadas). En consecuencia, las predicciones que se pretende tener en este proyecto son para saber si la paciente tendrá al menos 4 embriones BD2 y al menos 2 blastocistos que transferir al final de su tratamiento FIV y para ello se propuso y validó MOSI.

A pesar de ser un indicador efectivo, su aplicación en clínica necesita ser más accesible. El usuario requiere de computar la ecuación, análoga o electrónicamente, y capacitación para interpretar el resultado que puede o no almacenarse para estudios futuros. El EE propuesto en este documento considera la relevancia de este índice dotándolo de variables que no están consideradas en la predicción original (edad, IMC y AFC de la paciente) y establece una estructura integral de datos (recolección, almacenamiento, análisis y mantenimiento) que MOSI *per se* no incluye. De estas adiciones, la más relevante es el incremento en la precisión de la predicción del EE frente al MOSI. La Tabla 29 muestra una comparativa entre las pruebas de rendimiento de MOSI y las obtenidos en esta investigación (EE) para las variables “Embriones BD2” y “Blastocistos”.

Tabla 29. Comparativa de rendimiento

Variable	Modelo	Regresión logística
Embriones BD2 ¹ ≥ 4	MOSI	AUC ² = 0.69, 95%CI:0.63–0.75
Blastocistos ≥ 4		AUC = 0.74, 95%CI:0.68–0.79
Embriones BD2 ≥ 4	EE ³	AUC = 0.77, 95%CI:0.71–0.83
Blastocistos ≥ 4		AUC = 0.77, 95%CI:0.71–0.83

1. Embriones de alta calidad en día 2 del desarrollo embrionario

2. Área bajo la curva

3. Estimador Estadístico

El AUC de EE frente a MOSI presenta un aumento de 11.6% para la variable “Embriones BD2”, considerando la capacidad de un algoritmo para distinguir entre dos clases o grupos (46). Debido a que la predicción influirá directamente en el tratamiento de una paciente real, esta diferencia resulta significativa. Adicionalmente, el ajuste realizado al punto de corte (nombrado en este documento como “Propuesta” y que reduce sustancialmente el número de falsos negativos), convierte al EE en una mejor herramienta predictiva que la puntuación MOSI presentada originalmente por Camargo *et al.*

Como se planteó anteriormente, otro de los objetivos del EE es conocer el riesgo de la paciente de desarrollar el síndrome de hiperestimulación ovárica grave durante su ciclo FIV. Sin embargo, los AUC obtenidos en la etapa “Construcción del EE” no sobrepasan el límite recomendado (31) para ser considerados de relevancia clínica y no serán considerados para integrar el EE por el momento. Por ello, se optará por incorporar la propuesta de Madrazo *et al.*, sobre la predicción del SHO en mujeres en tratamiento FIV a la herramienta computacional desarrollada en este proyecto y proporcionarles a las pacientes y médicos del Instituto Ingenes la posibilidad de modificar o cancelar el ciclo en función de los datos clínicos generados en los días 3 y 10 de la EOC.

Además del beneficio expuesto anteriormente, se plantea instruir al usuario (personal médico) a priorizar la toma de decisiones basadas en datos sobre el curso de la EOC para optimizar la eficiencia, eficacia y calidad del tratamiento. Actualmente, el médico basa su pronóstico en la teoría aprendida sobre la estimulación ovárica [destacada por su alta variabilidad entre pacientes e inclusive entre ciclos pueden presentarse diferentes

respuestas (18)] y el conocimiento empírico adquirido en clínica.

Debido al crecimiento sostenido del Instituto Ingenes, la demanda de médicos especialistas en reproducción humana ha ido en aumento. Nuestra herramienta también tiene como objetivo acompañar a los médicos durante su curva de aprendizaje en los tratamientos de reproducción asistida, especialmente aquellos cuya formación no se centra principalmente en la biología de la reproducción. Una de las funcionalidades clave de esta herramienta es la predicción de la producción de embriones durante la estimulación ovárica en los días 2 y 5 del desarrollo embrionario, momentos cruciales para la implantación. Esto es especialmente beneficioso para el personal médico de nuevo ingreso cuya experiencia previa se encuentra en el campo de la ginecología, ya que el Estimador Estadístico posee un valor predictivo positivo superior al 70%. Esto ayuda a compensar parcialmente la falta de experiencia en reproducción asistida y mejora la práctica médica.

Dessollev *et al.* ha reportado que son necesarias entre 11 y 99 transferencias de embriones para que residentes de primer año en medicina reproductiva pudieran considerarse como competentes (47), tarea vital en los tratamientos FIV y cuya ejecución requiere de haber tenido buenos resultados durante la EOC y transformar los datos generados en conocimiento de valor que influyan en el resultado del tratamiento de la paciente, desde la predicción de embriones (que conduce a mayor probabilidad de nacidos vivos) hasta mitigar la amenaza latente del desarrollo del síndrome de hiperestimulación ovárica.

Durante el proceso de FIV, cuyo procedimiento se realiza mayoritariamente en clínicas privadas, una fracción importante del costo total se destina a la aspiración folicular. Este costo incrementa si el resultado de este procedimiento son óvulos de mala calidad debido a su bajo potencial de embarazo y la necesidad de repetir el ciclo de fecundación *in vitro* nuevamente. Al permitir una intervención clínica temprana que modifique dosis y, en consecuencia, curso de la EOC (incapacidad de pagar por un tratamiento adicional es una causa frecuente de cancelación del ciclo FIV) es posible impactar directamente en las tasas de cancelación de estimulaciones ováricas basadas en antagonistas. Dado que hay múltiples factores que afectan la cantidad y calidad de los óvulos en los tratamientos de reproducción asistida, como la reserva ovárica, la edad, el peso y la resistencia a la insulina, y considerando la falta de previsibilidad en la dosis inicial, el EE se posiciona como una herramienta importante en el desarrollo de la EOC y tiene implicaciones significativas en los resultados de la FIV.

Con respecto a la hiperestimulación ovárica, aún permanece la incógnita en este objetivo del proyecto para lograr un resultado significativo. Durante el periodo de recopilación de datos, se investigaron los antecedentes clínicos, relativos a la presentación del síndrome (desde el inicio de la EOC hasta los días subsecuentes a la transferencia embrionaria), de las pacientes que conforman el modelo de predicción de embriones y, adicionalmente, se obtuvieron los registros clínicos de pacientes atendidas en el Instituto Ingenuitas que se habían realizado una culdocentesis (procedimiento correctivo del SHO grave) en el intervalo 2015 – 2020. Esta cohorte de pacientes fue nombrada “Base Unificada”. Madrazo *et al.* incluyó a 54 pacientes con SHO grave en el período 2008 – 2017 (promedio anual: 6), mientras que la “Base Unificada” incluye a 17 pacientes con esta condición (promedio anual: 3.4; si consideramos la misma extensión que Madrazo *et al.* y la proporción anual de pacientes se mantiene, obtendríamos 30.6 pacientes).

Surge una interrogante adicional: ¿Cuál es la causa de la disminución de pacientes disponibles para este estudio? Es importante situar al síndrome dentro de un marco temporal. Podemos distinguir dos tipos de SHO, según el momento de su aparición: el SHO temprano se produce 3-7 días después de la administración (exógena) de hCG para la inducción de la ovulación y el SHO tardío es inducido por la implantación embrionaria y es secundario a la secreción (endógena) de hCG por el trofoblasto (grupo de células que forman la capa externa del blastocisto que provee nutrientes al embrión) (48, 49).

Debido a su relación directa con la estimulación ovárica, el enfoque se centrará en el SHO temprano. La estimulación ovárica se realiza con agonistas o antagonistas de la GnRH y gonadotropinas exógenas (FSH y/o LH). Existen dos protocolos principales utilizados para propiciar la ovulación: un protocolo largo y un protocolo corto (Figura 20). En el protocolo largo, un agonista de la GnRH suele administrarse a mitad de la fase lútea (período de tiempo entre la ovulación y la menstruación) del ciclo anterior y continúa hasta mediados del siguiente ciclo. En el protocolo corto, un antagonista de la GnRH se administra al principio del ciclo menstrual y continúa hasta la administración de hCG (alrededor del día 15 del ciclo) (8, 50, 51).

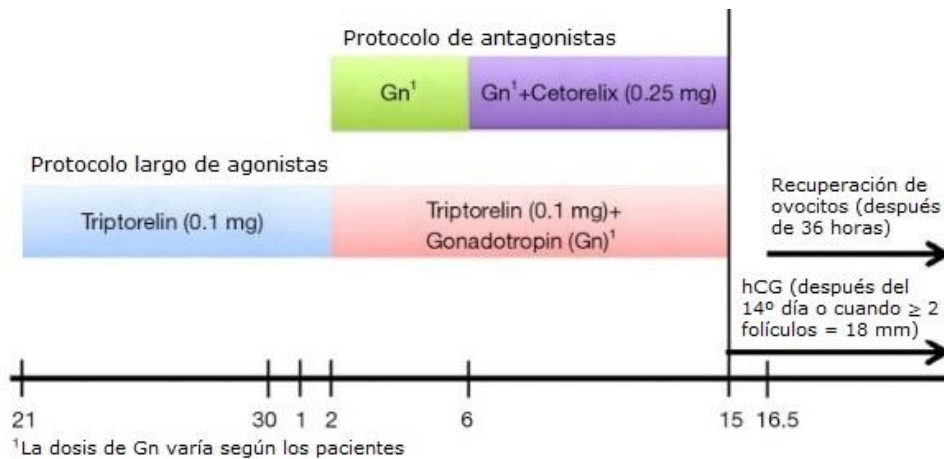


Figura 20. Comparación de protocolos de estimulación en el tratamiento FIV
Adaptado de: Comparison of different stimulation protocols used in in vitro fertilization: a review (54)

Madrazo *et al.* reportan la utilización de un protocolo largo con agonistas para la estimulación de las pacientes incluidas en su estudio. Menciona que la administración del agonista de GnRH (particularmente, triptorelina) comenzó el día 21 del ciclo menstrual anterior. En el día 2 del nuevo ciclo, se adicionó al tratamiento gonadotropinas y siguió aproximadamente 14 días (o cuando los folículos alcanzaron entre 16 y 18 mm) hasta el inicio de las inyecciones de hCG. Es decir, el consumo de agonistas de GnRH se prolongó cerca de 23 días. Para las pacientes de “Base Unificada”, la estimulación ovárica siguió un protocolo corto con antagonistas de GnRH durante 10 días, en combinación con gonadotropinas, hasta la inducción de la ovulación con hCG (Figura 21). Una evaluación detallada de los factores costo-beneficio demuestra que el protocolo largo con agonistas es una mejor opción para la estimulación de la FIV en comparación con un protocolo corto con antagonistas. El protocolo largo de agonistas de GnRH consigue un mayor número de folículos maduros, ovocitos, embriones viables, aunque se ha asociado con una tasa de nacidos vivos y una tasa de embarazo en curso (embarazo con ≥ 20 semanas de gestación) similar que los protocolos cortos con antagonistas. Sin embargo, el protocolo corto con antagonistas también está relacionado con una menor incidencia de SHO en comparación con el protocolo largo con agonistas (52, 53, 54, 55).

En una revisión de ensayos controlados aleatorios ($n = 73$), que incluyó a 12,212 participantes, se compararon diferentes protocolos de agonistas versus antagonistas de GnRH. El antagonista de la GnRH se asoció con una menor incidencia de cualquier grado

de SHO que el agonista de la GnRH (*Odds Ratio* = 0.61, *CI* (95%): 0.51 – 0.72). Las pruebas sugieren que, si se asume que el riesgo de SHO tras el agonista de la GnRH es del 11%, el riesgo tras el antagonista de la GnRH estaría entre el 6% y el 9% (56). Griesinger *et al.* coincidió en esta diferencia entre el riesgo de padecer SHO grave (variable objetivo de este proyecto) en un protocolo con antagonistas de la GnRH se reduce aproximadamente en un 50% (57). Ambas cifras rondan la proporción observada en la “Base Unificada” (30.6 pacientes, si extrapolamos el número promedio de pacientes para igualar la duración entre estudios) y la cohorte de pacientes analizada por Madrazo *et al.* (54 pacientes con SHO grave).

Posterior a la fecha de inicio del estudio de Madrazo *et al.* (2008), se han publicado medidas para erradicar el síndrome a través de un modelo de clínica libre de SHO. En 2011, se realiza la primera propuesta acerca de clínicas libres de SHO a través de tres acciones (58, 59):

1. Estimulación ovárica con agonistas como inductores de la ovulación (sustituyendo al hCG).
 2. Criopreservación de todos los ovocitos y/o embriones (criopreservación por sí sola no reduce las tasas de SHO; la administración de GnRH seguida de la criopreservación prácticamente elimina el SHO).
 3. Transferencia de un solo embrión tras la descongelación en un endometrio receptivo.
- Hasta ese momento, ninguna de estas acciones considera el cambio a un protocolo corto con antagonistas como alternativa de prevención del SHO moderado y severo a pesar de que desde al menos el 2006, se había reportado el efecto del protocolo largo con agonistas sobre la incidencia de SHO, no obstante, la evidencia presentada se determinó como de calidad moderada (60).

En 2015, se publica un resumen de las recomendaciones para las estrategias de prevención del síndrome de hiperestimulación ovárica (pacientes de “Base Unificada” abarcan el periodo 2019 – 2020, principalmente) que incluyen: Disminución de la dosis y duración de la gonadotropina, EOC individualizada (reduce tasas de SHO y las cancelaciones de ciclo asociadas con el síndrome; produce un importante rendimiento de ovocitos y buenas tasas de embarazo), tratamiento adyuvante con metformina (se asocia con un menor riesgo de SHO y una mayor tasa de embarazo clínico), aplicación de cabergolina (reduce la incidencia

del SHO sin afectar las tasas de embarazo), entre otros (59).

Retomando la interrogante “¿Cuál es la causa de la disminución de pacientes disponibles con una SHO suficientemente grave para este estudio?” y tras analizar diversas fuentes, la evidencia sugiere que la transición del protocolo largo a corto (actualmente, el 80% de los ciclos FIV son realizados con el protocolo corto con antagonistas), la implementación de nuevos métodos de EOC como el protocolo de estimulación suave con citrato de clomifeno, el uso de dosis bajas de gonadotropinas y un antagonista de la GnRH es una alternativa viable debido a una tasa de éxito comparable al protocolo largo, requiere significativamente menos medicamentos y representa un menor costo a las pacientes (61). La experiencia acumulada de los clínicos sobre la hiperestimulación (gran parte de los autores de Madrazo *et al.* continúan laborando en el Instituto Ingenes) y la adopción de estrategias de prevención del SHO en cada ciclo FIV realizado en la clínica han sido determinantes para disminuir la incidencia de estos casos para estudios como el nuestro, de pacientes en el estadio grave del síndrome. Todas estas medidas se aplican cotidianamente en el Instituto Ingenes para prevenir el SHO.

Para las cohortes de pacientes de “Base Unificada” y “Estudio Retrospectivo” contienen únicamente 17 y 6 pacientes, respectivamente, clasificadas dentro de la escala del síndrome como “graves”. La totalidad de estas pacientes transfirieron sus embriones, consiguieron un embarazo y la aparición tardía del síndrome es consecuencia del hCG endógeno.

Por tanto, es posible inferir que, en asuntos relacionados al SHO causado por hCG exógeno, la afectación más grave para la paciente será la cancelación del ciclo actual de FIV. En un análisis de 8890 ciclos FIV con óvulos propios (pacientes que utilizan óvulos donados o congelan sus propios óvulos no realizan EOC) en el periodo 2018 – 2020, el médico decidió cancelar 88 ciclos a causa de riesgo de SHO. 178 pacientes fueron clasificadas como SHO (2% del total de ciclos), pero ninguna de ellas llegó al estadio grave.

Además de la diferencia en el tipo de protocolo, Madrazo *et al.* incluyeron como controles, una paciente con las mismas características de edad, IMC y protocolo de estimulación, pero que no presentaba los criterios de inclusión, por cada caso de SHO. En nuestro estudio, las pacientes no están emparejadas uno a uno. Se requiere de más investigación para determinar la influencia de este diseño de experimento en el resultado.

Para finalizar, el EE generado en este proyecto (con la adición de los puntos de corte de Madrazo *et al.* en combinación con modificaciones a la EOC) permitirán que eventualmente las pacientes de las clínicas de fertilidad puedan llevar a cabo sus ciclos sin el riesgo de padecer SHO en cualquiera de sus etapas. Al controlar con mayor rigor el estado clínico de la paciente, el riesgo de desarrollar el Síndrome de Hiperestimulación Ovárica disminuye. Adicionalmente, el EE le proporciona al médico los valores límite en indicadores de hiperestimulación en la paciente. Mantener la contención del riesgo de aparición del síndrome también tiene un impacto en el costo económico y físico de la paciente. Contar con menos intervenciones, como la culdocentesis cuyo objetivo es remediar los casos más severos, evita las consecuencias patológicas que impiden el avance del ciclo y/o ponen en riesgo la salud de la paciente debido a la aparición del SHO.

Asimismo, este proyecto sienta las bases para futuros estudios prospectivos, en los que el EE podría utilizarse para mejorar la tasa de nacidos vivos y observar su efecto en la disminución de la tasa de cancelación de ciclo (causada por el SHO) a través de modificar las concentraciones de gonadotropinas durante la estimulación ovárica basada en antagonistas, promoviendo una producción óptima de embriones sin provocar el desarrollo del síndrome u otros efectos adversos.

9. CONCLUSIONES

En el presente estudio, se ha abordado el objetivo general de generar un estimador estadístico de los parámetros reproductivos de la estimulación ovárica con antagonistas en el contexto de la FIV para predecir la calidad embrionaria y el riesgo de SHO grave en pacientes del Instituto Ingenes. A pesar de no haber logrado obtener la base de datos de Madrazo *et al.*, se han alcanzado importantes avances en el cumplimiento de los objetivos específicos establecidos.

En primer lugar, se ha adquirido y depurado la base de datos clínicos de Camargo *et al.*, lo cual ha permitido contar con una sólida fuente de información para construir nuestro estimador estadístico unificado. A través de este proceso, se ha logrado unificar los datos y establecer una base sólida para el análisis y desarrollo de nuestro modelo.

Posteriormente, la capacidad predictiva del EE se evaluó tanto en modelos univariados como multivariados. Los resultados obtenidos han demostrado la efectividad del modelo

en predecir la calidad de los embriones. Esto confirma la validez y utilidad clínica de nuestro enfoque y su potencial para mejorar los resultados de los tratamientos de reproducción asistida. Además, se llevó a cabo una validación retrospectiva del EE utilizando datos retrospectivos de ciclos de tratamiento FIV realizados entre los años 2018 y 2020. Esta validación ha permitido confirmar la capacidad del modelo para predecir de manera precisa y confiable la calidad embrionaria y el riesgo de SHO grave en un contexto clínico real. Las predicciones realizadas arrojaron valores de $p < 0.05$, lo que respalda la hipótesis alternativa planteada en el estudio.

Por último, hemos desarrollado una herramienta computacional de uso médico que automatiza el cálculo del estimador estadístico unificado y el riesgo de SHO grave. Esta herramienta proporciona un acceso fácil y rápido a los resultados del modelo, lo cual facilita la toma de decisiones por parte del cuerpo médico y promueve un enfoque basado en evidencia en el manejo de los ciclos de FIV. Además, esta herramienta permite la generación de reportes directos y la implementación de un sistema de basificación, lo cual facilita la continuidad de los análisis prospectivos y el seguimiento de los resultados a largo plazo.

El presente estudio ha logrado cumplir la mayoría de los objetivos planteados, a excepción de la adquisición de la base de datos de Madrazo et al. No obstante, los resultados obtenidos respaldan la hipótesis alternativa planteada, demostrando que nuestro Estimador Estadístico muestra una capacidad predictiva sólida y ha sido validado en un contexto clínico real. Esperamos que este trabajo contribuya a mejorar los resultados de los tratamientos de FIV y que represente una mejora significativa en la atención que recibe la paciente que acude a realizarse un tratamiento de fertilidad. Mediante la implementación del EE, se estima una reducción en los ciclos cancelados, una predicción más precisa de la producción de embriones y una disminución en los casos graves de SHO. Estas mejoras no solo benefician a las pacientes, sino que también sientan las bases para futuras investigaciones utilizando los registros clínicos del Instituto Ingenes.

10. REFERENCIAS

1. Brugo-Olmedo, S., Chillik, C., & Kopelman, S. (2001). Definition and causes of infertility. *Reprod Biomed Online*, 2(1), 41-53. doi:10.1016/s1472-6483(10)62187-6
2. World Health, O. (1992). The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics**Supported by the Special Programme of Research, Development, and Research Training in Human Reproduction, World Health Organization, Geneva, Switzerland. *Fertility and Sterility*, 57(6), 1289-1293. doi: [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)55089-4](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)55089-4)
3. Carson, S. A., & Kallen, A. N. (2021). Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA*, 326(1), 65-76. doi:10.1001/jama.2021.4788
4. Sofikitis, N., Miyagawa, I., Dimitriadis, D., Zavos, P., Sikka, S., & Hellstrom, W. (1995). Effects of smoking on testicular function, semen quality and sperm fertilizing capacity. *J Urol*, 154(3), 1030-1034.
5. American Society for Reproductive Medicine (ASRM). Medications for inducing ovulation. A guide for patients. 2016.
6. Kiran, Z. (2021). Chapter 4 - Ovarian reserve. In R. Rehman & A. Sheikh (Eds.), *Subfertility* (pp. 77-95): Elsevier.
7. Pacchiarotti, A., Selman, H., Valeri, C., Napoletano, S., Sbracia, M., Antonini, G., . . . Pacchiarotti, A. (2016). Ovarian Stimulation Protocol in IVF: An Up-to-Date Review of the Literature. *Curr Pharm Biotechnol*, 17(4), 303-315. doi:10.2174/1389201017666160118103147
8. Choe, J., Archer, J. S., & Shanks, A. L. (2022). In Vitro Fertilization StatPearls. Treasure Island (FL).
9. Tal, R., & Seifer, D. B. (2017). Ovarian reserve testing: a user's guide. *Am J Obstet Gynecol*, 217(2), 129-140. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.027
10. Howie, R., & Kay, V. (2018). Controlled ovarian stimulation for in-vitro fertilization. *Br J Hosp Med (Lond)*, 79(4), 194-199. doi:10.12968/hmed.2018.79.4.194
11. Lunenfeld, B., Bilger, W., Longobardi, S., Kirsten, J., D'Hooghe, T., & Sunkara, S. K. (2019). Decision points for individualized hormonal stimulation with recombinant gonadotropins for treatment of women with infertility. *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 35(12), 1027–1036. <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1650345>
12. Namavar Jahromi, B. M. D., Parsanezhad, M. E. M. D., Shomali, Z. M. D., Bakhshai, P. M. D., Alborzi, M. M. D., Moin Vaziri, N. M. D. P., & Anvar, Z. P. (2018). Ovarian

Hyperstimulation Syndrome: A Narrative Review of Its Pathophysiology, Risk Factors, Prevention, Classification, and Management. *Iranian journal of medical sciences*, 43(3), 248-260.

13. Española de Obstetricia y Ginecología, S. (2018). Estimulación ovárica para fecundación in vitro-inyección intracitoplasmática de espermatozoides en los ciclos con presunción de alta respuesta (2017). *Progresos de Obstetricia y Ginecología*, 61, 212-222.

14. Sun, B., Ma, Y., Li, L., Hu, L., Wang, F., Zhang, Y., . . . Sun, Y. (2020). Factors Associated with Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) Severity in Women with Polycystic Ovary Syndrome Undergoing IVF/ICSI. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 11, 615957. doi:10.3389/fendo.2020.615957

15. Mourad, S., Brown, J., & Farquhar, C. (2017). Interventions for the prevention of OHSS in ART cycles: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*, 1, CD012103. doi: 10.1002/14651858.CD012103.pub2

16. Steward, R. G., Lan, L., Shah, A. A., Yeh, J. S., Price, T. M., Goldfarb, J. M., & Muasher, S. J. (2014). Oocyte number as a predictor for ovarian hyperstimulation syndrome and live birth: an analysis of 256,381 in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril*, 101(4), 967-973. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.026

17. van der Gaast, M. H., Eijkemans, M. J., van der Net, J. B., de Boer, E. J., Burger, C. W., van Leeuwen, F. E., . . . Macklon, N. S. (2006). Optimum number of oocytes for a successful first IVF treatment cycle. *Reprod Biomed Online*, 13(4), 476-480. doi:10.1016/s1472-6483(10)60633-5

18. Rombauts, L., Lambalk, C. B., Schultze-Mosgau, A., van Kuijk, J., Verweij, P., Gates, D., . . . Griesinger, G. (2015). Intercycle variability of the ovarian response in patients undergoing repeated stimulation with corifollitropin alfa in a gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol. *Fertil Steril*, 104(4), 884-890 e882. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.06.027

19. Madrazo, I., Vélez, M. F., Hidalgo, J. J., Ortiz, G., Suárez, J. J., Porchia, L. M., . . . López-Bayghen, E. (2020). Prediction of severe ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing in vitro fertilization using estradiol levels, collected ova, and number of follicles. *J Int Med Res*, 48(8), 300060520945551. doi:10.1177/0300060520945551

20. Wintner, E. M., Hershko-Klement, A., Tzadikvitch, K., Ghetler, Y., Gonen, O., Wintner, O., . . . Wiser, A. (2017). Does the transfer of a poor-quality embryo together with a good quality embryo affect the In Vitro Fertilization (IVF) outcome? *J Ovarian Res*, 10(1), 2. doi:10.1186/s13048-016-0297-9

21. Oron, G., Son, W. Y., Buckett, W., Tulandi, T., & Holzer, H. (2014). The association

between embryo quality and perinatal outcome of singletons born after single embryo transfers: a pilot study. *Hum Reprod*, 29(7), 1444-1451. doi:10.1093/humrep/deu079

22. De Croo, I., Van der Elst, J., Everaert, K., De Sutter, P., & Dhont, M. (1998). Fertilization, pregnancy and embryo implantation rates after ICSI with fresh or frozen-thawed testicular spermatozoa. *Hum Reprod*, 13(7), 1893-1897. doi:10.1093/humrep/13.7.1893

23. Vermey, B. G., Chua, S. J., Zafarmand, M. H., Wang, R., Longobardi, S., Cottell, E., . . . D'Hooghe, T. (2019). Is there an association between oocyte number and embryo quality? A systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*, 39(5), 751-763. doi: 10.1016/j.rbmo.2019.06.013

24. Camargo-Mattos, D., Garcia, U., Camargo-Diaz, F., Ortiz, G., Madrazo, I., & Lopez-Bayghen, E. (2020). Initial ovarian sensitivity index predicts embryo quality and pregnancy potential in the first days of controlled ovarian stimulation. *J Ovarian Res*, 13(1), 94. doi:10.1186/s13048-020-00688-7

25. Kotu, V., & Deshpande, B. (2019). Chapter 2 - Data Science Process. In V. Kotu & B. Deshpande (Eds.), *Data Science (Second Edition)* (pp. 19-37): Morgan Kaufmann.

26. Szumilas, M. (2010). Explaining odds ratios. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*, 19(3), 227-229.

27. Boateng, E. Y., & Abaye, D. A. (2019). A Review of the Logistic Regression Model with Emphasis on Medical Research. *Journal of Data Analysis and Information Processing*, 07(04), 190-207. doi:10.4236/jdaip.2019.74012

28. Park, S. H., Goo, J. M., & Jo, C. H. (2004). Receiver operating characteristic (ROC) curve: practical review for radiologists. *Korean J Radiol*, 5(1), 11-18. doi:10.3348/kjr.2004.5.1.11

29. Obuchowski, N. A., & Bullen, J. A. (2018). Receiver operating characteristic (ROC) curves: review of methods with applications in diagnostic medicine. *Phys Med Biol*, 63(7), 07TR01. doi:10.1088/1361-6560/aab4b1

30. Fan, J., Upadhye, S., & Worster, A. (2006). Understanding receiver operating characteristic (ROC) curves. *CJEM*, 8(1), 19-20. doi:10.1017/s1481803500013336

31. Parikh, R., Mathai, A., Parikh, S., Chandra Sekhar, G., & Thomas, R. (2008). Understanding and using sensitivity, specificity and predictive values. *Indian journal of ophthalmology*, 56(1), 45-50. doi:10.4103/0301-4738.37595

32. Rossi, G. P. (2018). Renal Vein Renin Measurement as a Diagnostic Tool☆. In I. Huhtaniemi & L. Martini (Eds.), *Encyclopedia of Endocrine Diseases (Second Edition)* (pp. 516-522). Oxford: Academic Press.

33. Islam, S. R., Sinha, R., Maity, S. P., & Ray, A. K. (2021). Deep Learning on Symptoms in Disease Prediction. 77-87. doi: 10.1002/9781119792611.ch5
34. Baratloo, A., Hosseini, M., Negida, A., & El Ashal, G. (2015). Part 1: Simple Definition and Calculation of Accuracy, Sensitivity and Specificity. *Emerg (Tehran)*, 3(2), 48-49.
35. Kallner, A. (2018). Formulas. In A. Kallner (Ed.), *Laboratory Statistics (Second Edition)* (pp. 1-140): Elsevier.
36. Singh, P., Singh, N., Singh, K. K., & Singh, A. (2021). Chapter 5 - Diagnosing of disease using machine learning. In K. K. Singh, M. Elhoseny, A. Singh, & A. A. Elngar (Eds.), *Machine Learning and the Internet of Medical Things in Healthcare* (pp. 89-111): Academic Press.
37. Safari, S., Baratloo, A., Elfil, M., & Negida, A. (2015). Evidence Based Emergency Medicine Part 2: Positive and negative predictive values of diagnostic tests. *Emerg (Tehran)*, 3(3), 87-88.
38. Arjaria, S. K., Rathore, A. S., & Cherian, J. S. (2021). Chapter 13 – Kidney disease prediction using a machine learning approach: A comparative and comprehensive analysis. In P. N, S. Kautish, & S.-L. Peng (Eds.), *Demystifying Big Data, Machine Learning, and Deep Learning for Healthcare Analytics* (pp. 307-333): Academic Press.
39. Glas, A. S., Lijmer, J. G., Prins, M. H., Bonsel, G. J., & Bossuyt, P. M. (2003). The diagnostic odds ratio: a single indicator of test performance. *J Clin Epidemiol*, 56(11), 1129-1135. doi:10.1016/s0895-4356(03)00177-x
40. Warshaviak, M., Kalma, Y., Carmon, A., Samara, N., Dviri, M., Azem, F., & Ben-Yosef, D. (2019). The Effect of Advanced Maternal Age on Embryo Morphokinetics. *Frontiers in Endocrinology*, 10. doi:10.3389/fendo.2019.00686
41. Subramanian, J., & Simon, R. (2013). Overfitting in prediction models – Is it a problem only in high dimensions? *Contemporary Clinical Trials*, 36(2), 636-641. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cct.2013.06.011>
42. Kumar, R., & Indrayan, A. (2011). Receiver operating characteristic (ROC) curve for medical researchers. *Indian Pediatr*, 48(4), 277-287. doi:10.1007/s13312-011-0055-4
43. Mandrekar, J. N. (2010). Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment. *J Thorac Oncol*, 5(9), 1315-1316. doi:10.1097/JTO.0b013e3181ec173d
44. Esposito, C., Landrum, G. A., Schneider, N., Stiefl, N., & Riniker, S. (2021). GHOST: Adjusting the Decision Threshold to Handle Imbalanced Data in Machine Learning. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 61(6), 2623-2640. doi: 10.1021/acs.jcim.1c00160
45. Datta, A. K., Campbell, S., Felix, N., Singh, J. S. H., & Nargund, G. (2021). Oocyte or

embryo number needed to optimize live birth and cumulative live birth rates in mild stimulation IVF cycles. *Reproductive BioMedicine Online*, 43(2), 223-232. doi: 10.1016/j.rbmo.2021.02.010

46. Trucco, E., McNeil, A., McGrory, S., Ballerini, L., Mookiah, M. R. K., Hogg, S., . . . MacGillivray, T. (2019). Chapter 9 - Validation. In E. Trucco, T. MacGillivray, & Y. Xu (Eds.), *Computational Retinal Image Analysis* (pp. 157-170): Academic Press.

47. Dessolle, L., Fréour, T., Barrière, P., Jean, M., Ravel, C., Daraï, E., & Biau, D. J. (2009). How soon can I be proficient in embryo transfer? Lessons from the cumulative summation test for learning curve (LC-CUSUM). *Human Reproduction*, 25(2), 380-386. doi:10.1093/humrep/dep391

48. Cabanillas, S. (2018). Ovulation: Dual Trigger. In M. K. Skinner (Ed.), *Encyclopedia of Reproduction (Second Edition)* (pp. 268-271). Oxford: Academic Press.

49. Lainas, G. T., Kolibianakis, E. M., Sfontouris, I. A., Zorzovilis, I. Z., Petsas, G. K., Tarlatzi, T. B., . . . Lainas, T. G. (2012). Outpatient management of severe early OHSS by administration of GnRH antagonist in the luteal phase: an observational cohort study. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 10(1), 69. doi:10.1186/1477-7827-10-69

50. Namavar Jahromi, B. M., Parsanezhad, M. M., Shomali, Z. M., Bakhshai, P. M., Alborzi, M. M., Moin Vaziri, N. M. D. P., & Anvar, Z. P. (2018). Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Narrative Review of Its Pathophysiology, Risk Factors, Prevention, Classification, and Management. *Iranian journal of medical sciences*, 43(3), 248-260.

51. Ou, J., Xing, W., Li, Y., Xu, Y., & Zhou, C. (2015). Short versus Long Gonadotropin-Releasing Hormone Analogue Suppression Protocols in IVF/ICSI Cycles in Patients of Various Age Ranges. *PLoS One*, 10(7), e0133887. doi: 10.1371/journal.pone.0133887

52. Lambalk, C. B., Banga, F. R., Huirne, J. A., Toftager, M., Pinborg, A., Homburg, R., . . . van Wely, M. (2017). GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type. *Hum Reprod Update*, 23(5), 560-579. doi:10.1093/humupd/dmx017

53. Ubaldi, F., Anniballo, R., Romano, S., Baroni, E., Albricci, L., Colamaria, S., . . . Rienzi, L. (2010). Cumulative ongoing pregnancy rate achieved with oocyte vitrification and cleavage stage transfer without embryo selection in a standard infertility program. *Hum Reprod*, 25(5), 1199-1205. doi:10.1093/humrep/deq046

54. Shrestha, D., La, X., & Feng, H. L. (2015). Comparison of different stimulation protocols used in in vitro fertilization: a review. *Annals of Translational Medicine*, 3(10), 137.

55. Toftager, M., Bogstad, J., Bryndorf, T., Løssl, K., Roskær, J., Holland, T., . . . Pinborg,

- A. (2016). Risk of severe ovarian hyperstimulation syndrome in GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol: RCT including 1050 first IVF/ICSI cycles. *Human Reproduction*, 31(6), 1253-1264. doi:10.1093/humrep/dew051
56. Al-Inany, H. G., Youssef, M. A., Ayeleke, R. O., Brown, J., Lam, W. S., & Broekmans, F. J. (2016). Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev*, 4(4), Cd001750. doi: 10.1002/14651858.CD001750.pub4
57. Griesinger, G., Verweij, P. J., Gates, D., Devroey, P., Gordon, K., Stegmann, B. J., & Tarlatzis, B. C. (2016). Prediction of Ovarian Hyperstimulation Syndrome in Patients Treated with Corifollitropin alfa or rFSH in a GnRH Antagonist Protocol. *PLoS One*, 11(3), e0149615. doi: 10.1371/journal.pone.0149615
58. Devroey, P., & Adriaensen, P. (2011). OHSS Free Clinic. *Facts Views Vis Obgyn*, 3(1), 43-45.
59. Smith, V., Osianlis, T., & Vollenhoven, B. (2015). Prevention of Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Review. *Obstetrics and Gynecology International*, 2015, 514159. doi:10.1155/2015/514159
60. Al-Inany, H. G., Youssef, M. A., Aboulghar, M., Broekmans, F., Sterrenburg, M., Smit, J., & Abou-Setta, A. M. (2011). Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* (5), Cd001750. doi: 10.1002/14651858.CD001750.pub3
61. Revelli, A., Chiadò, A., Dalmaso, P., Stabile, V., Evangelista, F., Basso, G., & Benedetto, C. (2014). "Mild" vs. "long" protocol for controlled ovarian hyperstimulation in patients with expected poor ovarian responsiveness undergoing in vitro fertilization (IVF): a large prospective randomized trial. *J Assist Reprod Genet*, 31(7), 809-815. doi:10.1007/s10815-014-0227-y