

En esta sección los trabajos presentados deberán reunir las siguientes condiciones:

1. Deberán estar escritos en castellano.
2. Preferentemente en Word.
3. No deberán superar preferentemente las 25 carillas de hoja tamaño A4, escritas en cuerpo de letra 12, a doble espacio.
4. El ordenamiento de los mismos deberá seguir la estructura clásica de:
  - a. Título.
  - b. Autores, centro al que pertenecen y correo electrónico de contacto.
  - c. Resumen en castellano y en inglés (excluyente) de no más de 200 palabras.
  - d. Palabras clave: no más de 5 (cinco).
  - e. Introducción.
  - f. Material y métodos.
  - g. Resultados.
  - h. Discusión.
5. Las abreviaturas deberán ser definidas al ser mencionadas por primera vez,

excepto aquellas aceptadas por convención (por ejemplo, FIV, ICSI, etc).

6. Tablas y cuadros: en blanco y negro, teniendo especial cuidado de ser bien referidos desde el texto.
  7. Figuras: todas serán en blanco y negro.
  8. Bibliografía: las citas se harán en el texto y se ordenarán en forma correlativa al final del trabajo por orden de aparición. Las citas de revistas deberán consignarse de la siguiente manera:
    - a) apellido completo e iniciales de los 3 primeros autores, sin puntos y separados por comas; si hubiera más, puede colocarse "et al"; b) título del trabajo; c) abreviatura del nombre de la revista (tal como figuran en el Index Medicus); y e) año, volumen, número de la revista (optativo), página inicial y final.
- En todos los casos el envío de trabajos, comentarios y publicaciones deberá hacerse por correo electrónico a la dirección de la secretaria de SAMeR: info@samer.org.ar

## Todos los extremos son malos: valor predictivo de los métodos diagnósticos en pacientes con baja y alta respuesta

Guillermo Terrado,<sup>1</sup> Marcelo Garcea, Fabio Sobral, Laura Kopcow, Alejandro Oubiña, Ignacio de Zúñiga

<sup>1</sup> Pregunta Medicina Reproductiva

Reproducción 2015;30:59-62

### Resumen

*La utilización de métodos diagnósticos para determinar la respuesta a la estimulación ovárica antes del inicio del tratamiento es fundamental para discriminar a las pacientes en normo, hiper o hiporrespondedoras. En el presente trabajo analizamos la utilidad de 4 herramientas diagnósticas (la edad, los niveles de FSH y de hormona antimulleriana, y el recuento de folículos antrales) con un análisis de regresión logística para determinar su poder discriminatorio a través de la comparación del área bajo la curva ROC de cada una de ellas.*

**Palabras claves.** Respuesta ovárica, RFA, HAM, curvas ROC.

### Extremes are bad: predictive value of the diagnostic methods in patients with low and high response

#### Summary

*The use of diagnostic methods for determining the response to ovarian stimulation before the treatment is essential to discriminate against patients in normo, hyper or hypo responders. In this paper we analyze the usefulness of four diagnostic tools (age, levels of FSH and AMH and antral follicle count) with a logistic regression analysis to determine its discriminatory power by comparing the different areas under the curve ROC.*

**Key words.** Ovarian response, RFA, AMH, ROC curves.

### Introducción

Uno de los objetivos de los métodos diagnósticos es intentar establecer las causas principales de

**Correspondencia:** Guillermo Terrado  
E-mail: gterrado@pregna.com.ar

la infertilidad para poder individualizar el tratamiento adecuado en cada caso particular. Una vez hecho el diagnóstico en aquellas parejas que deban ser sometidas a tratamientos de alta complejidad, es fundamental discriminar entre aquellas pacientes que tendrán una alta, baja o normorrespuesta a la estimulación ovárica con gonadotrofinas. Esta estimación, anterior al inicio de la estimulación, permitirá no solo hacer un adecuado manejo de las expectativas sino también elegir el mejor esquema e intentar evitar posibles complicaciones.<sup>1</sup>

Si bien se han descrito innumerables métodos diagnósticos para determinar los distintos tipos de respuesta, los más utilizados históricamente fueron los niveles séricos basales de FSH y la edad de la paciente. En los últimos años la determinación de los niveles de hormona antimülleriana (HAM)<sup>2,3</sup> y el recuento ecográfico de folículos antrales (RFA) han tomado una relevancia significativa.<sup>4-6</sup>

Para la evaluación de los métodos diagnósticos, la utilidad o no de las distintas técnicas se establece a través de la determinación de la sensibilidad (o capacidad de detectar casos positivos) y la especificidad (o capacidad de descartar casos negativos).<sup>7</sup> La herramienta diagnóstica ideal por lo tanto será aquella con la mayor sensibilidad y especificidad. La mejor forma de comparar la sensibilidad y especificidad entre 2 métodos diagnósticos es la utilización de las curvas ROC que permiten, a través de un gráfico y con un análisis de regresión logística, relacionar la sensibilidad con la tasa de falsos positivos y de esta manera calcular la llamada "área bajo la curva" (ABC). Un método diagnóstico que no discrimine casos positivos de negativos tendrá un área de 0,5 o sea que no sirve como tal. En general se estiman como aceptables aquellos que tengan un  $ABC \geq 0,7$ . En la comparación entre distintos métodos diagnósticos, aquellos con un mayor ABC serán los más útiles en la práctica clínica.

Lamentablemente no resulta fácil que una determinada entidad tenga un método diagnóstico "gold standard" que permita detectar con un alto grado de sensibilidad y especificidad todos los casos positivos y excluir los negativos, y la determinación de la respuesta a las gonadotrofinas a través de métodos que permitan evaluar reserva ovárica no es la excepción.

El objetivo de nuestro trabajo fue establecer el valor pronóstico de diferentes métodos diagnósticos para la predicción de bajas y altas respuestas a la estimulación con gonadotrofinas en nuestro programa de FIV/ICSI.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo de cohorte para estimar el valor predictivo de los valores basales de FSH, el RFA, los niveles séricos de HAM y la edad en un grupo de 454 pacientes que realizaron tratamientos de FIV/ICSI en *PREGNA Medicina Reproductiva* entre enero de 2010 y enero de 2014.

El RFA se evaluó a través de una ecografía transvaginal basal dentro de los 5 primeros días del período menstrual, realizando el conteo de todas las imágenes foliculares menores de 9 mm de ambos ovarios. Los niveles séricos de FSH se determinaron entre los días 2 y 5 del ciclo menstrual durante la etapa diagnóstica, mientras que los de HAM se solicitaron en cualquier momento del ciclo.<sup>8</sup>

En un primer análisis se categorizó a las pacientes en 2 grupos: aquellas con baja respuesta ovárica (BRO), que incluía a todas aquellas ( $n=158$ ) en las que obtuvimos  $< 5$  ovocitos, y se compararon con las pacientes ( $n=296$ ) en las que obtuvimos  $\geq 5$  ovocitos al momento de la aspiración folicular.

En un segundo estudio se seleccionaron aquellas con alta respuesta (ARO) donde incluimos ( $n=38$ ) a las que se aspiraron obteniendo  $\geq 17$  ovocitos y se comparó con un grupo ( $n=416$ ) en el que se recuperaron  $< 17$  ovocitos.

Se excluyeron los casos en los cuales no contábamos con la información de los niveles de FSH y/o HAM y/o el RFA en nuestra base de datos.

Para el análisis se determinó el valor predictivo de cada uno de los métodos a través de la construcción de una curva ROC para cada uno de los grupos estudiados (baja y alta respuesta) con el paquete estadístico *STATA 10.0*. Se estableció un valor significativo con una  $p < 0.05$

## Resultados

Los resultados del grupo de baja respuesta ( $< 5$  ovocitos), con los datos del área bajo la curva (AUC), el desvío *standard* (SD) y los respectivos intervalos de confianza (IC) se exponen en la Tabla 1.

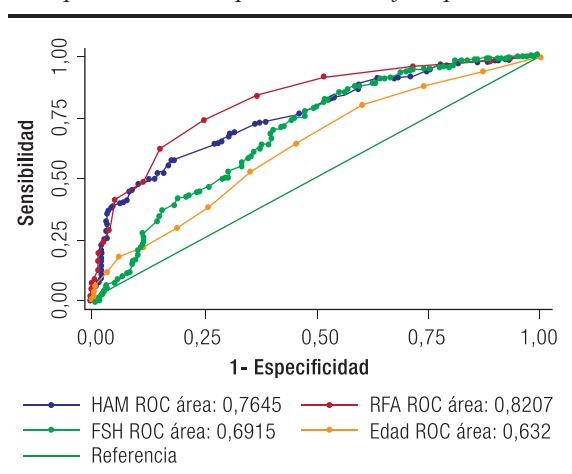
El RFA resultó superior en términos predictivos de baja respuesta (< 5 ovocitos) sobre la HAM, la FSH y la edad de las pacientes. Cabe destacar que tanto la FSH como la edad presentaron AUC similares e insuficientes para ser considerados como buenos predictores en este grupo.

**Tabla 1.** Grupo de baja respuesta (< 5 ovocitos).

	AUC	SD	IC
RFA	0,82*	0,02	0,78 – 0,86
HAM	0,76*	0,02	0,72 – 0,80
FSH	0,69*	0,03	0,64 – 0,74
Edad	0,63*	0,03	0,57 – 0,68

\*p < 0,001

**Figura 1.** Se grafican las curvas ROC con las distintas ABC para discriminar pacientes con baja respuesta.



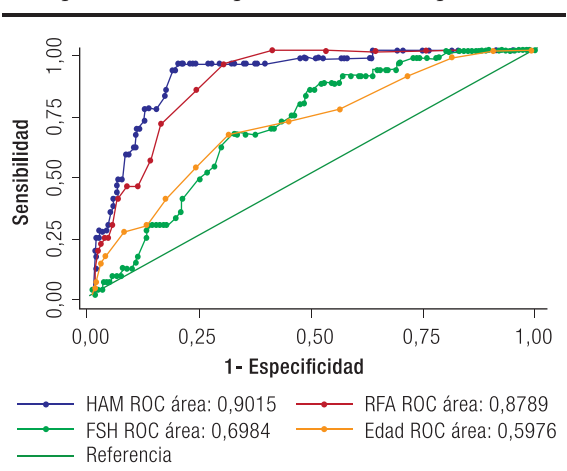
En la Tabla 2 se expone el segundo análisis que incluye a las pacientes del grupo de alta respuesta (≥ 17 ovocitos), con los datos del área bajo la curva (AUC), el desvío *standard* (SD) y los respectivos intervalos de confianza (IC).

**Tabla 2.** Grupo de alta respuesta (≥ 17 ovocitos).

	AUC	SD	IC
RFA	0,88*	0,02	0,84 – 0,92
HAM	0,90*	0,02	0,85 – 0,94
FSH	0,70*	0,03	0,63 – 0,77
Edad	0,69*	0,04	0,61 – 0,78

\*p < 0,001

**Figura 2.** Se grafican las curvas ROC con las distintas ABC para discriminar pacientes con alta respuesta.



**Conclusiones**

Una de las principales preocupaciones antes de iniciar una hiperestimulación ovárica controlada con gonadotrofinas para FIV/ICSI no es solo poder lograr una respuesta ideal con la obtención de un adecuado número de ovocitos, sino también predecir las respuestas extremas.<sup>9-11</sup> Esto nos permitirá hacer un adecuado manejo de las expectativas, evitar cancelaciones y prevenir posibles complicaciones.<sup>12</sup>

En la actualidad los tests dinámicos para evaluar la reserva ovárica han perdido su lugar como herramientas diagnósticas útiles a manos de la evaluación de los niveles de HAM y el RFA por ecografía transvaginal. Estos 2 estudios constituyen hoy por hoy los métodos más eficaces para lograr este cometido.<sup>13</sup>

Los resultados de nuestro análisis demuestran que, en el grupo de pacientes con baja respuesta, el RFA resultó ser superior para discriminar aquellas pacientes en las que obtendremos < 5 ovocitos comparado con los niveles de HAM, de FSH basal y la edad de la paciente. Por otra parte, tanto el RFA como la HAM resultaron similares entre sí pero superiores a la FSH y a la edad a la hora de estimar la probabilidad de obtener una hiperrespuesta con ≥ 17 ovocitos.

La adecuada utilización de estas herramientas diagnósticas nos permitirá individualizar de mejor manera las respuestas en cada caso particular, op-

timizando así los resultados y evitando potenciales complicaciones.

## Referencias

1. Lukaszuk K, Kunicki M, Liss J, Lukaszuk M, Jakiel G. Use of ovarian reserve parameters for predicting live births in women undergoing in vitro fertilization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;168:173-177.
2. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update* 2006;12:685-718. La Marca A, Sighinol G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Arsenio AC, Stabile G, Volpe A. Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update* 2010;16:113-130.
3. Broer SL, Mol BWJ, Hendriks D, Broekmans FJM. The role of antimullerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril* 2009;91:705-714.
4. Broer SL, Dolleman M, Opmeer BC, Fauser BC, Mol BW, Broekmans FJM. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011;17:46-54.
5. Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA, Dolleman M, Opmeer BC, Bossuyt P, Eijkemans MJC, Mol BWJ, Broekmans FJM. Import Study Group. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Hum Reprod Update* 2013;19:26-36.
6. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, Scholten RJ, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol* 2005;58:982-990.
7. Hehenkamp WJ, Looman CW, Themmen AP, de Jong FH, Te Velde ER, Broekmans FJ. Anti-Mullerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4057-4063.
8. Merhi Z, Zapantis A, Berger DS, Jindal SK. Determining an anti-mullerian hormone cutoff level to predict clinical pregnancy following in vitro fertilization in women with severely diminished ovarian reserve. *J Assist Reprod Genet* 2013;30:1361-1365.
9. Oudendijk JF, Yarde F, Eijkemans MJ, Broekmans FJ, Broer SL. The poor responder in IVF: is the prognosis always poor? A systematic review. *Hum Reprod Update* 2012;18:1-11.
10. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012;98:1407-1415.
11. Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, Bhattacharya S, Zamora J, Coomarasamy A. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. *Hum Reprod* 2011;26:1768-1774.
12. van Loendersloot LL, van Wely M, Limpens J, Bossuyt PM, Repping S, van der Veen F. Predictive factors in in vitro fertilization (IVF): a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010;16:577-589.