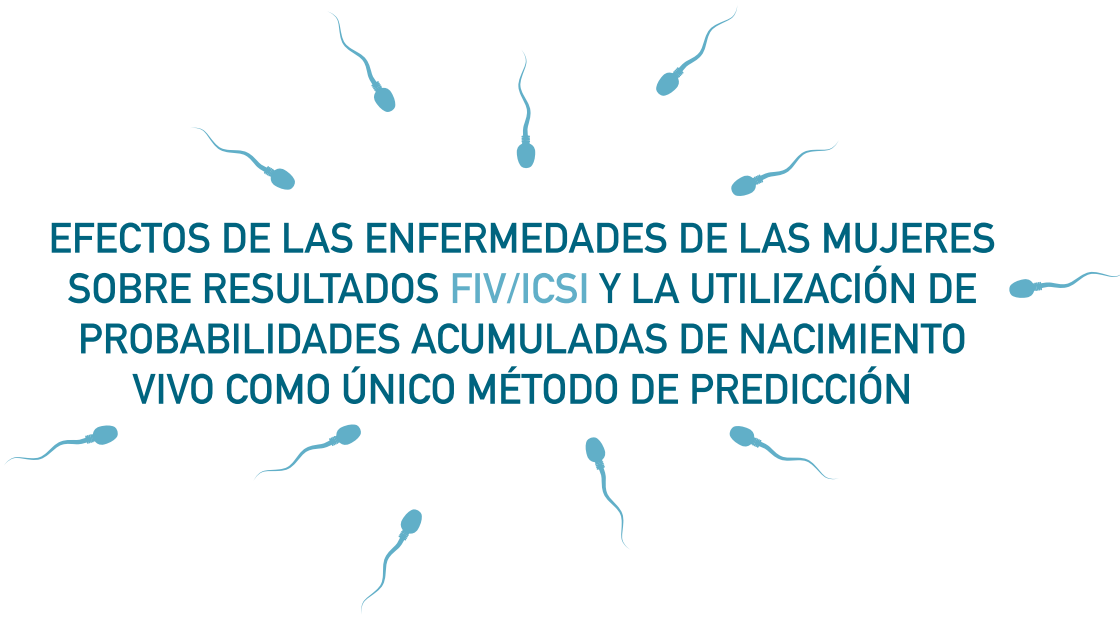




VNIVERSITAT D VALÈNCIA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA

Departamento de Pediatría,
Obstetricia y Ginecología



**EFFECTOS DE LAS ENFERMEDADES DE LAS MUJERES
SOBRE RESULTADOS FIV/ICSI Y LA UTILIZACIÓN DE
PROBABILIDADES ACUMULADAS DE NACIMIENTO
VIVO COMO ÚNICO MÉTODO DE PREDICCIÓN**

TESIS DOCTORAL

**Presentada por:
Eva Cristina Pascual Castelló**

**Dirigida por:
Juan José Tarín Folgado**

**VALENCIA
ABRIL 2020**



VNIVERSITAT D VALÈNCIA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA

Departamento de Pediatría,
Obstetricia y Ginecología

**EFFECTOS DE LAS ENFERMEDADES DE LAS MUJERES
SOBRE RESULTADOS FIV/ICSI Y LA UTILIZACIÓN DE
PROBABILIDADES ACUMULADAS DE NACIMIENTO
VIVO COMO ÚNICO MÉTODO DE PREDICCIÓN**

TESIS DOCTORAL

**Presentada por:
Eva Cristina Pascual Castelló**

Dirigida por:
Juan José Tarín Folgado

VALENCIA
ABRIL 2020

Juan J. Tarín, Catedrático de Fisiología, Dpto. Biología Celular, Biología Funcional y Antropología Física

CERTIFICA:

Que la presente memoria, titulada “Efectos de las enfermedades de las mujeres sobre resultados FIV/ICSI y utilización de probabilidades acumuladas de nacimiento vivo como único método de predicción”, corresponde al trabajo realizado bajo su dirección por Dña. Eva Cristina Pascual Castelló, para su presentación como Tesis Doctoral en el Programa de Doctorado en Medicina de la Universitat de València.

Y para que conste firma el presente certificado en Valencia, a 30 de Enero de 2020.

A handwritten signature in blue ink, consisting of several vertical strokes and a horizontal line crossing them, set against a light blue circular stamp.

Fdo. Juan J. Tarín

A Edgar, el apoyo más importante en mi vida

*A mis padres, el pilar fundamental en lo que soy, en toda mi educación,
tanto académica, como de la vida.*

AGRADECIMIENTOS

Al director de esta tesis, el Profesor Juan J. Tarín, que ha sido profesor, compañero y amigo. Gracias por la paciencia y confianza en mí, y por los sabios consejos que me ha dado durante estos años, y no solo en el ámbito profesional.

A todos los pacientes que contribuyen a este estudio, sin ellos este trabajo no habría sido posible.

Al Profesor Antonio Cano, por darme la oportunidad de trabajar en el Hospital Clínico Universitario de Valencia, ha sido el único médico que no me ha dicho que estaba loca cuando le dije que empezaba a estudiar Medicina. Gracias por su apoyo y ayuda durante todos estos años.

A mis compañeros del Hospital Clínico, por trabajar tan a gusto con ellos. A los ginecólogos, enfermeras y auxiliares; a Francis, que siempre tenía palabras de apoyo; a Pedro, por prestarme el despacho para terminar la tesis; a las biólogas, por todo lo que me han enseñado; en especial a Eva que ha demostrado ser más que una compañera de trabajo.

A mis compañeros del Hospital Quirón, en especial a Majo, embrióloga, maestra estupenda y mejor persona; por la paciencia de enseñarme en mis primeros pasos de esta profesión; a Vicente, porque siempre guardaré muy buen recuerdo de esos meses que estuvimos trabajando juntos.

A mis amigos, por estar a mi lado, en los momentos difíciles en los que te das cuenta de que por lo único que merece la pena preocuparse, es por problemas de salud. Gracias a cada uno de ellos que han estado a la altura de la situación.

A mis embriólogas, Lucía, Cris, Carmen y Daznia, sin duda, lo mejor que me he llevado de esta profesión y que, a pesar de la distancia, las he sentido muy cerca.

A los biólogos y bioquímicos, en especial a Jose, Kebra, Natalia, Marta y Bea, amigos con los que siempre tratas de compartir buenos momentos, aunque sea difícil.

A los julitos, los amigos de la infancia, en especial a Christian, que me prometió con 6 años que “siempre seríamos amigos” y lo sigue cumpliendo. Y a Myriam, porque siempre está para lo bueno y para lo malo y porque a pesar de estar meses sin hablar, parece que no haya pasado el tiempo.

A Cristina, simplemente porque es ella, 28 años de amistad hablan por sí solos; y a María, por ser mi vía de escape en momentos difíciles.

A Carol, gracias, porque cada locura que se me ha ocurrido hacer, estaba a mi lado. A Judit, pese a la distancia, sigue conmigo. Y a Natalia, simplemente porque mi día a día sin ella y nuestros momentos de gimnasio, no habría sido lo mismo.

A Jose y Sandra, Adrián y Mar y Víctor y Daznia, por las escapadas, por tantos momentos y adaptarse a mis épocas de estudio.

A Fernando y a Juani, porque siempre que le decía que había aprobado un examen me contestaba, “yo ya lo sabía”.

A mis nuevos compañeros de Medicina Preventiva, por el apoyo recibido estos últimos pasos.

A mis compañeras de Medicina, por la ayuda incondicional y porque los momentos de agobio y desesperación en las interminables épocas de exámenes siempre se llevan mejor en buena compañía.

A toda mi familia, mis abuelos Pilar y Pepe, a mis primos Jose, Fer, a mi tía Pili, tío Pepe, a Rafa, Ismael, a mi primo Javi y Marta y, sobre todo, a mi abuela Carmen y mi tía Cris, gracias por dedicarme su tiempo cuando se me caía la casa encima. Gracias a todos ellos, por saber no preguntar y dejarme espacio cuando han visto que podía estar agobiada y por perdonarme tantas ausencias los fines de semana de comida familiar.

A mi madre, ejemplo de superación, la única que puede decir que las probabilidades son solo números, y que teniéndolo todo en contra, ha conseguido seguir adelante. Gracias por demostrarme que lo imposible, con trabajo y esfuerzo, puede ser posible. Gracias por el apoyo y los sabios consejos. Gracias por todo.

A mi padre, mi gran ejemplo a seguir, por su forma de ser, porque con parecerme una cuarta parte a él, tengo media vida resuelta. Gracias por aguantarme en casa, mis días de mal humor, y aun sabiendo que iba a contestar con un gruñido, me ha preguntado con una sonrisa cómo me ha ido el día. Gracias por sus consejos.

A Edgar, gracias por la comprensión, el apoyo incondicional y por proporcionarme tiempo para poder cumplir mis metas. Nunca podré agradecerle todo lo que ha hecho por mí.

ÍNDICE

1. LISTA DE SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y SIGLAS (1)
2. LISTA DE TABLAS Y FIGURAS (3)
3. RESUMEN (6)
4. DISEÑO DE LA TESIS DOCTORAL (9)
5. OBJETIVOS (9)
6. CAPÍTULO 1. Las condiciones mórbidas de las mujeres están asociadas con una probabilidad disminuida de nacimientos vivos en el primer ciclo del tratamiento FIV/ICSI (10)
 - 6.1. ANTECEDENTES (10)
 - 6.1.1. Infertilidad masculina y comorbilidad (12)
 - 6.1.1.1. Asociaciones genéticas con la infertilidad masculina (12)
 - 6.1.1.2. Subfertilidad y cáncer (13)
 - 6.1.1.2.1. Cáncer de testículo (14)
 - 6.1.1.2.2. Cáncer de próstata (14)
 - 6.1.1.2.3. Otros tipos de cáncer (15)
 - 6.1.1.2.4. Riesgo de cáncer familiar (15)
 - 6.1.1.3. Subfertilidad y enfermedades cardiovasculares (16)
 - 6.1.1.4. Subfertilidad y diabetes, síndrome metabólico (16)
 - 6.1.1.5. Síndrome metabólico y otras enfermedades crónicas (18)
 - 6.1.1.6. Enfermedades autoinmunes (18)
 - 6.1.1.7. Mortalidad (18)
 - 6.1.1.8. Factores ambientales (19)
 - 6.1.1.9. Resumen/Conclusión (19)
 - 6.1.2. Infertilidad femenina y comorbilidad (20)
 - 6.1.2.1. Síndrome de ovario poliquístico (20)
 - 6.1.2.1.1. Enfermedades cardiovasculares (22)
 - 6.1.2.1.2. Síndrome metabólico, tolerancia a la glucosa y diabetes (23)
 - 6.1.2.1.3. Diabetes gestacional (24)
 - 6.1.2.1.4. Calidad de vida, depresión y ansiedad (25)
 - 6.1.2.1.5. Cáncer ginecológico (25)
 - 6.1.2.1.6. Resumen/Conclusión (26)
 - 6.1.2.2. Fallo ovárico prematuro (27)
 - 6.1.2.2.1. Enfermedades cardiovasculares (27)
 - 6.1.2.2.2. Diabetes (28)
 - 6.1.2.2.3. Demencia (28)
 - 6.1.2.2.4. Osteoporosis (30)
 - 6.1.2.3. Reserva ovárica disminuida (30)
 - 6.1.2.3.1. Enfermedades cardiovasculares (31)
 - 6.1.2.3.2. Cáncer (31)
 - 6.1.2.4. Endometriosis (32)

6.1.2.4.1.	Colon irritable	(32)
6.1.2.4.2.	Enfermedades cardiovasculares	(33)
6.1.2.4.3.	Enfermedades autoinmunes	(34)
6.1.2.4.3.1.	Lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide	(35)
6.1.2.4.3.2.	Esclerosis múltiple	(35)
6.1.2.4.3.3.	Alergias	(36)
6.1.2.4.4.	Cáncer	(36)
6.1.2.4.4.1.	Cáncer ginecológico	(36)
6.1.2.4.5.	Estudios genéticos	(37)
6.1.2.5.	Infertilidad de origen desconocido o idiopática	(38)
6.2.	LA INFERTILIDAD ES UNA METAENFERMEDAD	(39)
6.3.	OBJETIVO	(40)
6.4.	MÉTODOS	(40)
6.4.1.	Diseño del estudio	(40)
6.4.2.	Análisis estadístico	(44)
6.5.	RESULTADOS	(47)
6.6.	DISCUSIÓN	(56)
6.7.	CONCLUSIÓN	(58)
7.	CAPÍTULO 2. Probabilidades acumuladas de nacimiento vivo a lo largo de varios ciclos completos de tratamiento FIV/ICSI: Una llamada de atención	(60)
7.1.	ANTECEDENTES	(60)
7.2.	OBJETIVO	(62)
7.3.	MÉTODOS	(62)
7.3.1.	Diseño del estudio	(62)
7.3.2.	Análisis estadístico	(63)
7.4.	RESULTADOS	(65)
7.5.	DISCUSIÓN	(70)
7.6.	CONCLUSIÓN	(72)
8.	CAPÍTULO 3. Un modelo estadístico para predecir la fecundidad asistida de las mujeres antes de comenzar el primer tratamiento de FIV/ICSI	(74)
8.1.	ANTECEDENTES	(74)
8.2.	OBJETIVO	(76)
8.3.	MÉTODOS	(76)
8.3.1.	Diseño del estudio	(76)
8.3.2.	Análisis estadístico	(78)
8.4.	RESULTADOS	(79)
8.5.	DISCUSIÓN	(88)
8.6.	CONCLUSIÓN	(92)
9.	CONCLUSIONES	(93)
10.	BIBLIOGRAFÍA	(95)

1. LISTA DE SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y SIGLAS

8-OHdG- 8-hidroxideoxiguanosina

ADN- Ácido desoxirribonucleico

AGE- Productos finales de glicación

AMH- Hormona antimulleriana

BRCA1/2- Breast Cancer Type 1/2 susceptibility protein

CIMT- Carotid intima media thickness

CRP- Proteína C reactiva

CRO- Ciclo de recuperación de ovocitos

DHEA- Dehidroepiandrosterona

DMF- Dilatación mediada por flujo

DOR- Reserva ovárica disminuida

E₂- Estradiol

FDR- False Discovery Rate

FIV/ICSI- Fecundación in vitro/inyección intracitoplasmática de un espermatozoide

FSH- Hormona foliculoestimulante

GEE- Generalized Estimating Equations

GWAS/OMIN/DEG- Genome-wide association studies/ Online Mendelian Inheritance in Man/ Differentially expressed gene

HDL- Lipoproteína de alta densidad

HLA- Antígeno leucocitario humano

HOMA-IR- Índice de resistencia a la insulina

IC- Intervalo de confianza

IC10- Décima revisión de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas de Salud Relacionados

ICAM-1- Molécula de adhesión intracelular 1

IGF-1- Factor de crecimiento insulínico tipo 1

IGT- Intolerancia a la glucosa

IL- Interleucina

IMC- Índice de masa corporal

IQR- Rangos intercuartiles

IVM- Maduración in vitro

KEGG- Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes

KIT/KITLG- Kit ligand protein

LDL- Lipoproteína de baja densidad

LH- Hormona luteinizante

LIF- Factor de inhibición de la leucemia

NK- Natural killer

NMSC- Cáncer de piel no melanoma

NV- Nacido vivo

OGTT- Prueba de tolerancia a la glucosa

OMS- Organización mundial de la salud

OR- Odds Ratios

POF- Fallo ovárico prematuro

PCOS- Síndrome de ovario poliquístico

QIC- Goodness-of-fit Quasi-likelihood under Independence Model Criterion

ROC- Receiver operating characteristic

ROS- Especies reactivas de oxígeno

RR- Rate Ratios

SD- Desviación típica

SE- Error estándar de las medias

SHO- Síndrome de hiperestimulación ovárica

TNF- α - Factor de necrosis tumoral- α

TRCRO- Número total de ciclos de recuperación de ovocitos experimentado por cada mujer

TRH- Terapia de reemplazo hormonal

VEGF- Factor de crecimiento endotelial vascular

WES- Secuenciación completa del exoma

2. LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

CAPITULO 1

Tabla 1 Nombres y códigos ICD-10 utilizados para clasificar las condiciones médicas de las mujeres en el momento del inicio del primer ciclo de recuperación de ovocitos (42)

Tabla 2 Grupos de mujeres establecidos según su etiología de fertilidad (45)

Tabla 3 Datos epidemiológicos de las parejas que ingresan al estudio, estratificadas por la afección médica presente en el momento del inicio del primer ciclo de recuperación de ovocitos (50)

Tabla 4 Efecto de los factores de confusión en los resultados de FIV/ICSI (51)

Tabla 5 Efecto de la condición médica presente en las mujeres en las momento del inicio del primer ciclo de recuperación de ovocitos en los resultados de FIV/ICSI después de ajustar por “edad de las mujeres” y/o “IMC de las mujeres” (52)

Tabla 6 Efecto de las categorías de enfermedades presentes en las mujeres en el momento del inicio del primer ciclo de recuperación de ovocitos en aquellos resultados de FIV/ICSI, mostrados en la Tabla 5, que fueron simultáneamente significativos (53)

Tabla 7 Efecto de las enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas presentes en las mujeres en el momento del inicio del primer ciclo de recuperación de ovocitos en aquellos resultados de FIV/ICSI, mostrados en la Tabla 6, que fueron simultáneamente significativos (55)

CAPITULO 2

Tabla 1 Grupos de mujeres establecidas según su etiología de infertilidad (65)

Tabla 2 Características demográficas y clínicas de las parejas que ingresaron al estudio, estratificadas por TRCRO (66)

Tabla 3 Efecto de los TRCRO en los resultados de FIV/ICSI ajustados por las covariables edad de las mujeres, tabaquismo de las mujeres e infertilidad masculina debido a oligo, asteno y/o teratozoospermia, criptozoospermia o azoospermia, o infertilidad masculina idiopática (68)

Tabla 4 Proporciones de nacimientos vivos acumuladas y específicas en cada ciclo de recuperación de ovocitos estimadas utilizando un análisis de supervivencia estándar o tres análisis de supervivencia de Kaplan-Meier, respectivamente (69)

Figura 1 Proporciones acumuladas de nacimientos vivos en tres ciclo de recuperación de ovocitos estimadas utilizando un modelo de supervivencia estándar de Kaplan Meier (70)

CAPITULO 3

Tabla 1 Datos descriptivos de posibles predictores de la fecundidad asistida de las mujeres analizadas en el grupo de desarrollo y validación del modelo, respectivamente (80)

Tabla 2 Datos descriptivos de predictores potenciales de la fecundidad asistida de las mujeres en los grupos de desarrollo y validación estratificados por la fecundidad asistida de las mujeres (82)

Tabla 3 Tabla de coeficientes del modelo de regresión logística que predice la fecundidad asistida de las mujeres antes del primer ciclo de tratamiento FIV/ICSI (84)

Figura 1 Curvas ROC en el grupo de desarrollo y validación (85)

Figura 2 Gráfico de calibración basado en la tabla de contingencia para el estadístico de Hosmer-Lemeshow (86)

Tabla 4 Probabilidades estimadas de ser una mujer de alta fecundidad asistida en seis grupos de mujeres establecidas de acuerdo con el número total ciclo de recuperación de ovocitos y si tuvieron o no un nacimiento vivo (87)

Tabla 5 Valores del estadístico c encontrados en el presente estudio frente a los publicados en estudios previos basados en probabilidades específicas de nacimiento vivo de las mujeres en el primer ciclo de recuperación de ovocitos o probabilidades acumuladas de nacimiento vivo a través de múltiples ciclos completos de FIV/ICSI (89)

3. RESUMEN

Objetivos

(1) Determinar si existe una relación causal entre las enfermedades de las mujeres presentes al inicio del primer ciclo de recuperación de ovocitos y los resultados de fecundación in vitro (FIV)/inyección intracitoplasmática de un espermatozoide (ICSI), principalmente, la probabilidad de tener un nacimiento vivo en el primer ciclo de tratamiento FIV/ICSI.

(2) Llamar la atención sobre el hecho de que las probabilidades acumuladas de nacimiento vivo exhiben un patrón invertido al mostrado por las probabilidades de nacimiento vivo específicas de cada uno de los ciclos de recuperación de ovocitos, así como las probabilidades de nacimiento vivo resultantes de agregar todos los ciclos de recuperación de ovocitos en mujeres que experimentaron solo uno, dos o tres ciclos de recuperación de ovocitos.

(3) Introducir un modelo pronóstico de fecundidad asistida de las mujeres antes de comenzar el primer ciclo de tratamiento FIV/ICSI.

Material y métodos

Para conseguir el objetivo 1, se analizaron retrospectivamente los datos FIV/ICSI de 1291 mujeres infértiles sanas y enfermas que tuvieron un nacimiento vivo y/o exhibieron un primer ciclo completo de recuperación de ovocitos, inscritas en la Unidad de Reproducción Asistida del Hospital Clínico Universitario de Valencia, desde enero de 2009 hasta diciembre de 2017. Se aplicaron modelos de Generalized Estimating Equations (GEE) tras ajustar los errores estándares teniendo en cuenta la posible correlación entre las mujeres que exhibieron la misma etiología de infertilidad. Los factores de confusión a controlar en estos modelos GEE se seleccionaron previamente siguiendo una estricta metodología por pasos sucesivos.

Para lograr el objetivo 2, se realizó un análisis retrospectivo de datos FIV/ICSI pertenecientes a 1433 mujeres infértiles inscritas en la Unidad de Reproducción Asistida del Hospital Clínico de la Universidad de Valencia, en el periodo comprendido entre enero de 2009 hasta julio de 2018. Se seleccionaron aquellas mujeres que tuvieron un nacimiento vivo tras transferencia uterina de embriones autólogos frescos o congelados y/o abandonaron el tratamiento FIV/ICSI después de completar un número máximo de tres ciclos de recuperación de ovocitos. Se aplicaron modelos GEE y análisis de supervivencia estándar y landmark de Kaplan-Meier.

Para alcanzar el objetivo 3, se ejecutó un análisis retrospectivo de datos FIV/ICSI de 708 mujeres infértiles inscritas en la Unidad de Reproducción Asistida del Hospital Clínico de la Universidad de Valencia desde enero de 2009 hasta julio de

2018. A diferencia de los modelos predictivos anteriormente publicados en la literatura, analizamos dos grupos de mujeres en los extremos de pronóstico, es decir, mujeres infértiles que tuvieron un nacimiento vivo en el primer ciclo autólogo FIV/ICSI (“mujeres de alta fecundidad asistida”, $n = 458$) o no tuvieron éxito en tener un nacimiento vivo después de completar tres ciclos autólogos FIV/ICSI (“mujeres de baja fecundidad asistida”, $n = 250$). La muestra inicial de 708 mujeres se dividió en dos subgrupos con el objetivo de desarrollar ($n = 531$) y validar internamente ($n = 177$) un modelo de regresión logística por pasos hacia adelante (forward-stepwise-selection logistic regression).

Resultados

El análisis de datos realizado para evaluar el objetivo 1 mostró que, en comparación con las mujeres sanas, las mujeres enfermas presentan menores probabilidades de nacimiento vivo [odds ratio (OR) e intervalo de confianza (IC) del 95%: 0.704 (0.576–0.860)]. El hipotiroidismo subclínico por deficiencia de yodo junto con la tiroiditis autoinmune contribuyó significativamente a disminuir las probabilidades de nacimiento vivo [OR e IC 95%: 0.720 (0.608-0.853)]. Casi todas las condiciones mórbidas restantes analizadas, también, se asociaron cada una de ellas con menores probabilidades de nacimiento vivo, aunque las diferencias no fueron significativas. No obstante, las diferencias llegaron a ser significativas cuando se fusionaron todas estas enfermedades en un solo grupo [OR e IC 95%: 0.605 (0.394-0.930)].

El análisis de datos elaborado para determinar el objetivo 2 mostró que las proporciones acumuladas de nacimiento vivo, calculadas utilizando el análisis de supervivencia estándar de Kaplan-Meier, aumentaron a medida que se incrementó el número de ciclos de recuperación de ovocitos (0.320, 0.484 y 0.550 en los ciclos 1, 2 y 3, respectivamente). En cambio, las proporciones de nacimiento vivo, específicas de cada uno de los ciclos de recuperación de ovocitos, calculadas utilizando el análisis de supervivencia landmark de Kaplan-Meier, mostraron un patrón invertido (0.320, 0.242 y 0.127 en los ciclos 1, 2 y 3, respectivamente). De forma similar, los modelos GEE revelaron que las probabilidades de nacimiento vivo resultantes de agregar todos los ciclos de recuperación de ovocitos experimentados por las mujeres disminuyeron a medida que aumentó el número total de ciclos. En particular, en comparación con las mujeres que experimentaron solo un ciclo de recuperación de ovocitos, las mujeres que se sometieron a dos y tres ciclos mostraron una menor proporción de nacimiento vivo (0.69, 0.62 y 0.29 en los ciclos 1, 2 y 3, respectivamente). Además, estas mujeres presentaron una mayor incidencia de cancelaciones del ciclo antes de la recuperación de ovocitos (0.00, 0.12 y 0.19 en mujeres con 1, 2 y 3 ciclos, respectivamente; $P \leq 0.0005$) o la transferencia de embriones (0.16, 0.35 y 0.49 en mujeres con 1, 2 y 3 ciclos, respectivamente; $P \leq 0.0005$) y pérdidas de embarazo clínico (0.03, 0.16 y 0.44 en mujeres con 1, 2 y 3 ciclos, respectivamente; $P \leq 0.0005$).

El análisis de los datos realizado para examinar el objetivo 3 mostró que solo 7 de los 32 predictores potenciales inicialmente introducidos en el análisis de regresión logística, se incluyeron en el modelo predictivo final: edad de las mujeres, causa de infertilidad femenina debido a múltiples factores, número de folículos antrales, tabaquismo en mujeres, presencia de ciclos menstruales irregulares y niveles basales de prolactina y LH. El valor del estadístico c fue 0.718 (95% IC asintótico: 0.672-0.763) en el grupo de mujeres utilizado para desarrollar el modelo y 0.649 (95% IC asintótico: 0.560-0.738) en el grupo de mujeres analizadas con el objetivo de validar el modelo. El modelo se ajustó adecuadamente a los datos. En concreto, no se evidenció una sobre- o infraestimación de los efectos predictores.

Conclusiones

(1) Existe una asociación causal significativa entre la mayoría de las enfermedades preexistentes o concomitantes en el momento de iniciar el primer ciclo de recuperación de ovocitos y una menor probabilidad de nacimiento vivo en el primer tratamiento FIV/ICSI, es decir, una menor fecundidad de las mujeres.

(2) Las mujeres infértiles deberían conocer que las proporciones acumuladas de nacimiento vivo exhiben un patrón invertido al de las proporciones específicas de ciclo de recuperación de ovocitos, así como las proporciones resultantes de agrupar el número total de ciclos experimentados por las mujeres.

(3) La fecundidad asistida de las mujeres puede predecirse utilizando un número relativamente pequeño de predictores. Este enfoque puede complementar el procedimiento tradicional de estimar las probabilidades acumuladas y específicas de ciclo de nacimiento vivo. Además, proporciona una metodología fácil de aplicar, lo cual facilita que las clínicas de fertilidad puedan desarrollar y actualizar sus propios modelos predictivos.

4. DISEÑO DE LA TESIS DOCTORAL

La presente tesis doctoral está estructurada en 3 capítulos. El primero se titula: “Las condiciones mórbidas de las mujeres se asocian con una probabilidad disminuida de nacimientos vivos en el primer ciclo de tratamiento FIV/ICSI”; el segundo “Probabilidades acumuladas de nacimiento vivo a lo largo de varios ciclos completos de tratamiento FIV/ICSI: una llamada de atención”, y el tercero “Un modelo estadístico para predecir la fecundidad asistida de las mujeres antes de comenzar el primer ciclo de tratamiento FIV/ICSI”. Cada uno de los capítulos está dedicado a evaluar los 3 objetivos de la tesis doctoral. Todos los capítulos incluyen una Introducción, Objetivos, Material y Métodos, Resultados, Discusión y Conclusiones propias de cada uno de ellos.

La tesis ha sido estructurada de esta manera con el objetivo de imitar al máximo las secciones de los trabajos científicos convencionales. No obstante, hemos incluido una sección de Objetivos y Conclusiones generales al principio y al final de la tesis, respectivamente.

5. OBJETIVOS

(1) Determinar si existe una relación causal entre las enfermedades de las mujeres presentes al inicio del primer ciclo de recuperación de ovocitos y los resultados de fecundación in vitro (FIV)/inyección intracitoplasmática de un espermatozoide (ICSI), principalmente, la probabilidad de tener un nacimiento vivo en el primer de tratamiento FIV/ICSI.

(2) Llamar la atención sobre el hecho de que las probabilidades acumuladas de nacimiento vivo exhiben un patrón invertido al mostrado por las probabilidades de nacimiento vivo específicas de cada uno de los ciclos de recuperación de ovocitos, así como las probabilidades de nacimiento vivo resultantes de agregar todos los ciclos de recuperación de ovocitos en mujeres que experimentaron solo uno, dos o tres ciclos de recuperación de ovocitos.

(3) Introducir un modelo pronóstico de fecundidad asistida de las mujeres antes de comenzar el primer ciclo de tratamiento FIV/ICSI.

6. CAPÍTULO 1

Las condiciones mórbidas de las mujeres están asociadas con una probabilidad disminuida de nacimientos vivos en el primer ciclo de tratamiento FIV/ICSI

6.1. ANTECEDENTES

La infertilidad es un término que actualmente está teniendo mucha importancia a nivel mundial. La Organización Mundial de la Salud (OMS) la delimita como “una enfermedad del sistema reproductivo definida por el hecho de no lograr un embarazo clínico después de 12 meses o más de relaciones sexuales no protegidas regulares” (Zegers-Hochschild et al. 2009; 2017). Los estudios recientes estiman que la infertilidad afecta entre el 8 y el 12 % de las parejas que se encuentran en edad reproductiva en todo el mundo. Se sabe que se empieza a producir una disminución de la fertilidad en las mujeres a partir de los 25-30 años y que la edad media del último nacimiento es entorno a los 40-41 años. El hombre es el responsable en un 40% de los casos (Vander Borgh y Wyns, 2018).

Hay múltiples factores que pueden contribuir a la infertilidad como pueden ser infecciosos, ambientales, modo de vida, genéticos e incluso dietéticos. Además, enfermedades que afectan a ambos sexos cada vez son más frecuentes en las parejas que presentan infertilidad, como hipogonadismo hipogonadotrófico, hiperprolactinemia, fibrosis quística, problemas tiroideos, diabetes, etc. Asimismo, enfermedades específicas de un solo sexo, también tienen un mayor impacto en dichas parejas, como pueden ser la insuficiencia ovárica prematura, síndrome de ovario poliquístico, endometriosis, fibromas o pólipos en el caso de ellas y deficiencias testiculares o alteraciones endocrinas en el caso de ellos (Vander Borgh y Wyns, 2018).

Por otro lado, se ha estudiado que entre 15 y el 30% de los hombres infértiles y aproximadamente el 10% de las mujeres infértiles muestran diversas anomalías

genéticas, como mutaciones de uno o varios genes, aberraciones cromosómicas y polimorfismos, además de alteraciones epigenéticas o mitocondriales (para una revisión, ver (Tarín et al. 2014)).

Últimamente, se empieza a ver la infertilidad, no como una enfermedad aleatoria e individual, sino como comorbilidad compartiendo genes particulares o incluso vías metabólicas con otras patologías (Tarín et al. 2015). Para llevar a cabo este enfoque, varios autores han empleado el servidor web DiseaseConnect. Se trata de un programa que analiza genes comunes y mecanismos moleculares compartidos por enfermedades, a través de la integración de ómicas y datos de literatura. Mediante este mecanismo, se han buscado genes comunes o mecanismos moleculares compartidos entre la infertilidad y otras patologías (DiseaseConnect web server. 2014). Siguiendo esta línea de investigación, el equipo de Liu encontró que las enfermedades con mecanismos moleculares compartidos podrían estar relacionadas con comorbilidad clínica. Este análisis mostró una tendencia general a que dos patologías con conexiones basadas en mecanismos comunes puedan tener más posibilidades de presentar una relación de comorbilidad clínica significativa (Liu et al. 2014).

Demostrar la comorbilidad de la enfermedad es importante a la hora de abordar la infertilidad por parte del médico, pudiendo proporcionar información adicional para el tratamiento de reproducción asistida. De esta manera, es probable que las enfermedades con mecanismos moleculares compartidos se vinculen con los datos de comorbilidad clínica y tengan el mismo tratamiento farmacológico (Oti et al. 2008). Sin embargo, se necesita mucha más investigación en este campo. Un problema de este enfoque radica en que las relaciones comórbidas clínicas pueden aparecer simultánea, anterior o posteriormente en la vida. Por este motivo, es difícil discriminar si las relaciones comórbidas relacionan enfermedades bien porque comparten mecanismos genéticos o moleculares, o porque son el resultado de los efectos mórbidos de otras patologías preexistentes (Tarín et al. 2015).

Además, sabemos que la infertilidad es una patología heterogénea que, como hemos dicho, presenta numerosos factores genéticos, epigenéticos, mitocondriales, ambientales, inmunológicos y hormonales. Por este motivo, es difícil inferir que todas las diferentes causas que provocan infertilidad compartan un mecanismo común. En cambio, el enfoque de estas novedosas investigaciones radica en que cada causa de infertilidad particular tenga relaciones comórbidas con otras enfermedades que puedan aparecer tanto de forma simultánea con la infertilidad como anterior o posterior a la misma (Tarín et al. 2014).

6.1.1 Infertilidad masculina y comorbilidad

La infertilidad masculina describe la situación en la que un hombre no ha podido dejar embarazada a una mujer después de un año de relaciones sexuales con regularidad y sin protección (Zegers-Hochschild et al. 2017). La incidencia del factor masculino como causa de infertilidad puede estar alrededor del 50%. Podemos encontrar múltiples causas de infertilidad masculina como pueden ser obstrucción de la vía seminal, fallo testicular primario, varicocele, problemas endocrinos e infecciones en el canal urogenital. En este contexto, las unidades de reproducción humana asistida analizan un factor masculino cuando el semen presenta un bajo recuento de espermatozoides o problemas con la función de los mismos, lo que dificulta la fecundación del ovocito.

Por otro lado, existe un porcentaje de causas de infertilidad masculina en las que aparentemente no presenta ninguna causa específica. En estos casos puede haber una implicación más profunda como problemas genéticos o inmunológicos (Centers for Disease Control and Prevention 2014).

Se afirma que la subfertilidad masculina es un biomarcador para la salud somática masculina en general y hay numerosos estudios que intentan caracterizar el fenotipo de infertilidad masculina basado en el riesgo de padecer ciertas enfermedades (Glazer, 2018).

6.1.1.1. Asociaciones genéticas con la infertilidad masculina

Teniendo en cuenta que el 10% del genoma humano está involucrado en la reproducción, es posible pensar que una mutación que afecta a la fertilidad también pueda tener un efecto negativo en otros procesos fisiológicos (Choy y Eisenberg, 2018). Podemos citar varios ejemplos de esta idea, como las mutaciones del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística, la cual además de generar un fenotipo característico de la fibrosis quística, puede provocar una ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes que conducen a la infertilidad masculina. Por otro lado, también se han identificado mutaciones en el gen *MLH1* que dan lugar al síndrome de Lynch, o alteraciones en genes como *ERCC1* y *MSH2* que regulan la reparación del ADN, en hombres con azoospermia no obstructiva (Choy y Eisenberg, 2018).

Además, se ha evidenciado que hombres con azoospermia muestran mayores porcentajes de defectos en mecanismos de reparación de ADN y regulación del ciclo celular y, por lo tanto, pueden llegar a tener mayores probabilidades de padecer cáncer (Choy y Eisenberg, 2018). Este es el motivo por el cual, a la hora de analizar la infertilidad masculina junto con otras enfermedades, diferentes artículos evidencian que comparte genes o vías metabólicas con otras patologías (Tarín et al. 2015).

El servidor DiseaseConnect ha encontrado un total de 168 genes *GWAS/OMIN/DEG* (Genome-wide association studies/ Online Mendelian Inheritance in Man/

Differentially expressed gene) estrechamente asociados con la infertilidad masculina (DiseaseConnect web server. 2014) debido a su papel en el ribosoma y vías del proteasoma (hsa03010, hsa05212 y hsa03050, respectivamente). Estas vías son cruciales tanto en el metabolismo como en el procesamiento de la información genética y ambiental, en el desarrollo de determinadas enfermedades como el cáncer, endocrinas, inmunes, infecciosas y degenerativas (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway database 2014).

6.1.1.2. Subfertilidad y cáncer

La relación entre infertilidad y cáncer se han estudiado tradicionalmente en mujeres, pero recientemente las investigaciones empiezan a centrarse en el componente masculino de la reproducción, de manera que la asociación entre estos dos aspectos está ganando cada vez más atención clínica.

Estudios realizados recientemente revelan que los hombres infértiles tienen un riesgo más elevado de desarrollar neoplasias malignas conforme avanza su vida, principalmente neoplasias genitourinarias, como el cáncer de testículo o de próstata, como veremos más adelante (Hanson et al. 2018). Sin embargo, el vínculo entre estas dos patologías es multifactorial y el mecanismo de relación se desconoce, haciéndose necesaria más investigación para analizar los niveles de riesgo. No obstante, varios estudios indican que el factor de mayor importancia es el genético, evidenciando numerosos genes cuyas anomalías podrían relacionar la infertilidad y diferentes tipos de cáncer. Se cree que con el gran avance que presenta la investigación en el campo de la genética, poco a poco se pueda ir aclarando el mecanismo genético de esta posible interacción (Nagirnaja et al. 2018).

Uno de los principales motivos de este desconocimiento es la falta de datos centralizados en referencia a la infertilidad masculina. Tanto las bases de datos a gran escala, como los informes proporcionados no están diseñados para incluir información importante sobre la infertilidad de origen masculino. Por otro lado, bases que reúnen información sobre el cáncer presentan gran detalle sobre la malignidad de cada tipo de cáncer, pero no está vinculada a la infertilidad. Por este motivo, analizar la infertilidad masculina y su vinculación con diferentes tipos de cáncer parece un desafío (Hanson et al. 2018). A medida que avancen las investigaciones y estas asociaciones se vuelvan claras, será importante determinar si hay subconjuntos de hombres infértiles que puedan estar predispuestos a padecer procesos cancerosos malignos, con la idea de mejorar a los pacientes infértiles y poder prevenir ciertas patologías.

6.1.1.2.1. Cáncer de testículo

La incidencia del cáncer testicular es baja en todo el mundo, pero en las últimas décadas ha aumentado su frecuencia un 3-4% por año (Grasso et al. 2016), sobre todo en hombres jóvenes y de mediana edad (Hanson et al. 2018). Existe una cierta cantidad de literatura acerca de la asociación entre la subfertilidad y el riesgo de cáncer testicular (Grasso et al. 2016; Hanson et al. 2018). La mayoría indican que esta asociación es multifactorial, combinando factores genéticos, hormonales y ambientales.

Grandes estudios encontraron que hombres con cáncer testicular tuvieron menos hijos antes del diagnóstico que las poblaciones control (Richiardi et al. 2004), y esta asociación se ha replicado en otros estudios de casos y controles (Walsh et al. 2009). Además, se ha evidenciado que hermanos e hijos de los pacientes con cáncer testicular presentan un riesgo 8-10 y 4-6 veces mayor, respectivamente, de padecer esta enfermedad (Hanson et al. 2018). Por este motivo, se cree que entre el 20% y el 30% de la infertilidad masculina puede ser causada por defectos genéticos, por lo que, aunque haya muchos factores ambientales u hormonales que relacionan la infertilidad con el cáncer de testículo, el factor genético es muy importante (Hanson et al. 2018).

Por esta razón, numerosos estudios se han centrado en el análisis genético *GWAS* para estudiar la relación entre estas dos patologías. Estas investigaciones han podido detectar más de veinte loci asociados con el riesgo de cáncer testicular (Schumacher et al. 2013). En particular, en variaciones alélicas en la vía *KIT/KITLG* (Kit ligand protein) se encontraron los factores de riesgo más fuertes para desencadenar tumores en las células germinales testiculares (Kanetsky et al. 2009). Este complejo es crucial para la proliferación, motilidad, supervivencia y migración de estas células, por lo que su alteración puede acelerar la apoptosis de espermatozoides y alterar el microambiente (Boldajipour y Raz, 2007). Por esto, es posible pensar que están íntimamente relacionados con la fertilidad al alterar el desarrollo normal de las células germinales testiculares (Grasso et al. 2016).

No obstante, como en casi todos los casos, hay estudios que no encontraron relación entre la alteración de esta vía *KIT/KITLG* y el riesgo de infertilidad masculina, aunque los resultados no fueron totalmente consistentes (Ferlin et al. 2012; Nemtsova et al. 2016).

6.1.1.2.2. Cáncer de próstata

También está disponible una cantidad significativa de datos recientes con respecto a las asociaciones entre la infertilidad masculina y el cáncer de próstata, aunque esta relación es menos clara que con el cáncer testicular (Hanson et al. 2018).

Hay numerosos estudios que indican una relación evidente (Walsh et al. 2010; Eisenberg et al. 2015), pero otros no los asocian (Ruhayel et al. 2010). Por todo ello, los mecanismos que vinculan el cáncer de próstata con la infertilidad masculina siguen

siendo hipotéticos y, dada la naturaleza algo conflictiva de los datos actuales, la identificación de una relación causal entre estos dos procesos de enfermedad sigue siendo un desafío.

Sin embargo, para poder esclarecer esta controversia, algunos autores han extrapolado las variaciones genéticas, ambientales y hormonales que relacionan la infertilidad masculina con el cáncer testicular y de próstata (Hanson et al. 2018). Esto puede explicarse a que, debido a una función gonadal alterada, la próstata puede recibir señales anormales desencadenando la formación de células aberrantes (Ruhayel et al. 2010).

6.1.1.2.3. Otros tipos de cáncer

En comparación con el cáncer testicular y de próstata, las investigaciones encadenadas a estudiar la relación entre la fertilidad y otros tipos de tumores malignos fuera del tracto genitourinario es casi inexistente, y apenas comienzan a surgir tendencias encaminadas a esclarecer esta incertidumbre.

Utilizando un gran conjunto de datos de los Estados Unidos (76.083 hombres infértiles), Eisenberg et al. (2015) demostraron estadísticamente que los hombres infértiles tienen un riesgo elevado de padecer cáncer de vejiga, tiroides, melanoma y leucemia en un futuro. En general, analizaron que los hombres infértiles presentaban un riesgo global de cáncer un 49% más elevado en comparación con los hombres que no presentaban problemas de fertilidad (Eisenberg et al. 2015; Capogrosso et al. 2018).

Como hemos dicho anteriormente, hay poca literatura que relacione la infertilidad masculina con muchos tipos de cáncer, y por ello son necesarios estudios para asegurar y comprender estas asociaciones y describir posibles vías que causen esta relación (Niederberger, 2017).

6.1.1.2.4. Riesgo de cáncer familiar

Estudios indican que un diagnóstico de infertilidad en un varón no solo tiene consecuencias a largo plazo para la salud de este individuo, sino también para su descendencia. El equipo de Niederberger analizó a 12.889 hombres infértiles así como los riesgos de un diagnóstico generalizado de cualquier cáncer, como el testicular, tiroides, mama, próstata, melanoma, vejiga, ovario y riñón en los diferentes grados parentales. En este estudio se demostró que los familiares de primer grado de estos hombres analizados presentaban un riesgo 52% mayor de cáncer testicular que varones fértiles (Niederberger, 2017).

Otro estudio encontró que hermanos y primos de hombres que presentaban cierto grado de infertilidad presentaban un riesgo mayor para dos tipos de cáncer: leucemia linfoblástica aguda y linfoma de Hodking (Anderson et al. 2017).

En general, muy pocos estudios han evaluado el riesgo de malignidad en los

miembros de la familia de los hombres infértiles. La genética compartida o las exposiciones ambientales comunes pueden generar un riesgo elevado de diversas neoplasias malignas en familiares de primer y segundo grado de hombres infértiles. Podemos encontrarnos ante un área de particular importancia para futuras investigaciones.

6.1.1.3. Subfertilidad y enfermedades cardiovasculares

También, es importante sugerir una asociación entre la infertilidad masculina y las enfermedades cardiovasculares. Por poner un ejemplo de grupos de investigación que analizan esta relación, el equipo de Eisenberg evaluó la paternidad y la probabilidad de padecer eventos cardiovasculares evidenciando que los hombres sin hijos presentaban un aumento de riesgo de muerte por enfermedades cardiovasculares en el periodo de estudio, en comparación con los hombres que presentaban descendencia. Sin embargo, en este estudio, se empleó como término de infertilidad a varones que no presentaban hijos. No obstante, hay que tener en cuenta que no necesariamente estos hombres tienen que ser infértiles (Eisenberg et al. 2011).

Otros estudios revelan que hombres con varicocele tienen una mayor incidencia de enfermedad cardíaca, sin embargo, la presencia de varicocele tampoco tiene por qué estar unida a un problema de fertilidad (Wang et al. 2018).

Estudios más recientes mostraron que los hombres diagnosticados con factor masculino presentaban mayores problemas cardiovasculares (Niederberger, 2017) e hipertensión (Guo et al. 2017). Sin embargo, es un campo que debe explorarse más detenidamente.

6.1.1.4. Subfertilidad y diabetes, síndrome metabólico

Una alteración de la homeostasis de la glucosa tiene resultados adversos en la función de numerosas vías corporales, y la función reproductiva masculina, no se escapa. Se ha encontrado que los hombres que padecen diabetes tipo 1 o tipo 2, presentan una alteración de la espermatogénesis y función testicular. Esta alteración no se visualiza en el análisis microscópico rutinario que puede hacerse en una Unidad de Reproducción Asistida. Sin embargo, a la hora de analizarlo con las nuevas tecnologías moleculares, se demuestra que los hombres diabéticos tienen un porcentaje mayor de daños oxidativos y fragmentación del ADN tanto nuclear como mitocondrial (Ding et al. 2015). Como consecuencia de este daño, la calidad del embrión se ve comprometida, generando menores porcentajes de embarazo y posiblemente, el inicio de enfermedades infantiles (Lu et al. 2017).

Este deterioro en la calidad espermática es debido a los productos finales de glicación (modificación postraduccional permanente de los grupos amino de las

proteínas por la acción de azúcares reductores; AGE). Los AGEs son moléculas generadas a través de reacciones no enzimáticas de glicación y oxidación de lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. En condiciones donde hay diabetes, la concentración de los AGE se encuentra aumentada en general y también en el tracto reproductivo masculino, en los espermatozoides y en el plasma seminal. Por ello, varios autores proponen que pueden formar modificaciones en proteínas espermáticas funcionalmente importantes (Nevin et al. 2018). Además, esta condición diabética puede generar especies reactivas de oxígeno (ROS), que perjudican de forma seria la calidad seminal (Ding et al. 2015; Nevin et al. 2018). Varios estudios han analizado marcadores de estrés oxidativo como 8-hidroxideoxiguanosina (8-OHdG) o los niveles de nitrito/nitrato en plasma seminal y, efectivamente, se encuentran aumentados en hombres diabéticos tanto tipo 1 como tipo 2 (Zheng et al. 2018).

Otro tema a tratar es si la infertilidad por factor masculino puede predecir la aparición posterior de diabetes mellitus, y si dicho riesgo está relacionado con la gravedad del problema de fertilidad subyacente (Boeri et al. 2018; Niederberger, 2018). Para este segundo enfoque, se analizaron un grupo de hombres que acudían a una clínica de fertilidad con sus respectivas parejas, anotando datos sobre la causa de infertilidad y el tipo tratamiento ofrecido. Posteriormente, se siguió la salud de estos hombres durante unos 5-6 años. Estos estudios encontraron un aumento del 30% en el riesgo de padecer diabetes entre los hombres infértiles (Eisenberg et al. 2016; Niederberger, 2018).

¿Cómo puede afectar la infertilidad a la diabetes?

Se encuentra un riesgo particularmente alto de diabetes entre los hombres azoospermicos y aspérmicos, posiblemente debido a que el 10-15% de estos hombres presentan anomalías genéticas (Krausz, 2011; Niederberger, 2018). Debido a que la testosterona desempeña un papel importante en el metabolismo de la glucosa y lípidos, se ha pensado que esta hormona sexual puede ser un marcador importante para el riesgo de padecer diabetes en hombres infértiles (Kelly y Jones 2013). Los ensayos han demostrado que niveles bajos de testosterona podrían predisponer a los hombres infértiles a la diabetes tipo 2 y al síndrome metabólico (Boeri et al. 2018; Fink et al. 2018; Karakas et al. 2018; Wittert et al. 2018).

La conclusión de estas últimas investigaciones es que algunos hombres infértiles pueden tener una “condición prediabética” que aún no ha sido diagnosticada, explicada por la presencia de aspermia (ausencia de eyaculación) o azoospermia (ausencia de espermatozoides en el eyaculado) antes de la aparición de la diabetes (Boeri et al. 2018; Niederberger, 2018).

6.1.1.5. Síndrome metabólico y otras enfermedades crónicas

Es preocupante la disminución de la calidad del semen en los últimos tiempos, y también su paralelismo con la creciente obesidad y síndrome metabólico. El síndrome metabólico abarca una serie de condiciones como obesidad, resistencia a la insulina y dislipidemia, afecciones que ponen en riesgo al individuo para desarrollar una enfermedad cardíaca o diabetes. Estudios indican que los hombres que presentan problemas de fertilidad presentan mayor riesgo de padecer síndrome metabólico (Bungum et al. 2018).

Diferentes estudios demuestran que el semen es un potente biomarcador de salud, analizando que hombres con baja calidad seminal aumentan el riesgo posterior de hospitalización a largo plazo, sobre todo, por síndrome metabólico (Latif et al. 2017).

6.1.1.6. Enfermedades autoinmunes

La asociación entre infertilidad femenina y trastornos autoinmunes está mejor definida en mujeres. Sin embargo, en hombres no está tan estudiado. A pesar de esto, hay estudios que indican que un mayor riesgo de desarrollar ciertos trastornos autoinmunes en los años posteriores a un diagnóstico o evaluación de infertilidad, entre los cuales se puede destacar artritis reumatoide, trastornos inmunes generales (bajo los cuales se clasifica el lupus eritematoso sistémico), psoriasis, esclerosis múltiple, enfermedad de Graves y tiroiditis (Brubaker et al. 2018).

Esta asociación es difícil de explicar, ya que parece involucrar alteraciones en el sistema endocrino, inmune y reproductivo. Sin embargo, debido a las diferencias en la prevalencia de diversos trastornos autoinmunes basadas en el sexo, en el que las mujeres presentan mayor incidencia, muchos investigadores han orientado sus hipótesis hacia mecanismos hormonales, como los niveles de andrógenos. De hecho, estudios que apoyan esta idea indican que los hombres infértiles, presentan niveles de testosterona basales significativamente más bajos en comparación con los hombres que presentan una calidad seminal normal (Selmi y Gershwin, 2019).

Otros estudios relacionan la infertilidad masculina con la esclerosis múltiple. Esta relación puede ser debida a etiologías comunes subyacentes como el hipogonadismo, la genética compartida o un componente autoinmune conjunto (Niederberger, 2018).

6.1.1.7. Mortalidad

Debido los apartados comentados, se argumenta con bastantes apoyos científicos que la calidad del semen indica la salud general masculina. Por este motivo, investigadores estudian si el estado de fertilidad puede predecir la mortalidad posterior. Es difícil analizar esta asociación debido a la exigencia de un gran tamaño muestral y largos períodos de seguimiento (Batty et al. 2019).

Un estudio analizó más de 40.000 hombres en un periodo de 40 años, visualizando un aumento de la mortalidad conforme los controles seminales se veían más alterados, posiblemente debido a una amplia gama de enfermedades que presentaban con mayor incidencia los varones infértiles (Jensen et al. 2009).

Además, diferentes estudios también han evidenciado que hombres con problemas de fertilidad presentan una mayor probabilidad de mortalidad infantil de sus descendientes, sobre todo, por malformaciones congénitas (Hanson et al. 2017).

6.1.1.8. Factores ambientales

Las deficiencias en ciertos nutrientes como las vitaminas C y E, el folato, el selenio y el zinc, además de los hábitos de vida que incluyen el abuso de sustancias (por ejemplo, alcohol, cocaína y cannabis) y el hábito de fumar pueden reducir la calidad del semen (Tang et al. 2019) y esperanza de vida (Yang et al. 2019). No obstante, hay algunos estudios que no han encontrado ningún efecto significativo del consumo de tabaco y alcohol en la concentración de espermatozoides móviles y la morfología de los espermatozoides (Pacey et al. 2014).

6.1.1.9. Resumen/Conclusión

En este apartado podemos concluir dos aspectos importantes.

El primero es que los hombres que se someten a una evaluación de infertilidad con dos o más anomalías en el semen (volumen, concentración, morfología y motilidad seminal) podrían presentar mayores riesgos de presencia de enfermedades crónicas, cáncer testicular y mortalidad que los hombres con parámetros de semen normales (Glazer et al. 2017).

El segundo es que el tratamiento médico de las comorbilidades puede ayudar a mejorar la calidad seminal y mejorar o elevar así los porcentajes de embarazo tras los tratamientos de reproducción asistida.

Debido a que estamos en la época de la reproducción asistida y hay numerosos avances en este campo, se puede pasar por alto una investigación exhaustiva del miembro masculino de la pareja, ya que el embarazo puede lograrse sin un estudio en profundidad del semen. Esto es motivo de preocupación por lo que se deben realizar muchas más investigaciones. Dado todos estos resultados actuales, sería interesante realizar investigaciones donde priorice un seguimiento adicional de los hombres infértiles después de los esfuerzos reproductivos con el fin de entender la fisiopatología de las asociaciones entre la infertilidad y las comorbilidades clínicas y poder diseñar métodos preventivos.

Por último, es evidente que los varones son más propensos a enfermedades crónicas a medida que envejecen. Teniendo en cuenta que cada vez más las parejas retrasan su

maternidad debido a las condiciones sociales actuales, esta falta de estudios en los varones puede tener implicaciones clínicas importantes.

Por este motivo, este enfoque puede servir como una ventana para iniciar una acción preventiva y realizar una evaluación inicial del varón infértil a través de un análisis completo de su muestra de semen y un historial reproductivo completo. Como hemos visto, el tratamiento de las comorbilidades médicas puede mejorar la calidad del semen, por lo que, en algunos casos, si se ofrece un tratamiento médico adecuado, el tratamiento de infertilidad puede ser innecesario. Esto podría ser un beneficio inestimable para la pareja infértil, ya que someterse a un tratamiento de fertilidad consume tiempo, es costoso y psicológicamente complicado para la pareja.

6.1.2. Infertilidad femenina y comorbilidad

La infertilidad femenina ocurre cuando una mujer no ha podido quedar embarazada después de, al menos, un año de relaciones sexuales no protegidas (Zegers-Hochschild et al. 2017). Esta patología puede segregarse en varias etiologías como son síndrome de ovario poliquístico, Fallo ovárico prematuro, Reserva ovárica disminuida y endometriosis.

Revisiones bibliográficas han evaluado la asociación de la infertilidad femenina con la morbilidad y mortalidad en la vida posterior (para revisiones, ver (Permeth-Wey y Sellers, 2009; Schuler et al. 2013; Hanson et al. 2017)), argumentando que las mujeres infértiles presentan mayor riesgo de desarrollar ciertas enfermedades a lo largo de los años, lo revisaremos a continuación (Westerlund et al. 2014; Hanson et al. 2017).

6.1.2.1. Síndrome de ovario poliquístico

El síndrome de ovario poliquístico es una enfermedad compleja y heterogénea influenciada por muchos factores ambientales y genéticos. Esta enfermedad representa el 90-95% de las mujeres que sufren disfunción ovulatoria.

El síndrome de ovario poliquístico es una enfermedad compleja influenciada por factores tanto ambientales como genéticos (Calogero et al. 2011). La primera representación del síndrome fue en 1935 por Steil y Leventhal (Stein, 1935), cuya descripción de la patología fue un criterio de diagnóstico bastante eficiente durante casi 30 años. Actualmente, se siguen los criterios de Androgen Excess Society (AES) (Azziz et al. 2006), los cuales indican que el síndrome de ovario poliquístico se diagnostica si una mujer presenta signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo y cumple al menos uno de los dos criterios siguientes:

(1) Oligo y/o anovulación.

(2) Ovarios poliquísticos en ecografías y exclusión de otros trastornos conocidos de hiperandrogenemia.

Muchas de las mujeres que presentan esta patología necesitan técnicas de reproducción asistida para poder quedar embarazadas, debido a la anovulación característica del síndrome. A la hora de enfocar a estas mujeres en un tratamiento de este tipo, surgen problemas característicos de la patología. Las dosis de gonadotropinas empleadas en la estimulación ovárica controlada, en muchas ocasiones, tienen como resultado una respuesta ovárica exagerada. Como resultado, se desarrolla una cohorte de folículos grande e irregular recuperando, en la punción ovárica, numerosos ovocitos inmaduros y aumentando el riesgo del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). A la hora de intentar solucionar este problema, los investigadores argumentan que puede resultar efectiva la recuperación temprana de ovocitos inmaduros en estado de vesícula germinal y la posterior maduración *in vitro* (IVM). Sin embargo, hasta ahora, los únicos datos disponibles se han derivado de estudios observacionales y ensayos clínicos no aleatorios (Siristatidis et al. 2018).

Por otro lado, las mujeres con síndrome de ovario poliquístico que quedan embarazadas tienen un mayor riesgo en el embarazo y complicaciones fetales, independientemente del método de concepción (Mustaniemi et al. 2018). Aunque un meta-análisis en 2019 evaluó si los resultados y las complicaciones relacionadas con el embarazo diferían entre las pacientes con síndrome de ovario poliquístico y aquellas con otras causas de infertilidad que se habían sometido a FIV, el resultado de este estudio argumenta que las mujeres con esta patología de infertilidad presentaban mayores riesgos de aborto espontáneo, síndrome de hiperestimulación ovárica, diabetes gestacional hipertensión inducida por el embarazo y parto prematuro, porcentajes similares de embarazo clínico, embarazo múltiple, embarazo ectópico y malformaciones congénitas, un mayor porcentaje de nacimientos vivos, en comparación con las mujeres sin síndrome de ovario poliquístico (Sha et al. 2019).

Las mujeres con este síndrome pueden presentar una serie de complicaciones de salud posteriores que iremos revisando detalladamente a continuación, como puede ser diabetes, síndrome metabólico (Le et al. 2018), accidente cerebrovascular y enfermedades coronarias, además de consecuencias psicológicas y antropométricas (Carmina y Lobo 2018).

Los estudios epidemiológicos y metanálisis más recientes (Gilbert et al. 2018) que evalúan las comorbilidades y complicaciones del síndrome de ovario poliquístico, llegan a la conclusión de que, a pesar de que existe un gran número de revisiones, faltan estudios sistemáticos de alta calidad o metanálisis.

6.1.2.1.1. Enfermedades cardiovasculares

Hasta la fecha, la principal causa de muerte a nivel mundial entre las mujeres es la enfermedad cardiovascular. En este apartado discutiremos si las mujeres con síndrome de ovario poliquístico tienen un verdadero riesgo de enfermedad cardiovascular en la vida posterior.

Hay algunos estudios que indican que no hay relación entre las enfermedades cardiovasculares y la presencia de síndrome de ovario poliquístico (Morgan et al. 2012; Merz, 2016). Sin embargo, la mayoría de estudios recientes evidencian que el síndrome de ovario poliquístico se asocia con un perfil cardiometabólico desfavorable en la vida futura (Gunning y Fauser 2017; Carmina y Lobo 2018; Kakoly et al. 2018), debido al aumento de marcadores de enfermedades cardiovasculares, como CIMT (Carotid intima media thickness) (Meyer et al. 2012) y DMF (dilatación mediada por flujo) (Sprung et al. 2013). Esto puede ser debido a la influencia desfavorable de los andrógenos en la manifestación de la enfermedad cardiovascular, aunque es un campo de investigación abierto, ya que la confirmación de esta hipótesis sigue siendo incierta. Por todo esto, los datos sobre enfermedad cardiovascular y mortalidad en mujeres peri y posmenopáusicas con síndrome de ovario poliquístico parecen ser controvertidos. La necesidad de realizar estudios de cohortes grandes, prospectivos y bien fenotipados de mujeres con síndrome de ovario poliquístico es alta.

Esta falta de investigación puede ser debida a que el síndrome de ovario poliquístico se diagnostica durante la vida reproductiva, mientras que la enfermedad cardiovascular se manifiesta, en general, tres o cuatro décadas después. Debido a esta gran brecha de tiempo, faltan cohortes grandes y bien fenotipadas de mujeres con síndrome de ovario poliquístico que presenten seguimiento a largo plazo. Los artículos publicados están restringidos a pequeños estudios con bajo número de pacientes, o estudios trasversales en mujeres postmenopáusicas que han padecido un supuesto historial de síndrome de ovario poliquístico (Gilbert et al. 2018). El trabajo más reciente en 2019 realiza búsquedas en PubMed, Scopus, ScienceDirect, Web of Science y Google Scholar para recuperar estudios de observación publicados hasta abril de 2018 que investigaron eventos cardiovasculares en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. El resultado de este metaanálisis sugiere que presentar un historial de este síndrome en etapas reproductivas puede no ser un factor de riesgo importante para desarrollar enfermedades cardiovasculares en edades futuras (Ramezani et al. 2019). Sin embargo, otro estudio en 2019 argumenta que, incluso cuando el síndrome de ovario poliquístico está presente en mujeres delgadas, hay un importante riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares en un futuro (Karadag y Yoldemir 2019). Ambos estudios proponen la importante necesidad de reevaluar esta hipótesis por otros estudios de cohorte completos de mayor duración.

Lo mismo ocurre con las enfermedades cerebrovasculares, hay numerosas publicaciones, pero son contradictorias de nuevo. Por ello, es necesario también mucha más investigación en este campo, para poder aclarar qué subgrupos de sujetos

con síndrome de ovario poliquístico pueden tener un mayor riesgo de accidente cerebrovascular y poder prevenir el desarrollo posterior de esta patología (Anderson et al. 2014). A pesar de las controversias mostradas, las pautas actuales recomiendan que todas las mujeres con síndrome de ovario poliquístico deben someterse a exámenes de detección de factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares, con especial atención aquellas que presenten exceso de peso corporal (Teede et al. 2018).

6.1.2.1.2. Síndrome metabólico, tolerancia a la glucosa y diabetes

La resistencia a la insulina puede ser característica fisiopatológica clave del síndrome de ovario poliquístico. Esta relación se debe a un defecto en el receptor de insulina, que afecta la captación de glucosa mediada por insulina, prolongando los niveles altos de glucosa en la sangre y estimulando la secreción pancreática de insulina para compensar este defecto (Gilbert et al. 2018). Por ello, cuando existe resistencia a la acción de la insulina aparece el hiperinsulinismo compensatorio que trata de superar esa resistencia. Como consecuencia, la glucosa es captada en forma casi normal, siendo los valores de glucosa en sangre normales, pero las de insulina se encuentran aumentadas (Gilbert et al. 2018). Sin embargo, esa hiperinsulinemia, posteriormente se expresa como una alteración de la esteroidogénesis ovárica, posiblemente ocasionada por la estimulación excesiva de receptores en el ovario, que continúa con una estimulación mayor de la enzima citocromo P450c-17 dentro del ovario que produce una desviación de la vía metabólica hacia la producción de andrógenos. En consecuencia, produce hiperandrogenismo (Gunning y Fauser 2017).

Las altas concentraciones de insulina también tienen otro efecto a nivel del sistema nervioso central provocando el incremento de la secreción de hormona luteinizante (LH) que, a su vez, favorece la secreción de andrógenos ováricos y el estímulo del apetito (Moran et al. 2010).

La asociación entre hiperandrogenismo y resistencia a la insulina la describieron por primera vez Achard y Thiers en 1921 (Achard y Thiers, 1921). Como consecuencia a estas evidencias, se sabe que las poblaciones con resistencia a la insulina presentan un mayor riesgo de intolerancia a la glucosa (IGT), diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular, estudiado en numerosa bibliografía (Le et al. 2018; Lim et al. 2018), además de factores de riesgo para eventos cardiovasculares (comentados previamente) en el síndrome de ovario poliquístico.

Sin embargo, existen pocos estudios de alta calidad metodológica que tengan en cuenta esta asociación, debido a que las variaciones fenotípicas en la presentación del síndrome de ovario poliquístico son heterogéneas, dependiendo de numerosos factores como edad, peso y etnia. Los meta-análisis más recientes en 2019 indican que existe un mayor riesgo de síndrome metabólico en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. Por lo tanto, el diagnóstico y el tratamiento del síndrome metabólico en mujeres con este síndrome puede tener un impacto significativo en la salud de estas pacientes, así como reducir la incidencia de mortalidad y morbilidad (Niksima et al. 2019; Otaghi et al. 2019).

Para concluir, hay estudios que indican una manera de prevenir la aparición de diabetes tipo 2 en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. Entre estos métodos de prevención, se incluye una modificación en el estilo de vida, a través de dietas bajas en carbohidratos, combinación de ejercicio aeróbico y de resistencia, combinado con entrenamiento de alta intensidad, lo cual conlleva una pérdida de peso que favorecerá la prevención de la aparición de la diabetes tipo 2 (Anwar y Shikalgar, 2017)

Además de la dieta y ejercicio, para controlar la intolerancia a la glucosa en mujeres con síndrome de ovario poliquístico, la guía internacional recomienda realizar una prueba de tolerancia a la glucosa (OGTT), glucosa en ayunas o HbA1c al inicio del estudio en todas las mujeres, siendo el OGTT el más adecuado en mujeres de alto riesgo. A partir de entonces, la evaluación debe ser cada 1 a 3 años, influenciada por la presencia de otros factores de riesgo de diabetes (Andersen y Glintborg, 2018).

6.1.2.1.3. Diabetes gestacional

Investigar si el síndrome de ovario poliquístico es un factor de riesgo independiente para la desarrollar diabetes gestacional es importante teniendo en cuenta que ambas patologías son las más comunes en mujeres en edad reproductiva. Es imprescindible aclarar esta relación para confirmar si es necesario una prueba de tolerancia a la glucosa para todas las mujeres embarazadas con síndrome de ovario poliquístico, independientemente de su índice de masa corporal.

Para esclarecer esta necesidad, varios estudios han demostrado que el síndrome de ovario poliquístico es un factor independiente para la diabetes gestacional (Mumm et al. 2015; Rees et al. 2016). No obstante, otros estudios encuentran una relación estrecha entre ambos trastornos (Mustaniemi et al. 2018). Estos últimos sugieren que las mujeres obesas con este síndrome tienen un riesgo importante de diabetes gestacional y, por lo tanto, deben ser reconocidas y aconsejadas como un grupo de alto riesgo antes o durante las primeras etapas del embarazo para minimizar los problemas ocasionados por la diabetes gestacional, e incluso algunos estudios aconsejan la administración de metformina a estas pacientes (Bidhendi et al. 2019).

Las posibles razones de estos resultados discordantes pueden ser las diferencias en los criterios de diagnóstico y la falta de homogeneidad de las poblaciones de estudio.

6.1.2.1.4. Calidad de vida, depresión y ansiedad

Por otro lado, hay informes que indican que las mujeres con síndrome de ovario poliquístico tienen una calidad de vida más baja (Cooney et al. 2017) y una mayor prevalencia de síntomas depresivos y de ansiedad en comparación con las mujeres que no lo padecen (Chaudhari et al. 2018).

El mayor riesgo de problemas psicológicos en el síndrome de ovario poliquístico puede relacionarse con hacer frente a problemas como la feminidad, la sexualidad y la fertilidad que están relacionados con las características del síndrome de ovario poliquístico junto con el hirsutismo y la menstruación irregular. También, puede relacionarse con problemas de peso corporal o con el hecho de padecer una enfermedad crónica. Además, un índice de masa corporal alto se asocia con mayor depresión y ansiedad en mujeres con este síndrome. Por ello, se ha pensado que el control de peso en el manejo de mujeres con síndrome de ovario poliquístico puede mejorar el estado de ánimo (Thomson et al. 2009).

La guía internacional en síndrome de ovario poliquístico (Teede et al. 2018), reconoce los problemas psicológicos relacionados con el síndrome y hace hincapié en su detección, evaluación y gestión. Actualmente, se realizan numerosos estudios que realzan la importancia de la salud psiquiátrica en este grupo de mujeres (Cooney 2019; Stener et al. 2019).

6.1.2.1.5. Cáncer ginecológico

Por último, hay que darle importancia a la relación de síndrome de ovario poliquístico y el cáncer de endometrio, ovario y mama.

Empezando por el cáncer de endometrio, estudios han encontrado que las mujeres con este síndrome tienen, al menos, un triple riesgo de padecer cáncer de endometrio en comparación con las mujeres sin el síndrome. Los mecanismos moleculares que asociaron el síndrome de ovario poliquístico y la cáncer de endometrio siguen siendo hipótesis sin contrastar, pero se ha sugerido que la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia pueden ser los protagonistas (Zheng et al. 2018). Esto puede explicar la elevada secreción de andrógenos, LH y factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I), todos ellos factores de riesgo adicionales para el cáncer de endometrio y ovario (Shafiee et al. 2016).

Además, parece que la exposición prolongada a altos niveles de estrógeno sumada a la deficiencia/resistencia de progesterona en mujeres con síndrome de ovario poliquístico puede inducir hiperplasia y diferenciación celular no controlada del endometrio, aumentando la probabilidad de errores en la replicación del ADN, seguida de un aumento de las posibilidades de mutación aleatoria y favoreciendo, por consiguiente, al desarrollo del cáncer (Zheng et al. 2018; Lundberg et al. 2019).

En cuanto al cáncer de ovario y síndrome de ovario poliquístico, los estudios son más controvertidos (Harris et al. 2019), aunque la balanza se inclina más a que existe una correlación entre ambos factores (Yin et al. 2018). La mayoría de los estudios no relaciona el cáncer de mama con la presencia o no de síndrome de ovario poliquístico (Ding et al. 2018; Yin et al. 2018).

6.1.2.1.6. Resumen/Conclusión

Como conclusión de este apartado dedicado al síndrome de ovario poliquístico podemos nombrar el servidor web DiseaseConnect (DiseaseConnect web server. 2014), el cual, no informa de ninguna ruta molecular asociada con esta enfermedad.

Sin embargo, se han analizado unos 52 complejos de proteínas que pueden estar asociadas de forma significativa con otros 23 genes *GWAS/OMIM/DEG* relacionados con síndrome de ovario poliquístico (DiseaseConnect web server. 2014), siendo casi la mitad de estos 52 miembros de la familia de la ubiquitina E3 ligasa, enzima importante en mecanismo de desubiquitinación y ubiquitinación de proteínas, catabolismo de proteínas dependiente de ubiquitina proteasomal, autofosforilación de aminoácidos de proteínas, la respuesta al estímulo de daño del ADN, el ciclo celular mitótico y el envejecimiento celular (CORUM October 28, 2014). Por este motivo, los factores genéticos en la etiología de síndrome de ovario poliquístico son bastante importantes y por ello, no es sorprendente relacionar síndrome de ovario poliquístico con otras patologías al compartir genes. También, se ha relacionado marcadores metabólicos y genes mitocondriales anormales en la aparición de síndrome de ovario poliquístico, argumentando que los trastornos mitocondriales y aumento del estrés oxidativo pueden estar implicados en la asociación de síndrome de ovario poliquístico con otras enfermedades descritas previamente como enfermedades cardiovasculares o síndrome metabólico (Zhang et al. 2019).

Además, debido a esta importancia genética, síndrome de ovario poliquístico presenta una heredabilidad estimada del 65% (Vink et al. 2006). Por consiguiente, varios ensayos (Hunter et al. 2007; Davies et al. 2011) informan que madres, padres y hermanos de mujeres con este síndrome pueden tener más probabilidades de padecer enfermedades cardiovasculares en los años posteriores. Sin embargo, estos estudios no encontraron una relación significativa entre las mujeres con síndrome de ovario poliquístico y un historial familiar de diabetes (Tarín et al. 2015).

Para finalizar, haremos hincapié en el problema del estudio de los efectos a largo plazo del síndrome de ovario poliquístico. Como hemos indicado en los diferentes apartados, las mujeres con este síndrome a menudo se identifican en la adolescencia o en la adultez temprana, mientras que las enfermedades que le pueden ir asociada aparecen en etapas posteriores. Por ello, la mayoría de los meta-análisis existentes en mujeres con síndrome de ovario poliquístico mayores de 40 años son limitados en número y diseño. Las encuestas internacionales sugieren que la mayoría de los pacientes no están satisfechos con el asesoramiento a largo plazo relacionado con problemas médicos y psicológicos de esta enfermedad (Cooney y Dokras, 2018).

6.1.2.2. Fallo ovárico prematuro

El fallo ovárico prematuro es una afección característica de mujeres menores de 40 años que presentan amenorrea sostenida (4 meses o más), niveles elevados de la hormona estimuladora del folículo (FSH) y niveles bajos de estrógeno (para una revisión, ver (Silva et al. 2014)). A diferencia de la menopausia natural, las mujeres diagnosticadas con fallo ovárico prematuro pueden experimentar una función ovárica impredecible que lleva a menstruaciones intermitentes e imprevisibles en la mitad de los casos, con un porcentaje de concepción y nacimientos de aproximadamente el 5% al 10% de los casos (Nelson, 2009).

Se estima que la incidencia de fallo ovárico prematuro es muy baja (es del 1% en mujeres menores de 40 años, 0.1% menos de 30 y 0.01% menos de 20) pero la prevalencia, conforme avanzan los años, aumenta cada vez más (Tarín et al. 2015). Esta patología es una afección multifactorial que incluye alteraciones del cromosoma X, trastornos genéticos y autoinmunes e infecciones, entre otros (Luisi et al. 2015; Machura et al. 2018).

Al igual que en el síndrome de ovario poliquístico, hasta la fecha, el servidor web DiseaseConnect no ha incorporado vías moleculares asociadas con fallo ovárico prematuro (DiseaseConnect web server. 2014). Solo el complejo de proteínas, el factor de inhibición de la leucemia (LIF) y la glicoproteína 130 (gp130), involucrada en la vía de señalización del receptor de interleucina y la diferenciación del sistema nervioso (CORUM October 28, 2014), están significativamente relacionados con 12 GWAS/OMIM/DEG de fallo ovárico prematuro (DiseaseConnect web server. 2014). Además, el fallo ovárico prematuro comparte genes con otras patologías como osteoporosis, demencia, enfermedad cardiovascular y diabetes, entre otras, que iremos revisando a continuación (Tarín et al. 2015).

6.1.2.2.1. Enfermedades cardiovasculares

Las mujeres con fallo ovárico prematuro antes de los 40, inician la menopausia antes que las mujeres que no tienen esta patología. Teniendo en cuenta que existe una relación inversa entre la edad de la menopausia natural y la mortalidad cardiovascular y que, por cada año de retraso en la menopausia, el riesgo de enfermedad cardiovascular puede disminuir en un 2%, se puede pensar que estas mujeres puedan tener un inicio más temprano de enfermedad coronaria y una mayor mortalidad por eventos cardiovasculares (Podfigurna y Meczekalski, 2018).

Esto se puede explicar gracias a la acción de los estrógenos sobre la función contráctil del miocito ventricular y sobre la cinética intracelular del Ca²⁺ en las células endoteliales coronarias, por lo que tienen efectos antiarrítmicos en los miocitos cardíacos. Por ello, las mujeres con fallo ovárico prematuro presentan varios factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares como puede ser un perfil anormal de lípidos, disfunción endotelial, diabetes y

síndrome metabólico (Podfigurna y Meczekalski, 2018). Se dice que el riesgo de mortalidad por cardiopatía isquémica aumenta aproximadamente en un 80% entre las mujeres con fallo ovárico prematuro en comparación con las mujeres con menopausia entre los 49 y 55 años (Jacobsen et al. 1999).

Sin embargo, estas investigaciones son insuficientes para recomendar una terapia de reemplazo hormonal con el único propósito de prevenir una enfermedad cardiovascular (Machura et al. 2018), a pesar de que en varios estudios se ha visualizado una reducción de la esperanza de vida por enfermedad cardiovascular en mujeres con fallo ovárico prematuro que no han llevado una terapia de reemplazo hormonal (Wu et al. 2014). Por este motivo, solo se puede informar que un tratamiento TRH puede tener un papel preventivo de enfermedades cardiovasculares (Kanis et al. 2019) y realizar un seguimiento especial con el fin de controlar de forma regulada los factores de riesgo existentes para la enfermedad cardiovascular (Podfigurna y Meczekalski, 2018).

6.1.2.2.2. Diabetes

En la literatura hay mucha controversia sobre si la edad de la menopausia se asocia con el riesgo de padecer diabetes tipo 2 (Muka et al. 2017). Estudios con mayor antigüedad afirman que no hay una relación significativa (Di Donato et al. 2005), mientras que actualmente se ha visto que la asociación es más importante de lo que parecía, ya que la transición a la menopausia se relaciona con un aumento de grasa visceral, de peso y alteración en la homeostasis de la glucosa, factores de riesgo para la diabetes (Shen et al. 2018; Wang et al. 2018; Anagnostis et al. 2019). Los mecanismos no están claros, pero es factible pensar que la edad de la menopausia podría afectar en gran medida a la aparición de la diabetes (Muka et al. 2017).

El análisis inverso está más estudiado. Se ha observado que en las mujeres que padecen diabetes tipo 2, aumenta el riesgo de una menopausia temprana, siendo la edad promedio de la menopausia de estas mujeres mucho más temprana que las mujeres no diabéticas (Sekhar et al. 2015).

El vínculo entre la diabetes y la menopausia precoz está bastante confirmado pero los mecanismos genéticos, exógenos o endógenos que unen estas dos patologías necesita mucho más estudio.

6.1.2.2.3. Demencia

Desde 1990, se han observado diferencias dramáticas de género en el sufrimiento del daño neurológico producido como consecuencia de isquemia cerebral. Esta evidencia es debida al papel neuroprotector de 17β -estradiol producido por el ovario (E_2). Por este motivo, se ha sugerido que la pérdida temprana y de forma prolongada de E_2 ovárica característica del fallo ovárico prematuro, conduce a un aumento del riesgo de padecer demencia y mortalidad por trastornos neurológicos (Soni y Hogervorst, 2014).

Sin embargo, a pesar de esta evidencia significativa, hay una pregunta importante sin respuesta: ¿cómo aumenta exactamente la menopausia prematura el riesgo de demencia y enfermedad neurológica?

Los trabajos en un modelo animal en el que se le ha practicado una ovariectomía a largo plazo para generar esta condición de menopausia prematura, reveló una hipersensibilidad del hipocampo (un área clave para la memoria y aprendizaje), a las lesiones isquémicas (Zhang et al. 2013), a proteínas íntimamente relacionadas con el Alzheimer, un aumento de los procesos de amiloidogénesis y un peor resultado cognitivo (Zhang et al. 2013). También, diversos ensayos han destacado un aumento de la hipersensibilidad a efectos neurotóxicos de amiloide-beta-1-42 (Ding et al. 2013), incremento de proteínas neurodegenerativas como puede ser Dkk1 y acetilación del sensor de estrés p53 (Raz et al. 2011). Además, parece activar también cascadas de señalización intracelular que activan vías que provocan aumento del estrés oxidativo y promueve la apoptosis neuronal, como la NADH oxidasa/superóxido/cinasa N-terminal N-terminal de NADPH (Zhang et al. 2013).

Por otro lado, se demostró que en ratonas ovariectomizadas, el metabolismo energético se desviaba a utilizar cuerpos cetónicos como fuente de energía, en lugar de la glucosa que es la fuente más común y efectiva del organismo (Hamilton et al. 2011; Yao y Brinton, 2012). Este cambio produce unos cambios perjudiciales en el cerebro, como fosforilaciones oxidativas comprometidas que generan estrés oxidativo mitocondrial y acumulación de componentes tóxicos en las mismas. Además, se puede producir la oxidación de los ácidos grasos en los axones mielinizados con el fin de degradarse para proporcionar al cerebro más combustible alternativo, algo que compromete aún más la función cerebral mediante la destrucción de materia blanca (Yao et al. 2010). Los estudios más recientes en 2018 muestran, además, que la pérdida de E₂ conlleva a una inestabilidad transcripómica, aumentando la vulnerabilidad neuronal y haciendo al sistema más susceptible a procesos neurodegenerativos (Iacobas et al. 2018).

Todas estas grandes investigaciones respaldan la idea del papel neuroprotector de E₂ y, además, se ha visto que tiene una función adicional preservando el metabolismo de la glucosa y la función mitocondrial, imprescindible para el mantenimiento de la capacidad bioenergética cerebral (Rettberg et al. 2014).

Es muy importante añadir y destacar que todos estos efectos se revirtieron en parte o en su totalidad a través de la administración de E₂ inmediatamente después de la ovariectomía y, por ello, se puede sugerir que una terapia temprana con E₂ previene, en parte, las secuelas neurológicas que produce fallo ovárico prematuro (Ding et al. 2013; Georgakis et al. 2019).

6.1.2.2.4. Osteoporosis

Otra consecuencia a largo plazo de la falta del efecto protector del E₂ es en el hueso, ya que puede producir una pérdida mineral ósea aumentando el riesgo de fracturas (Faubion et al. 2015; Szeliga et al. 2018; Goh et al. 2019).

El grupo de investigación de Bachelot, visualizó una reducción significativa en la pérdida mineral ósea del fémur y una mayor incidencia en osteoporosis en mujeres que, padeciendo fallo ovárico prematuro, suspendieron su medicación con TRH al año de tratamiento al compararlo con mujeres que continuaron con su tratamiento durante, al menos, 5 años (Bachelot et al. 2016; Machura et al. 2018). Por estas evidencias se supone que una terapia de reemplazo de esteroides sexuales ayuda a restaurar la pérdida mineral ósea en pacientes jóvenes que padecen fallo ovárico prematuro (Maclaran y Panay, 2015).

Por todos estos resultados, a día de hoy, es recomendable el reemplazo hormonal en mujeres con fallo ovárico prematuro además de la administración de 1200 mg de calcio y 800-1000 unidades internacionales de vitamina D por día (Ma et al. 2013; Goh et al. 2019).

6.1.2.3. Reserva ovárica disminuida

La reserva ovárica disminuida es otra causa de infertilidad femenina que se define como una disminución en el número y/o calidad de los ovocitos debido a la baja capacidad del ovario de producirlos. Esta situación, en condiciones normales se puede producir por tener una edad avanzada, pero también de forma anormal debido a causas congénitas, médicas o quirúrgicas en pacientes en edad reproductiva (Greene et al. 2014).

Estas mujeres se caracterizan por alteraciones en pruebas que definen la reserva ovárica, como niveles aumentados de FSH y de dehidroepiandrosterona (DHEA), niveles disminuidos de hormona antimulleriana (AMH) y bajo recuento de folículos antrales (Gleicher et al. 2013; Committee on Gynecologic Practice 2015). Las causas de la reserva ovárica disminuida son multifactoriales, pudiendo ser genéticas, ambientales, autoinmunes, idiopáticas e incluso por cirugía ovárica o quimioterapia (Richardson et al. 2014; Silva et al. 2014). Dentro del componente genético que pueda causar la reserva ovárica disminuida, el servidor web DiseaseConnect (DiseaseConnect web server. 2014) no proporciona ninguna información sobre esta condición en particular. No obstante, revisando la bibliografía, sí que existen muchos estudios que analizan y explican ciertas asociaciones genéticas relacionadas con reserva ovárica disminuida, como pueden ser polimorfismos de *DGF9*, *FSHR* o *ESR1*, mutaciones en *FMRI*, expresión diferencial de ciertos genes como *AMH*, *IGF1* entre otros y genes candidatos como *Fox12*, *Gdf9*, etc (Greene et al. 2014). Además, mujeres menores de 35 años que presentan esta patología, presentan marcadores de riesgo para ciertas enfermedades, como iremos revisando a continuación.

6.1.2.3.1. Enfermedades cardiovasculares

En diferentes experiencias se ha puesto de manifiesto, que los marcadores característicos de las enfermedades cardiovasculares se encuentran incrementados en mujeres con reserva ovárica disminuida. Concretamente, se detectaron asociaciones positivas entre la reserva ovárica disminuida y el índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR), como la proteína C reactiva, nivel de triglicéridos, niveles de colesterol (LDL) y una correlación negativa con lipoproteínas de alta densidad (HDL) (Verit et al. 2014; Verit et al. 2016). Sin embargo, serán necesarios muchas más experiencias para ser capaces de asegurar esta relación (Quinn y Cedars, 2018).

6.1.2.3.2. Cáncer

Con los datos disponibles, se ha establecido un vínculo entre la reserva ovárica disminuida y el cáncer de mama y ovario, en las pacientes portadoras de mutaciones de genes de cáncer de mama (*BRCA1/2*), genes que son conocidos de la familia de reparación de ruptura de la doble cadena de DNA (Lin et al. 2017).

Hablando en una primera instancia de la Mutación *BRCA1*, los estudios abordados sobre el asunto indican que las mujeres portadoras de mutaciones de *BRCA1* presentan una reserva ovárica disminuida en comparación con aquellas libres de estas alteraciones, independientemente de la presencia (Titus et al. 2013) o la ausencia (Wang et al. 2014) de antecedentes personales de cáncer de mama u ovario (Lin et al. 2017).

Además, dada la amplitud de trabajos al respecto, se puede afirmar que las mujeres con esta mutación, presentan un riesgo muy elevado de desarrollar cáncer de mama y ovario (Mersch et al. 2015), experimentar una menopausia natural más temprana (Dawood et al. 2018) y, a la hora de empezar un tratamiento de reproducción asistida, presentar una baja respuesta a la estimulación ovárica controlada (Derks-Smeets et al. 2017). No obstante, también existe controversia en este tema, ya que algunos investigadores no observaron un riesgo de menopausia precoz en estas mujeres (Collins et al. 2013; Gunnala et al. 2018).

El equipo de Oktay (Oktay et al. 2014) trabajó sobre el problema y explicó el motivo por el qué las mujeres portadoras de estas mutaciones presentan reserva ovárica disminuida (Oktay et al. 2014). Se ha detectado que la función de los genes de *BRCA1*, disminuye con la edad de forma natural, causando la acumulación de roturas letales de la doble hebra de ADN en los folículos primordiales, activando consecuentemente, mecanismos apoptóticos ovocitarios o foliculares, destinados a prevenir la propagación de estas mutaciones graves. Teniendo en cuenta que de forma natural y como consecuencia de la edad se produce esta disminución de la reserva ovárica en todas las mujeres, mientras que la misma se ve acelerada en aquellas que son portadoras de la mutación en *BRCA1*, se encuentra la explicación a la baja respuesta y calidad ovocitaria de estas pacientes (Derks-Smeets et al. 2017).

Hablando, en segundo lugar, de la mutación *BRCA2*, los estudios que relacionan los efectos sobre la reserva ovárica y riesgo de cáncer de mama y ovario en las mujeres portadoras de esta mutación, se pronuncian en menor medida comparado con los estudios dedicados a *BRCA1*. Esto puede deberse a una disminución mucho más tardía de la función de *BRCA*. Sin embargo, otros trabajos paralelos indican que las pacientes con estas mutaciones tienen un riesgo elevado de desarrollar cáncer de mama y ovario en comparación con mujeres con mutaciones en *BRCA1*, además de desarrollar un cáncer de páncreas en comparación con las mujeres de la población general (Mersch et al. 2015; Roberti et al. 2019).

6.1.2.4. Endometriosis

La endometriosis se describe como la implantación y crecimiento de tejido intrauterino fuera del útero, una enfermedad crónica cuya etiología es desconocida, aunque se ha visto relación con numerosos factores genéticos, epigenéticos, hormonales, ambientales e incluso inmunológicos (Kobayashi et al. 2019). Según la OMS, el 25 % de las mujeres padece endometriosis y es una causa potente de infertilidad. Las mujeres con esta patología pueden ser asintomáticas, o dependiendo de donde se encuentren dichas lesiones, sufrir dolor pélvico, dismenorrea y dispareunia.

En cuanto a su tratamiento, se debe asumir que este no ha avanzado en bastantes años, por lo que sigue sin haber cura. El único medio efectivo es el quirúrgico, abordando la extirpación de los quistes endometriósicos. La única diferencia desde hace veinte años al momento actual es el mejor diagnóstico de esta enfermedad, lo que facilita adecuar cuanto antes el tratamiento (Kobayashi et al. 2019).

El riesgo de padecer enfermedades posteriores relacionadas con la endometriosis, lo iremos revisando a continuación.

6.1.2.4.1. Colon irritable

Tanto la endometriosis como el síndrome de colon irritable son enfermedades con una gran prevalencia entre la población femenina (Schomacker et al. 2018). Esta asociación puede explicarse por una correlación fisiopatológica que genera una promoción mutua, ya que ambas patologías comparten un estado inflamatorio crónico característico. (Wu et al. 2015; Viganò et al. 2018).

Que se reconozca esta asociación es importante debido tanto a su prevalencia entre la población como a las molestias y baja calidad de vida que conlleva. En consecuencia, sería un valioso avance, el proporcionar un manejo de estos pacientes con un tratamiento más efectivo, logrando un adecuado diagnóstico y una terapia dirigida (Lee et al. 2018).

6.1.2.4.2. Enfermedades cardiovasculares

Diferentes investigaciones argumentan que en mujeres con endometriosis, los niveles de diversos factores inflamatorios, como la proteína C reactiva (CRP), la molécula de adhesión intracelular 1 (ICAM-1), la interleucina-1 y 6 (IL-1 e IL-6), el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), se mantienen elevados, tanto en sangre periférica como en líquido peritoneal (Agic et al. 2007; Brandes et al. 2012). Está bien establecido que la inflamación es el mecanismo principal en las etapas iniciales en el mantenimiento de la lesión vascular y en el desarrollo y progresión de la aterosclerosis. Estos marcadores elevados son indicativos de un estrés oxidativo, procesos inflamatorios y un perfil lipídico aterogénico, que pueden ser clave para el desarrollo de una enfermedad coronaria, explicando la asociación entre ambas patologías.

Por este motivo, si las mujeres con endometriosis presentan un estado de inflamación general aumentada, corren un mayor riesgo de padecer disfunción microvascular y aterosclerosis (Taskin et al. 2019). Incluso es factible pensar que quizá compartan un fondo genético común (Mu et al. 2016).

Por añadidura, los tratamientos que resultan apropiados para tratar la endometriosis, como son la histerectomía o la ooforectomía junto a la administración de analgésicos, podrían conferir un mayor riesgo de cardiopatía coronaria a estas pacientes (Kvaskoff et al. 2015). Aunque los médicos actualmente se centran en los riesgos tradicionales a la hora de evaluar el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, hay estudios que evidencian que la endometriosis debe incluirse como un posible factor de riesgo y argumentan una necesidad de exploración para comprender los mecanismos y poder afrontar el problema desde otra perspectiva (Taskin et al. 2019).

6.1.2.4.3. Enfermedades autoinmunes

Se dispone de sólidas pruebas circunstanciales que muestran que la endometriosis, depende de anomalías inmunológicas (Lebovic et al. 2001), ya que los macrófagos activados por citoquinas proinflamatorias tienen un papel primordial en la aparición y progresión de las placas endometriósicas. Esto tiene su explicación conociendo las funciones que caracterizan estas moléculas. Por un lado, estimulan la respuesta inmune que desemboca en la destrucción de células infectadas, pero, por otro lado, también pueden desempeñar un papel protector por diferenciación y regeneración celular (Vogel et al. 2013). En el caso de la endometriosis, los macrófagos ejercen la segunda función mencionada, de manera que malinterpretan el tejido endometrial ectópico como una lesión y, en lugar de eliminarlo, activan vías de reparación y se ocupan de su supervivencia, por lo que ese tejido se mantiene de forma sostenida (Wu et al. 2017; Sun et al. 2019).

Diferentes estudios han demostrado un escape de las células de la vigilancia inmune al analizar el entorno peritoneal en la endometriosis encontrando anormalidades en casi todos los tipos de células inmunes, incluidos niveles aumentados de neutrófilos y macrófagos peritoneales, función citotóxica reducida de células asesinas naturales y números aberrantes de linfocitos T y B que ayudan al crecimiento, mantenimiento, invasión y angiogénesis de células endometriósicas (Izumi et al. 2018).

Además, existe evidencia de un aumento en los niveles de una variedad de autoanticuerpos en mujeres con esta patología, lo que estimula el entusiasmo entre los investigadores para estudiar su papel como biomarcadores endometriósicos. Diferentes revisiones sobre biomarcadores sanguíneos y urinarios endometriósicos encontró que, aunque se ha indicado que varios anticuerpos aumentan en mujeres con endometriosis, solo los anticuerpos anti-endometriales y la interleucina-6 fueron útiles para detectar la endometriosis (Nisenblat et al. 2016). Sin embargo, su precisión no reemplaza el tratamiento quirúrgico vigente (Shigeshi et al. 2019).

Por otro lado, como se sabe que la endometriosis es una enfermedad heredable, podemos encontrar varios estudios que analizan genes que participan en la aparición de esta patología para analizar la asociación entre los genes autoinmunes y la endometriosis. Por ejemplo, se ha visto que los alelos del sistema del antígeno leucocitario humano (HLA), asociados más estrechamente con enfermedades autoinmunes, también, se han relacionado con la endometriosis (Shigeshi et al. 2019)

Esta es la causa de que haya numerosos informes que analizan la comorbilidad de la endometriosis, con diferentes enfermedades asociadas con trastornos autoinmunes, como son la tiroiditis autoinmune, esclerosis múltiple, dermatitis autoinmune dependiente de progesterona (Baptist y Baldwin, 2004; Alviggi et al. 2006), lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide (Pasoto et al. 2005). Seguidamente iremos detallándolas.

6.1.2.4.3.1. Lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide

Los pacientes diagnosticadas con estas patologías, presentan una producción de anticuerpos anormalmente desregulada y aumentada, además de respuestas humorales elevadas, al igual que las que padecen endometriosis (Lebovic et al. 2001; Eisenberg et al. 2012; Zhang et al. 2018).

La asociación entre ambas enfermedades no se comprende aún, pero la observación de un mayor riesgo de padecer lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide en mujeres con endometriosis, apunta hacia una patogénesis común que merece una atención adicional (Pasoto et al. 2005). No obstante, son muy pocos los trabajos que han evaluado la coexistencia de endometriosis y estas enfermedades autoinmunes y, además, se perciben ciertas controversias. Algunos hallan una asociación débil pero significativa (Nielsen et al. 2011), otros una asociación bastante significativa (Sinaii et al. 2002), mientras que el resto no detectan ninguna relación (Nielsen et al. 2011). También se debe destacar que el tratamiento de la endometriosis con anticonceptivos orales puede se asocia con el riesgo a largo plazo de sufrir otras enfermedades (2018), entre ellas, las autoinmunes (Lateef y Petri, 2012; Jeong et al. 2018). Por todas estas contradicciones, se considera necesario abordar más estudios que analicen esta relación (Zhang et al. 2018).

6.1.2.4.3.2. Esclerosis múltiple

Tal como ha sido expuesto anteriormente, se ha informado de que las mujeres que padecen endometriosis, tienen mayor predisposición a adquirir otros trastornos inflamatorios autoinmunes, como por ejemplo, la esclerosis múltiple (Mormile y Vittori, 2014). La esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmune neuroinflamatoria crónica y neurodegenerativa del sistema nervioso central, cuya patogenia, también, puede estar asociada a la actividad de los macrófagos, tal como ocurre con la endometriosis (Katiyar et al. 2018).

Además, aunque la asociación de esclerosis múltiple y endometriosis no se conoce en profundidad, podría deberse a una expresión diferencial de genes y vías patogénicas desreguladas comunes, implicadas en el desarrollo de ambas enfermedades (Antebi et al. 2017). Por tanto, cabe pensar que un examen de los posibles cruces y componentes compartidos entre estas vías comunes desreguladas, junto con los genes asociados a la endometriosis y la esclerosis múltiple, contribuiría a esclarecer el mecanismo de la enfermedad.

Este ha sido el objetivo de los últimos estudios publicados en 2018, de manera que sus resultados implican la caracterización de genes, moléculas y vías comunes compartidas, que aparecen tanto en la endometriosis como en la esclerosis múltiple y que deben explorarse más a fondo como dianas terapéuticas novedosas en futuras investigaciones (Katiyar et al. 2018; Shigesi et al. 2019).

6.1.2.4.3.3. Alergias

El aumento de la reacción inflamatoria y la respuesta inmunológica aberrante que caracteriza a la endometriosis hace pensar que las mujeres que padecen esta patología deben ser más susceptibles a manifestaciones alérgicas (Bungum et al. 2014).

Diversas experiencias procedentes de Estados Unidos de América informaron sobre tasas más altas de eccema, sensibilidad a los alimentos y reacciones alérgicas en casos de endometriosis, en comparación con los controles (Sinaii et al. 2002; Peng et al. 2017).

6.1.2.4.4. Cáncer

La endometriosis se considera una afección benigna pero se ha sugerido un vínculo potencial con algunos tipos de tumores malignos, como la invasión local y distante, el crecimiento anormal del tejido, la disfunción de los órganos diana y el daño genético. Los estudios epidemiológicos que han investigado la relación entre la endometriosis y el cáncer, se revisan a continuación.

6.1.2.4.4.1. Cáncer ginecológico

Entre los cánceres calificados como no ginecológicos, el más estudiado ha sido el de piel (Farland et al. 2017), que se ha revelado como una de las neoplasias más frecuentes a nivel mundial. Comprenden dos subtipos principales, cáncer de piel no melanoma (NMSC) y el melanoma cutáneo (menos frecuente, pero con mayor potencial metastásico) (Farland et al. 2017; Wyshak y Frisch, 2000). Estos tipos de cáncer comparten varios factores de riesgo, incluida la piel clara, la exposición al sol y los antecedentes familiares de cáncer de piel (Kvaskoff et al. 2015).

Se puede proponer una posible explicación a esa relación: el riesgo de endometriosis ha sido asociado a factores de riesgo de melanoma, de los que se conoce su origen genético, a saber, color del cabello pelirrojo (Missmer et al. 2006; Wyshak y Frisch, 2000), presencia de pecas (Kvaskoff et al. 2009), la sensibilidad de la piel a la exposición solar (Kvaskoff et al. 2014) y color de los ojos azules (Vercellini et al. 2014). Lo que permite sugerir que la endometriosis y el melanoma compartirían factores genéticos comunes, posiblemente a través de una vía de pigmentación (Hornstein et al. 1997).

Los estudios de la endometriosis en relación con otros tipos de cáncer han sido escasos y, en ocasiones, contradictorios. Por ejemplo, se dispone de datos que indican una relación entre el linfoma no Hodgkin y la endometriosis (Melin et al. 2007), mientras que otros, por el contrario, no observan dicha relación. Formando parte de estos últimos, se encuentran los estudios transversales (son investigaciones observacionales que analizan datos de variables recopiladas en un periodo de tiempo sobre una población predefinida), entre pacientes miembros de la Asociación de Endometriosis (Matalliotakis et al. 2009; Zucchetto et al. 2009).

Igualmente, se informó del mayor riesgo de cáncer cerebral en varios estudios (Melin et al. 2006; Melin et al. 2007), así como de cánceres endocrinos o riñón (Melin et al. 2007). Resultados que son cuestionados por otros investigadores, que no encontraron la mencionada asociación (Kvaskoff et al. 2015).

6.1.2.4.5. Estudios genéticos

Conocida la asociación familiar de la endometriosis, se puede pensar en una contribución genética importante de esta enfermedad. Por este motivo, se han generado numerosas investigaciones con el fin de identificar varios loci de susceptibilidad genética, así como de asociación de genoma completo (GWAS). El servidor web DiseaseConnect (DiseaseConnect web server. 2014) ha incorporado un total de 24 genes *GWAS/OMIM/DEG* significativamente asociados con esta patología. Estos genes se encuentran involucrados en la ruta metabólica de la vitamina B6 (KEGG path ID: hsa00750), vía importante en el metabolismo, el procesamiento de la información genética/ambiental y en varios procesos celulares (Choi et al. 2017).

Anteriormente (Choi et al. 2017), se habían revisado los hallazgos relacionados con las comorbilidades de las enfermedades ginecológicas y no ginecológicas con endometriosis publicados hasta el momento. Pero, en la actualidad y gracias al gran avance de la secuenciación masiva, se han abierto nuevas oportunidades de buscar variantes menos comunes que producen grandes efectos.

Los últimos datos, procedentes de 2017 abordan el análisis genético de tres generaciones de una familia bien caracterizada, con siete mujeres afectadas de endometriosis, confirmada quirúrgicamente (Matalliotakis et al. 2017). Con el fin de identificar variantes exónicas asociadas a enfermedades raras, se realizó una secuenciación completa del exoma (WES). En 2018, se informó del caso único de una mujer de esta familia con endometriosis. Dicha familia manifestaba una comorbilidad de 13 enfermedades no ginecológicas, incluyendo lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, asma bronquial, enfermedad de Crohn, divertículo de vejiga urinaria, osteoporosis, bocio multinodular, enfermedad cardiovascular, enfermedad por reflujo gastroesofágico, tumor maligno de vejiga urinaria, esófago de Barrett y catarata bilateral, cuya historia incluyó miembros infértiles que padecían endometriosis (Matalliotaki et al. 2018).

La conclusión de estos estudios, que utilizaron la técnica de secuenciación masiva, ha ampliado notablemente el conocimiento de las anomalías genéticas de todo el genoma. El análisis de datos de WES apoya la idea de que la endometriosis y varias enfermedades autoinmunes comparten posibles características genéticas y fisiopatológicas comunes.

El elevado índice de comorbilidades observadas refuerza la necesidad de estudios adicionales en el futuro, ya que un mecanismo patógeno molecular/genético compartido se hace cada vez más evidente.

6.1.2.5. Infertilidad de origen desconocido o idiopática

La infertilidad de origen desconocido (también llamada idiopática) (UMLS ID: C0404585) es una categoría de diagnóstico que se utiliza tanto en hombres como en mujeres, cuando no se encuentra ninguna causa de la infertilidad (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway database, 2014; Zegers-Hochschild et al. 2017). Es constatable que se ha mantenido con una prevalencia constante a lo largo de los años (11-13 %), a pesar de los esfuerzos realizados en investigación para conseguir mejorar el diagnóstico de infertilidad y poder catalogar a esa pareja o miembro de la pareja en un subtipo infértil. Igual que sucedía en el caso de la reserva ovárica disminuida, el servidor web DiseaseConnect (DiseaseConnect web server. 2014) no proporciona información sobre esta condición, pero diferentes estudios epidemiológicos sí que demuestran que esta causa de infertilidad está se asocia con cáncer de endometrio (Venn et al. 1999) y de ovario (para revisión, véase (Del Pup et al. 2018)). Los datos más recientes, procedentes del 2019, evalúan el estado de la sangre periférica en pacientes con infertilidad idiopática, comparando la concentración de diferentes marcadores tales como células CD56 + NK circulantes, CD69 y perforina con el grupo control sano. Como resultado, se comprobó un porcentaje mayor de células CD56 + NK en pacientes con este tipo de infertilidad (Azargoon et al. 2019).

Los últimos avances encaminados a mejorar o solucionar la infertilidad inexplicable, siempre con el fin de aumentar los porcentajes de embarazo, se centran en la manipulación física del endometrio. En investigaciones anteriores, se ha postulado que la receptividad defectuosa del endometrio, con expresión alterada de factores inmunológicos y de moléculas adhesivas, podría ser un factor clave para explicar la etiología de la infertilidad idiopática (Alalfy et al. 2019). Según esta información, el ensayo SCRaTCH-OFO tiene como objetivo investigar el efecto del rascado endometrial en el porcentaje de nacimientos vivos en mujeres con esta patología. Se establece que sería un buen pronóstico obtener una concepción espontánea en un tiempo menor a 12 meses (Bui et al. 2018). Se cree que la lesión endometrial incita a cambios, como la inducción de la decidualización y las respuestas inmunológicas que resultan en una mejor receptividad endometrial. Sin embargo, como en casi todos los casos, hay controversia en esta hipótesis, de manera que, aunque bastantes ensayos analizan un posible efecto beneficioso sobre los resultados del embarazo en mujeres sometidas a FIV tras rascado endometrial (Alalfy et al. 2019), otros, por el contrario, no observaron esa efectividad (Tk et al. 2017). Por lo tanto, la calidad de esta evidencia se debe considerar como baja, por lo que no es posible asegurar si estas mujeres se beneficiarían de este procedimiento o no. Igualmente, en 2019, otro grupo de investigación se propuso como objetivo evaluar la influencia de la manipulación física del endometrio local en pacientes con infertilidad idiopática con fallos recurrentes en tratamientos de reproducción asistida, con un método especializado para la hidratación del endometrio y las trompas (hidrotubación, técnica de Elgazzar y Alalfy). Este estudio mostró unos porcentajes de embarazo aumentados en dichas pacientes (Alalfy et al. 2019).

6.2. LA INFERTILIDAD ES UNA META-ENFERMEDAD

Se sabe que la infertilidad no ocurre al azar en las poblaciones humanas, ya que los individuos infértiles se pueden agrupar en etiologías de infertilidad discretas que comparten genes particulares y/o vías moleculares con otras patologías tal como hemos mostrado anteriormente en la sección de Antecedentes. Entre estas asociaciones cabe destacar aquellas que relacionan las etiologías de infertilidad con otras enfermedades que aparecen después de que se manifieste la infertilidad (Tarín et al. 2015; Kobayashi et al. 2019). Por lo tanto, es lógico considerar cada etiología de infertilidad como, simplemente, un miembro más de una meta-enfermedad. Por ejemplo, las mujeres que padecen factor tubárico comparten pocos genes, vías moleculares o rasgos clínicos con las mujeres que presentan síndrome de ovario poliquístico. En cambio, las mujeres que padecen síndrome de ovario poliquístico comparten genes con otras 23 enfermedades, incluyendo disgenesia gonadal, hipogonadismo primario, diabetes mellitus tipo 2 con acantosis nigricans, síndrome de hiperestimulación ovárica y pubertad precoz (para referencias, ver (Tarín et al. 2015)). La ausencia de conexiones entre diferentes etiologías de infertilidad puede tener implicaciones importantes para el análisis de datos. Por ejemplo, la unidad de análisis en el campo de la medicina reproductiva suele ser la “mujer que comienza la estimulación ovárica”, el “ciclo de recuperación de ovocitos” o el “ciclo de transferencia de embriones”. Estos análisis no ajustan los errores estándar para controlar la posible correlación existente entre las mujeres que exhiben la misma etiología de infertilidad y, por lo tanto, se incrementa erróneamente el tamaño muestral (Hanley et al. 2003).

Tenemos que tener en cuenta que, además, las condiciones mórbidas no solo pueden aparecer después de que se manifieste la infertilidad, sino que también pueden surgir concomitantemente o incluso antes de que ésta se evidencie (por ejemplo, diabetes mellitus o infección del tracto urinario). En este escenario, sería factible pensar que la infertilidad podría también ser el resultado de condiciones patológicas preexistentes o concomitantes, independientemente de si su etiología comparte genes y/o vías moleculares con estas condiciones patológicas particulares. Por lo tanto, el análisis de datos debería incluir y controlar estos efectos mórbidos. En este contexto, vamos a definir los conceptos de fertilidad y la fecundidad, ya que son dos términos diferentes, pero estrechamente relacionados. La fertilidad se define como “la capacidad de establecer un embarazo clínico”, mientras que la fecundidad se define, clínicamente, como “la capacidad de tener un nacimiento vivo” (Zegers-Hochschild et al. 2017). Es decir, una mujer no puede ser fecunda a menos que haya sido previamente fértil. En consecuencia, muchas mujeres “infértiles” no son realmente infértiles sino infecundas (pueden quedarse embarazadas, pero no llegan a tener un nacimiento vivo). Esta diferencia puede ser fácilmente discriminada en mujeres sometidas a tratamientos de FIV/ICSI. Esta población brinda una oportunidad única para testar si las condiciones mórbidas preexistentes o

concomitantes en el momento de inicio del primer ciclo de recuperación de ovocitos están asociadas con una fertilidad o fecundidad reducida. En cualquier caso, el objetivo fundamental de las mujeres sometidas a tratamientos de FIV/ICSI es tener un nacimiento vivo, es decir, resolver su problema de fecundidad.

6.3. OBJETIVO

Determinar si existe una relación causal entre las enfermedades de las mujeres presentes al inicio del primer ciclo de recuperación de ovocitos y los resultados de fecundación in vitro (FIV)/inyección intracitoplasmática de un espermatozoide (ICSI), principalmente, la probabilidad de tener un nacimiento vivo en el primer ciclo de tratamiento FIV/ICSI.

6.4. MÉTODOS

6.4.1. Diseño del estudio

El presente trabajo es un análisis retrospectivo de los datos de 933 ciclos FIV y 358 ciclos de ICSI de 1291 parejas infértiles inscritas en la Unidad de Reproducción Asistida del Hospital Clínico Universitario de Valencia, desde enero de 2009 hasta diciembre de 2017. El estudio se centró exclusivamente en mujeres, tanto sanas como enfermas, que se sometieron al primer ciclo de recuperación de ovocitos en nuestro centro. Estas mujeres llegaron a tener un nacimiento vivo y/o exhibieron un ciclo completo de recuperación de ovocitos, es decir, aquellos ciclos de recuperación de ovocitos en los que se agotaron todos los embriones que se mantenían congelados para futuras transferencias. Estos ciclos, por lo tanto, incluían todas las transferencias de embriones frescos y/o congelados del primer ciclo FIV/ICSI. Hay que tener en cuenta que tanto el Real Decreto-Ley 1030/2006 como la Orden SSI/2065/2014 establecen que los tratamientos FIV que utilizan ovocitos/espermatozoides propios o espermatozoides donados, solo deben aplicarse en el Sistema Nacional de Salud, si las parejas no tienen un niño sano previo, común a ambos miembros de la pareja. Por lo tanto, de acuerdo con esta ley, las mujeres que tuvieron un niño sano en un ciclo de transferencia de embriones, no experimentaron más transferencias de embriones (en el caso de que tuvieran embriones congelados disponibles para futuras transferencias). Un nacimiento vivo sano se definió como el nacimiento de un niño sin malformaciones congénitas mayores o enfermedades graves que pueden suponer un riesgo a corto plazo de muerte o discapacidad física/mental permanente. En el presente estudio, no hubo mujeres que parieron un niño enfermo y que, además, tuviesen embriones sobrantes congelados. Por lo tanto, todas las mujeres que participaron en el estudio

mostraron solo un episodio de parto vivo o ningún parto. Se tomaron en consideración todas las etapas del tratamiento, desde el inicio de la estimulación ovárica hasta el resultado de las transferencias de embriones frescos y/o subsiguientes transferencias de embriones congelados. En consecuencia, los ciclos cancelados antes de la recuperación de ovocitos o la transferencia de embriones se incluyeron en el análisis estadístico final (Wilkinson et al. 2017).

Con el fin de controlar los posibles efectos de confusión ocasionados por las enfermedades de los hombres, solo se incluyeron en el análisis las mujeres cuyos óvulos fueron inseminados utilizando muestras espermáticas de hombres sanos. Entendemos por hombres sanos aquellos que no presentan ninguna enfermedad y se encuentran en una buena condición física y mental, independientemente de si presentaron anomalías en los espermatozoides. La Tabla 1 presenta los nombres y códigos utilizados para agrupar las enfermedades de las mujeres. Estos nombres y códigos se clasifican en capítulos (indicados con números romanos) basados en la Décima revisión de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas de Salud Relacionados (versión ICD-10: 2016). Solo los capítulos de la ICD-10 con tamaños muestrales ≥ 10 mujeres se incluyeron como grupos distintos. Los capítulos de la ICD-10 con tamaños de muestra < 10 mujeres se combinaron en un solo grupo llamado “otras enfermedades”.

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica, Hospital Clínico de la Universidad de Valencia el 30 de noviembre de 2017 (2017/316). No se requirió el consentimiento informado por escrito de los participantes debido a la naturaleza retrospectiva del estudio.

Tabla 1 Nombres y códigos ICD-10 utilizados para clasificar las condiciones médicas de las mujeres en el momento del inicio del primer ciclo de recuperación de ovocitos

Condición de la mujer	Código ICD-10	Nº de mujeres (n=1291)
Sana	--	962
III. Enfermedades de la sangre y órganos hematopoyéticos y ciertos trastornos que afectan al mecanismo inmunológico	D50-D89	24
Anemias hemolíticas	D55-D59	11
Trombofilia primaria-Síndrome antifosfolípido	D68.5-D68.6	11
Purpura y otras afecciones hemorrágicas	D69	2
IV. Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas	E00-E90	170
Trastornos de la glándula tiroides	E00-E07	148
Hipotiroidismo subclínico por deficiencia de yodo	E02	134
Hipotiroidismo congénito con bocio difuso	E03.0	2
Nódulo tiroideo solitario no tóxico	E04.1	1
Bocio multinodular no tóxico	E04.2	1
Tirotoxicosis con bocio difuso (Enfermedad de Graves)	E05.0	3
Tirotoxicosis, no especificada	E05.9	2
Tiroiditis autoinmune	E06.3	5
Diabetes mellitus	E10-E14	11
Trastornos metabólicos	E70-E90	8
Trastornos del metabolismo de la fructosa	E74.1	1
Otros trastornos de la absorción intestinal de carbohidratos	E74.3	1
Hiperclorhidria	E78	5
Síndrome de Gilbert	E80.4	1
Trastornos endocrinos y metabólicos consecutivos a procedimientos, no clasificados en otra parte	E89	3
Hipotiroidismo consecutivo a procedimientos	E89.0	3
V. Trastornos mentales y del comportamiento	F00-F99	16
Trastorno bipolar afectivo	F31	1
Episodio depresivo	F32	10
Otros trastornos de ansiedad	F41	5
VI. Enfermedad del sistema nervioso	G00-G99	24
Encefalitis, mielitis y encefalomielitis	G04	1
Esclerosis múltiple	G35	5
Epilepsia	G40	3
Migrañas	G43	14
Miastenia gravis	G70.0	1
IX. Enfermedades del sistema circulatorio	100-199	18
Enfermedades valvulares	108	1
Hipertensión esencial (primaria)	110	11
Cardiomiopatía	142	3
Otros trastornos de conducción	145	1
Aneurisma cerebral, sin ruptura	167.1	1
Síndrome de Raynaud	173.0	1

La Tabla 1 continúa en la siguiente pagina.

Tabla 1 (continuación)

Condición de la mujer	Código ICD-10	Nº de mujeres (n=1291)
X. Enfermedades del sistema respiratorio	J00-J99	23
Asma	J45	23
XI. Enfermedades del sistema digestivo	K00-K93	14
Enfermedad del reflujo gastroesofágico	K21	1
Gastritis, no especificada	K29.7	1
Enfermedad de Crohn [enteritis regional]	K50	4
Colitis ulcerativa	K51	4
Colitis y gastroenteritis alérgicas y dietéticas	K52.2	1
Síndrome del colon irritable	K58	2
Hemorroides y trombosis venosa perianal	K64	1
XIII. Enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conjuntivo	M00-M99	12
Artritis reumatoide, no especificado	M06.9	9
Lupus eritematoso sistémico	M32	2
Afectación sistémica de tejido conectivo, no especificada	M35.9	2
Fibromialgia	M79.7	2
Otras enfermedades	--	28
I Ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias	A00-B99	7
A63.0 Verrugas anogenitales (venéreas)	A63.0	1
Hepatitis viral tipo B crónica, NOS	B18.1	6
II Tumores [neoplasias]	C00-D48	5
Carcinoma in situ de la glándula tiroides y de otras glándulas endocrinas	D09.3	1
Tumor benigno del hígado	D13.4	1
Tumor benigno de la mama	D24	1
Tumor benigno del ovario	D27	2
XII. Enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo	L00-L99	4
Psoriasis	L40	3
Vitiligo	L80	1
XIV. Enfermedades del sistema genitourinario	N00-N99	2
Síndrome nefrítico no especificado	N05	1
Insuficiencia renal crónica	N18	1
XVI. Ciertas afecciones originadas en el período perinatal	P00-P96	1
Otros trastornos cardiovasculares originados en el período perinatal	P29.8	1
XVII. Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas	Q00-Q99	2
Enfermedad de Hirschsprung	Q43.1	1
Neurofibromatosis	Q85.0	1
XVIII. Síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio, no clasificados en otra parte	R00-R99	1
Elevation de los niveles de transaminasas o deshidrogenasa láctica [DHL]	R74.0	1
Múltiples enfermedades:	--	6
Cáncer papilar tiroideo/Tirotoxicosis con bocio multinodular tóxico	D09.3/E05.2	1
Hipotiroidismo, no especificado/Trastorno metabólico, no especificado	E03.9/E88.9	1
Hipotiroidismo, no especificado/Trastorno del metabolismo del ciclo de la urea	E03.9/E72.2	1
Trastorno de la glándula tiroides, no especificado/ Esclerosis múltiple	E07.9/G35	1
Otras hipoglicemias/ Hipertensión esencial (primaria)/Asma	E16.1/I10/J45	1
Intolerancia a la lactosa, no especificada/ Trastornos del metabolismo de la fructosa	E73.9/E74.1	1

6.4.2. Análisis estadístico

El análisis de los datos se realizó siguiendo una estricta metodología paso a paso. En primer lugar, se revisó todo el conjunto de variables registradas en nuestra base de datos de la Unidad de Reproducción Asistida para seleccionar posibles factores de confusión, es decir, aquellas variables que ocurrieron o se midieron antes de acontecer la enfermedad de la mujer (“exposición”) y seis resultados del tratamiento FIV/ICSI (“resultado”): “número de cancelaciones del ciclo antes de la recuperación de ovocitos”, “número acumulado de cancelaciones del ciclo antes de la transferencia de embriones”, “número acumulado de embarazos clínicos”, “número acumulado de pérdidas clínicas del embarazo”, “tiempo de espera hasta la transferencia embrionaria que resultó en un nacimiento vivo”, y “nacimientos vivos acumulados”. Debemos subrayar que la palabra “acumulado” se refiere a la suma de todos los eventos que tienen lugar en los ciclos de transferencia de embriones frescos y congelados del primer ciclo de recuperación de ovocitos. Hay que tener en cuenta que un factor de confusión se define como una variable que se correlaciona (positiva o negativamente) con la exposición y el resultado. Además, un factor de confusión no debe ser un mediador o variable intermedia ubicada a lo largo de la ruta causal entre la exposición y el resultado. Debe ocurrir y medirse antes de la variable de exposición (Suttorp et al. 2015; Vetter y Mascha, 2017). Se prestó especial atención en descartar las variables inadecuadas que no cumplían con los criterios de confusión, debido a que su inclusión podría inducir una estimación distorsionada o incorrecta de la asociación potencial entre la exposición y el resultado.

El análisis de los datos se realizó aplicando el test de la *t* de Student de muestras independientes y la prueba de Chi-cuadrado para analizar las variables epidemiológicas continuas y categóricas, respectivamente. Se emplearon modelos de Generalized Estimating Equations (GEE) con el fin de determinar si existe una relación causal entre las condiciones de enfermedad de las mujeres en el momento de inicio del primer ciclo de recuperación de ovocitos y los resultados de FIV/ICSI. Estos modelos permiten el análisis de mediciones repetidas u otras observaciones correlacionadas, tal como ocurre cuando los datos están agrupados en clases, especialmente cuando los datos son binarios o en forma de recuentos (Hanley et al. 2003). Las variables se organizaron en una estructura jerárquica de 2 niveles con la “estimulación ovárica de inicio de la mujer” agrupada dentro del “factor de infertilidad femenina”. Esta estructura jerárquica, ajustó los errores estándar para la posible correlación entre las mujeres que exhiben la misma etiología de infertilidad. La tabla 2 muestra los grupos de mujeres establecidos según su etiología de infertilidad.

Tabla 2 Grupos de mujeres establecidos según su etiología de infertilidad

Etiología de Infertilidad	Condición Médica		
	Sanas (n=962)	Enfermas (n=329)	Total (n=1291)
Factor tubárico	7.3 (70) ^a	5.2 (17)	6.7 (87)
Factor uterino	12.5 (120)	13.1 (43)	12.6 (163)
Endometriosis	5.4 (52)	4.9 (16)	5.3 (68)
Disfunción ovulatoria	9.9 (95)	9.7 (32)	9.8 (127)
Disminución de la reserva ovárica	10.4 (100)	9.4 (31)	10.1 (131)
Factor desconocido	27.7 (266)	22.2 (73)	26.3 (339)
Múltiple factores femeninos	25.4 (244)	33.1 (109)	27.3 (353)
Otros factores	1.6 (15)	2.4 (8)	1.8% (23)

Los datos están estratificados por la condición médica de las mujeres, prueba de chi-cuadrado de Pearson de dos lados: $P \leq 0.126$

^a Los valores son porcentajes y el número de mujeres que se emplearon para calcular estos porcentajes se encuentran entre paréntesis.

Se utilizaron distintas combinaciones de la distribución del modelo y la función link, según si la variable respuesta era binaria o en forma de recuento. Específicamente, la distribución BINOMIAL y la función LOGIT se empleó para variables binarias, y la distribución POISSON y la función LOG para las variables de recuento. El estimador de varianza ROBUST (también conocido como el estimador Huber/White/sandwich) fue el método utilizado para calcular la matriz de varianza-covarianza de los coeficientes de los parámetros de regresión. Se usó el goodness-of-fit Quasi-likelihood under Independence Model Criterion (QIC) para elegir entre dos estructuras de matriz de correlación de trabajo: EXCHANGABLE e INDEPENDENT.

→ La matriz EXCHANGABLE (otorga un valor de 1 a las celdas situadas en la diagonal y un misma correlación para todos los elementos fuera de la diagonal) asume que las correlaciones entre los diferentes miembros de un grupo particular son las mismas. Por ejemplo, la correlación entre la mujer 1 y 2 dentro de un nivel dado de etiología de infertilidad femenina, es la misma que la correlación existente entre la mujer 3 y 5.

→ La matriz INDEPENDENT (otorga un valor de 1 a las celdas situadas en la diagonal y ceros para todos los elementos fuera de la diagonal) supone que no hay correlación entre los diferentes miembros de un grupo específico.

La estructura de la matriz correlación de trabajo que tenía el QIC más pequeño, se consideró como la matriz que proporcionó la mejor bondad de ajuste (Cools y Moons, 2016). En consecuencia, esta matriz fue seleccionada y utilizada para el análisis de los datos.

Se sabe que, cuando se testa más de una hipótesis a la vez, puede aumentar la probabilidad de encontrar resultados significativos falsos. En consecuencia, el procedimiento secuencial de Benjamini y Hochberg (Benjamini, 1995) se aplicó para controlar la false discovery rate (FDR; la fracción esperada de los tests que se declara significativa en un estudio a pesar de que las hipótesis nulas son ciertas) y ajustar el valor de P (Walters, 2016). Los valores mostrados en el texto y las tablas son medias no corregidas \pm error estándar de las medias (SE), medias marginales/corregidas \pm SE, coeficientes de regresión \pm SE y coeficientes de regresión exponenciados con sus respectivos intervalos de confianza (IC) del 95%. Hay que tener en cuenta que los coeficientes de regresión exponenciados deben interpretarse como odds ratios (ORs, ratios entre dos odds) o rate ratios (RRs, cocientes entre dos tasas de incidencia), dependiendo de si se aplica una regresión logística o de Poisson, respectivamente (Atkins et al. 2013). Si la variable independiente es categórica, los coeficientes de regresión exponenciados especifican el valor OR o RR estimado de la variable dependiente para una categoría dada de la variable independiente, frente a una categoría de referencia. Por el contrario, cuando la variable independiente es continua, los coeficientes de regresión exponenciados designan el valor OR o RR estimado de la variable dependiente cuando se produce un cambio de una unidad en la variable independiente. Todos los análisis se llevaron a cabo utilizando el paquete estadístico para ciencias sociales (IBM SPSS Statistics, versión 24; © Copyright IBM Corporation and its licensors, 1989, 2016).

6.5. RESULTADOS

La Tabla 3 muestra los datos epidemiológicos de las parejas que se incluyeron en el estudio, estratificados por la condición médica de las mujeres presente en el momento del inicio del primer ciclo de recuperación de ovocitos. Solo la edad y el índice de masa corporal (IMC) de las mujeres se seleccionaron como posibles factores de confusión. De hecho, podemos suponer que estas variables:

- (1) Ocurrieron antes de que apareciese la condición médica de la mujer y los seis resultados de FIV/ICSI analizados.
- (2) Se asociaron positivamente con la condición médica de la mujer.
- (3) No fueron mediadores o variables intermedias ubicadas a lo largo de la vía causal entre la exposición y los resultados.

Las variables restantes que se muestran en la Tabla 3 no satisfacían estos requisitos preliminares y fueron excluidas.

La Tabla 4 muestra los resultados de las 12 pruebas aplicadas para determinar si los dos posibles factores de confusión preseleccionados se asociaron significativamente con los seis resultados de FIV/ICSI analizados. La edad de las mujeres se asoció significativamente con el número acumulado de embarazos clínicos (RR (IC del 95%): 0.953 (0.928-0.978)) y nacimientos vivos acumulados (OR (IC del 95%): 0.914 (0.879-0.952)). Del mismo modo, el IMC de las mujeres se asoció significativamente con el número acumulado de cancelaciones del ciclo antes de la transferencia de embriones (RR (IC del 95%): 1.011 (1.002-1.020)), y el número acumulado de embarazos clínicos (RR (IC del 95%): 0.978 (0.969-0.986)). Por ello, tanto la edad como el índice de masa corporal de las mujeres se seleccionaron como verdaderos factores de confusión para ser controlados en análisis posteriores.

El resultado de estos análisis se muestra en la Tabla 5. Se puede observar que, comparado con las mujeres sanas (el grupo de referencia), las mujeres enfermas exhibieron un mayor número acumulado de cancelaciones de ciclo antes de la transferencia embrionaria [RR (95% CI): 1.552 (1.314-1.833)] y tiempo de espera hasta la transferencia de embriones que dio lugar a un nacimiento vivo [RR (95% CI): 2.467 (1.769-3.440)]. A la inversa, el OR de parto vivo acumulado fue significativamente menor en mujeres enfermas [OR (IC del 95%): 0.704 (0.576-0.860)].

Se realizaron análisis adicionales para descubrir qué capítulo(s) particular(es) de la ICD-10, contribuyeron a generar estos efectos significativos. Los análisis resultantes indicaron que las “enfermedades endocrinas, nutricionales y

metabólicas” fueron el único capítulo de la ICD-10 asociado significativamente con un mayor número acumulado de cancelaciones de ciclos antes de la transferencia de embriones [RR (95% CI): 1.739 (1.403-2.154)] y menores probabilidades de nacimiento vivo acumulado [OR (95% CI): 0.719 (0.564-0.917)] (Tabla 6). Sin embargo, hay que tener en cuenta que todos los capítulos ICD-10 restantes, excepto “Trastornos mentales y de conducta”, se asociaron con menores probabilidades de nacimientos vivos acumulados, aunque las diferencias no fueron significativas. Por lo tanto, se aplicó un análisis adicional para determinar si las diferencias eran significativas después de fusionar estos capítulos ICD-10 en un solo grupo. El análisis correspondiente indicó que el grupo fusionado (todos los capítulos ICD-10 analizados excepto “enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas” y “trastornos mentales y del comportamiento”) mostraron un OR significativamente menor ($P \leq 0.022$) de nacimientos vivos acumulados que las mujeres sanas [OR (IC 95%): 0.605 (0.394-0.930), ajustado por la edad de la mujer ($P \leq 0.0005$)].

Se aplicaron análisis adicionales para descubrir la(s) categoría(s) de las enfermedades, en particular, dentro del capítulo ICD-10 “enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas” responsables de los efectos significativos mostrados en la Tabla 6. Estos análisis revelaron que solo las mujeres que padecen trastornos de la glándula tiroides mostraron un mayor número acumulado de cancelaciones de ciclos antes de la transferencia de embriones [RR (95% CI): 1.682 (1.396-2.025)] y menor valor OR de nacidos vivos acumulados [OR (95% CI): 0.748 (0.623-0.897)] (Tabla 7).

La Tabla 1 indica que la gran mayoría de las mujeres que padecen trastornos de la glándula tiroides, muestran un hipotiroidismo subclínico con deficiencia de yodo (90.5%, 134/148) o tiroiditis autoinmune (3.4%, 5/148). En consecuencia, podemos suponer que estos trastornos fueron los que más contribuyeron a los resultados adversos de FIV/ICSI. Para probar esta hipótesis, realizamos un análisis final que se centró exclusivamente en mujeres sanas y enfermas, que sufren hipotiroidismo subclínico por deficiencia de yodo o tiroiditis autoinmune. Se encontraron resultados similares a los mostrados en la Tabla 7. Específicamente, un mayor ($P \leq 0.0005$) número acumulado de cancelaciones de ciclo antes de la transferencia de embriones [RR (95% CI): 1.662 (1.370-2.017), ajustado por el IMC de la mujer ($P \leq 0.039$)] y menor ($P \leq 0.0005$) probabilidad de nacimiento vivo acumulado [OR (95% CI): 0.720 (0.608-0.853), ajustado por la edad de la mujer ($P \leq 0.0005$)]. Además, estas mujeres enfermas presentaron un número acumulado de pérdidas clínicas significativamente menor ($P \leq 0.018$) que las mujeres sanas [RR (95% CI): 0.548 (0.327-0.917)].

Debemos tener en cuenta que, en la mayoría de las ocasiones, la matriz EXCHANGABLE proporcionó consistentemente valores de QIC más pequeños (mejor bondad de ajuste) que la matriz INDEPENDIENT. Las únicas excepciones se encontraron al analizar los efectos de los posibles factores de confusión y la condición médica de las mujeres en el número acumulado de cancelaciones de ciclos antes de la recuperación de ovocitos o la transferencia de embriones. En estos modelos GEE particulares, la matriz INDEPENDENT proporcionó valores de QIC más bajos que la estructura EXCHANGABLE.

Tabla 3 Datos epidemiológicos de las parejas que ingresaron al estudio, estratificadas por la afección médica presente en el momento del inicio del primer ciclo de recuperación de ovocitos

	Condición Médica			
	Sanas (n = 962)	Enfermas (n = 329)	P	Total (n = 1291)
Edad de la mujer (años)	34.974 ± 0.102 (28-41) ^a	35.556 ± 0.171 (28-41)	0.004	35.122 ± 0.088 (28-41)
IMC de la mujer	22.981 ± 0.113 (16.140-51.780)	23.682 ± 0.229 (17.040-42.240)	0.003	23.159 ± 0.103 (16.140-51.780)
Tabaquismo de las mujeres ^b	3.780 ± 0.221 (0-25)	3.283 ± 0.349 (0-25)	0.248	3.653 ± 0.188 (0-25)
Tiempo de infertilidad (años)	2.677 ± 0.049 (0-10)	2.606 ± 0.091 (0-13)	0.479	2.659 ± 0.043 (0-13)
Tipo de ciclo menstrual			0.030	
Regular	85.3 (821) ^c	86.6 (285)		85.7 (1106/1291)
Irregular	14.0 (135)	11.2 (37)		13.3 (172/1291)
Amenorrea	0.6 (6)	2.1 (7)		1.0 (13/1291)
Número de folículos antrales	15.481 ± 0.2875 1 (0-71)	15.365 ± 0.480 (3-60)	0.837	15.452 ± 0.247 (1-71)
AMH basal (ng/mL)	2.287 ± 0.0541 (0.0-27.0)	2.101 ± 0.0639 (0.1-8.1)	0.063	2.240 ± 0.044 (0-27)
FSH basal (mUI/mL)	7.084 ± 0.102 (0.9-66.7)	7.438 ± 0.409 (0.1-106.0)	0.232	7.174 ± 0.129 (0.1-106.0)
LH basal (mUI/mL)	6.684 ± 0.131 (1.0-57.0)	6.480 ± 0.421 (0.1-133.0)	0.540	6.632 ± 0.1450 (0.1-133.0)
E ₂ basal (pg/mL)	53.053 ± 1.045 (2.2-321.0)	49.940 ± 1.556 (0.1-258.0)	0.121	52.260 ± 0.746 (0.1-321.0)
TSH basal (μUI/mL)	2.344 ± 0.171 (0.15-136.00)	2.324 ± 0.069 (0.01-150.00)	0.945	2.340 ± 0.129 (0.01-136.00)
Etiología de infertilidad masculina			0.329	
Donante de esperma	1.8 (17)	1.5 (5)		1.7 (22)
Oligo, asteno- y/o teratozoospermia	44.4 (427)	39.8 (131)		43.2 (558)
Criptozoospermia o azoospermia	12.6 (121)	11.6 (38)		12.3 (159)
Desconocido (normozoospermia)	41.3 (397)	47.1 (155)		42.8 (552)

El nivel de significación ajustada/corregida de Benjamini y Hochberg es $P \leq 0.008$, según 12 pruebas estadísticas aplicadas

^a Los valores son medias no ajustadas ± SEs. Los valores mínimos y máximos se encuentran entre paréntesis

^b Número de cigarrillos fumados por día durante los 3 meses antes de empezar el primer ciclo de recuperación de ovocitos

^c Los valores son porcentajes y número de mujeres que se emplean para calcular estos porcentajes se encuentran entre paréntesis

Tabla 4 Efecto de los factores de confusión en los resultados de FIV/ICSI

Factores de confusión	Resultados IVF/ICSI					
	Cancelación del ciclo antes de la recuperación de ovocitos (n = 1291) ^a	Nº acumulativo de cancelaciones de ciclo antes de la transferencia de embriones (n = 1291) ^a	Nº acumulativo de embarazos clínicos (n = 1291) ^a	Nº acumulativo de pérdidas clínicas de embarazo (n = 495) ^a	Tiempo de espera (semanas) para la transferencia embrionaria que resulta en un nacido vivo (n = 399) ^a	Nacimiento vivo acumulado (n = 1291) ^b
Edad (años)	$P \leq 0.025$	$P \leq 0.209$	$P \leq 0.0005$	$P \leq 0.085$	$P \leq 0.267$	$P \leq 0.0005$
	0.100 ± 0.044^c	0.024 ± 0.019	-0.048 ± 0.013	0.042 ± 0.024	0.021 ± 0.019	-0.089 ± 0.020
	$1.105 (1.013-1.205)^d$	$1.024 (0.987-1.063)$	$0.953 (0.928-0.978)$	$1.043 (0.994-1.093)$	$1.022 (0.984-1.061)$	$0.914 (0.879-0.952)$
IMC	$P \leq 0.088$	$P \leq 0.015$	$P \leq 0.0005$	$P \leq 0.983$	$P \leq 0.420$	$P \leq 0.086$
	0.018 ± 0.011	0.011 ± 0.005	-0.023 ± 0.004	-0.001 ± 0.036	0.030 ± 0.037	-0.031 ± 0.018
	$1.018 (0.997-1.040)$	$1.011 (1.002-1.020)$	$0.978 (0.969-0.986)$	$0.999 (0.931-1.072)$	$1.030 (0.958-1.107)$	$0.969 (0.935-1.004)$

El nivel de significación ajustada/corregida de Benjamini y Hochberg es $P \leq 0.017$, basada en 12 pruebas estadísticas aplicadas

^a Variable de recuento que registra el número total de eventos por mujer usando los embriones generados en el primer ciclo de recuperación de ovocitos

^b Variable binomial que considera la ocurrencia = 1 o no ocurrencia = 0 de un evento

^c Los valores son coeficientes de regresión \pm SE

^d Los valores son coeficientes de regresión exponenciados. Sus respectivos IC del 95%, los cuales se encuentran entre paréntesis

Tabla 5 Efecto de la condición médica presente en las mujeres en las mujeres en las momento del inicio del primer ciclo de recuperación de ovocitos en los resultados de FIV/ICSI después de ajustar por “edad de las mujeres” y/o “IMC de las mujeres”

Variables explicativas		IVF/ICSI outcome										
	<i>n</i>	Cancelación del ciclo antes de la recuperación de ovocitos	<i>n</i>	Nº acumulativo de cancelaciones de ciclo antes de la transferencia de embriones ^b	<i>n</i>	Nº acumulativo de embarazos clínicos ^b	<i>n</i>	Nº acumulativo de pérdidas clínicas de embarazo ^b	<i>n</i>	Tiempo de espera (semanas) para la transferencia del embrión que resulta en un nacimiento vivo ^b	<i>n</i>	Nacimiento vivo acumulado ^a
Condición médica ^d	1291	$P \leq 0.307$	1291	$P \leq 0.0005$	1291	$P \leq 0.066$	495	$P \leq 0.530$	399	$P \leq 0.530$	1291	$P \leq 0.001$
Sana	962	0.066 ± 0.022^c	962	0.172 ± 0.017	962	0.405 ± 0.023	389	0.169 ± 0.012	318	3.540 ± 0.568	962	0.330 ± 0.019
Enferma	329	0.082 ± 0.013 $1.253 (0.813-1.932)^d$	329	0.267 ± 0.017 $1.552 (1.314-1.833)$	329	0.342 ± 0.021 $0.844 (0.705-1.011)$	106	0.199 ± 0.051 $1.176 (0.709-1.951)$	81	8.740 ± 1.025 $2.467 (1.769-3.440)$	329	0.250 ± 0.018 $0.704 (0.576-0.860)$
Edad (años)	--	--	--	--	1291	$P \leq 0.001$ -0.046 ± 0.0136 $0.955 (0.930-0.981)$	--	--	--	--	1291	$P \leq 0.0005$ -0.086 ± 0.020 $0.917 (0.882-0.954)$
IMC	--	--	1291	$P \leq 0.170$ 0.007 ± 0.005 $1.007 (0.997-1.016)$	1291	$P \leq 0.0005$ -0.019 ± 0.004 $0.981 (0.973-0.989)$	--	--	--	--	--	--

El nivel de significación ajustada/corregida de Benjamini y Hochberg es $P \leq 0.037$, según 26 pruebas estadísticas aplicadas

a Variable binaria que tiene en cuenta la ocurrencia = 1 o la no ocurrencia = 0 de un evento

b Variable de recuento que registra el número total de eventos por mujer usando los embriones generados en el primer ciclo de recuperación de ovocitos

c Los valores son medias marginales \pm SEs en las dos categorías de “condición médica” o coeficientes de regresión \pm SEs de “la edad de las mujeres” e “IMC de las mujeres”

d Los valores son coeficientes de regresión exponenciados. Sus respectivos IC del 95% se dan entre paréntesis

Tabla 6 Efecto de las categorías de enfermedades presentes en las mujeres en el momento del inicio del primer ciclo de recuperación de ovocitos en aquellos resultados de FIV/ICSI, mostrados en la Tabla 5, que fueron simultáneamente significativos

Variables explicativas	Resultados IVF/ICSI					
	n	Nº acumulativo de cancelaciones de ciclo antes de la transferencia de embriones ^a	n	Tiempo de espera (semanas) para la transferencia embrionaria que resulta en un nacimiento vivo ^a	n	Nacimiento vivo acumulado ^b
Condición médica ^a	1291	P ≤ 0.0005	399	P ≤ 0.0005	1291	P ≤ 0.0005
Sana	962	0.172 ± 0.017 ^c	318	3.550 ± 0.562	962	0.330 ± 0.019
Enfermedades de la sangre y los órganos hematopoyéticos y ciertos trastornos relacionados con el mecanismo inmunitario.	24	0.166 ± 0.065	5	P ≤ 0.018	24	P ≤ 0.040
Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas.	170	0.965 (0.442-2.110) ^d	42	31.850 ± 29.597	170	0.200 ± 0.047
Trastornos mentales y del comportamiento.	16	0.299 ± 0.037	7	8.982 (1.459-55.299)	16	0.526 (0.285-0.971)
Enfermedades del sistema nervioso	24	1.739 (1.403-2.154)	6	P ≤ 0.150	24	P ≤ 0.008
Enfermedades del sistema circulatorio	18	0.063 ± 0.053	3	5.950 ± 1.814	18	0.260 ± 0.030
Enfermedades del sistema respiratorio	23	0.367 (0.066-2.051)	5	1.679 (0.829-3.401)	23	0.719 (0.564-0.917)
Enfermedades del sistema digestivo	14	P ≤ 0.254	3	0.000 ± 0.000	14	P ≤ 0.101
Enfermedades del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo.	12	0.165 ± 0.094	4	--	12	0.450 ± 0.078
Otras enfermedades	28	0.958 (0.318-2.888)	6	P ≤ 0.043	28	1.667 (0.905-3.073)
Edad (años)	--	0.216 ± 0.040	--	7.700 ± 2.978	--	P ≤ 0.280
IMC	1291	2.177 (1.058-4.483)	3	2.171 (1.026-4.590)	1291	0.696 (0.360-1.344)
		P ≤ 0.939		0.000 ± 0.000		P ≤ 0.061
		0.165 ± 0.094		--		0.180 ± 0.072
		0.958 (0.318-2.888)		--		0.442 (0.188-1.039)
		0.216 ± 0.040		P ≤ 0.0005		P ≤ 0.469
		1.257 (0.740-2.136)		26.020 ± 10.803		0.230 ± 0.106
		P ≤ 0.279		7.339 (2.922-18.435)		0.625 (0.175-2.230)
		1.670 (0.660-4.224)		P ≤ 0.0005		P ≤ 0.469
		P ≤ 0.440		0.350 ± 0.161		0.220 ± 0.130
		0.082 ± 0.077		0.099 (0.037-0.262)		0.572 (0.126-2.596)
		0.480 (0.075-3.085)		P ≤ 0.923		P ≤ 0.992
		0.358 ± 0.046		3.250 ± 2.526		0.320 ± 0.113
		2.084 (1.504-2.887)		0.917 (0.158-5.333)		0.994 (0.339-2.913)
		--		P ≤ 0.0005		P ≤ 0.091
		P ≤ 0.110		18.130 ± 3.299		0.220 ± 0.059
		0.007 ± 0.004		5.112 (3.290-7.944)		0.585 (0.314-1.089)
		1.007 (0.998-1.016)		--		P ≤ 0.0005
		--		--		-0.087 ± 0.020
		--		--		0.917 (0.882-0.954)

El nivel de significación ajustada/corregida de Benjamini y Hochberg es $P \leq 0.037$, según 26 pruebas estadísticas aplicadas

- a Variable de recuento que registra el número total de eventos por mujer usando los embriones generados en el primer ciclo de recuperación de ovocitos
- b Variable binaria que tiene en cuenta la ocurrencia = 1 o la no ocurrencia = 0 de nacimiento vivo
- c Los valores son medias marginales \pm SEs en las diferentes categorías de "condición médica" o coeficientes de regresión \pm SEs de "la edad de las mujeres" e "IMC de las mujeres"
- d Los valores son coeficientes de regresión exponenciados. Sus respectivos IC del 95%, los cuales se encuentran entre paréntesis

Tabla 7 Efecto de las enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas presentes en las mujeres en el momento del inicio del primer ciclo de recuperación de ovocitos en aquellos resultados de FIV/ICSI, mostrados en la Tabla 6, que fueron simultáneamente significativos

Variables explicativas	Resultados IVF/ICSI			
	<i>n</i>	Nº acumulativo de cancelaciones de ciclo antes de la transferencia de embriones ^a	<i>n</i>	Nacimiento vivo acumulado ^b
Condición médica	1132	$P \leq 0.0005$	1132	$P \leq 0.014$
Sana	962	0.172 ± 0.017^c 1	962	0.330 ± 0.018 1
Trastornos de glándulas tiroides	148	$P \leq 0.0005$ 0.289 ± 0.030 $1.682 (1.396-2.025)^d$	148	$P \leq 0.002$ 0.270 ± 0.024 $0.748 (0.623-0.897)$
Diabetes mellitus	11	$P \leq 0.0005$ 0.442 ± 0.130 $2.572 (1.514-4.370)$	11	$P \leq 0.218$ 0.120 ± 0.112 $0.270 (0.034-2.167)$
Trastornos metabólicos + trastornos endocrinos y metabólicos posprocedimientos, no clasificados en otra parte	11	$P \leq 0.006$ 0.267 ± 0.036 $1.554 (1.138-2.122)$	11	$P \leq 0.866$ 0.300 ± 0.133 $0.896 (0.248-3.231)$
Edad (años)	--	--	1132	$P \leq 0.0005$ -0.083 ± 0.016 $0.920 (0.891-0.950)$
IMC	1132	$P \leq 0.059$ 0.011 ± 0.006 $1.012 (1.000-1.024)$	--	--

El nivel de significación ajustada/corregida de Benjamini y Hochberg es $P \leq 0.037$, según 26 pruebas estadísticas aplicadas

^a Variable de recuento que registra el número total de cancelaciones de ciclo antes de la transferencia embrionaria por mujer usando los embriones generados en el primer ciclo de recuperación de ovocitos

^b Variable binaria que tiene en cuenta la ocurrencia = 1 o no ocurrencia = 0 de nacimiento vivo.

^c Los valores son medias marginales \pm SEs en las diferentes categorías de "condición médica" o coeficientes de regresión \pm SEs de "la edad de las mujeres" e "IMC de las mujeres"

^d Los valores son coeficientes de regresión exponenciados. Sus respectivos IC del 95% se dan entre paréntesis

6.6. DISCUSIÓN

El presente estudio muestra la existencia de una relación negativa significativa entre la condición médica de la mujer en el momento del inicio del primer ciclo de recuperación de ovocitos y la probabilidad de nacimiento vivo acumulado después del tratamiento FIV/ICSI. Es decir, las condiciones mórbidas de las mujeres, independientemente de si éstas comparten o no genes, vías moleculares y/o relaciones clínicas con la etiología de la infertilidad de las mujeres, se asociaron con una menor probabilidad de nacimiento vivo acumulado, es decir, menor potencial de fecundidad en el primer tratamiento FIV/ICSI. Otros resultados secundarios de FIV/ICSI relacionados con el potencial de fertilidad y fecundidad de las mujeres también se vieron afectados. Específicamente, un mayor número acumulado de cancelaciones de ciclo antes de la transferencia embrionaria y tiempos de espera más largos para la transferencia de embriones que dio como resultado un nacimiento vivo. Los análisis adicionales indicaron que los efectos negativos sobre la probabilidad de nacimiento vivo acumulado se asociaron básicamente con enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas, en particular, hipotiroidismo subclínico por deficiencia de yodo y tiroiditis autoinmune. No obstante, también se encontró una contribución importante de prácticamente todos los restantes capítulos ICD-10 analizados. Estos capítulos se asociaron individualmente con menores probabilidades de nacimiento vivo acumulado, aunque las diferencias no fueron significativas en comparación con las mujeres sanas, probablemente debido a la incidencia relativamente baja de estas enfermedades en la población. No sorprende que las diferencias fuesen significativas después de fusionar estos capítulos ICD-10 en un solo grupo. Las mujeres que sufren trastornos mentales y de conducta no siguieron la tendencia general mostrada en los capítulos ICD-10 restantes. En cambio, exhibieron probabilidades más altas, aunque no significativas, de nacimiento vivo acumulado en comparación con las mujeres sanas. El presente estudio también muestra, por primera vez, que es necesario controlar la presencia de una posible correlación entre las mujeres que presentan la misma etiología de infertilidad. En realidad, en la mayoría de las pruebas aplicadas, la matriz de correlación EXCHANGABLE siempre proporcionó una mejor bondad de ajuste que la matriz INDEPENDENT. Además, los datos actuales indican que la condición de enfermedad de la mujer en el momento del inicio del primer ciclo de recuperación de ovocitos debe considerarse un factor de confusión potencial y controlarlo en futuros estudios. Desafortunadamente, esta variable no se tiene en cuenta en los estudios de Reproducción Asistida, por regla general.

Las revisiones sistemáticas recientes y los metanálisis (Busnelli et al. 2016; He et al. 2016; Poppe et al. 2018) proporcionan conclusiones inconsistentes sobre los posibles efectos negativos del hipotiroidismo subclínico por deficiencia de yodo y/o la autoinmunidad tiroidea en los resultados de FIV/ICSI, que incluyen mayores riesgos de aborto espontáneo y menores probabilidades de nacimiento vivo. En el presente estudio, las mujeres que sufrían de hipotiroidismo por deficiencia de yodo

subclínico o tiroiditis autoinmune, mostraron no solo un mayor número acumulado de cancelaciones de ciclos antes de la transferencia de embriones y menores probabilidades de nacimiento vivo acumulado, sino también un menor número acumulado de pérdidas de embarazos clínicos.

Como se mencionó anteriormente, las mujeres que sufren trastornos mentales y de comportamiento exhibieron probabilidades no significativas de nacimiento vivo más altas que las mujeres sanas. Todas estas mujeres ($n = 16$) estaban tomando antidepresivos en el momento de inicio del primer ciclo de recuperación de ovocitos. Los antidepresivos más utilizados fueron los inhibidores no selectivos de la recaptación de serotonina (non-ISRS) [75.0% (12/16) de todas las mujeres que padecían trastornos mentales y del comportamiento, y el 85.7% (6/7) de las mujeres con trastornos mentales y del comportamiento]. En consecuencia, estos datos no concuerdan con un estudio de cohorte basado en un registro nacional de 23.557 mujeres (Cesta et al. 2016) que mostró efectos negativos significativos de los non-ISRS tomados por mujeres en su primer ciclo de FIV, sobre la probabilidad de nacimiento vivo. Las diferencias en el tamaño muestral entre nuestro análisis y el estudio de cohorte basado en registros a nivel nacional (Cesta et al. 2016) pueden explicar las discrepancias entre los estudios.

Una búsqueda bibliográfica indica que existe una ausencia casi total de estudios de FIV/ICSI, destinados a determinar los efectos en las probabilidades de nacimiento vivo de las categorías de enfermedades analizadas en el presente trabajo, que muestran una tendencia general de estar asociadas con menores probabilidades de nacimiento vivo acumulado (ver tabla 6). La única excepción fue “Síndrome de anticuerpos trombofilia-antifosfolípidos primarios”. En este caso, la literatura muestra la presencia de asociaciones inconsistentes entre la trombofilia y los resultados FIV (para referencias, ver (Di Nisio et al. 2018)). Sin embargo, un estudio reciente (Di Nisio et al. 2018) descubrió una tendencia no significativa hacia porcentajes de nacidos vivos más bajos y un mayor riesgo de aborto espontáneo en mujeres con defectos trombofílicos hereditarios y adquiridos individuales o múltiples en comparación con mujeres sin trombofilia.

Teniendo en cuenta el diseño retrospectivo del presente estudio, una de las principales fortalezas de este artículo radica en la estricta metodología paso a paso que hemos seguido para seleccionar los factores de confusión que se incorporaron en los modelos de GEE aplicados. Esta metodología debería implementarse en estudios de Medicina Reproductiva para evitar estimaciones distorsionadas o incorrectas de la asociación potencial entre una exposición y las variables resultado. Otra fortaleza del estudio se basa en el hecho de que todos los datos incluidos en el estudio provienen de un solo centro. Esto tiene la ventaja de reducir la heterogeneidad entre las mujeres debido a factores genéticos y ambientales, así como a tratamientos de infertilidad y/o procedimientos de laboratorio.

A pesar de que este estudio incluye 1291 mujeres que se sometieron a su primer ciclo de FIV/ICSI, este tamaño de muestra no fue lo suficientemente alto como para

detectar diferencias significativas entre mujeres sanas y enfermas que sufren patologías con una baja prevalencia en la población. Sin embargo, como el objetivo principal del estudio fue analizar el efecto “global” de las condiciones mórbidas en los resultados de FIV/ICSI, esta es una limitación débil. El análisis del efecto de las enfermedades con baja incidencia en la población sobre los resultados de FIV/ICSI requeriría un estudio multicéntrico o, mejor aún, un registro nacional.

6.7. CONCLUSIÓN

Existe una asociación causal significativa entre la mayoría de las enfermedades preexistentes o concomitantes en el momento de iniciar el primer ciclo de recuperación de ovocitos y una menor probabilidad de nacimiento vivo en el primer tratamiento FIV/ICSI, es decir, una menor fecundidad de las mujeres.

7. CAPÍTULO 2

Probabilidades acumuladas de nacimiento vivo a lo largo de varios ciclos completos de tratamiento FIV/ICSI: una llamada de atención

7.1. ANTECEDENTES

Se sabe que, en mujeres sin una historia previa de infertilidad que presentan una relación estable con una pareja masculina e intentan concebir naturalmente sin el uso de tratamientos de fertilidad, la fecundabilidad disminuye rápidamente con el paso del tiempo desde el inicio del intento de quedarse embarazadas (Wesselink et al. 2017). Dicha disminución se produce porque las parejas más fértiles son las primeras en quedarse embarazadas y, a partir de entonces, no se consideran en el grupo de mujeres con peor potencial de fecundabilidad (Wesselink et al. 2017). Por el contrario, después de aplicar tablas de vida con datos censurados, las proporciones acumuladas de embarazo a los 12 ciclos de intentos de embarazo son consistentemente más altas que las encontradas a los 6 ciclos (Wesselink et al. 2017). Este aumento se produce porque las probabilidades acumuladas son probabilidades de cohorte estimadas teniendo en cuenta todas las mujeres incluidas en el estudio, independientemente de su potencial de fecundabilidad. Téngase en cuenta que el significado de “fecundabilidad” difiere del significado de otros términos estrechamente relacionados, tales como “fertilidad” o “fecundidad”. Se entiende por “fecundabilidad” la probabilidad de embarazo durante un solo ciclo menstrual en una mujer con una exposición adecuada a espermatozoides y sin uso de anticonceptivos que culmina en parto vivo. “Fertilidad” se define como la capacidad de establecer un embarazo clínico. Finalmente, “fecundidad” se define clínicamente como la capacidad de tener un nacimiento vivo (Zegers-Hochschild et al. 2017).

Al igual que la fecundabilidad en mujeres sin antecedentes de infertilidad (Wesselink et al. 2017), todas las mujeres infértiles sometidas a tratamiento FIV/ICSI no tienen el mismo potencial de fecundidad. En esta población de mujeres infértiles, las más fecundas también son las primeras en quedar embarazadas y tener un nacimiento vivo, mientras que las mujeres menos fecundas necesitan más tiempo para tener un nacimiento vivo o incluso nunca experimentan un nacimiento vivo. En otras palabras, en la población general de mujeres con FIV/ICSI, la fecundidad disminuye a medida que aumenta el número de ciclos de recuperación de ovocitos (CRO) que sufren las mujeres (Malizia et al. 2009; Missmer et al. 2011; Luke et al. 2014; Smith et al. 2015; McLernon et al. 2016; Modest et al. 2018; Yland et al. 2019). Por el contrario, las probabilidades acumuladas de nacimiento vivo muestran un aumento a medida que aumenta el número de ciclo de recuperación de ovocitos (Malizia et al. 2009; Luke et al. 2014; Smith et al. 2015; McLernon et al. 2016; Modest et al. 2018).

En 2005, Daya (Daya, 2005) abrió un nuevo debate sobre la validez del uso de una metodología de análisis de supervivencia. Esta metodología se propuso para estimar la efectividad del tratamiento de reproducción asistida (TRA) y facilitar el proceso de toma de decisiones de las mujeres de continuar o no con los tratamientos de FIV/ICSI después de uno o más intentos fallidos. La revisión exhaustiva por Daya (Daya, 2005) evidenció varios sesgos en los supuestos utilizados en la literatura para estimar los porcentajes acumulados. Dos errores importantes de estas suposiciones eran el uso de un “ciclo de tratamiento” como la unidad de tiempo y la ocurrencia de una censura informativa, es decir, los abandonos de tratamientos sucesivos relacionados con el resultado FIV/ICSI. En consecuencia, Daya (Daya, 2005) concluyó que la metodología de análisis de supervivencia no era adecuada para informar y comparar los resultados de los tratamientos de reproducción asistida.

Aunque un artículo reciente de Modest et al. (Modest et al. 2018), que utiliza un enfoque de ponderación en el modelo de supervivencia de Kaplan-Meier, controla los altos porcentajes de abandono evidenciados en los estudios de tratamientos de reproducción asistida, la unidad de tiempo del modelo todavía se basa en un “ciclo de tratamiento”. Además, independientemente de las advertencias realizadas por Daya (Daya, 2005) y las mejoras estadísticas recientemente publicadas por Modest et al (Modest et al. 2018), debemos tener en cuenta que las probabilidades acumuladas pueden convertirse en una “trampa psicológica” para las mujeres infértiles. Por definición, el concepto de “probabilidad acumulada” implica un aumento de la probabilidad acumulada a medida que aumenta la unidad de tiempo, en este caso el “ciclo de tratamiento”. Por lo tanto, si a las mujeres infértiles solo se les informa sobre sus probabilidades acumuladas de éxito en múltiples ciclos de tratamiento, es probable que se embarquen en más ciclos de recuperación de ovocitos después de uno o dos intentos fallidos, a menos que se les recomiende que no sigan con los tratamientos basándose en la información adicional recopilada en un ciclo de tratamiento previo.

Debemos tener en cuenta que, el asesoramiento a las pacientes para que puedan decidir o incluso la propia toma de decisiones por sí misma, no es nada fácil o sencilla. De hecho, algunas mujeres pueden no desear someterse a un nuevo tratamiento de FIV/ICSI, incluso si tienen una oportunidad de éxito muy alta, mientras que otras pueden embarcarse en múltiples ciclos de tratamiento a pesar de que se les desaconseje seguir con los tratamientos (Burks et al. 2017).

7.2. OBJETIVO

Llamar la atención sobre el hecho de que las probabilidades acumuladas de nacimiento vivo exhiben un patrón invertido al mostrado por las probabilidades de nacimiento vivo específicas de cada uno de los ciclos de recuperación de ovocitos, así como las probabilidades de nacimiento vivo resultantes de agregar todos los ciclos de recuperación de ovocitos en mujeres que experimentaron solo uno, dos o tres ciclos de recuperación de ovocitos.

7.3. MÉTODOS

7.3.1. Diseño del estudio

Se ha abordado un análisis retrospectivo de datos FIV/ICSI pertenecientes a 1433 parejas inscritas en la Unidad de Reproducción Asistida del Hospital Clínico de la Universidad de Valencia, en el periodo comprendido entre enero de 2009 hasta julio de 2018. El estudio se centró exclusivamente en mujeres que tuvieron un nacimiento vivo mediante la transferencia de embriones autólogos frescos o congelados y/o abandonaba el tratamiento FIV/ICSI después de completar un ciclo de tratamiento dado, es decir, un ciclo autólogo sin embriones frescos o congelados remanentes para ser utilizados en futuras transferencias. Esta selección de pacientes se realizó porque las proporciones de nacimientos vivos se estimaron por ciclo de recuperación de ovocitos completo. Por lo tanto, las mujeres que abandonaron el tratamiento de FIV/ICSI antes de las transferencias de todos los embriones frescos y congelados disponibles provenientes de un ciclo de recuperación de ovocitos dado, fueron excluidas del estudio.

Téngase en cuenta que, en España, tanto el Real Decreto-ley 1030/2006 como la Orden SSI/2065/2014 establecen que el tratamiento de FIV con ovocitos/espermatozoides autólogos o espermatozoides donados debe aplicarse en el Sistema Nacional de Salud solo si:

- (1) Las parejas no tienen un niño común sano.
- (2) La edad de la mujer es <40 años al comienzo del estudio de infertilidad.
- (3) No hay evidencia de una reserva ovárica disminuida.

También, debemos tener en cuenta que, según la ley, solo se permite un número máximo de tres ciclos de tratamiento de estimulación ovárica. Por lo tanto, solo las mujeres que tuvieron un nacimiento vivo en el primer, segundo o tercer ciclo de recuperación de ovocitos o experimentaron uno, dos o tres ciclos de recuperación de ovocitos completos, entraron en el estudio. Se tomaron en consideración todas las etapas del tratamiento desde el inicio de la estimulación ovárica hasta los resultados de las transferencias de embriones congelados frescos y/o posteriores. En consecuencia, los ciclos cancelados antes de la recuperación de ovocitos o la transferencia de embriones, se incluyeron en el análisis estadístico final (Wilkinson et al. 2017). Además, con el fin de reducir la variabilidad entre las mujeres en el tiempo requerido para completar los tratamientos de FIV/ICSI (Daya, 2005), se estableció un intervalo de 24 meses como límite máximo de seguimiento. Las mujeres que no completaron al menos un ciclo de recuperación de ovocitos en 24 meses, fueron excluidas del estudio.

Téngase en cuenta que las mujeres que lograron tener un nacimiento vivo sano en un ciclo particular de recuperación de ovocitos, no experimentaron más transferencias de embriones (en el caso de que tuvieran embriones congelados disponibles para transferencias adicionales) ni más ciclos de recuperación de ovocitos. Un nacimiento vivo sano se definió como el nacimiento de un niño vivo sin malformaciones congénitas importantes o enfermedades graves que presentan un riesgo a corto plazo de muerte o discapacidad física/mental permanente. No se encontró a ninguna mujer que tuviese un nacimiento vivo insano y embriones congelados sobrantes disponibles que solicitase realizar transferencias adicionales o ciclo de recuperación de ovocitos. Por lo tanto, todas las mujeres que participaron en el estudio no tuvieron ningún nacimiento vivo o solo un episodio de nacimiento vivo. Un nacimiento vivo incluyó el nacimiento de al menos un niño vivo, independientemente de la duración de la gestación.

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica, Hospital Clínico de la Universidad de Valencia el 30 de noviembre de 2017 (2017/316). No se requirió el consentimiento informado por escrito de los participantes, debido a la naturaleza retrospectiva del estudio.

7.3.2. Análisis estadístico

Inicialmente, se realizó un análisis descriptivo de las características demográficas y clínicas de las parejas que ingresaron en el estudio, estratificadas por el número total del ciclo de recuperación de ovocitos experimentado por cada mujer (probabilidad específica de TRCRO). Se utilizó el análisis de varianza (ANOVA) o prueba de Chi-cuadrado para comparar variables cuantitativas y categóricas, respectivamente, entre los tres niveles de TRCRO. Se aplicaron modelos de GEE para analizar el efecto de los TRCRO experimentados por las mujeres en los resultados de FIV/ICSI. Los modelos GEE permiten el análisis de mediciones repetidas u otras observaciones correlacionadas, como datos agrupados, especialmente cuando son binarios o en forma de recuentos (Hanley et al. 2003). En un estudio anterior (Tarín et al. 2019), encontramos que la bondad de ajuste de los modelos GEE mejoró en la mayoría de las ocasiones, después de ajustar los errores estándar para la posible correlación entre las mujeres que exhibían la misma etiología de

infertilidad. Por lo tanto, las variables se organizaron en una estructura jerárquica de 2 niveles, con mujeres que comenzaron la estimulación ovárica agrupadas dentro de cada etiología de infertilidad femenina. Consideramos dos enfoques al aplicar modelos GEE dependiendo de si la variable de respuesta era binaria o en forma de recuento. Se usó un link LOGIT y una distribución BINOMIAL para resultados binarios, y un link LOG y una distribución de POISSON para las variables de recuento. Como asumimos que las mediciones estaban correlacionadas, se utilizó un estimador de varianza robust para calcular la matriz de varianza-covarianza de los parámetros estimados. El QIC se aplicó para elegir entre dos matrices de correlación de trabajo: la matriz intercambiable (EXCHANGABLE) e independiente (INDEPENDENT). La estructura de correlación de trabajo que tenía el QIC más pequeño se consideró que era la que proporcionaba la mejor bondad de ajuste (Cools y Moons, 2016). Esta matriz fue seleccionada y utilizada para el análisis de datos. En particular, la matriz de correlación EXCHANGABLE se utilizó para analizar el efecto de los TRCRO en embarazos clínicos, pérdidas de embarazos clínicos y nacimiento vivo; mientras que la matriz de correlación INDEPENDENT se aplicó para analizar el efecto de los TRCRO en el número de cancelaciones de ciclo antes de la recuperación de ovocitos o la transferencia de embriones.

El procedimiento secuencial de Benjamini y Hochberg (Benjamini, 1995) se aplicó para controlar la FDR y ajustar el valor de P (Walters, 2016).

Se aplicó un único análisis de supervivencia de Kaplan-Meier estándar o tres modelos Landmark para estimar las proporciones de nacimiento vivo acumuladas o específicas de ciclo, respectivamente, en cada ciclo de recuperación de ovocitos. En los análisis de supervivencia landmark, se designa un tiempo de referencia (en nuestro caso, un ciclo de recuperación de ovocitos), para incluir en el análisis solo aquellos sujetos que sobreviven hasta el tiempo landmark (en nuestro caso, las mujeres que no tuvieron un nacido vivo (Morgan, 2019)). Aunque el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier puede estimar las proporciones acumuladas de nacimiento vivo después de un ciclo de recuperación de ovocitos particular, utilizamos tres análisis landmark independientes para evaluar las proporciones de nacimiento vivo específicas de ciclo en cada ciclo de recuperación de ovocitos. Se seleccionaron los siguientes conjuntos de datos para estimar las proporciones nacimientos vivos en cada ciclo de recuperación de ovocitos:

- (1) Todas las mujeres que entraron en el estudio para estimar la proporción de nacimiento vivo en ciclo de recuperación de ovocitos 1 (CRO 1).
- (2) Solo las mujeres que no tuvieron un nacimiento vivo en CRO 1 y se sometieron a dos o tres ciclos de recuperación de ovocitos para estimar la proporción de nacimiento vivo en ciclo de recuperación de ovocitos 2 (CRO 2).
- (3) Solo las mujeres que no tuvieron un nacimiento vivo en CRO 1 y 2 y completaron tres ciclos de recuperación de ovocitos para estimar la proporción de nacimiento vivo en ciclo de recuperación de ovocitos 3 (CRO 3).

Tanto en el enfoque estándar como en el landmark de Kaplan-Meier, el posible sesgo de selección inducido por la pérdida de seguimiento relacionado con el riesgo de nacimiento vivo (censura informativa) se controló suponiendo que todas las mujeres que

abandonaron los tratamientos de FIV/ICSI después completar un ciclo de tratamiento dado, no tuvieron un nacimiento vivo durante el período de estudio restante (tres ciclos de recuperación de ovocitos), es decir, asumimos un escenario conservador (Daya, 2005). Al igual que en los modelos GEE, los datos se organizaron en una estructura jerárquica de 2 niveles con “mujeres que comienzan la estimulación ovárica” agrupadas dentro de “etiología de infertilidad femenina” para calcular los errores estándar. Todos los análisis se llevaron a cabo utilizando el Paquete Estadístico para Ciencias Sociales (IBM SPSS Statistics, versión 24; © Copyright IBM Corporation y sus licenciantes 1989, 2016) y R versión 3.5.1 (R Core Team.R).

7.4. RESULTADOS

La Tabla 1 muestra los grupos de mujeres establecidos de acuerdo con su causa de infertilidad. Las etiologías más comunes fueron el factor desconocido (26.9%) y múltiples factores femeninos (26.7%), seguidos por el factor uterino (12.8%), la reserva ovárica disminuida (10.5%) y la disfunción ovulatoria (9.4%). Las causas menos comunes incluyeron factor tubárico (6.4%), endometriosis (5.0%) y otros factores (2.4%).

Tabla 1 Grupos de mujeres establecidos según su etiología de infertilidad

Etiología de infertilidad femenina	<i>n</i>
Factor tubárico	91 (6.4) ^a
Factor uterino	183 (12.8)
Endometriosis	73 (5.0)
Disfunción ovulatoria	135 (9.4)
Diminución de la reserva ovárica	150 (10.5)
Factor desconocido	385 (26.9)
Múltiples factores femeninos	382 (26.7)
Otros factores	34 (2.4)
TOTAL	1433

^a Los valores entre paréntesis son porcentajes

La Tabla 2 muestra las características demográficas y clínicas de las parejas que entraron en el estudio, estratificadas por TRCRO. No se encontraron diferencias significativas entre los tres niveles de TRCRO en la mayoría de las variables analizadas. Por el contrario, la edad y el consumo de tabaco de las mujeres mostraron un aumento significativo a medida que incrementaron los TRCRO. Un aumento en los TRCRO también se asoció con una mayor incidencia de oligo, asteno y/o teratozoospermia, y criptozoospermia o azoospermia, y porcentajes más bajos de etiología masculina desconocida.

Tabla 2 Características demográficas y clínicas de las parejas que ingresaron al estudio, estratificadas por TRCRO

Variables independientes	TRCRO				
	1 (n = 691)	2 (n = 398)	3 (n = 344)	P ^a	Total (n = 1433)
Edad de las mujeres (años)	34.77 (3.19) ^b 24-41 ^c	35.12 (3.33) 20-42	35.48 (3.17) 29-41	0.003	35.04 (3.23) 20-42
Índice de masa corporal de las mujeres (IMC)	23.16(3.94) 15.89-51.78	23.35 (3.87) 17.51-36.73	23.24 (3.48) 17.04-35.30	0.731	23.23 (3.81) 15.89-51.78
Tabaquismo de las mujeres ^d	3.19 (6.431) 0-25	3.59 (6.41) 0-20	4.38 (7.08) 0-25	0.025	3.59 (6.60) 0-25
Número de folículos antrales	15.25 (8.68) 1-71	14.94 (8.12) 3-54	13.92 (8.14) 3-54	0.053	14.84 (8.41) 1-71
Tiempo de infertilidad (años)	2.61 (1.58) 0-14	2.64 (1.57) 0-10	2.81 (1.77) 0-13	0.162	2.66 (1.62) 0-14
Tipo de ciclo menstrual	590 (85.4) ^e 96 (13.9) 5 (0.7)	334 (83.9) 57 (14.0) 7 (2.1)	299 (88.0) 43 (11.3) 2 (0.7)	0.382	1223 (85.5) 196 (13.4) 14 (1.1)
Condición médica de las mujeres ^{f,g}	535 (77.4) 156 (22.6)	291 (73.1) 107 (26.9)	250 (72.7) 94 (27.3)	0.141	1076 (75.1) 357 (24.9)
Sanas	535 (77.4)	291 (73.1)	250 (72.7)		1076 (75.1)
Enfermas	156 (22.6)	107 (26.9)	94 (27.3)	0.903	357 (24.9)
Condición médica de los hombres ^{f,h}	593 (85.8) 98 (14.2)	342 (85.9) 56 (14.1)	292 (84.9) 52 (15.1)	0.0005	1227 (85.6) 206 (14.4)
Sanos	593 (85.8)	342 (85.9)	292 (84.9)		1227 (85.6)
Enfermos	98 (14.2)	56 (14.1)	52 (15.1)		206 (14.4)
Etiología de infertilidad masculina	18 (2.6) 271 (39.2) 67 (9.7) 335 (48.5)	7 (1.8) 191 (48.0) 50 (12.6) 150 (37.7)	5 (1.5) 165 (48.0) 53 (15.4) 121 (35.2)		30 (2.1) 627 (43.8) 170 (11.9) 606 (42.3)
Donante de semen	18 (2.6)	7 (1.8)	5 (1.5)		30 (2.1)
Oligo, astheno- y/o teratozoospermia	271 (39.2)	191 (48.0)	165 (48.0)		627 (43.8)
Criptozoospermia o azoospermia	67 (9.7)	50 (12.6)	53 (15.4)		170 (11.9)
Desconocida (normozoospermia)	335 (48.5)	150 (37.7)	121 (35.2)		606 (42.3)

- ^a El nivel de significancia ajustada/corregida de Benjamini & Hochberg es $P \leq 0.029$, basada en 14 pruebas estadísticas aplicadas
- ^b Los valores son medias no ajustadas. En paréntesis, se muestran sus SDs
- ^c Valores mínimos y máximos
- ^d Número de cigarrillos fumados por día durante los 3 meses antes de comenzar el primer ciclo de recuperación de ovocitos
- ^e Los valores son frecuencias absolutas y porcentajes se encuentran entre paréntesis
- ^f Las condiciones médicas se evaluaron siguiendo la Décima revisión de la Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas de salud relacionados (Versión ICD-10: 2016). Solo se incluyeron en el estudio capítulos de la ICD-10 con tamaños de muestra ≥ 10 mujeres/hombres como grupos distintos. Los capítulos de la ICD-10 con tamaños de muestra < 10 mujeres / hombres se combinaron en un solo grupo "general" llamado "otras enfermedades"(Tarín et al. 2019)
- ^g Capítulos de la ICD-10: "Enfermedades de la sangre y los órganos hematopoyéticos y ciertos trastornos relacionados con el mecanismo inmunitario" ($n = 23$), "Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas" ($n = 187$), "Trastornos mentales y del comportamiento" ($n = 17$), "Enfermedades del sistema nervioso" ($n = 22$), "Enfermedades del sistema circulatorio" ($n = 18$), "Enfermedades del sistema respiratorio" ($n = 23$), "Enfermedades del sistema digestivo" ($n = 20$), "Enfermedades del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo" ($n = 17$) y "otras enfermedades" ($n = 30$)
- ^h Capítulos de la ICD-10: "Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas" ($n = 33$), "Enfermedades del sistema circulatorio" ($n = 40$), "Enfermedades del sistema respiratorio" ($n = 27$), "Enfermedades del sistema digestivo" ($n = 23$), "Enfermedades del sistema genitourinario" ($n = 15$) y "otras enfermedades" ($n = 68$)

La Tabla 3 presenta los resultados de los análisis GEE realizados para determinar el efecto de los TRCRO, en cinco resultados de FIV/ICSI. Todos los resultados de FIV/ICSI analizados, incluidas las proporciones de nacimiento vivo, se vieron significativamente afectados a medida que aumentaron los TRCRO. En particular, el número de cancelaciones de ciclo antes de la recuperación de ovocitos ($P \leq 0.0005$), la transferencia de embriones ($P \leq 0.0005$) y el número de pérdidas clínicas de embarazo ($P \leq 0.0005$) aumentaron significativamente a medida que aumentaron los TRCRO. En contraste, el número de embarazos clínicos ($P \leq 0.0005$) y las proporciones de nacimiento vivo ($P \leq 0.0005$) disminuyeron a medida que aumentaron los TRCRO. Las mujeres que se sometieron a tres TRCRO mostraron los peores resultados de FIV/ICSI. Debe tenerse en cuenta que el efecto de los TRCRO en los resultados de FIV/ICSI se ajustó por la edad y el tabaquismo de las mujeres, así como la etiología de la infertilidad masculina (las tres variables significativas evidenciadas en la Tabla 2). Antes de aplicar los análisis GEE, la variable categórica "etiología de la infertilidad masculina" se transformó en tres variables dummy: "oligo, asteno y/o teratozoospermia", "criptozoospermia o azoospermia" e "infertilidad masculina idiopática".

Tabla 3 Efecto de los TRCRO en los resultados de FIV/ICSI ajustados por las covariables edad de las mujeres, tabaquismo de las mujeres e infertilidad masculina debido a oligo, asteno y/o teratozoospermia, criptozoospermia o azoospermia, o infertilidad masculina idiopática^a

Variables exploratorias		IVF/ICSI outcome									
<i>n</i>	Nº de cancelaciones de ciclo antes de la recuperación de ovocitos ^c	<i>n</i>	Nº de cancelaciones de ciclo antes de la transferencia de embriones ^c	<i>n</i>	Nº de embarazos clínicos ^c	<i>n</i>	Nº de pérdidas clínicas del embarazo ^c	<i>n</i>	NV ^d		
TRCRO	1433	$P \leq 0.0005^b$	1433	$P \leq 0.0005$	1433	$P \leq 0.0005$	893	$P \leq 0.0005$	1433	$P \leq 0.0005$	
1	691	0,00 (0,00-0,01) ^f	691	0,16 (0,12-0,21)	691	0,73 (0,67-0,78)	493	0,03 (0,03-0,05)	691	0,69 (0,63-0,74)	
2	398	0,12 (0,07-0,22) 90,13 (14,69-552,89) ^g	398	0,35 (0,27-0,46) 2,22 (1,95-2,54)	398	0,74 (0,67-0,82) 1,03 (0,98-1,07)	261	0,16 (0,14-0,19) 4,86 (3,59-6,58)	398	0,62 (0,56-0,67) 0,74 (0,66-0,82)	
3	344	0,19 (0,10-0,37) 137,84 (23,37-813,12)	344	0,49 (0,43-0,55) 3,07 (2,28-4,13)	344	0,49 (0,43-0,56) 0,67 (0,61-0,73)	139	0,44 (0,38-0,50) 13,07 (9,50-17,99)	344	0,29 (0,25-0,34) 0,19 (0,15-0,24)	

a Las covariables que aparecen en los modelos GEE se fijan en los siguientes valores: edad de las mujeres = 35.0349 años; cantidad de cigarrillos fumados por mujeres por día durante los 3 meses antes de comenzar el primer ciclo de recuperación de ovocitos = 3.59; oligo, asteno y/o teratozoospermia = 0.44; criptozoospermia o azoospermia = 0.12; infertilidad masculina idiopática = 0.42.

b El nivel de significación ajustada/corregida de Benjamini & Hochberg es $P \leq 0.05$, basada en 5 pruebas estadísticas aplicadas.

c Variable de recuento que considera el número acumulado de eventos por mujer.

d Variable binaria que tiene en cuenta la ocurrencia = 1 o la no ocurrencia = 0 de un nacimiento vivo por mujer.

e Los valores son medias marginales e intervalos de confianza del 95%, los cuales se encuentran entre paréntesis.

f Valor de referencia.

g Los valores son coeficientes de regresión exponenciados e intervalos de confianza del 95%, los cuales se encuentran entre paréntesis. Los coeficientes de regresión exponenciados deben interpretarse como rate ratios o odds ratios según se aplique una regresión de Poisson o una logística, respectivamente (R Core Team.R).

La Tabla 4 muestra las proporciones acumuladas y específicas nacimiento vivo, obtenidas después de aplicar un análisis de supervivencia Kaplan Meier estándar o tres landmark independientes, respectivamente. Como se esperaba, las proporciones acumuladas estándar aumentaron desde un 32% al final de CRO 1 hasta un 55% al final de CRO 3. La Figura 1 ofrece la representación gráfica de estos datos. Por el contrario, las proporciones específicas de nacimiento vivo, disminuyeron desde un 32% al final de CRO 1 a un 13% al final de CRO 3, para aquellas mujeres que no habían experimentado un nacimiento vivo al comienzo de cada ciclo de recuperación de ovocitos.

Tabla 4 Proporciones de nacimientos vivos acumuladas y específicas en cada ciclo de recuperación de ovocitos estimadas utilizando un análisis de supervivencia estándar o tres análisis de supervivencia de Kaplan-Meier, respectivamente^a

CRO	<i>n</i>	Análisis de supervivencia estándar	<i>n</i>	Análisis de supervivencia Landmark
1	458/1433	0.32 (0.30-0.34) ^a	458/1433	0.32 (0.30-0.34)
2	694/1433	0.48 (0.46-0.51)	236/ 975	0.24 (0.22-0.27)
3	788/1433	0.55 (0.52-0.58)	94/ 739	0.13 (0.10-0.15)

Nota: deliberadamente no incluimos covariables para construir los modelos de supervivencia estándar y Landmark. El objetivo del estudio es llamar la atención sobre el hecho de que las probabilidades acumuladas de nacimientos vivos exhiben un patrón invertido al mostrado por las probabilidades de nacimientos vivos específicas de ciclo. Por lo tanto, las estimaciones de proporciones de nacimientos vivos acumuladas y específicas de ciclo proporcionadas en esta tabla no poseen ningún valor predictivo.

^a Los valores son proporciones e IC del 95%, los cuales se encuentran entre paréntesis

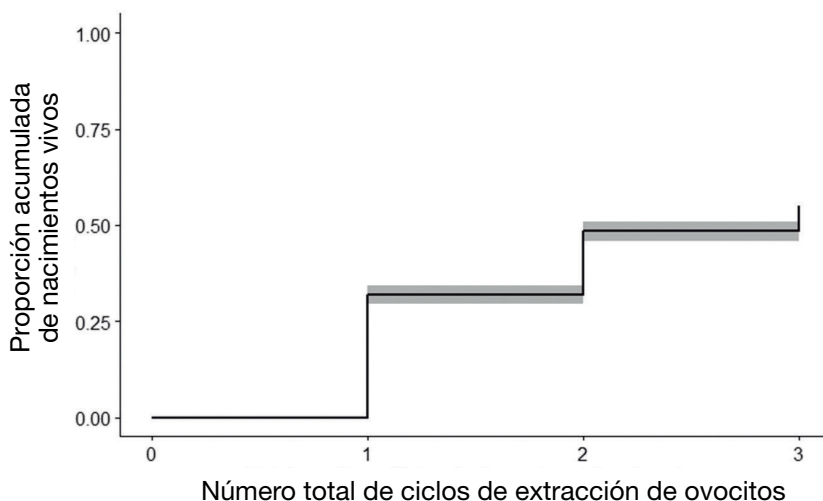


Figura 1 Proporciones acumuladas de nacimientos vivos en tres ciclo de recuperación de ovocitos estimadas utilizando un modelo de supervivencia estándar de Kaplan Meier. La banda gris que rodea la curva de Kaplan Meier representa el IC del 95%.

7.5. DISCUSIÓN

El presente estudio muestra que, mientras que las proporciones acumuladas de nacimiento vivo aumentan, las proporciones de nacimiento vivo específicas de ciclo de recuperación de ovocitos y TRCRO disminuyen a medida que aumenta el número de ciclo de recuperación de ovocitos. El hecho de que las mujeres que se sometieron a un número total de dos y tres ciclos de recuperación de ovocitos muestren una mayor incidencia de cancelaciones de ciclo antes de la recuperación de ovocitos o la transferencia de embriones, y las pérdidas de embarazo clínico en mujeres con un solo ciclo de recuperación de ovocitos, indica que cuanto mayor sea el TRCRO, menor será la fertilidad de la mujer y potencial de fecundidad.

McLernon y col. (McLernon et al. 2016) introdujeron modelos de predicción individualizados, antes y después del tratamiento, de probabilidades acumuladas de nacimiento vivo en múltiples ciclos completos de FIV/ICSI. Estos modelos se han validado recientemente utilizando otro contexto geográfico y en un período de tiempo más actual (Leijdekkers et al. 2018). Por lo tanto, estos artículos pueden abrir las puertas para implementar estos modelos como herramientas de asesoramiento destinados a informar a las mujeres sobre sus probabilidades acumuladas de nacimiento vivo. En realidad, el equipo de McLernon et al. (McLernon et al. 2016) creó un programa en la WEB que estima las probabilidades acumuladas de tener un niño según las características de la pareja y el tratamiento (<https://w3.abdn.ac.uk/clsm/opis>). La Society for Assisted Reproductive Technology (SART) también tiene un programa que predice las probabilidades acumuladas de nacimiento vivo después de uno, dos y tres ciclos de recuperación de ovocitos, suponiendo que las mujeres no

hayan recibido tratamientos previos de FIV (<https://www.sartcorsonline.com/Predictor/Patient>). Aunque estos modelos pueden facilitar el proceso de toma de decisiones de las mujeres con respecto a la búsqueda de más tratamientos de FIV/ICSI, antes o después de uno o más ciclos fallidos, las probabilidades acumuladas de nacimiento vivo pueden incentivar a las mujeres infértiles, específicamente aquellas con un potencial de fecundidad bajo o nulo, a tener más ciclos de tratamiento después de uno o más intentos fallidos. En consecuencia, podrían sesgar el proceso de toma de decisiones de las mujeres.

Hay que tener en cuenta que, en el presente estudio, utilizamos deliberadamente estimaciones brutas, no ajustadas, de nacimiento vivo cuando aplicamos los análisis de supervivencia de Kaplan-Meier, estándar y landmark. No se ajustaron las tres covariables (edad de las mujeres, tabaquismo de las mujeres y etiología de infertilidad masculina) utilizadas en los análisis GEE, u otras covariables predictivas importantes. Por lo tanto, las estimaciones no ajustadas de proporciones de nacimiento vivo acumuladas y específicas de cada ciclo de recuperación de ovocitos, proporcionadas en este estudio, carecen de cualquier valor predictivo y, en consecuencia, no se pueden hacer inferencias predictivas basadas en estos datos. El objetivo del presente estudio fue solo mostrar que las proporciones acumuladas de nacimiento vivo a través de múltiples ciclos de FIV/ICSI siguen un patrón inverso al exhibido por las proporciones de nacimiento vivo específicas de cada ciclo de recuperación de ovocitos, así como las proporciones de nacimiento vivo resultantes de agregar todos los ciclos de recuperación de ovocitos en mujeres que experimentaron solo uno, dos o tres ciclos de recuperación de ovocitos. En ningún caso, el objetivo del estudio era la construcción de un modelo estadístico capaz de predecir la fecundidad de las mujeres a través de múltiples ciclos de FIV/ICSI.

Es importante mencionar que la literatura apoya la idea de que el “hazard” o probabilidad individual de nacimiento vivo de cada mujer dentro de una cohorte particular no permanece constante a lo largo de los diferentes ciclos de tratamiento de FIV/ICSI. De hecho, en ratones, los ciclos repetidos de superovulación pueden inducir una sobreexpresión y una sobreactivación de proteínas que controlan la progresión del ciclo celular en las trompas de Falopio (Di Nissio et al. 2018), alteran las funciones mitocondriales de las células del cúmulus (Xic et al. 2016), dañan el huso acromático de los ovocitos (Xic et al. 2016), afectan la función ovárica y disminuyen la reserva ovárica, fertilidad y fecundidad de las hembras (Zhang et al. 2018). En humanos, la estimulación ovárica repetida en los ciclos de donación de ovocitos no parece tener ningún efecto adverso sobre el número y calidad de los ovocitos extraídos, fecundación, calidad embrionaria previa a la implantación e implantación de los embriones en las mujeres receptoras de ovocitos (Paul et al. 2019). Sin embargo, los ciclos repetidos de superovulación en pacientes con ciclos normales de FIV/ICSI pueden alterar la fisiología endometrial (Lahav-Baratz et al. 2016). Los ciclos repetidos de estimulación hormonal, también, se asocian con probabilidades más altas de depresión en las mujeres, especialmente, cuando se

comparan las mujeres que han experimentado tres o más ciclos de tratamiento fallidos con las mujeres que han cursado dos ciclos de tratamiento fallidos (Beutel et al. 1999). No obstante, la literatura muestra resultados contradictorios sobre el efecto de los factores psicológicos en los resultados reproductivos después del tratamiento de FIV/ICSI, incluidos los porcentajes de embarazo, aborto espontáneo y nacimiento vivo (Cheung et al. 2019). Finalmente, los ciclos repetidos de tratamiento se asocian con un aumento progresivo de la edad de las mujeres, lo que puede disminuir, concomitantemente, la fecundidad de las mismas, especialmente, a partir de los 35 años (Tarín et al. 2014; Centers for Disease Control and Prevention Assisted reproductive technology, 2019). Por tanto, la disminución en las proporciones de nacimiento vivo específicas de cada ciclo de tratamiento observado en el presente estudio, no solo se debe al hecho de que las mujeres más fecundas son las primeras en tener un nacimiento vivo, siendo eliminadas posteriormente de la cohorte inicial de mujeres infértiles cuando se utiliza un enfoque landmark de Kaplan-Meier (es decir, no solo se debe a una disminución de las proporciones de nacimiento vivo promedio poblacionales). La caída en las proporciones de nacimiento vivo específicas de cada ciclo de tratamiento, también, se debe a la disminución progresiva de la fecundidad de las mujeres que tiene lugar a medida que aumenta el número de ciclos de tratamiento (disminución de la fecundidad específica de las mujeres).

7.6. CONCLUSIÓN

Las mujeres infértiles deberían conocer que las proporciones acumuladas de nacimiento vivo exhiben un patrón invertido al de las proporciones específicas de ciclo de recuperación de ovocitos, así como las proporciones resultantes de agrupar el número total de ciclos experimentados por las mujeres.

8. CAPÍTULO 3

Un modelo estadístico para predecir la fecundidad asistida de las mujeres antes de comenzar el primer ciclo de tratamiento FIV/ICSI

8.1. ANTECEDENTES

McLernon y col. (McLernon et al. 2016) creó una página WEB que estima las probabilidades acumuladas de tener un nacimiento vivo según las características de la pareja y del tratamiento (<https://w3.abdn.ac.uk/clsm/opis>). Las estimaciones se basan en modelos individualizados de regresión logística de tiempo discreto pre- y pos-tratamiento de probabilidades acumuladas de nacimiento vivo a través de múltiples ciclos completos de FIV/ICSI. La SART también calcula las probabilidades acumuladas de nacimiento vivo después de uno, dos y tres ciclos de recuperación de ovocitos, asumiendo que las mujeres no han recibido tratamientos previos de FIV (<https://www.sartcorsonline.com/Predictor/Patient>). Estos modelos pueden facilitar el proceso de toma de decisiones de las mujeres entorno a la búsqueda de tratamientos adicionales de FIV/ICSI antes o después de uno o más ciclos fallidos. Sin embargo, debemos tener en cuenta que, por definición, las probabilidades acumuladas de nacimiento vivo siempre aumentan a medida que aumenta el número de ciclos de recuperación de ovocitos. Este hecho puede incentivar a las mujeres infértiles a tener más ciclos de tratamiento después de uno o más intentos fallidos y, por lo tanto, pueden sesgar el proceso de toma de decisiones de las mujeres (ver capítulo anterior), particularmente en aquellas que tienen una baja o nula fecundidad asistida. Hay que recordar que la “fecundidad” se define clínicamente como la capacidad de tener un nacimiento vivo (Zegers-Hochschild et al. 2017). Con el fin de contrarrestar este sesgo potencial, recientemente (ver sección anterior), hemos propuesto que, además de conocer sus probabilidades acumuladas de nacimiento vivo en múltiples ciclos de FIV/ICSI, las mujeres infértiles deberían saber, antes de comenzar el

primer tratamiento, que las probabilidades específicas de ciclo de lograr un nacimiento vivo disminuyen a medida que aumenta el número de ciclos de tratamiento (ver capítulo anterior). Las mujeres infértiles también pueden estar interesadas en saber, antes de comenzar el primer tratamiento de FIV/ICSI, si tienen una alta o baja capacidad de tener un nacimiento vivo empleando tecnología de reproducción asistida. Es decir, si pueden esperar tener un nacimiento vivo en el primer ciclo de tratamiento o si tendrán que esperar más tiempo para alcanzar su objetivo deseado. Esta es una cuestión importante a tener en cuenta por las mujeres infértiles porque no saben cuál es su fecundidad asistida antes de embarcarse en una serie de tratamientos de reproducción asistida. Ciertamente, las mujeres más fecundas son las primeras en quedarse embarazadas y tener un nacimiento vivo, mientras que las mujeres menos fecundas tardan más tiempo en tener un nacimiento vivo o, incluso, nunca lo experimentarán.

Los modelos de regresión logística predictiva publicados hasta la actualidad estiman las probabilidades específicas de ciclo de nacimiento vivo de la mujer después de introducir covariables en el modelo (Dhillon et al. 2016; Sarais et al. 2016; Qiu et al. 2019) (hay que tener en cuenta que cuando el análisis de datos se centra exclusivamente en el primer ciclo de tratamiento de FIV/ICSI, las probabilidades estimadas se pueden expresar por mujer/pareja, en lugar de por ciclo (Dhillon et al. 2016)). Del mismo modo, las probabilidades acumuladas de nacimiento vivo de las mujeres a través de múltiples ciclos de FIV/ICSI pueden utilizarse, también, para predecir la probabilidad de nacimiento vivo de las mujeres en el primer ciclo de FIV/ICSI después de introducir muchas covariables (McLernon et al. 2016; Leijdekkers et al. 2018; Modest et al. 2018). Sin embargo, ambos enfoques, se basan en cohortes heterogéneas de mujeres que muestran diferentes grados de fecundidad en los tratamientos de reproducción asistida. En otras palabras, hasta donde sabemos, todos los modelos predictivos publicados hasta la fecha, pueden estimar la probabilidad de nacimiento vivo antes del primer ciclo de tratamiento teniendo en cuenta una cohorte heterogénea de mujeres. Es decir, una cohorte que consiste en un grupo de mujeres más fecundas que tienen un nacimiento vivo en el primer ciclo de recuperación de ovocitos, y una mezcla heterogénea de mujeres menos fecundas que muestran diferentes grados de fecundidad. Estas mujeres no tienen un nacimiento vivo en el primer ciclo de tratamiento y pueden o no repetir uno o más ciclos de tratamiento intentando alcanzar un nacimiento vivo.

En este estudio se pretende introducir un modelo pronóstico para la fecundidad asistida de las mujeres antes de comenzar el primer ciclo de tratamiento de FIV/ICSI. Para alcanzar este objetivo, se seleccionaron los rasgos clínicos y demográficos medidos antes de comenzar el primer ciclo de tratamiento para construir un modelo predictivo. A diferencia de los modelos predictivos anteriores, analizamos dos grupos de mujeres en los extremos del pronóstico, en particular, las mujeres que tuvieron un nacimiento vivo en el primer ciclo de FIV/ICSI (en adelante “mujeres de alta fecundidad asistida”) y las mujeres que no tuvieron éxito en tener un nacimiento vivo después de completar tres ciclos de tratamiento (en lo sucesivo

denominado “mujeres de baja fecundidad asistida”). Las mujeres con fecundidad asistida promedio, es decir, aquellas que tuvieron un nacimiento vivo en el segundo o tercer ciclo de tratamiento, así como las mujeres que se sometieron a uno o dos ciclos de recuperación de ovocitos sin haber alcanzado un nacimiento vivo, fueron excluidas del estudio. La estrategia de usar dos grupos de mujeres con resultados distintos y extremos de FIV/ICSI puede ayudar a identificar predictores significativos de alta y baja fecundidad asistida antes de que las mujeres comiencen el primer ciclo de tratamiento. Las mujeres con fecundidad asistida baja o nula probablemente necesitarán varios ciclos de tratamiento para tener un nacimiento vivo, o incluso nunca lo experimentarán después de someterse a muchos ciclos de tratamiento. La detección temprana de mujeres que muestran rasgos clínicos y demográficos asociados con una fecundidad asistida baja o nula puede evitar que se vean expuestas innecesariamente a los riesgos asociados con los tratamientos de FIV/ICSI y el desperdicio de recursos, no solo económicos, sino también psicológicos.

8.2. OBJETIVO

Introducir un modelo pronóstico de fecundidad asistida de las mujeres antes de comenzar el primer ciclo de tratamiento FIV/ICSI.

8.3. MÉTODOS

8.3.1. Diseño del estudio

En el presente estudio, se realiza un análisis retrospectivo de 708 de 1433 mujeres infértiles sometidas a tratamiento en la Unidad de Reproducción Asistida del Hospital Clínico de la Universidad de Valencia desde enero de 2009 hasta julio de 2018. Se siguieron dos criterios diferentes para seleccionar a las mujeres que entraron en el estudio:

- (1) “Mujeres de alta fecundidad asistida” que obtuvieron un nacimiento vivo en el primer ciclo autólogo de FIV/ICSI, utilizando embriones frescos o congelados.
- (2) “Mujeres de baja fecundidad asistida” que no lograron tener un nacimiento vivo después de completar tres ciclos de FIV/ICSI autólogos.

Un ciclo completo de FIV/ICSI se definió como aquel en el que se utilizaron todos los embriones frescos o congelados disponibles para realizar transferencias. Las mujeres que abandonaron el tratamiento de fertilidad antes de poder realizar la transferencia de todos los embriones frescos y congelados disponibles de un ciclo de recuperación de ovocitos dado, fueron excluidas del estudio. Un nacimiento vivo se define como el nacimiento de, al menos, un niño vivo, independientemente de la

duración de la gestación. Téngase en cuenta que, de acuerdo con el Real Decreto-ley 1030/2006 y la Orden SSI/2065/2014, el tratamiento de FIV/ICSI debe aplicarse en el Sistema Nacional de Salud durante un máximo de tres ciclos de estimulación ovárica. Por lo tanto, el grupo de mujeres de baja fecundidad asistida se centró solo en aquellas pacientes infértiles que experimentaron solo tres ciclos completos de FIV/ICSI sin éxito. Se tomaron en consideración todas las etapas del tratamiento desde el inicio de la estimulación ovárica hasta los resultados de las transferencias embrionarias, tanto de embriones frescos como congelados. Por todo ello, los ciclos cancelados antes de la recuperación de ovocitos o una transferencia embrionaria en particular, se tuvieron en cuenta en el análisis estadístico final (Wilkinson et al. 2017). Además, con el fin de reducir la variabilidad entre las mujeres en el tiempo requerido para completar los tratamientos FIV/ICSI (Daya, 2005), se estableció un intervalo de 24 meses como límite de seguimiento para que las mujeres se sometieran a tres ciclos completos de recuperación de ovocitos. Las mujeres que no completaron el tratamiento en 24 meses, fueron excluidas del estudio.

La población total de 708 mujeres que participaron en el estudio, se dividió en dos grupos con el objetivo de desarrollar o validar internamente un modelo capaz de predecir el potencial de fecundidad asistida de las mujeres. En particular, todas las mujeres que tuvieron un nacimiento vivo en el primer ciclo de FIV/ICSI ($n = 335$) o no lograron un nacimiento vivo después de tres ciclos completos de FIV/ICSI ($n = 196$), entre enero de 2009 y octubre de 2015, fueron seleccionadas para desarrollar el modelo. Esta selección representó el 75% de las 708 mujeres que ingresaron en el estudio. El 25% restante se reservó para realizar una validación interna del modelo, utilizando datos más recientes. En particular, el grupo utilizado para validar el modelo incluyó a todas las mujeres que tuvieron un nacimiento vivo en el primer ciclo de FIV/ICSI ($n = 123$) o exhibieron tres ciclos completos de FIV/ICSI sin éxito ($n = 54$) entre noviembre de 2015 y julio de 2018.

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica, Hospital Clínico de la Universidad de Valencia el 30 de noviembre de 2017 (2017/316). No se requirió el consentimiento informado por escrito de los participantes debido a la naturaleza retrospectiva del estudio.

8.3.2. Análisis estadístico

Se revisaron todas las variables registradas en nuestra base de datos para seleccionar posibles predictores de fecundidad asistida de las mujeres, es decir, aquellas variables que ocurrieron o se midieron antes de que ellas comenzaran el primer ciclo de tratamiento de FIV/ICSI. Dicha evaluación preliminar seleccionó un número total de 23 variables predictoras potenciales, continuas o categóricas (Tabla 1). El test de la t de Student de dos colas para variables continuas y el test chi-cuadrado de Pearson de dos colas para variables categóricas se aplicaron para comparar datos descriptivos entre mujeres de alta y baja fecundidad asistida. La corrección de continuidad de Yates se usó en los tests chi-cuadrado de Pearson cuando se analizaron tablas de contingencia 2x2.

Para predecir la fecundidad asistida de las mujeres, tanto en el grupo seleccionado para desarrollar el modelo, como en el grupo utilizado para validarlo, se utilizó un modelo de regresión logística por pasos hacia adelante (forward-stepwise-selection logistic regression). El área bajo la curva del receiver operating characteristic (ROC), también conocida como el estadístico de concordancia (estadístico c), se aplicó para evaluar la capacidad discriminatoria del modelo de desarrollo como de validación. El área bajo la curva ROC se puede interpretar como la proporción de todas las parejas de mujeres donde una de ellas tuvo un nacimiento vivo en el primer ciclo de FIV/ICSI y la otra no logró tener un nacimiento vivo después de completar tres ciclos de FIV/ICSI, siendo la mujer que no logró tener un nacimiento vivo la que presenta el valor de riesgo más bajo (Caetano et al. 2018). Es decir, la prueba clasifica correctamente a las dos mujeres de la pareja seleccionada aleatoriamente. Las curvas ROC se construyeron representando gráficamente el porcentaje de falsos positivos, es decir, la proporción de mujeres de baja fecundidad erróneamente clasificadas como mujeres de alta fecundidad asistida (1 - especificidad), frente a la proporción real de acierto, es decir, la proporción de mujeres con alta fecundidad asistida correctamente clasificadas (sensibilidad). La curva ROC es un índice visual de la capacidad discriminatoria del modelo. Cuanto más se encuentre la curva sobre la línea de referencia, en la que el modelo tiene probabilidades similares de clasificar correctamente a las mujeres con alta y baja fecundidad asistida (es decir, aquella línea con un área bajo la curva ROC de 0.5), mayor será la capacidad discriminatoria del modelo. Como pauta general, se puede considerar que el modelo no presenta capacidad discriminatoria cuando un área bajo la curva ROC = 0.5, > 0.5 y < 0.7 cuando se encuentra entre los valores ≥ 0.7 y < 0.8 hablamos de una discriminación aceptable, ≥ 0.8 y < 0.9 trataría de una discriminación excelente y ≥ 0.9 una discriminación sobresaliente (Hosmer et al. 2013).

El valor de significación de la estadística de Hosmer-Lemeshow y la gráfica de calibración resultante, se usaron como índices de la bondad de ajuste o calibración del modelo. El gráfico de calibración representa la concordancia existente entre las probabilidades pronosticadas y las reales. Se basa en la tabla de contingencia para la

estadística de Hosmer-Lemeshow, que agrega casos en 10 grupos de aproximadamente el mismo tamaño establecidos, de acuerdo con sus valores pronosticados ordenados desde los más bajos a más los altos. Se aplicó un modelo de regresión lineal para estimar los coeficientes de la ecuación lineal y poder representar gráficamente la línea que mejor se ajustaba a los puntos del gráfico de calibración.

Los valores que se muestran en el texto y las tablas son medias y SD, medianas y rangos intercuartiles (IQR), frecuencias absolutas y porcentajes, coeficientes de regresión y SE, y coeficientes de regresión exponenciados y sus respectivos IC del 95%. Debe tenerse en cuenta que los coeficientes de regresión exponenciados deben interpretarse como OR. Todos los análisis se llevaron a cabo utilizando el Paquete Estadístico para Ciencias Sociales (IBM SPSS Statistics, versión 24; © Copyright IBM Corporation and its licensors 1989, 2016).

8.4. RESULTADOS

La Tabla 1 muestra los datos descriptivos de predictores potenciales de la fecundidad asistida de las mujeres analizadas en los grupos de desarrollo y validación del modelo, respectivamente. La edad de las mujeres ($P \leq 0.0005$), edad de los hombres ($P \leq 0.016$) y niveles de E₂ basales ($P \leq 0.011$) fueron significativamente más bajos en el grupo de desarrollo, en comparación con el grupo de validación. La distribución de los tipos de ciclo menstrual ($P \leq 0.002$) y las etiologías de infertilidad masculina ($P \leq 0.0005$) en el grupo de desarrollo y validación, también fueron significativamente diferentes.

Tabla 1 Datos descriptivos de posibles predictores de la fecundidad asistida de las mujeres analizadas en el grupo de desarrollo y validación del modelo, respectivamente

Posibles predictores	<i>n</i>	Grupo de desarrollo	<i>n</i>	Grupo de validación	<i>P</i>
Edad de las mujeres	531	34.7 (3.1) ^a	177	35.9 (2.9)	0.0005
Edad de los hombres	531	36.9 (4.6)	167	37.8 (4.6)	0.016
IMC de las mujeres	531	23.0 (3.9)	177	23.0 (3.5)	0.889
Tabaquismo de las mujeres ^b	531	3.4 (6.6)	177	3.3 (6.6)	0.917
Tabaquismo de los hombres ^b	531	4.9 (8.1)	167	3.8 (6.9)	0.065
Tipo de ciclo menstrual					0.002
Regular	468/531	88.1 ^c	142/177	80.2	
Irregular	61/531	11.5	30/177	16.9	
Amenorrea	2/531	0.4	5/177	2.8	
Duración del ciclo menstrual (días)	531	30.3 (10.6)	175	29.6 (12.1)	0.506
Tiempo de infertilidad (años)	531	2.7 (1.4)	177	2.6 (1.8)	0.837
Nº de ciclos IVF/ICSI previos	531	0.1 (0.4)	177	0.1 (0.3)	0.529
Nº de ciclos AI previos	531	1.0 (1.4)	177	1.0 (1.4)	0.733
Nº de abortos previos	531	0.3 (0.7)	177	0.4 (0.8)	0.140
Nº de NVs previos	531	0.05 (0.25)	177	0.04 (0.20)	0.153
Condición médica de las mujeres ^d					0.302
Sana	415/531	78.2	131/177	74.0	
Enferma	116/531	21.8	46/177	26.0	
Condición médica de los hombres ^d					0.756
Sano	457/531	86.1	150/177	84.7	
Enfermo	74/531	13.9	27/177	15.3	
Etiología de infertilidad femenina					0.209
Factor tubárico	35/531	6.6	7/177	4.0	
Factor uterino	75/531	14.1	21/177	11.9	
Endometriosis	36/531	6.8	6/177	3.4	
Disfunción ovulatoria	43/531	8.1	18/177	10.2	
Reserva ovárica disminuida	55/531	10.4	16/177	9.0	
Factor desconocido	140/531	26.4	62/177	35.0	
Múltiples factores femeninos	136/531	25.6	45/177	25.4	
Otros factores	11/531	2.1	2/177	1.1	
Etiología de infertilidad masculina					0.0005
Donante de semen	--	--	10/177	5.6	
Oligo, asteno- y/o teratozoospermia	241/531	45.4	65/177	36.7	
Criptozoospermia o azoospermia	63/531	11.9	18/177	10.2	
Desconocida (normozoospermia)	227/531	42.7	84/177	47.5	
Nº de folículos antrales	531	14.9 (8.8)	177	15.4 (7.7)	0.469
AMH basal (ng/mL)	531	2.2 (1.5)	177	2.4 (1.5)	0.113
FSH basal (mUI/mL)	531	7.4 (5.0)	177	7.2 (2.7)	0.610
LH basal (mUI/mL)	531	6.5 (6.3)	177	6.8 (4.3)	0.469
E ₂ basal (pg/mL)	531	50.7 (29.5)	177	58.2 (44.9)	0.011
TSH basal (μUI/mL)	531	2.1 (0.9)	177	2.1 (1.2)	0.666
Prolactina basal (ng/mL)	531	22.9 (14.7)	177	22.1 (10.6)	0.412

^a Los valores son medias. En paréntesis, se muestran sus SDs.

^b Número de cigarrillos fumados por día durante los 3 meses antes de comenzar el primer ciclo de recuperación de ovocitos.

^c Los valores son porcentajes.

^d Las condiciones médicas se evaluaron siguiendo la 10ª Revisión de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas de Salud Relacionados (Versión ICD-10; 2016)(Tarín et al. 2019).

La Tabla 2 muestra datos descriptivos de predictores potenciales de la fecundidad asistida de las mujeres de los grupos de desarrollo y validación estratificados por la fecundidad asistida de las mujeres. En el grupo de desarrollo, el conjunto de mujeres de alta fecundidad presentó una mayor edad de ellas ($P \leq 0.0005$) y de sus parejas ($P \leq 0.001$) y un número de cigarrillos fumados en un día por ellas ($P \leq 0.01$) significativamente menor en comparación con el conjunto de mujeres de baja fecundidad asistida. Además, las mujeres de alta fecundidad asistida exhibieron proporciones distintas ($P \leq 0.01$) de etiologías de infertilidad, así como una mayor duración del ciclo menstrual ($P \leq 0.049$), número de folículos antrales ($P \leq 0.0005$) y niveles basales de AMH ($P \leq 0.0005$) y LH ($P \leq 0.034$). Del mismo modo, en el grupo de validación, las mujeres de alta fecundidad asistida exhibieron una menor edad ($P \leq 0.0005$) y un mayor número de folículos antrales ($P \leq 0.002$) y niveles basales de AMH ($P \leq 0.0005$). Sin embargo, a diferencia de lo que ocurrió en el grupo de desarrollo, no se encontraron diferencias significativas entre mujeres de baja y alta fecundidad asistida en la edad de los hombres, cantidad de cigarrillos fumados por día por las mujeres, duración del ciclo menstrual, niveles basales de LH y etiología de infertilidad femenina. Además, se observó un porcentaje significativamente menor ($P \leq 0.005$) de mujeres enfermas (19.5% vs. 40.7%) y una distribución heterogénea de la etiología de infertilidad masculina ($P \leq 0.037$) en el grupo de mujeres con alta fecundidad.

Después de convertir las variables categóricas “tipo de ciclo menstrual” (nivel de referencia: “ciclo menstrual regular”), “etiología de infertilidad femenina” (nivel de referencia: “factor tubárico”) y “etiología de infertilidad masculina” (nivel de referencia: “semen de donante”) en 2, 7 y 3 variables dummy, respectivamente, se aplicó un modelo de regresión logística por pasos hacia delante (forward-stepwise-selection logistic regression). Siete de los 32 predictores potenciales resultantes, finalmente, se incluyeron en el modelo predictivo: edad de las mujeres, causa de infertilidad femenina debido a múltiples factores, número de folículos antrales, tabaquismo en mujeres, presencia de ciclos menstruales irregulares y niveles basales de prolactina y LH.

Tabla 2 Datos descriptivos de predictores potenciales de la fecundidad asistida de las mujeres en los grupos de desarrollo y validación estratificados por la fecundidad asistida de las mujeres

Predictores potenciales	Grupo de desarrollo				Grupo de validación					
	<i>n</i>	Baja fecundidad	<i>n</i>	Alta fecundidad	<i>P</i>	<i>n</i>	Baja fecundidad	<i>n</i>	Alta fecundidad	<i>P</i>
Edad de las mujeres	196	35.7 (3.0) ^a	335	34.1 (2.9)	0.0005	54	37.1 (2.9)	123	35.4 (2.8)	0.0005
Edad de los hombres	196	37.8 (5.2)	335	36.3 (4.1)	0.001	49	38.8 (5.4)	118	37.4 (4.2)	0.080
IMC de las mujeres	196	23.3 (3.5)	335	22.8 (4.0)	0.160	54	23.6 (3.6)	123	22.8 (3.6)	0.195
Tabaquismo de las mujeres ^b	196	4.4 (7.3)	335	2.8 (6.17)	0.010	54	3.2 (6.5)	123	3.4 (6.7)	0.896
Tabaquismo de los hombres ^b	196	5.4 (8.4)	335	4.7 (8.0)	0.370	49	4.0 (7.5)	118	3.6 (6.7)	0.750
Tipo de ciclo menstrual					0.568					0.541
Regular	169/196	86.2 ^c	299/335	89.3		46/54	85.2	96/123	78.0	
Irregular	26/196	13.3	35/335	10.4		7/54	13.0	23/123	18.7	
Amenorrea	1/196	0.5	1/335	0.3		1/54	1.9	4/123	3.3	
Duración del ciclo menstrual (días)	196	29.2 (8.8)	335	31.0 (11.6)	0.049	53	28.3 (9.7)	122	30.2 (13.1)	0.353
Tiempo de infertilidad (años)	196	2.8 (1.6)	335	2.6 (1.3)	0.180	54	2.8 (2.5)	123	2.53 (1.5)	0.394
Nº de ciclos IVF/ICSI previos	196	0.1 (0.5)	335	0.1 (0.4)	0.374	54	0.1 (0.4)	123	0.1 (0.3)	0.291
Nº de ciclos AI previos	196	0.9 (1.4)	335	1.0 (1.4)	0.568	54	0.7 (1.3)	123	1.1 (1.4)	0.053
Nº de abortos previos	196	0.4 (0.8)	335	0.3 (0.6)	0.097	54	0.4 (1.0)	123	0.3 (0.7)	0.683
Nº de NVs previos	196	0.07 (0.31)	335	0.04 (0.20)	0.153	54	0.04 (0.19)	123	0.04 (0.20)	0.910
Condición médica de las mujeres ^d					0.146					0.005
Sanas	146/196	74.5	269/335	80.3		32/54	59.3	99/123	80.5	
Enfermas	50/196	25.5	66/335	19.7		22/54	40.7	24/123	19.5	
Condición médica de los hombres ^d					0.465					0.738
Sanos	172/196	87.8	285/335	85.1		47/54	87.0	103/123	83.7	
Enfermos	24/196	12.2	50/335	14.9		7/54	13.0	20/123	16.3	

La Tabla 2 continúa en la siguiente página.

Tabla 2 (Continuación)

	Grupo de desarrollo				Grupo de validación				P	
	n	Baja fecundidad	n	Alta fecundidad	P	n	Baja fecundidad	n		Alta fecundidad
Predictores potenciales										
Etiología de infertilidad femenina					0.010					0.098
Factor tubárico	16/196	8.2	19/335	5.7		2/54	3.7	5/123	4.1	
Factor uterino	24/196	12.2	51/335	15.2		7/54	13.0	14/123	11.4	
Endometriosis	10/196	5.1	26/335	7.8		2/54	3.7	4/123	3.3	
Disfunción ovulatoria	7/196	3.6	36/335	10.7		5/54	9.3	13/123	10.6	
Reserva ovárica disminuida	20/196	10.2	35/335	27.2		10/54	18.5	6/123	4.9	
Factor desconocido	49/196	25.0	71/335	10.4		12/54	22.2	50/123	40.7	
Múltiples factores femeninos	65/196	33.2	91/335	21.2		15/54	27.8	30/123	24.4	
Otros factores	5/196	2.6	6/335	1.8		1/54	1.9	1/123	0.8	
Etiología de infertilidad masculina					0.570					0.037
Donante de semen	--	--	--	--		5/54	9.3	5/123	4.1	
Oligo, asteno- y/o teratozoospermia	94/196	48.0	147/335	43.9		25/54	46.3	40/123	32.5	
Criptozoospermia o azoospermia	24/196	12.2	39/335	11.6		7/54	13.0	11/123	8.9	
Desconocida (normozoospermia)	78/196	39.8	149/335	44.5		17/54	31.5	67/123	54.5	
Nº de folículos antrales	196	12.9 (7.0)	335	16.1 (9.4)	0.0005	54	12.8 (7.5)	123	16.6 (7.6)	0.002
AMH basal (ng/mL)	196	1.9 (0.9)	335	2.3 (1.7)	0.0005	54	1.7 (1.1)	123	2.6 (1.6)	0.0005
FSH basal (mUI/mL)	196	7.3 (6.2)	335	7.4 (4.3)	0.833	54	7.3 (2.5)	123	7.2 (2.8)	0.780
LH basal (mUI/mL)	196	5.8 (2.5)	335	6.9 (7.6)	0.034	54	6.5 (5.6)	123	6.9 (3.6)	0.524
E ₂ basal (pg/mL)	196	51.8 (35.7)	335	50.0 (25.2)	0.483	54	61.6 (46.5)	123	56.7 (44.3)	0.505
TSH basal (µUI/mL)	196	2.1 (0.8)	335	2.1 (0.9)	0.700	54	1.9 (1.0)	123	2.2 (1.3)	0.180
Prolactina basal (ng/mL)	196	24.2 (17.6)	335	22.1 (12.7)	0.115	54	20.7 (8.5)	123	22.7 (11.3)	0.256

- ^a Los valores son medias. En paréntesis, se muestran sus SDs
- ^b Número de cigarrillos fumados por día durante los 3 meses antes de comenzar el primer ciclo de recuperación de ovocitos
- ^c Los valores son porcentajes
- ^d Las condiciones médicas se evaluaron siguiendo la 10ª revisión de la Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas de salud relacionados (Versión ICD-10: 2016) (Tarín et al. 2019)

La Tabla 3 muestra los coeficientes del modelo de regresión logística aplicado. La intersección en el eje de ordenadas (constante), el número de folículos antrales y los niveles basales de LH, exhibieron coeficientes de regresión positivos. Por el contrario, las variables restantes mostraron coeficientes negativos.

Tabla 3 Tabla de coeficientes del modelo de regresión logística que predice la fecundidad asistida de las mujeres antes del primer ciclo de tratamiento FIV/ICSI

Predictores ^a	Coefficiente de regresión (SE)	<i>P</i>	OR (IC del 95%)
Intersección (constante)	5.678 (1.295)	<i>P</i> ≤ 0.0005	292.416
Edad de las mujeres (años)	-0.162 (0.034)	<i>P</i> ≤ 0.0005	0.850 (0.795-0.910)
Múltiples factores femeninos	-0.632 (0.224)	<i>P</i> ≤ 0.005	0.532 (0.343-0.825)
Nº de folículos antrales	0.045 (0.015)	<i>P</i> ≤ 0.001	1.046 (1.017-1.077)
Tabaquismo de las mujeres ^b	-0.042 (0.014)	<i>P</i> ≤ 0.001	0.959 (0.932-0.986)
Ciclo menstrual irregular	-0.885 (0.332)	<i>P</i> ≤ 0.008	0.413 (0.215-0.792)
Prolactina basal (ng/mL)	-0.015 (0.007)	<i>P</i> ≤ 0.026	0.985 (0.972-0.998)
LH basal (mUI/mL)	0.104 (0.038)	<i>P</i> ≤ 0.002	1.110 (1.030-1.196)

^a Los predictores están ordenados siguiendo el orden de entrada en el análisis de regresión logística por pasos hacia adelante. Todos los predictores son variables continuas, excepto “factores femeninos múltiples” y “ciclo menstrual irregular” que son variables categóricas

^b Número de cigarrillos fumados por día durante los 3 meses antes de comenzar el primer ciclo de recuperación de ovocitos

En general, el modelo predictivo es correcto, aproximadamente, dos de cada tres veces. En particular, el valor del área bajo la curva ROC que se muestra en la Figura 1 es 0.718 (IC asintótico del 95%: 0.672-0.763) en el grupo de desarrollo y 0.649 (IC asintótico del 95%: 0.560-0.738) en el grupo de validación. Debemos tener en cuenta que el área bajo la curva ROC indica la capacidad discriminatoria del modelo entre mujeres de alta y baja fecundidad asistida. Cuanto mayor sea el área bajo la curva ROC (hasta un máximo 1.0), mejor será el modelo para distinguir entre los dos grupos de mujeres.

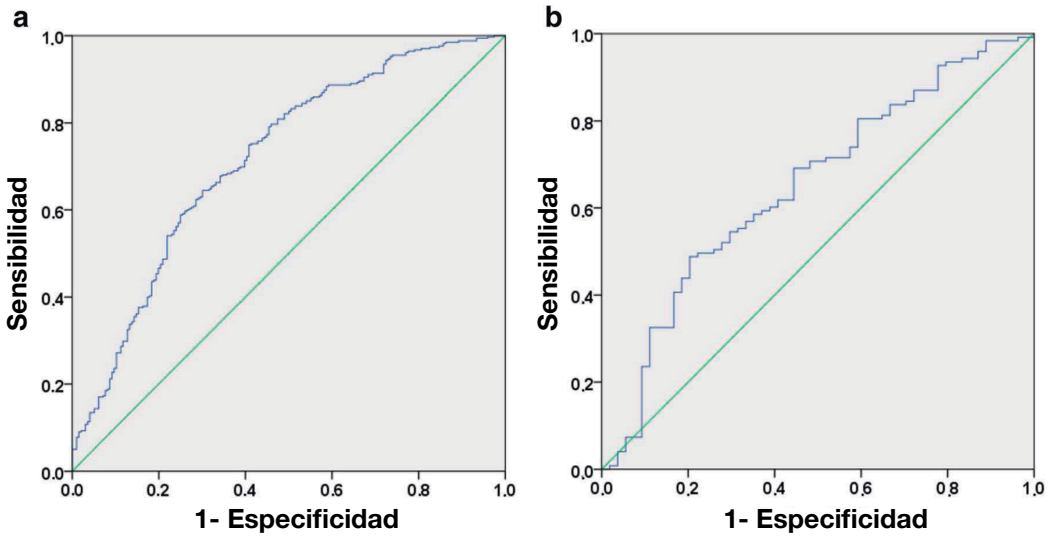


Figura 1 Curvas ROC en el grupo de desarrollo (a) y validación (b). La diagonal representa la línea de referencia en la cual el modelo tiene posibilidades similares de clasificar correctamente a las mujeres con fecundidad asistida alta o baja (es decir, la línea cuya área bajo la curva ROC = 0.5)

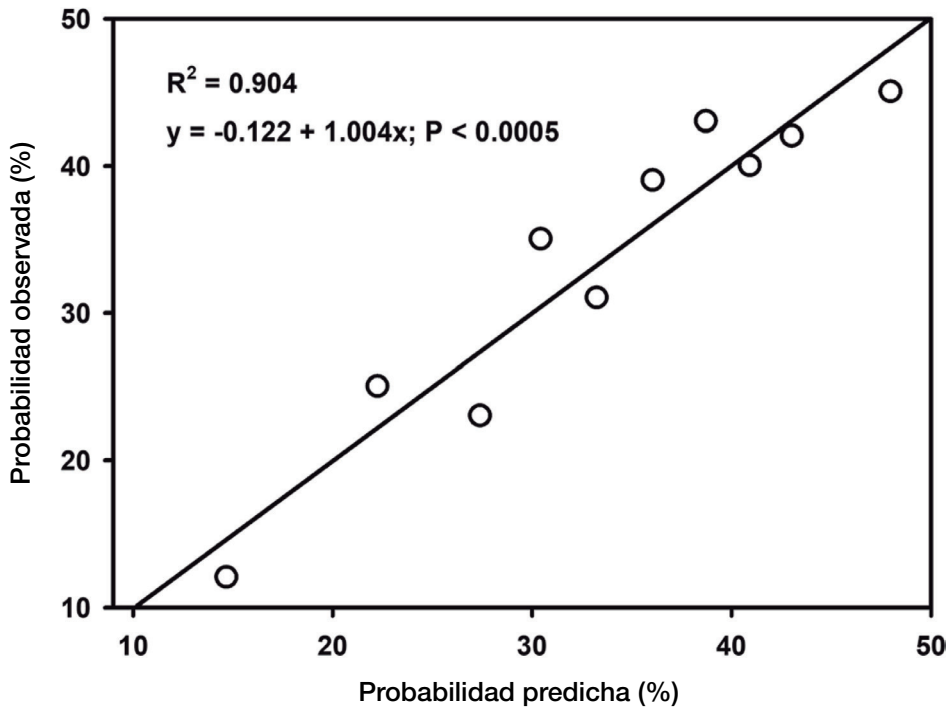


Figura 2 Gráfico de calibración basado en la tabla de contingencia para el estadístico de Hosmer-Lemeshow, que agrega las observaciones en 10 grupos de aproximadamente el mismo tamaño establecido de acuerdo con sus valores pronosticados ordenados de menor a mayor valor.

El valor significativo del estadístico de Hosmer-Lemeshow no fue significativo ($P \leq 0.329$), lo cual indica que el modelo se ajustó adecuadamente a los datos. El gráfico de calibración respectivo no mostró una sobreestimación o subestimación significativa de los efectos predictores (Figura 2). Hay que tener en cuenta que el IC del 95% de la pendiente de calibración (coeficiente beta de regresión: 1.004; $P \leq 0.0005$) incluye el uno (0.737-1.270) y el IC del 95% de la intersección (constante: -0.122; $P \leq 0.977$) incluye el cero (- 9.400-9.157).

La Tabla 4 muestra las probabilidades estimadas de ser una mujer de alta fecundidad asistida en seis grupos de mujeres establecidos de acuerdo con el número total de ciclos de recuperación de ovocitos a las que se sometieron, teniendo en cuenta si presentaban o no un nacimiento vivo. Se analizó un número total de 1433 mujeres, incluyendo los grupos de mujeres que fueron excluidas del estudio porque no cumplían con los criterios metodológicos para su inclusión al grupo de alta o baja fecundidad asistida. La probabilidad estimada de ser una mujer de alta fecundidad asistida fue significativamente mayor ($P \leq 0.0005$) en

las mujeres que tenían un nacimiento vivo en el primer ciclo de recuperación de ovocitos en comparación con las mujeres que no lo presentaban en el primer, segundo o tercer ciclo de recuperación de ovocitos, respectivamente. No se evidenciaron diferencias significativas entre las mujeres que tuvieron un nacimiento vivo en el primer, segundo o tercer ciclo de recuperación de ovocitos. Del mismo modo, no se encontraron diferencias significativas entre las mujeres que no tuvieron un nacimiento vivo en el primer, segundo o tercer ciclo de recuperación de ovocitos.

Tabla 4 Probabilidades estimadas de ser una mujer de alta fecundidad asistida en seis grupos de mujeres establecidas de acuerdo con el número total ciclo de recuperación de ovocitos y si tuvieron o no un nacimiento vivo

Número total CRO	NV	Inclusión en el estudio	<i>n</i>	Probabilidad estimada
1	Sí	Sí	458	0.697 ^a (0.227) ^c
	No	No	233	0.581 (0.318)
2	Sí	No	236	0.657 ^b (0.242)
	No	No	162	0.567 (0.308)
3	Sí	No	94	0.686 ^a (0.229)
	No	Si	250	0.545 (0.284)

^{a,b} Valor significativo ($P \leq 0.0005$) diferente de las mujeres que no tuvieron un nacimiento vivo después de someterse a un número total de uno, dos o tres ciclo de recuperación de ovocitos, respectivamente. Se aplicó el test de la mediana de muestras independientes y el test de Kruskal-Wallis de muestras independientes para testar las hipótesis nulas que las medianas y la distribución de las predicciones, respectivamente, eran las mismas en las seis categorías de mujeres. Las significaciones asintóticas (pruebas de 2 colas) se ajustaron utilizando la corrección de Bonferroni para múltiples tests

^c Los valores son medianas e IQR entre paréntesis

8.5. DISCUSIÓN

El estudio presenta un modelo predictivo de regresión logística para predecir la fecundidad asistida de las mujeres antes de comenzar el primer tratamiento de FIV/ICSI. Este modelo predictivo exhibe una capacidad discriminatoria moderada (Hosmer et al. 2013) con un valor del estadístico c o área bajo la curva ROC de 71.8% en el grupo de desarrollo y 64.9% en el grupo de validación del modelo. Es decir, en general, el modelo predictivo es correcto, aproximadamente, dos de cada tres veces. Además, se ajusta adecuadamente a los datos sin una sobreestimación o subestimación significativa de los efectos predictores.

Se pueden usar otros modelos predictivos publicados anteriormente para estimar la probabilidad de nacimiento vivo en el primer ciclo de FIV/ICSI después de ajustar por varias covariables (McLernon et al. 2016; Sarais et al. 2016; Leijdekkers et al. 2018; Modest et al. 2018). Sin embargo, estos modelos se basan en cohortes heterogéneas de mujeres que presentan diferentes capacidades para obtener un nacimiento vivo empleando técnicas de reproducción asistida. La inclusión en el modelo de predicción de un grupo heterogéneo o mixto de mujeres que no alcanzan un nacimiento vivo en el primer ciclo de tratamiento, puede ser una desventaja para predecir y discriminar entre mujeres de alta y baja fecundidad asistida. En el presente estudio, hemos seleccionado dos grupos de mujeres relativamente homogéneos que se encuentran en los extremos del pronóstico: aquellas que alcanzan un nacimiento vivo en el primer ciclo de tratamiento y aquellas que no logran tener un nacimiento vivo después de completar tres ciclos de tratamiento. Esta estrategia estadística reduce la variabilidad potencial en fecundidad asistida que puede estar presente entre las mujeres que no tienen un nacimiento vivo en el primer ciclo de FIV/ICSI. Por lo tanto, puede ayudar a identificar más eficazmente los rasgos clínicos y demográficos que caracterizan a las mujeres con alta o baja fecundidad asistida. No obstante, debemos tener en cuenta que, debido a restricciones legales españolas, el grupo de baja fecundidad se estableció utilizando los datos de mujeres que completaron un máximo de tres ciclos de tratamiento fallidos. En un entorno privado, las mujeres de baja fecundidad pueden someterse a muchos más ciclos de tratamiento y, por lo tanto, los rasgos clínicos y demográficos de este grupo de mujeres puede estar mejor caracterizado. Desafortunadamente, esta estrategia reduciría el tamaño de la muestra de mujeres de baja fecundidad y, en consecuencia, podría disminuir el rendimiento predictivo del modelo. En el presente estudio, el tamaño de la muestra de mujeres de baja fecundidad utilizado para desarrollar (196 de 531) y validar (54 mujeres de 177) el modelo, también es limitado. Sin embargo, a pesar de esta restricción en el tamaño muestral, los valores del estadístico c (capacidad discriminatoria del modelo) obtenidos tanto para desarrollar el modelo (0.72, IC 95%: 0.67-0.76), como para validarlo (0.65, IC 95%: 0.56- 0.74) son similares a

los encontrados en modelos recientes basados en probabilidades específicas de nacimiento vivo de las mujeres en el primer ciclo de recuperación de ovocitos o probabilidades acumuladas de nacimiento vivo en múltiples ciclos completos de FIV/ICSI, incluso después de analizar grandes tamaños muestrales procedentes de registros nacionales (McLernon et al. 2016) (ver Tabla 5).

Tabla 5 Valores del estadístico c encontrados en el presente estudio frente a los publicados en estudios previos basados en probabilidades específicas de nacimiento vivo de las mujeres en el primer ciclo de recuperación de ovocitos o probabilidades acumuladas de nacimiento vivo a través de múltiples ciclos completos de FIV/ICSI

Referencia	Grupo de desarrollo		Grupo de validación	
	n	Estadístico C	n	Estadístico C
Presente estudio	531	0.72 (0.67-0.76) ^a	177	0.65 (0.56-0.74)
Modelos basados en probabilidades específicas de nacimiento vivo de la mujer en el primer ciclo de recuperación de ovocitos				
Dhillon et al. (Dhillon et al. 2016)	9915	0.62 (0.61-0.63)	2723	0.62 (0.60-0.64)
Sarais et al. (Sarais et al. 2016)	--	--	772	0.64 (0.61-0.67)
Qui et al. (Qiu et al. 2019)	5032	0.74 ± 0.02	2156	0.73
Modelos basados en probabilidades acumulativas de nacimiento vivo a través de múltiples ciclos				
van Loendersloot et al. (van Loendersloot et al. 2013)	2621	0.68 (0.65-0.70)	515	0.68 (0.63-0.73)
McLernon et al. (McLernon et al. 2016) (modelo pretratamiento)	113873	0.73 (0.72-0.74)	--	--
McLernon et al. (McLernon et al. 2016) (modelo post-tratamiento)	113873	0.72 (0.71-0.73)	--	--
Leijdekkers et al. (Leijdekkers et al. 2018) (modelo pretratamiento)	--	--	1515	0.66 (0.64-0.68)
Leijdekkers et al. (Leijdekkers et al. 2018) (modelo post-tratamiento)	--	--	1515	0.71 (0.69-0.73)

^a Los valores entre paréntesis son IC del 95%

Hay que tener en cuenta que hemos definido un ciclo completo como “un ciclo de estimulación ovárica realizado para generar embriones con el fin de ser transferidos en posteriores transferencias, sin que queden embriones congelados para transferencias adicionales”. Solo las mujeres que tuvieron un nacimiento vivo en el primer ciclo del tratamiento de FIV/ICSI que usaron embriones frescos o congelados y las mujeres que no lograron tener un nacimiento vivo después de completar tres ciclos de FIV/ICSI, ingresaron en el estudio. Es decir, las mujeres de alta fecundidad asistida pueden haber tenido un nacimiento vivo en el primer ciclo FIV/ICSI después de experimentar la primera o cualquier transferencia posterior de embriones congelados. Del mismo modo, las mujeres con baja fecundidad asistida pueden haber completado su tercer ciclo de FIV/ICSI sin éxito, después de someterse a una o más transferencias de embriones. En consecuencia, las probabilidades pronosticadas de ser una mujer de alta o baja fecundidad asistida estimada por el presente modelo deben interpretarse como probabilidades por ciclo de FIV/ICSI, independientemente del número de transferencias de embriones experimentadas por las mujeres en cada ciclo. En cualquier caso, es importante señalar que este modelo no estima las probabilidades de nacimiento vivo, solo la fecundidad asistida de las mujeres antes de comenzar el primer ciclo de tratamiento de FIV/ICSI.

Como ejemplo de un modelo de predicción, podemos pensar en cuatro mujeres imaginarias.

- La primera mujer tiene 30 años antes de someterse a su primer ciclo de FIV/ICSI en nuestra Unidad de Reproducción Asistida. No presenta múltiples causas de infertilidad femenina ni ciclos menstruales irregulares, tiene 20 folículos antrales, no es fumadora, y sus niveles basales de prolactina y LH son 22.14 ng/mL y 6.95 mUI/mL, respectivamente. Tiene una probabilidad de 0.89 de tener un nacimiento vivo en el primer ciclo IVF/ICSI, es decir, de ser una mujer con alta fecundidad asistida.

- La segunda mujer muestra valores de las variables predictivas similares a la primera, excepto que fuma 20 cigarrillos por día, tiene una probabilidad de 0.78.

- La tercera mujer tiene 40 años, fuma 20 cigarrillos por día, tiene 10 folículos antrales y todos los demás valores de las variables predictoras son iguales. Tiene una probabilidad de 0.31 de ser una mujer de alta fecundidad asistida.

- Finalmente, la cuarta mujer también tiene 40 años y fuma 20 cigarrillos por día, pero tiene cinco folículos antrales, exhibe múltiples causas de infertilidad femenina y ciclos menstruales irregulares (todos los demás valores de las variables predictoras son iguales). Tiene una probabilidad de nacimiento vivo en el primer ciclo de tratamiento de solo el 0.07.

Por tanto, mientras que las dos mujeres de 30 años tienen probabilidades relativamente altas de ser una mujer de alta fecundidad asistida, las dos mujeres de 40 años no pueden esperar entrar dentro del grupo de mujeres con alta fecundidad asistida. Lo más probable es que tengan que repetir los tratamientos antes de tener un ciclo exitoso (la tercera mujer) o incluso, probablemente, nunca tendrán un nacimiento vivo después de

someterse a tres ciclos de tratamiento (la cuarta mujer). Tenga en cuenta que las mujeres de baja fecundidad asistida exhiben los coeficientes de regresión opuestos que las mujeres de alta fecundidad asistida. Como el presente modelo fue construido para estimar la probabilidad de ser una mujer de alta fecundidad asistida, una probabilidad de 0.07 de ser una mujer de alta fecundidad asistida se traduce en una probabilidad de 0.93 de ser una mujer de baja fecundidad asistida.

Debemos tener en cuenta que el modelo actual fue construido para discriminar entre mujeres con alta y baja fecundidad asistida. Las mujeres con fecundidad asistida promedio fueron excluidas del estudio. Por lo tanto, podemos pensar que el modelo podría tener poca importancia clínica, ya que solo puede identificar mujeres con alta y baja fecundidad asistida. Sin embargo, el modelo también puede discriminar entre mujeres que muestran una fecundidad asistida promedio y mujeres con una fecundidad asistida baja o nula. De hecho, al igual que las mujeres que tuvieron un nacimiento vivo en el primer ciclo de recuperación de ovocitos, la probabilidad estimada de ser mujer de alta fecundidad asistida en mujeres que tuvieron un nacimiento vivo en el segundo o tercer ciclo de recuperación de ovocitos (mujeres promedio de fecundidad asistida) fue significativamente mayor que la probabilidad exhibida por las mujeres que no tenían un nacimiento vivo en el primer, segundo o tercer ciclo de recuperación de ovocitos, respectivamente (Tabla 4).

Debemos resaltar que la práctica y la política de FIV/ICSI, así como los rasgos clínicos y epidemiológicos de las mujeres infértiles, no son constantes a lo largo del tiempo. Asimismo, los rasgos clínicos y epidemiológicos de las mujeres infértiles están sujetos a variaciones geográficas, culturales y étnicas. Como ejemplo de las variaciones temporales encontradas en el presente estudio, cabe mencionar el hecho de que la edad de las mujeres y los hombres, y la E₂ basal fueron significativamente mayores en el grupo de validación en comparación con el grupo de desarrollo. Además, cuando los rasgos clínicos fueron similares en el grupo de desarrollo y validación (es decir, no había variaciones temporales), los rasgos clínicos de las mujeres de alta y baja fecundidad asistida diferían entre el grupo de desarrollo y validación. Por ejemplo, la Tabla 1 muestra que no hubo diferencias significativas entre el grupo de desarrollo y validación con respecto al tabaquismo y condición médica de las mujeres. Sin embargo, la Tabla 2 indica que, si bien las mujeres de alta fecundidad asistida en el grupo de desarrollo fumaron una cantidad significativamente menor de cigarrillos por día que las mujeres de baja fecundidad asistida, no se encontraron diferencias significativas entre las mujeres de alta y baja fecundidad asistida en el grupo de validación. Por el contrario, mientras que no se observaron diferencias significativas en la condición médica entre las mujeres de alta y baja fecundidad asistida en el grupo de desarrollo, se encontró un porcentaje significativamente mayor de mujeres enfermas en el grupo de baja fecundidad asistida dentro del grupo de validación. En otras palabras, el modelo predictivo desarrollado en el presente estudio no es un modelo final y robusto listo para ser aplicado o validado externamente en otros entornos temporales y geográficos. Es más bien un modelo introductorio que debe actualizarse

continuamente a medida que aumente el número de casos. Este modelo y sus predictores son muy específicos de nuestra población de pacientes. Las variables predictivas ingresadas en el presente modelo pueden no seleccionarse necesariamente en otros entornos o períodos de tiempo. Debemos mencionar que hemos desarrollado deliberadamente este modelo predictivo utilizando el paquete estadístico IBM SPSS Statistics, un conocido recurso estadístico intuitivo que no requiere altos niveles de sofisticación estadística. En consecuencia, la mayoría de las clínicas de fertilidad podrían desarrollar y actualizar sin mucha dificultad sus propios modelos predictivos, adaptados a sus contextos geográficos, culturales y étnicos locales, utilizando el paquete estadístico IBM SPSS Statistics u otros paquetes similares de fácil manejo.

En un trabajo previo (Tarín et al. 2020) (ver capítulo anterior) mostramos que las probabilidades acumuladas de nacimiento vivo exhiben un patrón invertido con respecto al patrón que se observa en las probabilidades de nacimiento vivo específicas de cada ciclo de recuperación de ovocitos. En particular, mientras que las probabilidades acumuladas de nacimientos vivos aumentan a medida que se incrementa el número de ciclos de recuperación de ovocitos, las probabilidades de nacimientos vivos específicas de ciclo disminuyen en cada ciclo consecutivo (Tarín et al. 2020). En el presente estudio, hemos introducido un modelo de regresión logística que puede predecir la fecundidad asistida de las mujeres antes de comenzar el primer ciclo de FIV/ICSI, es decir, si las mujeres pueden esperar tener un nacimiento vivo en el primer ciclo de tratamiento o si, probablemente, tendrán que esperar más tiempo para alcanzar un nacimiento vivo. La información proporcionada por este modelo predictivo complementarí­a el enfoque de estimar las probabilidades acumuladas y específicas de nacimiento vivo a lo largo de múltiples ciclos de tratamiento. Con toda esta información en la mano, las mujeres infértiles estarían en una mejor posición para tomar decisiones sobre si continuar o no con tratamientos adicionales de FIV/ICSI antes o después de experimentar uno o más intentos fallidos.

8.6. CONCLUSIÓN

La fecundidad asistida de las mujeres puede predecirse utilizando un número relativamente pequeño de predictores. Este enfoque puede complementar el procedimiento tradicional de estimar las probabilidades acumuladas y específicas de ciclo de nacimiento vivo. Además, proporciona una metodología fácil de aplicar, lo cual facilita que las clínicas de fertilidad puedan desarrollar y actualizar sus propios modelos predictivos.

9. CONCLUSIONES

(1) Existe una asociación causal significativa entre la mayoría de las enfermedades preexistentes o concomitantes en el momento de iniciar el primer ciclo de recuperación de ovocitos y una menor probabilidad de nacimiento vivo en el primer tratamiento FIV/ICSI, es decir, una menor fecundidad de las mujeres.

(2) Las mujeres infértiles deberían conocer que las proporciones acumuladas de nacimiento vivo exhiben un patrón invertido al de las proporciones específicas de ciclo de recuperación de ovocitos, así como las proporciones resultantes de agrupar el número total de ciclos experimentados por las mujeres.

(3) La fecundidad asistida de las mujeres puede predecirse utilizando un número relativamente pequeño de predictores. Este enfoque puede complementar el procedimiento tradicional de estimar las probabilidades acumuladas y específicas de ciclo de nacimiento vivo. Además, proporciona una metodología fácil de aplicar, lo cual facilita que las clínicas de fertilidad puedan desarrollar y actualizar sus propios modelos predictivos.

10. BIBLIOGRAFÍA

- Achard EC, Thiers J. 1921. Le virilisme et son association à l'insuffisance glycolytique (diabète des femmes k barbe). *Bull. Acad. Mdd* 86:51-66.
- Agic A, Xu H, Altgassen C, Noack F, Wolfler MM, Diedrich K, Friedrich M, Taylor RN, Hornung D. 2007. Relative expression of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor, vitamin D 1 alpha-hydroxylase, vitamin D 24-hydroxylase, and vitamin D 25-hydroxylase in endometriosis and gynecologic cancers. *Reprod Sci* 14(5):486-97.
- Alalfy M, Elgazzar A, Ghamry N, Elsayah H, Azkalani A, El Lithy A, Hammam M, Gaafar H, Elshenofy H, Nagy O, et al. 2019. Physical endometrial manipulation and its impact on success rate and live birth rate in ICSI in patients with unexplained infertility after recurrent ICSI failure, a double blinded randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* :1-7.
- Alvaggi C, Carrieri PB, Pivonello R, Scarano V, Pezzella M, De Placido G, Colao A, Matarese G. 2006. Association of pelvic endometriosis with alopecia universalis, autoimmune thyroiditis and multiple sclerosis. *J Endocrinol Invest* 29(2):182-9.
- Anagnostis P, Christou K, Artzouchaltzi AM, Gkekas NK, Kosmidou N, Siolos P, Paschou SA, Potoupnis M, Kenanidis E, Tsiridis E, et al. 2019. Early menopause and premature ovarian insufficiency are associated with increased risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 180(1):41-50.
- Andersen M and Glintborg D. 2018. Diagnosis and follow-up of type 2 diabetes in women with PCOS: A role for OGTT? *Eur J Endocrinol* 179(3):D1-D14.
- Anderson RE, Hanson HA, Lowrance WT, Redshaw J, Oottamasathien S, Schaeffer A, Johnstone E, Aston KI, Carrell DT, Cartwright P, et al. 2017. Childhood cancer risk in the siblings and cousins of men with poor semen quality. *J Urol* 197(3 Pt 2):898-905.
- Anderson SA, Barry JA, Hardiman PJ. 2014. Risk of coronary heart disease and risk of stroke in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 176(2):486-7.
- Anifantaki F, Boutas I, Kalampokas T, Kalampokas E, Sofoudis C, Salakos N. 2016. Association of endometriosis and breast cancer: Mini review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 293(1):5-10.
- Antebi YE, Nandagopal N, Elowitz MB. 2017. An operational view of intercellular signaling pathways. *Curr Opin Syst Biol* 1:16-24.
- Anwar S and Shikalgar N. 2017. Prevention of type 2 diabetes mellitus in polycystic ovary syndrome: A review. *Diabetes Metab Syndr* 11 Suppl 2:S913-7.

- Atkins DC, Baldwin SA, Zheng C, Gallop RJ, Neighbors C. 2013. A tutorial on count regression and zero-altered count models for longitudinal substance use data. *Psychol Addict Behav* 27(1):166-77.
- Azargoon A, Mirrasouli Y, Shokrollahi Barough M, Barati M, Kokhaei P. 2019. The state of peripheral blood natural killer cells and cytotoxicity in women with recurrent pregnancy loss and unexplained infertility. *Int J Fertil Steril* 13(1):12-7.
- Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, et al. 2006. Position statement: Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: An androgen excess society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 91(11):4237-45.
- Bachelot A, Nicolas C, Gricourt S, Dulon J, Leban M, Golmard JL, Touraine P. 2016. Poor compliance to hormone therapy and decreased bone mineral density in women with premature ovarian insufficiency. *PLoS One* 11(12):e0164638.
- Baptist AP and Baldwin JL. 2004. Autoimmune progesterone dermatitis in a patient with endometriosis: Case report and review of the literature. *Clin Mol Allergy* 2(1):10,7961-2-10.
- Batty GD, Mortensen LH, Shipley MJ. 2019. Semen quality and risk factors for mortality. *Epidemiology* 30(3):e19-21.
- Benjamini Y HY. 1995. Controlling the false discovery rate: A practical and powerful approach to multiple testing. *J Roy Statist Soc* 1(57):289-300.
- Beutel M, Kupfer J, Kirchmeyer P, Kehde S, Köhn FM, Schroeder-Printzen I, et al. Treatment-related stresses and depression in couples undergoing assisted reproductive treatment by IVF or ICSI. *Andrologia*. 1999;31:27–35.
- Bidhendi Yarandi R, Behboudi-Gandevani S, Amiri M, Ramezani Tehrani F. 2019. Metformin therapy before conception versus throughout the pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome: A systemic review, meta-analysis and meta-regression. *Diabetol Metab Syndr* 11:58,019-0453-7. eCollection 2019.
- Boeri L, Capogrosso P, Ventimiglia E, Pederzoli F, Frego N, Cazzaniga W, Chierigo F, Alfano M, Piemonti L, Vigano P, et al. 2018. Undiagnosed prediabetes is highly prevalent in primary infertile men - results from a cross-sectional study. *BJU Int* .
- Boldajipour B and Raz E. 2007. What is left behind--quality control in germ cell migration. *Sci STKE* 2007(383):pe16.
- Brandes A, Christofolini DM, Cavalheiro CM, Vilarino FL, Andre GM, Bianco B,

- Barbosa CP. 2012. Genetic variants in fibrinolytic system-related genes in infertile women with and without endometriosis. *Genet Test Mol Biomarkers* 16(1):54-7.
- Brubaker WD, Li S, Baker LC, Eisenberg ML. 2018. Increased risk of autoimmune disorders in infertile men: Analysis of US claims data. *Andrology* 6(1):94-8.
- Bui BN, Torrance HL, Janssen C, Cohlen B, de Bruin JP, den Hartog JE, van der Linden PJQ, Deurloo KL, Maas JWM, van Oppenraaij R, et al. 2018. Does endometrial scratching increase the rate of spontaneous conception in couples with unexplained infertility and a good prognosis (hunault > 30%)? study protocol of the SCRaTCH-OFO trial: A randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 18(1):511,018-2160-z.
- Bungum AB, Glazer CH, Bonde JP, Nilsson PM, Giwercman A, Sogaard Tottenborg S. 2018. Risk of metabolic disorders in childless men: A population-based cohort study. *BMJ Open* 8(8):e020293,2017-020293.
- Bungum HF, Vestergaard C, Knudsen UB. 2014. Endometriosis and type 1 allergies/ immediate type hypersensitivity: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 179:209-15.
- Burks HR, Baker M, Quaas AM, Bendikson KA, Chung K, Paulson RJ. 2017. The dilemma of counseling patients about poor prognosis: Live birth after IVF with autologous oocytes in a 43-year-old woman with FSH levels above 30 mIU/mL. *J Assist Reprod Genet* 34:1185-8.
- Busnelli A, Paffoni A, Fedele L, Somigliana E. 2016. The impact of thyroid autoimmunity on IVE/ICSI outcome: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 22(6):793-4.
- Caetano SJ, Sonpavde G, Pond GR. 2018. C-statistic: A brief explanation of its construction, interpretation and limitations. *Eur J Cancer* 90:130-2.
- Calogero AE, Calabro V, Catanuso M, Condorelli RA, La Vignera S. 2011. Understanding polycystic ovarian syndrome pathogenesis: An updated of its genetic aspects. *J Endocrinol Invest* 34(8):630-44.
- Capogrosso P, Ventimiglia E, Boeri L, Cazzaniga W, Chierigo F, Montorsi F, Salonia A. 2018. Male infertility as a proxy of the overall male health status. *Minerva Urol Nefrol* 70(3):286-99.
- Carmina E and Lobo RA. 2018. Is there really increased cardiovascular morbidity in women with polycystic ovary syndrome? *J Womens Health (Larchmt)* 27(11):1385-8.
- Centers for Disease Control and Prevention Assisted reproductive technology (ART). Available at: <https://www.cdc.gov/art/reports/2016/fertility-clinic.html>. Accessed October 1, 2019.

- Cesta CE, Viktorin A, Olsson H, Johansson V, Sjolander A, Bergh C, Skalkidou A, Nygren KG, Cnattingius S, Iliadou AN. 2016. Depression, anxiety, and antidepressant treatment in women: Association with in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 105(6):1594,1602.e3.
- Chaudhari AP, Mazumdar K, Mehta PD. 2018. Anxiety, depression, and quality of life in women with polycystic ovarian syndrome. *Indian J Psychol Med* 40(3):239-46.
- Cheung C, Saravelos SH, Chan T, Sahota DS, Wang CC, Chung PW, et al. A prospective observational study on the stress levels at the time of embryo transfer and pregnancy testing following in vitro fertilisation treatment: a comparison between women with different treatment outcomes. *BJOG*. 2019;126:271–9.
- Choi EJ, Cho SB, Lee SR, Lim YM, Jeong K, Moon HS, Chung H. 2017. Comorbidity of gynecological and non-gynecological diseases with adenomyosis and endometriosis. *Obstet Gynecol Sci* 60(6):579-86.
- Choice of contraceptives. 2018. *Med Lett Drugs Ther* 60(1557):161-8.
- Choy JT and Eisenberg ML. 2018. Male infertility as a window to health. *Fertil Steril* 110(5):810-4.
- Collins IM, Milne RL, McLachlan SA, Friedlander M, Hickey M, Weideman PC, Birch KE, Hopper JL, Phillips KA. 2013. Do BRCA1 and BRCA2 mutation carriers have earlier natural menopause than their noncarrier relatives? results from the kathleen cunningham foundation consortium for research into familial breast cancer. *J Clin Oncol* 31(31):3920-5.
- Committee on Gynecologic Practice. 2015. Committee opinion no. 618: Ovarian reserve testing. *Obstet Gynecol* 125(1):268-73.
- Cools M and Moons E. 2016. Handling intrahousehold correlations in modeling travel comparison of hierarchical models and marginal models. *Transportation Research Record Journal of the Transportation Research Board* 2565:8-17.
- Cools M and Moons E. 2016. Handling intrahousehold correlations in modeling travel comparison of hierarchical models and marginal models. *Trr* 2565:8-17.
- Cooney LG. 2019. Polycystic ovary syndrome, obesity, and depression: Identifying the highest-risk group among an already high-risk group. *Fertil Steril* 111(1):54-5.
- Cooney LG and Dokras A. 2018. Beyond fertility: Polycystic ovary syndrome and long-term health. *Fertil Steril* 110(5):794-809.
- Cooney LG, Lee I, Sammel MD, Dokras A. 2017. High prevalence of moderate and severe depressive and anxiety symptoms in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 32(5):1075-91.

- CORUM. October 28, 2014. The comprehensive resource of mammalian protein complexes. available at: <http://Mips.helmholtz-muenchen.de/genre/proj/corum/index.html>. accessed october 28, 2014. . .
- Davies MJ, Marino JL, Willson KJ, March WA, Moore VM. 2011. Intergenerational associations of chronic disease and polycystic ovary syndrome. *PLoS One* 6(10):e25947.
- Dawood AS, El-Sharawy MA, Nada DW, El-Sheikh MF. 2018. Premature ovarian failure of autoimmune etiology in 46XX patients: Is there a hope? *J Complement Integr Med* 15(4):10.1515/jcim,2017-0072.
- Daya S. 2005. Life table (survival) analysis to generate cumulative pregnancy rates in assisted reproduction: Are we overestimating our success rates? *Hum Reprod* 20(5):1135-43.
- Del Pup L, Peccatori FA, Levi-Setti PE, Codacci-Pisanelli G, Patrizio P. 2018. Risk of cancer after assisted reproduction: A review of the available evidences and guidance to fertility counselors. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 22(22):8042-59.
- Derks-Smeets IAP, van Tilborg TC, van Montfoort A, Smits L, Torrance HL, Meijer-Hoogveen M, Broekmans F, Dreesen JCFM, Paulussen ADC, Tjan-Heijnen VCG, et al. 2017. BRCA1 mutation carriers have a lower number of mature oocytes after ovarian stimulation for IVF/PGD. *J Assist Reprod Genet* 34(11):1475-82.
- Dhillon RK, McLernon DJ, Smith PP, Fishel S, Dowell K, Deeks JJ, Bhattacharya S, Coomarasamy A. 2016. Predicting the chance of live birth for women undergoing IVF: A novel pretreatment counselling tool. *Hum Reprod* 31(1):84-92.
- Di Donato P, Giulini NA, Bacchi Modena A, Cicchetti G, Comitini G, Gentile G, Cristiani P, Careccia A, Esposito E, Gualdi F, et al. 2005. Risk factors for type 2 diabetes in women attending menopause clinics in italy: A cross-sectional study. *Climacteric* 8(3):287-93.
- Di Nisio M, Ponzano A, Tiboni GM, Guglielmi MD, Rutjes AWS, Porreca E. 2018. Effects of multiple inherited and acquired thrombophilia on outcomes of in-vitro fertilization. *Thromb Res* 167:26-31.
- Di Nisio V, Rossi G, Palmerini MG, Macchiarelli G, Tiboni GM, Cecconi S. Increased rounds of gonadotropin stimulation have side effects on mouse fallopian tubes and oocytes. *Reproduction*. 2018;155:245–50.
- Ding DC, Chen W, Wang JH, Lin SZ. 2018. Association between polycystic ovarian syndrome and endometrial, ovarian, and breast cancer: A population-based cohort study in taiwan. *Medicine (Baltimore)* 97(39):e12608.

- Ding F, Yao J, Zhao L, Mao Z, Chen S, Brinton RD. 2013. Ovariectomy induces a shift in fuel availability and metabolism in the hippocampus of the female transgenic model of familial alzheimer's. *PLoS One* 8(3):e59825.
- Ding GL, Liu Y, Liu ME, Pan JX, Guo MX, Sheng JZ, Huang HF. 2015. The effects of diabetes on male fertility and epigenetic regulation during spermatogenesis. *Asian J Androl* 17(6):948-53.
- DiseaseConnect web server. 2014. DiseaseConnect web server. Available at: <http://Disease-connect.org>. Accessed October 23, 2014. . .
- Eisenberg ML, Li S, Cullen MR, Baker LC. 2016. Increased risk of incident chronic medical conditions in infertile men: Analysis of united states claims data. *Fertil Steril* 105(3):629-36.
- Eisenberg ML, Li S, Brooks JD, Cullen MR, Baker LC. 2015. Increased risk of cancer in infertile men: Analysis of U.S. claims data. *J Urol* 193(5):1596-601.
- Eisenberg ML, Park Y, Hollenbeck AR, Lipshultz LI, Schatzkin A, Pletcher MJ. 2011. Fatherhood and the risk of cardiovascular mortality in the NIH-AARP diet and health study. *Hum Reprod* 26(12):3479-85.
- Eisenberg VH, Zolti M, Soriano D. 2012. Is there an association between autoimmunity and endometriosis? *Autoimmun Rev* 11(11):806-14.
- Farland LV, Lorrain S, Missmer SA, Dartois L, Cervenka I, Savoye I, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Kvaskoff M. 2017. Endometriosis and the risk of skin cancer: A prospective cohort study. *Cancer Causes Control* 28(10):1011-9.
- Faubion SS, Kuhle CL, Shuster LT, Rocca WA. 2015. Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management. *Climacteric* 18(4):483-91.
- Ferlin A, Pengo M, Pizzol D, Carraro U, Frigo AC, Foresta C. 2012. Variants in KITLG predispose to testicular germ cell cancer independently from spermatogenic function. *Endocr Relat Cancer* 19(1):101-8.
- Fink J, Matsumoto M, Tamura Y. 2018. Potential application of testosterone replacement therapy as treatment for obesity and type 2 diabetes in men. *Steroids* 138:161-6.
- Georgakis MK, Beskou-Kontou T, Theodoridis I, Skalkidou A, Petridou ET. 2019. Surgical menopause in association with cognitive function and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 106:9-19.
- Gilbert EW, Tay CT, Hiam DS, Teede HJ, Moran LJ. 2018. Comorbidities and complications of polycystic ovary syndrome: An overview of systematic reviews. *Clin Endocrinol (Oxf)* 89(6):683-99.

- Glazer CH. 2018. Medical treatment of comorbidities among infertile men: A step toward improving semen quality and general health status of infertile men? *Fertil Steril* 110(6):1029.
- Glazer CH, Bonde JP, Eisenberg ML, Giwercman A, Haervig KK, Rimborg S, Vassard D, Pinborg A, Schmidt L, Brauner EV. 2017. Male infertility and risk of nonmalignant chronic diseases: A systematic review of the epidemiological evidence. *Semin Reprod Med* 35(3):282-90.
- Gleicher N, Kim A, Weghofer A, Kushnir VA, Shohat-Tal A, Lazzaroni E, Lee HJ, Barad DH. 2013. Hypoandrogenism in association with diminished functional ovarian reserve. *Hum Reprod* 28(4):1084-91.
- Goh M, Nguyen HH, Khan NN, Milat F, Boyle JA, Vincent AJ. 2019. Identifying and addressing osteoporosis knowledge gaps in women with premature ovarian insufficiency and early menopause: A mixed-methods study. *Clin Endocrinol (Oxf)*.
- Grasso C, Zugna D, Fiano V, Robles Rodriguez N, Maule M, Gillio-Tos A, Ciuffreda L, Lista P, Segnan N, Merletti F, et al. 2016. Subfertility and risk of testicular cancer in the EPSAM case-control study. *PLoS One* 11(12):e0169174.
- Greene AD, Patounakis G, Segars JH. 2014. Genetic associations with diminished ovarian reserve: A systematic review of the literature. *J Assist Reprod Genet* 31(8):935-46.
- Gunnala V, Fields J, Irani M, D'Angelo D, Xu K, Schattman G, Rosenwaks Z. 2018. BRCA carriers have similar reproductive potential at baseline to noncarriers: Comparisons in cancer and cancer-free cohorts undergoing fertility preservation. *Fertil Steril* .
- Gunning MN and Fauser BCJM. 2017. Are women with polycystic ovary syndrome at increased cardiovascular disease risk later in life? *Climacteric* 20(3):222-7.
- Guo D, Li S, Behr B, Eisenberg ML. 2017. Hypertension and male fertility. *World J Mens Health* 35(2):59-64.
- Hamilton RT, Rettberg JR, Mao Z, To J, Zhao L, Appt SE, Register TC, Kaplan JR, Brinton RD. 2011. Hippocampal responsiveness to 17beta-estradiol and equol after long-term ovariectomy: Implication for a therapeutic window of opportunity. *Brain Res* 1379:11-22.
- Hanley JA, Negassa A, Edwardes MD, Forrester JE. 2003a. Statistical analysis of correlated data using generalized estimating equations: An orientation. *Am J Epidemiol* 157(4):364-75.
- Hanley JA, Negassa A, Edwardes MD, Forrester JE. 2003b. Statistical analysis of correlated data using generalized estimating equations: An orientation. *Am J Epidemiol* 157(4):364-75.

- Hanley JA, Negassa A, Edwardes MD, Forrester JE. 2003c. Statistical analysis of correlated data using generalized estimating equations: An orientation. *Am J Epidemiol* 157(4):364-75.
- Hanson B, Johnstone E, Dorais J, Silver B, Peterson CM, Hotaling J. 2017 Feb. Female infertility, infertility-associated diagnoses, and comorbidities. *J Assist Reprod Genet* ;34(2):167-177.
- Hanson BM, Eisenberg ML, Hotaling JM. 2018. Male infertility: A biomarker of individual and familial cancer risk. *Fertil Steril* 109(1):6-19.
- Hanson HA, Mayer EN, Anderson RE, Aston KI, Carrell DT, Berger J, Lowrance WT, Smith KR, Hotaling JM. 2017. Risk of childhood mortality in family members of men with poor semen quality. *Hum Reprod* 32(1):239-47.
- Harris HR, Cushing-Haugen KL, Webb PM, Nagle CM, Jordan SJ, Australian Ovarian Cancer Study Group, Risch HA, Rossing MA, Doherty JA, Goodman MT, et al. 2019. Association between genetically predicted polycystic ovary syndrome and ovarian cancer: A mendelian randomization study. *Int J Epidemiol* .
- He H, Jing S, Gong F, Tan YQ, Lu GX, Lin G. 2016. Effect of thyroid autoimmunity per se on assisted reproduction treatment outcomes: A meta-analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol* 55(2):159-65.
- Heidemann LN, Hartwell D, Heidemann CH, Jochumsen KM. 2014. The relation between endometriosis and ovarian cancer - a review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 93(1):20-31.
- Hornstein MD, Thomas PP, Sober AJ, Wyshak G, Albright NL, Frisch RE. 1997. Association between endometriosis, dysplastic naevi and history of melanoma in women of reproductive age. *Hum Reprod* 12(1):143-5.
- Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. *Applied logistic regression*. 3rd ed. New Jersey: John Wiley and Sons, Inc.; 2013.
- Hunter A, Vimplis S, Sharma A, Eid N, Atiomo W. 2007. To determine whether first-degree male relatives of women with polycystic ovary syndrome are at higher risk of developing cardiovascular disease and type II diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol* 27(6):591-6.
- Iacobas DA, Iacobas S, Nebieridze N, Velisek L, Veliskova J. 2018. Estrogen protects neurotransmission transcriptome during status epilepticus. *Front Neurosci* 12:332.
- Izumi G, Koga K, Takamura M, Makabe T, Satake E, Takeuchi A, Taguchi A, Urata Y, Fujii T, Osuga Y. 2018. Involvement of immune cells in the pathogenesis of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res* 44(2):191-8.

- Jacobsen BK, Knutsen SF, Fraser GE. 1999. Age at natural menopause and total mortality and mortality from ischemic heart disease: The adventist health study. *J Clin Epidemiol* 52(4):303-7.
- Jensen TK, Jacobsen R, Christensen K, Nielsen NC, Bostofte E. 2009. Good semen quality and life expectancy: A cohort study of 43,277 men. *Am J Epidemiol* 170(5):559-65.
- Jeong HS, Hong SJ, Choi SJ, Kim JH, Song GG, Jung JH. 2018. Effects of oral contraceptives on rheumatoid arthritis in Korean menopausal women: A nationwide cross-sectional study. *Maturitas* 112:24-8.
- Kakoly NS, Moran LJ, Teede HJ, Joham AE. 2018. Cardiometabolic risks in PCOS: A review of the current state of knowledge. *Expert Rev Endocrinol Metab* :1-11.
- Kanetsky PA, Mitra N, Vardhanabhuti S, Li M, Vaughn DJ, Letrero R, Ciosek SL, Doody DR, Smith LM, Weaver J, et al. 2009. Common variation in KITLG and at 5q31.3 predisposes to testicular germ cell cancer. *Nat Genet* 41(7):811-5.
- Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). 2019. Executive summary of European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Aging Clin Exp Res* .
- Karadag C and Yoldemir T. 2019. Relation of NT-proBNP levels and cardiovascular disease risk factors in lean women with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol* :1-6.
- Karakas M, Schafer S, Appelbaum S, Ojeda F, Kuulasmaa K, Bruckmann B, Berisha F, Schulte-Steinberg B, Jousilahti P, Blankenberg S, et al. 2018. Testosterone levels and type 2 diabetes-no correlation with age, differential predictive value in men and women. *Biomolecules* 8(3):10.3390/biom8030076.
- Katiyar A, Sharma S, Singh TP, Kaur P. 2018. Identification of shared molecular signatures indicate the susceptibility of endometriosis to multiple sclerosis. *Front Genet* 9:42.
- Kelly DM and Jones TH. 2013. Testosterone: A vascular hormone in health and disease. *J Endocrinol* 217(3):R47-71.
- Kobayashi H, Yamada Y, Kawahara N, Ogawa K, Yoshimoto C. 2019. Modern approaches to noninvasive diagnosis of malignant transformation of endometriosis. *Oncol Lett* 17(1):1196-202.
- Krausz C. 2011. Male infertility: Pathogenesis and clinical diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 25(2):271-85.

- Kvaskoff M, Han J, Qureshi AA, Missmer SA. 2014. Pigmentary traits, family history of melanoma and the risk of endometriosis: A cohort study of US women. *Int J Epidemiol* 43(1):255-63.
- Kvaskoff M, Mesrine S, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC. 2009. Endometriosis risk in relation to naevi, freckles and skin sensitivity to sun exposure: The french E3N cohort. *Int J Epidemiol* 38(4):1143-53.
- Kvaskoff M, Mu F, Terry KL, Harris HR, Poole EM, Farland L, Missmer SA. 2015. Endometriosis: A high-risk population for major chronic diseases? *Hum Reprod Update* 21(4):500-16.
- Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway database. 2014. Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway database. Available a: <http://Www.genome.jp/kegg/pathway.html>. Accessed October 23, 2014.
- Lahav-Baratz S, Koifman M, Sabo E, Auslender R, Dirnfeld M. p27 and its ubiquitin ligase Skp2 expression in endometrium of IVF patients with repeated hormonal stimulation. *Reprod BioMed Online*. 2016;32:308–15.
- Lateef A and Petri M. 2012. Hormone replacement and contraceptive therapy in autoimmune diseases. *J Autoimmun* 38(2-3):J170-6.
- Latif T, Kold Jensen T, Mehlsen J, Holmboe SA, Brinth L, Pors K, Skouby SO, Jorgensen N, Lindahl-Jacobsen R. 2017. Semen quality as a predictor of subsequent morbidity: A danish cohort study of 4,712 men with long-term follow-up. *Am J Epidemiol* 186(8):910-7.
- Le MT, Nguyen VQH, Truong QV, Le DD, Le VNS, Cao NT. 2018. Metabolic syndrome and insulin resistance syndrome among infertile women with polycystic ovary syndrome: A cross-sectional study from central vietnam. *Endocrinol Metab (Seoul)* 33(4):447-58.
- Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. 2001. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 75(1):1-10.
- Lee CE, Yong PJ, Williams C, Allaire C. 2018. Factors associated with severity of irritable bowel syndrome symptoms in patients with endometriosis. *J Obstet Gynaecol Can* 40(2):158-64.
- Leijdekkers JA, Eijkemans MJC, van Tilborg TC, Oudshoorn SC, McLernon DJ, Bhattacharya S, Mol BWJ, Broekmans FJM, Torrance HL, OPTIMIST group. 2018. Predicting the cumulative chance of live birth over multiple complete cycles of in vitro fertilization: An external validation study. *Hum Reprod* 33(9):1684-95.
- Li J, Liu R, Tang S, Feng F, Liu C, Wang L, Zhao W, Zhang T, Yao Y, Wang X, et al. 2019. Impact of endometriosis on risk of ovarian, endometrial and cervical cancers: A meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 299(1):35-46.

- Lim SS, Kakoly NS, Tan JWW, Fitzgerald G, Bahri Khomami M, Joham AE, Cooray SD, Misso ML, Norman RJ, Harrison CL, et al. 2018. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Obes Rev* .
- Lin W, Titus S, Moy F, Ginsburg ES, Oktay K. 2017. Ovarian aging in women with BRCA germline mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 102(10):3839-47.
- Liu CC, Tseng YT, Li W, Wu CY, Mayzus I, Rzhetsky A, Sun F, Waterman M, Chen JJ, Chaudhary PM, et al. 2014. DiseaseConnect: A comprehensive web server for mechanism-based disease-disease connections. *Nucleic Acids Res* 42(Web Server issue):W137-46.
- Lu X, Huang Y, Zhang H, Zhao J. 2017. Effect of diabetes mellitus on the quality and cytokine content of human semen. *J Reprod Immunol* 123:1-2.
- Luisi S, Orlandini C, Regini C, Pizzo A, Vellucci F, Petraglia F. 2015. Premature ovarian insufficiency: From pathogenesis to clinical management. *J Endocrinol Invest* 38(6):597-603.
- Luke B, Brown MB, Wantman E, Stern JE, Baker VL, Widra E, Coddington CC,3rd, Gibbons WE, Ball GD. 2014. A prediction model for live birth and multiple births within the first three cycles of assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 102(3):744-52.
- Lundberg FE, Iliadou AN, Rodriguez-Wallberg K, Gemzell-Danielsson K, Johansson ALV. 2019. The risk of breast and gynecological cancer in women with a diagnosis of infertility: A nationwide population-based study. *Eur J Epidemiol* 34(5):499-507.
- Ma D, Wu L, He Z. 2013. Effects of walking on the preservation of bone mineral density in perimenopausal and postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *Menopause* 20(11):1216-26.
- Machura P, Grymowicz M, Rudnicka E, Pieta W, Calik-Ksepka A, Skorska J, Smolarczyk R. 2018a. Premature ovarian insufficiency - hormone replacement therapy and management of long-term consequences. *Prz Menopauzalny* 17(3):135-8.
- Machura P, Grymowicz M, Rudnicka E, Pieta W, Calik-Ksepka A, Skorska J, Smolarczyk R. 2018b. Premature ovarian insufficiency - hormone replacement therapy and management of long-term consequences. *Prz Menopauzalny* 17(3):135-8.

- Maclaran K and Panay N. 2015. Current concepts in premature ovarian insufficiency. *Womens Health (Lond)* 11(2):169-82.
- Malizia BA, Hacker MR, Penzias AS. 2009. Cumulative live-birth rates after in vitro fertilization. *N Engl J Med* 360(3):236-43.
- Matalliotaki C, Matalliotakis M, Zervou MI, Trivli A, Matalliotakis I, Mavromatidis G, Spandidos DA, Albertsen HM, Chettier R, Ward K, et al. 2018. Co-existence of endometriosis with 13 non-gynecological co-morbidities: Mutation analysis by whole exome sequencing. *Mol Med Rep* 18(6):5053-7.
- Matalliotakis I, Cakmak H, Fragouli Y, Zervoudis S, Neonaki M, Arici A. 2009. Association of endometriosis with family history of non-hodgkin's lymphoma: Presentation of 10 cases. *J Buon* 14(4):699-701.
- Matalliotakis M, Zervou MI, Matalliotaki C, Arici A, Spandidos DA, Matalliotakis I, Goulielmos GN. 2017. Genetic association study in a three-generation family with seven members with endometriosis. *Mol Med Rep* 16(5):6077-80.
- McLernon DJ, Steyerberg EW, Te Velde ER, Lee AJ, Bhattacharya S. 2016. Predicting the chances of a live birth after one or more complete cycles of in vitro fertilisation: Population based study of linked cycle data from 113 873 women. *Bmj* 355:i5735.
- Melin A, Sparen P, Bergqvist A. 2007. The risk of cancer and the role of parity among women with endometriosis. *Hum Reprod* 22(11):3021-6.
- Melin A, Sparen P, Persson I, Bergqvist A. 2006. Endometriosis and the risk of cancer with special emphasis on ovarian cancer. *Hum Reprod* 21(5):1237-42.
- Mersch J, Jackson MA, Park M, Nebgen D, Peterson SK, Singletary C, Arun BK, Litton JK. 2015. Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian. *Cancer* 121(2):269-75.
- Merz CN L, Azziz R. 2016. Cardiovascular disease and 10-year mortality in postmenopausal women with clinical characteristics of polycystic ovarian syndrome. *J Womens Health (Larchmt)* 25 (9):875 - 881 .
- Meyer ML, Malek AM, Wild RA, Korytkowski MT, Talbott EO. 2012. Carotid artery intima-media thickness in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 18(2):112-26.
- Missmer SA, Pearson KR, Ryan LM, Meeker JD, Cramer DW, Hauser R. 2011. Analysis of multiple-cycle data from couples undergoing in vitro fertilization: Methodologic issues and statistical approaches. *Epidemiology* 22(4):497-504.
- Missmer SA, Spiegelman D, Hankinson SE, Malspeis S, Barbieri RL, Hunter DJ. 2006. Natural hair color and the incidence of endometriosis. *Fertil Steril* 85(4):866-70.

- Modest AM, Wise LA, Fox MP, Weuve J, Penzias AS, Hacker MR. 2018. IVF success corrected for drop-out: Use of inverse probability weighting. *Hum Reprod* 33(12):2295-301.
- Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. 2010. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 16(4):347-63.
- Morgan CJ. 2019. Landmark analysis: A primer. *J Nucl Cardiol* 26:391-3.
- Morgan CL, Jenkins-Jones S, Currie CJ, Rees DA. 2012. Evaluation of adverse outcome in young women with polycystic ovary syndrome versus matched, reference controls: A retrospective, observational study. *J Clin Endocrinol Metab* 97(9):3251-60.
- Mormile R and Vittori G. 2014. Endometriosis and susceptibility to multiple sclerosis: Is there any absolute truth? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 179:253.
- Mu F, Rich-Edwards J, Rimm EB, Spiegelman D, Missmer SA. 2016. Endometriosis and risk of coronary heart disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 9(3):257-64.
- Muka T, Asllanaj E, Avazverdi N, Jaspers L, Stringa N, Milic J, Ligthart S, Ikram MA, Laven JSE, Kavousi M, et al. 2017. Age at natural menopause and risk of type 2 diabetes: A prospective cohort study. *Diabetologia* 60(10):1951-60.
- Mumm H, Jensen DM, Sørensen JA, Andersen LL, Ravn P, Andersen M, Glintborg D. 2015. Hyperandrogenism and polycystic ovarian syndrome phenotypes are not associated with differences in obstetric outcomes. *Obstet Gynecol Scand* 94(2):204-11.
- Mustaniemi S, Vaarasmaki M, Eriksson JG, Gissler M, Laivuori H, Ijas H, Bloigu A, Kajantie E, Morin-Papunen L. 2018. Polycystic ovary syndrome and risk factors for gestational diabetes. *Endocr Connect* 7(7):859-69.
- Nagirnaja L, Aston KI, Conrad DF. 2018. Genetic intersection of male infertility and cancer. *Fertil Steril* 109(1):20-6.
- Nelson LM. 2009. Clinical practice. primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med* 360(6):606-14.
- Nemtsova MV, Ivkin EV, Simonova OA, Rudenko VV, Chernykh VB, Mikhaylenko DS, Loran OB. 2016. Polymorphisms of KITLG, SPRY4, and BAK1 genes in patients with testicular germ cell tumors and individuals with infertility associated with AZFc deletion of the Y chromosome. *Mol Biol (Mosk)* 50(6):960-7.
- Nevin C, McNeil L, Ahmed N, Murgatroyd C, Brison D, Carroll M. 2018. Investigating the glycation effects of glucose, glyoxal and methylglyoxal on human sperm. *Sci Rep* 8(1):9002,018-27108-7.

- Niederberger C. 2018a. Re: Risk of diabetes according to male factor infertility: A register-based cohort study. *J Urol* 199(2):330.
- Niederberger C. 2018b. Re: Male factor infertility and risk of multiple sclerosis: A register-based cohort study. *J Urol* 199(5):1098.
- Niederberger C. 2017a. Re: Cancer risk in first- and second-degree relatives of men with poor semen quality. *J Urol* 197(6):1537.
- Niederberger C. 2017b. Re: Cancer risk in first- and second-degree relatives of men with poor semen quality. *J Urol* 197(6):1537.
- Niederberger C. 2017c. Re: Increased risk of incident chronic medical conditions in infertile men: Analysis of united states claims data. *J Urol* 197(1):232-4.
- Nielsen NM, Jorgensen KT, Pedersen BV, Rostgaard K, Frisch M. 2011a. The co-occurrence of endometriosis with multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus and sjogren syndrome. *Hum Reprod* 26(6):1555-9.
- Nielsen NM, Jorgensen KT, Pedersen BV, Rostgaard K, Frisch M. 2011b. The co-occurrence of endometriosis with multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus and sjogren syndrome. *Hum Reprod* 26(6):1555-9.
- Niksima SH, Odel NM, Khaki S, Ghanei Gheshlagh R, Fallahi A, Kurdi A. 2019. Prevalence of metabolic syndrome among iranian women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr* 13(3):1911-5.
- Nisenblat V, Bossuyt PM, Shaikh R, Farquhar C, Jordan V, Scheffers CS, Mol BW, Johnson N, Hull ML. 2016. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* (5):CD012179. doi(5):CD012179.
- Oktay K, Moy F, Titus S, Stobezki R, Turan V, Dickler M, Goswami S. 2014. Age-related decline in DNA repair function explains diminished ovarian reserve, earlier menopause, and possible oocyte vulnerability to chemotherapy in women with BRCA mutations. *J Clin Oncol* 32(10):1093-4.
- Otaghi M, Azami M, Khorshidi A, Borji M, Tardeh Z. 2019. The association between metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr* 13(2):1481-9.
- Oti M, Huynen MA, Brunner HG. 2008. Phenome connections. *Trends Genet* 24(3):103-6.
- Pasoto SG, Abrao MS, Viana VS, Bueno C, Leon EP, Bonfa E. 2005a. Endometriosis and systemic lupus erythematosus: A comparative evaluation of clinical manifestations and serological autoimmune phenomena. *Am J Reprod Immunol* 53(2):85-93.

- Pasoto SG, Abrao MS, Viana VS, Bueno C, Leon EP, Bonfa E. 2005b. Endometriosis and systemic lupus erythematosus: A comparative evaluation of clinical manifestations and serological autoimmune phenomena. *Am J Reprod Immunol* 53(2):85-93.
- Paul LT, Atilan O, Tulay P. The effect of repeated controlled ovarian stimulation cycles on the gamete and embryo development. *Zygote*. 2019;27:347–9.
- Peng YH, Su SY, Liao WC, Huang CW, Hsu CY, Chen HJ, Wu TN, Ho WC, Wu CC. 2017. Asthma is associated with endometriosis: A retrospective population-based cohort study. *Respir Med* 132:112-6.
- Permeth-Wey J and Sellers TA. 2009. Epidemiology of ovarian cancer. *Methods Mol Biol* 472:413-37.
- Podfigurna A and Meczekalski B. 2018. Cardiovascular health in patients with premature ovarian insufficiency. management of long-term consequences. *Prz Menopauzalny* 17(3):109-11.
- Poppe K, Autin C, Veltri F, Kleynen P, Grabczan L, Rozenberg S, Ameys L. 2018. Thyroid autoimmunity and intracytoplasmic sperm injection outcome: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* .
- Qiu J, Li P, Dong M, Xin X, Tan J. 2019. Personalized prediction of live birth prior to the first in vitro fertilization treatment: A machine learning method. *J Transl Med* 17(1):317,019-2062-5.
- Quinn MM and Cedars MI. 2018. Cardiovascular health and ovarian aging. *Fertil Steril* 110(5):790-3.
- R Core Team. R. A language and environment for statistical computing. R foundation for statistical computing, vienna, austria. <https://www.R-project.org/>. accessed 15 november 2018. .
- Ramezani Tehrani F, Amiri M, Behboudi-Gandevani S, Bidhendi-Yarandi R, Carmina E. 2019. Cardiovascular events among reproductive and menopausal age women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol* :1-12.
- Raz L, Zhang QG, Han D, Dong Y, De Sevilla L, Brann DW. 2011. Acetylation of the pro-apoptotic factor, p53 in the hippocampus following cerebral ischemia and modulation by estrogen. *PLoS One* 6(10):e27039.
- Rees DA, Jenkins-Jones S, Morgan CL. 2016. Contemporary reproductive outcomes for patients with polycystic ovary syndrome: A retrospective observational study. *J Clin Endocrinol Metab* 101(4):1664-72.
- Rettberg JR, Yao J, Brinton RD. 2014. Estrogen: A master regulator of bioenergetic systems in the brain and body. *Front Neuroendocrinol* 35(1):8-30.

- Richardson MC, Guo M, Fauser BC, Macklon NS. 2014. Environmental and developmental origins of ovarian reserve. *Hum Reprod Update* 20(3):353-69.
- Richiardi L, Akre O, Montgomery SM, Lambe M, Kvist U, Ekblom A *J Natl*. 2004. Fecundity and twinning rates as measures of fertility before diagnosis of germ-cell testicular cancer. *Cancer Inst* 96(2):145-7.
- Roberti M, Schipani F, Bagnolini G, Milano D, Giacomini E, Falchi F, Balboni A, Manerba M, Farabegoli F, De Franco F, et al. 2019. Rad51/BRCA2 disruptors inhibit homologous recombination and synergize with olaparib in pancreatic cancer cells. *Eur J Med Chem* 165:80-92.
- Ruhayel Y, Giwercman A, Ulmert D, Rylander L, Bjartell A, Manjer J, Berglund G, Giwercman YL. 2010. Male infertility and prostate cancer risk: A nested case-control study. *Cancer Causes Control* 21(10):1635-43.
- Saavalainen L, Lassus H, But A, Tiitinen A, Harkki P, Gissler M, Pukkala E, Heikinheimo O. 2018. Risk of gynecologic cancer according to the type of endometriosis. *Obstet Gynecol* 131(6):1095-102.
- Sarais V, Reschini M, Busnelli A, Biancardi R, Paffoni A, Somigliana E. 2016. Predicting the success of IVF: External validation of the van loendersloot's model. *Hum Reprod* 31(6):1245-52.
- Schomacker ML, Hansen KE, Ramlau-Hansen CH, Forman A. 2018. Is endometriosis associated with irritable bowel syndrome? A cross-sectional study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 231:65-9.
- Schuler S, Ponnath M, Engel J, Ortmann O. 2013. Ovarian epithelial tumors and reproductive factors: A systematic review. *Arch Gynecol Obstet* 287(6):1187-204.
- Schumacher FR, Wang Z, Skotheim RI, Koster R, Chung CC, Hildebrandt MA, Kratz CP, Bakken AC, Bishop DT, Cook MB, et al. 2013. Testicular germ cell tumor susceptibility associated with the UCK2 locus on chromosome 1q23. *Hum Mol Genet* 22(13):2748-53.
- Sekhar TV, Medarametla S, Rahman A, Adapa SS. 2015. Early menopause in type 2 diabetes - A study from a south indian tertiary care centre. *J Clin Diagn Res* 9(10):OC08-10.
- Selmi C and Gershwin ME. 2019. Sex and autoimmunity: Proposed mechanisms of disease onset and severity. *Expert Rev Clin Immunol* 15(6):607-15.
- Sha T, Wang X, Cheng W, Yan Y. 2019. A meta-analysis of pregnancy-related outcomes and complications in women with polycystic ovary syndrome undergoing IVF. *Reprod Biomed Online* 39(2):281-93.

- Shafiee MN, Seedhouse C, Mongan N, Chapman C, Deen S, Abu J, Atiomo W. 2016. Up-regulation of genes involved in the insulin signalling pathway (IGF1, PTEN and IGFBP1) in the endometrium may link polycystic ovarian syndrome and endometrial cancer. *Mol Cell Endocrinol* 424:94-101.
- Shen C, Wen J, Pan X, Su J, Du W, Pan E, Zhang Q, Zhang N, Sheng H, Liu C, et al. 2018. Age at menarche and age at natural menopause as predictors of glycemic control in type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications* 32(7):623-9.
- Shigeski N, Kvaskoff M, Kirtley S, Feng Q, Fang H, Knight JC, Missmer SA, Rahmioglu N, Zondervan KT, Becker CM. 2019. The association between endometriosis and autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 25(4):486-503.
- Silva CA, Yamakami LY, Aikawa NE, Araujo DB, Carvalho JF, Bonfa E. 2014a. Autoimmune primary ovarian insufficiency. *Autoimmun Rev* 13(4-5):427-30.
- Silva CA, Yamakami LY, Aikawa NE, Araujo DB, Carvalho JF, Bonfa E. 2014b. Autoimmune primary ovarian insufficiency. *Autoimmun Rev* 13(4-5):427-30.
- Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, Nieman LK, Stratton P. 2002. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: A survey analysis. *Hum Reprod* 17(10):2715-24.
- Siristatidis CS, Maheshwari A, Vaidakis D, Bhattacharya S. 2018. In vitro maturation in subfertile women with polycystic ovarian syndrome undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD006606.
- Smith ADAC, Tilling K, Nelson SM, Lawlor DA. 2015. Live-birth rate associated with repeat in vitro fertilization treatment cycles. *Jama* 314(24):2654-62.
- Soni M and Hogervorst E. 2014. Premature ovarian insufficiency and neurological function. *Minerva Endocrinol* 39(3):189-99.
- Sprung VS, Atkinson G, Cuthbertson DJ, Pugh CJ, Aziz N, Green DJ, Cable NT, Jones H. 2013. Endothelial function measured using flow-mediated dilation in polycystic ovary syndrome: A meta-analysis of the observational studies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 78(3):438-46.
- Stein IFL. 1935. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Obstet Gynecol* 29 : 181-187 .
- Stener-Victorin E, Manti M, Fornes R, Risal S, Lu H, Benrick A. 2019. Origins and impact of psychological traits in polycystic ovary syndrome. *Med Sci (Basel)* 7(8):10.3390/medsci7080086.

- Sun H, Li D, Yuan M, Li Q, Zhen Q, Li N, Wang G. 2019. Macrophages alternatively activated by endometriosis-exosomes contribute to the development of lesions in mice. *Mol Hum Reprod* 25(1):5-16.
- Suttorp MM, Siegerink B, Jager KJ, Zoccali C, Dekker FW. 2015. Graphical presentation of confounding in directed acyclic graphs. *Nephrol Dial Transplant* 30(9):1418-23.
- Szeliga A, Maciejewska-Jeske M, Meczekalski B. 2018. Bone health and evaluation of bone mineral density in patients with premature ovarian insufficiency. *Prz Menopauzalny* 17(3):112-6.
- Tang Q, Pan F, Wu X, Nichols CE, Wang X, Xia Y, London SJ, Wu W. 2019. Semen quality and cigarette smoking in a cohort of healthy fertile men. *Environ Epidemiol* 3(4):e055.
- Tarin JJ, Pascual E, Perez-Hoyos S, Gomez R, Garcia-Perez MA, Cano A. 2020. Cumulative probabilities of live birth across multiple complete IVF/ICSI cycles: A call for attention. *J Assist Reprod Genet* 37(1):141-8.
- Tarín JJ, Garcia-Perez MA, Cano A. 2014. Assisted reproductive technology results: Why are live-birth percentages so low? *Mol Reprod Dev* 81(7):568-83.
- Tarín JJ, Garcia-Perez MA, Hamatani T, Cano A. 2015. Infertility etiologies are genetically and clinically linked with other diseases in single meta-diseases. *Reprod Biol Endocrinol* 13:31,015-0029-9.
- Tarín JJ, Pascual E, Garcia-Perez MA, Gomez R, Cano A. 2019. Women's morbid conditions are associated with decreased odds of live birth in the first IVF/ICSI treatment: A retrospective single-center study. *J Assist Reprod Genet* 36(4):697-708.
- Taskin O, Rikhraj K, Tan J, Sedlak T, Rowe TC, Bedaiwy MA. 2019. Link between endometriosis, atherosclerotic cardiovascular disease, and the health of women midlife. *J Minim Invasive Gynecol* 26(5):781-4.
- Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman RJ, International PCOS Network. 2018. Erratum. recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* .
- Thomson RL, Buckley JD, Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Norman RJ, Brinkworth GD. 2009. Comparison of aerobic exercise capacity and muscle strength in overweight women with and without polycystic ovary syndrome. *Bjog* 116(9):1242-50.
- Titus S, Li F, Stobezki R, Akula K, Unsal E, Jeong K, Dickler M, Robson M, Moy F, Goswami S, et al. 2013. Impairment of BRCA1-related DNA double-strand break repair leads to ovarian aging in mice and humans. *Sci Transl Med* 5(172):172ra21.

- Tk A, Singhal H, S Premkumar P, Acharya M, S Kamath M, George K. 2017. Local endometrial injury in women with failed IVF undergoing a repeat cycle: A randomized controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 214:109-14.
- van Loendersloot LL, van Wely M, Repping S, Bossuyt PM, van der Veen F. 2013. Individualized decision-making in IVF: Calculating the chances of pregnancy. *Hum Reprod* 28(11):2972-80.
- Vander Borgh M and Wyns C. 2018. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem* 62:2-10.
- Venn A, Watson L, Bruinsma F, Giles G, Healy D. 1999. Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro fertilisation. *Lancet* 354(9190):1586-90.
- Vercellini P, Buggio L, Somigliana E, Dridi D, Marchese MA, Vigano P. 2014. 'Behind blue eyes' dagger: The association between eye colour and deep infiltrating endometriosis. *Hum Reprod* 29(10):2171-5.
- Verit FF, Akyol H, Sakar MN. 2016. Low antimullerian hormone levels may be associated with cardiovascular risk markers in women with diminished ovarian reserve. *Gynecol Endocrinol* 32(4):302-5.
- Verit FF, Keskin S, Omer B, Yalcinkaya S, Sakar N. 2014. Is there any relationship between cardiovascular risk markers and young women with diminished ovarian reserve? *Gynecol Endocrinol* 30(10):697-700.
- Vetter TR and Mascha EJ. 2017. Bias, confounding, and interaction: Lions and tigers, and bears, oh my! *Anesth Analg* 125(3):1042-8.
- Vigano D, Zara F, Usai P. 2018. Irritable bowel syndrome and endometriosis: New insights for old diseases. *Dig Liver Dis* 50(3):213-9.
- Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. 2006. Heritability of polycystic ovary syndrome in a dutch twin-family study. *J Clin Endocrinol Metab* 91(6):2100-4.
- Vogel DY, Vereyken EJ, Glim JE, Heijnen PD, Moeton M, van der Valk P, Amor S, Teunissen CE, van Horssen J, Dijkstra CD. 2013. Macrophages in inflammatory multiple sclerosis lesions have an intermediate activation status. *J Neuroinflammation* 10:35,2094-10-35.
- Walsh TJ, Croughan MS, Schembri M, Chan JM, Turek PJ. 2009. Increased risk of testicular germ cell cancer among infertile men. *Arch Intern Med* 169(4):351-6.
- Walsh TJ, Schembri M, Turek PJ, Chan JM, Carroll PR, Smith JF, Eisenberg ML, Van Den Eeden SK, Croughan MS. 2010. Increased risk of high-grade prostate cancer among infertile men. *Cancer* 116(9):2140-7.

- Walters E. 2016. The P-value and the problem of multiple testing. *Reprod Biomed Online* 32(4):348-9.
- Wang ET, Pisarska MD, Bresee C, Chen YD, Lester J, Afshar Y, Alexander C, Karlan BY. 2014. BRCA1 germline mutations may be associated with reduced ovarian reserve. *Fertil Steril* 102(6):1723-8.
- Wang M, Hu RY, Wang H, Gong WW, Wang CM, Xie KX, Chen ZM, Guo Y, Yu M, Li LM. 2018. Age at natural menopause and risk of diabetes in adult women: Findings from the china kadoorie biobank study in the zhejiang area. *J Diabetes Investig* 9(4):762-8.
- Wang NN, Dallas K, Li S, Baker L, Eisenberg ML. 2018. The association between varicoceles and vascular disease: An analysis of U.S. claims data. *Andrology* 6(1):99-103.
- Wesselink AK, Rothman KJ, Hatch EE, Mikkelsen EM, Sorensen HT, Wise LA. 2017. Age and fecundability in a north american preconception cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 217(6):667.e1,667.e8.
- Westerlund E, Brandt L, Hovatta O, Wallen H, Ekblom A, Henriksson P. 2014. Incidence of hypertension, stroke, coronary heart disease, and diabetes in women who have delivered after in vitro fertilization: A population-based cohort study from sweden. *Fertil Steril* 102(4):1096-102.
- Wilkinson J, Roberts SA, Vail A. 2017a. Developments in IVF warrant the adoption of new performance indicators for ART clinics, but do not justify the abandonment of patient-centred measures. *Hum Reprod* 32(6):1155-9.
- Wilkinson J, Roberts SA, Vail A. 2017b. Developments in IVF warrant the adoption of new performance indicators for ART clinics, but do not justify the abandonment of patient-centred measures. *Hum Reprod* 32(6):1155-9.
- Wittert G, Atlantis E, Allan C, Bracken K, Conway A, Daniel M, GebSKI V, Grossmann M, Hague W, Handelsman D, et al. 2018. Testosterone therapy to prevent type 2 diabetes mellitus in at-risk men (T4DM): Design and implementation of a double-blind randomised controlled trial. *Diabetes Obes Metab* .
- Wu CY, Chang WP, Chang YH, Li CP, Chuang CM. 2015. The risk of irritable bowel syndrome in patients with endometriosis during a 5-year follow-up: A nationwide population-based cohort study. *Int J Colorectal Dis* 30(7):907-12.
- Wu J, Xie H, Yao S, Liang Y. 2017. Macrophage and nerve interaction in endometriosis. *J Neuroinflammation* 14(1):53,017-0828-3.
- Wu X, Cai H, Kallianpur A, Li H, Yang G, Gao J, Xiang YB, Ji BT, Yu-Tang, Zheng W, et al. 2014. Impact of premature ovarian failure on mortality and morbidity among chinese women. *PLoS One* 9(3):e89597.

- Wyshak G and Frisch RE. 2000. Red hair color, melanoma, and endometriosis: Suggestive associations. *Int J Dermatol* 39(10):798.
- Xie JK, Wang Q, Zhang TT, Yin S, Zhang CL, Ge ZJ. Repeated superovulation may affect mitochondrial functions of cumulus cells in mice. *Sci Rep.* 2016;6:31368.
- Yang H, Li G, Jin H, Guo Y, Sun Y. 2019. The effect of sperm DNA fragmentation index on assisted reproductive technology outcomes and its relationship with semen parameters and lifestyle. *Transl Androl Urol* 8(4):356-65.
- Yao J and Brinton RD. 2012. Estrogen regulation of mitochondrial bioenergetics: Implications for prevention of alzheimer's disease. *Adv Pharmacol* 64:327-71.
- Yao J, Hamilton RT, Cadenas E, Brinton RD. 2010. Decline in mitochondrial bioenergetics and shift to ketogenic profile in brain during reproductive senescence. *Biochim Biophys Acta* 1800(10):1121-6.
- Yin W, Falconer H, Yin L, Xu L, Ye W. 2018a. Association between polycystic ovary syndrome and cancer risk. *JAMA Oncol* .
- Yin W, Falconer H, Yin L, Xu L, Ye W. 2018b. Association between polycystic ovary syndrome and cancer risk. *JAMA Oncol* .
- Yland J, Messerlian C, Minguez-Alarcon L, Ford JB, Hauser R, Williams PL, EARTH Study Team. 2019. Methodological approaches to analyzing IVF data with multiple cycles. *Hum Reprod* 34(3):549-57.
- Zegers-Hochschild, F, Adamson, GD, Dyer, S, Racowsky, C, de Mouzon, J, Sokol, R, Rienzi, L, Sunde, A, Schmidt, L, Cooke, ID, Leigh Simpson, J & van der Poel, S. 2017. The international glossary on infertility and fertility. *Human Reproduction* Vol.32(No.9):pp. 1786–1801.
- Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, Sullivan E, Vanderpoel S, International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology, World Health Organization. 2009. International committee for monitoring assisted reproductive technology (ICMART) and the world health organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. *Fertil Steril* 92(5):1520-4.
- Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, Rienzi L, Sunde A, Schmidt L, Cooke ID, et al. 2017a. The international glossary on infertility and fertility care, 2017. *Hum Reprod* 32(9):1786-801.
- Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, Rienzi L, Sunde A, Schmidt L, Cooke ID, et al. 2017b. The international glossary on infertility and fertility care, 2017. *Hum Reprod* 32(9):1786-801.
- Zhang J, Bao Y, Zhou X, Zheng L. 2019. Polycystic ovary syndrome and mitochondrial dysfunction. *Reprod Biol Endocrinol* 17(1):67,019-0509-4.

- Zhang J, Lai Z, Shi L, Tian Y, Luo A, Xu Z, et al. Repeated superovulation increases the risk of osteoporosis and cardiovascular diseases by accelerating ovarian aging in mice. *Aging (Albany NY)*. 2018;10:1089–102.
- Zhang QG, Wang RM, Scott E, Han D, Dong Y, Tu JY, Yang F, Reddy Sareddy G, Vadlamudi RK, Brann DW. 2013. Hypersensitivity of the hippocampal CA3 region to stress-induced neurodegeneration and amyloidogenesis in a rat model of surgical menopause. *Brain* 136(Pt 5):1432-45.
- Zhang T, De Carolis C, Man GCW, Wang CC. 2018. The link between immunity, autoimmunity and endometriosis: A literature update. *Autoimmun Rev* 17(10):945-55.
- Zheng XR, Pan X, Zhang J, Cao X. 2018. Hyperinsulinemia-induced PAX6 expression promotes endometrial epithelial cell proliferation via negatively modulating p27 signaling. *Biomed Pharmacother* 97:802-8.
- Zucchetto A, Serraino D, Polesel J, Negri E, De Paoli A, Dal Maso L, Montella M, La Vecchia C, Franceschi S, Talamini R. 2009. Hormone-related factors and gynecological conditions in relation to endometrial cancer risk. *Eur J Cancer Prev* 18(4):316-21.