

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PUERTA DE HIERRO
INSTITUTO DE CIENCIAS EN REPRODUCCIÓN HUMANA
“VIDA”**



Tesis para obtener diploma en el Post Grado de:

BIOLOGIA DE LA REPRODUCCIÓN

**“Parámetros de éxito clínico en ciclos de reproducción
medicamente asistida con transferencia de embriones en
fresco y descongelados con diferentes valores de
progesterona sérica el día del disparo.”**

Presenta:

DR. JULIO OCTAVIO VILLALOBOS ROMERO

Dr. Efraín Pérez Peña
Asesor Académico

Dr. Ernesto Pérez Luna.
Asesor Operacional

Guadalajara, Jalisco, México, 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

INDICE	2
INTRODUCCIÓN	4
ANTECEDENTES	6
MARCO TEÓRICO	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
JUSTIFICACION	19
OBJETIVOS	21
OBJETIVO GENERAL	21
OBJETIVOS PARTICULARES	21
HIPÓTESIS	22
MATERIAL Y METODOS	23
TIPO DE ESTUDIO	23
UNIVERSO DE ESTUDIO	23
CRITERIOS DE SELECCIÓN	23
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	23
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	23
TAMAÑO DE LA MUESTRA	24
TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	24
DEFINICIÓN DE VARIABLES	24
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	25
CONSIDERACIONES ÉTICAS	25
RECURSOS	26
RESULTADOS	27

DISCUSIÓN	34
CONCLUSIONES	36
BIBLIOGRAFÍA	37

INTRODUCCIÓN

La infertilidad en el mundo va en aumento como consecuencia de múltiples factores emergentes, tales como ambientales, culturales, socioeconómicos, entre otros. La incidencia global de la infertilidad oscila entre el 15 a 20% y según los expertos afirman que este porcentaje va en aumento (Pérez Peña, 2011).

En 1978 se generó un parteaguas en la utilización de las técnicas de reproducción medicamente asistidas (RMA), ya que por primera vez se obtenían resultados exitosos al presentar el primer recién nacido vivo, brindando así esperanza para las parejas infértiles de todo el mundo. Gracias al avance y perfeccionamiento de estas técnicas hablando específicamente de fertilización in vitro (FIV) se ha logrado el nacimiento de más de 5 millones de recién nacidos en todo el mundo, de tal manera que en la actualidad las técnicas de RMA representan 1 a 3% de los nacimientos en Europa y EUA (Red Latinoamericana de Reproducción Asistida, 2015).

El éxito en las técnicas de RMA depende de varios pasos entre los que destacan: estimulación ovárica controlada (EOC), desarrollo embrionario *in vitro* y la transferencia embrionaria (TE). Con respecto a la TE hay dos variantes para realizarla: en fresco, o bien de embriones descongelados. Está claro que las tasas de embarazo al realizar una transferencia de embriones en fresco son menores a lo ideal y en la actualidad la tendencia a nivel mundial es realizar transferencias diferidas de embriones descongelados, las cuales hasta el momento han dado mayores tasas de éxito; sin embargo, aun no se ha establecido como regla general (Red Latinoamericana de Reproducción Asistida, 2015).

Se sabe que normalmente los niveles hormonales suprafisiológicos específicamente la elevación prematura de progesterona, y el aumento del factor de crecimiento endotelial generados y provocados por la aplicación de gonadotropinas al momento de la EOC producen cambios importantes a nivel ovocitario, endometrial y en la implantación embrionaria. Estos cambios se perciben como negativos a nivel endometrial disminuyendo la tasa de implantación embrionaria (Rachel Weinerman, M.D. et al, 2014).

La elevación prematura de progesterona en los tratamientos de RMA ha sido motivo de debate, ya que se ha asociado a disminución de las tasas de embarazo. Por lo tanto hay estudios que demuestran que un valor >1.5 ng/ml el día de la administración de Hormona gonadotropina corionica (hCG) disminuye hasta en un 50% la tasa de embarazo clínico, aun utilizando ciclo con antagonistas de GnRH (Micah J. Hill, D.O., 2015); sin embargo, no se ha determinado el punto de corte sobre el nivel serico de progesterona (P) que influya en la disminución de las tasas de embarazo clínico.

Por todo lo anterior, nos dimos a la tarea de evaluar los parámetros de éxito clínico en ciclos de reproducción medicamente asistida con transferencia de embriones en fresco y descongelados con diferentes valores de progesterona sérica el día del disparo.

ANTECEDENTES

La infertilidad, aunque no causa incapacidad laboral, dolor físico, ni pone en peligro la vida, si es un problema serio para los que la padecen, compromete sus metas de vida y causa notable estrés emocional, que en ocasiones ocasiona ruptura familiar.

Desde tiempos muy remotos en culturas y religiones, la fertilidad se le ha atribuido un valor muy especial. Podemos remontarnos a la Biblia desde el Génesis, donde Adán y Eva reciben el mandato divino “creced y multiplicaos”. La fertilidad se consideró regalo divino y, por consiguiente, castigo la infertilidad. Existen referencia sobre la fertilidad desde alrededor del 2000 A. C. en el papiro de Kahou, en el cual se alude las 2 diosas de la fertilidad de los egipcios: Aunquet e Isis (Ricci James Vincent., 1950). Sin embargo, el reporte más antiguo de reproducción asistida se encuentra en el Génesis, donde Abraham (1500- 2000 A. C.) patriarca de las 3 principales religiones monoteístas, de 86 años, con el consentimiento de su esposa Sara de 80 años embaraza a la esclava egipcia Agar , con la cual nace Ismael. También así logra tener un hijo Jacob, nieta de Abraham, a quien Raquel, que no puede darle hijos, consiente en que embarace a su doncella Bala. Como se ve, los conceptos de donación de óvulos, subrogación uterina e inseminación de donadora no son nuevos. Finalmente Raquel concibe a José, aunque luego muere en el segundo parto, el de Benjamín. Más extraordinario resulta el relato del posterior embarazo, gracias a intervención divina, de Sara por su esposo Abraham, que tenía 100 años al nacimiento de Isaac (La Sagrada Biblia).

En la actualidad se denomina Reproducción Medicamente Asistida (RMA) al empleo de tecnología avanzada que incluye manipulación de gametos y/ o embriones para complementar el contacto sexual y lograr que ocurra la fertilización, división embrionaria e implantación. Dicha técnica comienza a tener importancia en el año 1968, cuando Robert Edwards logra fertilizar un ovulo humano in vitro, así como, por otro lado Patrick Steptoe trabaja en la obtención de óvulos mediante laparoscopia; sin embargo, hasta 1971 ya trabajando juntos, logran el desarrollo de embriones humanos hasta la etapa

de blastocisto (Stephoe, P.C., et al, 1971).

La RMA empezó a diseminarse a partir de las fechas mencionadas para parejas con patología tubaria irreversible, endometriosis severa y casos muy graves del factor espermático. En otras palabras, aunque hubo investigación precedente desde siglos atrás, que es justo y necesario reconocer, colocándola en el debido contexto, la historia de la reproducción asistida actual no es tan antigua y los logros han sido constantes en esta área de la Medicina que esta a favor de la vida. El camino para los pioneros no fue fácil, por las dificultades inherentes a su tarea, con fracasos constantes durante años por la falta de desarrollo tecnológico y científico en su tiempo, contingencias históricas serias, además de oposición obstinada de muchos, que erróneamente veían en su labor un riesgo enorme para la humanidad.

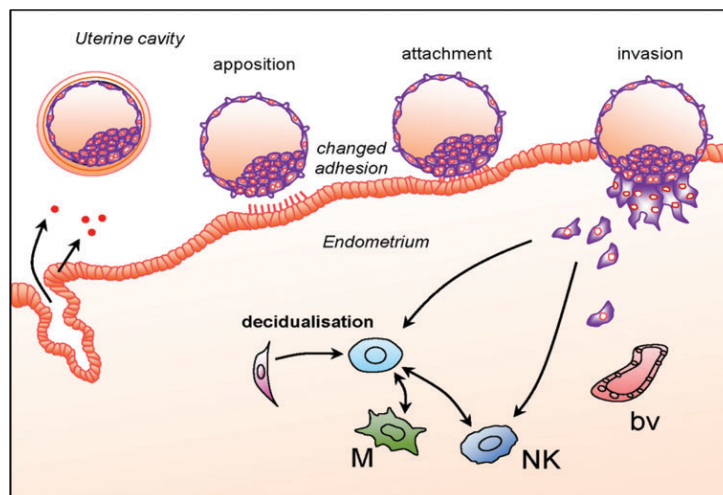
Como ya mencionamos anteriormente los éxitos de la RMA dieron frutos a finales de los 70's en donde se realizaba todo en ciclo natural sin aplicación de medicamentos; sin embargo, debido a las muy bajas tasas de embarazo, la EOC se volvió indispensable en los procedimientos de reproducción asistida, aunque siguen existiendo indicaciones específicas para la aspiración en ciclo natural. Esto adquiere ahora mayor relevancia con el alcance que ha tenido la RMA al volverse más accesible, además los avances en esta área son impresionantes, empezando por un mejor entendimiento de los mecanismos involucrados en la ovulación y en el ciclo endometrial, así como, más aplicaciones prácticas por la mayor disponibilidad de medicamentos y mejores posibilidades de monitorización.

Antes de que existieran los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), la falta de supresión hipotalámica permitía una elevación prematura de la Hormona Luteinizante (LH) lo que provocaba la luteinización prematura de los folículos en desarrollo e incremento en los niveles séricos de P generando una tasa de cancelación de ciclos de RMA alrededor de 15 a 30%. Con la implementación de los análogos de la GnRH para la supresión hipotalámica, el pico prematuro de LH se hizo menos frecuente, y los estudios han demostrado una supresión profunda de la LH con análogos de GnRH, se calcula que con el uso de estos medicamentos la

tasa de cancelación disminuyo al 2% (Al-Inany H.G., et al, 2009). Hoy en día contamos con análogos de GnRH (agonistas y antagonistas), gonadotrofinas urinarias mas purificadas y gonadotrofinas con tecnología recombinante (Agostinetti R., 2009), además de protocolos de estudios y manejo que nos permiten ofrecer la mejor opción para cada pareja que busca este tipo de tratamientos.

MARCO TEÓRICO

Durante el ciclo menstrual natural en mujeres normo ovulatorias, la reparación post-menstruación y posteriormente la regeneración endometrial durante la fase proliferativa están reguladas bajo la influencia del aumento en las concentraciones de estrógenos. Después de la ovulación y la formación del cuerpo lúteo, el endometrio sufre una transformación secretora, que es accionada por la progesterona en presencia de estrógenos, logrando progresivamente un estado de receptividad en el transcurso de alrededor de 6 - 10 días (en un ciclo menstrual promedio de 28 días). La progesterona induce la diferenciación de ambas células epiteliales y del estroma endometrial (decidualización), junto con los cambios en la vasculatura, matriz extracelular y contenido de leucocitos del tejido (Salamonsen, L.A. et al., 2009). El éxito para lograr el embarazo depende de una compleja interacción entre los eventos pre y postimplantación, entre los que destaca el dialogo que existe entre el embrión y el endometrio materno determinado tanto por factores de crecimiento, factores vasculares y factores hormonales que actúan localmente. A este suceso de eventos se le denomina ventana de implantación o también se puede denominar fase receptiva del ciclo menstrual (Naboth, D., 1991).



- Los entornos de implantación: El embrión entra en la cavidad uterina como un blastocisto. Dentro del microambiente de la cavidad uterina, se incuba, se adosa y luego se adhiere al epitelio luminal del endometrio. Posteriormente, las células trofoectodérmicas penetran entre las células epiteliales e invaden a través de la lámina basal para entrar en un nuevo entorno de decidualización de células del estroma. Estos, por su secreción de citoquinas y otros factores, además de la decidualización, atraen macrófagos (M) y células natural killers (NK) en la región uterina, y guían a la invasión de una cohorte de las células del trofoblasto invasor (trofoblasto extraveloso) a través de la decidua. Algunos de ellos eventualmente penetran y remodelan la vasculatura para proporcionar vasos sanguíneos (BVS) para el aumento esencial del flujo sanguíneo para el embarazo.

La RMA se divide en procedimiento de baja, mediana y alta complejidad, para cada procedimiento se presentan diferentes posibilidades, riesgos e implicaciones tanto médicas, éticas, religiosas, psicológicas, legales y económicas. Por lo tanto, especificando cada procedimiento tenemos que la inseminación intrauterina entra en los procedimientos de baja complejidad, la FIV en los procedimientos de mediana complejidad y la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) en los procedimientos de alta complejidad.

Desde sus inicios, las técnicas de mediana y alta complejidad se han perfeccionado y más de cinco millones de niños han nacido como resultado de estas técnicas. Se utiliza en todo el mundo y sólo en Estados Unidos existen más de 400 centros de RMA. Para el 2010 había registro de 155 centros de diferentes países de Latinoamérica registrados en la Red Latinoamericana de Reproducción Asistida (REDLARA) que generan aproximadamente 47,000 ciclos iniciados por año. Al día de hoy Brasil contribuye con 45.2% de los ciclos iniciados, Argentina con el 23.31% y México con el 11.7%. Sin embargo, también hay que considerar el subregistro de centros, por ejemplo, en México menos del 50% de los centros existentes están acreditados e informan anualmente sus resultados a la REDLARA (Red Latinoamericana de Reproducción Asistida, 2015).

La FIV requiere una cavidad uterina adecuada, al menos un ovario funcional y accesible para la obtención de oocitos y una muestra espermática aceptable. Si estos factores no están disponibles se deben considerar otras alternativas, como ICSI cuando la calidad espermática no alcanza ciertos límites, donación de óvulos cuando la reserva ovárica esta muy disminuida, empleo de espermatozoides de donador cuando no existan espermatozoides o la calidad espermática este muy dañada y/ o empleo de madres subrogadas cuando por cualquier circunstancia la mujer no tenga útero.

Actualmente la micromanipulación de gametos y embriones ha aumentado notablemente los alcances de la FIV y se ha vuelto indispensable en el arsenal de procedimientos de la RMA. La FIV, diseñada inicialmente para oviductos dañados de manera irreversible, ha extendido sus indicaciones a

prácticamente todas las causas de infertilidad refractarias a tratamiento médico y quirúrgico. Esto ha motivado a investigadores al desarrollo de técnicas de micromanipulación para facilitar el acceso del espermatozoide para cruzar la zona pelúcida y penetrar al óvulo (Gardner, D.K. et al, 2004). También impulsó la creación de técnicas para estudiar la carga genética de óvulos, espermatozoides y embriones para una mejor evaluación, así como métodos para mejorar la supervivencia y selección embrionaria o facilitar la implantación. Todas las técnicas de RMA no están exentas de riesgos, en especial aquellos relacionados con la genética (Gordon, J.W. et al, 2002). Por lo tanto, un punto importante a tomar siempre en cuenta al evaluar los resultados es que por un lado la fertilidad disminuye con la edad de la mujer y por otro aumentan los riesgo de alteraciones genéticas y complicaciones.

Lo ideal en los tratamientos de RMA es realizar el protocolo de estudio completo y seleccionar de la técnica adecuada, posteriormente se iniciaría con la EOC aplicando el protocolo de estimulación que más convenga a la paciente; actualmente la gran mayoría, incluso podemos decir que todos los protocolos o ciclos de EOC se refuerzan con análogos de GnRH, para evitar el pico prematuro de LH. Esto implica utilización de mayor cantidad de hormonas exógenas, que inducen desarrollo multifolicular ovárico y exponen al endometrio a concentraciones suprafisiológicas de estrógenos y progesterona, que pueden afectar dramáticamente el tiempo de desarrollo endometrial y disminuir la posibilidad de implantación (Fauser, B.C., Devroey, P., 2003). Se ha demostrado clínicamente que los pacientes con altas concentraciones de estradiol producen significativamente más ovocitos y también han elevado las concentraciones de progesterona (Kyrou et al., 2009). Si se logra el embarazo, el efecto del estradiol elevado puede ser de largo alcance: por ejemplo, el riesgo de hemorragia preparto aumenta a medida que aumenta el número de ovocitos y concentraciones de estradiol (Healy et al., 2010).

Los estudios indican que la elevación de la progesterona (igual o mayor a 1.5 ng/ml) previo al disparo sobre todo con HGC disminuyen las tasas de embarazo en un 50% aproximadamente; por lo tanto, gracias a las mejoras

en las técnicas de criopreservación embrionaria, así como a la disminución de daño embrionario al momento de la descongelación y al aumento de los porcentajes de éxito, han propiciado a que la tendencia sea congelar toda la cohorte de embriones y realizar una transferencia de embriones descongelados en un ciclo diferido. Esta decisión va muy de la mano de acuerdo a las características clínicas y los niveles hormonales que presente la paciente (Shapiro, B.S. et al, 2014).

Está claro que las alteraciones en el calendario de desarrollo endometrial durante cada ciclo menstrual o la calidad de la receptividad endometrial durante esta ventana están altamente implicados en los fracasos de FIV. De hecho, un estudio reciente ha demostrado que, en pacientes con buen pronóstico, el 30% de las transferencias de un solo blastocisto euploide no resultan en embarazo (Yang, Z. et al, 2012).

Se sabe que concentraciones anormales de hormonas esteroides durante las fases del ciclo menstrual afectan perjudicialmente a la morfología del endometrio y por lo tanto su receptividad (Thomas et al., 2002). Una reciente revisión sistemática y meta- análisis de los resultados de embarazos iniciales con elevación de progesterona en el día de administración de hCG (0,08 ng/ml) confirmaron que la elevación prematura de la progesterona está asociada con una reducción de la probabilidad de embarazo clínico en los ciclos de transferencia de embriones frescos, pero no en ciclos de embriones congelados/ descongelados o en receptoras de ciclos de ovodonación de FIV (Venetis, C.A. et al., 2013), lo que implica que tanto las concentraciones y el tiempo adecuado de la administración de hormonas esteroideas son fundamentales para la receptividad endometrial. Las alteraciones en el endometrio a nivel molecular se han revelado en los análisis genómicos de endometrios estimulados de las mujeres con concentraciones elevadas de progesterona comparándolos con los que tienen concentraciones normales de progesterona en el día 7- 8 de hCG (Labarta et al, 2011). Estos estudios revelaron alteraciones tanto en el ARNm y la expresión del ARNm, con 4 ARNm y más de 140 ARNm siendo desregulados en un grupo de progesterona elevada (Labarta, E. et al, 2011).

El siguiente paso después de decidir si se continua el procedimiento en fresco o se difiere, sería transferir los óvulos fertilizados a la cavidad uterina, a este procedimiento normalmente se le conoce como TE. La TE se efectúa por vía transcervical con monitorización ultrasonográfica transabdominal con vejiga llena (Coroleu, B., 2000). Esta parte es fundamental puesto que las variables que determinan resultados positivos en un ciclo de RMA son: calidad embrionaria, receptividad endometrial y la eficiencia de la transferencia. Mientras más atraumática y aséptica sea la técnica, mejores serán los resultados (Egbase, P.E., 1996), y al contrario las transferencias difíciles y traumáticas ocasionan mayor contractilidad uterina y sangrado, y ello disminuye las tasas de implantación (Nasseri A., 1998).

El apoyo o soporte hormonal en la fase lútea en ciclos de RMA, en protocolos con utilización de análogos de GnRH, se justifica porque la supresión ovárica exagerada y la aspiración folicular condicionan alteraciones en la esta fase que determinan secreción anómala de progesterona con menores tasas de implantación (Pabbuccu, R., 2005. Remohí, J., 1996)

Se producen también elevaciones anormales de progesterona al inicio, por los múltiples cuerpos lúteos. Además se suprime la secreción endógena de LH como resultado de la inhibición hipofisaria persistente del agonista de GnRH, e incluso se puede afectar la producción esteroidea ovárica en forma directa. A ello debemos agregar la pérdida de células de la granulosa debida a la aspiración folicular, aumentando la perdida si se efectúan lavados foliculares. Todo ello condiciona una producción aberrante de progesterona y estradiol en la fase lútea, que al inicio puede estar elevada y luego descender en forma imprevista, lo que justifica el empleo de terapia hormonal de apoyo. En un meta-análisis para evaluar la utilidad de la administración de progesterona en ciclos de RMA con empleo de agonistas de GnRH se demuestra en forma significativa su utilidad (Daya, S., 2004. Pritts, E.A., 2002).

De acuerdo con las experiencias que se tienen en casos de fase lútea deficiente y abortos, al inicio se intentaron dos tipos de terapéutica, una con HCG y otra con progesterona. La ventaja teórica de la HCG es que no sólo estimula la producción de progesterona, sino también la de estrógenos y

otros factores que mejoran las condiciones del endometrio para la implantación; sin embargo, las desventajas son el incremento en la posibilidad de un síndrome de hiperestimulación ovárica y además su aplicación es parenteral. Por otra parte la progesterona ha dado resultados similares a la HCG cuando se administra por vía parenteral o vaginal, mientras que por vía oral la absorción es mínima, con menos del 10% de biodisponibilidad; además los metabolitos en que se degrada producen efectos indeseables en el útero (Levine, H. et al 2000).

Las dosis recomendables de progesterona con este fin son de 50-100 mg diarios por vía intramuscular, mientras que por vía vaginal 90 mg diarios en crema. Los beneficios del empleo de estrógenos con este fin son más discutibles, aunque en general se recomiendan. Las dosis utilizadas son de 2 a 6 mg diarios de valerianato de estradiol por vía oral ó 2 mg diarios de estradiol en parches transdérmicos. Respecto a cuándo iniciar y terminar el apoyo lúteo existen múltiples esquemas de acuerdo con variables como el momento planeado de la transferencia, niveles de hormonas el día de la punción, edad de la paciente, etc., y aun en los mismos centros los protocolos se cambian con frecuencia, por lo que resulta difícil evaluar si las aparentes mejoras en las tasas de implantación se deben a este o a otros cambios introducidos para mejorar los resultados. De lo que no hay duda es que se debe intentar lograr un desarrollo endometrial acorde al de los embriones para transferirlos dentro de la ventana de implantación. Lo más común es iniciar la administración de progesterona el mismo día de la aspiración folicular, o en su defecto en los ciclos diferidos se inicia en el momento en que el endometrio ya tenga las características adecuadas para realizar la TE, y suspenderla alrededor de la octava semana de gestación (Kaser, D.J. et al, 2012).

Por todo lo anterior es necesario el apoyo de la función lútea en ciclos de RMA con agonistas o antagonistas de GnRH. La progesterona arroja los mismos resultados que la HCG con este fin, sin los riesgos de hiperestimulación ovárica. La vía vaginal y la intramuscular proporcionan resultados similares y la vía oral es claramente inferior. Algunos estudios le

confieren mayor utilidad a la progesterona por vía intramuscular (Kaser, D.J. et al, 2012). Puede prescindirse de los estrógenos, aunque en general se agregan por vía oral a la terapia progestacional (Ludwig M. et al, 2001).

En datos consultados para Estados Unidos de América (EUA), en 2010, la Sociedad de Tecnología para Reproducción Asistida (SART), perteneciente a la Asociación Americana de Medicina de la Reproducción (ASRM) (SART y ASRM, 2007), y el Centro de Control de Enfermedades y Promoción de la Salud, en la División de Medicina Reproductiva (CDC, 2009), informaron los resultados de los procedimientos efectuados en el año 2007 que enviaron 430 clínicas. Se realizaron 142,435 ciclos de RA. En poco más del 71.5% de esos ciclos se utilizaron óvulos frescos no donados. En el 16.2% de los ciclos se emplearon embriones congelados no donados. En el 4.3% se usaron embriones congelados de óvulos donados. Predominó la ICSI sobre la FIV, con combinaciones de técnicas en muchas ocasiones, y hubo una mínima proporción de casos que utilizaron GIFT o ZIFT. En la mayoría de los casos transfirieron al tercer día de cultivo. En total se atendieron 43,412 partos con 57,569 nacidos vivos; los 57,569 representan más del 1% de los recién nacidos en 2007. Para evaluar las tendencias en reproducción asistida, al comparar 1996 con 2007 se notó un ascenso en el número de ciclos de 120.2% (de 64,681 en 1996 a 142,435 en 2007). El número de partos se elevó en un 199.2% (de 14,507 en 1996 a 43,412 en 2007). El número de recién nacidos vivos con estas tecnologías se incrementó en un 176.2% (de 20,840 en 1996 a 57,569 en 2007). La tasa global de embarazos múltiples en 2007 fue de 31%. El 25.6% de recién nacidos múltiples estuvo constituido por 24.76% de embarazos de dos productos y el resto de tres o más, lo cual indica una reducción a menos del 2% en embarazos de alto orden fetal.

En agosto del 2010 se informaron los resultados de 458,759 ciclos efectuados en 2006 en Europa (De Mouzon J. et al, 2010) . Reportaron 998 clínicas de 32 países, con 117,318 ciclos de FIV, 232,844 de ICSI, 86 059 con embriones congelados, 12,685 de donación de óvulos, 6,551 de diagnóstico genético preimplantación, 247 de maduración *in vitro* de ovocitos y 3,498 de transferencias con óvulos previamente congelados. El número de

ciclos aumentó en un 9.7% respecto al año anterior. Para FIV, las tasas de embarazo por aspiración y por transferencia fueron de 29% y 32.4%, respectivamente. Los resultados fueron ligeramente mejores que los obtenidos en el 2005, pero con menos embriones transferidos. De FIV e ICSI combinados, el 79.2% de los recién nacidos fue de uno, el 19.9% de dos y el 0.9% de tres o más. La tasa total de embarazos múltiples fue de 20.8%, comparada con el 21.8% del año anterior.

La Red Latinoamericana de Reproducción Asistida en el 2012 reportó los resultados de 155 centros en 14 países que en el 2010 efectuaron 47,326 ciclos. En 25,898 se efectuó aspiración ovular, de los cuales el 73% fue de óvulos propios y 12% de ovocitos donados; el 12% con embriones propios criopreservados y 3% con embriones procedentes de ovocitos donados. De los ciclos con óvulos frescos no donados, el 14.1% correspondió a FIV, 85.4% a ICSI y 0.5% a GIFT y TOMI. El número de embarazos clínicos fue de 10 668, de los cuales el 81% terminó en parto y el 17.8%, en aborto. La tasa de embarazos por transferencia electiva de un solo embrión fue del 29% y la de dos embriones fue del 47%. De 8 359 partos, el 74% fue de producto único, el 23% doble y el 3% de tres o más. En los últimos 3 años, en esta región las tasas de multigestación se han mantenido muy altas y sin cambios significativos, por lo que se están implementando esfuerzos para reducirla (Red Latinoamericana de Reproducción Asistida, 2015).

Un comité internacional para evaluar los resultados de RMA en el mundo publicó en el 2009 su octavo informe anual que incluye 53 países en seis regiones del mundo con más de 601,243 procedimientos, mostrando una tasa de partos por aspiración de 22.4% para FIV, 21.2% para ICSI, 32.3% para donación de óvulos y 15.3% para transferencias de embriones previamente congelados (De Mouzon J. et al, 2010).

Los datos mencionados anteriormente se comentan de manera informática y solo para dar una idea general de los resultados y las tendencias que ocurren con el paso de los años. Existen programas con resultados mucho mejores debido a una experiencia más amplia, criterios estrictos de selección y una realización impecable. Por otro lado, es muy difícil comparar diferentes

procedimientos entre centros y aun en un mismo centro, por ejemplo, en FIV o ICSI por variables como edad de la mujer, características del semen y tantas otras.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente 1 de cada 6 a 10 parejas que no logra el embarazo de manera espontánea acuden en busca de ayuda médica especializada para poder lograrlo.

En las últimas tres décadas a nivel mundial gracias al éxito y a la mejora en las técnicas de RMA han permitido a millones de parejas infértiles a nivel mundial tener hijos. Para tomar en cuenta la importancia de estas técnicas se calcula que el 1% de todos los nacimientos y 18 % de los nacimientos múltiples en los Estados Unidos son generados por RMA, es por eso que constantemente se generan nuevos conocimientos y se perfeccionan técnicas con el fin de aumentar las tasas de éxito de este tipo de tratamientos.

Las tendencias actuales proponen una vigilancia paraclínica más estrecha, encaminada a evitar complicaciones que repercutan en la disminución de los porcentajes de éxito de estos tratamientos. Es por eso que el hecho de medir el nivel sérico de P4 el día que se va a realizar el disparo con hCG es fundamental para determinar la continuidad del tratamiento o definitivamente tomar la decisión de realizar la TE en un ciclo diferido con el fin de ofrecer un mejor pronóstico a la pareja, ya que las nuevas técnicas de vitrificación y desvitrificación nos lo permiten.

Por ello la pregunta de investigación fue:

¿Existe diferencia en los parámetros de éxito clínico en ciclos de reproducción medicamente asistida con transferencia de embriones en fresco y descongelados con diferentes valores de progesterona sérica el día del disparo?

JUSTIFICACIÓN

MAGNITUD:

Como se menciona anteriormente, cada día son más las parejas infértiles que necesitan de este tipo de tratamientos, por lo tanto cada vez es mayor la difusión y apertura de estas técnicas a mayor número de personas en todo el mundo. Sin embargo, aún no se cubren las necesidades de toda la población con diagnóstico de infertilidad, ya que no en todos los países se tiene el acceso a este tipo de tratamientos, porque no los cubre la seguridad social o los programas gubernamentales; por ejemplo: en nuestro medio existen limitantes para el acceso a estos tratamientos, debido a que a nivel nacional son pocas las clínicas que ofrecen estas técnicas mediante programas de seguridad social. Sin embargo, cada día existen mayor número de clínicas de fertilidad de carácter privado que ofrecen sus servicios y ayudan a parejas que puedan pagar estos tratamientos, por lo tanto es muy importante mejorar y aumentar los porcentajes de éxito de dichos procedimientos para que más parejas se beneficien de ellos.

TRASCENDENCIA:

Existen un gran número de variables que interactúan y que tienen que estar en equilibrio para lograr el éxito de estos procedimientos.

Dentro de los últimos estudios que se ha hecho para mejorar las técnicas y aumentar el éxito de las mismas es determinar el nivel sérico de P4 previo al disparo, y hasta el momento se ha observado que hay cierta tendencia al aumento en la tasa de embarazo cuando se decide cancelar la TE al obtener un resultado > 1.5 ng/ ml de P4 sérica y realizar todo en un ciclo diferido, por otro lado no se ha visto gran diferencia o no se ven afectadas las tasas de embarazo cuando los niveles séricos de P4 están < 1.5 ng/ ml.

Por lo tanto, la trascendencia de este estudio estriba en que fue diseñado para determinar si existen diferencias estadísticamente significativas en las tasas de embarazo de ciclos de RMA cuando se realiza transferencia de

embriones en fresco y descongelados relacionados con diferentes valores de progesterona sérica el día del disparo.

FACTILIDAD:

El Instituto de Ciencias en Reproducción Humana VIDA de Guadalajara que se encuentra en el Hospital Puerta de Hierro se ha caracterizado por tener un registro estadístico actualizado de los procedimientos que se realizan, por lo cual este estudio contó con la información requerida para realizarlo.

VIABILIDAD:

Para la realización de este estudio de investigación contamos con el conocimiento científico de los asesores, así como la experiencia y cooperación del personal del Instituto que intervino en los procedimientos de RMA.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar los parametros de éxito clínico en ciclos de reproducción medicamente asistida en transferencia de embriones en fresco y descongelados con diferentes valores de progesterona sérica el día del disparo.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Determinar los valores de progesterona promedio en el grupo con transferencia en fresco y en el grupo con transferencia en congelado
- Determinar el promedio de ovocitos recuperados en transferencias en fresco y en congelados.
- Evaluar la cantidad de ovocitos maduros de acuerdo al tipo de transferencia
- Evaluar la cantidad de ovocitos fertilizados de acuerdo al tipo de transferencia.
- Demostrar el impacto de los niveles de progesterona sobre las tasas de embarazo en ciclos en fresco y congelados.

HIPÓTESIS

H1=

“Existe diferencia significativa en los parámetros de éxito clínico de ciclos de reproducción medicamente asistida en transferencia de embriones en fresco y descongelados con diferentes valores de progesterona sérica el día del disparo.”

H0=

“No existe diferencia significativa en los parámetros de éxito clínico de ciclos de reproducción medicamente asistida en transferencia de embriones en fresco y descongelados con diferentes valores de progesterona sérica el día del disparo.”

MATERIAL Y METODOS

TIPO DE ESTUDIO

Estudio descriptivo, retrospectivo y transversal.

UNIVERSO DE ESTUDIO

Se revisaron los expedientes clínicos de todas las pacientes que requirieron alguna técnica de RMA durante el periodo comprendido de Agosto del 2014 a julio del 2015.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión

1. Todas las parejas con diagnóstico de infertilidad a las que se le realizó FIV o ICSI en el periodo de tiempo antes mencionado.
2. Todas las parejas que se les realizó transferencia de embriones en fresco o en ciclo diferido (transferencia de embriones congelados)
3. Todas las pacientes que se les tomo niveles sericos de P4 el día del disparo con HCG.
4. Todas las pacientes a las que se administro tanto citrato de clomifeno como valerato de estradiol para preparación endometrial en ciclo diferido.
5. Todas las parejas con registro de prueba de embarazo.

Criterios de Exclusión

1. Pacientes con expedientes incompletos.
2. Pacientes a las que no tienen registro de resultados paraclínicos.
3. Pacientes no sometidas a FIV o ICSI.
4. Pacientes con deseo de preservación de fertilidad.
5. Pacientes que entraron al programa de Ovodonación

TAMAÑO DE LA MUESTRA

No probabilística consecutiva, muestreo por conveniencia.

TÉCNICA DE RECOLECCION DE LA INFORMACIÓN

Se revisaron los expedientes clínicos de todas las pacientes quienes se les realizó algún procedimiento de RMA (FIV o ICSI) con determinación del nivel serico de P4 el dia del disparo, y que además se les realizó TE en fresco o diferida en el periodo comprendido entre agosto del 2014 a julio de 2015.

Se utilizó criterio de punto de corte de P4 serica < 1.5 ng/ ml, independientemente si se realizo procedimiento en fresco o diferido.

Se realizo base de datos con las diferentes variables mencionadas a continuación en Excel 2011.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR	MEDICION ESTADISTICA
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la realización de este estudio	Cuantitativa	Menor de 30 años 30 a 35 años Mayor de 36 años	X, DE, IC Medidas de tendencia central y dispersión
RMA	Técnicas mediante las cuales se manipulan los gametos femeninos (óvulos) y masculinos (espermatozoides) con el objeto de lograr el embarazo.	Cualitativa	Cualitativa	Proporciones
FSH	Hormona foliculo estimulante, predomnante el la primera fase del ciclo menstrual	Cuantitativa	< 10 μ UI/ ml >/ = 10 μ UI/ ml	Medidas de tendencia central y dispersión

Estradiol	Hormona esteroidea predominante en la etapa reproductiva de la mujer	Cuantitativa	< 45 pg/ ml	Medidas de tendencia central y dispersión
Progesterona	Hormona sexual que segrega el ovario femenino y la placenta, y que tiene la función de preparar el útero para la recepción del huevo fecundado	Cuantitativa	< 1.5 ng/dl	Medidas de tendencia central y dispersión
Ovocitos obtenidos	Célula germinal femenina derivada de la ovogonia y que da lugar al óvulo.	Cuantitativa	> 1	Medidas de tendencia central y dispersión
Ovocitos maduros	Estadio evolutivo en que el ovulo puede ser fertilizado	Cuantitativa	> 1	Medidas de tendencia central y dispersión
Ovocitos fertilizados	Estadio en el cual unidos ovulo y espermatozoide comienza a dividirse.	Cuantitativa	> 1	Medidas de tendencia central y dispersión
Prueba de Embarazo	Toda técnica usada para la búsqueda de los signos hipotéticos que permiten confirmar un embarazo	Cualitativa	Positiva Negativa	Proporciones

ESTE ESTUDIO FUE REALIZADO

En el Instituto de Ciencias de la Reproducción Humana VIDA Guadalajara, con sede en el Centro Medico Hospital Puerta de Hierro.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico fue hecho mediante el software Graphpad Prisma 5.0 (Graphpad Software. San Diego, California) para Windows.

Las variables continuas fueron presentadas en frecuencias, media y DE, y analizadas mediante la T de Student, se analizaron las proporciones

mediante la prueba de chi cuadrada/ prueba exacta de Fisher y el análisis de varianza de un factor (ANOVA) según ameritaba el caso.

Una $P < 0.05$ fue considerada estadísticamente significativa.

CONSIDERACIONES ETICAS

Este estudio de investigación se apegó a los principios emanados de la 18ª asamblea médica de Helsinki, Finlandia en 1964, de las modificaciones hechas por la propia asamblea en Tokio, Japón en 1975 y en el 2001 donde se contempló la investigación médica (Investigación Clínica). Acorde con la Ley General de Salud de México. Se manifiesta el respeto a la persona, la vida y la seguridad, así como a todos los derechos de confidencialidad de quienes integraron la unidad de investigación. En ningún momento se revelaron en el estudio tanto nombres u otras características que pudieran permitir la identificación del paciente en específico. Se cumplió con las consideraciones de la norma de instituciones en materia de investigación científica realizando la investigación por personal calificado del Hospital Puerta de Hierro.

RECURSOS

Recursos humanos: Investigadores y asesores

Recursos materiales:

- Material de oficina: tablas de trabajo, hojas blancas, bolígrafos, lápices, carpetas, tinta, borradores, corrector.
- Fotocopiadora.
- Equipo de cómputo: hardware, software estadístico, impresora, tóner.
- Instrumento de concentración de datos.
- Medios informáticos: Biblioteca de nuestra institución educativa e internet.

Financiamiento: El costo de este estudio de investigación fue cubierto por el investigador y por el instituto.

RESULTADOS:

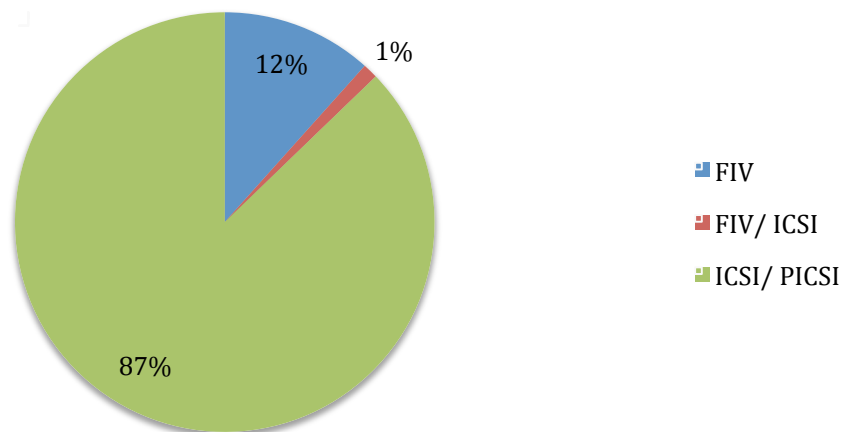
Para este estudio se tomaron en cuenta 86 parejas. La edad media de las mujeres fue de 34.46 años, la edad mínima fue de 27 años y la máxima de 43 años. La edad media de los hombres fue de 38.22 años, la edad mínima fue de 26 años y la máxima de 68 años.

Las técnicas de RMA utilizadas fueron FIV, FIV/ ICSI e ICSI/ PICSI teniendo en cuenta que el 11.62% (n= 10) se les realizó FIV, al 1.16% (n= 1) se les realizó FIV/ ICSI y al 87.20% (n= 75) se les realizó ICSI/ PICSI como se muestra en el Gráfico 1.

Gráfico 1.

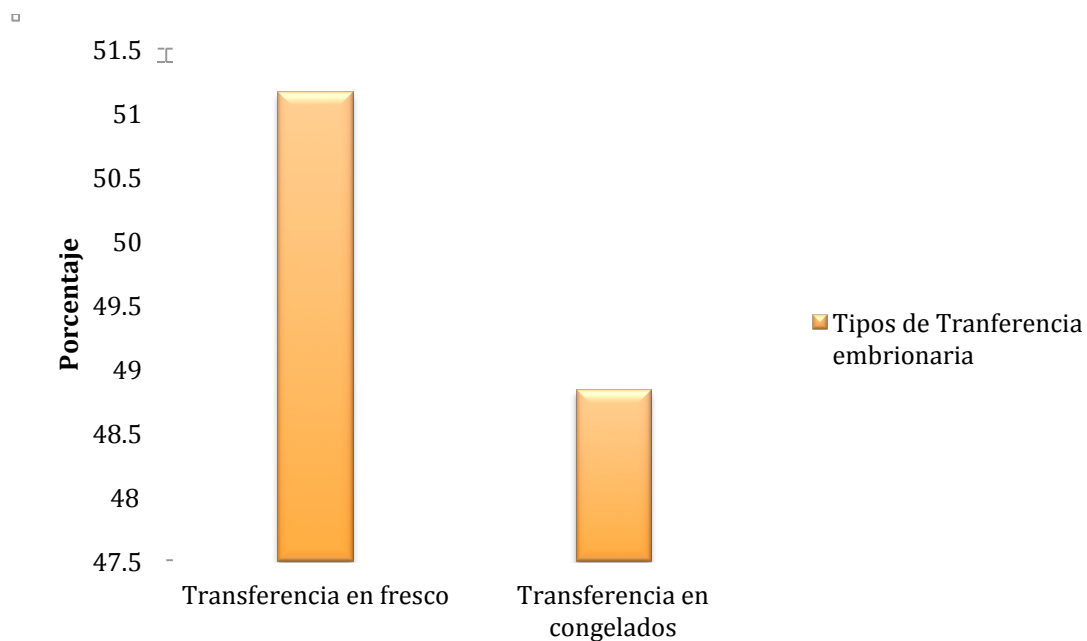
□

Técnica de RMA



Del total de pacientes (n= 86) se realizó la división en 2 grupos tomando como base el tipo de transferencia embrionaria: el grupo 1 todas las pacientes a las cual se les realizó transferencia de embriones en fresco (n= 44, 51.16%), el grupo 2 todas las pacientes a las cuales se les realizó transferencia de embriones congelados (n= 42, 48.83%) (Grafico 2).

Grafico 2.



Las variables cuantitativas medidas en el sexo femenino de ambos grupos fueron: Índice de Masa Corporal (IMC), niveles sericos de FSH basal, E2 basal y P4 el día del disparo con HCG.

Del grupo 1 la media obtenida para el IMC fue de 24.51, el IMC mas bajo fue de 18.3 y el IMC más alto fue de 37.5. Con respecto a los niveles sericos basales de FSH se mostraron entre 1.87 μ UI/ ml y 10.2 μ UI/ ml, con una media de 7.1 μ UI/ ml. Los niveles séricos basales de E2 mostraron una media de 45.24 pg/ ml, los niveles más bajos fueron de 18 pg/ ml y los niveles mas altos fueron de 79.8 pg/ ml (Grafico 3). Con respecto a los niveles séricos de P4 el día del disparo con HCG se tomaron en cuenta 2 puntos de corte, el

primero todas las pacientes con niveles séricos < 1 ng/ ml (n= 29, 65.90%) y el segundo todas las pacientes con niveles séricos entre 1 y 1.5 ng/ ml (n=15, 34.10%) (Grafico 4).

Del grupo 2 la media obtenida para el IMC fue de 24.2, el IMC mas bajo fue de 19 y el IMC más alto fue de 35. Se encontraron niveles séricos basales de FSH entre 1.6 μ UI/ ml y 12.9 μ UI/ ml, con una media de 7.48 μ UI/ ml. Con respecto a los niveles séricos basales de E2 mostraron una media de 42.5 pg/ ml, los niveles más bajos fueron de 20 pg/ ml y los niveles mas altos fueron de 75 pg/ ml (Grafico 3). Y por ultimo para los niveles séricos de P4 el día del disparo con HCG se realizó las misma división que en el grupo previo, encontrando en el primer corte de niveles séricos < 1 ng/ ml un total de 32 pacientes (76.20%) y en el segundo corte de niveles séricos entre 1 y 1.5 ng/ ml un total de 10 pacientes (23.80%) (Grafico 4).

Grafico 3.

□

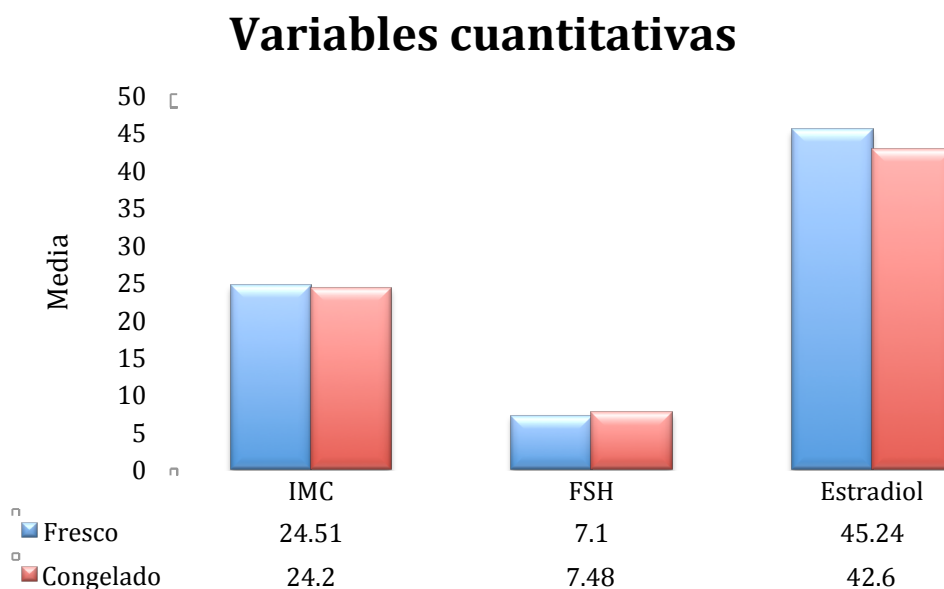
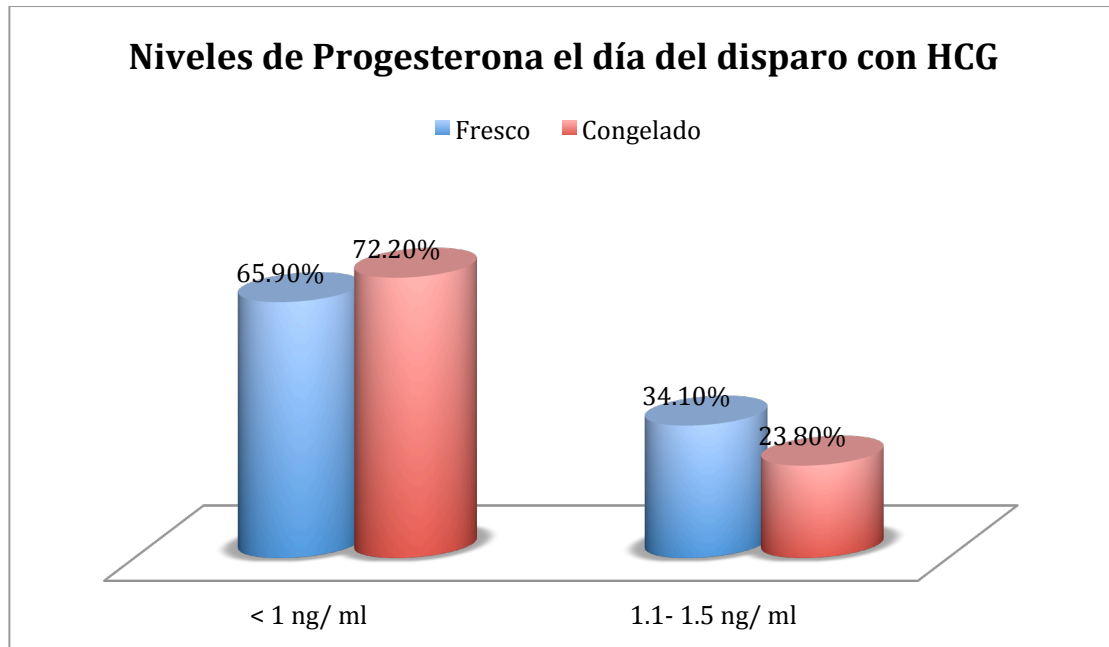
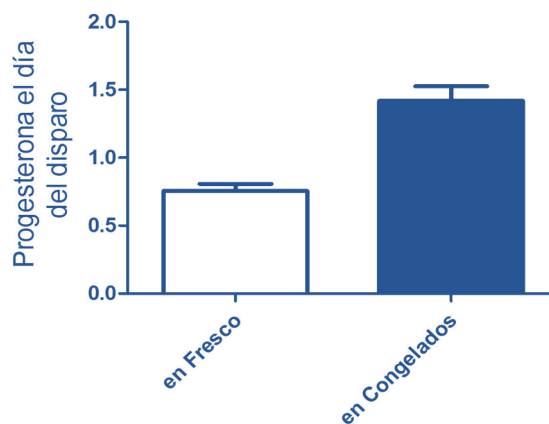


Grafico 4.



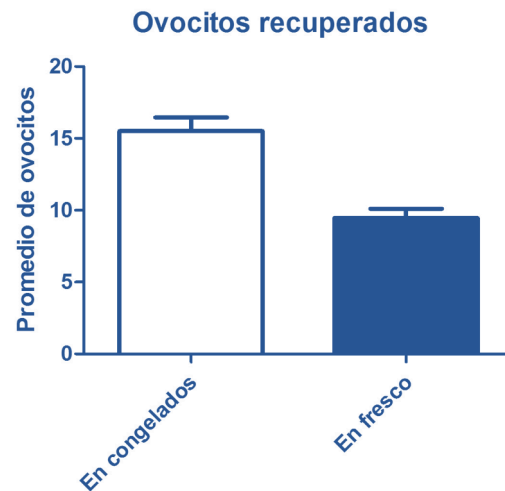
Se demostro que los niveles sericos de P4 el día del disparo con HCG fueron significativamente mas altos en el grupo de transferencia de embriones congelados comparados con los obtenidos en el grupo de tranferencia de embriones en fresco ($p < 0.0001$) (Grafico 5).

Grafico 5.



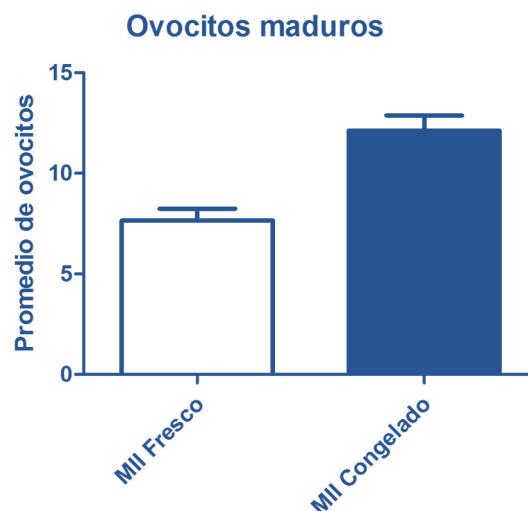
El número de ovocitos recuperados fue significativamente más alto en ciclos de transferencia de embriones congelados (Grupo 2) comparados con los ciclos de transferencia de embriones en fresco (Grupo 1) ($p < 0.0001$). Con una media de 15.90 ovocitos/ ciclo para el grupo 2 y una media de 10.10 ovocitos/ ciclo para el grupo 1 (Gráfico 6).

Gráfico 6.



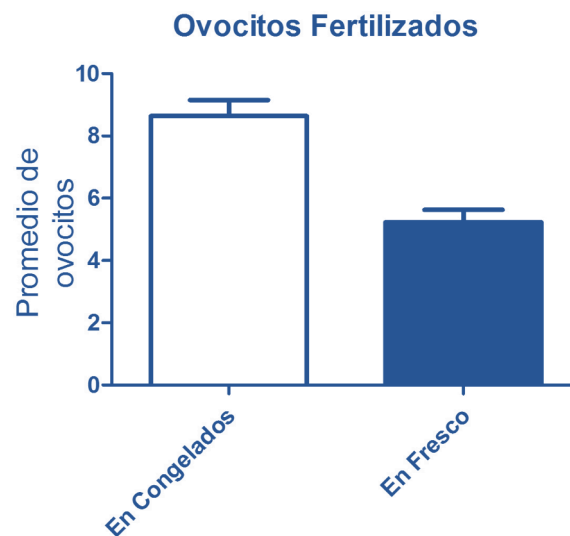
De igual forma se obtuvieron más ovocitos maduros en ciclos diferidos (Grupo 2) comparados con los ciclos en fresco (Grupo 1) ($p < 0.0001$). Con una media de 13.50 ovocitos/ ciclo para el grupo 2 y una media de 7.10 ovocitos/ ciclo para el grupo 1 (Gráfico 7).

Gráfico 7.



Además encontramos que se obtuvieron mas ovocitos fertilizados en ciclos diferidos (Grupo 2) comparados con los ciclos de transferencia embrionaria en fresco (Grupo 1) ($p < 0.0001$). Se obtuvo una media de 8.80 ovocitos/ ciclo para el grupo 2 y una media de 5.30 ovocitos/ ciclo para el grupo 2 (Grafico 8).

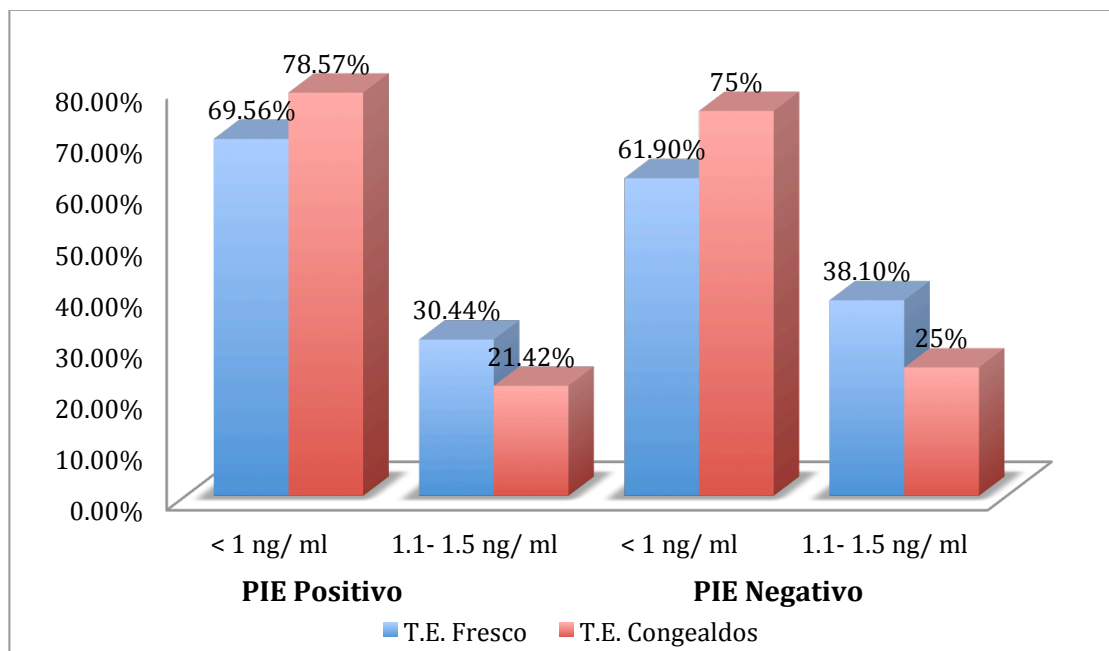
Grafico 8.



Sin embargo, las tasas de embarazo en ciclos con transferencia de embriones en fresco y tranferencia de embriones congelados no mostraron diferencias significativas ($p 0.31$ y $p 0.60$ respectivamente) cuando se dividieron los grupos de acuerdo a su nivel de progesterona. Del grupo de ciclos con transferencia en fresco (Grupo 1) se reportaron 23 pacientes con prueba de embarazo positiva (52.27%), de los cuales a 16 pacientes se les detecto $P4 < 1$ ng/ml (69.56%) y 7 pacientes reportaron $P4$ entre 1.1 y 1.5 ng/ml (30.44%). Asi mismo se reportaron 21 pacientes con prueba de embarazo negativa (47.73%), 13 pacientes reportaron $P4 < 1$ ng/ml (61.90%) y 8 pacientes reportaron $P4$ entre 1.1 y 1.5 ng/ml (38.10%). Del grupo de ciclos con transferencia de embriones congelados (Grupo 2) se reportaron 14 pacientes con prueba de embarazo positiva (33.33%), de los cuales a 11

pacientes se les detecto P4 < 1 ng/ml (78.57%) y 3 pacientes reportaron P4 entre 1.1 y 1.5 ng/ ml (21.42%). Asi mismo se reportaron 28 pacientes con prueba de embarazo negativa (66.66%), 21 pacientes reportaron P4 < 1 ng/ml (75%) y 7 pacientes reportaron P4 entre 1.1 y 1.5 ng/ml (25%). (Grafico 9).

Grafico 9.



DISCUSION:

Este es el primer estudio que se realiza en nuestro Instituto en el cual se comparan los probables efectos hormonales secundarios ocasionados por la EOC en un ciclo de RMA.

Hay múltiples factores implicados en el resultado final de este tipo de tratamientos, en muchos de ellos podemos influir; sin embargo, en otros no, por lo tanto, todavía existe la incógnita de que es lo que puede estar fallando cuando tenemos una calidad embrionaria adecuada y un endometrio sugestivamente receptivo, un factor responsable de este problema podría ser una alteración importante en la receptividad endometrial resultante de la EOC, mismo que ya ha sido planteado en estudios previos (Achache, H. et al, 2006. Kolibianakis, E.M.;, 2011).

En los últimos años, se han centrado mucho en la calidad y selección del embrión. Por otro lado, no existen herramientas clínicas no invasivas eficaces disponibles para evaluar la receptividad endometrial y así seleccionar a las pacientes para realizar las transferencia de embriones en fresco o en congelado.

Por el momento, medir los niveles séricos de P4 en el día del disparo con HCG ha parecido ser la mejor estrategia para la selección de las pacientes (Roque, M. et al, 2015). En nuestro caso hemos optado por determinar los niveles séricos de P4 en el día del disparo con HCG a todas las pacientes a las que se les realice FIV o ICSI y únicamente realizamos transferencia de embriones en fresco a aquellas pacientes que presenten niveles séricos de P4 < 1.5 ng/ml y preferimos cancelar la transferencia embrionaria en fresco a toda aquella paciente que presente niveles séricos por arriba de 1.5 ng/ml para posteriormente realizar una transferencia embrionaria de forma electiva, tomando en cuenta este parámetro importante hemos logrado tener tasas de embarazo por arriba del 50%, lo cual se relaciona con lo ya descrito en la literatura por Roque, M., et al en Mayo del 2015. Sin embargo, nuestras tasas de embarazo en los ciclos con transferencia de embriones en fresco y en los

ciclos con transferencia de embriones congelados no mostraron diferencias significativas a diferencia de lo que sugirió Kai Mee Wong, M.D en julio del 2014, tal vez, aparte de los niveles séricos de P4 pueda estar influenciando algún otro factor que impida la implantación embrionaria, además de que tendríamos que comprobar si la preparación endometrial en ciclos diferidos no haya afectado las tasas de embarazo, ya que según la literatura no afecta.

Por otro lado, llama la atención de que en los ciclos en los cuales se decidió realizar la transferencia embrionaria electiva se obtuvieron mayor cantidad de ovocitos, mayor cantidad de ovocitos maduros y más fertilizaron comparado con los ciclos con transferencia embrionaria en fresco, suponemos que la elevación de los niveles hormonales pueden estar influyendo en estos parámetros, por lo tanto vale la pena seguir investigando cual es el origen de este hallazgo.

CONCLUSIONES:

En los últimos años, múltiples estudios han tratado de investigar el beneficio que resulta de medir los niveles séricos de P4 el día de disparo con HCG y la mayoría concluyen que niveles séricos elevados de P4 influyen negativamente en las tasas de embarazo.

En nuestro estudio podemos concluir lo mismo, ya que logramos tener una tasa de embarazo superior a la descrita por la literatura. Sin embargo, a pesar de que no encontramos resultados significativos en las tasas de embarazo en transferencias en fresco y en congelados, podemos afirmar que las tasas de embarazo fueron mayores en aquellas pacientes en las que la P4 sérica estaba por debajo de 1 ng/ml, independientemente de que se haya realizado transferencia de embriones en fresco o en congelado.

Por otro lado, nuestro resultado debe ser manejado con cautela, ya que la muestra que se obtuvo para realizar este estudio no es muy numerosa, por lo tanto, sugerimos realizar más estudios para determinar el valor estadístico de nuestros hallazgos.

BIBLIOGRAFÍA.

Pérez Peña E. (2011). Atención integral de la Infertilidad . México: Panamericana.

Red Latinoamericana de Reproducción Asistida (2015). Manual de Procedimientos Clínicos en Reproducción Médicamente Asistida (RMA). México: RED LARA.

Rachel Weinerman, M.D. and Monica Mainigi, M.D.. (Julio 2014). Why we should transfer frozen instead of fresh embryos: the translational rationale. *Fertility and Sterility*, 102, 10- 18.

Micah J. Hill, D.O., Greene Donald Royster IV, M.D., Mae Wu Healy, D.O., Kevin S. Richter, Ph.D., Gary Levy, M.D., Alan H. DeCherney, M.D., Eric D. Levens, M.D., Geeta Suthar, B.S.M.T., C.L.C.P., Eric Widra, M.D., and Michael J. Levy, M.D.. (Abril 2015). Are good patient and embryo characteristics protective against the negative effect of elevated progesterone level on the day of oocyte maturation?. *Fertility and Sterility*, 103, 1477- 1484.

Ricci James Vincent. (1950). The genealogy of gynaecology: history of the development of gynaecology throughout the ages, 2000 B. C.-1800 A. D.. California, USA: Blakiston.

La Sagrada Biblia. Antiguo testamento. Génesis 16:1-15; 17:15-19; 21:1-4.

Stephoe P.C., Edwards R.G. & Purdy J.M.. (January, 1971). Human Blastocysts grown in Culture. *Nature*, 229, 132- 133.

Al-Inany H.G., Abou-Setta A.M., Aboulghar M. (2009). Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception. *The Cochrane Library*, 3, CD001750.

Agostinetto R. (Mayo, 2009). Administration of follitropin alfa and lutropin alfa combined in a single injection: a feasibility assessment.. *Reprod Biol Endocrinol*, 7, 1- 5.

Salamonsen L.A., Nie G., Hannan N.J., Dimitriadis E.. (2009). Society for Reproductive Biology Founders' Lecture 2009. Preparing fertile soil: the importance of endometrial receptivity. *Reprod Fertil Dev*, 21, 923- 934.

Navot D., Bergh P. (Febrero, 1991). Preparation of the Human Endometrium for Implantation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 622, 212-219.

Gardner, D.K., Weissman, A., Howles, C.M., Howles, C.M. , Shoham, Z.. (2004). Equipment and general technical aspects of micromanipulation of gametes and embryos. En *Laboratory and clinical perspectives*(163-170). New York: Taylor & Francis Group.

Gordon, J.W. M.D. (Septiembre, 2002). Micromanipulation of gametes and embryos may be a risk for human germ-line gene transfer. *Fertility and Sterility*, 78, 455- 459.

Fauser B.C., Devroey P. (Julio, 2003). Reproductive biology and IVF: ovarian stimulation and luteal phase consequences.. *Trends Endocrinol Metab*, 14, 236- 242.

Kyrou, D., Popovic-Todorovic, B., Fateml, H.M., Bourgain, C., Haentjens, P., Van Landuyt, L., Devroey, P. (July, 2009). Does the estradiol level on the day of human chorionic gonadotrophin administration have an impact on pregnancy rates in patients treated with rec-FSH/GnRH antagonist? . *Hum. Reprod.*, 24, 2902-2909.

Shapiro, B.S. M.D., Ph.D., Daneshmand, S.T. M.D., Garner, F.C. M.S., Aguirre, M. Ph.D., and Hudson, C. M.S. . (Julio 2014). Clinical rationale for cryopreservation of entire embryo cohorts in lieu of fresh transfer. *Fert Steril*, 102, 3- 9.

Yang Z., Liu J., Collins G.S., Salem S.A., Liu X., Lyle S.S., Peck A.C., Sills E.S., Salem R.D. . (Mayo, 2012). Selection of single blastocysts for fresh transfer via standard morphology assessment alone and with array CGH for good prognosis IVF patients: results from a randomized pilot study. *Mol*

Cytogenet , 5, 1- 8.

Venetis C.A., Kolibianakis E.M., Bosdou J.K., Tarlatzis B.C. (Septiembre, 2013). Progesterone elevation and probability of pregnancy after IVF: a systematic review and meta-analysis of over 60 000 cycles. *Hum Reprod Update.*, 19, 433- 457.

Labarta E., Martínez-Conejero J.A., Alamá P., Horcajadas J.A., Pellicer A., Simón C., Bosch E.. (Julio, 2011). Endometrial receptivity is affected in women with high circulating progesterone levels at the end of the follicular phase: a functional genomics analysis.. *Hum Reprod.*, 26, 1813- 1825.

Coroleu B., Carreras O., Veiga A., Martell A., Martínez F., Belil I., et al. (Marzo, 2000). Embryo transfer under ultrasound guidance improves pregnancy rates after in vitro fertilization. *Hum Reprod* , 15, 616- 620.

Egbase P.E., Al-Sharhan M., Al-Othman S., Al-Mutawa M., Udo E.E., Grudzinskas J.G. (Agosto, 1996). Incidence of microbial growth from the tip of the embryo transfer catheter after embryo transfer in relation to clinical pregnancy rate following in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod*, 11, 1687- 1689.

Nasseri A., Copperman A.B., Corfman R.. (1998). Embryo transfer. What and how many to transfer. Is this step underappreciated as affecting pregnancy outcome? . *Infertil Reprod Med*, 9, 243-258.

Pabbuccu, R., Akar, M.E. (Junio, 2005). Luteal phase support in assisted reproductive technology. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 17, 277- 281.

Remohí, J., Simón, C., Pellicer, A., Bonilla-Musoles, F. (1996). Fase lútea. Importancia y necesidad de sustituirla en reproducción asistida. En *Reproducción humana* (290-305). Madrid: McGraw-Hill Interamericana.

Daya S., Gunby J.. (2004). Luteal phase support in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev* , 3, CD 004830.

Pritts E.A., Atwood A.K... (Septiembre 2002). Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. *Human Rep*, 17, 2287-2299.

Levine H., Watson N. (Marzo, 2000). Comparison of the pharmacokinetics of Crinone 8% administered vaginally versus Prometrium administered orally in postmenopausal women. *FertilSteril*, 73, 516- 521.

Kaser, D.J. M.D., Ginsburg, E.S. M.D., Missmer, S.A. Sc.D., Correia, K.F. M.A., Racowsky, C. Ph.D. (Diciembre, 2012). Intramuscular progesterone versus 8% Crinone vaginal gel for luteal phase support for day 3 cryopreserved embryo transfer. *FertilSteril*, 98, 1464- 1469.

Ludwig M, Diedrich K. (Mayo, 2001). Evaluation of an optimal luteal phase support protocol in IVF. *Acta Obstet Gynecol Scand* , 80, 452-466.

Society for Assisted Reproductive Technology and American Society for Reproductive Medicine. (2007). Assisted reproductive technology in the United States: 2007 results generated from the American Society of Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry. 2014, de ASRM press release online Sitio web: www.sart.org

Centers for Disease Contros and Prevention. (2009). Morbidity and mortality weekly report. *Surveillance Summaries* . 2014, de CDC press online Sitio web: www.cdc.gov/mmwr

De Mouzon, J., Goossens, V., Bhattacharya, S., Castilla, J.A., Ferraretti, A.P., Korsak, V., Kupka, M.S., Nygren, K.G., Nyboe Andersen, A., EIM Consortium, ESHRE. (Agosto, 2010). Assisted reproductive technology in Europe, 2006: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* , 25, 1851-1862.

De Mouzon J, Lancaster P, Nygren KG, Sullivan E, Zegers HF, Manour R, Ishihara O, Adamson D.. (Marzo, 2009). World collaborative report on assisted reproductive technology, 2002. *Hum Reprod* , 24, 2310-2320.

Achache, H., Ravel, A.. (Septiembre, 2006). Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Hum Reprod Update*, 12, 731-746.

Kolibianakis, E.M., Venetis, C.A., Bontis, J., Tarlatzis, B.C.. (Marzo, 2012). Significantly lower pregnancy rates in the presence of progesterone elevation in patients treated with GnRH antagonists and gonadotrophins: a systematic review and meta-analysis. *Curr Pharm Biotechnol* , 13, 464- 470.

Roque, M. M.D., Valle, M. M.D., Guimara~es, F. B.S., Sampaio, M. M.D., Ph.D., Geber, S. M.D., Ph.D. (Mayo, 2015). Freeze-all policy: fresh vs. frozen-thawed embryo transfer. *FertilSteril*, 103, 1190- 1193.

Wong, K.M. M.D., Mastenbroek, S. Ph.D., Repping, S. Ph.D. (Julio, 2014). Cryopreservation of human embryos and its contribution to in vitro fertilization success rates. *FertilSteril*, 1, 19- 26.

Behr, B.H. (2009). Corifollitropin alfa versus recombinant FSH treatment in a GnRH protocol: equal efficacy in terms of oocyte and embryo quality. *Hum Reprod*, 24, i1- i2.

Hillensejo, T., Von Mauw, E. (Julio, 2009). A comparison of corifollitropin vs recombinant FSH in a GnRH antagonist protocol for controlled ovarian stimulation in women weighing 60 Kg or less. *Hum Reprod*. 24, i1-i2.

Fernández Sánchez, M., Koper, N. (Julio, 2009) Equally high ongoing pregnancy rates with corifollitropin alfa and recombinant FSH irrespective of variations in ART procedures. *Hum Reprod*. 24, i1-i2.

Pellicer A, Valbuena D, Cano F, et al. (Junio, 1996). Lower implantation rates in high responders: evidence for an altered endocrine milieu during the preimplantation period. *Fertil Steril*. 65, 1190-1195.