



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL ÁNGELES DEL PEDREGAL

**ESTUDIO DE EXPRESIÓN GÉNICA ENDOMETRIAL, HERRAMIENTA
PARA INDIVIDUALIZAR VENTANA DE IMPLANTACIÓN**

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO
ESPECIALISTA EN BIOLOGIA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

PRESENTA
DRA. MARCELA JOSEFINA CÓRDOVA CASTILLO
DIRECTOR DE TESIS
DR. HÉCTOR SALVADOR GODOY MORALES

MÉXICO, D.F. JULIO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



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	
Título	3
Dedicatoria	4
Agradecimientos	5
Datos generales	6
Resumen	7
Introducción	8
Objetivos	11
Material y Métodos	11
Muestra	11
Análisis estadístico	11
Resultados	12
Discusión	13
Conclusiones	15
Bibliografía	17
Anexos	19

**ESTUDIO DE EXPRESIÓN GÉNICA ENDOMETRIAL, HERRAMIENTA
PARA INDIVIDUALIZAR VENTANA DE IMPLANTACIÓN**

Dedicatoria

A ti que me cuidas desde el cielo...

Agradecimientos

A Dios por brindarme la oportunidad de poder crecer personal y profesionalmente, por la vida y las oportunidades que día a día me permite disfrutar. Gracias por que nunca me falta nada.

A mis papás por siempre apoyarme, alentarme y darme la vida, educarme, cuidarme y amarme. Por darme una carrera académica y por brindarme la mejor educación para la vida. Soy lo que soy gracias a USTEDES.

A mis amigos y familiares que siempre me han apoyado y han creído en mí, incluso cuando yo misma dudaba de ello.

Al Dr. Godoy por los conocimientos otorgados, por el apoyo, la ayuda y las enseñanzas compartidas. Gracias por brindarme la oportunidad de vivir tantas experiencias. Gracias por la confianza.

A todos los profesores por enseñarme "lo que se debe de hacer y lo que no se debe de hacer". Por compartir conmigo tantos conocimientos no sólo para la medicina, sino para la vida.

A mis compañeros por las risas, los buenos tragos y los malos tragos, las clases, las salidas y sobre todo por el aprendizaje, por mi crecimiento profesional y personal.

Gracias a Dios me llevo una gran amistad y gracias por ser un gran apoyo dentro de este reto, gracias por tanto "shalala".

A todo el personal por tanto cariño, apapacho, amor y cuidados.

A las pacientes que siempre son y serán el mejor libro para aprender.

Y por último, más no menos importante, gracias a TI... por siempre creer en la magia.

Gracias infinitas

ESTUDIO DE EXPRESIÓN GÉNICA ENDOMETRIAL, HERRAMIENTA PARA INDIVIDUALIZAR VENTANA DE IMPLANTACIÓN

Profesor Titular y asesor de tesis:

Dr. Héctor Salvador Godoy Morales

Co-asesor de tesis:

Dr. José Manuel Lozano Sánchez

Alumna:

Dra. Marcela Josefina Córdova Castillo

Lugar donde se realizó el estudio:

Unidad de Medicina Reproductiva, Hospital Ángeles del Pedregal.

Camino Santa Teresa 1055-129 y 701, Colonia Héroes de Padierna, Tlalpan.

CP 10700, México, DF.

Teléfono:

56525669

E -mail:

dramarcelajcordovacastillo@gmail.com

RESUMEN

Antecedentes: El término de falla de implantación se describió cuando se realizan 3 ciclos de fertilización in vitro, con embriones de alta calidad transferidos, sin lograr embarazo. Para que la implantación pueda llevarse a cabo es necesario tener sincronidad entre la ventana de implantación y el día de la transferencia embrionaria. La biopsia ERA (endometrial receptivity array), es una herramienta que mediante diagnóstico molecular puede identificar receptividad del endometrio, hasta 40 meses posteriores a la biopsia. Los resultados son pre-receptivo, receptivo y post-receptivo. Otorgando un diagnóstico preciso e individualizado, para fechar con exactitud una transferencia embrionaria en un ciclo ART.

Objetivo: Individualizar la ventana de implantación, en cada paciente en el centro de reproducción asistida ART en el Hospital Ángeles del Pedregal. Comparar el resultado histopatológico de la biopsia endometrial y el resultado de la biopsia ERA. **Material y**

Métodos: Se estudiaron 10 pacientes en ciclo de preparación endometrial con diagnóstico de infertilidad y falla de implantación, de la Unidad de Medicina Reproductiva del Hospital Ángeles del Pedregal. Se realizaron biopsias endometriales, las cuales se enviaron a estudio histopatológico en el Hospital Ángeles del Pedregal y estudio ERA en el Centro Valenciano de Infertilidad. **Resultados:** Edad de las pacientes entre 38-47 años, 4 pacientes con infertilidad primaria y 6 con secundaria, con una media de 4 ciclos previos a la biopsia ERA. 6 resultados fueron Receptivos, 1 Post-receptivo y 3 Pre-receptivo. No hubo relación estadística significativa con los resultados de patología y la biopsia ERA y si con el embarazo;

por lo que la siguiente transferencia se realizó basándonos en el resultado de biopsia ERA, obteniendo en 5 casos de los 6 ciclos post ERA un embarazo con dicha ventana individualizada de implantación. **Conclusión:** La evaluación endometrial no solo se debe basar en un ultrasonido y un estudio histopatológico. La realización de la biopsia ERA sirve como predictor para la ventana de implantación endometrial teniendo un diagnóstico individualizado y así elegir el día de transferencia embrionaria, minimizando costos y ciclos fallidos. Se pudo observar en el estudio comparativo de nuestras pacientes, éxito en el siguiente ciclo basándonos en las dosis de medicamentos y el día exacto de transferencia con respecto al resultado de la biopsia ERA.

INTRODUCCIÓN

La infertilidad es un problema de salud pública, ya que el aumento de patologías o hábitos que causa infertilidad, el aplazamiento de embarazo y la búsqueda de un método de reproducción asistida de las parejas cada vez es mayor. Podemos dar un diagnóstico de infertilidad cuando no se logra el embarazo, en un lapso de 12 meses manteniendo relaciones sexuales frecuentes, en periodo fértil, sin empleo de algún método de planificación familiar y en las pacientes mayores de 35 años, en un lapso de 6 meses, con las mismas características. ⁽¹⁻²⁾

La incidencia mundial varía de un 15-20%, en nuestro país la incidencia se ubica en un 15%. La posibilidad de lograr embarazo es de un 20% por mes, llegando a más de un 80% de tasa acumulada de embarazo en un año y mayor de un 90% en dos años; si no se tiene éxito, es indispensable realizar una evaluación a la pareja. ⁽³⁾

Para la evaluación de la pareja infértil es necesario una historia clínica completa y una exploración física de ambos miembros; además de la complementación diagnóstica, con estudios de imagen, radiología, patología y laboratorio de acuerdo a la orientación diagnóstica. Permitiendo valorar todos los factores causales de infertilidad y así poder otorgar las opciones más adecuadas a cada pareja con un tratamiento individualizado. ^(1 y 4)

Las técnicas de reproducción asistida o de alta complejidad, son procedimientos que se indican como opción de tratamiento, en pacientes que no se logró un embarazo por ciclo natural o técnicas de baja complejidad. En las últimas dos décadas las tasas de embarazo con fertilización in vitro se ha incrementado gracias a los avances, investigación y perfección de dichas técnicas. ⁽⁵⁻⁶⁾

La implantación embrionaria se define como el proceso mediante el cual el embrión se adhiere al endometrio. La falla de implantación se define como la realización de 3 ciclos de fertilización in vitro, con embriones de alta calidad transferidos, sin lograr embarazo. La pérdida gestacional recurrente es 2 pérdidas o más sin causa aparente. ⁽⁷⁻⁹⁾

Para que ocurra el embarazo es necesario una adecuada comunicación entre el desarrollo del embrión, desde su estado preimplantacional hasta el blastocito, activando su

genoma en el día 3 de desarrollo. Y los cambios propios del endometrio hasta hacerse receptivo, durante la fase media secretora del ciclo. La ventana de implantación corresponde al periodo de receptividad endometrial, con una duración de 72 horas. ⁽⁸⁾

El método más usado, económico y no invasivo para la valoración endometrial es el ultrasonido vaginal, basándose solo en las características físicas observadas, endometrio trilaminar con un grosor de 6-8 mm en el momento de la ovulación y esperando > 10 mm 2-3 días post ovulación. Como método invasivo tenemos la realización de una biopsia endometrial para definir las características del mismo, de acuerdo al día del ciclo. ⁽⁸⁾ Sin embargo, la disparidad entre la ventana de implantación y la transferencia embrionaria, es un factor limitante para lograr el embarazo en técnicas de reproducción asistida. Este proceso está poco estudiado y sigue siendo un área de investigación actual. ⁽⁹⁾

El término de falla de implantación se describió por primera vez en 1983, las causas principales son: alteraciones de la cavidad endometrial, hidrosalpinx, anormalidades cromosómicas, trombofilias, estrés y tabaquismo. ⁽⁹⁾ Dichas patologías pueden corregirse; sin embargo si no hay sincronidad entre el endometrio y el embrión activado, no se logrará la implantación. ⁽⁹⁻¹⁰⁾

El endometrio puede estudiarse mediante una biopsia, teniendo un resultado de patología de endometrio secretor, indicando presencia de ovulación y activación de progesterona; sin embargo no asegura la receptividad, ni la ventana de implantación exacta, debido a que no se estudia la expresión génica del endometrio para realizarse la implantación embrionaria. ⁽⁹⁻¹⁰⁾ Por esto, se desarrolló una herramienta que mediante diagnóstico molecular puede identificar la receptividad endometrial, llamada biopsia ERA (endometrial receptivity array); la cual estudia 238 genes que se expresan en los diferentes estadios del ciclo endometrial, pudiendo realizar un diagnóstico individual e identificar un endometrio receptivo. Siendo reproducible con los mismos resultados, hasta 40 meses posteriores de la primera biopsia. ⁽¹¹⁻¹²⁾

El procedimiento de biopsia ERA se realiza tomando una muestra endometrial con una cánula de Pipelle se divide en dos porciones, colocando una mitad en 4% formaldehído y la otra mitad en hemaóxilina y eosina, manteniendo en nitrógeno líquido a -80°C. Se

analiza por dos patólogos. Compaginando los resultados histopatológicos: Prereceptivo, vacuolización subnuclear, ausencia o mínima actividad mitótica, crecimiento glandular y dilatación celular. Receptivo glándulas irregulares con apariencia de sierra, vacuolas, pérdida estromal y edematosa y decidualización del estroma. Postreceptivo extensa decidualización y presencia de linfocitos. Con la realización del análisis genético para determinar la expresión de los genes en la receptividad del endometrial; y así poder clasificar al endometrio, no solamente por los estudios de patología. ⁽⁹⁾ Fig 1

Estos hallazgos se clasifican en los siguientes resultados: pre-receptivo, receptivo y post-receptivo, incluyendo en el reporte final los días de uso de progesterona de acuerdo a los días del desarrollo embrionario. Pudiendo así precisar el día de la transferencia y teniendo sugerencia de uso de progesterona exógena. Demostrando así, ser una herramienta superior que el resultado solo de patología; ya que otorga con exactitud la ventana de implantación, basándose no solo en las características del endometrio; sino en el adecuado equilibrio de la activación genética para lograr un endometrio receptivo para acoger un embrión. Individualizando el resultado y precisando el mejor día para realizar la transferencia embrionaria en un siguiente ciclo ART. ⁽⁹⁾

OBJETIVOS

Individualizar la ventana de implantación, en cada paciente en el centro de reproducción asistida ART en el Hospital Ángeles del Pedregal. Comparar el resultado histopatológico de la biopsia endometrial y el resultado de la biopsia ERA.

MATERIAL Y MÉTODOS

Información obtenida del expediente clínico. Se realizaron biopsias endometriales, las cuales se enviaron a estudio histopatológico en el Hospital Ángeles del Pedregal y estudio ERA en el Centro Valenciano de Infertilidad. Consentimiento informado.

SUJETOS DE ESTUDIO

Se estudiaron 10 pacientes en ciclo de preparación endometrial con diagnóstico de infertilidad y falla de implantación, de la Unidad de Medicina Reproductiva del Hospital Ángeles del Pedregal.

TIPO DE ESTUDIO

Estudio descriptivo, observacional, prospectivo, transversal.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó análisis de variables numéricas y nominales mediante estadística descriptiva. Las variables numéricas y nominales se valoraron empleando la correlación de Pearson y t de Student. Se consideró p estadísticamente significativa un valor menor de 0.05. Se empleó como apoyo de análisis estadístico el programa IBM SPSS.

RESULTADOS

Se analizaron los expedientes clínicos de 10 pacientes con diagnóstico de infertilidad y falla de implantación, que fueron sometidas a biopsia ERA y biopsia endometrial.

La edad de las pacientes oscilo entre 38-47 años, siendo la mediana, media y moda de 42 años; 4 de las pacientes tuvieron diagnóstico de infertilidad primaria y 6 de infertilidad secundaria. Las pacientes tuvieron un mínimo de 2 ciclos y un máximo de 12 ciclos, con una media de 4 ciclos previos a la biopsia ERA, mediana y moda de 3. La biopsia ERA se realizó entre el día 17-19 del ciclo con una media, mediana y moda de 17. Empleándose de 3 a 6 días de progesterona exógena con una media, mediana y moda de 5. ^{Tabla 1}

Los resultados de la biopsia fue endometrio receptivo en 6 de las pacientes, post-receptivo en 1 paciente y pre-receptivo en 3 pacientes. Dentro de los resultados de histopatología 5 endometrios fueron endometrios secretores de día 16-18 y el resto anormales. La comparación de los resultados de patología y biopsia ERA fueron las siguientes, de las 6 pacientes con endometrio receptivo solo el 50% tuvo un endometrio secretor, endometrio post-receptivo correspondió a un endometrio secretor y de los 3 resultados de endometrio pre-receptivo fueron dos endometrios secretores. Observando una falta de correlación entre el resultado de patología y Biopsia ERA para valorar receptividad. Se observó una correlación significativa entre la biopsia ERA y el embarazo y no significativa con respecto al resultado de patología. ^{Tabla 2 y 3}

Con estos resultados, de las 10 pacientes, 6 fueron sometidas a 1 ciclo más de transferencia embrionaria, repitiendo el mismo esquema de tratamiento y realizando el procedimiento el mismo día de la toma de la biopsia ERA, logrando un embarazo en 5 de las 6 pacientes. Observando así, una correlación directa con respecto al día exacto de la transferencia embrionaria personalizada, los días de empleo de progesterona exógena y el éxito del embarazo. ^{Tabla 4}

DISCUSIÓN

La infertilidad es una patología que se ha incrementado en los últimos años. Dentro de las causas es el incremento de las mujeres profesionistas y la postergación del embarazo. Se ha observado una disminución considerable en lograr un embarazo en mujeres que han postergado la maternidad después de los 30 años. Disminuyendo de un 19.5% en tasa de embarazo promedio a los 30 años, hasta un 8.6% después de los 40 años. ⁽¹³⁾

Para lograr un embarazo exitoso es necesario un embrión de buena calidad, un endometrio receptivo y un estado inmunológico óptimo de la paciente. La edad de la paciente juega un papel importante, posterior a los 40 años se considera una disminución de la calidad tanto ovocitaria como endometrial, por los cambios hormonales propios. ⁽¹⁴⁾

Se ha observado un aumento en la tasa de embarazo en pacientes mayores, sometidas a ciclo de fertilización in vitro con el empleo de dosis altas de estrógenos y progesterona exógena. ⁽¹⁵⁾ Pese a esto, si no se logra embarazo en 3 ciclos de fertilización in vitro con embriones de alta calidad transferidos y con un desarrollo endometrial adecuado con terapia de reemplazo hormonal, estamos hablando de una falla de implantación. ⁽¹²⁾

El endometrio puede valorarse de distintas formas que nos sugieren un endometrio receptivo. Puede ser desde un ultrasonido, un Doppler color, una biopsia endometrial, hasta un estudio de expresión génica endometrial el cual, por la literatura revisada y los resultados de nuestras pacientes, observamos que dicho estudio es de gran ayuda para las pacientes con falla de implantación; ya que otorga la precisión individualizada del día de la transferencia embrionaria con los días de empleo de progesterona. ⁽⁹⁾

En nuestro estudio observamos una relación directa con los días de uso de progesterona, el ajuste individualizado del día de la realización de la transferencia embrionaria, según la biopsia ERA y un embarazo exitoso en un 83.33% de las pacientes (5/6). Resultados acordes a la literatura americana donde tiene un éxito de 88.5%. ⁽¹⁶⁾

De igual manera, no encontramos significancia estadística entre el resultado de la Biopsia ERA y el resultado de patología; por lo que, esta discrepancia nos habla de la especificidad del estudio genómico endometrial para contar con la ventana de implantación exacta y así lograr transferencias embrionarias exitosas. En nuestro estudio el análisis

estadístico fue de 0.632 Biopsia ERA y 0.516 estudio de patología. ^{Tabla 5} La comparación bibliográfica refiere en Biopsia ERA un análisis estadístico de 0.922 para biopsia ERA contra un 0.685 para un endometrio receptivo. ⁽¹⁶⁾

En otros estudios donde solo se valoran 140 genes endometriales, en protocolos de estimulación ovárica controlada con dosis altas de estradiol y progesterona exógenas, observaron una relación estadísticamente significativa en la disminución de la tasa de embarazo y valores mayores de progesterona sérica, 1.5 ng/ml, en el día 14-18. Asociándolo al aceleramiento de la maduración endometrial, creando imparidad en los días del ciclo y la ventana de implantación. De igual manera se ha asociado el uso de más de 7 días de progesterona con la formación de pólipos endometriales y miomas, provocando fallas de implantación por cuestiones anatómicas. Encontraron también que niveles altos de estradiol, no especificando valores, pueden sugerirnos embriotoxicidad. Siendo un área de oportunidad para el desarrollo de nuevas investigaciones. ⁽¹⁷⁻¹⁸⁾

En un estudio menor, de pacientes con falla de implantación, sin estimulación ovárica controlada, con el uso de progesterona exógena por 7 días y sin el empleo de estradiol exógeno, comparándolas con un grupo de control de pacientes sin falla de implantación y valorando 82 genes necesarios para la expresión de la receptividad endometrial. Observaron no diferencia significativa en la expresión de receptores de progesterona, pese a los días de dosis de su empleo; sin embargo observaron una expresión genética irregular en las pacientes con falla de implantación, no asociada a la administración de la misma. ⁽¹⁹⁾

En nuestro país este estudio apenas inicia; sin embargo es un punto importante de estudio en pacientes sanas o que ya se corrigieron otras patologías y que pese a un ciclo de transferencia bien llevado y embriones de buena calidad, no se ha logrado el embarazo. La biopsia ERA nos da un estudio de 238 genes siendo reproducible hasta 40 meses posteriores a la primera toma; por lo que nos da una idea más amplia de la expresión de estos genes en la receptividad endometrial y las condiciones para llevar un ciclo siguiente exitoso. ⁽¹¹⁻¹²⁾

CONCLUSIONES

El incremento de parejas con infertilidad y la búsqueda de otras tecnologías para lograr un embarazo van a la alza, por lo mismo, es necesario optimizar tiempo y recursos de la pareja y de las instituciones médicas. Y de igual manera evitar frustración y estrés en nuestras pacientes por cada ciclo no exitoso.

La falla de implantación es un problema real, que se presenta cada vez con más frecuencia en nuestras pacientes y que en ocasiones no se encuentra una causa de infertilidad. Por lo que esta patología requiere una evaluación endometrial más completa y no solamente basarse en la realización de un ultrasonido vaginal y una biopsia histopatológica. Pese a que la biopsia ERA es un estudio de un costo económico elevado, da una precisión y un diagnóstico individualizado con respecto a la ventana de implantación de nuestra paciente y el uso de días de progesterona de acuerdo a los días de los embriones a transferir. Teniendo este resultado nos da un gran beneficio; ya que evitamos ciclos de preparación endometrial con transferencias embrionarias no exitosas, biopsias innecesarias, Histeroscopia, ultrasonidos, medicamentos no indicados, etc. No solamente optimizando costos, sino que también otorgando a la pareja una opción más óptima de tratamiento, evitando transferencias embrionarias no exitosas.

Se pudo observar una discrepancia entre los resultados de receptividad endometrial obtenidos por patología y biopsia ERA, por lo que se decidió emplear esta última para precisar el día de la realización de la transferencia embrionaria junto con los días empleados de progesterona exógena y estradiol. Logrando un embarazo en un 83.33% de las pacientes, realizando solo un siguiente ciclo de preparación endometrial.

Pese a que nuestro estudio es con una muestra pequeña, en un bootstrap con un aumento de $n=500$, pudimos observar una tendencia a la alza con respecto a la asociación del resultado de la biopsia ERA y el embarazo, la falta de correlación con la biopsia ERA y patología y esta con embarazo.

Una de las áreas de oportunidad en comparación con otros estudios, es valorar si los medicamentos que se emplean en la estimulación ovárica controlada afectan la sincronización del ciclo con un endometrio receptivo. Y si es necesario diferir la

transferencia en fresco y vitrificar embriones. Complementar con una biopsia ERA y posteriormente realizar la transferencia embrionaria con ventana de implantación individualizada.

Con este protocolo de investigación podemos observar un futuro prometedor con respecto al estudio de la receptividad endometrial y una oportunidad de investigación y desarrollo de nuevas tecnologías. Abriendo una puerta importante en la reproducción, el estudio de la implantación embrionaria y sobre todo en un tratamiento de alta complejidad exitoso con la meta de tener un recién nacido vivo en casa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Perez-Peña E. *Atención integral de la infertilidad. Endocrinología, cirugía y reproducción asistida*. 2ª edición. México, McGraw Hill Interamericana, 2007; 1:3-5.
2. Federación Mexicana de Ginecología y Obstetricia. *Programa de Actualización Continua en Ginecología y Obstetricia*. México, 2014; 9.
3. Cordero M, García G, Villagómez C, Gutiérrez R. *Protocolo de infertilidad de la clínica de especialidades de la mujer*. Rev Sanid Milit Mex 2012; 66(3): 126-155.
4. American Society for Reproductive Medicine. *Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion*. Fertility and Sterility. 2012; 98(2): 302-7.
5. American Society for Reproductive Medicine. *Effectiveness and treatment for unexplained infertility*. Fertility and Sterility. 2006; 86(4): 111-14.
6. Bosch E, Ezcurra D. *Individualised controlled ovarian stimulation: maximizing success rates for assisted reproductive technology patients*. Rep Biol and Endoc. 2011; 82(9): 1-9.
7. American Society for Reproductive Medicine. *Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion*. Fertility and Sterility. 2013; 99(1): 63.
8. Prado A, Pagés G, Rosales J. *Implantación embrionaria*. Fertilab 2004.
9. Ruiz M, Blesa D, Diaz P, et cols. *The endometrial receptivity array for diagnosis and personalized embryo transfer as a treatment for patients with repeated implantation failure*. Fertility and Sterility. 2013; 100(3): 818-24.
10. Potdar N, Gelbaya T, Nardo L. *Endometrial injury to overcome recurrent embryo implantation failure: a systematic review and meta-analysis*. Rep Biomed. 2012; 25: 561-71.
11. Najat E, Ruiz M, Simón C, Meier T. *Timing the window of implantation by nucleolar cannal system prevalence matches the accuracy of the endometrial receptivity array*. Fertility and Sterility. 2014; 102(5): 1477-81.
12. Diaz P, Ruiz A, Blesa D, et cols. *The accuracy and reproducibility of the endometrial receptivity array is superior to histology as a diagnostic method for endometrial receptivity*. Fertility and Sterility. 2013; 99(2): 508-17.

13. Steiner A, Jukic M. *Impact of female age and nulligravidity on fecundity in an older reproductive age cohort*. Fertility and Sterility. 2016: 1-5.
14. Coughlan C, Ledger W, et cols. *Recurrent implantation failure: definition and management*. Rep Biomed Onl. 2014; 28:14-38.
15. Fatemi H, Popovic B. *Implantation in assisted reproduction: a look at endometrial receptivity*. Rep Biomed Onl. 2013; 27: 530-538.
16. Blesa D, Ruiz M, Simón C. *Clinical management of endometrial receptivity*. Semin Reprod Med 2014; 32: 410-414.
17. Labarta E, Martínez J, et col. *Endometrial receptivity is affected in women with high circulating progesterone levels at the end of the follicular phase: a functional genomics analysis*. Human Reprod. 2011; 26(7): 1813-1825.
18. Liu Y, Lee K, et col. *Gene expression profiling of human peri-implantation endometria between natural and stimulated cycles*. Fert and Sterl. 2007; 90(6): 2152-2164.
19. Tapia A, Figueroa P, et col. *Endometrial gene expression reveals compromised progesterone signaling in women refractory to embryo implantation*. Rep Biol and Endoc. 2014; 12: 92.

ANEXOS

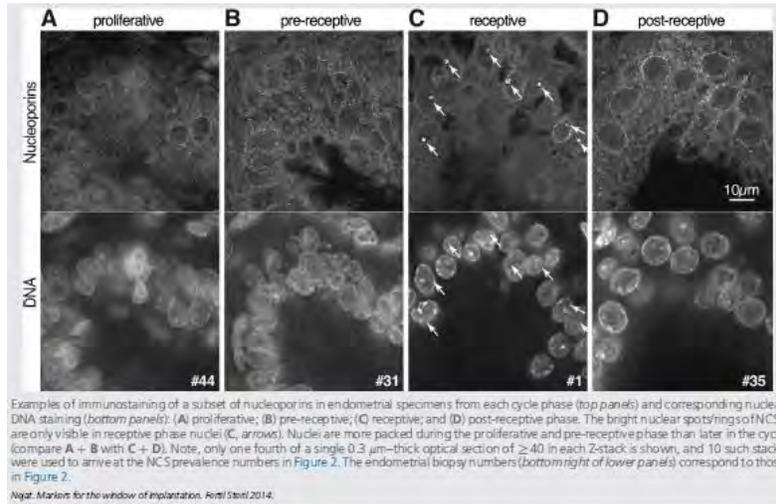


Fig. 1

Estadísticos descriptivos

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Edad	10	38	47	42.00	3.333
PreEra	10	1	12	4.30	3.433
DíaToma	10	17	19	17.70	.949
Progesterona	10	3	6	5.00	.816
N válido (por lista)	10				

Tabla 1

Correlaciones

		Embarazo	Era	Patología
Embarazo	Correlación de Pearson	1	.667*	.408
	Sig. (bilateral)		.035	.242
	N	10	10	10
Era	Correlación de Pearson	.667*	1	-.068
	Sig. (bilateral)	.035		.852
	N	10	10	10
Patología	Correlación de Pearson	.408	-.068	1
	Sig. (bilateral)	.242	.852	
	N	10	10	10

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

Tabla 2

Correlaciones

		Era	Patología
Era	Correlación de Pearson	1	-.068
	Sig. (bilateral)		.852
	N	10	10
Patología	Correlación de Pearson	-.068	1
	Sig. (bilateral)	.852	
	N	10	10

Tabla 3

Correlaciones

		Progesterona	Embarazo	TE
Progesterona	Correlación de Pearson	1	-.516	-.252
	Sig. (bilateral)		.126	.483
	N	10	10	10
Embarazo	Correlación de Pearson	-.516	1	.689*
	Sig. (bilateral)	.126		.028
	N	10	10	10
TE	Correlación de Pearson	-.252	.689*	1
	Sig. (bilateral)	.483	.028	
	N	10	10	10

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

Tabla 4

Estadísticas de muestra única

	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Era	10	1.80	.632	.200
Patología	10	1.40	.516	.163

Tabla 5