



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

Evaluación del efecto de la luteinización prematura en el
pronóstico reproductivo de pacientes sometidas a ciclos
de reproducción asistida.

TESIS

Que para obtener el título de
Médico Especialista en Biología de la Reproducción Humana

P R E S E N T A

Dra. Celina Matus Hernández

DIRECTOR DE TESIS

Dra. Zoé Gloria Sondón García

Facultad de Medicina



Ciudad Universitaria, Cd. México, 2018



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.

AUTORIZACIONES



Dr. Mauricio di Silvio López
Subdirector de enseñanza e investigación

Dr. José Modesto Alfredo Góngora Rodríguez
Profesor titular del curso universitario de posgrado de
Biología de la Reproducción Humana

Dra. Zoé Gloria Sondón García
Encargada del Servicio de Reproducción
Humana y Director de Tesis

Dra. Celina Matus Hernández
Médico Residente

AGRADECIMIENTOS

Le agradezco a Dios por haberme acompañado y haberme permitido vivir hasta este día, haberme guiado a lo largo de mi vida, por ser fortaleza, mi apoyo, mi luz y mi camino en los momentos de debilidad y brindarme una vida llena de aprendizajes, experiencias y sobre todo felicidad.

Le doy gracias a mis padres José y Carolina quienes me han heredado el tesoro más valioso que puede dársele a una hija, amor. Gracias por apoyarme en todo momento, por los valores con los cuales me han formado y por la oportunidad que me dieron de tener una excelente educación, son un ejemplo a seguir.

A mis hermanos Luciano y Kevin quienes me han inundado en la alegría de compartir todos nuestros sentimientos y proyectos, viendo los grandes logros y tropiezos de una forma amena, gracias por apoyarme en todo momento en las decisiones tomadas y brindarme su mano cuando la necesité, por ser un ejemplo de disciplina, persistencia y estudio.

A José Martín, gracias a tu motivación hoy he alcanzado un triunfo más, por apoyar mis decisiones e impulsarme a ser mejor cada día, por ser ejemplo de un gran ser humano, profesionalista y por amarme incondicionalmente.

Les agradezco a mis excelentes maestros del Centro Médico Nacional “20 Noviembre” quienes con su conocimiento invaluable, esfuerzo, paciencia, apoyo y dedicación lograron que pudiera culminar esta subespecialidad; por tenerme la paciencia necesaria, trasmitirme sus conocimientos, y sembrar dudas que me llevan al continuo aprendizaje, por su rectitud en su profesión como docentes, sus consejos que ayudan a formarte como persona y Biólogo de la Reproducción Humana.

A mis amigos y compañeros de Residencia por ser parte significativa de mi vida y por haber hecho el papel de una familia verdadera en todo momento, gracias por su apoyo, comprensión, días de risas y la hermandad que nos une.

Dra. Celina Matus Hernández.

ÍNDICE	Página
Resumen	5
Abstract	6
Abreviaturas	7
Marco Teórico	8
Introducción	8
Antecedentes	8
Planteamiento del problema	10
Justificación	11
Objetivos	11
Hipótesis	11
Material y Método	12
Diseño del estudio	12
Ubicación y población de estudio	13
Criterios de selección	13
Variables de estudio	14
Análisis estadístico	16
Procesamiento de datos	16
Aspectos éticos	16
Recursos, financiamiento, beneficios, perspectiva	17
Resultados	18
Tabla 1. Características demográficas y basales de los dos grupos	19
Tabla 2. Características de la estimulación ovárica controlada.	20
Tabla 3. Impacto de la progesterona en el día de disparo en embarazo bioquímico, tasa de implantación, embarazo clínico, aborto y recién nacido vivo.	20
Figura 1. Gráfica de la tasa de embarazo clínico.	21
Discusión	21
Conclusión	24
Referencias bibliográficas	25
Anexo 1	27

RESUMEN.

Evaluación del efecto de la luteinización prematura en el pronóstico reproductivo de pacientes sometidas a ciclos de reproducción asistida

Antecedentes: Varios investigadores han descrito un fenómeno descrito como luteinización prematura, que se refiere a un aumento de los niveles séricos de progesterona el día de la maduración final del ovocito por encima de un nivel umbral. En 2010, Bosch et al., estimó que el umbral óptimo de progesterona sobre el cual podría observarse un efecto negativo en el pronóstico de los ciclos de fertilización *in vitro* es de 1.5 ng / ml. Los estudios son controversiales, pues algunos autores no han informado asociación entre la elevación de progesterona el día de la maduración final ovocitaria con resultados reproductivos; mientras que otros han demostrado que la elevación de la progesterona está asociada con una menor tasa de embarazo. Alternativamente, la elevación de la progesterona en la fase folicular tardía es probable que influya en la receptividad endometrial; afectando la expresión de los receptores de estradiol y progesterona en el endometrio. La asincronía en la maduración del endometrio y del embrión puede explicar la reducción de la tasa de implantación.

Objetivo General: Evaluar el efecto de la luteinización prematura en el pronóstico reproductivo de pacientes sometidas a ciclos de reproducción asistida.

Material y Método: Se realizó un estudio transversal, analítico, de ciclos de reproducción asistida realizadas en el servicio de Biología de la Reproducción Humana del Centro Médico Nacional “Hospital 20 de Noviembre” de enero de 2010 a septiembre 2017. Se dividieron en 2 grupos de acuerdo con los niveles de progesterona en el día de la maduración final ovocitaria: grupo 1 (≤ 1.5 ng/ml) y grupo 2 (> 1.5 ng/ml). Se utilizó estadística descriptiva, medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas y frecuencias para las variables cualitativas. Se realizó análisis univariado para identificar diferencias en la distribución de las variables cuantitativas mediante T de Student o U de Mann-Whitney; para establecer diferencias en la frecuencia de las variables cualitativas se utilizó Chi cuadrada o exacta de Fisher. Se consideraron significativas las diferencias con una $p < 0.05$.

Resultados: Se incluyeron en total 102 transferencias en fresco, las características demográficas, hormonales y de estimulación ovárica fueron homogéneas entre los 2 grupos. La tasa de embarazo clínico y de recién nacido vivo fue de 28.9% y de 27.2% para el grupo 1 y 2 respectivamente, sin diferencia estadísticamente significativa.

Conclusión: A pesar de que la evidencia sugiere que transferir embriones en fresco con niveles de progesterona mayores a 1.5 ng/ml en el día de la aplicación de hCG se asocia negativamente con el logro del embarazo; nuestros resultados mostraron que no hay diferencia significativa en la tasa de embarazo clínico ni recién nacido vivo; lo que podría sugerir que la progesterona elevada no impacta en los resultados reproductivos cuando se transfieren embriones de buena calidad.

Palabras clave: progesterona elevada, luteinización prematura, embarazo clínico, fertilización *in vitro*, reproducción asistida.

ABSTRACT

Evaluation of the effect of premature luteinization on the reproductive prognosis of patients undergoing assisted reproduction cycles

Background: Several investigators have described a phenomenon described as premature luteinization, which refers to an increase in serum progesterone levels on the day of the final maturation of the oocyte above a threshold level. In 2010, Bosch et al. Estimated that the optimal progesterone threshold over which a negative effect on the prognosis of in vitro fertilization cycles could be observed is 1.5 ng / ml. The studies are controversial, since some authors have not reported an association between the elevation of progesterone on the day of final oocyte maturation with reproductive results; while others have shown that the elevation of progesterone is associated with a lower pregnancy rate. Alternatively, the elevation of progesterone in the late follicular phase is likely to influence endometrial receptivity; affecting the expression of the estradiol and progesterone receptors in the endometrium. The asynchrony in the maturation of the endometrium and the embryo may explain the reduction of the implantation rate.

Objective: To evaluate the effect of premature luteinization on the reproductive prognosis of patients subjected to cycles of assisted reproduction.

Material and Method: A cross-sectional, analytical study of assisted reproduction cycles was carried out in the Biology of Human Reproduction service of the Centro Médico Nacional "Hospital 20 de noviembre", since January 2010 to September 2017. They were divided into 2 groups according to progesterone levels on the day of final oocyte maturation: group 1 (<1.5 ng / ml) and group 2 (> 1.5 ng / ml). Descriptive statistics, measures of central tendency and dispersion were used for the quantitative variables and frequencies for the qualitative variables. Univariate analysis was performed to identify differences in the distribution of quantitative variables by Student's T or Mann-Whitney U; To establish differences in the frequency of the qualitative variables, Chi square or Fisher's exact was used. Differences with a p <0.05 were considered significant.

Results: A total of 102 fresh transfers were included, the demographic, hormonal and ovarian stimulation characteristics were homogeneous between the 2 groups. The clinical pregnancy and live birth rate was 28.9% and 27.2% for group 1 and 2 respectively, with no statistically significant difference.

Conclusion: Although the evidence suggests that transferring fresh embryos with progesterone levels greater than 1.5 ng / ml on the day of hCG application is negatively associated with the achievement of pregnancy; our results showed that there is no significant difference in the clinical pregnancy rate or live newborn; which could suggest that elevated progesterone does not impact reproductive outcomes when good quality embryos are transferred.

Key words: elevated progesterone, premature luteinization, clinical pregnancy, in vitro fertilization, assisted reproduction.

ABREVIATURAS

- FIV-TE Fertilización *in vitro* con Transferencia de Embriones
- hCG Gonadotropina coriónica humana (hCG por sus siglas en inglés)
- TRA Técnicas de Reproducción Asistida
- EOC Estimulación Ovárica Controlada
- UI Unidades Internacionales
- FSH Hormona folículo estimulante FSH por sus siglas en inglés
- FSHr Hormona folículo estimulante recombinante FSHr por sus siglas en inglés
- GnRH Hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH por sus siglas en inglés)
- TRA Técnicas de Reproducción Asistida
- ESHRE Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE por sus siglas en inglés)
- ISSSTE Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado
- pg/ml picogramos/mililitro
- ng/ml nanogramos/mililitro
- nmol/l nanomoles/litro

MARCO TEÓRICO.

INTRODUCCIÓN.

La incidencia y el efecto de los niveles elevados de progesterona en la fase folicular tardía, sobre los resultados reproductivos del tratamiento de fertilización *in vitro* (FIV) continúan siendo debatidos (1-2). Varios estudios de pacientes sometidos a estimulación ovárica para fertilización *in vitro* han demostrado que un nivel elevado de progesterona en la fase folicular tardía se asocia con tasas de embarazo disminuidas y un mayor riesgo de complicaciones obstétricas. Los niveles elevados de progesterona en la fase folicular tardía generalmente se definen como una progesterona sérica de mayor o igual de 1.5 ng/ml ($\geq 4,77$ nmol/l) al finalizar la estimulación ovárica, antes de la administración de hormona gonadotropina coriónica (hCG) para desencadenar la maduración final de los ovocitos (4,12). En 2010, Bosch et al., estimó que el umbral óptimo de progesterona sobre el cual podría observarse un efecto negativo en el pronóstico de los ciclos de fertilización *in vitro* es de 1.5 ng / ml. (2)

El mecanismo subyacente para este fenómeno sigue sin estar claro, los niveles anormales de estrógeno y progesterona conducen a un espectro de alteraciones en el endometrio, tales como cambios en las características histológicas, así como la expresión de genes y citoquinas relacionadas con la receptividad endometrial (3,12,19). En pacientes sometidos a estimulación ovárica para fertilización *in vitro*, estas características se observan cuando los niveles de progesterona son elevados antes de que se haya administrado hCG para la maduración final ovocitaria. Esto sugiere una aceleración en la maduración del endometrio que puede conducir a una asincronía entre la receptividad óptima y el momento de la transferencia del embrión, lo que resulta en tasas de embarazo más bajas (7,20). A pesar de que la evidencia es convincente del efecto detrimental en la tasa de embarazo al transferir con progesterona sérica elevada, no hay un consenso en relación al valor umbral para transferencia de embriones en fresco.

ANTECEDENTES.

La introducción de la estimulación ovárica ha sido seguida por un esfuerzo constante para afinar la fisiología del ciclo estimulado y optimizar la probabilidad de embarazo después de la fertilización *in vitro*; en este sentido, el impacto de la elevación de la progesterona en los resultados de FIV ha estado bajo el reflector por más de 20 años. (5)

Varios investigadores han descrito un fenómeno descrito como luteinización prematura, que se refiere a una inadecuada supresión hipofisaria y, en consecuencia un aumento prematuro de los niveles de LH y progesterona en la fase folicular tardía (6-8). Se informó por primera vez en 1991 que la progesterona sérica puede aumentar durante los últimos días de estimulación ovárica (9). Esto se ha confirmado ampliamente durante las dos últimas décadas, pero la incidencia de elevación de la progesterona varía mucho entre los estudios publicados (2- 35%). (5,13)

Los resultados son controversiales, pues algunos estudios no han informado de la asociación entre la elevación de progesterona el día de la aplicación de hCG y

pobres resultados reproductivos; mientras que otros han demostrado que la elevación de la progesterona está asociada con una menor tasa de embarazo. El primer metaanálisis publicado en 2007, concluyó que había una asociación negativa no significativa entre la elevación de la progesterona y la tasa de embarazo (OR = 0.75, IC del 95%: 0.56-1.06) (5). En 2012, un segundo metaanálisis, centrado únicamente en las mujeres sometidas a estimulación ovárica para la FIV utilizando antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), indicó que la elevación de la progesterona el día de la hCG se asocia con una probabilidad significativamente disminuida de embarazo clínico por ciclo (-9%, IC del 95% -17 a -2).(10) En el 2013, Venetis, en un metaanálisis de más de 60,000 ciclos de FIV concluyó que la elevación de la progesterona en el día de la hCG se asocia con una disminución significativa de la probabilidad de embarazo en mujeres sometidas a estimulación ovárica (OR 0.64, IC del 95%: 0.54-0.76). (11); y el mismo autor en el 2015 en una cohorte retrospectiva de ciclos en fresco de FIV/ICSI, demostró en el análisis multivariado que la tasa de nacidos vivos disminuyó significativamente en el grupo de progesterona elevada (>1.5 ng/ml) (OR: 0.68, IC 95%: 0.48-0.97). (4)

La relación entre la elevación de la progesterona y la tasa de embarazo se ha evaluado utilizando diferentes umbrales de la progesterona sérica en el día de la aplicación hCG. Para maduración final ovocitaria. En el 2010, Bosch et al., estimó que el umbral óptimo de progesterona sobre el cual podría observarse un efecto negativo en el resultado de FIV es de 1.5 ng/ml (12). Este umbral se ha utilizado comúnmente en varios estudios (4, 13-15).

Algunos autores han reportado un efecto adverso de la elevación de progesterona sobre la calidad de los ovocitos y embriones (9), sin embargo en un análisis retrospectivo de 240 ciclos de donación de ovocitos, no se observaron diferencias significativas en las tasas de embarazo, implantación y aborto espontáneo, cuando la progesterona sérica estaba por arriba de 1.2 ng/ml. (16)

Alternativamente, la elevación de la progesterona en la fase folicular tardía es probable que influya en la receptividad endometrial; está bien establecido que los aumentos tanto del estradiol y progesterona sérica durante la estimulación ovárica, afectan la expresión de los receptores de estradiol y progesterona dentro del endometrio; en consecuencia, la asincronía en la respectiva maduración del endometrio y del embrión puede explicar fácilmente la reducción de la tasa de implantación (17-18). Dos estudios recientes informaron que cuando la progesterona sérica es > 1.5 ng/ml en el momento de la administración de hCG, el perfil de expresión génica se modifica y la expresión de más de 100 genes está significativamente desregulada (19-20).

Se ha propuesto que retrasar el día de la transferencia del día 3 al día 5 podría superar el impacto negativo de la elevación de la progesterona en el endometrio (21-22). Estos datos no fueron confirmados en un estudio que incluyó a más de 2000 pacientes sometidos a transferencia de embriones frescos en el día 5, en donde la progesterona sérica > 2.0 ng/ml en el día de hCG se asoció con una tasa de implantación alterada y tasa de natalidad reducida (23).

Aunque parece ahora establecido que la evaluación de progesterona en el día de la hCG puede estar asociada con un riesgo de reducción de la tasa de implantación, parece justo decir que en la actualidad, no hay consenso de un valor umbral de la progesterona sérica, sobre el cual se observa un impacto negativo en el logro del

embarazo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infertilidad es una enfermedad del aparato reproductivo, establecido por la OMS desde el 2008. Se define como la falla para concebir en una pareja en edad reproductiva después de 12 meses o más de coitos regulares sin anticoncepción. Los estudios epidemiológicos demuestran que 80% de las parejas en la población general normalmente logran concebir en ese período. La mayor parte de los reportes epidemiológicos de infertilidad en el mundo, incluyendo nuestro país concuerdan que aproximadamente del 10 al 15 % de las parejas que buscan un embarazo no lo logran espontáneamente. En México hay aproximadamente 1.5 millones de parejas que padecen infertilidad, y 435 mil pacientes requerirán alguna técnica de reproducción asistida; los cuales son muy costosos, y presentan mayor riesgo de complicaciones para las pacientes, como el síndrome de hiperestimulación ovárica, embarazos múltiples y complicaciones obstétricas, que pueden poner en peligro la vida de la misma; además es importante destacar el estrés y problemas psicológicos a los que se enfrenta la pareja, que complica su vida personal, laboral y familiar. En las parejas con fertilidad comprobada, la tasa promedio mensual de concepción es sólo de 20 a 25%. La tasa máxima es de 33%, en el primer mes de intentarlo, y desciende rápidamente, alrededor de 5% cada mes a partir de entonces. La expectativa de cualquier tratamiento para la infertilidad debe juzgarse contra esas cifras. El tratamiento se debe ofrecer cuando las probabilidades de concebir de forma natural son inaceptablemente bajas. Cualquier técnica de reproducción asistida es adecuada para casi todo tipo de problema de infertilidad; incluso con la más avanzada tecnología se espera sólo 25 a 35% de tasa de éxito por ciclo. El embarazo acumulado y las tasas de recién nacidos vivos después de cinco ciclos de fecundación *in vitro* es de 54 y 45%, respectivamente, a edades <35 años; de 38.7 y 28.9%, de 35 a 39 años; y de 20.2 y 14.4%, a edades >40 años. Por lo anterior, con tasas máximas de embarazo por ciclo reportadas a nivel mundial y en México del 25-35%; la posible asociación de pobre pronóstico en ciclos de fertilización *in vitro* con la luteinización prematura, analizada por progesterona sérica elevada el día de la maduración final ovocitaria, ha sido una de las principales controversias en la endocrinología de la estimulación ovárica controlada. La incidencia de progesterona elevada en los estudios publicados es variable, puede presentarse hasta en el 24-35% de las pacientes; los resultados de varios investigadores que han evaluado el efecto de la progesterona elevada en las tasas de nacidos vivos y han identificado un punto de corte óptimo; demuestran un efecto detrimental en las tasas de embarazo y nacido vivo al transferir en fresco con progesterona ≥ 1.5 ng/ml. Sin embargo en la actualidad no hay consenso de un valor umbral del progesterona sérica el día de la maduración final ovocitaria sobre el cual se observe un impacto negativo en el logro del embarazo.

Por lo anterior, el presente estudio planteó evaluar el efecto de la luteinización prematura en el pronóstico reproductivo de pacientes sometidas a ciclos de reproducción asistida, evaluando la progesterona sérica el día de la maduración final ovocitaria con hCG.

JUSTIFICACIÓN

La infertilidad es un problema que afecta a un gran número de parejas que desean concebir. Según la OMS una de cada cuatro mujeres presenta un problema de fertilidad en el mundo. En México existen aproximadamente 29 millones de mujeres en edad reproductiva, de las cuáles, 1.7 millones son infértiles; el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” I.S.S.S.T.E., es un centro de referencia Nacional, donde se atienden en promedio 745 parejas infértiles al año de primera vez. La revisión actual de la bibliografía es contradictoria acerca del impacto de la luteinización prematura en el pronóstico reproductivo de parejas sometidas a ciclos de reproducción asistida, por lo que este estudio nos permitió evaluar los resultados del impacto de la progesterona elevada en pacientes infértiles valoradas por el servicio de Reproducción Humana del CMN “20 de Noviembre”, en el periodo de Enero del 2010 a septiembre del 2017, ya que como Biólogos de la Reproducción Humana debemos de informar de los resultados del tratamiento con técnicas de reproducción asistida a las parejas, tomando en cuenta varios factores y entre ellos, el efecto de la luteinización prematura, y poder predecir con mayor precisión el pronóstico del ciclo y según las características de éste decidir si la transferencia de embriones debe realizarse de inmediato o diferirse a un ciclo congelado-descongelado donde la progesterona elevada no comprometa la receptividad endometrial durante el ciclo estimulado y evitar riesgos asociados.

HIPÓTESIS

Las pacientes con luteinización prematura tendrán un peor pronóstico reproductivo en comparación con las pacientes que no tengan luteinización prematura.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar el efecto de la luteinización prematura en el pronóstico reproductivo de pacientes sometidas a ciclos de reproducción asistida.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Evaluar el impacto de la luteinización prematura sobre la tasa de embarazo clínico.
- Evaluar el impacto de la luteinización prematura en tasa de embarazo bioquímico.
- Evaluar el impacto de la luteinización prematura en tasa de implantación.
- Evaluar el impacto de la luteinización prematura en tasa de aborto.
- Evaluar el impacto de la luteinización prematura en tasa de nacido vivo.
- Evaluar el impacto de la luteinización prematura en la duración de la estimulación.
- Evaluar el impacto de la luteinización prematura en la dosis total de gonadotropinas.

- Evaluar el impacto de la luteinización prematura en el número de ovocitos recuperados.
- Evaluar el impacto de la luteinización prematura en el número de embriones transferidos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal, analítico, de ciclos de reproducción asistida realizadas en el servicio de Biología de la Reproducción Humana del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre de enero de 2010 a septiembre 2017.

ESTIMULACIÓN OVÁRICA CONTROLADA Y TÉCNICA DE TRANSFERENCIA EMBRIONARIA.

Todas las pacientes que accedieron a los programas de fertilización In-Vitro fueron citadas en el segundo o tercer día de su ciclo, donde se solicitaron análisis hormonales basales, ultrasonografía basal y se inició estimulación ovárica controlada con protocolos convencionales con antagonista flexible, protocolos largos con agonista en el día 21 del ciclo previo, ciclos de mínima estimulación; todos ellos fueron seleccionados de acuerdo a las características clínicas de cada paciente. Se emplearon gonadotropinas recombinantes (Gonal f, Merck Serono), agonistas (Lucrin Kit, Abbott), antagonista (Cetrotide), inhibidor de aromatasa (Letrozol).

El seguimiento folicular se llevó a cabo por medio de ultrasonografía transvaginal iniciando en el día 6 día de estimulación ovárica controlada y partir de entonces cada 24 o 48 horas según respuesta individual de cada paciente, y la maduración ovocitaria final se realizó al obtener dos o más ovocitos de 18mm con Coriogonadotropina (Ovidrel 250ug) o Gonadotropina Coriónica Humana (Choriomon 5.000 – 10.000 UI), realizando recuperación ovocitaria 34 horas posteriores. Se dio soporte de fase lútea con progesterona micronizada por vía vaginal (Geslutin, Asofarma), iniciando en la noche de la captura con 600mg vaginales, manteniendo un esquema posterior de 800mg vaginales hasta la décima semana de gestación. Como parte de rutina, se solicitaron estudios el día de la maduración ovocitaria, entre ellos progesterona sérica.

Las muestras seminales, fueron obtenidas el día de la captura y evaluadas según los criterios de la OMS 2010. La fertilización de ovocitos se la llevo a cabo con FIV convencional o ICSI, dependiendo de las características clínicas como seminales de la pareja en estudio. La fertilización de los ovocitos fueron evaluados entre 18-20 horas luego de la inseminación, determinando como resultados favorables la presencia de 2 pronúcleos (PN) y dos cuerpos polares. y los embriones resultantes fueron incubados en medios de cultivo. G1.5 Plus, Vitrolife ® La calidad embrionaria fue definida según la clasificación de Lucinda-Veeck, considerando como embriones viables y de calidad adecuada aquellos clasificados como 1+ ó 2+. Se transfirieron de 1-3 embriones en estadio de clivaje (día 3) en fresco acorde a las características

clínicas de cada paciente (edad, número y calidad embrionaria disponible para transferencia embrionaria). Todas se realizaron en posición de litotomía, colocación de espéculo vaginal y lavado cervical con solución salina al 0.9% retirando el exceso de moco cervical con gasas. Así mismo todos los procedimientos fueron asistidos con ultrasonido transabdominal con transductor convexo 5-2 MHz (EnVisor, Philips) y vejiga llena. Se utilizaron catéteres de transferencia (Wallace, Smiths Medical International).

Los embriones fueron cargados en el catéter con la técnica de cargado con aire y fueron depositados a 15 mm del fondo uterino retirando el catéter inmediatamente y entregándose al biólogo para descartar retención de embriones a través de microscopía óptica 400x, una vez descartada esta situación, se retiraba el espéculo vaginal y se dejaba a la paciente en posición supina por 15 minutos.

El resultado primario fue evaluar el pronóstico reproductivo desglosado en tasa de embarazo clínico (definido como la presencia de saco gestacional con embrión en su interior con frecuencia cardíaca audible); tasa de embarazo bioquímico (definido como fracción β de hormona gonadotropina coriónica a las dos semanas post transferencia mayor a 1.2 mUI/ml); tasa de implantación (definido como número de sacos gestacionales observados, dividido por el número de embriones transferidos); tasa de aborto (definido como la pérdida de un embarazo clínico menor a 20 semanas de edad gestacional) y tasa de nacido vivo (interrupción de la concepción con producto mayor 24 semanas de edad gestacional que respira y llora al nacer) entre cada grupo.

POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Se estudiaron a todas las pacientes sometidas a ciclos de reproducción asistida a quienes se les realizó transferencia embrionaria en ciclos en fresco en el Servicio de Reproducción Humana del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre durante el periodo de enero de 2010 a septiembre 2017.

Se evaluaron todos los datos obtenidos a través de los expedientes electrónicos y bitácora de estimulación ovárica de pacientes sometidas a transferencia de embriones de ciclos de Reproducción Asistida del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", en el periodo de enero de 2010 a septiembre 2017.

Las pacientes se dividieron en 2 grupos distintos de acuerdo con los niveles de progesterona en el día de la maduración final ovocitaria; el grupo control (grupo 1) con progesterona sérica <1.5 ng/ml. El grupo de estudio (grupo 2) con progesterona sérica ≥ 1.5 ng/ml.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Todas aquellas pacientes sometidas a ciclos autólogos de Fertilización in Vitro (FIV)/Inyección intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI) a quienes posteriormente se les realizó transferencia embrionaria en ciclos en fresco.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Pacientes no sometidas a transferencia embrionaria secundario a cancelación del ciclo de estimulación, ausencia de ovocitos durante la aspiración folicular, embriones grado 3, 4 ó 5 clasificación Lucinda Veeck, carecer de embriones viables durante la transferencia. Pacientes con expedientes incompletos. Pacientes que no contaron con información de las variables de análisis en el expediente.

DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.

Variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Unidad de medida/ categoría	Herramienta para medir
IMC	Índice de Masa Corporal, índice sobre la relación entre el peso y la altura, generalmente utilizado para clasificar el peso insuficiente, el peso excesivo y la obesidad en los adultos. Se calcula dividiendo el peso en kilogramos por el cuadrado de la altura en metros (kg/m ²).	Cuantitativa, Continua	Kg/m ²	Báscula Cinta métrica Calculadora
Edad	Años cumplidos de la paciente al momento de la transferencia embrionaria.	Cuantitativa, Continua	años	Expediente clínico
FSH basal	Valor sérico de la hormona folículo estimulante en día 3 del ciclo menstrual.	Cuantitativa, Continua	UI/ml	Cuantificación sérica en laboratorio.
E ₂ basal	Valor sérico del estradiol sérico en día 3 del ciclo menstrual.	Cuantitativa, Continua	pg/ml	Cuantificación sérica en laboratorio
Progesterona el día de la maduración ovocitaria	Valor sérico de la progesterona en el día de la maduración final ovocitaria con hCG o agonista de GnRH.	Cuantitativa, Continua	ng/ml	Cuantificación sérica en laboratorio
RFA basal	Número de folículos presentes en ambos ovarios observados a través de ultrasonido endovaginal en día 3 del ciclo menstrual.	Cuantitativa, Continua	Folículos Antrales	Ultrasonido transductor endovaginal 5-2 MHz (EnVisor, Philips)
Duración de la infertilidad	Número de años que presenta infertilidad.	Cuantitativa, Continua	años	Expediente clínico
Infertilidad primaria	Una mujer que nunca ha sido diagnosticada con un embarazo clínico y cumple los criterios de infertilidad. Infertilidad: Enfermedad caracterizada por la incapacidad de establecer un embarazo clínico después de 12 meses de relaciones sexuales regulares sin protección o debido a un impedimento	Cualitativa, Nominal	Porcentaje	Expediente clínico

	de la capacidad de una persona para reproducirse como individuo o con su pareja.			
Factor masculino	Un hombre que no puede iniciar un embarazo clínico, representado como alguna alteración en el seminograma (OMS 2010).	Cualitativa, Nominal	Porcentaje	Expediente clínico y resultados de laboratorio
Factor uterino	Causa de infertilidad en donde se afecta el útero por patologías como leiomiomas, pólipos, adenomiosis, sinequias.	Cualitativa, Nominal	Porcentaje	Expediente clínico
Factor tubario	Causa de infertilidad en donde se afecta la anatomía y función de las trompas de falopio por infecciones, cirugías previas, endometriosis, representadas por trompas obstruidas unilateral o bilateralmente.	Cualitativa, Nominal	Porcentaje	Expediente clínico
Factor endocrino-ovárico	Causa de infertilidad en donde se altera los parámetros de normalidad de hormonas del eje hipotálamo hipófisis ovario.	Cualitativa, Nominal	Porcentaje	Expediente clínico y laboratorio
Endometriosis	Una enfermedad caracterizada por la presencia de epitelio endometrial y estroma fuera del endometrio y miometrio.	Cualitativa, Nominal	Porcentaje	Expediente clínico
Días de estimulación	Número de días empleados en total para la administración de medicamentos para la estimulación ovárica controlada,	Cuantitativa, Continua	Número de días	Bitácora de ciclos de reproducción asistida
Dosis total de gonadotropinas	Dosis total de gonadotropinas utilizadas en el ciclo de estimulación ovárica.	Cuantitativa, Continua	UI	Bitácora de ciclos de reproducción asistida
Ovocitos capturados	Número de ovocitos aspirados en ambos ovarios 34-36 hrs después de maduración final ovocitaria.	Cuantitativa, Continua	Número de ovocitos	Visualizado por el biólogo del laboratorio de reproducción asistida por microscopio óptico.
Grosor endometrial el día de la maduración ovocitaria	Distancia máxima entre las interfaces ecogénicas del miometrio cuando es medida en un plano longitudinal del útero en día 3 del ciclo.	Cuantitativa, Continua	mm	Ultrasonido con transductor endovaginal 5-2 MHz (EnVisor, Philips)
Número de embriones transferidos	Colocación intrauterina de uno o más embriones en día 3 de buena calidad producto de un ciclo de fertilización in vitro o ICSI.	Cuantitativa, Continua	Número de embriones	Bitácora de ciclos de reproducción asistida
FIV	La coincubación de ovocitos con espermatozoides in vitro con el objetivo de obtener una fertilización extracorpórea.	Cualitativa, Nominal	Porcentaje	Bitácora de ciclos de reproducción asistida
ICSI	Un procedimiento en el que se inyecta un único espermatozoide en el citoplasma de ovocitos.	Cualitativa, Nominal	Porcentaje	Bitácora de ciclos de reproducción asistida
Tasa de embarazo	Número de embarazos diagnosticados por la detección de fracción beta hCG	Cualitativa, Nominal	Porcentaje	Bitácora de ciclos de

bioquímico	sérica positiva y ausencia de saco gestacional por entre número de transferencias embrionarias realizadas., multiplicados por cien.			resproducción asisitida
Tasa de embarazo clínico	Número de embarazos diagnosticados por la detección de saco gestacional por ciclo de transferencia embrionaria, divididos entre 100 ciclos iniciados.	Cualitativa, Nominal	Porcentaje	Bitácora de ciclos de reproducción asisitida
Tasa de Aborto	Pérdida espontánea de un embarazo antes de las 20 semanas de gestación entre el número de embarazos clínicos, multiplicados por cien.	Cualitativa, Nominal	Porcentaje	Bitácora de ciclos de reproducción asisitida
Tasa de recién Nacido Vivo	El número de partos de nacido vivo expresados por 100 ciclos iniciados, ciclos de aspiración o ciclos de TE. **Se debe especificar el denominador (iniciado, aspirado o ciclos de transferencia de embriones). Sólo Incluye entregas que resultaron en el nacimiento de uno o más nacidos vivos.	Cualitativa, Nominal	Porcentaje	Bitácora de ciclos de reproducción asisitida
Tasa de implantación	El número de sacos gestacionales observados dividido por el número de embriones transferidos.	Cualitativa, Nominal	Porcentaje	Bitácora de ciclos de reproducción asisitida

ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y PROCESAMIENTO DE DATOS.

Los resultados se procesaron con el programa GraphPad Prism versión 6 para macOS.

Las pacientes se dividieron en 2 grupos distintos de acuerdo con los niveles de progesterona en el día de la administración de hCG: <1.5 ng/ml y ≥ 1.5 ng/ml. Se analizó el comportamiento de los datos a través de pruebas de normalidad. Se utilizó estadística descriptiva, medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas y frecuencias para las variables cualitativas. Se realizó análisis univariado para identificar diferencias en la distribución de las variables cuantitativas mediante T de Student o U de Mann-Whitney; mientras que para establecer diferencias en la frecuencia de las variables cualitativas se utilizó Chi cuadrada o exacta de Fisher. Se consideraron significativas las diferencias con una $p < 0.05$.

ASPECTOS ÉTICOS.

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. El presente proyecto es retrospectivo, documental sin riesgo, que estrictamente no amerita del Consentimiento Informado.

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que

permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

No requerido por ser un estudio retrospectivo. La recolección de datos se realizó directamente de los expedientes clínicos y base de datos del Laboratorio de Reproducción Asistida del Servicio de Biología de la Reproducción Humana sin contactar o entrevistar a los pacientes.

RECURSOS MATERIALES

Servicio de Biología de la Reproducción Humana, CMN “20 de Noviembre”. Cuenta con la infraestructura de consultorios, quirófanos y laboratorios para el estudio adecuado de las pacientes infértiles. El laboratorio de reproducción cuenta con balanzas, termoblock, cámara de Makler, microscopio óptico de contraste de fases, centrifugas, refrigeradores, expediente electrónico y físico, bitácora de ciclos de reproducción asistida, laboratorio de Reproducción Asistida, computadora con software estadístico.

RECURSOS HUMANOS

Dra. Sondón García, Zoé Gloria Encargada de Servicio de Reproducción Humana del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”. Se encargó de asesorar cada actividad en el desarrollo del presente trabajo y del análisis e interpretación de resultados obtenidos.

Dra. Matus Hernández, Celina Residente de segundo año de Reproducción Humana del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE.

Regalado Hernández, Miguel Ángel Biólogo adscrito al Servicio de Reproducción Humana del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE.

RECURSOS FINANCIEROS

No se requiere financiamiento.

APORTACIONES O BENEFICIOS

Poder predecir con mayor precisión el pronóstico de los ciclos de reproducción asistida y según las características de éste, decidir si la transferencia de embriones debe realizarse de inmediato o diferirse a un ciclo congelado-descongelado donde la progesterona elevada no comprometa la receptividad endometrial durante el ciclo estimulado y evitar riesgos asociados.

PERPECTIVAS

Con los resultados obtenidos en este trabajo, se espera brindar consejería a pacientes sometidos a técnicas de reproducción asistida en relación al pronóstico reproductivo y poder ofrecerles el mejor esquema de estimulación para aumentar la tasa de embarazo y tasa de recién nacido vivo y disminuir los riesgos inherentes a la hiperestimulación ovárica y complicaciones obstétricas.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se realizaron 121 transferencias embrionarias en día 3 para ciclos en fresco de las cuales, se excluyeron 19 pacientes por no contar con medidas de progesterona en día de la maduración final ovocitaria con administración de hCG, resultando 102 pacientes. En todos los pacientes, los niveles séricos de progesterona en el día de la administración de hCG oscilaron entre 0.2 ng / mL y 13.7 ng / mL. Los pacientes fueron asignados al Grupo 1 (control) con progesterona $\leq 1,5$ ng / mL o Grupo 2 con progesterona $> 1,5$ ng / mL alto; de las cuales 69 correspondieron al grupo 1 y 33 para el grupo 2.

Como puede observarse en la tabla 1, las características son homogéneas en ambos grupos respecto a variables demográficas, hormonales y estimulación ovárica entre los dos grupos de estudio; no existieron diferencias estadísticamente significativas en relación a la edad, índice de masa corporal (IMC), hormona folículo estimulante (FSH) basal, recuento folicular antral (RFA), la duración de la infertilidad y sus causas; a excepción de menores niveles de Estradiol basal en el grupo control, sin embargo corresponde a rangos de normalidad. El promedio de edad de las pacientes fue de 35.3 años (DE \pm 3.6); La duración de infertilidad en el grupo de progesterona ≤ 1.5 ng/dl fue de 8.24 (DE \pm 7.59) y en el grupo 2 fue de 7.48 (DE \pm 3.59); en donde la infertilidad primaria corresponde al 65 y 66% de los casos en ambos grupos respectivamente; la causa más frecuente de infertilidad fue factor tubario en ambos grupos representando 40% para el grupo control y 51% en el grupo de progesterona >1.5 ng/ml.

Tabla 1 Características demográficas y basales de los dos grupos (n=102)					
	Progesterona ≤ 1.5 ng/ml (69)		Progesterona > 1.5 ng/ml (33)		<i>p</i>
	Media (DE)	Mediana	Media (DE)	Mediana	
Edad	35.33 \pm 3.64	35	35.3 \pm 3.7	36	0.9757 ^a
IMC	25.38 \pm 3.22	24.58	26.34 \pm 4.127	25.97	0.4357 ^a
FSH basal	7.054 \pm 3.48	6.480	5.802 \pm 2.636	5.40	0.2018 ^a
E ₂ basal	40.82 \pm 38.09	30.60	50.02 \pm 35.42	38.60	0.0478 ^{b**}
P día hCG	0.803 \pm 0.37	0.820	3.760 \pm 2.779	2.68	< 0.0001 ^{b**}
RFA basal	10.20 \pm 4.64	10	11.39 \pm 4.387	11	0.2881 ^a
Duración de infertilidad (años)	8.24 \pm 7.59	6	7.48 \pm 3.59	7	0.4686 ^a
Infertilidad primaria n (%)	45 (65%)		22 (66%)		1 ^c
F. masculino	13 (18%)		4 (12%)		0.1290 ^c
F. uterino	13 (18%)		7 (21%)		0.7940 ^c
F. tubario	28 (40%)		17 (51%)		0.3976 ^c
F. end-ovárico	23 (33%)		11 (33%)		1 ^c
Endometriosis	5 (7%)		1 (3%)		0.6610 ^c
^a Prueba <i>t</i> de Student					
^b Prueba <i>U</i> de Mann-Whitney					
^c Exacta de Fisher					
** P < 0.005					
* DE: Desviación estándar, FSH: Hormona folículo estimulante, E ₂ : estradiol, P: progesterona, RFA: recuento folicular antral. Los datos son presentados en medias y DE o medianas y percentiles y en n (%).					

Como se muestra en la tabla 2, las características de la estimulación ovárica controlada fueron similares en ambos grupos; los días de estimulación, la dosis total de gonadotrofinas, ovocitos capturados, grosor endometrial el día de disparo, tipo de técnica de reproducción asistida y número de embriones transferidos, no reportaron diferencias estadísticamente significativas. En el grupo control; 76% (n=53) de las pacientes fueron sometidas a FIV y en el grupo 2; 84% (n=28). La duración de días de estimulación fueron en promedio 10 días en ambos grupos, con una dosis total de gonadotrofinas para el grupo control de 2201 (DE \pm 781.7) y de 2082 (DE \pm 625.8) en el grupo con progesterona > 1.5 ng/ml; se capturaron 7.34 ovocitos (DE \pm 4.79) en el grupo 1 y 9.364 (DE \pm 5.06) en el grupo 2.

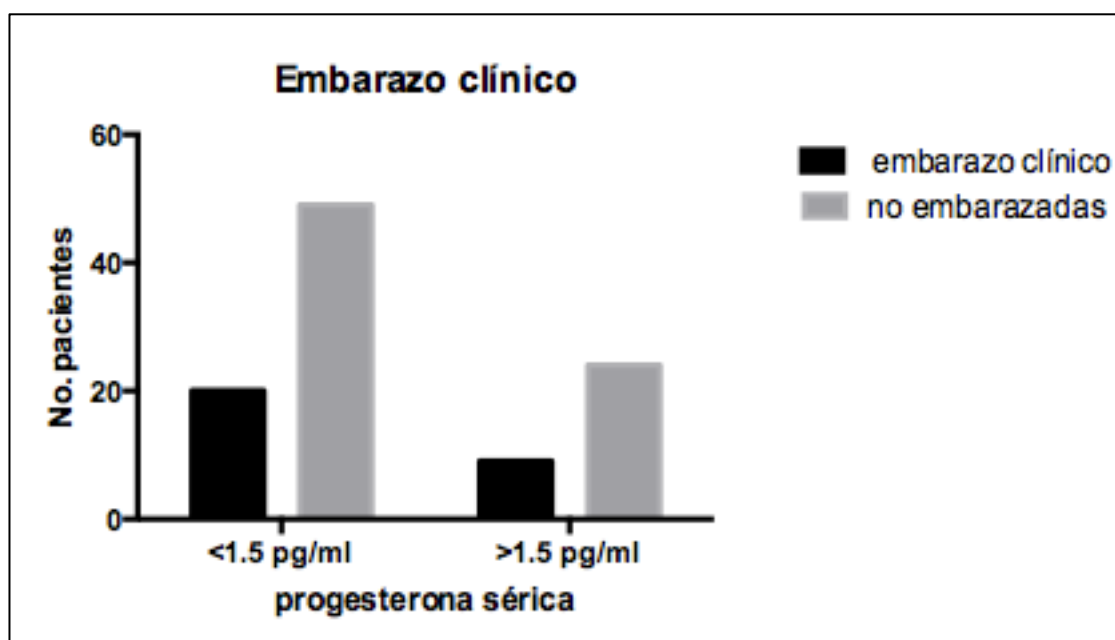
Tabla 2 Características de la estimulación ovárica controlada (n=102)					
	Progesterona ≤ 1.5 ng/ml (69)		Progesterona > 1.5 ng/ml (33)		P
	Media (DE)	Mediana	Media (DE)	Mediana	
Días de estimulación	9.788 \pm 1.73	10	10.55 \pm 2.06	10	0.5370 ^a
Dosis total de gonadotrofinas	2201 \pm 781.7	2250	2082 \pm 625.8	2175	0.1668 ^a
Ovocitos capturados	7.343 \pm 4.79	7	9.364 \pm 5.06	9	0.2055 ^a
Grosor Endometrial el día de hCG	9.478 \pm 2.13	9	9.727 \pm 2.035	10	0.7572 ^a
ET	2.203 \pm 0.71	2	2.455 \pm 0.5641	2	0.1470 ^a
FIV	53 (76%)		28 (84%)		0.4378 ^c
ICSI	16 (23%)		5 (15%)		0.4378 ^c
^a Prueba t de Student					
** P <0.005					
* DE: FIV: fertilización in vitro, ICSI: inyección intracitoplásmica de espermatozoides, Desviación estándar, ET: embriones transferidos,					

En la tabla 3 se resumen los resultados obstétricos de las técnicas de reproducción asistida. La tasa de embarazo bioquímico fue de 39.1% en el grupo 1 y de 33.3% en el grupo 2 (OR 1.2 intervalo de confianza (IC) 95% 0.51-2.94), la tasa de embarazo clínico (figura 1) corresponde a 28.9% y 27.2% en el grupo de progesterona ≤ 1.5 ng/ml y > 1.5 ng/ml respectivamente (OR 1.08 IC 95% 0.43-2.74), la tasa de implantación del grupo control fue de 19.7% y en el grupo 2 de 14.6% (OR 1.6 IC 95% 0.98-2.84) y se reporta una tasa de recién nacido vivo de 28.9% en el grupo 1 y de 27.2% en el grupo 2 (OR 1.08 IC 95% 0.43-2.74); sin encontrar significancia estadística en lo anterior mencionado entre ambos grupos.

Tabla 3 Impacto de la progesterona en el día de disparo en embarazo bioquímico, tasa de implantación, embarazo clínico, aborto y recién nacido vivo.				
	Progesterona ≤ 1.5 ng/ml % (n/N)	Progesterona > 1.5 ng/ml % (n/N)	OR (IC 95%)	P
Embarazo bioquímico	39.1% (27/69)	33.3% (11/33)	1.2 (0.51-2.94)	0.8255 ^a
Tasa de implantación	19.73% (60/304)	14.66% (22/150)	1.6 (0.98-2.84)	0.0585 ^a
Embarazo	28.9% (20/69)	27.27% (9/33)	1.08 (0.43-2.74)	1 ^a

Clínico				
Aborto**	0	0	0	1 ^a
Recién nacido vivo	28.9% (20/69)	27.27% (9/33)	1.08 (0.43-2.74)	1 ^a
^a Exacta de Fisher ^b Prueba <i>t</i> de Student ** Porcentaje calculado a partir de pacientes con embarazo clínico				

FIGURA 1



DISCUSIÓN

La definición de "progesterona elevada" así como el nivel crítico de corte son inconsistentes en la literatura. La mayoría de los datos publicados apuntan a un umbral de progesterona de 1.5 ng/ml y superior en el día de la maduración final de los ovocitaria, lo que tendrá un impacto negativo en las tasas de embarazo, cuando la transferencia de embriones se realiza en el mismo ciclo. En cuanto a los niveles de corte de un umbral crítico de progesterona, se debe tener en cuenta que los diferentes

análisis de progesterona pueden arrojar resultados diferentes y que los resultados deben evaluarse en el contexto del resultado reproductivo.

Las causas de la elevación prematura de la progesterona durante la estimulación ovárica aún no se conocen por completo. Los datos publicados recientemente indican que la estimulación de FSH potenciada hacia el final de la fase folicular podría ser la causa principal de la elevación de progesterona. En comparación con los ciclos naturales, la elevación prematura de la progesterona conduce a una maduración endometrial secretora más avanzada y a una alteración del patrón de expresión de genes endometriales, lo que dará lugar a una asincronía entre el endometrio y el embrión, evitando finalmente la implantación.

Existen innumerables publicaciones que se centran en la elevación prematura de progesterona, y los resultados son controversiales, pues la relación entre la elevación de la progesterona y la tasa de embarazo se ha analizado utilizando diferentes umbrales de la progesterona sérica en el día de la hCG.

En el 2007 un metaanálisis publicado por Venetis y colaboradores, concluyó que había una asociación negativa no significativa entre la elevación de la progesterona y la tasa de embarazos (OR = 0.75, IC del 95%: 0.56-1.06; p=0.10). La mayoría de los estudios que incluyó el metaanálisis, establecieron como punto de corte de progesterona elevada 0.9 ng/ml. (1)

Un segundo metaanálisis en 2012 realizado por Kolibianakis y colaboradores, centrado únicamente en las mujeres sometidas a estimulación ovárica para la FIV utilizando antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), indicó que la elevación de la progesterona el día de la hCG (progesterona elevada: >1, 1.1 y 1.2 ng/ml) se asocia con una probabilidad significativamente disminuida de embarazo clínico por ciclo (-9%, 95%CI -17 to -2, fixed model effects, p=0.02). (6)

Un tercer metaanálisis por Venetis y colaboradores en 2013 de más de 55.000 ciclos de FIV concluyó que la elevación de la progesterona en el día de la hCG se asocia con una disminución significativa de la probabilidad de embarazo en mujeres sometidas a estimulación ovárica. Se identificaron 63 estudios elegibles que evaluaron 55 199 ciclos de FIV, en los ciclos de FIV frescos, se observó una menor probabilidad de logro del embarazo en mujeres con progesterona elevada (≥ 0.8 ng/ml) en comparación con aquellas sin progesterona elevada. Los tamaños de efecto agrupados fueron de 0.8-1.1 ng/ml con OR 0.79; de 1.2-1.4 ng/ml con OR 0.67; de 1.5 – 1.75 ng/ml con OR 0.64; de 1.9-3.0 ng/ml con OR: 0.68 (P<0.05 en todos los casos). (7)

Por último, en el 2015 Venetis y colaboradores, realizaron un estudio de una cohorte retrospectiva de 3296 ciclos de FIV y encontraron que cuando se realizó un análisis multivariado (OR: 0.68; IC del 95%: 0.48 a 0.97), las tasas de nacidos vivos disminuyeron significativamente en el grupo de progesterona elevada (>1,5 ng / ml). Lo mismo ocurrió con las tasas de nacidos vivos en los umbrales de 0.9 y 1.2 ng / ml. (22)

Nuestro estudio se tomaron los puntos de corte para considerar elevación prematura de progesterona similar a lo publicado en la literatura a nivel mundial, nuestro punto de corte de elevación de progesterona el día de la maduración final ovocitaria fue >1.5 ng/ml. Los resultados mostraron menor tasa de embarazo y de recién nacido vivo en el grupo de progesterona elevada (>1.5 ng/ml), aunque no existe significancia estadística, es importante considerar que se incluyeron embriones de buena calidad, lo que podría impactar en la tasa de embarazo, que considero es una fortaleza del estudio; y la debilidad es que se trata de una pequeña cohorte retrospectiva.

La elevación prematura de progesterona, un fenómeno resultante de la acción de las gonadotropinas exógenas en el ovario durante la estimulación ovárica controlada, probablemente induce una alteración en la cascada de las transformaciones secretoras del endometrio. Sigue siendo controvertido si este efecto altera la receptividad del endometrio hasta el punto de obstaculizar las tasas de embarazo después de la transferencia embrionaria. Dado que la elevación prematura de progesterona comúnmente se asocia con fuertes respuestas ováricas a la estimulación (numerosos folículos maduros y altos niveles de estradiol), y este subgrupo de pacientes que a menudo producen embriones competentes, es tentador pensar que, en "buenas respondedoras", la adecuada calidad del embrión puede anular, al menos en parte, las alteraciones endometriales putativas inducidas por la progesterona elevada para mantener las tasas de embarazo. Sin embargo, cuando la elevación prematura de la progesterona ocurre en presencia de una respuesta ovárica débil a la estimulación, la mala calidad del embrión asociada con estos ciclos puede no ser suficiente para compensar las alteraciones en la receptividad endometrial inducida por la progesterona. Teniendo en cuenta la alta flexibilidad en la atención clínica ofrecida por las técnicas de vitrificación actuales, en particular en pacientes con sospecha de defectos en la calidad del embrión, se debe considerar la transferencia embrionaria retrasada a otro ciclo en caso de elevación prematura de progesterona.

CONCLUSIÓN.

A pesar de que la evidencia sugiere que transferir embriones en fresco con niveles de progesterona mayores a 1.5 ng/ml en el día de la aplicación de hCG se asocia negativamente con el logro del embarazo; nuestros resultados mostraron que no hay diferencia significativa en la tasa de embarazo clínico ni recién nacido vivo; lo que podría sugerir que la progesterona elevada no impacta en los resultados reproductivos cuando se transfieren embriones de buena calidad. Al tratarse de un estudio retrospectivo, contamos con ciertas limitaciones, por lo que hacen falta estudios prospectivos aleatorizados que corroboren nuestros hallazgos.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Venetis C.A., Kolibianakis E.M., Papanikolaou E., Bontis J., Devroey P., Tarlatzis B.C. Is progesterone elevation on the day of human chorionic gonadotrophin administration associated with the probability of pregnancy in in vitro fertilization? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2007;13:343–355.
2. Bosch E, Valencia W, Escudero E, Crespo J, Simon C, Remohi J, et al. Premature luteinization during gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles and its relationship with in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 2003; 80:1444 – 1449.
3. Ubaldi F, Camus M, Smitz J, Bennink HC, Van Steirteghem A, Devroey P. Premature luteinization in in vitro fertilization cycles using gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-a) and recombinant follicle-stimulating hormone (FSH) and GnRH-a and urinary FSH. *Fertil Steril* 1996b;66:275–280.
4. Hofmann GE, Khoury J, Johnson CA, Thie J, Scott RT Jr. Premature luteinization during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization-embryo transfer has no impact on pregnancy outcome. *Fertil Steril* 1996;66:980–986.
5. Schoolcraft, W., Sinton, E., Schlenker, T., Huynh, D., Hamilton, F., Meldrum, D.R. Lower pregnancy rate with premature luteinization during pituitary suppression with leuprolide acetate. *Fertil. Steril* 1991;55:563–566.
6. Kolibianakis E.M., Venetis C.A., Bontis J., Tarlatzis B.C. 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.* 2012;13:464–470.
7. Venetis C.A., Kolibianakis E.M., Bosdou J.K., Tarlatzis B.C. Progesterone elevation and probability of pregnancy after IVF: a systematic review and meta-analysis of over 60 000 cycles. *Hum Reprod Update* 2013;19:433–457.
8. Bosch E., Labarta E., Crespo J., Simón C., Remohí J., Jenkins J., et al. Circulating progesterone levels and ongoing pregnancy rates in controlled ovarian stimulation cycles for in vitro fertilization: analysis of over 4000 cycles. *Hum. Reprod.* 2010;25:2092– 2100.
9. Papanikolaou E.G., Pados G., Grimbizis G., Bili E., Kyriazi L., Polyzos N.P., et al. GnRH-agonist versus GnRH-antagonist IVF cycles: is the reproductive outcome affected by the incidence of progesterone elevation on the day of HCG triggering? A randomized prospective study. *Hum. Reprod.* 2012;27:1822–1828.
10. Keltz M.D., Stein D.E., Berin I., Skorupski J. Elevated progesterone-to-estradiol ratio versus serum progesterone alone for predicting poor cycle outcome with in vitro fertilization. *J. Reprod. Med.* 2012;57:9–12.
11. Kyrrou D., Al-Azemi M., Papanikolaou E.G., Donoso P., Tziomalos K., Devroey P., et al. The relationship of premature progesterone rise with serum estradiol levels and number of follicles in GnRH antagonist/recombinant FSH-stimulated cycles. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2012;162:165–168.
12. Melo, M.A.B., Meseguer, M., Garrido N., Bosch E., Pellicer A., Remohí J. The

- significance of premature luteinization in an oocyte-donation programme. *Human Reproduction* 2006;21:1503-1507
13. Kolibianakis E., Bourgain C., Albano C., Osmanagaoglu K., Smitz J., Van Steirteghem A., et al. Effect of ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone, gonadotropin releasing hormone antagonists, and human chorionic gonadotropin on endometrial maturation on the day of oocyte pick-up. *Fertil. Steril.* 2002;78:1025–1029.
 14. Papanikolaou E.G., Bourgain C., Kolibianakis E., Tournaye H., Devroey P. Steroid receptor expression in late follicular phase endometrium in GnRH antagonist IVF cycles is already altered, indicating initiation of early luteal phase transformation in the absence of secretory changes. *Hum Reprod* 2005;20:1541–1547.
 15. Labarta E., Martínez-Conejero J.A., Alamá P., Horcajadas J.A., Pellicer A., Simón C., 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* 2011;26:1813–1825.
 16. Van Vaerenbergh I., Fatemi H.M., Blockeel C., Van Lommel L., In't Veld P., Schuit F., et al. Progesterone rise on HCG day in GnRH antagonist/ rFSH stimulated cycles affects endometrial gene expression. *Reprod Biomed Online* 2011;22:263–271.
 17. Elgindy E.A., Abou-Setta A.M., Mostafa M.I. Blastocyst-stage versus cleavage-stage embryo transfer in women with high oestradiol concentrations: randomized controlled trial. *Reprod Biomed Online* 2011;23:789–798.
 18. Papanikolaou E.G., Kolibianakis E.M., Pozzobon C., Tank P., Tournaye H., Bourgain C., et al. Progesterone rise on the day of human chorionic gonadotropin administration impairs pregnancy outcome in day 3 single embryo transfer, while has no effect on day 5 single blastocyst transfer. *Fertil. Steril.* 2009;91:949–952.
 19. Ochsenkühn R., Arzberger A., von Schönfeldt V., Gallwas J., Rogenhofer N., Crispin A., et al. Subtle progesterone rise on the day of human chorionic gonadotropin administration is associated with lower live birth rates in women undergoing assisted reproductive technology: a retrospective study with 2555 fresh embryo transfers. *Fertil Steril* 2012;98:347–354.
 20. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen [Internet]. 5a ed. Geneva; 2010.
 21. Gosden LV. Oocyte retrieval and quality evaluation. *Methods Mol Biol Clifton NJ.* 2014;1154:343-60.
 22. Venetis C.A., Kolibianakis E.M., Bosdou J. K., Lainas G. T., et al. Estimating the net effect of progesterone elevation on the day of hCG on live birth rates after IVF: a cohort analysis of 3296 IVF cycles. *Hum reprod* 2015;30:684-691.

ANEXO 1

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Septiembre	Octubre	Noviembre-Junio	Julio	Agosto	Septiembre
Búsqueda de la bibliografía	XX	XX				
Elaboración de protocolo	XX	XX				
Evaluación y autorización por los comités de Investigación			XX			
Recolección de información				XX		
Análisis de resultados					XX	
Conclusiones					XX	
Redacción						XX
Publicación						XX