



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL
"20 DE NOVIEMBRE"

**"CORRELACIÓN DEL CONTEO FOLICULAR ANTRAL BASAL CON LOS
NIVELES DE PROGESTERONA EN FASE FOLICULAR TARDÍA DE PACIENTES
SOMETIDAS A FIV / ICSI"**

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALIDAD EN
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA.

DEPARTAMENTO DE
BIOLOGÍA DE LA
REPRODUCCIÓN
HUMANA.

REGISTRO INSTITUCIONAL: 273.2022.

PRESENTA:
DRA. ISELA VIEYRA LOBATO.

TUTOR:
DR. ALFREDO CORTÉS VÁZQUEZ.



CD. DE MÉXICO

AGOSTO 2022.



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.

AGRADECIMIENTOS...

A DIOS...

Por su amor infinito y cada una de las bendiciones que ha puesto en mi camino, incluyendo a mi familia, mis maestros y mis amigos. Tu sabes cuánto es lo que te amo y te agradezco.

A mi familia... por ser lo mejor y lo más valioso en mi vida:

A mis padres, Gregorio Vieyra Mondragón e Icela Lobato Sánchez, por ser una historia de amor y bondad, así como ser mi guía, mi protección y a quienes más admiro, porque los amo de manera infinita.

A mi esposo, Julio Ignacio Ramírez Gómez, por ser más que mi compañero de vida, gracias por tu cariño, por ayudarme a crecer junto a ti, y dejarme disfrutar de tu presencia cada día... Te amo.

A mis hermanos, Martha Romy Vieyra Lobato y Jonathan Greg Vieyra Lobato por su apoyo incondicional y su cariño inmenso, los amo.

A mis maestros, el Dr. Jesús Daniel Moreno García, Dr. Alfredo Cortés Vázquez, por haberme aceptado como integrante de su Equipo por dos años, por sus enseñanzas, q sin su ayuda y conocimiento, no hubiera sido posible culminar este proyecto.

A todos aquellos que me he encontrado en el camino y han sido parte de este momento, a quienes me han dejado aprender y quienes se han dejado enseñar... Gracias.

Sé práctico y generoso con tus ideas. Mantén tus ojos en las estrellas pero recuerda mantener los pies en el suelo.

(Theodore Roosevelt.)

**TÍTULO DE TESIS: "CORRELACIÓN DEL CONTEO FOLICULAR ANTRAL BASAL
CON LOS NIVELES DE PROGESTERONA EN FASE FOLICULAR TARDÍA DE
PACIENTES SOMETIDAS A FIV / ICSI"**

FOLIO: 273.2022.

DRA. DENISSE AÑORVE BAILÓN

Subdirectora de enseñanza e Investigación.

DR. PAÚL MONDRAGÓN TERÁN

Coordinador de Investigación.

DR. JOSÉ LUIS ACEVES CHIMAL

Subdirectora de Enseñanza e Investigación.

DR. JESÚS DANIEL MORENO GARCÍA.

Jefe de Servicio

Profesor Titular del Curso de Subespecialidad
de Biología de la Reproducción Humana.

DR. ALFREDO CORTÉS VÁZQUEZ.

Asesor de Tesis.

Índice de contenido

Agradecimientos.....	2
Autorización.....	3
Índice.....	4
Resumen.....	7
Abstract.....	7
Introducción.....	8
Planteamiento del problema.....	14
Pregunta de investigación.....	15
Hipótesis.....	15
Objetivo.....	15
Material y métodos.....	15
Diseño del estudio.....	15
Población.....	16
Criterios de Inclusión.....	16
Criterios de Exclusión:.....	17
Protocolo de estudio.....	17
Análisis estadístico.....	18
Consideraciones éticas.....	20
Recursos humanos.....	21
Recursos materiales y financiamiento.....	22
Resultados.....	22
Discusión.....	26
Conclusión.....	29
Bibliografía.....	30
Anexo 1.....	31

ABREVIATURAS	SIGNIFICADO
AFC	Conteo folicular antral
ART	Técnicas de Reproducción Asistida.
CMN	Centro Médico Nacional
COS	Estimulación ovarica controlada
EOC	Estimulación Ovarica Controlada
FIV	Fecundación in vitro
FIVTE	Fecundación invitro y transferencia de embriones.
FSH	Hormona Foliculo estimulante
GnRh-a	Análogos de la hormona GnRh
HGC	Hormona Gonadotropina coriónica.
Hrs.	Horas
ISSSTE	Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los trabajadores el Estado.
Kg.	kilogramos
LH	Hormona Luteinizante
Máx.	Máximo
Mín.	Mínimo
mm.	milímetros
mUI/ml	Miliunidades Internacionales por mililitro
Ng/dl.	Nanogramos por decilitro
P/E2	Progesterona/ estradiol
Pg.	picogramos
TAR	Técnicas de reproducción asistida
UI	Unidades Internacionales
UMF	Unidad de medicina familiar

RESUMEN

Se ha descrito en la literatura el pico prematuro de progesterona durante la fase folicular tardía en ciclos de estimulación durante el proceso de Fecundación In Vitro, lo cual es frecuente, a pesar de la administración de agonistas y antagonistas de GnRH para suprimir la secreción endógena de LH, además de encontrarse una asincronía de LH y progesterona, tomando en cuenta que la progesterona tiene picos inter cíclicos y no solo de fase lútea. Sigue siendo controvertido si la elevación folicular tardía de progesterona puede tener un resultado clínico adverso en terapias de reproducción asistida (TRA), ya que la literatura sigue siendo polémica. El conteo folicular antral basal puede estar correlacionado con los niveles de progesterona, la cual ante la administración de HGC afecta negativamente la tasa de nacimientos.

OBJETIVO: Determinar la correlación del conteo folicular antral basal con los niveles de progesterona en fase folicular tardía de pacientes sometidas a FIV/ ICSI

MATERIAL Y MÉTODOS: Del registro de pacientes sometidas a FIV/ ICSI del servicio de Reproducción Humana, seleccionamos a las que cumplieron con los criterios de selección y del expediente clínico donde registramos las siguientes variables: Características demográficas, número de folículos antrales basales, niveles de progesterona, niveles de FSH, niveles de LH, niveles de Estradiol Basal, esquema de estimulación ovárica, dosis total de estimulación, Días de estimulación, Número de Ovocitos metafase II, Número de folículos ≥ 12 mm y Numero de ovocitos totales.

SUMMARY.

The premature peak of progesterone during the late follicular phase in stimulation cycles during the In Vitro Fertilization process has been described in the literature , which is frequent , despite the administration of GnRH agonists and antagonists to suppress the endogenous secretion of GnRH . LH, in addition to finding an asynchrony of LH and progesterone, taking into account that progesterone has intercycle peaks and not only in the luteal phase. Whether late follicular elevation of progesterone can have an adverse clinical outcome in assisted reproductive therapies (ART) remains controversial, as the literature remains controversial. Basal antral follicular count may be correlated with progesterone levels, which, when administered with HGC, negatively affects the birth rate.

OBJECTIVE : To determine the correlation of the basal antral follicular count with the levels of progesterone in the late follicular phase of patients submitted to IVF / ICSI

MATERIAL AND METHODS : From the registry of patients submitted to IVF ICSI of the Human Reproduction Service , we will select those who meet the Based on the selection criteria and the clinical file, we will record the following variables: Demographic characteristics, number of basal antral follicles, progesterone levels, FSH levels, LH levels, Basal Estradiol levels, Ovarian stimulation scheme, Total stimulation dose, Days of stimulation , Number of metaphase II oocytes , Number of follicles ≥ 12 mm and Number of total oocytes .

INTRODUCCIÓN.

En la era moderna de las terapias de reproducción asistida (TRA), la supresión pituitaria con análogos de GnRh, ha reducido drásticamente la incidencia de la luteinización prematura y las tasas de cancelación en ciclos de FIV/ICSI. Las elevaciones sutiles en la concentración de progesterona (P) durante la fase folicular tardía aun pueden ocurrir hasta en 35-38 % de los ciclos de FIV/ICSI a pesar de los protocolos de agonista y antagonista de GnRH respectivamente. Hasta el momento, ni el recuento de folículos antrales, el IMC, la causa de infertilidad, ni parámetros endocrinos basales, como FSH, LH o la concentración de estradiol han sido predictivos de la elevación de progesterona.¹

La concentración de progesterona ante la administración de HGC afecta negativamente la tasa de nacimientos. En pobres respondedoras, el efecto de la elevación en la administración de HGC es mínimo para cancelaciones y es innecesario congelar. En altas respondedoras, el efecto negativo es más pronunciado y aquí se debe valorar la congelación.¹

Es importante recalcar que la progesterona tiene picos inter cíclicos, y no solo de fase lútea. Sigue siendo controvertido si la elevación folicular tardía de progesterona puede tener un resultado clínico adverso en TRA, ya que la literatura sigue dividiéndose entre pros y contras. El nivel de corte de progesterona en la fase folicular tardía que puede ser perjudicial para la implantación exitosa y el mantenimiento temprano del embarazo aún no está establecido.^{2, 3}

El pico prematuro de progesterona antes de la maduración final ovocitaria puede reducir la tasa de éxito en los ciclos de FIV/ICSI. Toda vez que genera una asincronía entre la histología endometrial y el desarrollo embrionario, afectando su receptividad cuando se realiza la transferencia de embriones.⁴ Esta bien documentado que la concentración de progesterona en el momento de la administración de HGC tiene una correlación significativa con la magnitud de la respuesta ovárica a la estimulación.⁵⁾

Cada vez hay más pruebas de que los niveles de progesterona sérica en el momento de la administración de HGC están estrechamente relacionados con la magnitud de la respuesta ovárica a la estimulación con gonadotropina, dependiente de manera directa con la dosis, mediante una estimulación directa sobre la expresión y la actividad enzimática de la 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, que convierte pregnenolona en progesterona pero no se conoce si el conteo folicular basal podría pronosticar la elevación de la progesterona al momento de la estimulación con el disparo de hGC para la ovulación.

El presente estudio, se realiza con la intención de valorar la relación entre los niveles de progesterona el día del disparo, y si de alguna manera se puede tomar como predictor el conteo folicular antral basal de la elevación prematura en fase folicular tardía de la

progesterona, para evitar la mayoría de las veces la vitrificación, y poder realizar más ciclos en fresco.

El presente trabajo fue pensado para reclutar expedientes electrónicos y en físico de 10 años de seguimientos foliculares y ciclos de estimulación en los que se usó progesterona como protocolo de contención, para evitar pico prematuro de progesterona, y se tomara en cuenta ciclos solo con estimulación con gonadotropinas. Las pacientes han correspondido a un grupo variado de causas de infertilidad, grupos de edad, diferentes dosis de estimulación, pero con protocolos estrictamente cuidados para obtener el mejor recuento de captura folicular sin alteración de la calidad ovocitaria.

Se definió una tabla por medio de Excel para descargar los datos, que posteriormente, fueron sometidos a programas de estadística, como el PSS, en su última versión actualizada.

HORMONAS HIPOFISIARIAS.

Se necesita de la secreción pulsátil de GnRh para lograr una secreción sostenida de gonadotropinas. Una secreción sostenida de GnRh reduce rápidamente la secreción de LH y FSH, lo cual se utiliza en patologías dependientes de esteroides sexuales.

En el ovario, FSH y LH se unen a las células de la granulosa y la teca para estimular la foliculogénesis y la producción ovárica de diversos esteroides sexuales (estrógenos, progesterona y andrógenos). Derivados del ovario, retroalimenta al hipotálamo e hipófisis para inhibir o aumentar la secreción de GnRh y gonadotropinas (en el pico de la mitad del ciclo).¹¹

El ovario tiene tres zonas con capacidad de producción hormonal, segregando:

FOLICULO..... Estradiol (en mayor cantidad), progesterona y andrógenos.

CUERPO LÚTEO..... Progesterona (en mayor cantidad) y estrógenos.

ESTROMA..... Andrógenos (en mayor cantidad), estrógenos y progesterona.

La FSH y la LH son moléculas glicoprotéicas producidas y liberadas por la adenohipófisis, su estructura se compone de dos subunidades unidas de forma no covalente (α , β). La subunidad α es común en ambas hormonas, pero la β es la secuencia específica en cada una.¹²

La vida media de cada una; 180- 193 minutos para FSH, y de 40-60 minutos para la LH. Evidenciando picos máximos cada hora y media a lo largo de la fase folicular y cada 3-4 hrs durante la fase lútea con una dependencia directa al estímulo pulsátil propio de la GnRh, el cual acontece aproximadamente cada 2 horas.^{13,14.}

ESTROGENOS: En la mujer fértil, es una mezcla de estradiol y estrona, producidos en el ovario y la corteza suprarrenal. Su acción en la adolescencia es impulsar el desarrollo del miometrio. En el endometrio aumenta el contenido de agua, electrolitos, enzimas y proteínas. Promueven la regeneración del epitelio después de la menstruación y producen la fase de proliferación que incluye glándulas, estroma y vasos.¹¹

El estriol es producido casi exclusivamente por la placenta en el embarazo, aunque puede haber pequeñas cantidades por conversión periférica en mujeres no grávidas.

El estradiol es el principal estrógeno ovarico durante la vida reproductiva, siendo su concentración, resultado de la síntesis en los folículos y de la conversión periférica de la estrona (secretada directamente por el ovario, puede ser convertida a partir de la androstenediona en la periferia).¹¹

PROGESTERONA : Al actuar sobre el aparato genital, previamente preparado por los estrógenos, producen cambios de carácter progestacional. Sintetizada mayormente por el cuerpo lúteo, su acción es preparar al útero para la anidación ovular. Es un esteroide

procedente de la pregnenolona que posee 21 átomos de carbono en su estructura. Esta puede tener actividad antiestrogénica, antiandrogénica y también antimineralocorticoide. Cuando comienza a actuar, el crecimiento del endometrio cesa y se inicia la fase secretora. El estroma acumula agua, las glándulas y las arteriolas espirales sufren modificaciones. A nivel del ovario impide el desarrollo de un nuevo folículo. Inhibe la producción de LH y estimula la liberación de FSH.

Actúa sobre los centros termoreguladores del hipotálamo, provocando un ligero aumento térmico (en la segunda fase del ciclo).¹¹ A la hora de la estimulación ovárica controlada, la progesterona o sus afines, LH o hGC ayudan a terminar la maduración folicular.

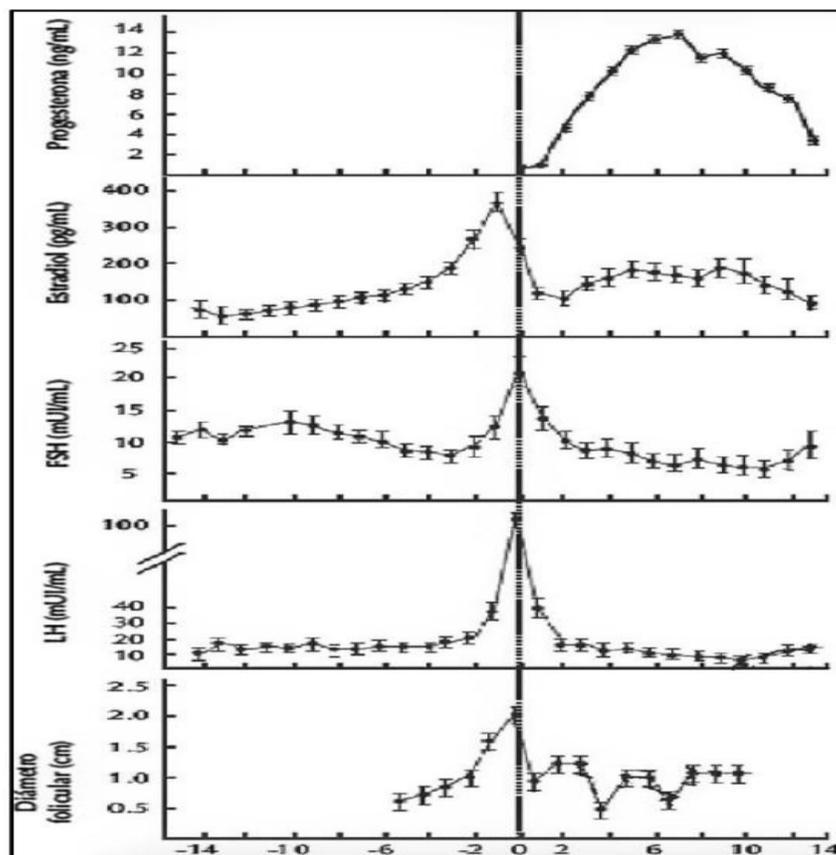


Figura 1. Diámetro folicular y Concentraciones hormonales durante el ciclo sexual femenino. (Tresguerres, J. 2011).

En laboratorio se realizaron las siguientes mediciones de las hormonas descritas con espectrofotometría. Tomando en cuenta los siguientes rangos para normalidad en mujeres con vida reproductiva.^{15, 16}

FSH: Ayuda a determinar la reserva ovárica.

Adecuada reserva	Buena reserva	Reserva disminuída	Muy baja reserva
≤ 6 mUI/ml	6-9 mUI/ml	9-10 mUI/ml	10-13 mUI/ml o más.

LH:

NORMAL.	OVULACIÓN.
2-10 mUI/ml	≥ 20 mUI/ml

ESTRADIOL:

NORMAL	27-161 pg/ml
--------	--------------

ANTECEDENTES.

Las revisiones de artículo en relación con el pico prematuro de progesterona insisten en una controversia sobre los niveles de progesterona en fase folicular tardía, no encontrando los niveles bien establecidos para considerarlo así, ni un consenso mundial. El ciclo menstrual femenino está determinado por la interacción entre los sistemas de regulación del eje hipotálamo-hipofisis-gonadal en tres principales niveles: 1.- GnRh, 2.- hipófisis y 3.- hormonas ováricas. La importancia de la producción de la progesterona radica que se realiza en el ovario. La producción de GnRh en hipotálamo, estimula FSH y Lh de Hipófisis, que a su vez estimulan producción de estrógenos y progesterona en el ovario. Dentro de la ventana de fertilidad, el día de la ovulación es crucial para determinar las señales que enmarcan el periodo fértil, el esquema que debe de estar natural y perfectamente orquestado para que se logre fecundación e implantación, por lo que debe existir congruencia hormonal y endometrial⁶

De no existir congruencia entre estas dos modalidades, se obtienen ovocitos que al ser fecundados no podrán implantarse, ya que el endometrio no cursará con condiciones para hacerlo, y el motivo principal en la estimulación ovárica controlada será la elevación de esteroidogénesis por FSH exógena, lo cual condiciona, según lo marca la literatura, a un

incremento de progesterona sérica y desfase endometrial, lo que obligaría a cancelar la transferencia de embriones en ese ciclo en fresco y se tendrían que congelar embriones, lo que resulta, entre otras situaciones, a no tener cuerpo lúteo disponible y aumentar la suplementación lútea. Se reconoce que, entre más ovocitos reclutados, mayor puede ser la elevación de progesterona y mayor el efecto de alteración endometrial, y el número de ovocitos obtenidos, pudiera ser reflejo del conteo basal folicular, que se refiere al conteo ultrasonográfico en día 3 del ciclo, cuando se tiene mayor reclutamiento folicular. Es importante entender ovulación, como la ruptura de un folículo con expulsión de un ovocito, con zona pelúcida, corona radiada, y considerable número de células del cúmulo.⁶

El conteo basal antral se realiza en día 3 del ciclo, justamente para valorar el reclutamiento folicular, y se cuantifican los folículos por medio de ultrasonido transvaginal. El día del disparo se define, como aquel día en el que se aplicó agonista de GnRh o HGC para poder madurar de manera final a los ovocitos, este, marca la fase folicular tardía, y previa a su administración, se debe medir la progesterona para tomar decisiones. El disparo se elige de acuerdo a ciertas características de los ovocitos, principalmente las medidas, superior a 18 mm es el diámetro de indicación de disparo en nuestro Hospital, y de captura de ovocitos a las 34 - 36 hrs.

A nivel mundial, la controversia de transferir o congelar embriones según los niveles de progesterona se refieren en la siguiente tabla, donde se distingue la relación que existe entre el número de los ovocitos con la elevación temprana de progesterona en fase folicular tardía:

Autor(es)	Año	Conclusión
Venetis, C. Et al	2015	Pacientes que tuvieron pico prematuro de progesterona tuvieron mayores cantidades de ovocitos capturados, mayor número de folículos > 11 mm desarrollados y mayores concentraciones de estradiol. ⁷
Venetis, C., et al	2013	Pacientes que tenían mayor cantidad de complejos cúmulo-corona capturados tenían mayores concentraciones de progesterona en el día del disparo. ⁸
Urman, B., et al	1999	Pacientes con pico prematuro de progesterona tenían mayores cantidades ovocitos y mayor número de embriones disponibles para transferencia. ⁹
Ochsenkuhn R., et al	2012	Pacientes con concentraciones mayores de 1.5 ng/dl de progesterona tenían mayor número de ovocitos capturados y mayor número de blastocitos. ¹⁰

Existe un escrito de 2019, realizado por el autor Johnny s. Younis. Que comenta el efecto de la progesterona elevada en fase folicular tardía a pesar del uso persistente de agonistas y antagonistas de la GnRh. Recalca que no exista aún niveles de corte bien establecidos. Y que evita la implantación exitosa y el mantenimiento temprano del embarazo. Descarta en su texto, que la estimulación ovárica excesiva no necesariamente provoca el desarrollo de un alto número de folículos preovulatorios. Las mujeres con baja reserva ovárica que reciben altas dosis de gonadotropinas logran un pequeño número de folículos maduros, lo

que conduce a una actividad esteroideogénica ovárica considerable. Por lo tanto, no es razonable imputar el aumento tardío de la progesterona folicular a un aumento de la actividad esteroideogénica ovárica en estas mujeres. La literatura aun es muy escasa con base a pacientes con pobre respuesta.

Se sugirieron delicados mecanismos paracrinós y autócrinos dentro del complejo oocytécumulus para preservar la integridad del folículo preovulatorio, incluida la inhibición de progesterona y la luteinización folicular, y aun faltan estudios que demuestren la interrupción de estos mecanismos de “guardián” en casos de baja reserva ovárica o de ovocitos envejecidos.

Progesterona sérica/ estradiol (P/E2) el día de la administración de hCG se introdujo como una forma más apropiada de analizar el aumento de progesterona en mujeres sometidas a COS.

Éste mismo texto, habla de una ecuación lineal presentada para calcular la relación P/E2, valuada en ng/ml x 1000/E2 (pg/ ml).

En un entorno folicular, donde se interrumpe el mecanismo que evita la luteinización prematura, independientemente del aumento de LH, se puede especular que el aumento de progesterona en la fase folicular tardía, puede pasar por alto la producción normal de E2, en la fase folicular tardía puede pasar relativamente por alto la producción de E2 normal, en la etapa preovulatoria de la esteroideogénesis, lo que aumenta la relación progesterona/ estradiol. Por lo tanto, en mujeres con baja reserva ovárica y pocos folículos preovulatorios, una correlación negativa (inversa) entre el número defolículos en maduración y P/E2, la relación puede apoyar la existencia de tal mecanismo como su interrupción, mientras que una correlación negativa o positiva puede desaprobarlo. Todo sigue siendo una hipótesis.³

Planteamiento del problema

La mayoría de las pacientes en nuestro Servicio, cuentan con más de 38 años de edad, lo que condiciona a mala calidad ovocitaria, y falla en ciertos mecanismos, que pueden alterar el ciclo normal que se esperaría cada mes, e incluso adelantar picos de progesterona a la estimulación. En México, al igual que en otros países, se ha postergado la maternidad, lo que sugiere envejecimiento ovárico y fallo en la membrana del ovocito, lo cual, con consiguiente incremento de progesterona por escape. Ante el posible problema de la edad y la respuesta folicular a la estimulación quizá predeterminada por el conteo inicial basal, se ha planteado lo siguiente:

Pregunta de investigación

¿Cuál es la correlación del conteo folicular antral basal con los niveles de progesterona en fase folicular tardía de pacientes sometidas a FIV/ICSI?

Hipótesis

La correlación del conteo folicular antral basal con los niveles de progesterona en fase folicular tardía de pacientes sometidas a FIV/ICSI es alta.

Objetivo

Determinar la correlación del conteo folicular antral basal con los niveles de progesterona en fase folicular tardía de pacientes sometidas a FIV/ ICSI.

Material y métodos.

Diseño del estudio

Se realizó un estudio transversal, observacional, descriptivo, correlacional de los expedientes de las pacientes tratadas en el Servicio de Biología de la Reproducción Humana en el CMN 20 de Noviembre de enero de 2010 a enero de 2020, registradas en las hojas de seguimiento de ciclos de estimulación ovárica para FIV e ICSI, excluyendo pacientes incompletas en información, y a las que dentro de su ciclo de estimulación, se utilizara en lugar de antagonista, progesterona o indometacina, solo se tomaron los que incluyeran antagonistas de la GnRh.

Se analizaron los siguientes parametros: las Bioquímicas (niveles de progesterona, FSH, LH, estradiol basal), antropométricas (Peso, IMC, edad), de respuesta ovárica (conteo folicular antral basal, esquema de estimulación ovárica, dosis total de estimulación,

días de estimulación, número de ovocitos Metafase II, número de folículos ≥ 12 mm, número de ovocitos totales.

Población

Expedientes de pacientes enviadas de UMF con diagnóstico de Infertilidad primaria o secundaria, candidatas a técnicas de reproducción asistida de alta complejidad.

Según nuestro cálculo de muestra, fue de 70 pacientes., con fórmula.

Considerando la proporción mencionada en hipótesis (50%), para un poder del 0.80, un error tipo I de 0.05, utilizando una fórmula para proporciones se requiere una población total de estudio de 70 pacientes.

$$n = \frac{Z_{\alpha} + Z_{\beta} \sqrt{pq}}{d^2}$$

Dónde: $Z_{\alpha} = 1.96$; $Z_{\beta} = 0.84$; $p = 0.50$; $q = 1-p$; $d = 0.10$

Sin embargo, se aplicó un muestreo probabilístico a conveniencia, debido a que tenemos una base de datos de 600 casos.

Criterios de Inclusión

Expedientes clínicos y carpetas de datos de pacientes con las siguientes características:

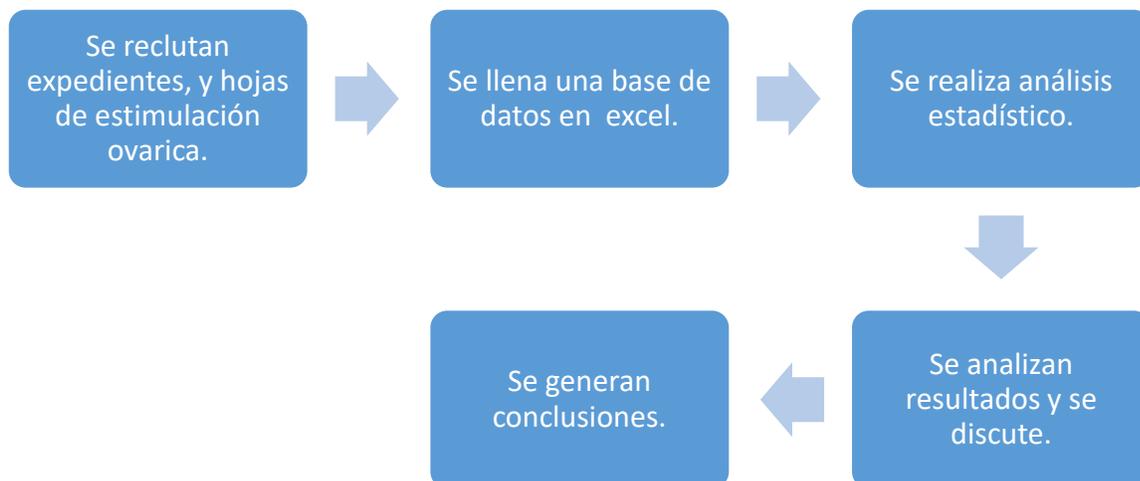
1. Pacientes derechohabientes del ISSSTE, enviadas a CMN 20 de Noviembre con Diagnóstico de infertilidad demostrada, de enero de 2010 a febrero de 2020.
2. Expedientes de pacientes candidatas a Técnicas de reproducción asistida de alta complejidad.

3. Expedientes de pacientes con hojas de estimulación bien requisitadas, y con estimulación ovárica a base de FSH recombinante, y uso de antagonista en el mismo ciclo.
4. Expedientes de pacientes con control de laboratorios completo, principalmente progesterona el día del disparo de HGC.

Criterios de Exclusión:

1. Expedientes incompletos.
2. Expedientes de pacientes con uso de progesterona o indometacina, en lugar de antagonista de la GnRh.
3. Expedientes no encontrados en sistema.

PROTOCOLO DE ESTUDIO:



Pruebas Bioquímicas

El examen hormonal en sangre se realiza para estudiar el nivel de las hormonas femeninas encargadas de regular el ciclo ovárico de la mujer. De ésta forma se puede determinar así el potencial de fertilidad en la mujer.¹¹

Junto con la ecografía transvaginal, la analítica de las hormonas basales permite definir el estado de la reserva ovárica de la mujer. Esto es de gran ayuda para determinar la cantidad total de ovocitos que tiene en sus ovarios y si ocurre la ovulación.¹¹

Ubicación: Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. Servicio de Biología de la Reproducción Humana.

Análisis estadístico.

El análisis descriptivo se realizó la prueba de normalidad de Kolmogorov y Smirnov. La correlación se determinó con prueba de Rho de Spearman para variables cuantitativas. Se considerará significancia estadística con un valor de p menor de 0.05. Utilizamos el programa estadístico IBM SPSS v28.0 para sistema operativo MAC.

12.8 Descripción operacional de las variables.			
Nombre variable	Definición	Tipo de variable	Unidad de medida
Niveles de Progesterona	cantidad de Progesterona sérica el día de la maduración final ovocitaria.	cuantitativa	ng/ml
Índice de masa corporal	Medida de asociación entre el peso y la talla del individuo	cuantitativa	Bajo peso \leq 18.5 Normal 18.5-24.9 Sobrepeso: 25-29.9 Obesidad grado I: 30-34.9

			Obesidad grado II: 35-39.9. Obesidad grado III: \geq 40
edad	Tiempo que ha vivido la persona desde su nacimiento	cuantitativa	años
Niveles de FSH	Son valores que expresan la cantidad de FSH sérica	cuantitativa	mUI/ml.
Niveles de LH	Son valores que expresan la cantidad de LH sérica	cuantitativa	UI/L.
Niveles de Estradiol Basal	Son valores que expresan la cantidad de estradiol sérico previo a la estimulación ovárica.	cuantitativa	Pg/ml
Conteo Folicular antral	Es el número de folículos en día 3 del ciclo menstrual en cada ovario.	cuantitativa	Número de folículos
Peso	Fuerza con la que la tierra atrae a un cuerpo y a la magnitud de dicha fuerza	cuantitativa	Kg.
Esquema de estimulación ovárica	Protocolo de uso de gonadotropinas para obtener más ovocitos que de manera habitual	cualitativa	Convencional baja: 1 Convencional alta: 2
Dosis total de estimulación	Cantidad de medicamento establecida para estimulación ovárica	cuantitativa	UI/ ml.
Días de estimulación	Número de días que implica protocolo de estimulación ovárica.	cuantitativa	Números.
Número de Ovocitos metafase II	Cantidad de ovocitos maduros obtenidos en ciclo de estimulación	cuantitativa	Números.

Número de folículos \geq 12 mm.	Cantidad de folículos con dimensiones \geq 12 mm.	cuantitativa	Números
Numero de ovocitos totales	Cantidad de ovocitos recuperados en un ciclo de estimulación.	cuantitativa	Números.

ASPECTOS ÉTICOS:

Nos sujetamos a la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública y nos comprometemos a cumplir la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de los Sujetos Obligados, a resguardar la información sensible de los pacientes y usar sus datos solo para fines de esta investigación. Únicamente el responsable técnico tendrá acceso a la base de datos que se obtuvo, y el será quien realice el análisis estadístico para disminuir riesgo en el manejo confidencial de los datos.

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del capítulo 1, 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, manteniendo 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.

ASPECTOS ÉTICOS.

- IFAI
- Ley General de Salud de Riesgo.

- **Autonomía:** La autonomía expresa la capacidad para darse normas o reglas a uno mismo sin influencia de presiones externas o internas.
- **Beneficencia:** Obligación de actuar en beneficio de otros, promoviendo sus legítimos intereses y suprimiendo prejuicios.
- **Justicia:** Tratar a cada uno como corresponda, con la finalidad de disminuir las situaciones de desigualdad (ideológica, social, cultural, económica, etc.).
- **No maleficencia:** Abstenerse intencionadamente de realizar actos que puedan causar daño o perjudicar a otros.

El presente estudio tiene un riesgo igual al mínimo; se apega a la declaración de Helsinki en su 64ava revisión, de Fortaleza, Brasil 2013; como se describe en el apartado II que trata sobre la investigación médica combinada con asistencia profesional (Investigación clínica), asimismo se apega al Reglamento de la Ley General de Salud y se guardará la confidencialidad de las pacientes.

Recursos humanos

Investigador Responsable: Dr. Alfredo Cortés Vázquez (Médico Adscrito de CMN 20 de Noviembre)

Asociado1: Dra. Isela Vieyra Lobato (Residente de Biología de la Reproducción Humana)

Asociado 2: Dr. Jesús Daniel Moreno García (Laboratorio de Medicina Genómica).

Recursos materiales y financiamiento:

Espectrofotometría por el laboratorio Clínico para niveles hormonales, resto de laboratorios con reactivos del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

Recursos administrativos de la carpeta de vaciado de los datos de estimulación ovárica.

RESULTADOS

Se utilizaron hojas de descarga de datos, tabuladas en excel con las variables descritas en un principio, material con el que se realizó la base de datos, extraída de expedientes y carpetas con los criterios de inclusión.

En este estudio se contó con un grupo de 600 pacientes, de las cuales, encontramos lo siguiente:

Edad:

El mayor número de pacientes tratadas, se encuentra en el rango de 31- 36 años, con un número de 280.

Rango de edad.	18-25	26-30	31-36	37-40	≥41 años.
Número de pacientes.	5	45	280	227	43

Siendo el mayor número, en el rango entre 31-36 años, representando el 46.6 % del total de las pacientes.

Rango de edad.	18-25	26-30	31-36	37-40	≥41 años.
----------------	-------	-------	-------	-------	-----------

Número de pacientes.	0.83 %	7.5 %	46.6 %	37.83 %	7.16 %
----------------------	--------	-------	--------	---------	--------

Y encontrando un menor conteo, en el rango de edad de 18-25 años, con un porcentaje del 0.83%, con apenas 5 pacientes, de las 600 reclutadas.

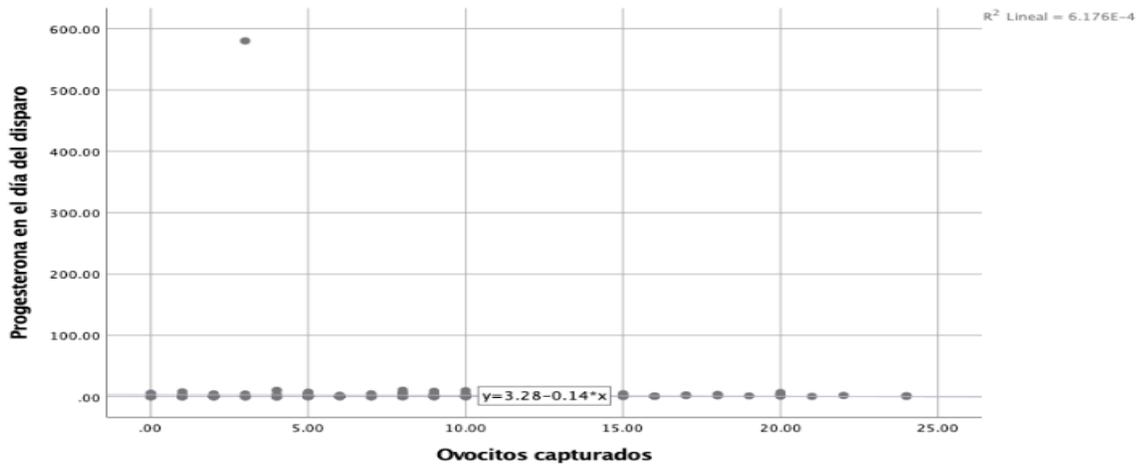
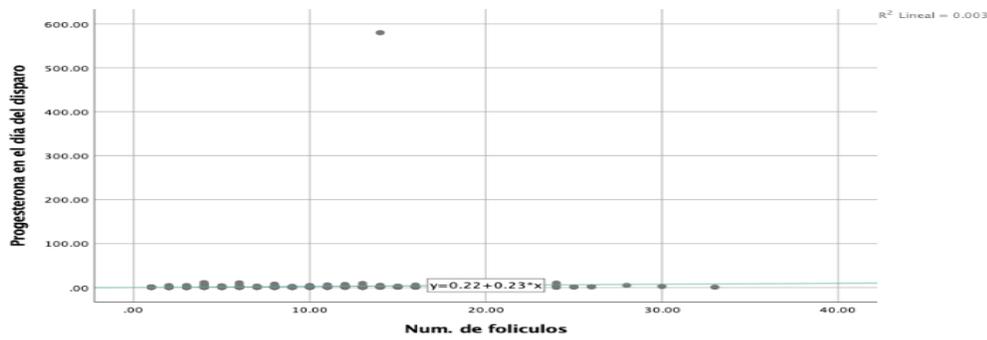
EL valor intermedio, fue entre el rango de edad de 26 – 30 años, con un 7.5 %

ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS.

Variable.	N	Mín.	Máx.	Media	Desviación.
AFC	600	1	52	13.27	8.26
Ovocitos capturados	600	.00	24.00	6.6798	4.66377
Núm. De foliculos	600	1.00	33.00	9.1462	5.50341
Progesterona en el día del disparo	600	0.20	580	2.3605	25.77021
Estradiol	600	0.39	65618.00	3132.9226	5774.63669
N válido (por lista)	600				

Para poder realizar la correlación de las variables anteriores con el conteo folicular, se realizaron los siguientes cálculos estadísticos, donde, a pesar del conteo folicular alto, se obtuvieron bajos niveles de progesterona, en ciertos grupos etareos, correspondientes a normorespondedoras.

- La correlación es nula y no fue estadísticamente significativa. Con una Rho de Spearman de .047 .



Correlaciones

Rho de Spearman	AFC		AFC	Ovocitos capturados	Num. de folículos	Progesterona en el día del disparo
		Coefficiente de correlación	1.000	.505**	.553**	.047
		Sig. (bilateral)	.	.000	.000	.289
		N	506	506	506	506
	Ovocitos capturados	Coefficiente de correlación	.505**	1.000	.749**	.261**
		Sig. (bilateral)	.000	.	.000	.000
		N	506	506	506	506
	Num. de folículos	Coefficiente de correlación	.553**	.749**	1.000	.318**
		Sig. (bilateral)	.000	.000	.	.000
		N	506	506	506	506
	Progesterona en el día del disparo	Coefficiente de correlación	.047	.261**	.318**	1.000
		Sig. (bilateral)	.289	.000	.000	.
		N	506	506	506	506

** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

Se realizó una regresión lineal simple, encontrando que existe una mínima influencia del conteo de folículos antrales con las concentraciones de progesterona en el día del disparo.

Comunalidades

	Inicial	Extracción
AFC	1.000	.789
Ovocitos capturados	1.000	.754
Num. de foliculos	1.000	.769
Progesterona en el día del disparo	1.000	.998
Estradiol	1.000	.851

Método de extracción: análisis de componentes principales.

Varianza total explicada

Componente	Total	Autovalores iniciales		Sumas de cargas al cuadrado de la extracción		
		% de varianza	% acumulado	Total	% de varianza	% acumulado
1	2.301	46.027	46.027	2.301	46.027	46.027
2	1.005	20.097	66.125	1.005	20.097	66.125
3	.855	17.097	83.222	.855	17.097	83.222
4	.546	10.926	94.148			
5	.293	5.852	100.000			

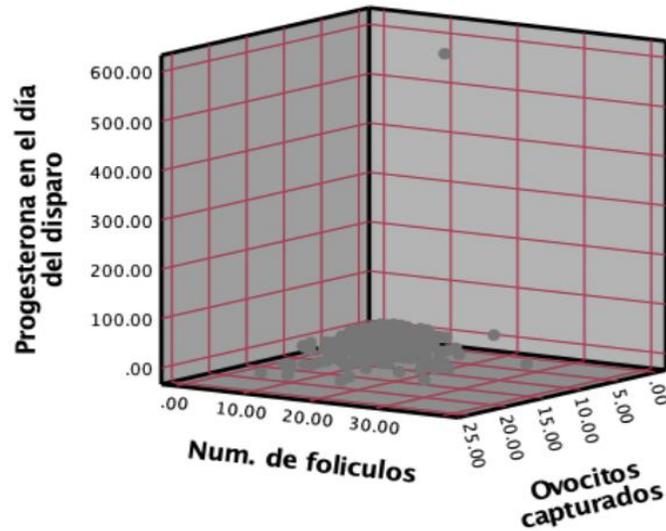
Método de extracción: análisis de componentes principales.

Matriz de componente^a

	Componente		
	1	2	3
AFC	.651	.020	-.604
Ovocitos capturados	.867	-.047	.023
Num. de foliculos	.873	.063	-.053
Progesterona en el día del disparo	.014	.997	.064
Estradiol	.604	-.067	.694

Método de extracción: análisis de componentes principales.

a. 3 componentes extraídos.



Prueba de KMO y Bartlett

Medida Kaiser-Meyer-Olkin de adecuación de muestreo		.699
Prueba de esfericidad de Bartlett	Aprox. Chi-cuadrado	578.887
	gl	10
	Sig.	.000

Se realizó un análisis de componentes principales, encontrando 3 componentes, llama la atención el componente numero 2 caracterizado por un bajo conteo folicular antral, baja respuesta ovárica con altas concentraciones de progesterona en el día del disparo.

DISCUSION

El Servicio de Biología de la Reproducción del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ha logrado colocarse como una de las prioridades en las Instituciones del ISSSTE, ya que la esperanza de vida ha sido superada a través de los años, las prioridades y deseos

de las mujeres en la educación, el trabajo y el ámbito social, ha hecho que se postergue la maternidad por arriba de los 35 años, donde es ampliamente conocido, que incrementa el número de aneuploidías, la posibilidad de fibromas uterinos, alteraciones en la permeabilidad tubaria, endometriosis, siendo lo más importante, la calidad y el número de ovocitos en la reserva ovárica, entre otras alteraciones.

La edad, el tipo de infertilidad y la enfermedad de base, determinarán la respuesta de cada paciente a los ciclos de estimulación, existen artículos que hablan a cerca del conteo folicular antral basal, para poder intuir la respuesta final, e incluso, el motivo del presente estudio, la elevación prematura de progesterona en fase folicular tardía, que nos hablaría de congelar o transferir en fresco. La gonadotropina coriónica humana (HGC) es una hormona luteotrópica que promueve la supervivencia y la actividad esteroideogénica del cuerpo lúteo al actuar a través de los receptores de la hormona luteinizante expresados en las células luteinizadas de la teca y la granulosa. Por lo tanto, se usa para apoyar la fase lútea en los ciclos de FIV para mejorar las tasas de embarazo clínico y prevenir el aborto espontáneo. Por tanto, la HGC y la LH actúan como hormonas luteotrópicas y mejoran la función luteínica mediante el aumento de la esteroideogénesis y la producción de progesterona de la granulosa luteínica. Existe una hipótesis molecular, donde la vía de señalización de JNK podría estar involucrada en la regulación de la esteroideogénesis en células de la granulosa lutea humanas por hCG/LH. Se realizó un estudio en el año 2020 donde encuentran evidencia de que la señalización JNK está involucrada en la regulación de la esteroideogénesis por hGC/LH en células de la granulosa luteales¹⁷. Así, entre mayor respuesta folicular exista, se espera mayor luteinización de las células por aumento de la esteroideogénesis, lo cual se traduciría en aumento de la progesterona, elevándola de manera prematura el día del disparo, por efecto de la HGC, lo que impediría la transferencia en fresco de embriones, con alteración por luteinización del endometrio. Sin

embargo, existe una hipótesis ya comentada anteriormente del autor Younis, donde al contrario de las pacientes jóvenes, con alto conteo folicular basal o respuesta normal ovárica a la estimulación, estaríamos encontrando elevación de progesterona en pacientes con baja respuesta por una alteración de fuga esteroideogénica por envejecimiento folicular. Sigue siendo una teoría.³

El presente trabajo demuestra la importancia de realizar el conteo folicular antral basal, para predecir una posible respuesta ovárica a la estimulación, sin embargo, cabe la duda para predecir la elevación prematura de progesterona, ya que a la correlación de Spearman se observó la correlación positiva a la esteroideogénesis (elevación de estradiol) de manera moderada con las concentraciones de progesterona en el día del disparo. La luteinización ayuda a la maduración invitro, sin embargo, aquí fue nula la correlación con la elevación de progesterona.

En nuestra investigación encontramos lo contrario a la literatura en general, que afirma que a mayor conteo folicular basal, mayor es la posibilidad de pico prematuro de progesterona, ya que la correlación fue débil.

Encontramos con la hipótesis de la edad y el envejecimiento ovarico, una correlación negativa débil. Aquí se obtuvieron menores conteos foliculares y coincide con la literatura que relaciona conteo folicular con elevación de progesterona de manera prematura el día del disparo.

Comparado a lo descrito anteriormente, conforme al conteo folicular antral basal, la maduración ovocitaria, la elevación de progesterona, la luteinización, el conteo de folículos metafase II, con casi nulo efecto.

De acuerdo a el análisis de componentes principales, se tomó el valor más parecido al descrito en la literatura para pico prematuro de progesterona en fase folicular tardía, siendo de 0.8 – 1.5 ng./dl., con fines estadísticos,(tomando en CMN 20 de Noviembre

1.2 ng/dl.) Lo que formó tres perfiles de pacientes, nombrados desde el número 1 al 3, cada grupo por edad, siendo el 1, las pacientes más jóvenes, y el grupo 2-3, las de mayor edad.

Aquí se observó, que entre más jóvenes, se tenían mas ovocitos, y menor cantidad de progesterona; a diferencia de las pacientes, con mayor edad, que tuvieron menor conteo folicular antral basal, menor respuesta de ovocitos, y mayor cantidad de progesterona, por lo que aquí si se valida la hipótesis en pacientes con pobre respuesta ovárica, donde el pico prematuro de progesterona es mayor.

Nuestra investigación concluye los resultados más significativos en el segundo grupo de edad, 26-36 años, donde encontramos mayor cantidad de maduración ovocitaria, con mayor cantidad de estradiol y bajos niveles de progesterona el día del disparo, y un conteo folicular antral de normal a alto.

LIMITACIONES:

Es necesario realizar estudios prospectivos, y ECA, con conteos foliculares antrales basales en mujeres mexicanas, incluyendo alta, baja y respuesta normal ovárica.

“Nuestro estudio es retrospectivo.”

CONCLUSIONES.

- El conteo folicular antral basal no tiene correlación con los valores de progesterona en el día de la maduración final ovocitaria.

BIBLIOGRAFIA.

- ¹ Arvis, Philippe, Philippe Leher, and Anne Guivarc'h-Levêque. "Both high and low HCG day progesterone concentrations negatively affect live birth rates in IVF/ICSI cycles." *Reproductive BioMedicine Online* 39.5 (2019): 852-859.
- ² De Ziegler, D., Brioschi, P. A., Fanchin, R., & Bulletti, C. (2003). Confronting the hidden face of progesterone during the follicular phase. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 20(1), 29-32.
- ³ Younis, Johnny S. "The role of progesterone/estradiol ratio in exploring the mechanism of late follicular progesterone elevation in low ovarian reserve women." *Medical Hypotheses* 125 (2019): 126-128.
- ⁴ Oktem, O., Akin, N., Bildik, G., Yakin, K., Alper, E., Balaban, B., & Urman, B. (2017). FSH Stimulation promotes progesterone synthesis and output from human granulosa cells without luteinization. *Human reproduction*, 32(3), 643-652.
- ⁵ Oktem, O., Yakin, K., Oguz, S. Y., Isiklar, A., Balaban, B., & Urman, B. (2019). High responders are not exempt from detrimental effects of prematurely rising progesterone levels in fresh embryo transfer cycles. *Reproductive BioMedicine Online*, 38(2), 206-215.
- ⁶ Murcia-Lora, J. M., & Esparza-Encina, M. L. (2011). La ventana de la fertilidad y marcadores biológicos: revisión y análisis en ciclos ovulatorios normales. *persona y bioética*, 15(2), 149-165.
- ⁷ Christos A. Venetis, Efstratios M. Kolibianakis, Julia K. Bosdou, George T. Lainas, Ioannis A. Sfontouris, Basil C. Tarlatzis, Tryfon G. Lainas, 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, *Human Reproduction*, Volume 30, Issue 3, March 2015, Pages 684–691, <https://doi.org/10.1093/humrep/deu362>
- ⁸ Venetis, C. A., Kolibianakis, E. M., Bosdou, J. K., & Tarlatzis, B. C. (2013). Progesterone elevation and probability of pregnancy after IVF: a systematic review and meta-analysis of over 60 000 cycles. *Human reproduction update*, 19(5), 433-457.
- ⁹ Urman, B., Alatas, C., Aksoy, S., Mercan, R., Isiklar, A., & Balaban, B. (1999). Elevated serum progesterone level on the day of human chorionic gonadotropin administration does not adversely affect implantation rates after intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer. *Fertility and sterility*, 72(6), 975-979.
- ¹⁰ Ochsenkühn, R., Arzberger, A., von Schönfeldt, V., Gallwas, J., Rogenhofer, N., Crispin, A., ... & Noss, U. (2012). 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 2,555 fresh embryo transfers. *Fertility and Sterility*, 98(2), 347-354.
- ¹¹ sescam, Complejo hospitalario universitario Albacete, López Rubio Maria Antonia, Seminario Ginecología y obstetricia.
- ¹² Brandan, N.Llanos, I. Reyes, J. (2011) " Hormonas Hipotalámicas e Hipofisiarias". Trabajo de Investigación, Argentina. Universidad Nacional del Nordeste.
- ¹³ Tapa A. Dávila, J. (2010), " Conceptos básicos sobre la regulación psicoimmunoneuroendocrina y vascular del ciclo menstrual", en Reproducción humana, artículo de Revisión, pp. 13-18.
- ¹⁴ Tresguerres, J. Ariznavarreta, C, Cachofeiro, A Cardinali, D, Escrich, e.,Loyzaaga, P. Lahera v., Mora, F., Romano, M, Tamargo, J (2011) fisiología Humana, Cuarta edición, España, Mc Graw Hill.
- ¹⁵ Loes M E Moolhuijsen, Jenny A. Visser. Anti- Müllerian Hormone and Ovarian Reserve. Update on assessing Ovarian Function. Clin Endocrinol Metab. 2020, Nov 1; 105 (11):3361- 3373. Doi: 10.1210/clinem/dgaa513.
- ¹⁶ Matorras R, Hernández J (eds). Estudio y tratamiento de la pareja estéril: recomendaciones de la Sociedad Española para el Estudio de la Biología de la Reproducción, de la Asociación española de Andrología y de la Sociedad Española de Contracepción, Adalia, Madrid 2007.
- ¹⁷ Bildik, Gamze, et al. "hCG improves luteal function and promotes progesterone output through the activation of JNK pathway in the luteal granulosa cells of the stimulated IVF cycles." *Biology of Reproduction* 102.6 (2020): 1270-1280.



**SERVICIO DE REPRODUCCION HUMANA
DEPTO. DE REPRODUCCION ASISTIDA**



FECHA DE ELABORACION _____

NOMBRE DE LA PACIENTE _____ EDAD _____ N. EXP _____ FECHA DE NAC _____

NOMBRE DEL ESPOSO _____ EDAD _____ N. EXP _____ FECHA DE NAC _____

TELEFONO _____ INTENTO _____ FIV _____ ICSI _____

PROTOCOLO DE ESTIMULACION _____ EO/CP _____ O EO/IU _____ PRUEBA DE TRANSFERENCIA _____

FUM _____ FECHA DE INICIO DE ACO _____ FECHA DE TERMINO ACO _____ LPL _____

SOMATOMETRIA PESO _____ kg TALLA _____ cm IMC _____ GLUCOSA _____ mg/dl INSULINA _____

CINTURA _____ cm CADERA _____ cm INDICE CINTURA CADERA _____

PERFIL HORMONAL FSH _____ LH _____ E₂ _____ PRL _____ TESTOS _____ A₁ _____

SONOGRAFIA BASAL ENDOVAGINAL EN DIA 1-3

OVARIO DERECHO: LONG _____ ANCHO _____ TRANSV _____ VOL _____

OVARIO IZQUIERDO: LONG _____ ANCHO _____ TRANSV _____ VOL _____

UTERO 89X31X41 MM

ENDOMETRIO: GROSOR _____ mm TIPO _____

CONTEO FOLICULAR: _____



SEGUIMIENTO FOLICULAR

DIA DE ESTIMULACION	MES		DIA																
	1	2	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Inh Aromatasa (Letrozol)																			
GnRH-a																			
GnRH-antag (cetorelix)																			
FSHr																			
LHr																			
h MG																			
OVARIO DERECHO																			
OVARIO IZQUIERDO																			
ENDOMETRIO	mm																		
	Tipo																		

INFERTILIDAD TIPO _____ EVOLUCION(AÑOS) _____

FACTOR ALTERADO 1 _____ ESPECIFIQUE _____

2 _____

MEDICO ENCARGADO
RESIDENTE QUE ELABORO