



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

**CORRELACIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE PROGESTERONA CON LOS
RESULTADOS DE LOS CICLOS DE FERTILIZACIÓN IN VITRO Y
TRANSFERENCIA DE EMBRIONES EN PACIENTES POBRES
RESPONDEDORAS EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE
NOVIEMBRE”**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

PRESENTA:

DR. ANDRÉS ALEJANDRO ROSERO FLORES

TUTOR DE TESIS

DR. JESÚS DANIEL MORENO GARCÍA

SERVICIO DE REPRODUCCIÓN HUMANA

CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”

CIUDAD DE MÉXICO, DICIEMBRE 2021



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.

CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”

AUTORIZACIONES

**DR. FÉLIX OCTAVIO MARTÍNEZ ALCALÁ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”**

**DR. PAUL MONDRAGÓN TERÁN
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN
CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”**

**DR. JESÚS DANIEL MORENO GARCÍA
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE BIOLOGÍA DE LA
REPRODUCCIÓN HUMANA. JEFE DE SERVICIO DE REPRODUCCIÓN
HUMANA.
TUTOR DE TESIS
CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”**

**DR. ANDRÉS ALEJANDRO ROSERO FLORES
MÉDICO RESIDENTE DE SEGUNDO AÑO DE LA ESPECIALIDAD DE
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA
CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”**

Este trabajo de tesis con Número de registro: 265.2021 presentado por el alumno Andrés Alejandro Rosero Flores se presenta en forma y con visto bueno por el tutor principal de la tesis Jesús Daniel Moreno García con fecha diciembre 2021.

DR. FÉLIX OCTAVIO MARTÍNEZ ALCALÁ

DR. JESÚS DANIEL MORENO GARCÍA

ESTE TRABAJO FUE REALIZADO EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE” EN EL SERVICIO DE REPRODUCCIÓN HUMANA, BAJO LA DIRECCIÓN DEL DR. JESÚS DANIEL MORENO GARCÍA, MÉDICO JEFE DEL SERVICIO DE REPRODUCCIÓN HUMANA DE LA DIVISIÓN DE GINECOLOGÍA.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por guiarme en cada paso de mi camino; a mis padres y mi familia, por estar siempre a mi lado y ser mi apoyo en cada momento; a mis maestros, de quienes aprendí que la vocación médica se encuentra en el servicio a los demás; y a mi novia, por motivarme a hacer de mí cada día una mejor persona.

INDICE GENERAL

1. RESUMEN

2. INTRODUCCION

3. MATERIALES Y METODOS

4. RESULTADOS

5. DISCUSION

6. CONCLUSION

7. REFERENCIAS

8. GRAFICAS Y FIGURAS

CORRELACIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE PROGESTERONA CON LOS RESULTADOS DE LOS CICLOS DE FERTILIZACIÓN IN VITRO Y TRANSFERENCIA DE EMBRIONES EN PACIENTES POBRES RESPONDEDORAS EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”

Dr. Andrés Alejandro Rosero Flores (1), Dra. Jesús Daniel Moreno García (2).

1. Residente de Biología de la Reproducción Humana, Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.
2. Médico Jefe del Servicio de Biología de la Reproducción Humana, Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.

1. RESUMEN.

La infertilidad es un gran problema de salud pública que afecta a millones de mujeres alrededor del mundo. Para el tratamiento de esta patología, se han creado muchas técnicas, y de estas, la fertilización in vitro con transferencia de embriones es la que tiene mayores tasas de éxito. Existe un grupo de pacientes denominadas pobres respondedoras, en las que las tasas de éxito de un FIVTE o cualquier otro tratamiento de reproducción asistida son menores; y así mismo hay muchos otros factores que influyen en los resultados de estos tratamientos, dentro de estos los niveles hormonales que las pacientes muestran en la estimulación ovárica son importantes.

El objetivo del presente trabajo fue conocer la correlación de los niveles séricos de progesterona el día de la maduración ovocitaria final con los resultados de los ciclos de FIVTE, en las pacientes pobres respondedoras atendidas en el servicio de Reproducción Humana del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, en el período 2015 – 2018..

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal. Se tomó como población de estudio a los expedientes de pacientes en las que se haya realizado un FIVTE en el servicio de Reproducción Humana de nuestro Hospital. Se dividió a las pacientes en dos grupos: grupo de estudio, compuesto por pacientes pobres respondedoras; y un grupo de pacientes control. Se determinó la edad de las pacientes, número de ovocitos y embriones recuperados en la estimulación ovárica en cada uno de los dos grupos y los resultados de los ciclos de FIVTE en estos. Se determinó posteriormente los niveles de progesterona el día de la maduración ovocitaria final en cada uno de los dos grupos, y si existió una correlación con el número de ovocitos y embriones recuperados por las pacientes. Por último se estableció el mejor nivel de progesterona para lograr un embarazo en cada uno de los dos grupos, y los valores de sensibilidad, especificidad y valores predictivos de este parámetro. Se utilizó estadística descriptiva mediante porcentajes y proporciones para variables categóricas y promedios mediante desviación estándar, media o mediana para variables cuantitativas. Para evaluar la asociación entre variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi cuadrada, para evaluar la relación entre variables cuantitativas se utilizó la prueba de T de Student en caso de variables con distribución normal y de U de Mann – Whitney en caso de no mostrar esta distribución. Para la correlación

entre variables cuantitativas se utilizó las pruebas de Pearson o Spearman, de acuerdo a la distribución mostrada por las variables. Se utilizó el área bajo la curva de ROC para establecer el mejor valor de progesterona para lograr un embarazo en las pacientes participantes. Se consideró como significativo un valor $P < 0.05$. Los datos obtenidos fueron sometidos a un análisis estadístico mediante el programa SPSS versión 24 para Mac

RESULTADOS

El periodo de estudio comprendió de enero del 2015 a diciembre del 2018. Se revisó un total de 407 expedientes de pacientes atendidas en el servicio de Reproducción Humana de nuestro hospital. De los expedientes revisados, se encontró 351 que contenían la información necesaria para realizar el estudio; lo que correspondió al 86.24%; de estos expedientes el 24.5% fueron consideradas para el grupo de estudio (pobres respondedoras) y el 75.5% para el grupo control.

De los expedientes de los sujetos que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio, la edad media fue de 37.8 años en las pacientes pobres respondedoras y de 34.7 años en el grupo control, la media de ovocitos recuperados fue de 3.93 vs 6.93, de ovocitos en metafase II fue de 2.53 vs 4.70, de embriones en día 3 fue de 0.95 vs 1.72 y de embriones en día 5 de 0.95 vs 1.24; cuando se comparó a las pacientes del grupo de estudio vs el grupo control. Todas estas diferencias fueron estadísticamente significativas. En los resultados de los ciclos de FIVTE se observó una tasa de embarazo clínico de 20.9 % vs 28.3 %, una tasa de embarazo bioquímico de 12.8 % vs 20.8 %, y una tasa de recién nacido vivo de 11.6 % vs 18.1 %; cuando se comparó al grupo de estudio vs el grupo control. Ninguna de estas diferencias fue estadísticamente significativa. La media de progesterona el día de la maduración ovocitaria final fue de 0.74 mg/mL en las pacientes pobres respondedoras y de 0.79 ng/mL en el grupo control, sin ser esta diferencia estadísticamente significativa. No existió una correlación entre los niveles de progesterona y el número de ovocitos o embriones recuperados, excepto en el número de ovocitos totales recuperados en las pacientes del grupo control. Se utilizó una curva ROC determinando que el mejor valor de progesterona para lograr un embarazo fue de 0.71 ng/mL en las pacientes pobres respondedoras y de 0.80 ng/mL en el grupo control, sin embargo se determinó que la progesterona no es una prueba que se asocie de manera significativa con la presencia de un embarazo en nuestras pacientes. Los valores de sensibilidad, especificidad y valores predictivos de esta prueba también fueron muy pobres. Se dividió por último los valores de progesterona en cuartiles: 1: < 0.60 ng/mL, 2: 0.61 – 0.82 ng/mL, 3: 0.83 – 1.12 ng/mL, y 4: > 1.13 ng/mL; y se encontró que hubo una mayor tasa de embarazos en el cuartil 1, tanto en el grupo de estudio como en el grupo control; sin embargo tampoco se encontró que esta asociación sea estadísticamente significativa.

CONCLUSIÓN: Los niveles de progesterona el día de la maduración ovocitaria final no se asocian con la presencia de un embarazo luego de un ciclo de FIVTE en las pacientes pobres respondedoras de nuestro hospital.

Palabras clave: progesterona, FIVTE, pobres respondedoras

2. INTRODUCCIÓN.

La infertilidad está definida como la incapacidad de una pareja de concebir un recién nacido vivo tras 12 meses de haber mantenido vida sexual activa sin un método anticonceptivo. Esta enfermedad constituye un gran problema de ginecología y de salud pública. Se ha visto que en las dos primeras décadas del nuevo milenio esta patología sigue teniendo una gran prevalencia, existen reportes que alrededor del mundo puede afectar hasta al 8 al 12 % de las parejas en edad reproductiva, con una media de 9 % (1). En México las estadísticas de la prevalencia de infertilidad en la población son también bastante altas; la Asociación Mexicana de Medicina de la Reproducción reporta hasta 4 a 5 millones de parejas que sufren de problemas de infertilidad a lo largo de su vida (2).

Existen dos tipos principales de infertilidad, dividiéndose a la patología en infertilidad primaria, que son parejas que nunca han logrado un embarazo; e infertilidad secundaria, que son parejas que han tenido previamente embarazos o recién nacidos, pero que posteriormente tienen una incapacidad para la concepción. Existen varias causas de infertilidad, a modo de resumen podemos decir que existen dos tipos grandes de patologías que pueden llevar a la aparición de la enfermedad, que son: factores de origen femenino: donde podemos encontrar disfunciones ovulatorias, endometriales, a nivel tubárico y otras patologías asociadas como la endometriosis; y también tenemos factores de tipo masculino: dentro de los cuales encontramos alteraciones en el análisis espermático producido por varias causas, varicoceles, disfunción eréctil, entre otras. Existe un número de parejas que padecen de una infertilidad denominada de origen inexplicable, en las que no se puede encontrar un factor causante de la incapacidad para concebir y lograr un recién nacido vivo. En un estudio reciente se describe la prevalencia de los diferentes tipos y factores que contribuyen a la aparición de infertilidad, se observa en este trabajo que casi tres cuartos de la infertilidad es de origen primario (74.7%), que en cuanto a los factores que contribuyen a la patología el 48.8 % son de origen femenino, siendo más de

la mitad de estos (52.2%) causados por una disfunción ovulatoria; el 23.9 % son factores de origen masculino, dentro de los cuáles la alteración más prevalente es la alteración en el análisis seminal (producida por diversos orígenes); y también se observa un 14.4% de infertilidad de origen inexplicable (3).

Por la alta prevalencia de infertilidad alrededor del mundo, los ginecólogos, biólogos, genetistas y especialistas en Reproducción Humana han creado múltiples fármacos y tratamientos destinados a mejorar las tasas de embarazo en las parejas que sufren de la enfermedad. Estos tratamientos se aplican de acuerdo a las necesidades y patologías de la pareja, y de ellos existen varios tipos.

Hay algunos procedimientos médicos relativamente “sencillos”, que anteriormente se denominaban de “baja complejidad”, dentro de los cuales podemos destacar la inducción farmacológica de la ovulación y el coito programado o la realización posterior de una inseminación intra uterina. Existen varios estudios que han comparado varios fármacos para la inducción de la ovulación (Clomifeno, Letrozol, gonadotropinas), en los que se ha visto que las gonadotropinas tienen una mayor eficacia (mayor tasa de recién nacido vivo) frente al Clomifeno y el Letrozol, sin embargo son un tratamiento más caro y con mayores efectos adversos (principalmente síndrome de hiper estimulación ovárica); y así mismo se ha comprobado que la inseminación intra uterina es un tratamiento más eficaz que el coito programado (mayor tasa de recién nacido vivo), sin embargo es un procedimiento que implica más costos (4). Existía previamente preocupación acerca de la seguridad del uso de estos fármacos en la inducción de la ovulación, sin embargo meta análisis recientes demuestran que no existe un mayor riesgo de malformaciones congénitas o pérdida del embarazo cuando se induce la ovulación en forma farmacológica frente a cuando esta se logra de manera natural. (5).

En 1978 Robert Edwards y sus colaboradores desarrollaron el primer tratamiento de fertilización in vitro que llevó al nacimiento del primer feto

humano concebido en forma extra corpórea (6). Este trabajo fue la base del desarrollo de las técnicas de reproducción médicamente asistida, conocidas antes como de “alta complejidad”.

Entre ellas tenemos a la fertilización in vitro y transferencia embrionaria como principal método de lograr un embarazo (en pacientes candidatas a la aplicación de este tratamiento), sin embargo existen varios tipos procedimientos que pueden modificar la técnica original, tales como: transferencia de embriones congelados o en “fresco” (7), realización de inyección intra citoplasmática de espermatozoides (una técnica con indicaciones específicas, que sin embargo se realiza en forma rutinaria y sin indicación médica en muchos centros de fertilidad) (8), realización de diagnóstico genético pre implantación, una técnica destinada a disminuir la pérdida del embarazo por alteraciones genéticas en los embriones, que ha evolucionado desde la realización de un cariotipo en biopsias de cuerpo polar hasta técnicas actuales de secuenciación de todo el genoma para descartar alteraciones mono génicas, aneuploidías y re arreglos estructurales (9, 10); entre otros procedimientos. Cabe destacar que hasta el momento ninguna de estas técnicas ha mostrado mejorar los resultados de los ciclos de fertilización in vitro con transferencia de embriones en forma contundente, cuando se estos se miden en términos de tasa de recién nacido vivo.

La fertilización in vitro con transferencia de embriones es una técnica de reproducción médicamente asistida que es muy útil para lograr un embarazo en parejas con infertilidad que han agotado otras opciones de tratamiento para esta patología. Este tratamiento se puede llevar a cabo con diferentes modalidades, pero en general tiene una tasa de éxito, medida en términos de tasa de recién nacido vivo, de alrededor de 54 – 64 % (11). El tratamiento tiene un costo bastante elevado, que se ha reportado en alrededor de entre 2500 – 10000 dólares americanos por ciclo, dependiendo del país en donde se realice y el sistema de salud al que las pacientes tienen acceso (12). Es por todo lo antes mencionado que se han tratado de investigar diversos

factores que pueden disminuir el éxito de los ciclos de fertilización in vitro con transferencia de embriones. Dentro de estos factores la respuesta de las pacientes a la estimulación farmacológica de la ovulación y los niveles hormonales de estas durante el ciclo pueden ser determinantes del éxito o el fracaso del tratamiento.

La respuesta ovárica de la paciente a un ciclo de estimulación ha sido estudiada desde hace varios años como un factor predictor de éxito o fracaso de los ciclos de fertilización in vitro con transferencia de embriones. Se ha visto que la pobre respuesta ovárica puede disminuir las tasas de embarazo y recién nacido de los ciclos de FIVTE, y se ha calculado que puede afectar entre el 9 al 24 % de pacientes que serán sometidas a un ciclo de fertilización in vitro (13).

La ESHRE en el 2011 publicó los criterios de Bologna como un consenso para definir a las pacientes pobres respondedoras. Se definió a una paciente pobre respondedora como la que cumple por lo menos dos de los siguientes criterios: edad materna avanzada (> 40 años) o la presencia de otro factor de riesgo; previa pobre respuesta a un ciclo de estimulación ovárica controlada con dosis convencionales (recuperar 3 o menos ovocitos); y la presencia de un test de respuesta ovárica anormal: $< 5 - 7$ folículos antrales o niveles de hormona anti mulleriana $< 0.5 - 1.1$ ng/mL (14). En años más recientes se realizaron varias revisiones en donde se demostró que los criterios de Bologna muchas veces resultaban insuficientes para definir a una paciente como pobre respondedora, por lo que se crearon nuevas herramientas diagnósticas para definir a este grupo de pacientes. En el 2016 se definieron los nuevos criterios de POSEIDON para establecer que pacientes son pobres respondedoras. Estos criterios estratifican a las pacientes en aquellas que tienen una baja reserva ovárica y otras que tienen una reserva ovárica normal, pero que pueden mostrar una respuesta inesperadamente baja a la estimulación. Los criterios de POSEIDON dividen a las pacientes en 4 grupos: mujeres jóvenes con adecuada reserva ovárica y respuesta a la estimulación pobre o sub óptima de forma

inesperada, mujeres mayores a 35 años con adecuada reserva ovárica y una respuesta a la estimulación pobre o sub óptima de forma inesperada, mujeres jóvenes con pobre reserva ovárica y mujeres mayores a 35 años con pobre reserva ovárica. La definición de estos grupos permite clasificar mejor a las pacientes y ofrecer estrategias terapéuticas individualizadas más eficaces a cada uno de los grupos (15). A pesar de que los criterios de POSEIDON ofrecen una mejor perspectiva de la definición de una paciente pobre respondedora, en el presente trabajo se utilizaron los criterios de Bologna ya que es un estudio retrospectivo en el que las pacientes estaban clasificadas como pobres respondedoras de acuerdo a los parámetros mencionados al final.

La elevación de la progesterona el día de la maduración ovocitaria final en un ciclo de estimulación ovárica controlada para fertilización in vitro con transferencia de embriones es una determinante que se ha estudiado desde hace varios años como un factor que afecta negativamente a la tasa de éxito de los ciclos de FIVTE. Meta análisis publicados previamente reportan como la elevación de la progesterona en el día de la maduración ovocitaria final en ciclos de fertilización in vitro y transferencia de embriones disminuye de forma significativa las tasas de embarazo (16).

En las pacientes pobres respondedoras también se observa que la elevación de la progesterona en el día de la maduración ovocitaria final es otro factor que puede impactar negativamente en el resultado de los ciclos de FIVTE. Un largo estudio retrospectivo demostró que el tener niveles elevados de progesterona el día de la administración de hCG como maduración ovocitaria final en pacientes pobres respondedoras disminuye la calidad embrionaria y las tasas de embarazo (17).

Como se ha expuesto previamente las pacientes pobres respondedoras tienen una mayor probabilidad de tener malos resultados en los ciclos de fertilización in vitro con transferencia de embriones. Es por esto que diseñamos un estudio para evaluar si la elevación de la progesterona el día de la maduración ovocitaria final es un factor que puede contribuir más a los

malos resultados de los ciclos de FIVTE en este grupo poblacional. El objetivo de este trabajo fue evaluar cuáles fueron los niveles de progesterona en el día de la maduración ovocitaria final y cuál fue su correlación con los resultados de los ciclos de FIVTE en pacientes pobres respondedoras en nuestra población.

La importancia de este trabajo es que de corroborarse los resultados de estudios internacionales en nuestra población, nuestro estudio servirá como evidencia para diseñar protocolos de estimulación para pacientes pobres respondedoras que eviten la elevación de la progesterona el día de la maduración ovocitaria final y de esta manera contribuyan a mejorar los resultados de los ciclos de fertilización in vitro.

3. MATERIALES Y MÉTODOS.

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal. Se tomó como Universo de estudio a todos los expedientes de mujeres pobres respondedoras atendidas en el servicio de Reproducción Humana del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, en el período comprendido entre los años 2015 a 2020; y como población de estudio a los expedientes de estas pacientes en las que se haya realizado una fertilización in vitro con transferencia de embriones en el mismo período y que cumplieron con los criterios de inclusión del presente trabajo. Para mejorar el poder estadístico del estudio se comparó los resultados de las pacientes pobres respondedoras con un grupo de pacientes control, comprendido por mujeres sometidas a ciclos de fertilización in vitro con transferencia de embriones en nuestro hospital en el mismo período, y que no cumplieron con los criterios de Bologna para clasificar como pobre respondedora. Como criterios de inclusión para escoger a los sujetos de estudio se determinó: expedientes de mujeres pobres respondedoras atendidas en el servicio de Reproducción Humana del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre entre los años 2015 a 2020, que hayan sido sometidas a un ciclo de fertilización in vitro con transferencia de embriones en el mismo período y en los que se cuente con los datos de los resultados del ciclo y los niveles hormonales de la paciente durante el

mismo; como criterios de exclusión se determinó a los expedientes de pacientes en los que no se cuente con los datos para establecer el criterio de pobre respondedora, expedientes en los que no se cuente con los datos de los resultados del ciclo de FIVTE (número de ovocitos recuperados, calidad embrionaria, tasa de embarazo clínico, tasa de embarazo bioquímico o tasa de recién nacido vivo), expedientes en los que no se cuente con los niveles hormonales de las pacientes el día de la maduración ovocitaria final y expedientes de pacientes que hayan abandonado el protocolo de estimulación ovárica o en las que no se haya realizado la maduración ovocitaria final por cualquier causa (ver Tabla 1).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un muestreo no probabilístico a conveniencia del investigador, revisando todos los expedientes que se encontraron y cumplieron los criterios de inclusión del protocolo. Se escogió este tipo de muestreo ya que el número de expedientes que existieron en nuestro servicio que se pudieron incluir en el presente trabajo fue reducido. Se revisó los expedientes de las pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio, y en estos se determinó cuantas pacientes cumplieron con los criterios de Bologna para pobre respondedora, incluyéndolas en el grupo de estudio; y cuantas no los cumplieron, incluyéndolas en el grupo control. Dentro de estos grupos se determinó: la edad promedio de las pacientes; y el número de ovocitos totales, ovocitos en metafase II, número de embriones en día 3 (“embriones en clivaje”) y número de embriones en día 5 (“blastos”); recuperados en el protocolo de estimulación ovárica controlada para la realización de FIVTE. Posteriormente en cada uno de los grupos se determinó los resultados del ciclo de FIVTE en cada una de las pacientes, establecidos como tasa de embarazo bioquímico, tasa de embarazo clínico y tasa de recién nacido vivo. Al contar con estos resultados se procedió a determinar si existía una correlación en las variables antes mencionadas entre el grupo de estudio y el grupo de control. Al terminar este análisis, se determinó en ambos grupos los niveles de progesterona el día de la maduración ovocitaria final

expresados en ng/mL, se estableció si existieron diferencias en estos niveles entre los dos grupos, y se observó si existía una correlación entre estos niveles y el número de ovocitos y embriones recuperados por las pacientes. Posteriormente se estableció cual fue el mejor valor de este parámetro para lograr un embarazo en cada uno de los dos grupos, utilizando el área bajo la curva de una curva de ROC; y se determinó los parámetros de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para estos valores de progesterona en el grupo de estudio y el grupo control. Por último se dividió a los valores de progesterona en cuartiles (<0.6 ng/mL, 0.61 – 0.82 ng/mL, 0.83 – 1.12 ng/mL, > 1.13 ng/mL) para evaluar en cuál de estos se encontró una mayor tasa de embarazo entre nuestras pacientes de los grupos estudio y control, y observar si esta asociación fue estadísticamente significativa. (ver Tabla 2). Se utilizó estadística descriptiva mediante porcentajes y proporciones para variables categóricas y promedios mediante desviación estándar, media o mediana para variables cuantitativas. Para evaluar la asociación entre variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi cuadrada, para evaluar la relación entre variables cuantitativas se utilizó la prueba de T de Student en caso de variables con distribución normal y de U de Mann – Whitney en caso de no mostrar esta distribución. Para la correlación entre variables cuantitativas se utilizó las pruebas de Pearson o Spearman, de acuerdo a la distribución mostrada por las variables. Se utilizó el área bajo la curva de ROC para establecer el mejor valor de progesterona para lograr un embarazo en las pacientes participantes. Se consideró como significativo un valor $P < 0.05$. Los datos obtenidos fueron sometidos a un análisis estadístico mediante el programa SPSS versión 24 para Mac.

4. RESULTADOS.

El periodo de estudio comprendió de enero del 2015 a diciembre del 2020. Se revisó un total de 407 expedientes de pacientes que fueron sometidas a estimulación ovárica controlada para realización de fertilización in vitro con transferencia de embriones en el servicio de Reproducción Humana de nuestro

hospital. De los expedientes revisados, se encontró 351 que contenían la información necesaria para realizar el estudio; lo que correspondió al 86.24% de los expedientes revisados. Se excluyó a 56 expedientes de pacientes, por no cumplir los criterios de inclusión del estudio, lo que representó el 13.76 % de expedientes revisados.

De los expedientes de los sujetos que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio, 86 correspondieron a expedientes de pacientes pobres respondedoras, lo que representó el 24.5% del total; y 265 correspondieron a expedientes de pacientes del grupo control, lo que representó el 75.5 % del total (ver gráficos 1 y 2). La edad media de las pacientes pobres respondedoras fue de 37.8 años, mientras que en el grupo control 34.7 años; la media del número de ovocitos totales recuperados por las pacientes pobres respondedoras fue de 3.93, mientras que en las pacientes del grupo control fue de 6.93; la media del número de ovocitos en metafase II recuperados por las pacientes pobres respondedoras fue de 2.53, mientras que en las pacientes del grupo control fue de 4.70; la media de embriones en día 3 (“clivaje”) recuperados por las pacientes pobres respondedoras fue de 0.95, mientras que en las pacientes del grupo control fue de 1.72; y la media de embriones en día 5 (“blastos”) recuperados por las pacientes pobres respondedoras fue de 0.51, mientras que en las pacientes del grupo control fue de 1.24 (ver Tabla 3). Se estudió si existieron diferencias en las variables antes mencionadas entre los grupos de estudio y control, observando diferencias significativas en todas, con un valor $p = 0.000$ para la variable edad, $p = 0.000$ para la variable ovocitos totales, $p = 0.000$ para la variable ovocitos en metafase II, $p = 0.006$ para la variable de embriones en día 3 y $p = 0.001$ para la variable de embriones en día 5 (ver tabla 3). Todos estos valores fueron determinados mediante la prueba de U de Mann – Whitney, ya que todas las variables antes mencionadas no mostraron una distribución normal en la prueba de Kolmogorov – Smirnov. Los resultados de los ciclos de FIVTE en nuestras pacientes fueron los siguientes: la tasa de embarazo bioquímico en las pacientes pobres respondedoras fue de 20.9 %, mientras que en el grupo control fue de 28.3 %; la tasa de embarazo clínico en las pacientes pobres respondedoras fue de 12.8

%, mientras que en el grupo control fue de 20.8 %; y la tasa de recién nacido vivo en las pacientes pobres respondedoras fue de 11.6 %, mientras que en el grupo control fue de 18.1 % (ver tabla 4). Se estudió si existieron diferencias en las variables antes mencionadas entre los grupos de estudio y control, sin observarse diferencias significativas en ninguna de ellas, con un valor $p = 0.178$ para la variable embarazo bioquímico, $p = 0.101$ para la variable embarazo clínico y $p = 0.159$ para la variable recién nacido vivo (ver tabla 4). Estos valores fueron determinados mediante la prueba de χ^2 .

La media de los valores de progesterona el día de la maduración ovocitaria final fue de 0.74 ng/mL en el grupo de pacientes pobres respondedoras y de 0.79 ng/mL en el grupo de pacientes control (ver tabla 5). Se estudió si existió diferencias en los valores de progesterona el día de la maduración ovocitaria final entre los grupos de estudio y control, sin observarse una diferencia estadísticamente significativa, con un valor $p = 0.339$ (ver tabla 5). Este valor fue determinado mediante la prueba de U de Mann – Whitney, ya que la variable progesterona no mostró una distribución normal en la prueba de Kolmogorov – Smirnov. Se estableció una correlación entre los niveles de progesterona y el número de ovocitos y embriones recuperados por las pacientes. En el número de ovocitos totales recuperados no se observó una correlación significativa en las pacientes pobres respondedoras y se observó una correlación positiva estadísticamente significativa en las pacientes control, en el número de ovocitos en metafase II no se observó una correlación significativa en ninguno de los dos grupos, en el número de embriones en día 3 recuperados no se observó una correlación significativa en ninguno de los dos grupos, y en el número de embriones en día 5 recuperados tampoco se observó una correlación significativa en ninguno de los dos grupos (ver tabla 6). Estos valores fueron determinados mediante la prueba de Spearman, ya que ninguna de las variables correlacionadas mostró una distribución normal en la prueba de Kolmogorov – Smirnov.

Se utilizó el área bajo la curva de ROC para determinar el mejor nivel de progesterona que se asocie con la presencia de un embarazo, tanto en el grupo

de pacientes estudio como en el grupo control. Para las pacientes pobres respondedoras se obtuvo un AUC = 0.58 (0.43 – 0.72), y para las pacientes del grupo control se obtuvo un AUC = 0.54 (0.46 – 0.62); siendo la progesterona en ambos grupos una prueba que no se asocia de manera significativa con la presencia de un embarazo luego de una transferencia embrionaria en un procedimiento de fertilización in vitro (ver tabla 7, gráfico 3 y gráfico 4).

Se estableció el valor de progesterona en ng/mL que corresponde al mejor valor obtenido en las coordenadas del AUC, resultando el mejor valor de progesterona el día de la maduración ovocitaria final para obtener un embarazo en 0.71 ng/mL para pacientes pobres respondedoras y 0.80 ng/mL para las pacientes del grupo control. Se determinó el número de pacientes de cada grupo que lograron un embarazo al tener un valor de progesterona el día de la maduración ovocitaria final menor o igual al antes mencionado, y la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de este valor, los que resultaron en: S: 44 %, E: 47 %, VPP: 18 % y VPN 76 % para el grupo de pacientes pobres respondedoras y en: S: 46 %, E: 39 %, VPP: 25 % y VPN: 65 % para el grupo de pacientes control (ver tablas 8 y 9). Como era esperado, al observarse en la curva de ROC que la progesterona el día de la maduración ovocitaria final no se asocia con la presencia de un embarazo luego de una transferencia embrionaria en los ciclos de FIVTE, los valores de sensibilidad, especificidad y valores predictivos para esta prueba fueron también bastante pobres.

Por último se dividió a los valores de progesterona en cuartiles, para evaluar en qué valor de la prueba se presentaban más embarazos en las pacientes, de acuerdo a lo realizado en otras publicaciones en la literatura internacional. Se dividió a los cuartiles en: cuartil 1: progesterona < 0.60 ng/mL, cuartil 2: progesterona 0.61 – 0.82 ng/mL, cuartil 3: progesterona 0.83 – 1.12 ng/mL, y cuartil 4: progesterona > 1.13 ng/mL. Se observó en las pacientes pobres respondedoras que el 38.9% de los embarazos se presentaron en el cuartil 1, 16.7% en el cuartil 2, 22.2 % en el cuartil 3 y 22.2 % en el cuartil 4; mientras que en el grupo control el 34.7 % de los embarazos se observaron en el cuartil 1, el 13.5 % en el cuartil 2, el 29.3 % en el cuartil 3 y el 22.7 % en el cuartil 4 (ver tabla

10, gráfico 5 y gráfico 6). A pesar de que la mayoría de los embarazos se observaron en el cuartil 1, tanto en las pacientes pobres respondedoras como en las pacientes control, las diferencias de esta observación no fueron estadísticamente significativas en ninguno de los dos grupos (ver tabla 10).

5. DISCUSIÓN.

La infertilidad es un problema de salud pública a nivel mundial, y afecta a millones de parejas cada año. Por la alta prevalencia de esta patología existen investigaciones realizadas alrededor de todo el mundo para desarrollar técnicas que nos permitan tratar esta enfermedad, y de esta manera ayudar a miles de mujeres a poder tener un recién nacido vivo en casa. De todos los tratamientos que hasta el momento se han desarrollado, la fertilización in vitro con transferencia de embriones es el método con más altas tasas de éxito de todos los procedimientos de reproducción asistida.

Existen muchas variables que pueden determinar el éxito o el fracaso de un tratamiento de fertilización in vitro, y dentro de estas la respuesta de las pacientes a la estimulación ovárica controlada y los niveles hormonales que muestran dentro de este protocolo son dos de las que tienen más peso.

Han existido muchas formas de clasificar a las mujeres de acuerdo a su respuesta a la estimulación ovárica controlada dentro de un FIVTE, sin embargo las dos más actuales son los criterios de Bologna y los criterios de Poseidón. Es innegable que la última de estas clasificaciones provee una mejor forma de categorizar a las pacientes pobres respondedoras y su pronóstico, sin embargo por la naturaleza retrospectiva del presente trabajo se escogió a los criterios de Bologna para definir el grupo de estudio. Las pacientes pobres respondedoras muestran malos resultados con los tratamientos de reproducción asistida, y es por esto que nos propusimos evaluar si los niveles de progesterona el día de la maduración ovocitaria final constituyen otro factor de riesgo para los malos resultados de estas terapias en esta población.

Los niveles hormonales dentro del protocolo de estimulación ovárica controlada para realización de fertilización in vitro y transferencia de embriones son otro factor clave que puede influir en el éxito o el fracaso de un tratamiento de FIVTE. Se ha estudiado el comportamiento de muchas hormonas dentro del protocolo de estimulación, sin embargo los valores de progesterona en el día de la maduración ovocitaria final son de los parámetros más influyentes en el pronóstico y los resultados de un tratamiento de FIVTE. Existen trabajos en donde se han definido muchos valores de corte del nivel de progesterona, algunos con resultados que muestran que por encima de algún valor en particular las tasas de embarazo disminuyen (aparentemente por luteinización prematura del endometrio y un desfase entre el endometrio y el embrión en el proceso de implantación); otros en donde no se ha encontrado una asociación entre los niveles de progesterona y la presencia de un embarazo.

Los puntos de corte del valor de progesterona el día de la maduración ovocitaria final se han definido en los estudios de la literatura internacional de diversas maneras. Hay muchos trabajos donde los puntos de corte se escogen de manera arbitraria (basados en publicaciones previas o experiencia dentro de un centro de reproducción en específico); otros en los que se divide a los valores de progesterona en cuartiles, y se evalúa en cuál de estos existe una mayor tasa de embarazo; y por último hay estudios publicados en donde se usa el área bajo la curva de ROC para establecer el mejor valor de la hormona que se asocie a la presencia de un embarazo (18). En la metodología del presente estudio, para abarcar los dos últimos enfoques mencionados dividimos los valores de progesterona de nuestra población en cuartiles y también utilizamos las curvas ROC para establecer el mejor punto de corte de la hormona que se asocie con un embarazo; en ambos casos no encontramos que ningún valor de la prueba sirva para discriminar las pacientes que lograrán un embarazo de las que no.

Es interesante mencionar también que la mayoría de estudios en los que se determina niveles de progesterona en el día de la maduración ovocitaria final que se puedan asociar con la presencia de un embarazo, han sido realizados en

población general que inicia un ciclo de FIVTE. Nuestro estudio tiene la fortaleza que fue enfocado en pacientes pobres respondedoras y los resultados de estas comparados con un grupo control de nuestra misma población.

Las características de las participantes de nuestro estudio fueron bastante concordantes con lo esperado de acuerdo a lo descrito en la literatura internacional. La edad de las pacientes fue significativamente mayor en el grupo de pobres respondedoras; así como el número de ovocitos (totales y en metafase II) y embriones (tanto de día 3 como de día 5) recuperados luego de un ciclo de estimulación ovárica controlada para fertilización in vitro. En cuanto a los resultados de los ciclos de FIVTE, la tasa de embarazo clínico, tasa de embarazo bioquímico y tasa de recién nacido vivo fueron menores en el grupo de pacientes pobres respondedoras vs el grupo de control, sin embargo las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas.

La media de los niveles de progesterona en el día de la maduración ovocitaria final fue ligeramente mayor en el grupo de pacientes control que en el de pobres respondedoras, sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa. De la misma forma no se observó una correlación entre los niveles de progesterona y el número de ovocitos y embriones recuperados, en ninguno de los dos grupos, excepto por una correlación positiva entre los niveles de progesterona y el número de ovocitos totales recuperados en el grupo control.

Al observar los resultados de las curvas ROC, se observó un valor de progesterona para lograr un embarazo ligeramente mayor en las pacientes control que en las pobres respondedoras, sin embargo al realizar el análisis del AUC se llegó a la conclusión que en la población de nuestro hospital, los niveles de progesterona el día de la maduración ovocitaria final no son una prueba que pueda predecir la presencia de un embarazo luego de la realización de un ciclo de FIVTE. Esto es concordante con lo reportado en la literatura internacional, ya que a pesar de que existen varios artículos donde se describe diversos puntos de corte de la hormona relacionados con resultados adversos en los ciclos de FIVTE, también hay muchos trabajos en donde no se observa una correlación de los

valores de esta hormona con la presencia de un embarazo (18, 19). Al dividir los valores de progesterona en cuartiles, en ambos grupos del trabajo se observa que hay un mayor número de embarazos cuando los niveles de progesterona son bajos (cuartil 1), sin embargo esta asociación no es estadísticamente significativa. Los hallazgos de este trabajo son de gran importancia para el diseño de los protocolos de estimulación en pacientes pobres respondedoras en nuestro hospital, ya que los niveles de progesterona han sido utilizados como un marcador de gran importancia en el pronóstico de un tratamiento de FIVTE, incluso siendo a veces un criterio de cancelación de un ciclo. Al demostrar que los valores de progesterona no son un predictor confiable de embarazo en las pacientes de nuestra población, se debe realizar un cambio del paradigma de manejo de los ciclos de FIVTE en nuestro hospital, y no tomar en cuenta este parámetro para la toma de decisiones de dentro de los protocolos de estimulación ovárica controlada.

La principal limitación de este estudio es la naturaleza retrospectiva de este trabajo. Basados en los hallazgos de nuestra investigación, se deberá realizar una investigación prospectiva, para verificar la hipótesis de que la progesterona no es un adecuado predictor de embarazo en las pacientes pobres respondedoras de la población de nuestro hospital. Otra limitante es que no se dividió a las pacientes de acuerdo al tipo de protocolo de estimulación ovárica controlada para la realización de una FIVTE, ni tampoco se evaluó si la transferencia de embriones fue realizada en fresco o de embriones descongelados; lo que puede constituir un sesgo.

6. CONCLUSIÓN.

Los niveles de progesterona el día de la maduración ovocitaria final no se asocian con la presencia de un embarazo luego de la realización de un procedimiento de FIVTE en las pacientes pobres respondedoras de nuestro hospital. Se debe evaluar las prácticas históricas en el manejo de los ciclos de FIVTE en nuestro

servicio que han considerado este parámetro como un criterio de gran importancia para predecir los resultados de este tratamiento. Se deberá realizar un estudio prospectivo, comparativo, para comprobar la hipótesis obtenida en este trabajo; en el que se sugiere también que se divida a las pacientes de acuerdo al protocolo de estimulación ovárica utilizado y de acuerdo al tipo de transferencia realizada.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Citadas en orden de aparición de acuerdo al formato de la OPS (20)

1. Inhorn M, Partizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Human Reproduction Update*. Vol 21 Iss4. 2015.
2. Asociación Mexicana de Medicina de la Reproducción AMMR. Situación de la Infertilidad en México. AMMR. Aug 2020.
3. Tamarakar S, Bastakiti R. Determinants of Infertility in Couples. *Journal Nepal Health Resources Council*. 2019.
4. Bordewijk E, Weiss N, van Wely M, et al. Gonadotrophins versus clomiphene citrate with or without IUI in women with normogonadotropic anovulation and clomiphene failure: a cost – effectiveness analysis. *Human Reproduction* Vol 34 N° 2. 2018.
5. Pundir J, Achilli C, Thangaratnam S, et al. Risk of foetal harm with letrozole use in fertility treatment: a systematic review and meta – analysis. *Human Reproduction Update*. VI 27 Iss 3. 2021
6. Fishel S. First in vitro fertilization baby – this is how it happened. *Fertility and Sterility*. Vol 110N° 1. 2018.
7. Bergenheim S, Saupstad M, Pinborg A, et al. Immediate versus postponed frozen embryo transfer after IVF/ICSI: a systematic review and meta – analysis. *Human Reproduction Update*. 2021.
8. Rubino P, Viganò P, Piomboni P, et al. The ICSI procedure from past to future: a systematic review of the more controversial aspects. *Human Reproduction Update*. Vol 22 N° 2. 2016
9. Chen S, Yin X, Chen Y, et al. Comprehensive preimplantation genetic testing by massively parallel sequencing. *Human Reproduction*. Vol 36 Iss N° 1. 2021.
10. Kimelman Dm Pavone M. Non – invasive prenatal testing in the context of IVF and PGT – A. Best practice & Research clinical obstetrics and gynaecology. 2020.

11. Van Eekelen R, Eijkemans M, van Wely M, et al. Cost – effectiveness of medically assisted reproduction or expectant management for unexplained subfertility: when to start treatment. *Human Reproduction*. Vol 35 Iss 9. 2020
12. Connolly M, Hoorens S, Chambers G. The costs and consequences of assisted reproductive technology: an economic perspective. *Human Reproduction Update*, Vol 16 Iss 6. 2010.
13. Drakopoulos P, Bardhi E, Blockeel C, et al. Update on the management of poor ovarian response in IVF: the shift from Bologna criteria to the Poseidon concept. *Therapeutic advances in reproductive health*. Vol 14. 2020.
14. Ferraretti A, Gianaroli L. The Bologna criteria for the definition of poor ovarian responders: is there a need for revision?. *Human Reproduction*. Vol 29 N° 6. 2014.
15. Humaidan P, Alviggi C, Esteves S, et al. The novel POSEIDON stratification of low prognosis patients in assisted reproductive technology and its proposed marker of successful outcome. *F1000 Research*. 2017
16. Venetis C, Kolibianakis E, Tarlatzis B, et al. Progesterone elevation and probability of pregnancy after IVF; a systematic review and meta – analysis of over 60000 cycles. *Human Reproduction Update*. Vol 19 N° 5. 2013
17. Zhiquin B, Feifei Z, Yingpu S, et al. Serum progesterone elevation adversely affects cumulative live birth rate in different ovarian responders during in vitro fertilization and embryo transfer: a large retrospective study. *Plos One*. 2014.
18. Martínez F, Buenaventura C, Balasch J, et al. Serum progesterone concentrations on the day of HCG administration cannot predict pregnancy in assisted reproduction cycles. *RBM* . 2003.

19. Gunderson S, Anderson K, Jungheim E, et al. Progesterone value on day of HCG trigger is not associated with outcomes from fresh embryo transfer. *Fertility and Sterility*, 2018.
20. Organización Panamericana de la Salud. Información para autores: libros: Información general e instrucciones a los autores para la presentación de manuscritos. Hallado en: <http://www.paho.org/spanish/DD/PUB/pubTopic.asp?ThisSubTopic=Informaci%F3n%20para%20autores%20sobre%20libros&n=1>. Acceso el 6 de noviembre 2018.

8. TABLAS Y GRÁFICAS

Tabla 1: criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión
Expedientes de mujeres pobres respondedoras atendidas en el servicio de Reproducción Humana del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre entre los años 2015 – 2020.
Expedientes de mujeres pobres respondedoras atendidas en el servicio de Reproducción Humana del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, que hayan sido sometidas a un ciclo de fertilización in vitro con transferencia de embriones entre los años 2015 – 2020.
Expedientes de mujeres pobres respondedoras atendidas en el servicio de Reproducción Humana del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, que hayan sido sometidas a un ciclo de fertilización in vitro con transferencia de embriones entre los años 2015 – 2020; y en los que se cuente con los datos de los resultados del ciclo y de los niveles hormonales de la paciente durante el mismo.
Criterios de exclusión
Expedientes de pacientes en los que no se cuente con los datos para establecer el criterio de pobre respondedora.
Expedientes de pacientes en los que no se cuente con los resultados del ciclo de fertilización in vitro y transferencia de embriones tales como número de ovocitos recuperados, calidad embrionaria, tasa de embarazo clínico, tasa de embarazo bioquímico y tasa de recién nacido vivo.
Expedientes de pacientes pobres respondedoras sometidas a un ciclo de fertilización in vitro con transferencia de embriones en los que no se cuente con los niveles hormonales en el día de la maduración ovocitaria final.
Expedientes de pacientes pobres respondedoras sometidas a un ciclo de fertilización in vitro con transferencia de embriones que hayan abandonado el protocolo de estimulación ovárica por cualquier causa, o en las que no se haya realizado la maduración ovocitaria final por cualquier causa.

Tabla 2: variables del estudio.

Variables principales		Variables generales	
Variable	Escala	Variable	Escala
Pobre respondedora	Variable cualitativa, nominal, dicotómica. Se mide en una proporción. Se considera una paciente pobre respondedora cuando cumple con los criterios de Bologna para clasificarse como tal.	Edad	Variable cuantitativa discreta. Se mide en años. Se define como años cumplidos del sujeto de estudio en el momento de la investigación.
Niveles de progesterona	Variable cuantitativa continua. Se mide el día de la maduración ovocitaria final, y se expresa en ng/mL.	Tasa de embarazo bioquímico	Variable cualitativa, nominal, dicotómica. Se mide en una proporción. Se considera positiva cuando se observa la presencia de BHCG luego de un ciclo de FIVTE
		Tasa de embarazo clínico	Variable cualitativa, nominal, dicotómica. Se mide en una proporción. Se considera positiva cuando se observa la

			presencia de un embrión en el ultrasonido luego de un ciclo de FIVTE
		Trisomía 13	Variable cualitativa, nominal, dicotómica. Se mide en una proporción. Se considera alterada cuando se presenta en el paciente.
		Tasa de recién nacido vivo	Variable cualitativa, nominal, dicotómica. Se mide en una proporción. Se considera positiva cuando se obtiene un recién nacido por parto o cesárea luego de un ciclo de FIVTE.
		Número de ovocitos recuperados	Variable cuantitativa continua. Se mide en números enteros. Se define como el número de ovocitos recuperados luego de la maduración ovocitaria final en un ciclo de

			FIVTE. Se dividen en ovocitos totales y ovocitos en metafase II.
		Calidad embrionaria	Variable cuantitativa continua. Se mide en números enteros. Se define como el número de embriones en día 3 y día 5 recuperados luego de la maduración ovocitaria final.

Tabla 3: descripción de la población de estudio y los resultados de la estimulación ovárica controlada para FIVTE en pacientes pobres respondedoras y control.

Medida	Pobres respondedoras	Control	P=< 0.05
Edad (años)	37.8	34.7	p = 0.000
Ovocitos totales	3.93	6.93	p = 0.000
Ovocitos M II	2.53	4.70	p = 0.000
Embriones día 3	0.95	1.72	p = 0.006
Embriones día 5	0.51	1.24	p = 0.001

Tabla 4: descripción de los resultados de los ciclos de fertilización in vitro con transferencia de embriones en pacientes pobres respondedoras y control.

Medida	Pobres respondedoras	Control	P=< 0.05
Embarazo bioquímico	20.9 %	28.3 %	p = 0.178
Embarazo clínico	12.8 %	20.8 %	p = 0.101
Recién nacido vivo	11.6 %	18.1 %	p = 0.159

Tabla 5: valores de progesterona el día de la maduración ovocitaria final en pacientes pobres respondedoras y control.

Medida	Pobres respondedoras	Control	P=< 0.05
Progesterona	0.74 ng/mL	0.79 ng/mL	p = 0.339

Tabla 6: correlación de valores de progesterona el día de la maduración ovocitaria final con el número de ovocitos y embriones recuperados en pacientes pobres respondedoras y control.

	Ovocitos totales	Ovocitos MII	Embriones día 3	Embriones día 5
PR Spearman	0.140	0.118	0.177	0.086
P = < 0.05	0.198	0.278	0.103	0.433
Control Spearman	0.143	0.048	-0.039	0.047
P = < 0.05	0.020	0.440	0.526	0.444

Tabla 7: AUC de los valores de progesterona el día de la maduración ovocitaria final en pacientes pobres respondedoras y pacientes control.

Área bajo la curva^{a,d}

VARIABLES DE RESULTADO DE PRUEBA: P4

PR vs CONTROL	Área	Desv. Error ^b	Significación asintótica ^c	95% de intervalo de confianza asintótico	
				Límite inferior	Límite superior
POBRE RESPONDEDORA	,580	,074	,298	,435	,725
CONTROL	,546	,040	,248	,467	,624

a. Para el archivo segmentado PR vs CONTROL = POBRE RESPONDEDORA, las variables de resultado de prueba: P4 tienen, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrían estar sesgadas.

b. Bajo el supuesto no paramétrico

c. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

d. Para el archivo segmentado PR vs CONTROL = CONTROL, las variables de resultado de prueba: P4 tienen, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrían estar sesgadas.

Tabla 8: tabla cruzada de embarazos vs progesterona el día de la maduración ovocitaria final en pacientes pobres respondedoras.

Tabla cruzada P4_0.71 VS EMBARAZO BIOQUÍMICO

Recuento

PR vs CONTROL			E BIOQUÍMICO		Total
			POSITIVO	NEGATIVO	
POBRE RESPONDEDORA	P4_0.71	1,00	8	36	44
		2,00	10	32	42
Total			18	68	86

- Sensibilidad: 44 %
- Especificidad: 47 %
- Valor predictivo positivo: 18 %
- Valor predictivo negativo: 76 %

Tabla 9: tabla cruzada de embarazos vs progesterona el día de la maduración ovocitaria final en pacientes control.

Tabla cruzada P40.80 VS EMBARAZO BIOQUÍMICO

Recuento

PR vs CONTROL			E BIOQUÍMICO		Total
			POSITIVO	NEGATIVO	
CONTROL	P40.80	1,00	35	115	150
		2,00	40	75	115
	Total		75	190	265

- Sensibilidad: 46 %
- Especificidad: 39 %
- Valor predictivo positivo: 23 %
- Valor predictivo negativo: 65 %
-

Tabla 10: embarazos de acuerdo a cuartiles de progesterona el día de la maduración ovocitaria final en pacientes pobres respondedoras y pacientes control.

Tabla cruzada E BIOQUÍMICO VS PROGESTERONA_CUARTILES

PR vs CONTROL				PROGESTERONA CUARTILES				Total	
				1	2	3	4		
POBRE RESPONDEDORA	EMBARAZO BIOQUÍMICO	NEGATIVO	FRECUENCIA	29	14	17	8	68	
			PORCENTAJE	42,6%	20,6%	25,0%	11,8%	100,0 %	
		POSITIVO	FRECUENCIA	7	3	4	4	18	
			PORCENTAJE	38,9%	16,7%	22,2%	22,2%	100,0 %	
	Total			FRECUENCIA	36	17	21	12	86
				PORCENTAJE	41,9%	19,8%	24,4%	14,0%	100,0 %
	CONTROL	EMBARAZO BIOQUÍMICO	NEGATIVO	FRECUENCIA	75	43	31	41	190
				PORCENTAJE	39,5%	22,6%	16,3%	21,6%	100,0 %
POSITIVO			FRECUENCIA	26	10	22	17	75	

	PORCENTAJE	34,7%	13,3%	29,3%	22,7%	100,0%
Total	FRECUENCIA	101	53	53	58	265
	PORCENTAJE	38,1%	20,0%	20,0%	21,9%	100,0%

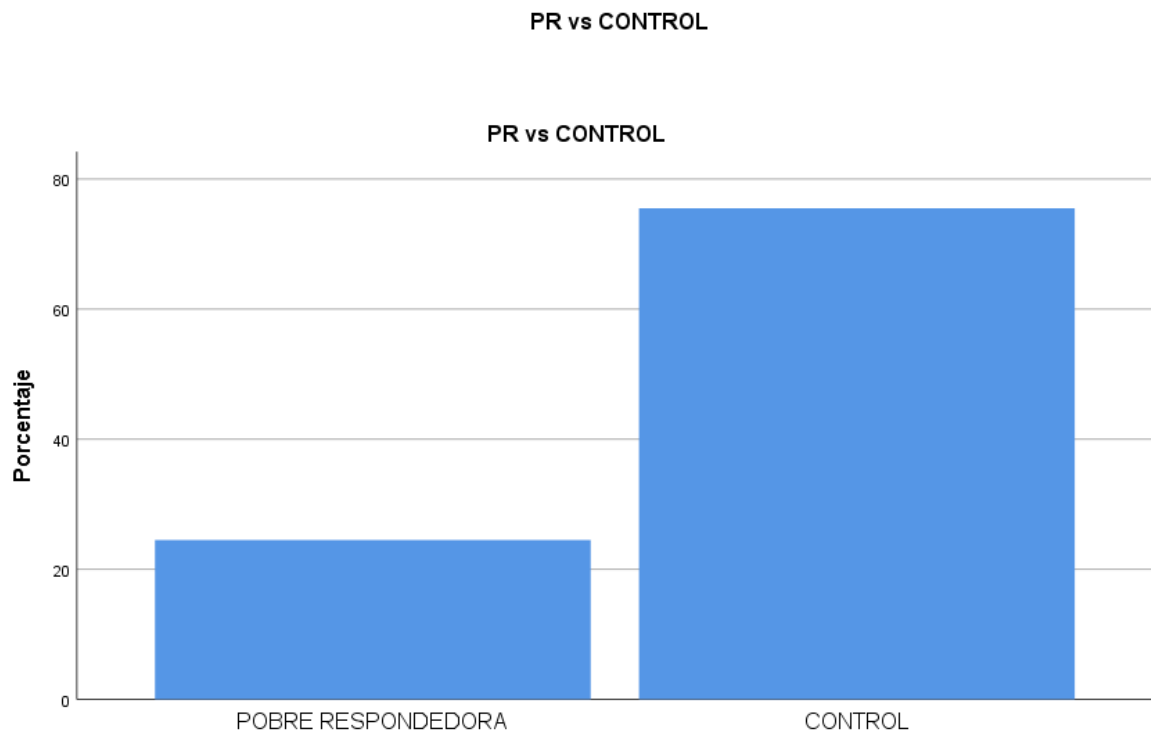
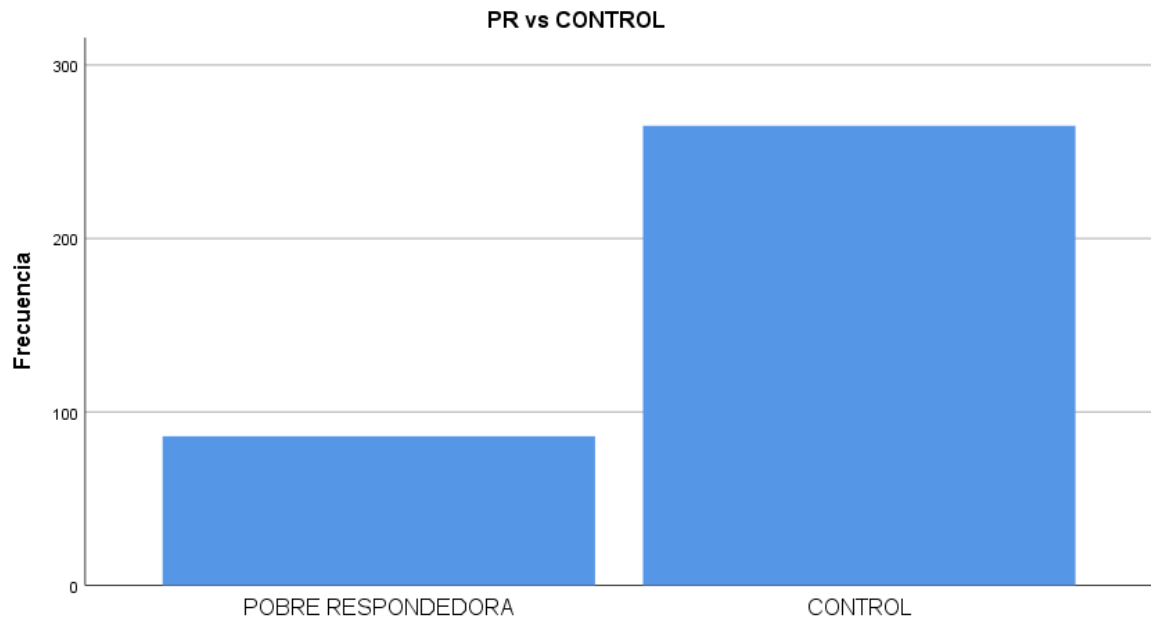
Pruebas de chi-cuadrado

PR vs CONTROL		Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
POBRE RESPONDEDORA	Chi-cuadrado de Pearson	1,319 ^a	3	,725
	Razón de verosimilitud	1,203	3	,752
	Asociación lineal por lineal	,557	1	,455
	N de casos válidos	86		
CONTROL	Chi-cuadrado de Pearson	7,236 ^b	3	,065
	Razón de verosimilitud	7,111	3	,068
	Asociación lineal por lineal	1,541	1	,215
	N de casos válidos	265		

a. 3 casillas (37,5%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2,51.

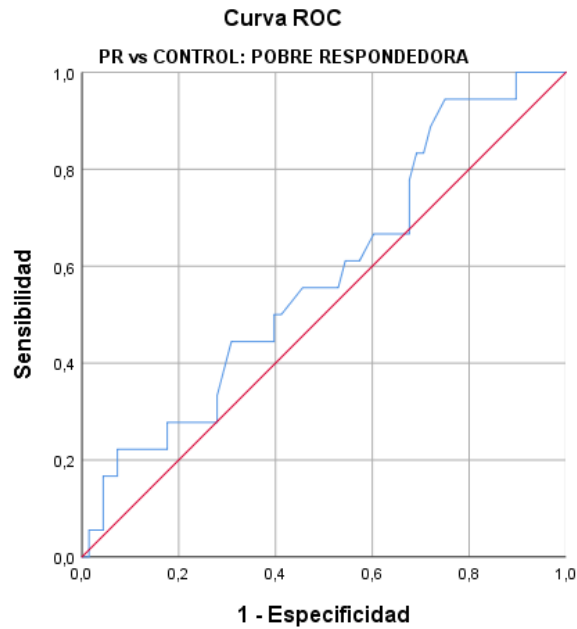
b. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 15,00.

Gráficos 1 y 2: frecuencia y porcentaje de pacientes pobres respondedoras y pacientes control.



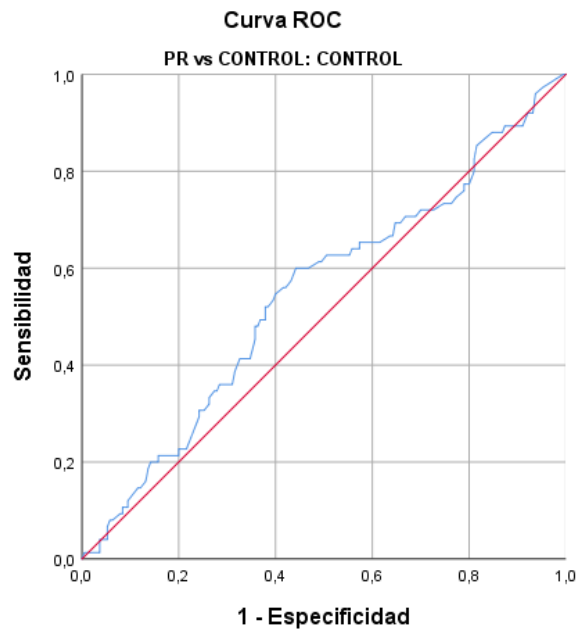
PR vs CONTROL

Gráfico 3: curva ROC y AUC de niveles de progesterona el día de la maduración ovocitaria final en pacientes pobres respondedoras.



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Gráfico 4: curva ROC y AUC de niveles de progesterona el día de la maduración ovocitaria final en pacientes control.



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Gráfico 5: embarazos de acuerdo a cuartiles de progesterona el día de la maduración ovocitaria final en pacientes pobres respondedoras.

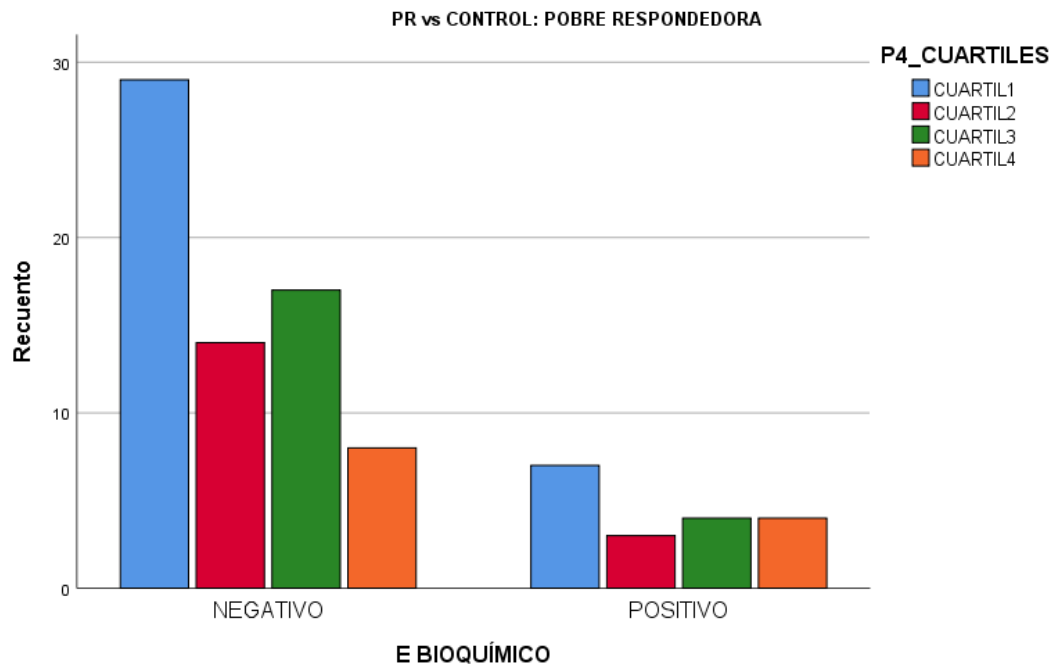


Gráfico 6: embarazos de acuerdo a cuartiles de progesterona el día de la maduración ovocitaria final en pacientes pobres respondedoras.

