



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**NIVELES DE PROGESTERONA SÉRICA EN DÍA DE CAPTURA
OVOCITARIA COMO PREDICTOR DE EMBARAZO CLÍNICO EN CICLOS DE
TRANSFERENCIA EMBRIONARIA EN FRESCO**

TESIS
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
SUBESPECIALISTA EN
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

PRESENTA:
DRA. CARMEN ADRIANA ISLAS ESCUDERO

ASESOR:
DR. PEDRO GALACHE VEGA

MONTERREY, NUEVO LEÓN A 15 DE FEBRERO DEL 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE DE CONTENIDO

TEMA	PÁGINA
1.0 Justificación.....	1
2.0 Marco Teórico.....	2
3.0 Planteamiento del problema	13
4.0 Hipótesis.....	14
5.0 Objetivos:.....	15
5.1 Objetivo Principal	
5.2 Objetivo Secundario	
6.0 Materiales y Métodos.....	16
6.1 Diseño del estudio	
6.2 Población y muestra	
6.3 Definición de variables	
7.0 Criterios de selección.....	18
7.1 Criterios de inclusión	
7.2 Criterios de exclusión	
7.3 Criterios de eliminación	
8.0 Instrumentos y Procedimientos.....	19
9.0 Recolección y Análisis de Resultados.....	21
10.0 Discusión.....	26
11.0 Conclusiones.....	32
12.0 Bibliografía.....	33
13.0 Anexos.....	37

AGRADECIMIENTOS

A Dios, mi luz y guía por siempre, ¡Házme Señor un instrumento tuyo!

A mi regalo del Cielo, mi mami, porque todo lo que hoy soy no sería posible sin tu esfuerzo incansable y tu amor incondicional.

A Erick, el hombre de mi vida por su apoyo y comprensión sin límites en cada paso de esta carrera infinita, de tu mano todo es simplemente perfecto.

A mis compañeros y amigos, gracias por hacer de estos 2 años un camino mucho más divertido.

A todos y cada uno de mis maestros y coordinadores del Centro de Fertilidad por su paciencia y confianza, por compartir su experiencia día a día e impulsarme siempre hacia adelante, son parte fundamental de mi formación,
por eso mi agradecimiento infinito

1.0 JUSTIFICACIÓN

En los ciclos de FIV, los medicamentos utilizados para la estimulación ovárica controlada pueden alterar el ciclo endometrial al ocasionar niveles supra fisiológicos de estradiol y progesterona que promuevan un desfase endometrial y por lo tanto una asincronía entre el endometrio receptor y el embrión.⁴

Por más de 60 años, la evaluación del endometrio se realizó a través del estudio histológico basado en la morfología endometrial^{5,6} llegando a ser por mucho tiempo la herramienta diagnóstica estándar⁷ para conocer la etapa receptiva y detectar anomalías endometriales; sin embargo no se recomienda como un procedimiento de rutina sobre todo en las pacientes con infertilidad⁸ ya que no deja de ser una técnica invasiva.

Se han propuesto gran variedad de métodos para la evaluación endometrial, como marcadores bioquímicos, receptores hormonales, detección por inmunohistoquímica⁷, cromatografía de secreciones, PCR reversa, microensayos de ADN, estudios de microRNA⁹, entre otros. Sin embargo, hasta la fecha, ninguno de éstos se ha podido establecer como prueba diagnóstica⁷.

El punto clave en la valoración endometrial de la paciente sometida a procedimientos de reproducción asistida, es el conocer las condiciones ideales que puedan propiciar la implantación embrionaria, y con ello lograr la sincronía perfecta entre el embrión seleccionado y el endometrio.

A pesar de la importancia de la progesterona y su estrecha relación con la implantación y el embarazo no existe un consenso en las investigaciones realizadas hasta el momento, en cuanto al nivel sérico o el momento ideal para su estudio que pueda funcionar como herramienta no invasiva para predecir el fallo del ciclo, por lo que el establecer un valor de cohorte predictivo, si lo hay, permitiría dar respuestas oportunas tanto al médico como a los pacientes y hacer las modificaciones respectivas al tratamiento en la búsqueda de una mejoría en los resultados.

2.0 MARCO TEÓRICO

Introducción

La incidencia de la infertilidad está incrementando a nivel mundial, algunos países reportan que 1 de cada 30 embarazos son producto de Técnicas de Reproducción Asistida (TRA)¹⁰; sin embargo, es importante recalcar que el éxito de la Fertilización in Vitro (FIV) depende principalmente de la calidad embrionaria y la receptividad uterina¹¹.

Se han realizado estudios en los últimos 20 años para medir la progesterona durante la estimulación ovárica, enfatizando que su elevación excesiva y prematura, puede afectar negativamente la implantación¹².

CICLO REPRODUCTIVO: DESARROLLO, ESTRUCTURA Y FUNCIÓN

El ciclo reproductivo femenino está regulado por la relación entre el hipotálamo, hipófisis y los ovarios, que se comunican a través de diferentes moléculas entre ellas hormonas, generando cambios a nivel endometrial que tienen como fin la preparación para el reconocimiento y recepción del embrión.

De acuerdo al órgano evaluado se puede dividir el ciclo en fase proliferativa y secretora si se trata de los cambios endometriales y fase folicular, ovulación y fase lútea, si se trata del ovario².

El número definitivo de folículos se alcanza entre semana 16 y 20 de gestación, sumando entre 6 a 7 millones entre ambos ovarios, los cuales quedan detenidos en diplotene de profase en meiosis I y se denominan folículos primordiales. En el momento del nacimiento se cuentan con alrededor de 2.000.000 y en la pubertad de 300.000 a 400.000. Posteriormente por mediación de factores autocrinos y paracrinos se da el crecimiento folicular alcanzando tamaños entre 2 a 7 μm , permitiéndoles responder a la influencia hormonal¹³.

Los eventos que ocurren durante el ciclo están mediados por la secreción de las gonadotropinas: FSH (hormona folículo estimulante) y LH (hormona luteinizante) que a su vez está determinada por la pulsatilidad de la GnRH, producida a nivel hipotalámico y que actúa como hormona liberadora de las gonadotropinas a nivel hipofisiario, con pulsos cada 60 a 90 minutos¹³. La liberación de FSH y LH depende de la frecuencia y amplitud de éstos pulsos, siendo de baja amplitud y alta frecuencia durante la fase folicular, mientras que en la fase lútea son de alta amplitud y baja frecuencia. Si la frecuencia es menor se produce anovulación y si es mayor o continua se frena la liberación de gonadotropinas; de manera que los pulsos rápidos favorecen la liberación de FSH y los lentos la de LH¹⁴.

El incremento de los niveles circulantes de estrógenos, alcanzan una concentración que permite una autorregulación negativa disminuyendo la secreción de FSH y a su vez estimulando la liberación de LH. Este pico de LH concluye el crecimiento del folículo pre ovulatorio e inicia el proceso de ovulación y la meiosis¹⁴.

ENDOMETRIO

El endometrio es un órgano especializado activo y dinámico que se regula hormonalmente sufriendo una serie de cambios periódicos que son la base del ciclo menstrual. Consta de cuatro compartimientos importantes (*Figura 1*): Epitelio glandular y luminal, el Estroma y las Células del sistema inmune¹⁵. Morfológicamente puede dividirse en 2 capas: Funcional y Basal¹⁶.

Entre sus funciones básicas se encuentra la de desarrollar temporalmente un estado en el que se permite la adhesión del blastocisto después de la fecundación, para posibilitar la implantación¹⁶.

Los cambios endometriales inducidos por las hormonas dependerán de la etapa del ciclo en la que se encuentre:^{15,16}

Fase Proliferativa Temprana (Figura 2): se asocia al crecimiento del folículo ovárico y al aumento de la secreción de estrógenos. Se presenta una mitosis progresiva tanto en el epitelio glandular como en el estroma.

Fase Proliferativa Tardía (Figura 3): el endometrio se engrosa como resultado de la hiperplasia glandular y el incremento en la matriz extracelular, las glándulas están separadas en la superficie endometrial y son más tortuosas.

Fase Secretora Temprana (Figura 4): se caracteriza por el efecto de la progesterona en las glándulas una vez que se presenta la ovulación, se modula el efecto estrogénico, cesa la mitosis y la síntesis de ADN debido a que la progesterona interfiere en la expresión del receptor estrogénico y estimula a la 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa y la sulfotransferasa, que convierten el estradiol en sulfato de estrona.

El evento más significativo es la secreción glandular, evidente por presencia de glucógeno¹³.

Fase Media Secretora (Figura 5): la característica principal es el desarrollo de arterias espirales, las glándulas endometriales se vuelven más tortuosas y su actividad secretora es mayor 6 días después de la ovulación¹⁶.

De no presentarse la implantación hacia el final de la fase lútea se aumenta el número de linfocitos y polimorfonucleares neutrófilos, anunciando el colapso endometrial y el sangrado menstrual¹⁶.

IMPLANTACIÓN

Es un proceso complejo que requiere para su culminación apropiada de tres elementos fundamentales: un embrión funcional, un endometrio receptivo y un diálogo sincronizado entre los tejidos materno y embrionarios².

La implantación puede clasificarse en 3 etapas¹⁷:

1. Aposición: las células del trofoblasto se adhieren al epitelio endometrial receptivo
2. Adhesión: el blastocisto se ancla a la lámina basal endometrial y al estroma de la matriz extracelular
3. Invasión: del blastocisto a través del epitelio luminal

A pesar que el embrión puede implantarse en diferentes tejidos, en el caso específico del endometrio esto sólo puede ocurrir durante cierto tiempo.

VENTANA DE IMPLANTACIÓN

Es el período de tiempo auto limitado tanto del ciclo natural y del estimulado en el que el endometrio adquiere una morfología y un estado funcional adecuado. Corresponde con la fase media secretora del ciclo menstrual y tiene una duración de 5 días. Si se toma como relación el pico de hormona luteinizante (LH), éste sería el día LH 0 y el período de receptividad uterina estaría comprendido entre los días 7 y 11 (LH +7 y LH +11) posterior al pico de LH¹⁷.

La aparición de los pinópodos, alrededor del día 20 del ciclo menstrual, ha sido propuesto como un marcador que indica la apertura de la ventana y su aparición está bajo el estricto control de la progesterona. Son células epiteliales superficiales que pierden las microvellosidades y desarrollan prolongaciones lisas, que aparecen y regresan durante el intervalo de receptividad, pueden absorber líquido de la cavidad uterina y forzar al embrión a entrar en contacto con el epitelio endometrial.¹⁸.

Durante ésta ventana, el endometrio sufre una serie de modificaciones morfológicas en el área luminal y en el epitelio glandular (*Figura 6*) que obedecen a los cambios hormonales, acompañados además de un aumento en la vasculatura endometrial gracias a la expresión tanto de nutrientes, enzimas, citoquinas proteínas transportadoras, mucinas, integrinas, proteasas y factores de crecimiento que pueden ser utilizados como bio marcadores de receptividad uterina^{19,20}

RECEPTIVIDAD ENDOMETRIAL

Dentro de las moléculas aisladas presentes en el endometrio humano y que influyen en el desarrollo de ésta capacidad receptiva destacan¹⁸:

- **Genes Homeóticos:**

HOXA-10 predomina en las células del epitelio, mientras que HOXA-11 se expresa mayoritariamente en el estroma; la expresión es baja en la fase folicular y fase lútea temprana, pero aumenta progresivamente hasta conseguir un máximo en mitad de la fase lútea y se mantiene hasta la menstruación. El estradiol y la progesterona estimulan la expresión de ambos HOXA-10 y 11¹⁸.

- **Moléculas de Adhesión:**

Las *integrinas*, algunas se encuentran exclusivamente en el epitelio de superficie, mientras que otras están confinadas en las células epiteliales del compartimiento glandular, su distribución a lo largo de la membrana celular es la que tiene un significado funcional en la adquisición de la receptividad en el endometrio.

- **Cadherinas:** aseguran la adhesión célula-a-célula por un mecanismo dependiente del calcio, la E-caderina se expresa en la superficie y en el compartimiento glandular de las células epiteliales del endometrio y su nivel de expresión no se modifica durante el ciclo menstrual¹⁸.

- **Conexinas, o “gap junctions”:** Cx-26 está localizada en las células epiteliales, mientras que Cx-43 se expresa exclusivamente en el estroma. Sus niveles de expresión son máximos durante la fase folicular, y decrecen progresivamente bajo la influencia de la progesterona, hasta ser indetectables en el momento de máxima receptividad endometrial¹⁸.

- **Calcitonina:** su expresión es máxima entre el día 19 y 21 del ciclo. Es completamente indetectable durante la fase folicular hasta el día 16 y desaparece después del día 25. Su expresión es exclusiva del epitelio glandular y es controlada estrictamente por la progesterona a través de su receptor¹⁸.

- **Receptores Hormonales:** son factores de transcripción que son activados por su ligando regulando la expresión de genes específicos.

Existen dos isoformas descritas de los receptores de estrógenos, el RE α y RE β , que son codificados por genes diferentes y el receptor de progesterona (RP) con dos isoformas principales, RP-A y RP-B, codificadas por un mismo gen¹⁸.

El RE- α es la isoforma predominante durante todo el ciclo menstrual. El RE- β se expresa mayoritariamente en el epitelio glandular y en el momento de la implantación²

EFFECTO DE LA ESTIMULACIÓN OVÁRICA EN LA IMPLANTACIÓN

La falla en la implantación sigue siendo una de las razones principales por las que los ciclos de FIV no tienen un desenlace exitoso²¹.

Dentro de las alteraciones endometriales resultado del uso de gonadotropinas recombinantes que pueden producir un endometrio más avanzado que el de un ciclo natural y que son responsables de la asincronía y una posible falla en la implantación se encuentran²:

MORFOLÓGICAS	MOLECULARES
- Epitelio superficial columnar e irregular	- Menor concentración de mensajeros del receptor de andrógenos
- Menor número de mitosis celular en epitelio glandular, luminal y estroma	- Disminuye la expresión de BCL-2 en epitelio glandular
	- Menor expresión de integrinas

Modificado de Valdez-Morales.2014

En un ciclo natural, después de un estímulo estrógeno adecuado, la transformación secretora del endometrio en la fase lútea es inducida por la progesterona¹², que promueve la vasodilatación local y quiescencia de la musculatura uterina al inducir la síntesis de óxido nítrico, de ésta manera se mejora la receptividad endometrial²⁹.

Sin embargo con los medicamentos utilizados para la estimulación ovárica, los niveles de progesterona pueden incrementarse prematuramente, lo que ocasiona que éstos cambios secretores se presenten de manera anticipada, originando un endometrio avanzado y desfasado para el tiempo en que se realice la transferencia embrionaria, dando como resultado una falla en la implantación³.

ORIGEN DE LA PROGESTERONA

La progesterona es uno de los componentes de la vía de los esteroides que resulta de la conversión de pregnenolona bajo la acción de la 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa. En las glándulas suprarrenales puede ser convertida a desocorticoesterol para producir mineralocorticoides o a 17-OH progesterona para dar lugar a glucocorticoides y andrógenos (*Figura 7*)^{13,16}.

En los ovarios es producida por células de la granulosa y teca acorde a la teoría de las 2 células-2 gonadotropinas; en donde los receptores de LH sólo se encuentran en las células de la teca, y los de FSH sólo en las células de la granulosa. Las células intersticiales de la teca, en respuesta a la LH producen andrógenos que, posteriormente a través de la aromatización inducida por la FSH, se convierten en estrógenos en las células de la granulosa¹³.

Durante la fase folicular temprana, la LH estimula en la teca la conversión de pregnenolona a progesterona a través de la vía de la 3- β HSD y a través de la enzima citocromo activan la conversión de progesterona o pregnenolona en productos de la 17-hidroxilasa. En la fase folicular tardía la LH actúa tanto en las células de la teca como de la granulosa donde los folículos mayores de 10mm presentan receptores para LH^{13,16}.

A nivel celular el pico de LH inicia la diferenciación de las células de la granulosa y teca en células lúteas, que se caracterizan por un arresto en la proliferación celular y una máxima secreción esteroidea, cuyo objetivo principal es la producción de progesterona para el establecimiento y mantenimiento del embarazo²².

Ésta producción de progesterona es entonces una combinación de la secreción adrenal y ovárica, con una tasa en la fase pre-ovulatoria de <1mg/día y en la fase lútea aumenta de 20-30 mg/ día¹.

IMPACTO DE LA ELEVACIÓN DE PROGESTERONA EN REPRODUCCIÓN ASISTIDA

Dentro de los diversos factores que afectan el pronóstico de la implantación, la elevación de los niveles circulantes de progesterona al final de la fase folicular en la estimulación ovárica controlada parece tener un impacto negativo²³.

La magnitud de la elevación de los niveles de Progesterona se relaciona con la intensidad de la respuesta a la estimulación ovárica, por lo que estos niveles elevados van de la mano del número excesivo de folículos en la fase folicular más que por la producción por parte de las células de la granulosa.²⁴

La introducción de agonistas y antagonistas de GnRH para la supresión hipofisiaria ha reducido significativamente la incidencia del **“pico prematuro de LH”**, definido como el incremento en los niveles séricos de progesterona el día de la hCG por arriba de cierto nivel que generalmente es establecido arbitrariamente^{24,25}. Su incidencia varía de acuerdo al protocolo utilizado, reportado hasta 35% en ciclos con agonista y de 9 a 38% con antagonistas de la GnRH²⁴.

Aunque el mecanismo por el cual ésta elevación de progesterona afecta los resultados es aún incierto, estudios realizados en ciclos de donación y criopreservación embrionaria demuestran que interfiere únicamente en la receptividad endometrial mas no en la calidad ovocitaria²⁶.

El primer estudio que se realizó comparando ciclos con y sin elevación de progesterona sérica (mayor de 1.2 ng/ml) en donación, concluyó que no existen diferencias significativas en la fertilización de los óvulos, la división celular, así como no se encontraron diferencias significativas en cuanto al número de embriones transferidos, la tasa de implantación ni en la tasa de abortos²⁶.

En la actualidad existe evidencia clara de que en pacientes que se someten a FIV, un incremento prematuro de progesterona como resultado de la hiperestimulación ovárica, puede resultar en una alteración de las condiciones endometriales teniendo un impacto negativo²³.

La mayoría de las publicaciones disponibles utilizan como parámetro la medición de la progesterona el día de la aplicación de la hormona gonadotropina coriónica¹. Estos autores sugieren que el efecto deletéreo de la elevación de progesterona se debe a que provoca una maduración acelerada llevando a una receptividad endometrial alterada²³.

Ésta transformación endometrial fué estudiada por Labarta (2011) quien encontró una expresión genómica variable en las biopsias endometriales obtenidas de donadoras con concentraciones elevadas de progesterona el día de la aplicación de la hormona coriónica (>1.5 ng/ml) en ciclos con agonistas y antagonistas de la GnRH; por otro lado también apoya la teoría de que la elevación de progesterona tiene doble efecto negativo en el endometrio, tanto en la expresión genética a través de su propio receptor así como en la activación o represión de otras proteínas reguladoras como el receptor de estrógenos, pudiendo resultar en una desensibilización a éstos.²³.

Actualmente no existe un consenso en relación al valor ideal de progesterona en día de aplicación de hCG para lograr un embarazo, lo que pudiera explicarse por la variación en los instrumentos de medición utilizados o la población de pacientes incluidas en los estudios²⁵. A pesar de esto durante muchos años la medición de los niveles de progesterona se ha realizado en éste día sin resultados concluyentes²⁴.

Algunos estudios reportan que no hay relación entre la elevación de Progesterona y las tasas de embarazo clínico (Edelstein et al., 1990, Silverberg et al. 1991, Check et al., 1994, Bustillo et al., 1995, Sasy, 1996; Hofmann et al., 1996; Martinez et al., 2004, Venetis et al., 2007), pero otros más (Check et al., 1993, Fanchin et al., 1993, Harada et al., 1995, Shulman et al., 1996, Fanchin et al., 1997, Bosch et al., 2003, Kilicdaget al; 2010) demuestran como sí existe un impacto negativo, sin embargo los niveles de cohorte son variables en cada estudio.²⁴

El primer meta análisis publicado (Venetis, 2007), que estudió la relación entre la elevación de progesterona sérica el día de hCG y embarazo concluye que no existe diferencia significativa entre la asociación de ésta elevación y la probabilidad de embarazo clínico²⁵.

Van Verenberg (2011) publica el primer estudio que evalúa la expresión genética el día de captura ovocitaria, mediante la toma de biopsia endometrial de pacientes con progesterona sérica elevada el día de hCG, encontrando una diferencia en la expresión con un punto de cohorte de 1.5 n/ml²⁷.

Para 2012, otra revisión (Kolibianakis y col) evaluó los resultados de ciclos de FIV con antagonistas de GnRH, sugiriendo que la elevación de progesterona disminuye significativamente la probabilidad de embarazo²⁸.

Más recientemente, en 2013 otro meta análisis con 68 estudios (en fresco y congelados) que incluyó más de 60 000 ciclos, reporta que la elevación sérica de progesterona en el día de hCG por arriba de 0.8 ng/ml, se asocia con una disminución significativa ($OR=0.79$, $p<0.05$) en la probabilidad de alcanzar el embarazo en los ciclos con transferencia embrionaria en fresco, independiente del tipo de análogo de GnRH utilizado, pero no así en los ciclos con transferencia de embrión congelado²⁹.

3.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Durante los ciclos de Fertilización in Vitro (FIV), la hiperestimulación ovárica ocasiona niveles supra fisiológicos de estradiol que pueden predisponer un pico prematuro de LH; lo que ocasiona un incremento de los niveles séricos de progesterona en la fase folicular tardía⁽¹⁾ y alteraciones endometriales morfológicas, bioquímicas y moleculares que podrían estar relacionadas con las bajas tasas de embarazo obtenidas después de los tratamientos⁽²⁾ al afectar adversamente la receptividad endometrial.⁽³⁾

Se han estudiado los niveles de progesterona en el día de aplicación de la hormona Gonadotropina Coriónica (hCG) con resultados prometedores como pronóstico de implantación pero sin llegar a ser concluyentes.

Esto nos hace plantearnos si los niveles séricos de progesterona en el día de Captura Ovocitaria pudieran funcionar como un marcador no invasivo y más específico de la receptividad endometrial, ya que éste día representa un momento crítico particularmente en ciclos con antagonista, el cual se suspende 36 horas antes de la aspiración, lo que lleva a una rápida recuperación de la supresión pituitaria y por lo que un pico endógeno de Hormona Luteinizante (LH) podría ocurrir.

En las pacientes tratadas con técnicas de reproducción asistida es valioso conocer la posibilidad de que el ciclo culmine con un embarazo, por ello la importancia del estudio de la progesterona y su impacto en un día más cercano a la transferencia embrionaria, como lo es el día de captura ovocitaria, y que pudiera influir en la receptividad endometrial y por lo tanto en los resultados clínicos.

4.0 HIPÓTESIS

Conociendo la influencia negativa de la elevación de progesterona sérica en los ciclos de reproducción asistida a nivel endometrial el día de aplicación de la hormona coriónica (recombinante o urinaria), podríamos pensar que la evaluación de éstos niveles en días posteriores sería una mejor herramienta para evaluar tanto la progesterona endógena como el efecto en sí de la coriónica y de ésta manera conocer el impacto final en los resultados reproductivos.

La elevación de la progesterona sérica el día de la captura ovocitaria será un mejor biomarcador para predecir el embarazo clínico.

5.0 OBJETIVOS

3.1 PRINCIPAL

Establecer el punto de cohorte de los niveles de Progesterona Sérica, en el día de Captura Ovocitaria, que pueda ser considerado como valor predictivo de los resultados de embarazo clínico, en ciclos de Transferencia Embrionaria en Fresco.

3.2 SECUNDARIOS

- I. Determinar si existe correlación entre la cantidad de ovocitos recuperados y los niveles séricos de progesterona el día de captura ovocitaria
- II. Determinar si existe correlación entre la cantidad de ovocitos metafase II recuperados y los niveles séricos de progesterona el día de captura ovocitaria
- III. Determinar si existe correlación entre la calidad embrionaria y los niveles séricos de progesterona el día de captura ovocitaria
- IV. Determinar la correlación entre la dosis de medicamento utilizado y los niveles séricos de progesterona el día de captura ovocitaria
- V. Determinar si existe correlación entre el día del ciclo en que se realizó la captura ovocitaria y los niveles séricos de progesterona
- VI. Determinar si existe relación entre el día de transferencia embrionaria (Día 3 versus Día 5) de las pacientes con embarazo clínico y los niveles de progesterona en día de captura ovocitaria

6.0 MATERIALES Y MÉTODOS

6.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizará un estudio clínico, longitudinal, prospectivo, analítico descriptivo y de cohorte.

6.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

Pacientes atendidas en el Centro de Fertilidad IECH Monterrey de Octubre de 2014 a Diciembre de 2015, con diagnóstico de esterilidad primaria y secundaria que se realizaron ciclos de Fertilización in Vitro o ICSI y que completaron la transferencia embrionaria en fresco de al menos 1 embrión de buena calidad (mínimo 8 células o más grado 1 o 2 en etapa de clivaje y calidad A o B en blastocisto) en día 3 o 5 de desarrollo embrionario.

Se crearon 2 grupos según los resultados de embarazo clínico, definido como la presencia ultrasonográfica de saco intrauterino y frecuencia cardiaca fetal a las 6 u 8 semanas de gestación, los cuales se correlacionarán con los niveles de progesterona sérica obtenidos el día de aplicación de la coriónica y el día de captura ovocitaria.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Se incluirán todas las pacientes de manera consecutiva y en un tiempo determinado.

6.3 DEFINICION DE VARIABLES:

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Escala	Valor o indicador
1.Edad	Número de años cumplidos	Registro de años cumplidos	Cuantitativa	Años
2.Tipo de Esterilidad	Número de embarazos previos	La pareja nunca ha conseguido un embarazo o lapso de tiempo desde el último embarazo	Cualitativa Categorica	Primaria Secundaria
3.Tiempo de Esterilidad	Periodo transcurrido en la búsqueda del embarazo	Duración de la esterilidad	Cuantitativa	Años
4.Etiología de la Esterilidad	Causa de la Esterilidad	Factor que condiciona la esterilidad y que es la indicación para la Reproducción Asistida	Cualitativa Categorica	Factor Masculino Factor Endócrino-Ovário Factor Tubario Endometriosis Inexplicable
5.Dosis Total de Medicamento	Número total de unidades utilizadas de Gonadotropinas	Unidades de medicamento utilizado en el ciclo de estimulación ovárica registradas en el expediente	Cuantitativa	Unidades Internacionales
6.Tipo de hCG	Origen de la Hormona Coriónica Humana	Origen de la Hormona Coriónica Humana utilizada para la maduración folicular	Cualitativa Categorica	Urinaria Recombinante
7.Día de Aspiración	Día del ciclo en que se realiza la captura ovocitaria	Día del ciclo en que se realiza la captura ovocitaria registrado en el expediente	Cuantitativa Ordinal	Número
8. Número de Ovocitos Totales obtenidos	Número total de Ovocitos Aspirados	Número total de Ovocitos Aspirados registrados en el expediente	Cuantitativa Ordinal	Número
9. Número de Ovocitos Metafase II obtenidos	Número total de Ovocitos Aspirados en estadio de Metafase II	Número total de Ovocitos Aspirados en estadio de Metafase II registrados en el expediente	Cuantitativa Ordinal	Número
10. Día de Transferencia Embrionaria	Etapas de desarrollo embrionario en que se realizó la transferencia embrionaria	Etapas de desarrollo embrionario en que se realizó la transferencia embrionaria	Cualitativa Categorica	Clivaje Blastocisto
11.Número de Embriones Transferidos	Número de embriones transferidos en el ciclo estimulado	Número de embriones transferidos en el ciclo estimulado	Cuantitativa	Número
12.Calidad Embrionaria	Conjunto de características morfológicas del embrión	Conjunto de características morfológicas del embrión el día de transferencia	Cualitativa	Grado 1 o 2 Blasto A o B
13. Prueba de Embarazo	Presencia de Gonadotropina Coriónica Humana en sangre	Presencia de Gonadotropina Coriónica Humana en sangre	Cualitativa Categorica	Positiva Negativa
14.Saco Gestacional	Presencia de saco gestacional intrauterino	Número de sacos gestacionales en la primera ecografía	Cuantitativa	Número
15. Frecuencia Cardíaca Fetal	Presencia de frecuencia cardíaca fetal	Número de frecuencias cardíacas en la primera ecografía	Cuantitativa	Número
16.Progesterona día hCG	Niveles de progesterona séricos	Niveles de progesterona séricos tomados el día de aplicación de hCG	Cuantitativa	Pg/ml
17. Progesterona día de Captura Ovocitaria	Niveles de progesterona séricos	Niveles de progesterona séricos tomados el día de la captura ovocitaria	Cuantitativa	Pg/ml

7.0 CRITERIOS DE SELECCIÓN

7.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- ✓ Pacientes atendidas en el Centro de Fertilidad IECH Monterrey
- ✓ Pacientes atendidas en el período de Octubre de 2014 a Diciembre de 2015
- ✓ Pacientes con diagnóstico de esterilidad primaria y secundaria que se realizaron ciclos de Fertilización in Vitro o ICSI y que completaron la transferencia embrionaria en fresco de al menos 1 embrión de buena calidad (mínimo 8 células o más grado 1 o 2 en etapa de clivaje y calidad A o B en blastocisto) indistinto del día 3 o 5 de desarrollo embrionario.
- ✓ Pacientes que accedieron participar de manera voluntaria mediante la firma del consentimiento informado
- ✓ Pacientes con línea endometrial mayor a 8mm al momento de la Transferencia Embrionaria
- ✓ Valor de Progesterona Sérica en día de hCG menor a 1.5 ng/ml

7.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes en programa de donación ovocitaria

7.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- ✓ Pacientes con falla en la fertilización o arresto en el desarrollo embrionario.
- ✓ Pacientes con Ciclos de Transferencia de Embriones Diferida
- ✓ Pacientes con Factor Uterino no corregido
- ✓ Pacientes con Embriones Grado 3 en clivaje o C en etapa de blastocisto.
- ✓ Pacientes en programa de preservación de fertilidad.
- ✓ Pacientes con ciclos de estimulación ovárica con Agonista de GnRH
- ✓ Pacientes que no aceptaron participar en el estudio

8.0 INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS

8.1 Protocolo de Estimulación

La estimulación ovárica se realizó con Antagonista de GnRH (Cetrotide®; Merck Serono) y FSHr (Gonal F®;Merck Serono) con o sin menotropinas a partir del día 2 del ciclo menstrual, la dosis fue establecida a criterio del médico tratante. La maduración folicular se realizó con hCG urinaria ó recombinante al tener al menos 2 folículos de 18mm, 36 horas después de su administración, se realizó la captura ovocitaria bajo sedación. El soporte de fase lútea se realizó con progesterona vaginal a dosis entre 400 y 600 mg por 2 semanas, con prueba de embarazo realizada 14 días posteriores a la transferencia embrionaria. La extracción de sangre se realizó en 2 tomas, el día de aplicación de la hormona coriónica y al momento de colocar el acceso venoso el día de la captura ovocitaria.

Los datos se obtuvieron de los expedientes clínicos, del laboratorio de embriología y de los reportes de laboratorio de hormonas del Centro de Fertilidad IECH Monterrey. El análisis de las muestras de sangre se realizó en el Aparato Minividas con la técnica ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay), se obtuvieron los niveles séricos de progesterona así como las características demográficas de cada paciente.

8.2 Plan de análisis

Los resultados obtenidos se recabarán en una base de datos desarrollada en programa Excel, para su posterior análisis mediante el programa IBM SPSS Statistics 21. Se obtendrán, de todas las variables evaluadas, los estadísticos descriptivos tradicionales, tales como las medidas de tendencia central (media, mediana y moda), medidas de dispersión (varianza, desviación estándar y coeficiente de variación) en el caso de las variables cuantitativas, así como las frecuencias observadas en las variables de tipo cualitativas.

Los valores de estudio serán contrastados según la presencia o ausencia de embarazo clínico, definido como la presencia ultrasonográfica de saco gestacional y frecuencia cardiaca entre las 6 y 8 semanas de gestación, mediante pruebas de hipótesis para medias y proporciones, según sea el caso para cada tipo de variable (cuantitativas y cualitativas respectivamente) a una confiabilidad del 95%. En el caso de los 2 grupos formados y de los valores de progesterona en el día de la captura ovocitaria y los valores de contraste (establecidos en los objetivos secundarios), se establecerá la presencia de asociación y correlación mediante las pruebas de Ji² y Person o Sperman (según distribución) respectivamente a la misma confiabilidad antes mencionada; para el éxito se establecerá el valor de corte mediante curvas ROC a la misma confiabilidad del 95%.

8.3 Aspectos éticos

Este tipo de investigación no pone en riesgo a las personas ya que es puramente observacional; sin embargo, es de gran beneficio porque los resultados de la investigación ayudarán a las pacientes participantes y posiblemente contribuirán a determinar el éxito del tratamiento de reproducción asistida en el que participan.

Los datos y documentos fuente se encuentran en el expediente clínico; la información contenida en el expediente deberá ser manejada con discreción y confidencialidad, sólo podrá ser dada a conocer a terceros mediante orden de la autoridad competente. Los documentos esenciales deberán ser conservados por el investigador del estudio hasta al menos dos años desde la terminación formal del estudio clínico.

Se prevalece el criterio de respeto, dignidad y confidencialidad en los derechos de los pacientes, de acuerdo a los principios de la declaración de Helsinki, y con la Ley General de Salud. Título Segundo, de los aspectos Éticos de la investigación en Seres Humanos Capítulo 1, disposiciones comunes artículo 13 y 14.

9.0 RECOLECCION Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Los datos se obtuvieron de los expedientes clínicos individuales, de laboratorio de embriología y de los reportes de laboratorio de hormonas, posteriormente se analizó con un paquete estadístico SPSS 21.

Se reclutaron un total de 397 pacientes en el periodo de Octubre de 2014 a Diciembre de 2015 que acudían a procedimiento de FIV o ICSI en el centro de fertilidad IECH Monterrey, de ellas, 327 no cumplieron con los criterios establecidos y fueron eliminadas; 146 por falta de datos del valor de progesterona en día de hCG, 98 pacientes con una calidad embrionaria grado 3 o blasto C, 18 pacientes por uso de protocolo con Agonista de GnRH, 2 sin esquema de análogos de GnRH y 63 pacientes por transferencia embrionaria diferida; de las cuales 6 pacientes fueron de preservación de fertilidad, 19 por no fertilización a las 24 horas post-captura ovocitaria, 6 por no encontrar óvulos maduros el día de la captura, 12 pacientes presentaron arresto en el desarrollo embrionario, 9 con síndrome de hiperestimulación leve a moderado y 11 por endometrio menor a 8mm.

Sólo 70 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos se incluyeron en el análisis final. Las pacientes estudiadas tenían entre 20 y 43 años de edad con una media de $34,43 \pm 4.92$ años, el 68.6% con esterilidad primaria y 31.4% secundaria (*Figura 8*); con un tiempo de esterilidad entre 1 y 10 años con media de 3.37 ± 1.8 años. Las características descriptivas se muestran en la *Tabla 1*.

La principal etiología encontrada fue la endocrino-ovárica con un 45.7%, seguida por el factor tubario 24.3%, factor masculino 20%, endometriosis 8.6% y de causa inexplicable en el 1.4% (*Figura 9*).

La estimulación ovárica controlada se realizó con protocolo de antagonista de la GnRH en día flexible con FSH recombinante con o sin menotropinas; la dosis total de medicamento utilizado estuvo entre 1350 y 3900 UI con una media de 2498.29 ± 729 ; el tipo de HCG más utilizada fue urinaria en un 74.3% comparada con 25.7% de recombinante. (*Figura 10*)

Para los valores de progesterona en el día de la coriónica se encontró un rango entre 0.2-1.5 ng/ml con media de 0.51 ± 0.31 y para el día de la captura ovocitaria se obtuvieron de 1.3 a 29.2 ng/ml con media de 9.56 ± 7.05 , el aumento del valor encontrado de progesterona entre el día de la coriónica y el día de captura estuvo entre 0.9 y 28.9 ng/ml (media 9.04 ± 6.92); en cuanto a la concentración de estradiol el día de la hCG se obtuvieron valores entre 248 y 5491 pg/ml con media de 1846 ± 1229 (*tabla 1*).

El día del ciclo en que se realizó la aspiración fue entre el 9 y el 14 con media de 11.7 ± 1.1 , obteniendo entre 2 y 21 ovocitos totales (media 10.07 ± 4.37), de los cuales entre 2 y 17 se clasificaron como maduros con una media de 8.37 ± 3.95 . Se transfirió un máximo de 3 embriones con media de 2.13 ± 0.53 ; el día de transferencia que predominó fue la etapa de blastocisto con 52.9% y clivaje con 47.1% (*figura 11*). Con respecto de la calidad embrionaria, 56.7% fue Grado 1, AA o AB y 44.3% Grafo 2, BA o BB (*figura 12*). El porcentaje de embarazo de la población estudiada fue del 42.9%. (*figura 13*)

Al dividir la población en 2 grupos según criterio de éxito; **grupo A:** ausencia de embarazo clínico y **grupo B:** presencia de embarazo clínico, se realizaron pruebas de hipótesis para medias (T de Student) a una confiabilidad del 95%.

Se observó que la edad es un factor determinante para el éxito ya que en pacientes que no lograron el embarazo (Grupo A) la edad más frecuente fue 37 años y aquellas con resultado positivo (Grupo B) de 33 años, siendo estadísticamente significativo ($p=0.0006$). Al analizar el resto de las variables cuantitativas (datos clínicos y de procedimiento, así como valores hormonales) su comportamiento descriptivo se muestra en las *tabla 2*, sin encontrar diferencias significativas entre ellas ($p>0.05$).

En el grupo A el 55.8% de las transferencias se realizó en etapa de clivaje, mientras que en el grupo B fue en blastocisto con 66.7% (*figura 17*), en ambos grupos la calidad embrionaria fue en su mayoría grado 1 y Blasto AA o AB según el día de transferencia (53.5% y 59.3% respectivamente) (*figura 18*). La distribución porcentual de cada variable estudiada en ambos grupos se muestra en las figuras 14,15 y 16.

En la búsqueda de asociación entre los variables se utilizó la correlación de Serman y Ji², siendo la variable edad la única con un valor significativo de éxito positivo ($Rho=-0.332$, $p=0.005$).

Finalmente al analizar por curva ROC los niveles séricos de progesterona el día de aplicación de la coriónica y el día de la captura ovocitaria (*figuras 19 y 20*) podemos observar que en nuestro estudio el día de la hCG mostró un valor de cohorte de 0.05 ng/ml como predictivo de éxito, con una sensibilidad de 40.74% y especificidad de 72.09%, sin ser estadísticamente significativa ($p=0.9171$).

Por su parte la gráfica obtenida del día de la captura ovocitaria tuvo un valor de corte de >7 ng/ml como predictivo de éxito (Sensibilidad= 62.96%, Especificidad= 46.51%) aunque tampoco es significativa ($p=0.7628$).

Debido a que la edad resulto ser la principal variable con significancia observada, realizamos un sub análisis por curva ROC de los niveles de progesterona el día de la captura ovocitaria, observando que en mujeres menores de 35 años los niveles menores a 11.2 ng/ml tuvieron una sensibilidad de 76.19% y especificidad de 60% para el éxito de embarazo, lo que nos muestra una clara tendencia de mejoría en la gráfica con respecto a la población general (*figura 21*), sin embargo no llega a ser significativa ($p=0.0798$).

En el caso de las mujeres mayores de 35 años el valor de cohorte presente fue 4.2 ng/ml (Sensibilidad= 100%, Especificidad= 39.29%), sin embargo la gráfica no muestra una mejora (*figura 22*) en comparación con la población general, persistiendo la ausencia de significancia estadística ($p=0.2712$).

Finalmente en cuanto a los valores de progesterona el día de captura ovocitaria, al realizar la correlación de Spearman con cada variable de los objetivos secundarios encontramos significancia estadística ($p=0.05$) para la cantidad de ovocitos totales ($Rho=0.602$) y de ovocitos maduros en metafase II obtenidos ($Rho=0.532$); no así para calidad embrionaria ($Rho=0.147$, $p=0.224$), dosis total de medicamento ($Rho=0.068$, $p=0.574$), día del ciclo en que se realiza la captura ($Rho=0.061$, $p=0.616$) ni en el día de transferencia embrionaria (CLIVAJE: $Rho=0.082$, $p=0.649$ / BLASTO: $Rho=-0.086$, $p=0.612$).

10.0 DISCUSIÓN

El éxito de las TRA depende de muchos factores los cuales convergen en tres puntos principales: un embrión genéticamente competente, un endometrio en estado receptivo y la sincronía entre ambos.

En la actualidad, contamos con varias formas de evaluar el estado embrionario, desde una valoración morfológica y desarrollo embrionario en time-lapse, hasta la posibilidad de realizar una evaluación genética a través del diagnóstico genético pre implantacional; sin embargo no tenemos una herramienta no invasiva para la evaluación del estatus endometrial, específicamente de su estado receptivo o no receptivo.

La implantación exitosa de un embrión es el evento más importante para lograr un embarazo, sobre todo en ciclos de FIV, en los cuales los niveles de progesterona elevados pueden tener un efecto adverso sobre el endometrio⁽³¹⁾. El impacto clínico de ésta situación ha sido causa de controversia durante los últimos 20 años, con estudios que afirman que no existe correlación, mientras que otros reportan un efecto negativo de la elevación prematura de progesterona sobre el embarazo.

Es importante distinguir entre la luteinización prematura y la elevación prematura de progesterona sérica, ya que Bosh (2010) afirma que éste término es inadecuado dado que la elevación ocurre en presencia de análogos de GnRH y bajo concentraciones aparentemente disminuidas de LH²⁴; por su parte Acet (2015) propone que ésta elevación puede explicarse por el número excesivo de folículos que son resultado de la exposición a FSH durante la fase folicular, en donde cada uno produce una cantidad normal de progesterona; y también a un exceso en la proliferación de células de la granulosa, que lleva a un incremento de la producción de progesterona independientemente de la exposición a la LH^{24,34,35}.

A pesar de no saber a ciencia cierta cuál es el mecanismo del efecto deletéreo de la progesterona sobre el endometrio si existe evidencia suficiente para afirmar que afecta la posibilidad para lograr el embarazo.

Este efecto negativo fué evaluado mediante biopsia endometrial con un punto de cohorte de progesterona en día de la coriónica de 0.9 ng/ml, observando una transformación secretora a nivel endometrial por arriba de este nivel.^{26,29,30,32}

El primer estudio publicado acerca de la acción de la progesterona en el endometrio se realizó en 1991²⁹; posteriormente un meta análisis con 5 estudios reporta que los niveles de progesterona tomados el día de aplicación de la coriónica no tenían efecto sobre la tasa de embarazo²⁵. Para 2012 Kolibianakis concluye que sí hay relación entre la progesterona elevada el día de la coriónica y el embarazo únicamente en ciclos con antagonista²⁷.

El meta análisis más reciente en 2013 realizado por Venetis, incluyó 63 estudios confirmando el efecto deletéreo sobre el endometrio de los niveles de progesterona elevados el día de la coriónica, sin embargo no ha podido establecerse un punto de cohorte definitivo para éste momento de evaluación debido a que el rango de valores de cada estudio incluido (entre 0.8 a 3 ng/ml) ha sido diferente²⁸; al igual que lo fué en las primeras investigaciones y por lo que los resultados han sido tan contradictorios.

El efecto deletéreo de la progesterona se encontró desde concentraciones de 0.8–1.1 ng/ml (OR: 0.79)²⁸ y se incrementa en concentraciones mayores o iguales a 1.2 ng/ml, pero a partir de éste punto la medición del efecto se estabiliza, lo que puede indicar que es el máximo efecto de la progesterona en día de hCG como predictor de la probabilidad de embarazo y a partir del cual pudiera ya no ser de utilidad. Éste hallazgo va de la mano con Bosch y col, 2010 que sostienen que el efecto de la elevación de la progesterona en la probabilidad para el embarazo no es lineal.²⁴

Por todo lo anterior, el encontrar un nivel de progesterona sérica más específico, con un rango menos variable y en un tiempo más cercano a la transferencia embrionaria pudiera brindarnos mayor información acerca su relación con el embarazo.

Según el único artículo publicado hasta el momento acerca de la medición de progesterona el día de la captura ovocitaria, éste es un tiempo ideal, principalmente en ciclos con antagonistas de la GnRH ya que la vida media de éstos es aproximadamente 20 horas, lo que pudiera ocasionar una rápida recuperación de la supresión hipofisiaria y ocurrir un pico de LH anticipado⁴. A pesar de esto no existen muchas publicaciones que estudien la distribución de la progesterona 36 horas después de la aplicación de la coriónica o el punto de cohorte en éste tiempo que pudiera interferir con el embarazo.

Nuestra investigación demuestra que la elevación de progesterona el día de la captura ovocitaria se puede llegar a relacionar con una disminución en la probabilidad para lograr el embarazo, específicamente al dividir a la población según la edad, ya que ésta variable fué un factor predictivo significativo.

Para aquellas pacientes menores de 35 años un nivel menor a 11.2 ng/ml se relaciona hasta en un 76% con éxito para embarazo (especificidad 60%); a pesar que no se obtuvo significancia estadística probablemente debido al número reducido de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, se cree que pudiera llegar a establecerse un nivel cercano a éste como lo afirma Nayak y col (2014), encontrando una disminución significativa en implantación y embarazo con un punto de cohorte similar (12ng/ml).⁴

Venetis (2013) afirma que en pacientes con elevación prematura de progesterona se espera que se recupere un mayor número de ovocitos, así como una asociación significativa entre el número de ovocitos, los niveles de estradiol y el nivel de progesterona, en algunos grupos incluso se observó que se relacionaba con la dosis total de FSH utilizada²⁸. También en nuestro estudio encontramos esta correlación significativa en cuanto al número de ovocitos totales recuperados con el aumento de los niveles de progesterona hasta en un 60% de los casos, así como en el número de ovocitos metafase II, pero ninguna diferencia en cuanto a niveles de estradiol ni en la dosis total de gonadotropinas utilizadas.

Se ha sugerido también que la respuesta ovárica puede influir en la asociación de la elevación de progesterona en día de la coriónica y embarazo,⁽¹²⁾ sobre todo con niveles de 0.8 a 1.1 en la población general de pacientes que se someten a FIV así como bajas respondedoras; para el caso específico de hiperrespondedoras el efecto es con niveles por arriba de 1.9 a 3 ng/ml.²⁸

A pesar que ésta interrogante no forma parte de nuestros objetivos, por los hallazgos de nuestro estudio creemos que pudiera ser posible el realizar una investigación acerca del efecto de la elevación de progesterona en día de captura y la intensidad de la respuesta ovárica para investigar si además de la edad, la respuesta individual a la estimulación pudiera funcionar como punto de referencia para predecir los resultados reproductivos.

Contrario a lo que Elgindy (2011) y Shalom (2015) reportan en cuanto a tasa de embarazo según el día de transferencia embrionaria y la concentración de progesterona en día de la coriónica, (siendo menor en etapa de clivaje comparada con la observada al transferir en blastocisto)^{36,37}, nosotros no encontramos diferencia significativa en las pacientes que lograron el embarazo, entre los niveles de progesterona sérica el día de la captura ovocitaria y la etapa de desarrollo embrionario.

Es importante resaltar, que en nuestro estudio, los valores de progesterona el día de la coriónica de las pacientes incluidas (<1.5 ng/ml) no resultaron ser significativos al ser analizados por curvas ROC, lo que demuestra la importancia de continuar la investigación del efecto en sí de la coriónica sobre las características endometriales y que pudiera determinar el resultado de nuestro procedimiento.

Además tampoco se pudo establecer un rango específico en los valores de progesterona, desde la medición del día de la coriónica hasta su medición en día de la captura que pudiéramos utilizar como referencia para medir el impacto de la hCG, encontrándose un aumento hasta de 2000%.

Labarta (2011) sugirió que ensayos inmuno histoquímicos mostraban la expresión de receptores tanto de estrógenos como de progesterona en el día de aplicación de la coriónica, lo que confirma que las concentraciones hormonales supra fisiológicas en los ciclos estimulados llevan a una maduración endometrial acelerada y nos plantea más cuestionamientos acerca del efecto agregado de la coriónica sobre el mismo endometrio y que no se valora el realizar la medición de progesterona en éste día.

La implicación clínica de realizar la medición de progesterona sérica en un día más cercano a la transferencia embrionaria, como lo es el día de captura ovocitaria, resulta importante ya que podría valorar directamente los cambios a nivel endometrial sin necesidad de un método invasivo, incluso el efecto en sí de la administración de la coriónica a nivel endometrial.

En cuanto al manejo propuesto para ésta elevación prematura de progesterona, se ha confirmado la teoría que en los ciclos de transferencia de embriones congelados, la progesterona elevada del ciclo previo no se asocia con la probabilidad de embarazo, debido a que no existe el factor predisponente de la estimulación ovárica y que se refleja como un desfase endometrial, esto también se ha observado en ciclos de donación donde el efecto negativo influye únicamente en el endometrio mas no en la calidad ovocitaria o embrionaria²⁸.

La congelación de embriones y transferencia diferida o congelación total se ha propuesto como estrategia para mejorar la receptividad endometrial y mejorar las tasas de embarazo (Aflatoonian et al., 2010; Shapiro et al., 2011), y es considerado como el método más frecuente para el manejo de la elevación de progesterona (Shapiro et al., 2010); a pesar de esto son pocos los estudios que comparan el efecto de la progesterona entre los ciclos frescos y congelados.

11.0 CONCLUSIONES

Las TRA han mostrado los límites de nuestros conocimientos y la dificultad para definir al endometrio como único factor determinante en la implantación. El uso de medicamentos para la estimulación ovárica controlada, como las gonadotropinas, ocasiona niveles supra fisiológicos de estradiol que pueden predisponer a una elevación prematura en los niveles de progesterona que impactan en la receptividad endometrial.

Este estudio resulta novedoso porque es de los primeros que evalúa los niveles de progesterona en el día de captura ovocitaria con protocolo de antagonista de la GnRH; además muestra una tendencia importante como predictor de embarazo clínico específicamente cuando tomamos a la edad como factor determinante para el éxito, sabemos que a menor edad mayor probabilidad de embarazo y tomando como referencia los 35 años, encontramos que niveles séricos de progesterona el día de captura ovocitaria mayores de 11.2 ng/ml muestran la tendencia de un efecto negativo sobre el embarazo clínico con una sensibilidad del 76% y una especificidad del 60%.

Considerando las implicaciones clínicas de niveles elevados de progesterona en las pacientes con ciclos de FIV y transferencia de embriones, es claro que se necesitan más investigaciones con una mayor muestra para confirmar cuál es el tiempo del ciclo de estimulación que pudiera proporcionar mayor información acerca del efecto de la progesterona sobre el endometrio y que pudiera llegar a relacionarse con la presencia de embarazo.

Al establecer el punto de cohorte para nuestro Centro de Fertilidad, en el cual los niveles de progesterona sérica en día de captura ovocitaria funcionen como una herramienta no invasiva para predecir el éxito para embarazo clínico puede darnos mayor información que impactará en la decisión de realizar o no la transferencia embrionaria y finalmente mejorar los resultados.

12.0 BIBLIOGRAFÍA

1. Azemi MA. Elevated progesterone during ovarian stimulation for IVF. *Reproductive BioMedicine Online* (2012) 24, 381– 388
2. Valdez-Morales FJ. Funcionalidad y cambios endometriales asociados con la inducción de ovulación con citrato de clomifeno y FSH recombinante en mujeres con infertilidad. *Ginecol Obstet Mex* 2014;82:143-153.
3. Vaerenbergh et al. Progesterone rise on HCG day in GnRH antagonist/rFSH stimulated cycles affects endometrial gene expression *Reproductive BioMedicine Online* (2011) 22, 263– 271
4. Nayak S. Progesterone level at oocyte retrieval predicts in vitro fertilization success in a short-antagonist protocol: a prospective cohort study. *Fertil Steril* 2014;101:676–82.
5. Simón C., Horcajadas J., García-Velasco J., Pellicer A., El endometrio humano, desde la investigación a la clínica, Tomo 2, editorial panamericana, pág. 100-124, 2009.
6. Noyes, R.W., Hertig, A.T., and Rock, J. Dating the endometrial biopsy. *Fertil Steril*. 1950; 1: 3–17
7. Díaz G. P., Horcajadas J., Martínez C. J., et al., A genomic diagnostic tool for human endometrial receptivity based on the transcriptomic signature, *Fertility and Sterility*, Jan 2011; 95 (1).
8. Coutifaris C., Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status, *Fertility And Sterility*, Nov 2004; 82 (5).
9. Lessey B.A., M.D., Ph.D., Assessment of endometrial receptivity, *Fertility and Sterility*, Sep 2011; 96 (3)
10. Wang YA, Chambers GM, Sullivan EA. Assisted reproductive technology in Australia and New Zealand 2008. Assisted reproduction technology series no 14. Canberra: Australian Institute of Health and Welfare; 2010.

11. Dain L. Thin endometrium in donor oocyte recipients: enigma or obstacle for implantation? *Fertility and sterility*; 2013.
12. Bei Xu. Serum progesterone level effects on the outcome of in vitro fertilization in patients with different ovarian response: an analysis of more than 10,000 cycles. *Fertility and Sterility®* Vol. 97, No. 6, June 2012
13. Fritz M, Spearoff L. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. Lippincott Williams & Wilkins. 8a- Edición. Cap 6.
14. Richards. The ovary: basic biology and clinical implications. *J Clin Invest*. 2010;120(4):963–972.
15. Strowitzki, T., Germeyer, A., Popovici, R. et al. (2006) The human endometrium as a fertility-determining factor. *Hum Reprod Update* 12, 617–630.
16. Yen & Jaffe's *Reproductive Endocrinology Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management*, Seventh edition, Elsevier, 2014. Capítulo 9-10.
17. Achache H, Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. 2006, *Hum Reprod Update.*, págs. 12:731-746.
18. Navarro J. La receptividad del endometrio humano: de las ciencias básicas a la clínica.. Vol. 19- nº 6 - Noviembre-Diciembre 2002
19. Salamonsen L.A., Edgell T., Rombauts L., et al., Proteomics of the human endometrium and uterine fluid: a pathway to biomarker discovery, *Fert and Ster* Vol. 99, No. 4, March 2013.
20. Sharkey AM, Smith SK. The endometrium as a cause of implantation failure. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17(2):289–307.
21. Fatemi. An update of luteal phase support in stimulated IVF cycles. *Human Reproduction Update*, Vol.13, No.6 pp. 581–590, 2007

22. Sonntag B. An integrated view on the luteal phase: diagnosis and treatment in subfertility. *Clinical Endocrinology* (2012) 77, 500–507
23. Labarta, J A Martínez-Conejero, P Alamá, J A Horcajadas, A Pellicer, C Simón, E Bosch. Endometrial receptivity is affected in women with high circulating progesterone levels at the end of the follicular phase: a functional genomics analysis. *Human Reproduction*, Vol.26, No.7 pp. 1813–1825, 2011
24. Bosch E. Circulating progesterone levels and ongoing pregnancy rates in controlled ovarian stimulation cycles for in vitro fertilization: analysis of over 4000 cycles. *Human Reproduction*, Vol.25, No.8 pp. 2092–2100, 2010
25. Venetis, et al. *Human Reproduction Update*, Vol.13, No.4 pp. 343–355, 2007.
26. Melo M, Meseguer M, Garrido N, Bosch E, Pellicer A, Remohr J. The significance of premature luteinization in an oocyte-donation programme. *Hum Reprod* 2006;21:1503–1507.
27. Kolibianakis EM, Venetis CA, Bontis J, Tarlatzis BC. Significantly lower pregnancy rates in the presence of progesterone elevation in patients treated with GnRH antagonists and gonadotrophins: a systematic review and meta-analysis. *Curr Pharm Biotechnol* 2012
28. Venetis CA, Kolibianakis EM, Bosdou JK, Tarlatzis BC. Progesterone elevation and probability of pregnancy after IVF: a systematic review and metaanalysis of over 60 000 cycles. *Hum Reprod Update* 2013;19:433–57.
29. Schoolcraft W, Sinton E, Schlenker T, Huynh D, Hamilton F, Meldrum DR. Lower pregnancy rate with premature luteinization during pituitary suppression with leuprolide acetate. *Fertil Steril* 1991;55:563–566.

30. Fanchin R, Righini C, Olivennes F, de Ziegler D, Selva J, Frydman R. Premature progesterone elevation does not alter oocyte quality in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1996.
31. Chetkowski RJ, Kiltz RJ, Salyer WR. In premature luteinization, progesterone induces secretory transformation of the endometrium without impairment of embryo viability. *Fertil Steril* 1997.
32. Li R, Qiao J, Wang L, Li L, Zhen X, Liu P, Zheng X. MicroRNA array and microarray evaluation of endometrial receptivity in patients with high serum progesterone levels on the day of hCG administration.
33. Hofmann GE, Bentzien F, Bergh PA, Garrisi GJ, Williams MC, Guzman I, Navot D. Premature luteinization in controlled ovarian hyperstimulation has no adverse effect on oocyte and embryo quality. *Fertil Steril* 1993;60:675–679.
34. Acet M. et al: Premature progesterone elevation in ART © *Med Sci Monit Basic Res*, 2015; 21: 247-252
35. Requena et al. High progesterone levels in women with high ovarian response do not affect clinical outcomes: a retrospective cohort study *Reproductive Biology and Endocrinology* 2014, 12:69
36. Elgindy EA. Progesterone level and progesterone/estradiol ratio on the day of hCG administration: detrimental cutoff levels and new treatment strategy. *Fertil Steril*. 2011;95(5):1639–44.
37. Shalom-Paz E. Late follicular progesterone to estradiol ratio is not influenced by protocols or gonadotropins used. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015.

ANEXOS

Tabla 1. Media y Desviación Estándar. Características Clínicas Población General

Edad	34.43±4.92 años
Tiempo de Infertilidad	3.37± 1.8 años
Dosis Total rFSH/HMG	2498.29±729 UI
Nivel Progesterona hCG	0.51±0.31 ng/ml
Nivel Progesterona Captura Ovocitaria	9.56±7.05 ng/ml
Nivel Estradiol en coriónica	1846±1229 pg/ml
Día Captura Ovocitaria	11.7±1.1
Total Ovocitos	10.07±4.37
Ovocitos Metafase II	8.37±3.95
Embriones Transferidos	2.13±0.53

N= 70 pacientes / Fuente: Historia clínica e instrumento estandarizado

Tabla 2. Media y Desviación Estándar. Características Clínicas por Grupo

	GRUPO A (n=43)	GRUPO B (n=27)	p
Edad	35.6±5.29 años	32.56±3.61	<0.006
Tiempo de Infertilidad	3.53±2.01 años	3.11±1.55	NS
Dosis Total rFSH/HMG	2475±736 UI	2566±726	NS
Día Captura Ovocitaria	11.74±1.2	11.49±1.11	NS
Nivel Progesterona hCG	0.40±0.26 ng/ml	0.5±0.39	NS
Nivel Progesterona Captura Ovocitaria	9.37±6.88 ng/ml	9.86±7.44	NS
Niveles Estradiol en coriónica	1651±1067 pg/ml	9.54±4.66	NS
Total Ovocitos	9.40±4.38	11.15±4.22	NS
Ovocitos Metafase II	7.91±4.01	9.11±3.81	NS
Embriones Transferidos	2.12±0.58	2.15±0.45	NS

Fuente: Historia clínica e instrumento estandarizado

Figura 1- Compartimentos del Endometrio

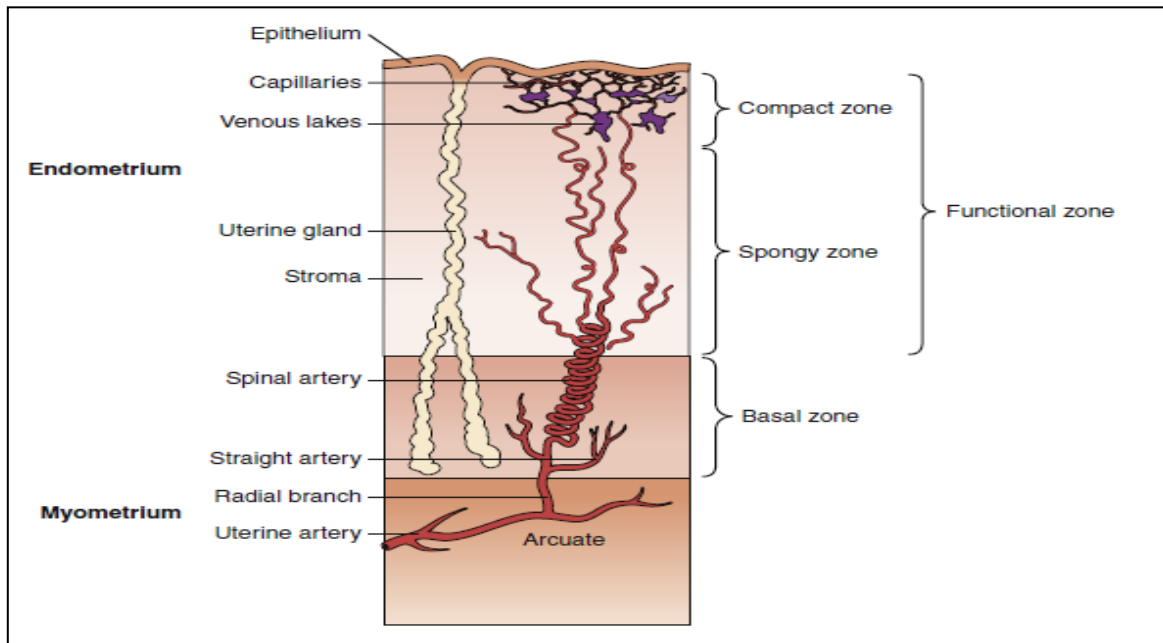
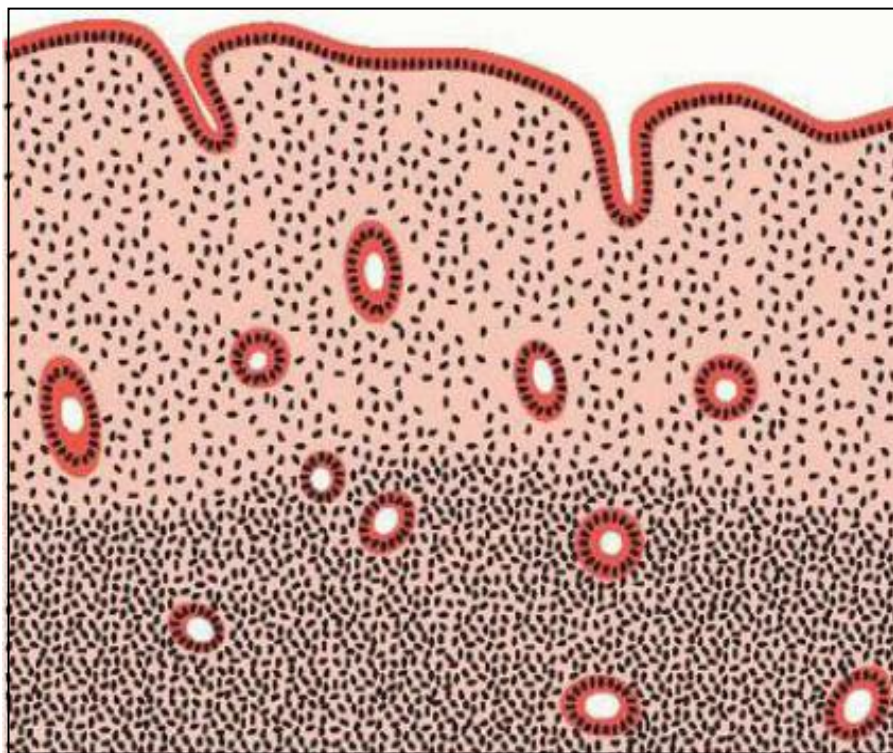
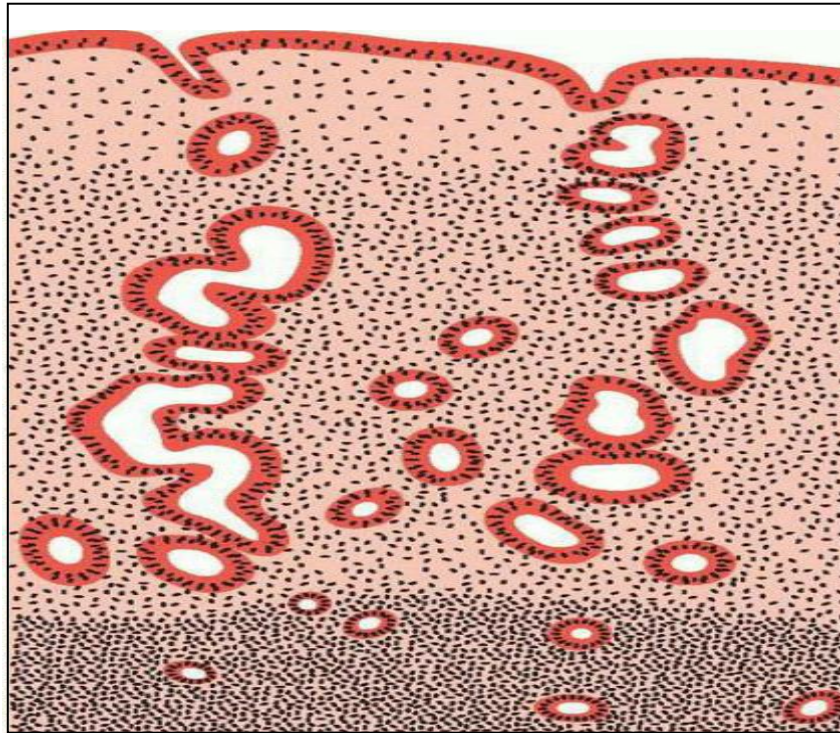


Figura 2- Fase Proliferativa Temprana



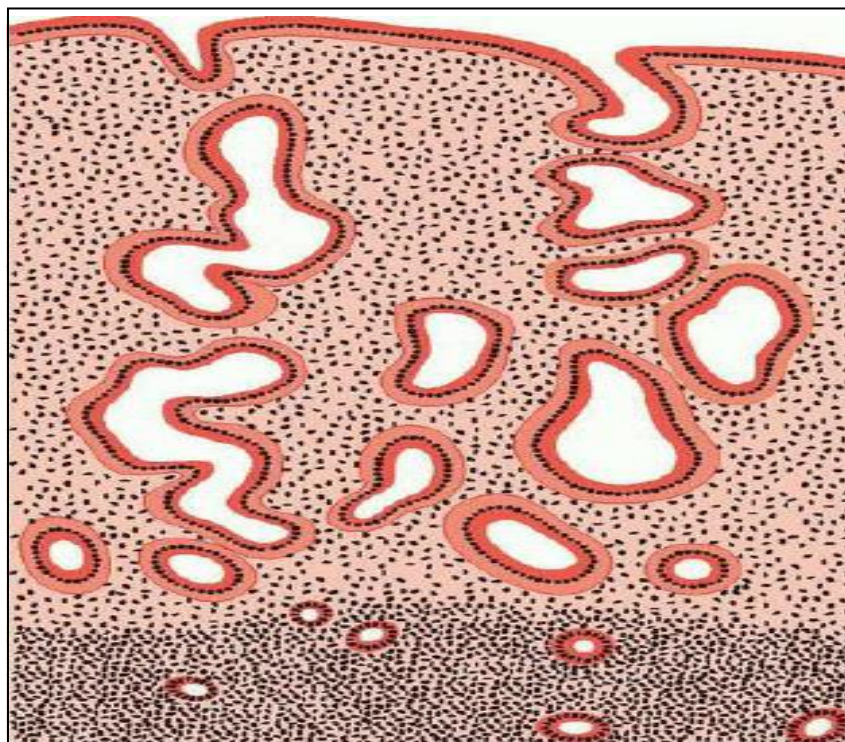
Fritz M, Spearoff L. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. Lippincott Williams & Wilkins. 8a- Edición. Cap 6.

Figura 3- Fase Proliferativa Tardía



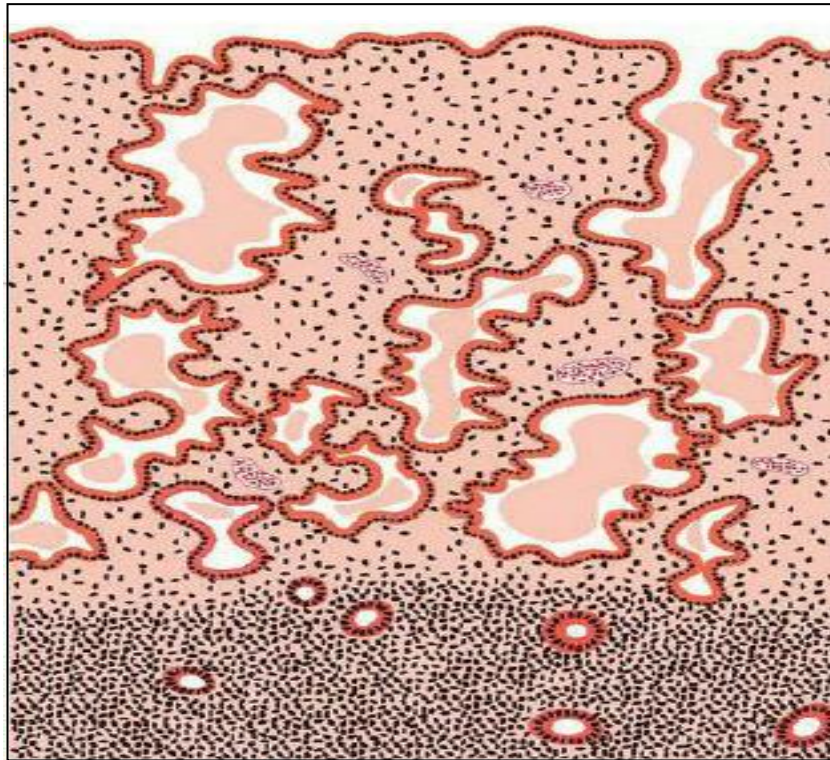
Fritz M, Spearoff L. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. Lippincott Williams & Wilkins. 8a- Edición. Cap 6.

Figura 4 - Fase Secretora Temprana



Fritz M, Spearoff L. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. Lippincott Williams & Wilkins. 8a- Edición. Cap 6

Figura 5 - Fase Media Secretora



Fritz M, Spearoff L. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. Lippincott Williams & Wilkins. 8a- Edición. Cap 6.

Figura 6- Célula endometrial y Célula Luteinizada

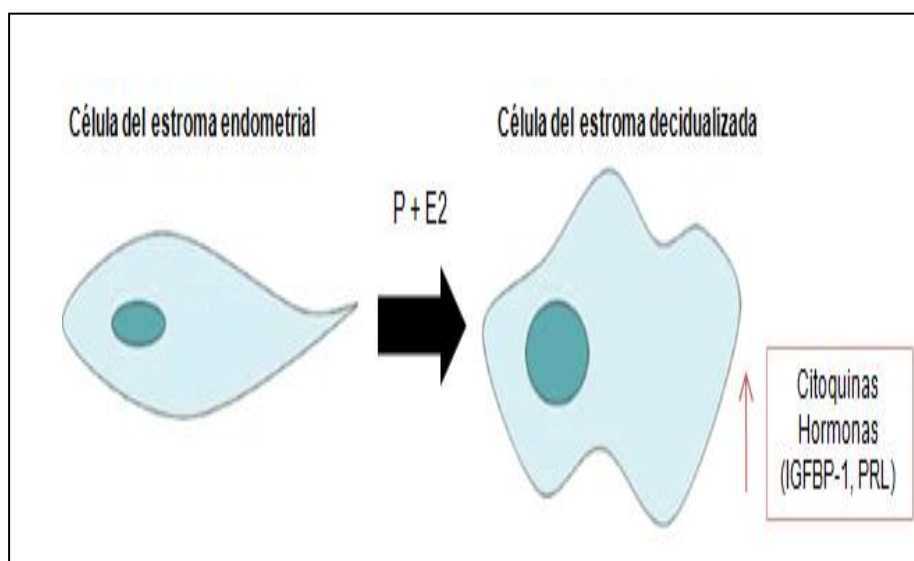
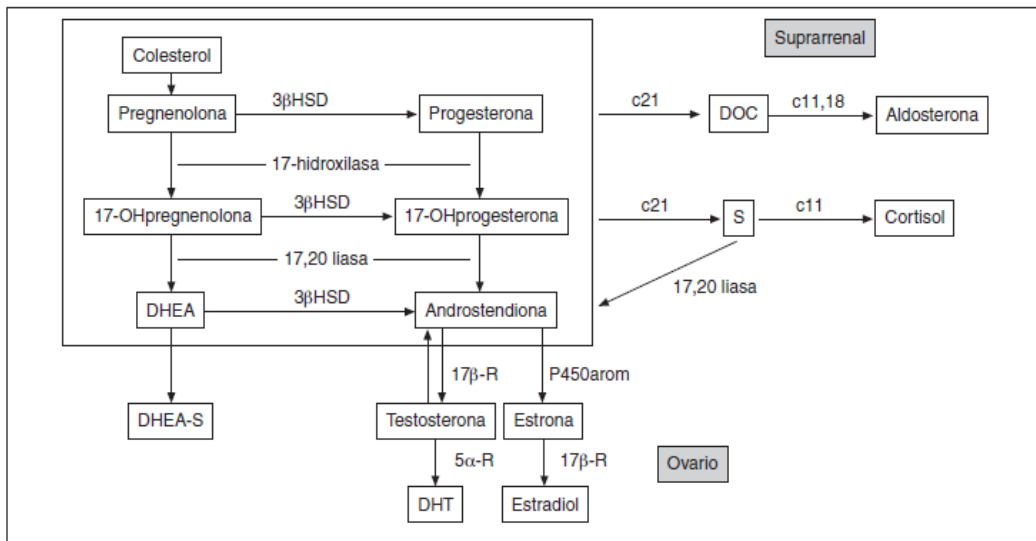
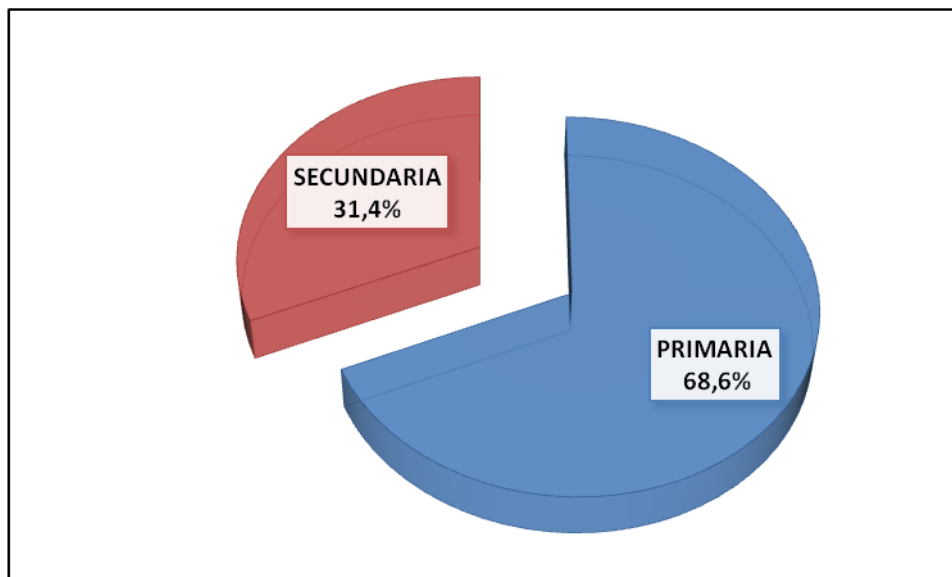


Figura 7 – Metabolismo Hormonas Esteroideas



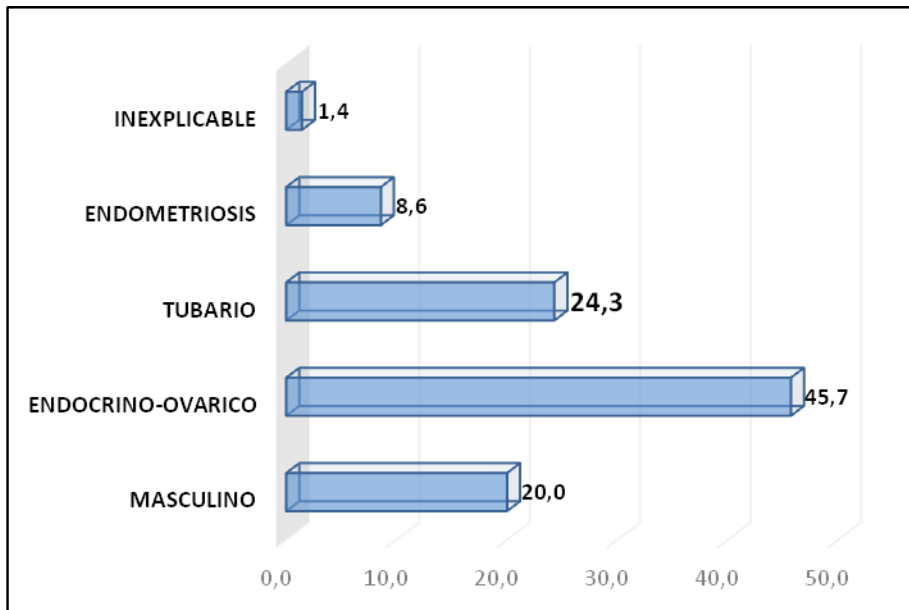
Ibáñez Toda L et al. Pruebas de laboratorio en el estudio de la función ovárica. Endocrinol Nutr. 2007;54(3):174-81

Figura 8 – Distribución porcentual, según tipo de esterilidad (población general)



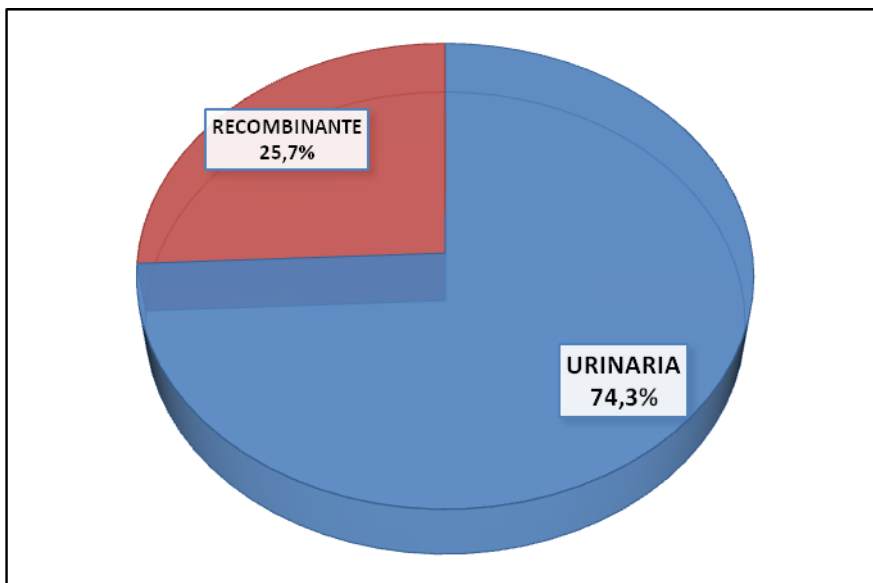
N= 70 pacientes / Fuente: Historia clínica e instrumento estandarizado.

Figura 9 – Distribución porcentual, según etiología de la infertilidad (población general)



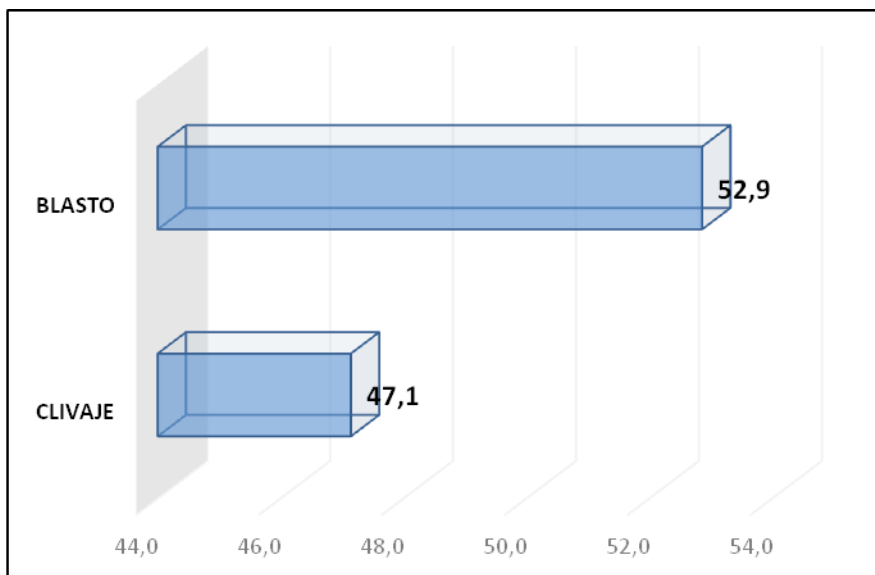
N= 70 pacientes / Fuente: Historia clínica e instrumento estandarizado.

Figura 10 – Distribución porcentual, según tipo de HCG utilizada (población general)



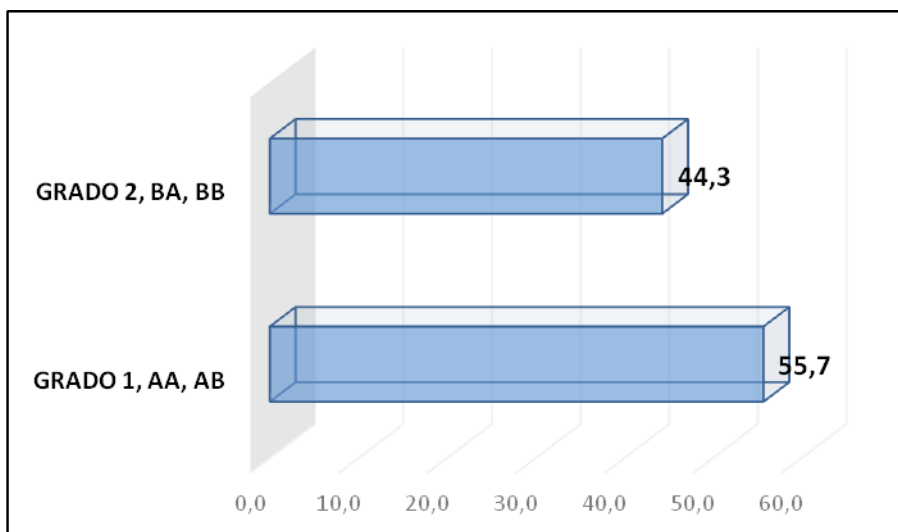
N= 70 pacientes / Fuente: Historia clínica e instrumento estandarizado.

Figura 11 – Distribución porcentual, según día de transferencia (población general)



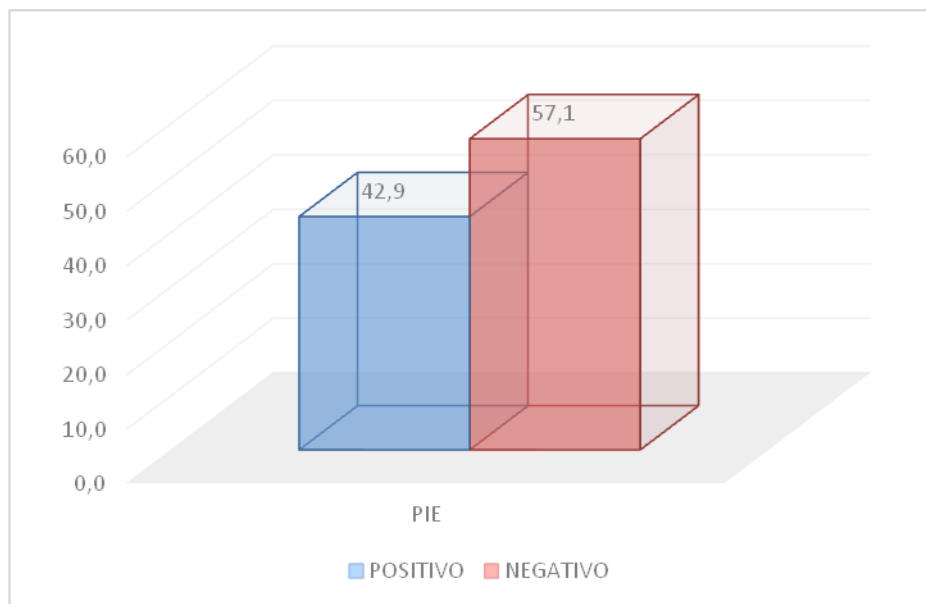
N= 70 pacientes / Fuente: Historia clínica e instrumento estandarizado.

Figura 12 – Distribución porcentual, según calidad embrionaria (población general)



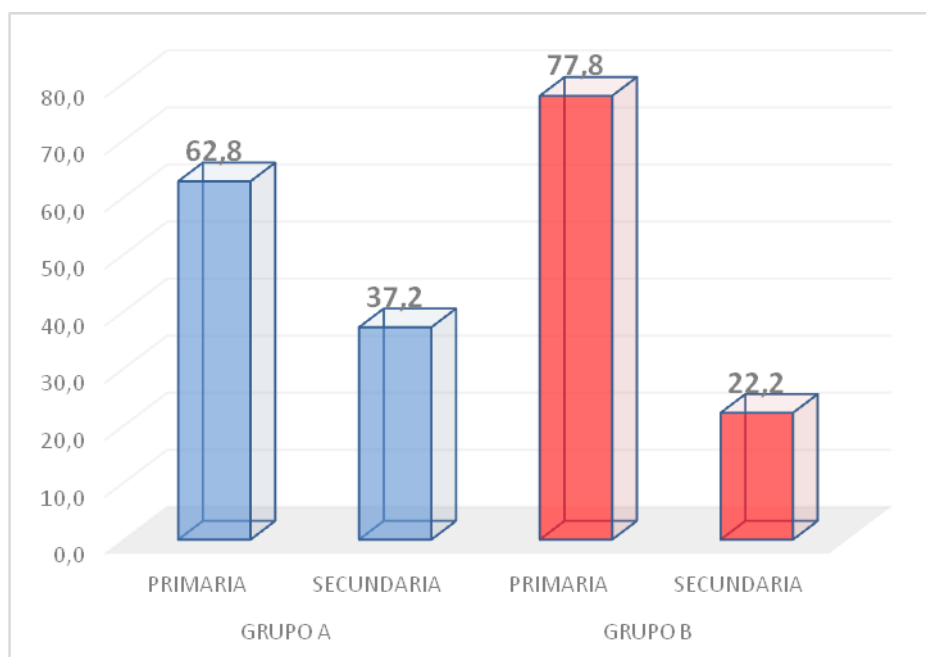
N= 70 pacientes / Fuente: Historia clínica e instrumento estandarizado.

Figura 13 – Distribución porcentual, Embarazo Clínico (población general)



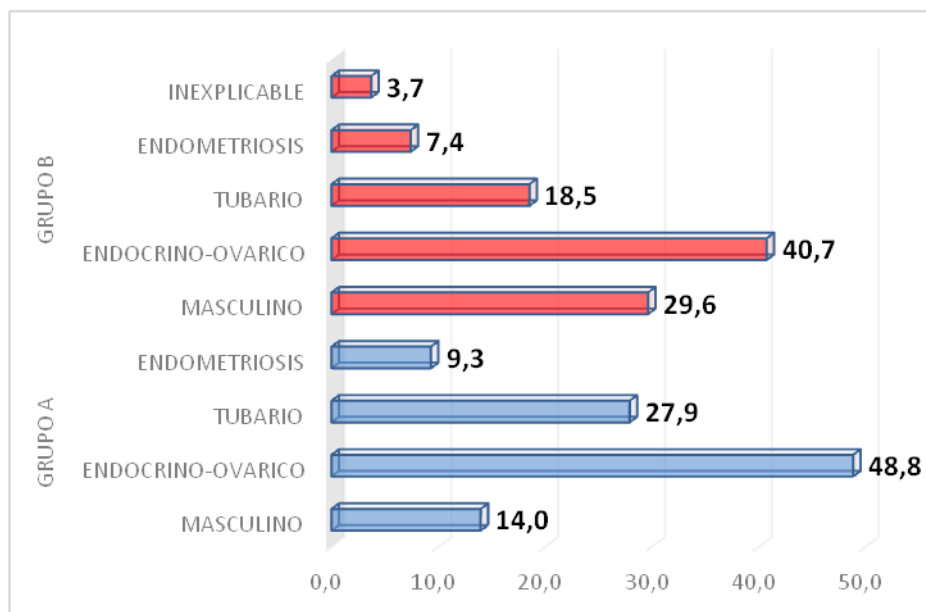
N= 70 pacientes / Fuente: Historia clínica e instrumento estandarizado.

Figura 14 – Distribución porcentual, TIPO DE ESTERILIDAD según GRUPO



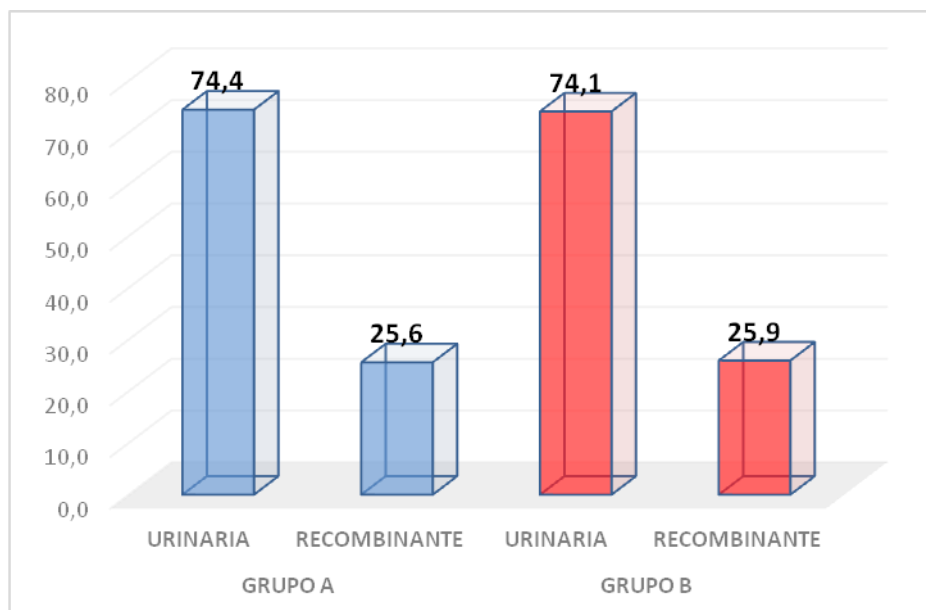
N= 70 pacientes / Fuente: Historia clínica e instrumento estandarizado.

Figura 15 – Distribución porcentual, ETIOLOGÍA según GRUPO



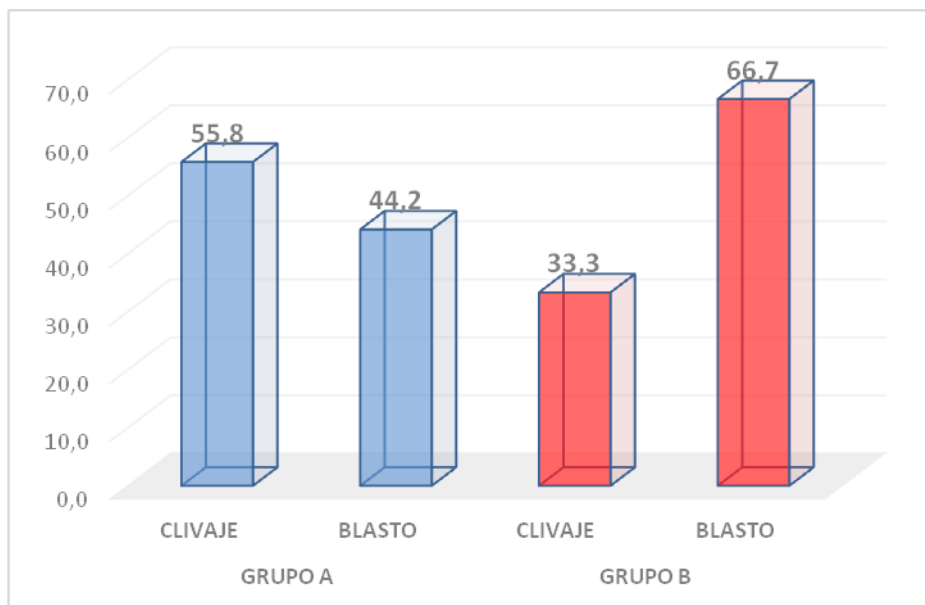
N= 70 pacientes / Fuente: Historia clínica e instrumento estandarizado.

Figura 16 – Distribución porcentual, según GRUPO y TIPO DE hCG



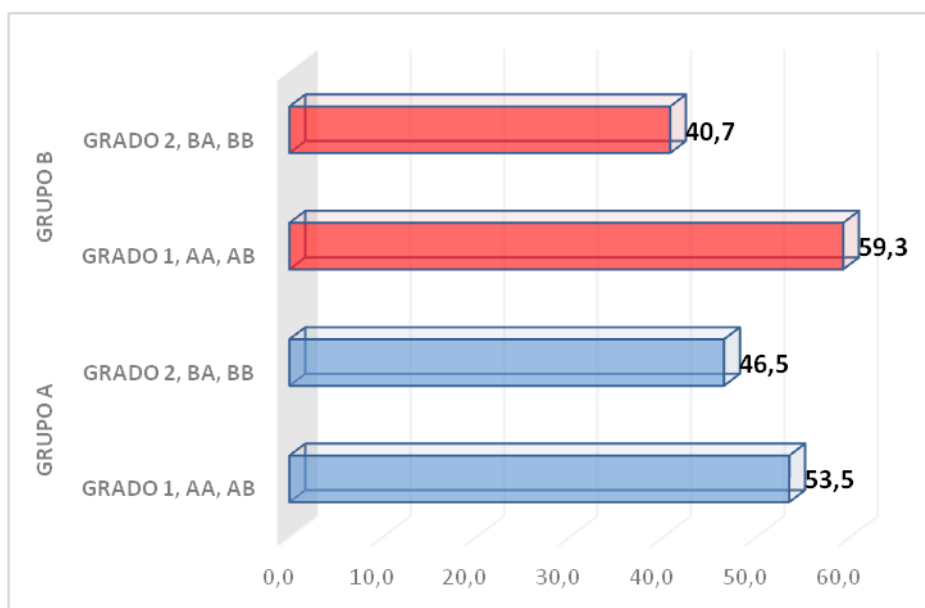
N= 70 pacientes / Fuente: Historia clínica e instrumento estandarizado.

Figura 17 – Distribución porcentual, según GRUPO y DÍA DE TRANSFERENCIA



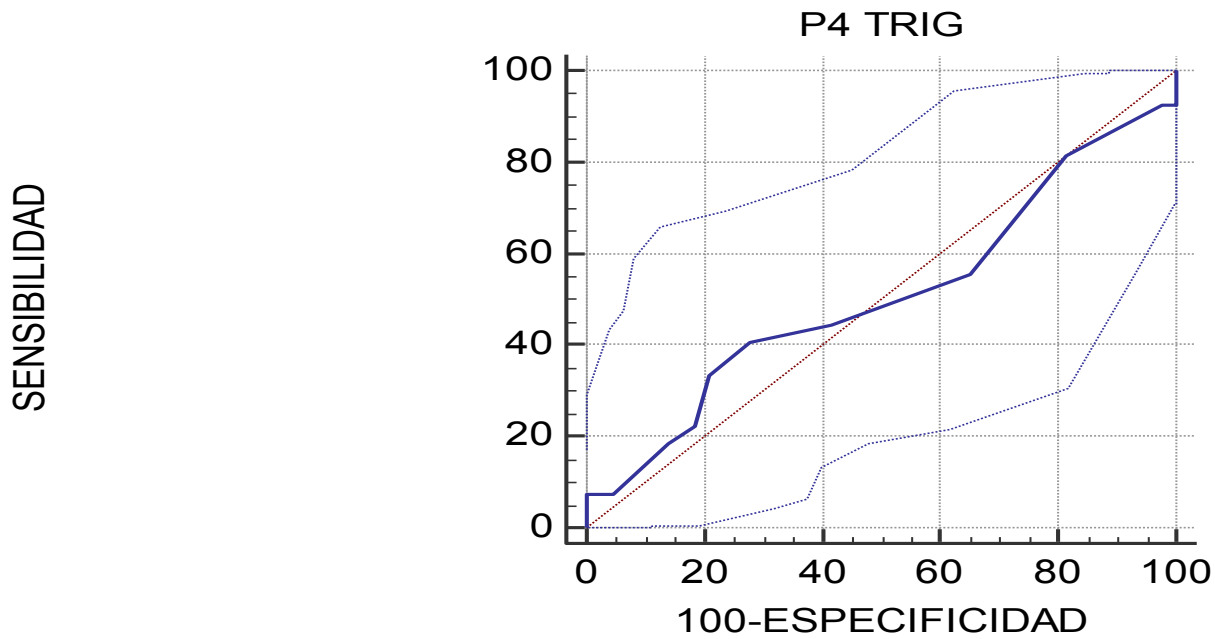
N= 70 pacientes / Fuente: Historia clínica e instrumento estandarizado.

Figura 18 – Distribución porcentual, según GRUPO y CALIDAD EMBRIONARIA



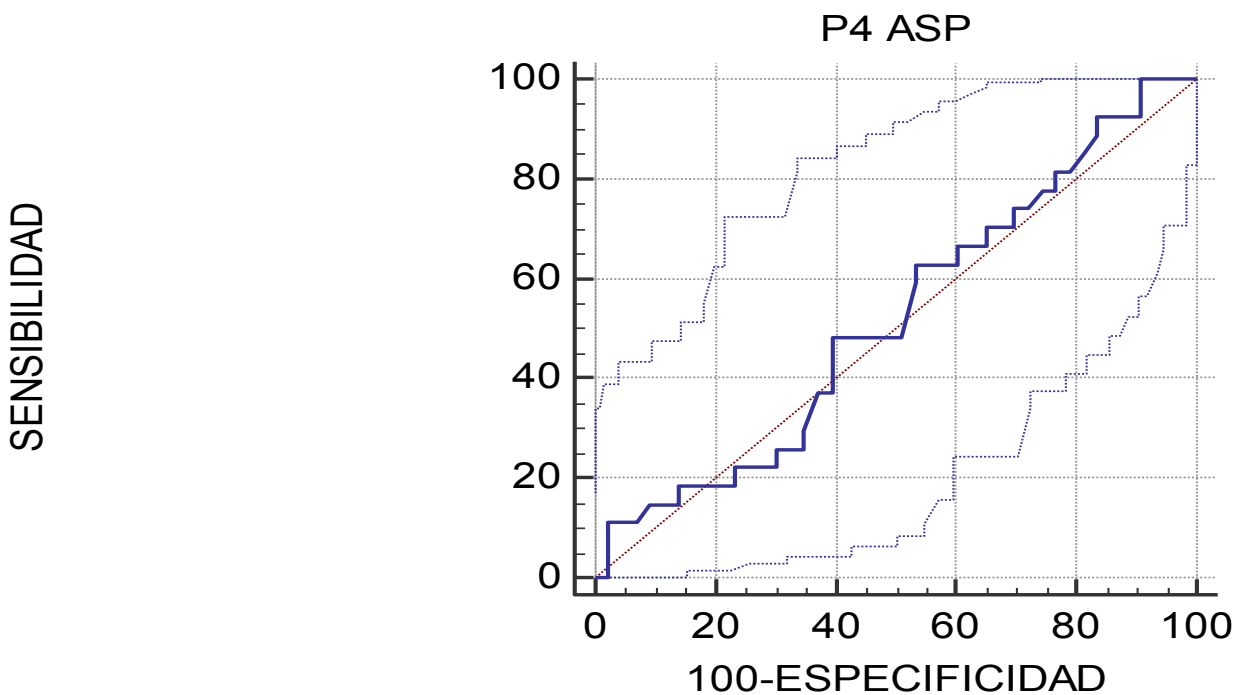
N= 70 pacientes / Fuente: Historia clínica e instrumento estandarizado

Figura 19 – Curva ROC: progesterona sérica el día de hCG



N= 70 pacientes / Fuente: Historia clínica e instrumento estandarizado.

Figura 20 – Curva ROC: progesterona sérica el día de captura ovocitaria

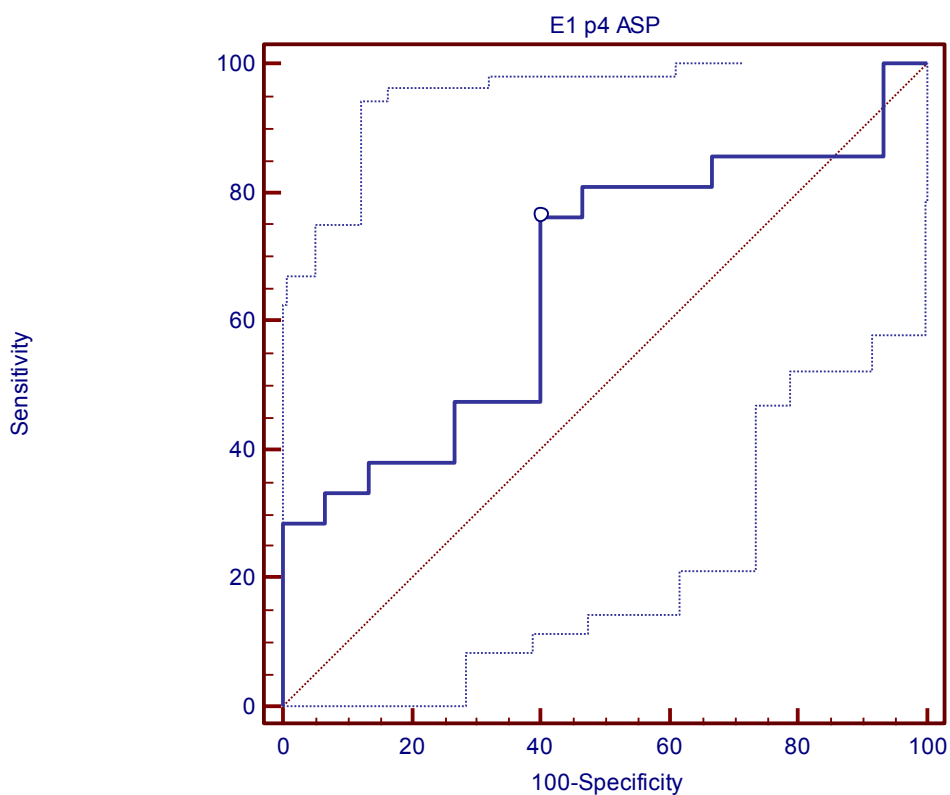


N= 70 pacientes / Fuente: Historia clínica e instrumento estandarizado.

Figura 21 – Curva ROC de los valores de progesterona sérica en el día de
 captura ovocitaria en mujeres menores de 35 años

AREA BAJO LA CURVA	0.663
ERROR	0.0933
IC 95%	0.487 a 0.812
Z	1.752
p	0.0798

CRITERIO	≤11.2
SENSIBILIDAD	76.19
ESPECIFICIDAD	60.00

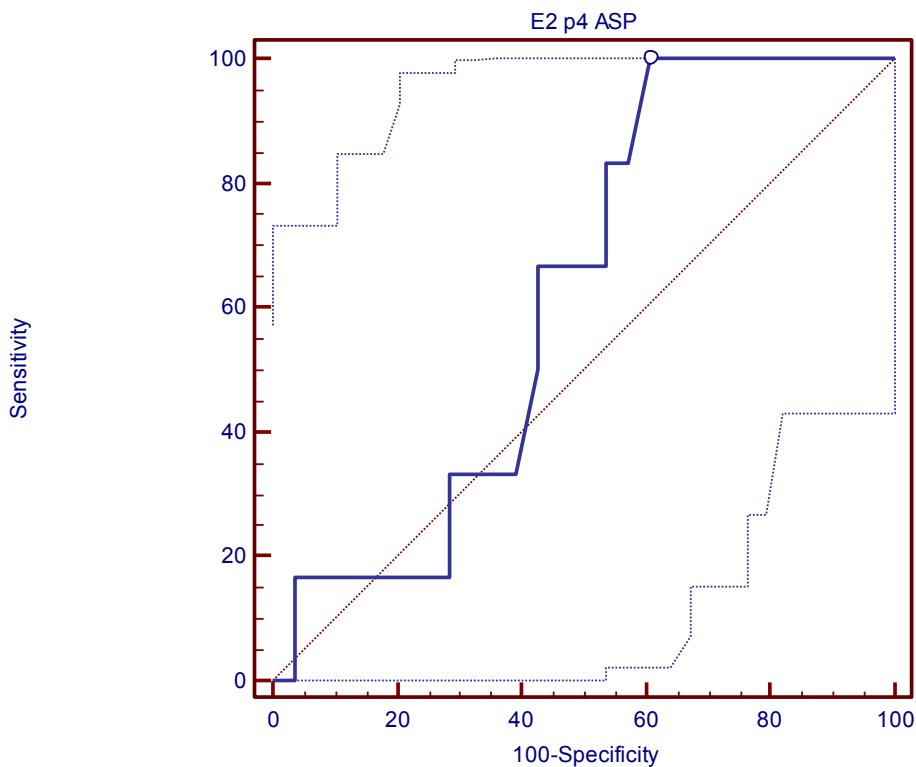


N= 70 pacientes / Fuente: Historia clínica e instrumento estandarizado.

Figura 22 – Curva ROC de los valores de progesterona sérica en el día de
 captura ovocitaria en mujeres de 35 años o más

AREA BAJO LA CURVA	0.619
ERROR	0.108
IC 95%	0.437 to 0.780
Z	1.100
p	0.2712

CRITERIO	>4.2
SENSIBILIDAD	100.00
ESPECIFICIDAD	39.29



N= 70 pacientes / Fuente: Historia clínica e instrumento estandarizado.