



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**
FACULTAD DE MEDICINA
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**

**CENTRO MÉDICO NACIONAL
"20 DE NOVIEMBRE"**

**"CORRELACIÓN CON LOS NIVELES DE PROGESTERONA
EL DÍA DEL DISPARO CON EL NÚMERO DE
EMBRIONES DE BUENA CALIDAD EN CICLOS DE FIV/ICSI"**

TESIS DE POSGRADO

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN
HUMANA**

PRESENTA:

**DRA. CRISTABEL ADRIANA ESCOBOSA
ROCHA**

TUTOR:

DR. JESÚS DANIEL MORENO GARCÍA



ISSSTE

CIUDAD DE MÉXICO

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.

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A mi esposo Daniel Zazueta y mi hija María Fernanda Zazueta a quienes agradezco toda la paciencia y apoyo incondicional, por permitirme realizar mi sueño de ser Bióloga de la Reproducción Humana. Gracias por ser mi más grande inspiración, los amo.

A mis papás y mis hermanas por todo el amor y apoyo que me han dado durante todos los años de mi carrera y que a pesar de la distancia me acompañan en todo momento.

Gracias a mis maestros en especial al Dr. Alfredo Cortés y al Dr. Daniel Moreno García por tanta paciencia, dedicación, enseñanza, permitirme aprender de ustedes y apasionarme aún más de esta subespecialidad.

A mis compañeros Gina, Carmen y Andrés por contar con su amistad y gran apoyo durante estos dos años.

INFORMACIÓN DEL PROYECTO

1. TITULO DEL PROTOCOLO.

Correlación con los niveles de progesterona el día del disparo con el número de embriones de buena calidad en ciclos de FIV/ICSI

2. RESUMEN.

Introducción. Los niveles elevados de progesterona afectan directamente el impacto de la calidad ovocitaria, con ello las tasas de implantación y de embarazo. Es por ello que es de gran importancia correlacionar los niveles de progesterona el día de la maduración final ovocitaria en todas aquellas pacientes que serán sometidas a un tratamiento FIV.

Justificación. El impacto en la fase folicular tardía en correlación con los niveles de elevados de progesterona, también conocido como Luteinización Prematura (LP) es un evento que ocurre frecuentemente en los ciclos de Fertilización In Vitro (FIV) y que puede repercutir en las tasas de nacido vivo.

Hipótesis. Existe una correlación positiva entre las concentraciones de progesterona determinadas en el día de la maduración final ovocitaria con el número de embriones de buena calidad obtenidos en ciclos de FIV/ICSI.

Objetivo. Determinar la correlación entre las concentraciones de progesterona determinadas en el día de la maduración final ovocitaria con el número de embriones de buena calidad obtenidos en ciclos de FIV/ICSI.

Material y Métodos. En el Centro Médico Nacional “20 de noviembre” En el Servicio de Biología de la Reproducción Humana se han realizado un total de 100 ciclos de FIV del 2014 al 2019.

Diseño de Estudio: Observacional, transversal, retrospectivo, descriptivo.

Población de Estudio: Todas las pacientes que se hayan sometido a al menos un ciclo de FIV o ICSI con protocolo de estimulación ovárica convencional con antagonista desde enero 2014 a diciembre 2019 en el Centro Médico Nacional 20 de noviembre.

3. INDICE.

Portada	1
Dedicatoria y agradecimientos	2
Información del proyecto, resumen, índice	3
Abreviaturas	4
Introducción	4-6
Antecedentes	6-7
Planteamiento del problema	7
Justificación	7
Hipótesis (si es el caso)	8
Objetivo General	9

Objetivos específicos	9
Metodología de la Investigación	9-12
Prueba piloto (si es el caso)	13
Aspectos éticos	13
Consentimiento informado	14
Conflicto de intereses	14
Condiciones de bioseguridad	14
Recursos	14
Cronograma de actividades programadas	15
Resultados esperados y productos entregables	15
Aportación o beneficios para el Instituto	15
Perspectivas	15
Difusión	16
Patrocinadores	16
Conclusiones	16-17
Referencias bibliográficas	17-18
Autorizaciones	19
Anexos	19

4. ABREVIATURAS.

FIV: FERTILIZACIÓN IN VITRO

TE: TRANSFERENCIA DE EMBRIONES

BRH: BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

CMN: CENTRO MÉDICO NACIONAL

P: PROGESTERONA

E2: ESTRADIOL

ICSI: INYECCIÓN INTRACITOPLASMÁTICA DE ESPERMATOZOIDES

TRA: TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

GnRH: HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINAS

LH: HORMONA LUTEINIZANTE

FSH: HORMONA FOLICULO ESTIMULANTE

2PN: 2 PRONUCLEOS

E: EMBRIONES

5. INTRODUCCION.

La elevación de las concentraciones de progesterona durante la fase folicular tardía, o mejor conocida como *luteinización prematura*, es un fenómeno que ocurre durante los tratamientos de reproducción asistida (Lahoud, R., Kwik, M., et al. 2012). Y se define por presentar una progesterona el día de la maduración final ovocitaria mayor o igual a 1.5ng/ml en la fase folicular tardía, durante la estimulación ovárica para ciclos de FIV/ICSI (Hussein, R. S., Elnashar, I., Amin, A. F., et al. 2019). Los primeros reportes de la luteinización prematura a pesar de una

supresión hipofisiaria adecuada con agonistas de GnRH comenzaron a principios de la década de los 1990. Posteriormente se confirmó la asociación entre las concentraciones elevadas de progesterona el día de la maduración final ovocitaria con una disminución de la probabilidad de embarazo (Venetis, C. A., Kolibianakis, E. M., et al., 2013).

Los niveles elevados de progesterone no se pueden prevenir con análogos de la GnRH ni siquiera con ningún protocolo de estimulación.

La incidencia de la Luteinización Prematura (LP) es más del 38% de los ciclos estimulados y la elevación de los niveles de progesterona varía de acuerdo a diferentes publicaciones. Sin embargo, la incidencia estimada varía entre un 15 a un 50%.

Principalmente se ha documentado ampliamente en la literatura médica el efecto que tienen las altas concentraciones de progesterona en el día de la maduración final ovocitaria, con una hipermetilación del DNA y una disminución de la expresión de moléculas de adhesión a nivel endometrial, que pueden ser parte del mecanismo epigenético que disminuye la tasa de embarazos y recién nacidos vivos en pacientes que se someten a tratamientos de FIV/ICSI que presentan luteinización prematura (Xiong, Y., Hu, L., Zhang, T., et al., 2020). Específicamente las concentraciones de progesterona por encima de 1.5ng/ml se asocian:

- 1) Progresión histológica del endometrio por arriba de 3 días.
- 2) Expresión anormal de proteínas reguladoras de la implantación.
- 3) Expresión génica alterada de las células *Natural Killer*
- 4) Perfiles epigenéticos alterados (Drakopoulos, P., Racca, A., et al., 2019).

Actualmente no existe un consenso que defina el nivel óptimo de progesterona el día de la maduración final ovocitaria, utilizando puntos de cohorte que varían entre los 0.8 a los 2 ng/ml, de acuerdo al centro que realice el tratamiento (Elnashar, A. M. 2010). De la misma forma tampoco existe un consenso sobre los momentos en los que debe medirse las concentraciones de progesterona el durante la estimulación ovárica controlada. Existen autores que señalan que aún en ciclos naturales para transferencia de embriones congelados, existe una disminución de la tasa de embarazo clínico en pacientes con elevación de la progesterona preovulatoria en ciclos naturales (Lee, V. C. Y., Li, R. H. W., et al., . 2014). Este amplio rango de puntos de cohorte se debe a la heterogeneidad de métodos de medición, valores de cohorte e incluso en las definiciones usadas para diagnosticar la luteinización prematura (Husseini, R. S., Elnashar, I., Amin, A. F., et al. 2019). De tal forma que en la literatura médica, encontramos una diferencia enorme en la incidencia de la luteinización prematura, oscilando entre el 13 al 71% de los ciclos de FIV/ICSI (Elnashar, A. M. 2010).

En el año de 2016, se publicó un estudio que demostró que las concentraciones de progesterona mayores o iguales a 2 ng/ml antes de la maduración final ovocitaria eran consistentemente asociados a un deterioro para los ovocitos, disminuyendo el número de embriones de buena calidad y menor número de embriones que superen el estadio de 4 células, afectan las tasas de formación de blastocistos de buena calidad y disminuyen las tasas de embriones utilizables (Huang, B., Ren, X., et al. 2016, Kaponis, A., Chronopoulou, E., & Decavalas, G., 2018, Racca, A., Santos-Ribeiro, S., et al., 2018, Vanni, V. S., Somigliana, E., Reschini, M., et al.,

2017, Simon, C., Moreau, J., Gatimel, N., et al., 2019). Otros autores han observado resultados diferentes, al encontrar que en ciclos de donación de embriones y de ICSI, las concentraciones elevadas de progesterona no afectan la calidad embrionaria ni la tasa de embriones de buena calidad (Racca, A., De Munck, N., et al., 2020, Ubaldi, F., Smitz, J., Wisanto, A., et al., 1995, Xu, B., Li, Z., Zhang, H., et al., 2012).

6. ANTECEDENTES.

Los primeros estudios en reportar los efectos adversos de las altas concentraciones de progesterona el día de la maduración ovocitaria surgieron en la década de los 90, inicialmente asociándolo a una disminución de la calidad embrionaria. Estudios llevados a cabo en Japón en la década de los 90`s, muestran que ajustar el tiempo de la maduración final ovocitaria con las concentraciones de progesterona, resulta en mayores tasas de embriones de buena calidad (Harada, T., Katagiri, C., et al., 1996). Posteriormente aparecen diversas publicaciones que muestran evidencia contradictoria, y en 2016 Huang y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo, en el que analizaron 4,236 ciclos en fresco de FIV observando un efecto negativo de las concentraciones de progesterona en el día de maduración ovocitaria en las tasas de embriones de buena calidad a pesar de las concentraciones basales de FSH, dosis totales de gonadotropinas, edad materna y duración de la estimulación ovárica (Huang, B., Ren, X., et al. 2016). Siendo confirmados por otros autores en 2018 y 2019, donde tuvieron los mismos resultados (Racca, A., Santos-Ribeiro, S., et al., 2018, Simon, C., Moreau, J., Gatimel, N., et al., 2019). A nivel de América Latina, en 2017 Tanada M et al., en un estudio con un reducido número de pacientes, encontraron diferencias en el número de embriones de buena calidad en día 3 y menor porcentaje de maduración ovocitaria en pacientes con progesterona mayor a 1.3 ng/ml (Tanada, M. S., Yoshida, I. H., Santos, M., et al., 2018).

7. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Existe correlación entre las concentraciones de progesterona determinadas en el día de la maduración final ovocitaria con el número de embriones de buena calidad obtenidos en ciclos de FIV/ICSI?

8. JUSTIFICACIÓN

Desde la introducción de la píldora anticonceptiva en la década de 1960, se inició la tendencia hacia el retraso de la maternidad. La cada día mayor eficacia en los métodos anticonceptivos permite a las mujeres planear y posponer el embarazo, e invertir el tiempo en la educación, realización profesional y mayor participación en la fuerza laboral. El retraso en la maternidad se ha observado principalmente en Europa, Estados Unidos, Australia y se ha extendido a Latinoamérica. Los principales factores responsables para el retraso de la maternidad están asociados a:

- a) Vivienda
- b) Obtención de seguridad financiera
- c) Mayores logros educativos

Sin embargo, con el retraso de la maternidad disminuye considerablemente la fertilidad. Al grado que actualmente en México como en el resto del mundo los problemas relacionados con infertilidad constituyen un problema de salud de la mujer, el posponer la maternidad aumenta el tiempo necesario para alcanzar el embarazo.

En general, la calidad embrionaria refleja la calidad de los ovocitos en los ovarios. Existe la necesidad de tener marcadores predictores confiables de la calidad embrionaria y de esta forma la optimización de los recursos.

Hasta el día de hoy, la individualización en los tratamientos de reproducción asistida de acuerdo a las características de cada paciente será la clave para evadir el problema de la Luteinización Prematura. (Barbara Lawrenz 2018). Sin embargo, aún con todas las investigaciones disponibles, el mecanismo por el cual se presenta esta elevación en los niveles de progesterona y los efectos adversos no está bien esclarecido por lo que se requieren más investigaciones a fondo.

Los niveles elevados de progesterona afectan directamente el impacto de la calidad ovocitaria, con ello las tasas de implantación y de embarazo. De acuerdo con los estudios disponibles, se requieren más estudios, establecer un punto de corte para los niveles elevados de progesterona y determinar si algunos ciertos protocolos pudieran mejorar la disminución en la tasa de luteinización prematura y llevar a mayores tasas de embarazo sin el efecto adverso de los niveles de progesterona.

Y de esta forma determinar el protocolo de estimulación ovárica en forma personalizada para las técnicas de reproducción asistida, evitando la cancelación de ciclos por falta de respuesta o el riesgo de hiperestimulación ovárica, lo cual tiene un impacto médico, económico y social.

Actualmente en el CMN 20 de Noviembre contamos con una unidad de reproducción asistida, donde realizamos tratamientos de FIV a pacientes con múltiples factores de riesgo para pobre respuesta ovárica e hiperestimulación ovárica, lo cual hace factible este protocolo de tesis.

El evaluar el impacto que tienen las altas concentraciones de progesterona en el día de la maduración final ovocitaria en la calidad embrionaria en día 3, podrá permitir la elaboración de protocolos de estimulación ovárica personalizados y una mayor optimización de recursos de nuestra institución. Consideramos que es un proyecto de investigación factible por contar con los recursos humanos, materiales y de infraestructura necesarios, así como viable debido a las políticas institucionales de investigación.

9. HIPÓTESIS.

Existe una correlación positiva entre las concentraciones de progesterona determinadas en el día de la maduración final ovocitaria con el número de embriones de buena calidad obtenidos en ciclos de FIV/ICSI.

10. OBJETIVO GENERAL.

Determinar la correlación entre las concentraciones de progesterona determinadas en el día de la maduración final ovocitaria con el número de embriones de buena calidad obtenidos en ciclos de FIV/ICSI.

11. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1. Determinar un valor de progesterona del día de maduración ovocitaria en el cual disminuyen el número de embriones de buena calidad en día 3.
2. Determinar la relación entre la tasa de utilización embrionaria y las concentraciones de progesterona el día de la maduración ovocitaria.
3. Determinar la relación entre las concentraciones de progesterona el día de la maduración ovocitaria y el porcentaje de ovocitos maduros.

12. METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION

12.1 Diseño y tipo de estudio.

Estudio observacional, transversal, descriptivo, retrospectivo.

12.2 Población de estudio.

Todas las pacientes que se hayan sometido a al menos un ciclo de FIV o ICSI con protocolo de estimulación ovárica convencional con antagonista desde enero 2014 a diciembre 2019 en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

12.3 Universo de trabajo

Pacientes sometidas a tratamientos de FIV/ICSI del CMN 20 de Noviembre que cumplan los criterios de selección.

12.4 Tiempo de ejecución.

3 meses posterior a la aprobación de los Comités de Investigación

12.5 Esquema de selección.

12.5.1 Definición del grupo control.

Se analizarán todos aquellos expedientes de pacientes sometidas a tratamientos de FIV/ICSI en el Servicio de Biología de la Reproducción del 2014 al segundo semestre del 2019.

12.5.2 Definición del grupo a intervenir.

Pacientes entre 18-40 años que hayan sido sometidas a un ciclo de estimulación ovárica para posterior Fertilización in vitro/ICSI con grosor endometrial >8 mm

12.5.3 Criterios de inclusión.

- Mujeres sometidas a ciclos de estimulación ovárica para posterior FIV/ICSI.
- Esquema ovárico convencional con antagonista en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE.

12.5.4 Criterios de exclusión.

-Pacientes que no hayan concluido su tratamiento en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE.

-Esquema de minima estimulación

-Expedientes Incompletos.

-Pacientes oncológicas tratadas para preservación de la Fertilidad.

12.5.5 Criterios de eliminación.

- Pacientes con expediente / información incompleta.
- Pacientes que no hayan concluido su tratamiento en el CMN 20 de Noviembre del ISSSTE.

12.6 Tipo de muestreo.			
12.6.1 Muestreo probabilístico.			
No se utilizará			
12.6.2 Muestreo no probabilístico.			
Se realizará un muestreo no probabilístico por conveniencia, revisando todos los expedientes que cumplan con los criterios de inclusión.			
12.7 Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra.			
De acuerdo con Hernández Sampieri et al, el número de pacientes requeridos para un estudio correlacional requiere mínimo 82 pacientes para un análisis a dos colas. Por lo que tomando en cuenta expedientes incompletos, se considerará un tamaño de muestra de 100 expedientes.			
12.8 Descripción operacional de las variables.			
Variables principales		Variables generales	
Variable	Operacionalización	Tipo de variable	Unidad de medición
Edad	Cuantitativa	Discreta	Años
Comorbilidades	Cuantitativa	Dicotómica	Sí/No
Causas de infertilidad			
Progesterona	Cuantitativa	Continua	ng/mL
Ovocitos fecundados (2PN)	Cuantitativa	Continua	Numérica
Embriones 1+ por cada ovocito fecundado	Cuantitativa	Continua	Numérica
Edad	Cuantitativa	Discreta	Años
-			
12.9 Técnicas y procedimientos a emplear.			

Se realizará un estudio que incluya a todas las pacientes que cumplan con los criterios de selección y que cuenten al menos una estimulación ovárica entre 2014 y el segundo semestre de 2019, sin importar la causa de infertilidad.

El principal parámetro de evaluación será el número de embriones de buena calidad (1+) en día 3 por cada ovocito fertilizado (2 pronúcleos). Los datos serán extraídos de la base de datos del Servicio de Reproducción Humana, del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

La estimulación ovárica de las pacientes que se sometieron a ciclos de FIV/ ICSI en el servicio de Reproducción Humana, usaron un protocolo que combinó FSHr (Gonal F Merck, Lyon Francia), antagonista de GnRH (Cetrotide 0.2mg Merk, Lyon, Francia). La dosis inicial de rFSH (75-450UI) fue subjetivamente elegida de acuerdo a la edad, IMC y reserva ovárica. En el día 7-8, las dosis se ajustaron de acuerdo a los resultados del monitoreo ovárico. La ovulación fue desencadenada usando rHCG (Ovidrel, Merk, Lyon) cuando tuvieran al menos 2 a 3 folículos mayores a 18 mm. Las punciones fueron realizadas 34 a 36 horas después de la inyección de rHCG.

12.10 Procesamiento y análisis estadístico.

Realización de base de datos en el programa SPSS v.26. Análisis con estadística descriptiva de variables clínicas, bioquímicas. Para variables cualitativas se determinarán frecuencias y porcentajes. Para variables cuantitativas se determinarán promedios y desviaciones estándar. Se determinará la distribución de las variables cuantitativas con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, correlación de Pearson para correlacionar variables de distribución normal, y correlación de Spearman para variables de distribución no normal. ANOVA/Kruskall Wallis para comparar más de dos promedios.

13. PRUEBA PILOTO (SI ES EL CASO).

No se requiere

14. ASPECTOS ÉTICOS.

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

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del capítulo 1, título segundo: De los

Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. El presente proyecto es observacional y retrospectivo, documental sin riesgo, que estrictamente no amerita del Consentimiento Informado.

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki.

14.1 Consentimiento informado.

No se requiere

14.2 Conflicto de intereses.

Todos los investigadores no declaran conflicto de intereses

15. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD.

No se requiere

16. RECURSOS.

No se requiere

16.1 RECURSOS HUMANOS.

Investigadores indicados como parte del protocolo

– Investigador principal: Dr. Jesús Daniel Moreno García. Jefe del servicio de Reproducción Humana del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Actividad asignada: Revisión y corrección de la Revisión Bibliográfica y el protocolo del estudio, revisión de los resultados, revisión y corrección del informe técnico del estudio.

– Investigador asociado principal: Dra. Cristabel Adriana Escobosa Rocha. Médico Residente de segundo año del servicio de Reproducción Humana del CMN 20 de Noviembre.

Actividad asignada: elaboración de la revisión bibliográfica y el protocolo de

estudio, obtener la información de los expedientes clínicos, realizar el análisis de datos, elaboración del informe técnico y divulgación de los resultados del estudio.
 – Investigador Asociado: Dr. Alfredo Cortés Vázquez. Médico Adjunto al servicio de Biología de la Reproducción Humana del CMN 20 de Noviembre.
 Actividad Asignada: Colaboración en elaboración del protocolo, análisis estadístico, corrección del informe y resultados.

16.2 RECURSOS MATERIALES.

Base de datos de pacientes en ciclos de Reproducción Asistida desde el 2014 al 2019 del Servicio de Reproducción Humana del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE.

16.3 RECURSOS FINANCIEROS.

No se requiere

17. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Fecha de inicio: 1 de mayo del 2021. Fecha de finalización: 15 de agosto del 2021

Actividades	Mayo				Junio				Julio				Agosto			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Revisión bibliográfica	■	■	■	■												
Elaboración de protocolo			■	■												
Recolección de datos					■	■										
Aprobación por los comités						■	■	■	■							
Procesamiento y análisis de datos									■	■	■	■				
Elaboración del informe final											■	■				
Divulgación de los resultados													■	■		

18. RESULTADOS ESPERADOS Y PRODUCTOS ENTREGABLES.

Esta investigación aportará conocimientos respecto a factores hormonales potencialmente modificables que pueden mejorar los resultados de los tratamientos de reproducción asistida.

- 1- Poder estandarizar los niveles de Progesterona asociados a embriones de buena calidad.

19. APORTACIONES O BENEFICIOS GENERADOS PARA EL INSTITUTO.

Los resultados del estudio permitirán realizar un esquema de estimulación ovárica controlada personalizados que disminuyan la incidencia y el impacto de las altas concentraciones de progesterona en el día de la maduración final ovocitaria.

20. PERSPECTIVAS.

Demostrar que hay un punto de corte en los niveles de progesterona en el cual de encontrarse muy elevados pueden afectar la calidad embrionaria y repercutir en las tasas de éxito en los tratamientos de FIV/ICSI.

21. DIFUSIÓN.

- Se difundirán los resultados en sesiones académicas en el servicio de Reproducción Humana, Medicina Materno Fetal y en la Coordinación de Ginecología y Obstetricia del Centro Médico Nacional 20 de noviembre.
- Se publicarán los resultados en revistas indexadas y especializadas en el área de Reproducción Humana.

22. PATROCINADORES.

Nombre del Fondo	No se requiere
Nombre del Laboratorio	No se requiere
Nombre de la Institución u Organismo	No se requiere

23. CONCLUSIONES.

- La realización de ciclos de FIV/ ICSI tienen como objetivo primordial el llevar a casa un recién nacido vivo y sano. Por lo que es de gran importancia la toma de resultados en cuanto a los niveles elevados de progesterona que puedan repercutir en la calidad embrionaria.

- Para que se logre un embarazo se requiere un adecuado embrión, receptividad endometrial y diálogo embrionario-endometrial. Sin embargo como se ha descrito previamente en la literatura esto puede repercutir si el día del disparo para la maduración ovocitaria encontramos niveles elevados de Progesterona.

-Es de gran importancia el estudio y la estandarización de los niveles de progesterona que permitan en todos los centros unificar criterios y realizar protocolos de EOC en donde no haya repercusión con la elevación de la progesterona y así evitar una mala obtención en la calidad embrionaria.

Por lo que realizaremos una correlación con estos niveles de progesterona y la calidad embrionaria dependiendo los niveles el día del disparo para la maduración final ovocitaria.

24. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Barbara Lawrenz, Ph.D.,^a Elena Labarta, M.D.,^b Human Fatemi, M.D.,^a and Ernesto Bosch, M.D. Premature progesterone elevation: targets and rescue strategies, *Fert. Steril* VOL. 109 NO. 4 / APRIL 2018
2. Drakopoulos, P., Racca, A., Errázuriz, J., De Vos, M., Tournaye, H., Blockeel, C., ... & Santos-Ribeiro, S. (2019). The role of progesterone elevation in IVF. *Reproductive biology*, 19(1), 1-5.
3. Elnashar, A. M. (2010). Progesterone rise on the day of HCG administration (premature luteinization) in IVF: an overdue update. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 27(4), 149-155.
4. Harada, T., Katagiri, C., Takao, N., Toda, T., Mio, Y., & Terakawa, N. (1996). Altering the timing of human chorionic gonadotropin injection according to serum progesterone (P) concentrations improves embryo quality in cycles with subtle P rise. *Fertility and sterility*, 65(3), 594-597.
5. Huang, B., Ren, X., Wu, L., Zhu, L., Xu, B., Li, Y., ... & Jin, L. (2016). Elevated progesterone levels on the day of

oocyte maturation may affect top quality embryo IVF cycles. *PloS one*, 11(1), e0145895.

6. Hussein, R. S., Elnashar, I., Amin, A. F., Abou-Taleb, H. A., Abbas, A. M., Abdelmageed, A. M., ... & Zhao, Y. (2019). Revisiting debates of premature luteinization and its effect on assisted reproductive technology outcome. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 1-12.
7. Kaponis, A., Chronopoulou, E., & Decavalas, G. (2018). The curious case of premature luteinization. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 35(10), 1723-1740.
8. Lahoud, R., Kwik, M., Ryan, J., Al-Jefout, M., Foley, J., & Illingworth, P. (2012). Elevated progesterone in GnRH agonist down regulated in vitro fertilisation (IVFICSI) cycles reduces live birth rates but not embryo quality. *Archives of gynecology and obstetrics*, 285(2), 535-540.
9. Lee, V. C. Y., Li, R. H. W., Chai, J., Yeung, T. W. Y., Yeung, W. S. B., Ho, P. C., & Ng, E. H. Y. (2014). Effect of preovulatory progesterone elevation and duration of progesterone elevation on the pregnancy rate of frozen-thawed embryo transfer in natural cycles. *Fertility and sterility*, 101(5), 1288-1293.
10. Racca, A., Santos-Ribeiro, S., De Munck, N., Mackens, S., Drakopoulos, P., Camus, M., ... & Blockeel, C. (2018). Impact of late-follicular phase elevated serum progesterone on cumulative live birth rates: is there a deleterious effect on embryo quality?. *Human Reproduction*, 33(5), 860-868.
11. Racca, A., De Munck, N., Santos-Ribeiro, S., Drakopoulos, P., Errazuriz, J., Galvao, A., ... & Tournaye, H. (2020). Do we need to measure progesterone in oocyte donation cycles? A retrospective analysis evaluating cumulative live birth rates and embryo quality. *Human Reproduction*, 35(1), 167-174.
12. Simon, C., Moreau, J., Gatimel, N., Cohade, C., Parinaud, J., & Leandri, R. (2019). Impact of estradiol and progesterone levels during the late follicular stage on the outcome of GnRH antagonist protocols. *Gynecological Endocrinology*, 35(6), 481-484.

13. Tanada, M. S., Yoshida, I. H., Santos, M., Berton, C. Z., Souto, E., de Carvalho, W. P., ... & Barbosa, C. P. (2018). The impact of high progesterone levels on the day of HCG administration in assisted human reproduction treatments. *JBRA Assisted Reproduction*, 22(2), 99.
14. Ubaldi, F., Smitz, J., Wisanto, A., Joris, H., Schiettecatte, J., Derde, M. P., ... & Devroey, P. (1995). Oocyte and embryo quality as well as pregnancy rate in intracytoplasmic sperm injection are not affected by high follicular phase serum progesterone. *Human reproduction*, 10(12), 3091-3096.
15. Vanni, V. S., Somigliana, E., Reschini, M., Pagliardini, L., Marotta, E., Faulisi, S., ... & Papaleo, E. (2017). Top quality blastocyst formation rates in relation to progesterone levels on the day of oocyte maturation in GnRH antagonist IVF/ICSI cycles. *PLoS One*, 12(5), e0176482.
16. Venetis, C. A., Kolibianakis, E. M., Bosdou, J. K., & Tarlatzis, B. C. (2013). Progesterone elevation and probability of pregnancy after IVF: a systematic review and meta-analysis of over 60 000 cycles. *Human reproduction update*, 19(5), 433-457.
17. Xiong, Y., Hu, L., Zhang, T., Wang, M., Xu, H., Li, T. C., ... & Wang, C. C. (2020). Effects of high progesterone in in-vitro fertilization cycle on DNA methylation and gene expression of adhesion molecules on endometrium during implantation window. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 37(1), 33-43.
18. Xu, B., Li, Z., Zhang, H., Jin, L., Li, Y., Ai, J., & Zhu, G. (2012). 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*, 97(6), 1321-1327.

25. AUTORIZACIONES

Del Jefe de Enseñanza e Investigación

NOMBRE	FIRMA
Dr. Juan Carlos Martínez Alcalá	

Del Jefe de Servicio

NOMBRE	FIRMA
Dr. Jesús Daniel Moreno García	

Del Asesor del Protocolo (tesis)

NOMBRE	FIRMA
Dr. Jesús Daniel Moreno García	

Del Director de la Unidad

NOMBRE	FIRMA
Dr. José Alfredo Merino Rajme	

26. ANEXOS.**ANEXO I: HOJA DE CAPTURA DE DATOS****HOJA DE CAPTURA DE DATOS**

Número de expediente	Edad de la paciente	EOC	TRA	bHCG	IMC

Embriones de Buena Calidad		
Presencia de 2 Pronúcleos	Si	No
Niveles de Estradio		
Niveles de Progesterona		