



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

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

**“CORRELACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES
DE PROGESTERONA EN EL DÍA DEL DISPARO
CON LA TASA DE MADURACIÓN OVOCITARIA
EN PACIENTES SOMETIDAS A FIV/ICSI”**

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL
TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA

Dra. DENISSE OLIVA VÉLIZ FIGUEROA

ASESORES

Dra. ALMA VERGARA LÓPEZ

Dr. ALFREDO CORTÉS VÁZQUEZ

No. REGISTRO DE PROTOCOLO: 403.2022
CDMX, 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

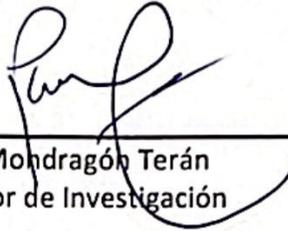
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**CORRELACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE PROGESTERONA EN EL DÍA DEL DISPARO
CON LA TASA DE MADURACIÓN OVOCITARIA EN PACIENTES SOMETIDAS A FIV/ICSI.**

FOLIO RPI 403.2022



Dra. Denisse Añorve Bailón
Subdirectora de Enseñanza e Investigación



Dr. Paul Mondragón Terán
Coordinador de Investigación



Dr. José Luis Aceves Chimal
Encargado de la Coordinación de Enseñanza



Jefe de Servicio
Dr. Ángel Alfonso Garduño Pérez



Profesor titular del Curso
Dra. Alma Vergara López



Asesor de Tesis
Dra. Alma Vergara López

“CORRELACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE PROGESTERONA EN EL DÍA DEL DISPARO
CON LA TASA DE MADURACIÓN OVOCITARIA EN PACIENTES SOMETIDAS A FIV/ICSI”

Este trabajo de tesis con folio RPI 403.2022 presentado por la alumna Denisse Oliva Véliz Figueroa se presenta en formato con visto bueno por el investigador responsable de la tesis Doctora Alma Vergara López con fecha 22 de septiembre de 2022 para su impresión final.



Investigadora Responsable

Dra. Alma Vergara López

“CORRELACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE PROGESTERONA EN EL DÍA DEL DISPARO
CON LA TASA DE MADURACIÓN OVOCITARIA EN PACIENTES SOMETIDAS A FIV/ICSI”

RESUMEN

Introducción. La progesterona juega un papel fundamental en la función reproductiva, a nivel endometrial favorece la diferenciación de células estromales y epiteliales; induce la predecidualización, proceso fundamental para el control del proceso de invasión embrionaria, la formación de placenta y por lo tanto para establecer el embarazo. La receptividad endometrial es un proceso sumamente preciso, siendo los estrógenos y la progesterona sus principales reguladores; los estrógenos dirigen la fase proliferativa del ciclo menstrual, mientras que la fase secretora se encuentra principalmente regulada por la progesterona. La implantación del embrión implica la aposición, fijación y adhesión del blastocisto al epitelio luminal. La elevación prematura y súbita de progesterona, se ha relacionado con una menor maduración ovocitaria en las técnicas de fertilización in vitro, pero no se ha establecido la correlación de estos niveles en el momento del disparo de hGC con la tasa de la maduración ovocitaria en pacientes sometidas a fertilización in vitro o inyección intracitoplasmática de espermatozoides (FIV/ICSI).

Objetivo: Determinar la correlación que existe entre las concentraciones de progesterona en el día de la maduración final ovocitaria con la tasa de maduración ovocitaria en las pacientes sometidas a FIV/ICSI en un lapso de 10 años comprendidos entre enero de 2011 y diciembre de 2020.

Material y métodos: Estudio observacional, descriptivo y analítico; de las pacientes con diagnóstico de infertilidad en seguimiento por el servicio de Reproducción Humana del CMN 20 de Noviembre, se seleccionaron las pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y no cumplieron con ningún criterio de exclusión o eliminación. Se tomaron en cuenta las siguientes variables: edad, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), número de ovocitos capturados, número de ovocitos en metafase II (maduros), tasa de ovocitos maduros, niveles de progesterona y estradiol en el día del disparo.

Resultados: Se revisaron 646 casos de infertilidad, de los cuales 46 no contaban con toda la información completa o cumplían alguno de los criterios de exclusión, por lo que se analizaron 600 pacientes, de las cuales se analizaron 2 subgrupos de acuerdo a los niveles de progesterona siendo el grupo 1 menor de 1.5 ng/dl y mayor de 1.5 ng/dl; además realizó un análisis de los componentes principales encontrados 4 perfiles de pacientes con relevancia en las características de 2 de ellos.

Conclusiones: Pacientes con concentraciones de progesterona en el día del disparo mayores a 1.5 ng/dl se asocian a mayor número de ovocitos capturados, ovocitos maduros, pero no con mayores tasas de maduración ovocitaria. Probablemente pacientes con respuesta ovárica normal, tienen mayores tasas de maduración ovocitaria, con buen número de ovocitos maduros y concentraciones de progesterona dentro de rango normal.

SUMMARY

Introduction. Progesterone plays a fundamental role in the reproductive function, in the endometrium it favors the differentiation of stromal and epithelial cells; it induces predecidualization, a fundamental process for the control of the embryonic invasion process, the formation of placenta and therefore to establish pregnancy. Endometrial receptivity is a highly precise process, with estrogens and progesterone being its main regulators; estrogens direct the proliferative phase of the menstrual cycle, while the secretory phase is mainly regulated by progesterone. Embryo implantation involves the apposition, attachment and adhesion of the blastocyst to the luminal epithelium. Premature and sudden elevation of progesterone has been associated with reduced oocyte maturation in in vitro fertilization techniques, but the correlation of these levels at the time of hGC triggering with the rate of oocyte maturation in patients undergoing in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI) has not been established.

Objective. To determine the correlation between progesterone concentrations on the day of final oocyte maturation and the rate of oocyte maturation in patients undergoing IVF/ICSI over a 10-year period from January 2011 to December 2020.

Material and methods. Observational, descriptive and analytical study; of the patients with a diagnosis of infertility being followed up by the Human Reproduction Service of the CMN 20 de Noviembre, patients who met the inclusion criteria and did not meet any exclusion or elimination criteria were selected. The following variables were taken into account: age, weight, height, body mass index (BMI), number of oocytes captured, number of oocytes in metaphase II (mature), mature oocyte rate, progesterone and estradiol levels on the day of the shot.

Results. 646 cases of infertility were reviewed, of which 46 did not have all the complete information or met any of the exclusion criteria, so 600 patients were analyzed, of which 2 subgroups were analyzed according to progesterone levels being group 1 less than 1.5ng/dl and greater than 1.5 ng/dl; also performed a principal component analysis found 4 patient profiles with relevance in the characteristics of 2 of them.

Conclusions. Patients with progesterone concentrations on the day of the shot higher than 1.5 ng/dl are associated with higher number of captured oocytes, mature oocytes but not with higher rates of oocyte maturation. Probably patients with normal ovarian response, have higher rates of oocyte maturation, with good number of mature oocytes and progesterone concentrations within normal range.

AGRADECIMIENTOS

A Papá y Mamá.

Nunca voy a tener las palabras suficientes para poder agradecer todo lo que han hecho para que llegue este día en el que cumpla uno de mis más grandes sueños, gracias por amarme incondicionalmente y sin medida, gracias por hacerme siempre más fuerte para lograr todas mis metas, gracias por su apoyo sin condiciones, gracias por siempre estar para mí acompañándome y no dejándome sola incluso en los momentos más difíciles. Les debo absolutamente todo lo que soy y sé que la vida no me será suficiente para pagarles tantos años de amor, cuidado y apoyo incondicional. Todos mis logros son suyos también, los amo con todo mi corazón y estaré eternamente agradecida con los mejores padres que pude tener, los más admirables. Los amo.

Al amor de mi vida.

Mi Ángel, gracias por acompañarme desde el día cero de este sueño y gracias por hacer todos mis sueños tuyos también. No hubiera sido posible llegar a este día sin ti, sin todo el empeño que has puesto por acompañarme en todos y cada uno de mis desafíos profesionales y personales todos los días, gracias porque además de hacerlo increíble sé que lo haces con todo el amor del mundo, con todo tu Amor Bonito. Te amo infinitamente, eres más de lo que siempre soñé, eres mi mejor amigo, mi esposo, mi confidente y mi alma gemela. Gracias por todo tu apoyo día a día en cada paso que doy y no soltarme nunca, ni en las buenas y menos en las malas. Te amo.

A mis hermanos.

Nadia y Jorge, gracias por acompañarme en el largo camino de mi vida y educación, por enseñarme tantas cosas de la vida y por confiar en mí sin dudar cuando de temas médicos se trata, son muy importantes en mi vida y siempre voy a estar pendiente de su bienestar y el de mis sobrinos, los quiero muchísimo.

A mi maestra Jedi.

Doctora Alma, gracias por ser uno de los mejores ejemplos de mi vida en la medicina, es una persona admirable en todos los sentidos, gracias por la oportunidad que me otorgó de cumplir uno de mis más grandes sueños en la vida: ser endocrinóloga, gracias por orientarnos todos y cada uno de los días del curso, por su compromiso incansable, por ser 24/7 para nosotros y nuestro 911, estaré infinitamente agradecida por todas sus enseñanzas y por todo el conocimiento compartido. Gracias por todo, la llevaré siempre en un lugar especial de mi corazón. Que la fuerza la acompañe, siempre.

A mi asesor de tesis.

Doctor Alfredo, gracias por confiar en mí y apoyarme en este proyecto, ha sido un placer y un gran honor trabajar con alguien tan comprometido con la investigación y el conocimiento como usted, nunca olvidaré todo su apoyo y siempre le estaré agradecida.

“CORRELACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE PROGESTERONA EN EL DÍA DEL DISPARO
CON LA TASA DE MADURACIÓN OVOCITARIA EN PACIENTES SOMETIDAS A FIV/ICSI”

P. Contenido

1	Introducción
3	Antecedentes
5	Marco Teórico
5	1. Fertilidad Normal
6	2. Causas de Infertilidad
7	3. Tiempo para la evaluación de la infertilidad.
8	4. Evaluación de la infertilidad
8	5. Tratamiento.
8	5.1. Tecnología de reproducción asistida (TRA).
9	5.1.1. La fertilización in vitro (FIV).
9	5.1.2. Técnica de la fertilización in vitro.
11	5.1.3. Importancia de la progesterona.
13	Justificación
15	Planteamiento del Problema
15	Hipótesis
17	Objetivo
19	Material y Método
19	Tipo de estudio.
19	De la muestra.
19	De los instrumentos.
19	Del procedimiento para la obtención de datos.
20	Del análisis de los datos
21	Criterios de Selección
21	Criterios de inclusión
21	Criterios de exclusión.
21	Criterios de eliminación

23 Definición de Variables y Unidades de Medida

23 Tamaño de la muestra

25 Consideraciones Éticas

27 Resultados

27 Estadísticos descriptivos.

28 Prueba de Kolmogorov-Smirnov

28 Coeficiente de correlación de Spearman.

30 Regresión lineal simple

31 Análisis de componentes principales

31 Prueba de T de Student

33 Prueba T de Student 2 grupos, progesterona 1 ng/ml.

35 Discusión

37 Conclusiones

39 Bibliografía

INTRODUCCIÓN

Los componentes generales de un ciclo de fertilización in vitro son la estimulación ovárica farmacológica, la aspiración de ovocitos, la fecundación y la transferencia de embriones. La estimulación ovárica se refiere al "tratamiento farmacológico con la intención de inducir el desarrollo de múltiples folículos ováricos". Los protocolos de estimulación ovárica pueden hacerse con agonistas de GnRH o antagonistas de GnRH y la activación o el disparo para la ovulación suele hacerse con hGC, ya que la hCG se une al receptor de LH para inducir la cascada ovulatoria; una elevación de la progesterona en la fase lútea se considera indispensable para lograr el embarazo debido a su función a nivel endometrial y su intervención en la invasión embrionaria, así como en la formación de la placenta.

Se ha relacionado a la elevación prematura y súbita de progesterona con una menor maduración ovocitaria en las técnicas de fertilización in vitro, pero no se ha establecido la correlación de estos niveles en el momento del disparo de hGC con la tasa de la maduración ovocitaria en pacientes sometidas a FIV/ICSI, la cual podría modificar las estrategias utilizadas en los procesos de fertilización In Vitro.

“CORRELACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE PROGESTERONA EN EL DÍA DEL DISPARO
CON LA TASA DE MADURACIÓN OVOCITARIA EN PACIENTES SOMETIDAS A FIV/ICSI”

ANTECEDENTES

El papel de la elevación de progesterona (EP) en el día de la administración de hormona gonadotropina coriónica (hGC) durante los procedimientos de FIV, ha sido objeto de atención desde 1990, año desde el cual han existido diversas publicaciones sobre su importancia en la maduración ovocitaria, sin embargo, con resultados contradictorios. Una revisión sistemática de los estudios relevantes hasta el 2006 realizada por Venetis y colaboradores, publicada en 2007, tuvo como principal objetivo la asociación de los niveles elevados de progesterona en el día de la administración de hGC con la probabilidad de embarazo; en dicho análisis fueron elegibles 12 estudios, 10 de los cuales fueron retrospectivos, 1 estudio fue prospectivo y en 1 fue poco claro si el estudio era prospectivo o retrospectivo, se revisaron un total de 2,733 pacientes; 2 estudios uno de 1993 y otro de 2003 detectaron una asociación negativa de progesterona en el día de la administración de hGC y la tasa de embarazo, por otro lado en un estudio de 1999 informaron de una probabilidad significativamente mayor de embarazo clínico, pero no en curso, en pacientes con elevación de progesterona; en el resto de los estudios no se detectó significancia estadística de la asociación entre la elevación de progesterona y la probabilidad de embarazo.¹

En 2012 Kolibianakis y sus colaboradores, realizaron una revisión centrada en los estudios que evaluaban únicamente los ciclos con antagonistas de la GnRH publicados hasta junio de 2010, el objetivo principal de su metaanálisis fue contestar a la pregunta: ¿La elevación de la progesterona en el día de la administración de la hGC está asociada con la probabilidad de embarazo clínico en mujeres sometidas a estimulación ovárica por FIV usando antagonistas de GnRH?; se eligieron 5 estudios obtenidos de bases de datos electrónicas, no hubo diferencias significativas entre los pacientes con elevación y sin elevación de progesterona; sin embargo, las pacientes con elevación de progesterona fueron caracterizadas por niveles elevados de estradiol en el día de la administración de hGC. La elevación de progesterona en el día de la administración de hGC fue asociada con una disminución significativa de la probabilidad de embarazo clínico por ciclo; concluyendo que en la presencia de EP debería esperarse una probabilidad de embarazo significativamente menor tras la FIV.²

En 2013 Venetis y colaboradores, publicaron un metaanálisis donde se observó que la elevación de progesterona en el día de la administración del disparo de hCG se asoció con una probabilidad significativamente menor de embarazo tras la transferencia de embriones en fresco en mujeres sometidas a estimulación ovárica con gonadotropinas y análogos de GnRH para la FIV; por otro lado, las mujeres que obtuvieron ovocitos de donantes con elevación de progesterona en el día de la administración de hGC no tuvieron una menor probabilidad de embarazo tras la FIV en comparación

con las que recibieron ovocitos donantes sin elevación de progesterona, lo cual sugiere un efecto perjudicial posiblemente endometrial de la elevación de la progesterona, de acuerdo a este metaanálisis, en las pacientes con EP se espera que se recuperen más ovocitos.³

Una reciente revisión de la información actualizada sobre la elevación prematura de progesterona realizada por el servicio de Biología de la Reproducción Humana del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre publicada en 2021 hace referencia a los múltiples estudios previamente conocidos sobre el impacto negativo de la elevación temprana de progesterona en los resultados reproductivos.⁴ Dentro de las implicaciones de la elevación de progesterona en el día de la administración de la hGC, los autores hacen referencia a un estudio de Liu et al., realizado en 2015 donde descubrieron que los niveles elevados de progesterona se asociaban con el número de células natural killer uterinas (uNK).⁵ Teniendo en cuenta que estas células no expresan receptores de progesterona, es razonable considerar que la progesterona podría ejercer sus efectos indirectamente a través de citoquinas y otros factores solubles producidos por las células del estroma uterino,⁶ sin embargo, el papel de las natural killer en el endometrio todavía no está claro y se necesitan más datos para establecer sus efectos en el proceso de implantación. En un modelo murino se demostró que los niveles excesivos de progesterona redujeron la expresión de los receptores de progesterona y estrógeno, y se asociaron con una disminución significativa de la expresión de marcadores bien conocidos de la decidualización humana in vitro de manera dependiente a la dosis; dichos resultados apoyaron los hallazgos publicados por Van Vaerenbergh et al en 2011 sobre los efectos deletéreos de la EP, mismos que aportaron pruebas de que existe un pequeño número de expresión génica endometrial divergente entre <0.9 ng/ml y 1.5 ng/ml de progesterona y otra cantidad considerable de genes expresados diferencialmente en pacientes con más de 1.5 ng/ml.⁷

Aparentemente y según la información recolectada de múltiples estudios por Cortés et al en el estudio sobre la predicción de la respuesta ovárica en los ciclos de FIV/ICSI publicado en 2021, pacientes con progesterona elevada durante la fase folicular tardía tienen un mayor riesgo de no tener blastocistos de alta calidad, sin embargo, algunos autores señalan que el pico prematuro de progesterona afecta la calidad del ovocito y por lo tanto la calidad embrionaria.⁸ Al parecer las pacientes con baja respuesta ovárica son las más afectadas por la elevación prematura de progesterona con una significativa reducción en la calidad embrionaria en comparación con las pacientes con baja respuesta ovárica sin elevación de la progesterona.⁸

MARCO TEÓRICO

La infertilidad es una condición común con importantes implicaciones psicológicas, económicas, demográficas y medicas; la demanda por servicios para tratamiento de infertilidad ha crecido sustancialmente, aunque la prevalencia de infertilidad ha sido estable. La “infertilidad” se define como la incapacidad de establecer un embarazo clínico después de 12 meses de relaciones sexuales regulares y sin protección o debido a una alteración de la capacidad de reproducción de una persona ya sea como individuo o con su pareja. Las intervenciones en materia de fertilidad pueden iniciarse antes de los 12 meses en función de los antecedentes médicos, sexuales y reproductivos, la edad, los hallazgos físicos y las pruebas de diagnóstico¹⁰. Los términos “subfertilidad” e “infertilidad” pueden utilizarse indistintamente. Otros términos utilizados al hablar de fertilidad son: “fecundidad”, se define clínicamente como la capacidad de tener un hijo vivo, la “fecundidad” es la probabilidad de lograr un embarazo en un solo ciclo menstrual con una exposición adecuada de los espermatozoides y sin anticoncepción que de lugar a un recién nacido vivo, la “fertilidad” es la capacidad de tener un embarazo clínico, la “esterilidad” es un estado permanente de infertilidad¹¹, el “tiempo hasta el embarazo” se refiere al tiempo normalmente medido en meses que tarda una pareja en concebir¹².

1. Fertilidad Normal.

La mayoría de los embarazos se producen durante los seis primeros ciclos menstruales de intento de concepción. La prevalencia de la infertilidad varía en función de la definición utilizada y de las variables de estudio incluidas, como el tiempo/periodo, la región geográfica y los factores demográficos de la paciente^{13,14}.

- Impacto del aumento de la edad de la mujer: La prevalencia de la infertilidad generalmente aumenta con la edad de la mujer, en 2016 se informó que las mujeres de 20 a 24 años de edad tenían las tasas más bajas de infertilidad (aproximadamente el 3%), mientras que las de 35 a 39 años tenían las tasas más altas (aproximadamente el 5.5%); los factores específicos de la edad incluyen la disminución de la reserva ovárica y el impacto acumulado de las enfermedades ginecológicas, las comorbilidades médicas y las infecciones, entre otros¹⁵.
- Impacto de la raza/etnia: Aunque la raza/etnia pueden influir en la prevalencia de la infertilidad, esta asociación probablemente refleje factores de confusión subyacentes como la desventaja socioeconómica, más que una verdadera relación¹⁶.
- Impacto de la nuliparidad: en el caso de las mujeres, las nulíparas tienen más probabilidades de sufrir infertilidad que las que han tenido un embarazo anterior en todos los grupos de edad; se ha observado hasta más del doble de prevalencia de infertilidad y a las nulíparas de entre 35 y

39 años una prevalencia de infertilidad casi cuatro veces mayor que las multíparas (27.2% frente a 7%)¹⁷.

- Acceso a los servicios de salud reproductiva: la capacidad de acceder a los servicios de salud reproductiva, se asocia a una menor prevalencia de infertilidad, probablemente a través de la mejora de la detección y el tratamiento de las enfermedades e infecciones ginecológicas¹⁷.

2. Causas de Infertilidad.

El grupo de trabajo de la Organización Mundial de la Salud (OMCS) sobre el diagnóstico y el tratamiento de la infertilidad realizó un estudio de 8500 parejas infértiles y utilizó criterios de diagnóstico estándar para determinar las condiciones médicas que contribuyen a la infertilidad. En los países desarrollados, el 37% de las parejas infértiles presentaban un factor de infertilidad femenino, el 8% un factor masculino y el 35% ambos factores. El 5% de las parejas tenía una infertilidad inexplicable y el 15% quedó embarazada durante el estudio¹⁸. Algunas causas de infertilidad son fácilmente identificables, cómo la azoospermia (ausencia de espermatozoides en el eyaculado), la amenorrea de larga duración o la obstrucción tubárica bilateral. Sin embargo, la situación es menos clara en la mayoría de las parejas: los espermatozoides pueden estar reducidos en número, pero no están ausentes, puede haber oligomenorrea con algunos ciclos ovulatorios, la mujer puede tener una obstrucción tubárica parcial o los antecedentes menstruales pueden sugerir ovulación intermitente.

La incierta relación causal entre la anomalía en las pruebas de infertilidad y la causa real de la infertilidad hace difícil estimar la frecuencia relativa de las causas de infertilidad, sin embargo, es instructivo estimar la frecuencia con la que se encuentran varios factores en asociación con la infertilidad como una aproximación a su importancia relativa¹⁹. Un estudio basado en la población general, encontró a algunas parejas con más de un problema, por lo que las siguientes etiologías dan un total mayor del 100%:

- Factor masculino (hipogonadismo, defectos post testiculares, disfunción de los túbulos seminíferos: 26%.
- Disfunción ovulatoria 21%
- Daño tubárico 14%
- Endometriosis 6%
- Problemas costales 6%
- Factor cervical 3%
- Inexplicado 28%

La frecuencia de estos factores en la infertilidad es similar tanto si la infertilidad es primaria como si es secundaria y no ha cambiado significativamente en los últimos 25 años en los países desarrollados¹⁹.

3. Tiempo para la evaluación de la infertilidad.

El consejo general es que la evaluación de la infertilidad debe llevarse a cabo en las parejas que no han podido concebir después de 12 meses de relaciones sexuales frecuentes sin protección, pero debe realizarse una evaluación más temprana en función de la historia clínica y los hallazgos físicos en las mujeres mayores de 35 años de edad. Algunos autores han propuesto iniciar una evaluación de la infertilidad después de 6 meses de relaciones sexuales orientadas a la fertilidad sin concepción, ya que los estudios de cohortes prospectivos han demostrado que para ese momento se produce una disminución significativa de la fecundidad^{21,22}.

El momento de la evaluación inicial de la infertilidad depende de la edad de la pareja femenina, así como de los factores de riesgo históricos de la pareja; las mujeres experimentan una disminución de la fecundidad a medida que el ovario envejece, especialmente después de los 30 años²³. Retrasar significativamente la evaluación y el tratamiento de una mujer infértil a mediados de la cuarta década de la vida puede disminuir la tasa de éxito una vez iniciada la terapia. Por estas razones, las mujeres entre los 35 y 40 años de edad, deben ser evaluadas después de los seis meses de relaciones frecuentes sin protección y sin concepción e iniciamos la evaluación antes de los 6 meses en las mujeres de más de 40 años. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) y la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) recomiendan que las mujeres mayores de 35 años reciban una evaluación acelerada de la infertilidad y se sometan a tratamiento después de 6 meses de intentos fallidos de concebir o antes, si está clínicamente indicado²¹.

La evaluación también se inicia rápidamente si la mujer tiene antecedentes de factores de riesgo de fallo ovárico prematuro (cirugía ovárica extensa previa, exposición a fármacos citotóxicos o radioterapia pélvica, enfermedad autoinmune, tabaquismo, fuertes antecedentes familiares de menopausia precoz/fallo ovárico prematuro), endometriosis en fase avanzada o enfermedad uterina/tubárica conocida o sospechada. Los factores masculinos también pueden ser indicaciones para iniciar la evaluación temprana de la pareja masculina. Estos factores incluyen una historia de traumatismo testicular que requiera tratamiento, paperas del adulto, impotencia u otra disfunción sexual, quimioterapia y/o radiación, o una historia de subfertilidad con otra pareja.

En el caso de las parejas más jóvenes que se presentan con menos de 12 meses de intento de concepción, se sugiere centrar la intervención inicial en la enseñanza de las relaciones sexuales programadas, a menudo con la ayuda de un kit de predicción de la ovulación urinaria y aconsejar que esperen al menos 12 meses antes de iniciar la evaluación de la infertilidad; esta recomendación puede modificarse para adaptarse a las circunstancias específicas de la pareja.

Además, se recomiendan cambios en los factores del estilo de vida que pueden mejorar la fertilidad, como alcanzar un índice de masa corporal ideal, dejar de fumar y limitar la exposición a la cafeína y al alcohol. Como se ha comentado anteriormente, la evaluación se inicia antes si la pareja femenina tiene antecedentes de oligomenorrea o amenorrea, quimioterapia y/o radiación, endometriosis, enfermedad tubárica conocida o sospechada, o si existen factores de riesgo masculino²⁴.

4. Evaluación de la infertilidad.

El reconocimiento, la evaluación y el tratamiento de la infertilidad son estresantes para la mayoría de las parejas. Es importante recordar que la pareja puede tener múltiples factores que contribuyen a su infertilidad; por lo tanto, se debe realizar una evaluación diagnóstica inicial completa, que incluya una historia clínica y un examen físico completos. Esto permitirá detectar las causas más comunes de infertilidad, si están presentes. La evaluación de ambos miembros de la pareja se realiza simultáneamente y es importante recordar que el mismo enfoque se utiliza tanto para la infertilidad primaria como para la secundaria.

Las pruebas utilizadas en la mayoría de las parejas son: Espermatobioscopía para evaluar los factores masculinos, historia menstrual, evaluación del aumento de la hormona luteinizante en la orina antes de la ovulación, y/o nivel de progesterona en la fase lútea para evaluar la función ovulatoria; histerosalpingografía con una prueba de permeabilidad tubárica como la histerosalpingo-contraste-sonografía para evaluar la permeabilidad tubárica y la cavidad uterina; evaluación de la reserva ovárica con los niveles séricos de hormona foliculoestimulante y estradiol del día 3, hormona antimülleriana y/o recuento de folículos antral y hormona estimulante de la tiroides (TSH). En parejas seleccionadas, pueden estar justificadas las siguientes pruebas adicionales: Ecografía pélvica para evaluar la presencia de miomas uterinos y quistes ováricos o laparoscopia para identificar endometriosis u otra patología pélvica²⁴.

5. Tratamiento.

Una vez identificada la causa de la infertilidad, puede aplicarse una terapia destinada a corregir las etiologías reversibles y a superar los factores irreversibles. También se aconseja a la pareja sobre las modificaciones del estilo de vida para mejorar la fertilidad, como dejar de fumar, reducir el consumo excesivo de cafeína y alcohol, el momento y la frecuencia adecuados del coito (cada uno o dos días en torno al momento previsto de la ovulación o según un kit de predicción de la ovulación). Las intervenciones terapéuticas para el tratamiento de la infertilidad masculina y femenina pueden incluir terapia farmacológica, cirugía y/o procedimientos como la inseminación intrauterina o la fecundación in vitro. Es necesario seguir investigando las causas de la infertilidad y las modalidades terapéuticas para mejorar el éxito general del tratamiento de la infertilidad. Las únicas contraindicaciones absolutas de la terapia de infertilidad son la contraindicación del embarazo y la contraindicación del uso de los fármacos o la cirugía utilizados para mejorar la fertilidad^{24,25}.

5.1. Tecnología de reproducción asistida (TRA).

La TRA incluye “todas las intervenciones que incluyen la manipulación in vitro tanto de ovocitos como de espermatozoides humanos o de embriones con fines de reproducción. Esto incluye, entre otras cosas, la fecundación in vitro (FIV) y la transferencia de embriones (TE), la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), la biopsia de embriones, diagnóstico genético preimplantacional (DGP), la eclosión asistida, la transferencia intratubárica de gametos, la transferencia intratubárica de cigotos, la criopreservación de gametos y embriones, y la donación de semen, ovocitos y embriones²⁶.

5.1.1. La fertilización in vitro (FIV).

Es una secuencia de procedimientos que implica la fecundación extracorpórea de gametos; incluye la inseminación in vitro convencional y la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). La FIV implica la estimulación ovárica de la mujer para crear ovocitos, la recuperación de ovocitos, la inseminación in vitro y la transferencia de los embriones resultantes a un útero. La ICSI es un procedimiento en el que se inyecta un único espermatozoide en el citoplasma del ovocito, este procedimiento suele ser utilizado para la infertilidad por factor masculino grave²⁶.

En la FIV, se lleva a cabo la estimulación ovárica con gonadotropinas con el objetivo de obtener ovocitos maduros capaces de ser fecundados. In vivo, la maduración ovocitaria ocurre después del aumento de hormona luteinizante (LH) en el ciclo menstrual. El ovocito completa la meiosis I y se detiene en metafase II (ovocito maduro) hasta la fecundación cuando la meiosis II se completa. La maduración ovocitaria para la fertilización in vitro comúnmente es inducida por análogos de Hormona Gonadotropina Coriónica Humana (hGC) como un subrogado del aumento fisiológico de LH. Tras la estimulación ovárica controlada, algunos de los ovocitos recuperados se detienen, quedando como ovocitos inmaduros; las pacientes que tienen >25% de ovocitos inmaduros recuperados tienen peores resultados en la FIV en comparación con las pacientes que tienen una mayor proporción de ovocitos maduros obtenidos. La baja madurez de los ovocitos o la incapacidad de recuperar ovocitos maduros tiene graves consecuencias, como tener muy pocos o ningún embrión disponible para la transferencia, lo que reduce la posibilidad de concebir con FIV²⁷.

5.1.2. Técnica de la fertilización in vitro.

Los componentes generales de un ciclo de fertilización in vitro son la estimulación ovárica farmacológica, la aspiración de ovocitos, la fecundación y la transferencia de embriones. La estimulación ovárica se refiere al "tratamiento farmacológico con la intención de inducir el desarrollo de múltiples folículos ováricos"²⁸. La terminología utilizada anteriormente incluía "superovulación", "hiperestimulación ovárica" (SHO) y "estimulación ovárica controlada". La estimulación ovárica difiere de la inducción de la ovulación que se utiliza para los casos de anovulación. Los protocolos de Estimulación ovárica pueden hacerse con Agonistas de GnRH o Antagonistas de GnRH. Los protocolos con agonistas de GnRH pueden ser de larga o corta duración, mismos que se describen con más detalle a continuación²⁹.

Los protocolos largos suelen elegirse para aquellas mujeres con una buena reserva ovárica, con el fin de lograr el crecimiento sincrónico de los folículos y pueden dividirse en dos partes: la supresión hipofisaria y la consecutiva estimulación ovárica, no se utiliza con tanta frecuencia como el protocolo de antagonistas de la GnRH porque no forma parte del protocolo habitual (sin embargo, su uso puede disminuir el riesgo de SHO). La supresión hipofisaria se inicia el ciclo anterior a la estimulación ovárica planificada para evitar un aumento de la hormona luteinizante (LH) antes de que la cohorte de folículos ováricos estimulados esté madura; esta supresión inicia

“CORRELACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE PROGESTERONA EN EL DÍA DEL DISPARO
CON LA TASA DE MADURACIÓN OVOCITARIA EN PACIENTES SOMETIDAS A FIV/ICSI”

con un agonista de la GnRH que se administra diariamente durante aproximadamente dos semanas o hasta que se complete la regulación a la baja (de ahí lo de "protocolo largo"); aunque se utiliza con poca frecuencia, sigue siendo una opción de protocolo para las mujeres que se espera que respondan bien y en las que el SHO es menos probable. La estimulación ovárica requiere de la administración de Gonadotropinas menopáusicas humanas (hMG), FSH, o ambas en una dosis de 150 a 450 (dosis máxima) unidades internacionales/día por vía subcutánea para estimular el crecimiento folicular³⁰. El agonista de la GnRH se continúa con una dosis menor para evitar un aumento prematuro de la secreción de LH. La dosis de hMG, FSH o ambas se ajusta posteriormente en función del crecimiento folicular (determinado por ecografía transvaginal) y de las concentraciones séricas de estradiol (un indicador de la proliferación de las células de la granulosa). Los protocolos cortos de agonista de GnRH, pueden ser utilizados en las pacientes que tienen posibilidad de baja respuesta y puede administrarse al mismo tiempo que la estimulación ovárica, de modo que la respuesta inicial (agonista) de la hipófisis pueda utilizarse para la estimulación ovárica; aunque existen varios regímenes, uno común utiliza una dosis baja de leuprolida, 40 mcg dos veces al día, que se inicia el segundo día de sangrado o de tres a cinco días después del último ACO. Este régimen se denomina "microdosis de Lupron" y suele combinarse con 450 unidades internacionales de FSH o hMG. Si se utiliza un protocolo de FSH pura, se puede añadir una dosis baja de hCG cuando el folículo principal tenga 14 mm para proporcionar actividad de LH para la maduración folicular. Inicialmente, la liberación de FSH y LH de las reservas endógenas causada por la leuprolida proporciona una estimulación adicional a los folículos en crecimiento, y posteriormente previene los aumentos prematuros de LH, ya que la regulación a la baja se completa al quinto día de estimulación³⁰.

El protocolo corto de antagonistas de la GnRH produce una desensibilización hipofisaria más rápida que los agonistas de la GnRH, puede utilizarse tanto para quienes responden bien como para quienes responden mal. En los protocolos de buena respuesta, se utiliza una dosis menor de gonadotropinas. Los proveedores desencadenan la ovulación con un agonista de la GnRH, lo que minimiza el riesgo de SHO. En los protocolos de respuesta deficiente, se suele utilizar la dosis máxima de gonadotropinas en combinación con un agente oral como el citrato de clomifeno, que aprovecha las reservas endógenas de FSH y LH que ayudan a estimular el crecimiento del folículo además de las gonadotropinas exógenas. Si se utiliza un antagonista de la GnRH, no es necesario un tratamiento previo con un agonista para evitar la ovulación. La estimulación se inicia en el momento de la menstruación ("protocolo corto") o tras un periodo de pre tratamiento variable con anticonceptivos orales. Se administra un antagonista a mitad de la estimulación en un protocolo flexible o fijo, en el protocolo flexible, el antagonista de la GnRH se inicia cuando el folículo principal suele tener unos 14 mm de diámetro máximo y el riesgo de ovulación prematura amenaza primero con la cancelación del ciclo, en un protocolo fijo, el antagonista de la GnRH se administra primero, comenzando en un día determinado del ciclo, normalmente el día 6. A continuación, se llevan a cabo las inyecciones diarias del antagonista hasta la administración de hCG. Se ha documentado que el uso de antagonistas de la GnRH reduce la incidencia del síndrome de hiperestimulación ovárica en casi un 40%, sin diferencias en las tasas de nacidos vivos³¹.

Activadores de la ovulación. Cuando se considera que los folículos ováricos están maduros (dos o más folículos con un diámetro medio de 18 mm o más y un nivel de estradiol sérico de 200 pg/mL [734 pmol/L] por folículo co-dominante), se administra un activador para iniciar la cascada ovulatoria. Los fármacos más utilizados y que se encuentran disponibles para desencadenar la ovulación incluyen la hormona hCG (recombinante o urinaria), la LH humana recombinante o los agonistas de la GnRH. La selección se basa principalmente en las características de la paciente y se ve influida por la disponibilidad del fármaco. La hCG se une al receptor de LH para inducir la cascada ovulatoria y puede utilizarse para desencadenar la ovulación en cualquier protocolo, se prefiere en lugar del agonista de la GnRH en las pacientes que se plantean la transferencia de embriones en fresco, ya que no hay regresión del cuerpo lúteo, a diferencia de lo que ocurre con el agonista de la GnRH³².

La LH humana recombinante (15.000 a 30.000 unidades internacionales), que tiene una vida media más corta, se ha comparado con la hCG (5.000 unidades internacionales) como “soporte” o desencadenante ovulatorio, siendo tan eficaz como la hCG en cuanto al número de ovocitos recuperados, el número de embriones y el embarazo clínico, y la LH recombinante se asoció a un riesgo significativamente menor de SHO que la hCG. El desencadenamiento de la ovulación con agonistas de la GnRH suele reservarse para las personas con mayor riesgo de padecer el síndrome de hiperestimulación ovárica, ya que se asocia a tasas reducidas de este síndrome, pero también a tasas más bajas de embarazo y de nacidos vivos cuando se utiliza con transferencia de embriones en fresco³³. Se obtienen pruebas de laboratorio posteriores al disparo, incluyendo una LH y progesterona a la mañana siguiente al disparo, y una LH por encima de 15 U/L y/o progesterona por encima de 3 ng/dl se utilizan como puntos de corte para evaluar la respuesta adecuada³⁴.

Durante la estimulación ovárica controlada, la maduración de los ovocitos ocurre in vivo tras la estimulación de la ovulación con la hCG o un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), lo cual imita el aumento ya mencionado de la hormona luteinizante que se produce durante el ciclo menstrual. La progesterona juega un importante papel sobre la recepción endometrial²⁷.

5.1.3. Importancia de la progesterona.

La progesterona juega un papel fundamental en la función reproductiva, a nivel endometrial favorece la diferenciación de células estromales y epiteliales; induce la producción y secreción por parte de las células epiteliales de una sustancia rica en glucógeno, además, incrementa sus niveles en el citoplasma de las células estromales, a lo que se conoce como predecidualización, proceso fundamental para el control del proceso de invasión embrionaria, la formación de placenta y por lo tanto para establecer el embarazo. Los efectos más relevantes de la acción de la progesterona son la mencionada predecidualización estromal y la secreción epitelial; acontecimientos que se han observado simultáneamente al aumento de las concentraciones de progesterona circulante

“CORRELACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE PROGESTERONA EN EL DÍA DEL DISPARO
CON LA TASA DE MADURACIÓN OVOCITARIA EN PACIENTES SOMETIDAS A FIV/ICSI”

durante la fase lútea³⁵. La receptividad endometrial es un proceso sumamente preciso, siendo los estrógenos y la progesterona sus principales reguladores; los estrógenos dirigen la fase proliferativa del ciclo menstrual, mientras que la fase secretora se encuentra principalmente regulada por la progesterona. La implantación del embrión implica la aposición, fijación y adhesión del blastocisto al epitelio luminal³⁶.

JUSTIFICACIÓN

Alrededor de la década de los 60's, se inició una tendencia al retraso de la maternidad, suceso que fue potenciado por la mayor eficacia de los métodos anticonceptivos, lo que permite a las mujeres en edad reproductiva planear y posponer el embarazo e invertir más tiempo en educación, crecimiento profesional y mayor participación en la fuerza laboral. El retraso de la maternidad se ha observado principalmente en Europa y Estados Unidos, extendiéndose también a Latinoamérica; los principales factores del retraso de la maternidad están asociados a vivienda, obtención de seguridad financiera, mayores logros profesionales. Sin embargo, debido al tiempo transcurrido para retrasar la maternidad, se disminuye considerablemente la fertilidad.

En México actualmente como en el resto del mundo, los problemas relacionados con la fertilidad constituyen un problema de salud de la mujer, aumentando considerablemente el tiempo para alcanzar un embarazo.

En general, la calidad embrionaria refleja la calidad de los ovocitos en los ovarios. Sin embargo, la mayor tasa de utilización de técnicas de fertilización in vitro, ha aumentado la necesidad de contar con marcadores predictores confiables de la calidad ovocitaria para de esta forma, generar una mejor utilización de los recursos necesarios para las técnicas de reproducción asistida. Con lo antes mencionado es posible personalizar las técnicas de reproducción asistida, evitando la cancelación de ciclos por falta de respuesta, lo cual tiene un impacto médico, económico y social.

Actualmente en el CMN 20 de Noviembre, se cuenta con una Unidad de Reproducción Asistida, donde se realizan tratamientos de FIV a pacientes con múltiples factores de riesgo para poca respuesta ovárica; la evaluación de las concentraciones de progesterona en el día de la maduración final ovocitaria podrá permitir la realización de protocolos de estimulación más personalizados, así como una mayor optimización de recursos en nuestra institución.

“CORRELACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE PROGESTERONA EN EL DÍA DEL DISPARO
CON LA TASA DE MADURACIÓN OVOCITARIA EN PACIENTES SOMETIDAS A FIV/ICSI”

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la correlación que existe entre las concentraciones de progesterona en el día de la maduración final ovocitaria con la tasa de maduración ovocitaria en las pacientes sometidas a FIV/ICSI?

15

HIPÓTESIS

H1. La correlación que existe entre las concentraciones de progesterona en el día de la maduración final ovocitaria con la tasa de maduración ovocitaria en las pacientes sometidas a FIV/ICSI es muy fuerte (>75%) y significativa

Ha. La correlación que existe entre las concentraciones de progesterona en el día de la maduración final ovocitaria con la tasa de maduración ovocitaria en las pacientes sometidas a FIV/ICSI es fuerte (>50%) y significativa

“CORRELACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE PROGESTERONA EN EL DÍA DEL DISPARO
CON LA TASA DE MADURACIÓN OVOCITARIA EN PACIENTES SOMETIDAS A FIV/ICSI”

OBJETIVO

El objetivo general del presente estudio es determinar la correlación que existe entre las concentraciones de progesterona en el día de la maduración final ovocitaria con la tasa de maduración ovocitaria en las pacientes sometidas a fertilización in vitro o inyección intracitoplasmática de espermatozoides (FIV/ICSI) en las pacientes tratadas por infertilidad en el servicio de Biología de la Reproducción Humana del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado en la Ciudad de México, en un lapso de 10 años comprendidos entre enero de 2011 y diciembre de 2020.

En tanto que los objetivos particulares derivados del anterior son los siguientes:

1. Determinar el número total de ciclos realizados en el servicio mencionado en el periodo de enero de 2011 a diciembre de 2020.
2. Determinar las características sociodemográficas de las pacientes sometidas a reproducción asistida por FIV o ICSI en el servicio de Biología de la Reproducción Humana del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.
3. Conocer los niveles en ng/mL de progesterona en el día de la administración (disparo) de hormona gonadotropina coriónica (hGC)

Conocer la tasa de maduración ovocitaria alcanzada en las pacientes sometidas a FIV o ICSI del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre y su correlación con los niveles elevados de progesterona

“CORRELACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE PROGESTERONA EN EL DÍA DEL DISPARO
CON LA TASA DE MADURACIÓN OVOCITARIA EN PACIENTES SOMETIDAS A FIV/ICSI”

MATERIAL Y MÉTODO

Tipo de estudio.

El presente estudio cuenta con un diseño de tipo observacional, analítico, de cohorte retrospectiva y transversal.

De la muestra.

El universo del estudio fueron las pacientes del servicio de Biología de la Reproducción Humana del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre y la unidad del estudio fue el subgrupo de pacientes con derechohabencia que cuentan con diagnóstico de infertilidad y que fueron sometidas a técnicas de reproducción asistida sin distinción con respecto a su edad, género o comorbilidades asociadas, estas mismas dentro del periodo de tiempo comprendido entre enero del año 2011 y diciembre de 2020. Se seleccionó el tamaño de la muestra correspondiente a todos aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, no cumplieron ninguno de los criterios de exclusión y de los cuales fue posible recabar la información necesaria del expediente clínico físico y electrónico, contando con un total de 646 ciclos, de los cuales el total de la muestra objetivo del análisis fue de 600 pacientes.

De los instrumentos.

Para la realización de nuestro estudio se requirió del uso de instalaciones (archivo, consultorios y área de hospitalización) de Centro Médico Nacional 20 de Noviembre en la Ciudad de México, así como de la obtención de resultados de estudios de laboratorio; para la revisión de dichos resultados de laboratorio se requirió hacer uso de los equipos de cómputo institucionales, el sistema interno de revisión de estudios de laboratorio incluyendo los resultados de laboratorio especiales por la división de laboratorios de hormonas del hospital; todo lo antes mencionado con el objetivo de completar la información motivo de estudio. Para la concentración de la información de los expedientes y los diversos sistemas de almacenamiento de información intrahospitalarios se utilizaron herramientas de recolección de datos en el programa Excel, donde se recabó la información de mayor relevancia en busca de los objetivos planteados previamente.

Del procedimiento para la obtención de datos.

En el servicio de Biología de la Reproducción como en todas las áreas de atención del hospital, un médico especialista debidamente capacitado, realiza un seguimiento de la patología establecida y en

“CORRELACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE PROGESTERONA EN EL DÍA DEL DISPARO
CON LA TASA DE MADURACIÓN OVOCITARIA EN PACIENTES SOMETIDAS A FIV/ICSI”

particular en los caso de pacientes con infertilidad; con lo que se requiere de la solicitud periódica de analítica bioquímica e imagenológica para la evaluación de diversos parámetros estandarizados al momento del diagnóstico y durante el tratamiento para dar el debido seguimiento, en las pacientes con infertilidad se realiza una hoja de concentración de datos para un mejor seguimiento, recabando la información con respecto a características demográficas, laboratorios hormonales basales, tiempo de infertilidad y seguimiento ultrasonográfico. La información recabada por el presente estudio fue la almacenada en el expediente clínico físico y electrónico durante el seguimiento rutinario de las pacientes, con dicha información se llevó a cabo el llenado de las herramientas de recolección de datos.

Del análisis de los datos.

Se utilizaron datos con los que se lograron determinar las características demográficas de las pacientes como edad, peso, talla, IMC, para los valores de progesterona en el día de la administración de hGC (día del disparo), se utilizaron unidades de medida en ng/dl, para el estradiol en pg/ml, con respecto a la maduración ovocitaria se tomó en cuenta el número total de ovocitos, del cual se obtuvo también el número y la tasa de ovocitos maduros en metafase II. Posterior a esto, se continuó con el procesamiento de los datos recolectados en el software de análisis estadístico SPSS con uso de equipo de cómputo personal mediante el cual se llegó a la realización de tablas y gráficos con interpretación estadística descriptiva, se llevó a cabo la prueba de Kolmogorov-Smirnov para valorar la distribución de los datos, encontrando que los datos no se ajustaron a la campana de Gauss (curva de la normalidad), debido a lo cual fue necesaria la realización de la prueba de correlación de Spearman, obteniendo las correlaciones que serán presentadas más adelante.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión.

1. Todas las pacientes del Servicio de Biología de la Reproducción Humana del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre que cumplan con los criterios diagnósticos de infertilidad.
2. Todas las mujeres con infertilidad tratadas con estimulación ovárica convencional con antagonistas de GnRH en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre
3. Todas las mujeres a las que se les realizó fertilización in vitro y en quienes se midieron niveles de progesterona en el día de la administración de hormona gonadotropina (hGC) como activador de la ovulación, en el periodo comprendido entre enero de 2011 y diciembre de 2020.

Criterios de exclusión.

1. Pacientes con diagnóstico de infertilidad que no llevaron seguimiento en el hospital.
2. Pacientes sin niveles de progesterona en el día el disparo con hGC.
3. Pacientes a los que se les haya realizado tratamiento de estimulación ovárica fuera del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre y de quienes no contamos con laboratorios basales ni de seguimiento.
4. Mujeres con infertilidad atendidas en el hospital, pero que no completaron el protocolo de fertilización in vitro por cualquier motivo.
5. Pacientes que hayan sido tratadas para preservación de la fertilidad secundario a una patología oncológica.
6. Pacientes que hayan sido estimuladas con citrato de clomifeno.

Criterios de eliminación.

1. Pacientes con alta definitiva del hospital por cualquier causa durante el seguimiento en el protocolo de estimulación ovárica incluida la pérdida de la derechohabencia.
2. Todos aquellos pacientes que hayan sido parte inicial de la recolección de datos para el presente estudio pero que durante la misma se documente la presencia de alguno de los citados criterios de exclusión.
3. Pacientes con expediente incompleto.

“CORRELACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE PROGESTERONA EN EL DÍA DEL DISPARO
CON LA TASA DE MADURACIÓN OVOCITARIA EN PACIENTES SOMETIDAS A FIV/ICSI”

DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA

Descripción Operacional de las Variables.			
Nombre	Definición	Tipo	Unidades
Niveles de Progesterona en el día del Disparo	Cantidad de Progesterona sérica el día de la administración de hGC	Cuantitativa	ng/ml
Índice de Masa Corporal (IMC)	Medida de asociación entre el peso y la talla del individuo	Cuantitativa	Bajo peso ≤ 18.5 Normal 18.5-24.9 Sobrepeso: 25-29.9 Obesidad grado I: 30-34.9 Obesidad grado II: 35-39.9. Obesidad grado III: ≥ 40
Edad	Tiempo que ha vivido la persona desde su nacimiento	Cuantitativa	Años
Talla	Indicador antropométrico del tamaño de un individuo.	Cuantitativa	Metros.
Peso	Masa o cantidad de peso de un individuo.	Cuantitativa	Kilogramos (Kg)
Numero de Ovocitos Totales	Cantidad de ovocitos recuperados en un ciclo de estimulación.	cuantitativa	Números.
Número de Ovocitos Metafase II	Cantidad de ovocitos maduros obtenidos en ciclo de estimulación	Cuantitativa	Numérica.
Tasa de Maduración Ovocitaria.	Porcentaje de ovocitos capturados que completaron la metafase II de la meiosis II.	Cuantitativa.	Porcentaje.

Tamaño de la muestra.

Se obtuvieron datos de 600 pacientes del servicio de Reproducción Humana del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre con diagnóstico de infertilidad a las que se les realizó FIV/ICSI.

“CORRELACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE PROGESTERONA EN EL DÍA DEL DISPARO
CON LA TASA DE MADURACIÓN OVOCITARIA EN PACIENTES SOMETIDAS A FIV/ICSI”

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente trabajo no requirió de una intervención mayor a las mismas realizadas de forma rutinaria en los pacientes que se encuentran en seguimiento y tratamiento dentro del hospital, no se utilizaron en ningún momento sus datos personales ni forman parte de nuestra base de datos, puesto que se les asignó un número aleatorio conforme se fueron identificando los casos únicamente para la agrupación de datos de forma ordenada, manteniéndose siempre la confidencialidad de la información al mismo tiempo que se conserva la integridad emocional y personal de los pacientes, todo esto en pro de respetar en todo momento los derechos humanos de cada individuo. Tomando en cuenta que se trata de un estudio observacional y retrospectivo, sin intervenciones, no se requirió del llenado de un consentimiento informado. Dicho todo lo anterior, es importante enfatizar que la población motivo de este estudio, no fue sometida a ningún riesgo para la obtención de los resultados aquí presentados.

“CORRELACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE PROGESTERONA EN EL DÍA DEL DISPARO
CON LA TASA DE MADURACIÓN OVOCITARIA EN PACIENTES SOMETIDAS A FIV/ICSI”

RESULTADOS

A continuación, se presentan los gráficos y tablas de los resultados obtenidos en la presente investigación.

En el periodo comprendido entre enero de 2011 y diciembre de 2020, se documentaron un total de 646 ciclos de estimulación ovárica convencional en el servicio de Reproducción Humana del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, de los cuales en algunos casos, no contamos con información completa, no se realizó disparo con hGC o no se concluyó el procedimiento, por lo que al término de la recopilación de datos fue necesario eliminar un total de 46 ciclos, contando con un acceso a la información completa de 600 ciclos de estimulación ovárica los cuales fueron motivo de análisis en el presente estudio.

Estadísticos descriptivos.

En la **tabla 1** se muestran la media, mínima, máxima y desviación estándar para todas las variables consideradas en las 600 pacientes analizadas (N=600), en donde podemos observar el caso con presentación más temprana a la edad de 18 años y el más tardío a los 44 años, con una media de edad de 35.7 años y una desviación estándar de 3.52 años. Con respecto al peso llama la atención que encontramos un mínimo de 34.5Kg y un máximo de 101Kg con una media de 65.65Kg y una desviación estándar de 10.6Kg. El IMC más bajo encontrado en el grupo de pacientes fue de 18.32 con un máximo de 36.79 (obesidad grado II) y una media de 26.06 (Sobrepeso).

Del número de ovocitos capturados se observó un mínimo de 0 ovocitos capturados con un máximo de 24 en la paciente en la que más ovocitos fueron obtenidos; sin embargo, con una media de 6.4 ovocitos capturados de los cuales un mínimo de 0 ovocitos en metafase II y un máximo de 20; encontrándose una tasa de maduración ovocitaria desde 0 hasta 100%, con una media de 63.17% de maduración ovocitaria. De las 600 pacientes se obtuvo progesterona en el día de la administración de hGC como activador de la ovulación, observando una concentración mínima de 0.12 ng/ml y una máxima de 10.7 ng/ml, con una media de 1.06 ng/ml y desviación estándar de 1.1; el estradiol del día del disparo se encontró un mínimo de 0 pg/ml y un máximo de 65,618 pg/ml con una media de 2,683 pg/ml.

“CORRELACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE PROGESTERONA EN EL DÍA DEL DISPARO
CON LA TASA DE MADURACIÓN OVOCITARIA EN PACIENTES SOMETIDAS A FIV/ICSI”

tabla 1. Estadísticos descriptivos

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación
Edad	600	18.0	44.0	35.755	3.5241
Peso	600	34.50	101.00	65.6508	10.65982
Talla	600	1.34	1.79	1.5865	0.06933
IMC	600	18.32	36.79	26.0649	3.64147
Num. Ovocitos capturados	600	0.00	24.00	6.4267	4.75243
Num. MII	600	0.00	20.00	4.3217	3.52120
Tasa de maduración ovocitaria	600	0.00	100.00	63.1701	29.24203
Progesterona día disparo	600	0.1200	10.7000	1.063500	1.1075282
Estradiol día disparo	600	0.00	65618.00	2682.7827	5701.20264
N válido (por lista)	600				

tabla 1

Prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Se utilizó el programa SPSS y se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para valorar la distribución de los datos, en busca de distribución normal de los datos, sin embargo, se encontró que todos los recabados no se ajustan a la campana de Gauss.

Coefficiente de correlación de Spearman.

Debido a que los datos no siguen la curva de la normalidad, se realizó una correlación de Spearman, ya que los datos obtenidos se encuentran en valores extremos; encontrándose lo reportado en la **tabla 2 y 3**, interpretando lo siguiente:

- El estradiol tiene una moderada correlación positiva con las concentraciones de progesterona en el día del disparo con hGC; por lo que se puede inferir que a mayores concentraciones de estrógenos mayores concentraciones de progesterona.
- La tasa de maduración ovocitaria tiene una correlación muy débil (casi nula) y no estadísticamente significativa con las concentraciones de progesterona en el día del disparo.
- El número de ovocitos capturados y el número de ovocitos maduros tienen una correlación positiva débil con las concentraciones de progesterona en el día del disparo.
- La edad tiene una correlación negativa débil con las concentraciones de progesterona en el día del disparo.

tabla 2. Correlaciones

	Estradiol día disparo	Progesterona día disparo	Tasa de maduración ovocitaria		
Rho de Spearman	Estradiol día disparo	Coeficiente de correlación	1.000	0.387**	0.169**
		Sig. (bilateral)	.	0.000	0.000
		N	600	600	600
	Progesterona día disparo	Coeficiente de correlación	.387**	1.000	0.025
		Sig. (bilateral)	0.000	.	0.542
		N	600	600	600
	Tasa de maduración ovocitaria	Coeficiente de correlación	0.169**	0.025	1.000
		Sig. (bilateral)	0.000	0.542	.
		N	600	600	600
	Num. MII	Coeficiente de correlación	0.577**	0.251**	0.441**
		Sig. (bilateral)	0.000	0.000	0.000
		N	600	600	600
	Num. Ovocitos capturados	Coeficiente de correlación	0.568**	0.270**	0.124**
		Sig. (bilateral)	0.000	0.000	0.002
		N	600	600	600
	Edad	Coeficiente de correlación	-0.136**	-0.082*	-0.038
		Sig. (bilateral)	0.001	0.043	0.351
		N	600	600	600

“CORRELACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE PROGESTERONA EN EL DÍA DEL DISPARO
CON LA TASA DE MADURACIÓN OVOCITARIA EN PACIENTES SOMETIDAS A FIV/ICSI”

tabla 3. Correlaciones

	Num. MII	Num. Ovocitos capturados	Edad		
Rho de Spearman	Estradiol día disparo	Coeficiente de correlación	0.577**	0.568**	-0.136**
		Sig. (bilateral)	0.000	0.000	0.001
		N	600	600	600
	Progesterona día disparo	Coeficiente de correlación	0.251**	0.270**	-0.082*
		Sig. (bilateral)	0.000	0.000	0.043
		N	600	600	600
	Tasa de maduración ovocitaria	Coeficiente de correlación	0.441**	0.124**	-0.038
		Sig. (bilateral)	0.000	0.002	0.351
		N	600	600	600
	Num. MII	Coeficiente de correlación	1.000	0.906**	-0.241**
		Sig. (bilateral)	.	0.000	0.000
		N	600	600	600
	Num. Ovocitos capturados	Coeficiente de correlación	0.906**	1.000	-0.258**
		Sig. (bilateral)	0.000	.	0.000
		N	600	600	600
Edad	Coeficiente de correlación	-0.241**	-0.258**	1.000	
	Sig. (bilateral)	0.000	0.000	.	
	N	600	600	600	

Observándose además que a mayor cantidad de ovocitos capturados mayor cantidad de progesterona en el día del disparo y mayor número de ovocitos maduros; además observándose que, en mujeres de mayor edad, las concentraciones de progesterona fueron menores correlacionando con una menor cantidad de ovocitos maduros

Regresión lineal simple.

Se realizó un análisis con regresión lineal simple para encontrar la relación lineal entre variables, obteniendo los siguientes resultados:

- A mayor progesterona se observa una pendiente positiva con mayor número de ovocitos capturados y al mismo tiempo de ovocitos maduros, siendo esta estadísticamente significativa, no es determinante pero sí tiene influencia en lo observado.

- A mayor cantidad de progesterona se encontró una mayor tasa de maduración ovocitaria, sin embargo, no fue estadísticamente significativa, por lo que se puede inferir que la progesterona tiene escaso o nulo efecto en la tasa de maduración ovocitaria.

Análisis de componentes principales.

Se realizó un análisis de los componentes principales, así como una rotación de Varimax encontrando que habría 4 perfiles de pacientes (**tabla 4**).

tabla 4. Matriz de componente rotado.^a

	Componente			
	1	2	3	4
Edad	-0.086	-0.015	0.963	-0.020
Num. Ovocitos capturados	0.859	0.203	-0.267	0.038
Num. MII	0.814	0.457	-0.214	0.043
Progesterona día disparo	0.096	0.013	-0.021	0.994
Tasa de maduración ovocitaria	0.097	0.954	-0.004	0.010
Estradiol día disparo	0.780	-0.168	0.180	0.107

Método de extracción: análisis de componentes principales.

Método de rotación: Varimax con normalización Kaiser.^a

a. La rotación ha convergido en 6 iteraciones.

El perfil 1 de pacientes, son aquellas pacientes más jóvenes, en las que se puede observar una mayor cantidad de ovocitos capturados, una mayor cantidad de ovocitos maduros, menores concentraciones de progesterona y la mayor cantidad de estradiol, en el componente 2 y 3 fueron los perfiles de pacientes con una edad intermedia, número de ovocitos capturados y número de ovocitos maduros intermedios de los 4 perfiles obtenidos y finalmente cabe destacar el perfil número 4 en el que se observaron pacientes con baja respuesta ovárica, pocos ovocitos capturados, pocos ovocitos maduros y que además tienen respuestas bajas a estradiol, siendo este mismo grupo el de las concentraciones de progesterona más elevadas con respecto a los 4 grupos de pacientes.

Prueba de T de Student.

El total de las pacientes fueron organizadas en 2 grandes grupos utilizando la progesterona como punto de corte para su clasificación, el primer grupo con progesterona por debajo de 1.5 ng/dl (grupo 1) y el segundo grupo con progesterona por arriba de 1.5 ng/dl (grupo 2); obteniendo la siguiente información:

- El total de las pacientes fueron organizadas en 2 grandes grupos utilizando la progesterona como punto de corte para su clasificación, el primer grupo con progesterona por debajo de 1.5 ng/dl

“CORRELACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE PROGESTERONA EN EL DÍA DEL DISPARO
CON LA TASA DE MADURACIÓN OVOCITARIA EN PACIENTES SOMETIDAS A FIV/ICSI”

(grupo 1) y el segundo grupo con progesterona por arriba de 1.5 ng/dl (grupo 2); obteniendo la siguiente información:

- En el grupo 2 se observó un nivel mayor de estradiol con respecto al grupo 1, esto con significancia estadística.
- No hay diferencias entre las tasas de maduración ovocitaria entre ambos grupos
- El grupo 2 con progesterona por arriba de 1.5 ng/dl tiene una diferencia estadísticamente significativa con el número de ovocitos capturados y numero de ovocitos maduros con respecto al grupo 1.

Estadísticas de grupo					
	Grupo	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
Progesterona	1	492	0.69648	0.352764	0.015904
	2	108	2.73546	1.689608	0.162583
Tasa de maduración	1	492	63.3439	28.90658	1.30321
	2	108	62.3782	30.85168	2.96870
Estradiol	1	492	2166.7986	4177.73703	188.34693
	2	108	5033.3769	9750.31260	938.22427
Num. ovocitos maduros	1	492	4.0366	3.20175	0.14435
	2	108	5.6204	4.50486	0.43348
Num. ovocitos capturados	1	492	6.0346	4.36296	0.19670
	2	108	8.2130	5.92957	0.57057
IMC	1	492	26.1611	3.63589	0.16392
	2	108	25.6269	3.65165	0.35138
Talla	1	492	1.5871	0.06925	0.00312
	2	108	1.5841	0.06994	0.00673
Peso	1	492	65.9484	10.77770	0.48590
	2	108	64.2954	10.04172	0.96626
Edad	1	492	35.7724	3.56108	0.16055
	2	108	35.6759	3.36510	0.32381

Prueba T de Student 2 grupos, progesterona 1 ng/ml.

Realizamos una prueba de T de Student, analizando la base de datos y agrupando de acuerdo a la concentración de progesterona en el día de la maduración final ovocitaria en:

- Grupo 1: pacientes con progesterona < 1 ng/ml.
- Grupo 2: pacientes con progesterona >1 ng/ml.

Encontramos que hay una diferencia estadísticamente significativa entre el número de ovocitos maduros obtenidos, teniendo más ovocitos maduros cuando las concentraciones de progesterona exceden 1 ng/ml; sin embargo, cuando comparamos las tasas de maduración ovocitaria encontramos que no hay diferencias significativas.

Si contrastamos las concentraciones de datos entre grupos con el número de ovocitos capturados, encontramos que el grupo que tiene mayor concentración de progesterona en el día del disparo también tiene una mayor cantidad de ovocitos capturados.

“CORRELACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE PROGESTERONA EN EL DÍA DEL DISPARO
CON LA TASA DE MADURACIÓN OVOCITARIA EN PACIENTES SOMETIDAS A FIV/ICSI”

DISCUSIÓN

La infertilidad es una condición que hoy en día afecta a muchas parejas en edad reproductiva, debido en gran medida al retraso para la maternidad por factores laborales, sociales y económicos; actualmente existen múltiples técnicas de reproducción asistida de las que pueden ser beneficiadas, y en las que se han hecho observaciones controversiales con respecto a la influencia que tiene la elevación prematura de los niveles de progesterona en el día de la maduración ovocitaria; en nuestra investigación se determinó que existe una correlación muy débil o casi nula y no estadísticamente significativa entre la tasa de maduración ovocitaria con las concentraciones de progesterona en el día del disparo, sin embargo si se encontró una correlación positiva entre el número de ovocitos capturados y las concentraciones de progesterona en el día del disparo, pero ésta no logra ser relevante para la maduración ovocitaria debido a que a pesar de un mayor número de ovocitos capturados con mayores niveles de progesterona, no se encontró correlación con la maduración de dichos ovocitos; lo cual no coincide con algunas fuentes bibliográficas en donde mencionan que los niveles elevados de progesterona condicionan menores tasas de maduración ovocitaria, puesto que en nuestra investigación no se determinó esta asociación negativa.

En cuanto a la edad, observamos tal y como se menciona en la literatura con respecto al envejecimiento ovárico, que a mayor edad menores concentraciones de progesterona en el día del disparo, mismo que se encuentra en relación a menor respuesta a la estimulación ovárica y menor cantidad de ovocitos capturados; es decir en mujeres de mayor edad es sabido que se tiene un número menor de ovocitos capturados y por lo tanto los niveles de progesterona son menores; mientras que, observamos que en mujeres de menor edad el número de ovocitos capturados fue mayor encontrando también una mayor concentración de progesterona en el día del disparo.

En el análisis de componentes principales, pudimos realizar perfiles de pacientes en donde tuvimos hallazgos interesantes en el perfil del componente número 4 que se caracteriza por ser pacientes con poca respuesta ovárica, pocos ovocitos capturados, pocos ovocitos maduros, respuestas a estradiol bajas y además con concentraciones de progesterona más altas, lo que si coincide con algunas fuentes bibliográficas en donde se menciona que las pacientes con menores respuestas ovocitarias y menor maduración ovárica tenían mayores niveles de progesterona.

Realizamos comparaciones por grupos, primero dividiendo en grupo 1 con progesterona menor a 1.5 ng/dl y grupo 2 con progesterona mayor de 1.5, en el grupo 2 se encontraron niveles mayores de estradiol, hubo una diferencia estadísticamente significativa en el grupo 2 con mayor número de ovocitos capturados y de ovocitos maduros, por lo que se puede determinar que los niveles de progesterona

“CORRELACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE PROGESTERONA EN EL DÍA DEL DISPARO
CON LA TASA DE MADURACIÓN OVOCITARIA EN PACIENTES SOMETIDAS A FIV/ICSI”

mayores a 1.5 ng/ml se asocian a mayor número de ovocitos capturados, sin embargo, no con mayores tasas de maduración ovocitaria.

Finalmente se comparó por grupos con niveles de progesterona mayores a 1 ng/ml y menores a 1 ng/ml, obteniendo más ovocitos maduros cuando las concentraciones de progesterona exceden 1 ng/ml pero al comparar las tasas de maduración ovocitaria no se encontraron diferencias significativas, por lo que concluimos que pacientes con una respuesta aumentada tienen más ovocitos capturados, más ovocitos maduros y mayor cantidad de progesterona, porque cada folículo produce más progesterona pero no mejora la tasa de maduración ovocitaria porque también se capturan más ovocitos inmaduros, hallazgos que son novedosos para lo documentado dentro de nuestra revisión bibliográfica

CONCLUSIONES

Con todo lo antes mencionado y analizado en el presente estudio, podemos concluir lo siguiente:

- La progesterona tiene una correlación positiva con el número de ovocitos maduros y número de ovocitos capturados.
- Las pacientes con concentraciones de progesterona en el día del disparo mayores a 1.5 ng/dl se asocian a mayor número de ovocitos capturados, ovocitos maduros, pero no con mayores tasas de maduración ovocitaria.
- Probablemente pacientes con respuesta ovárica normal, tienen mayores tasas de maduración ovocitaria, con buen número de ovocitos maduros y concentraciones dentro de rango normal.
- La tasa de maduración ovocitaria tiene escasa o nula correlación con los niveles de progesterona en el día del disparo.
- En el análisis por grupos con concentraciones mayor o menor de 1 ng/ml de progesterona, podemos concluir que una respuesta aumentada, tiene más ovocitos capturados, mayor número de ovocitos maduros y mayor progesterona; porque cada folículo produce más progesterona, pero no mejora la tasa de maduración ovocitaria porque también se capturan más ovocitos inmaduros.

“CORRELACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE PROGESTERONA EN EL DÍA DEL DISPARO
CON LA TASA DE MADURACIÓN OVOCITARIA EN PACIENTES SOMETIDAS A FIV/ICSI”

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Venetis C., Kolibianakis E., Papanikolaou E., (2007). Is progesterone elevation on the day of human chorionic gonadotrophin administration associated with the probability of pregnancy in in vitro fertilization? A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. Vol. 13. (4). pp. 343-355.
- 2) Kolibianakis E., Venetis C., et al., (2012). Significantly Lower Pregnancy Rates in the Presence of Progesterone Elevation in Patients Treated with GnRH Antagonists and Gonadotrophins: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. Vol. 13, pp. 464-470.
- 3) 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.
- 4) Cortés-Vázquez A., Escobosa C., Cortés-Algara A., Moreno-García J., (2021), Novel insights on premature progesterone elevation: a mini-review. *JBRA Assisted Reproduction*. 00 (0).
- 5) Liu L., Sailan S., et al., (2015). The effect of a high progesterone concentration before oocyte retrieval on the peri-implantation endometrium. *Reproductive BioMedicine Online*.1472-6483.
- 6) Agostinis C, Mangogna A, Bossi F, Ricci G, Kishore U, Bulla R. (2019). Uterine Immunity and Microbiota: A Shifting Paradigm. *Front Immunol*, Vol.10.
- 7) Vaerenbergh V., Fatemi H., Blockeel C., et. al., Progesterone rise on HCG day in GnRH antagonist/rFSH stimulated cycles affects endometrial gene expression. *Reproductive BioMedicine Online*. 2011 (22).
- 8) Cortés-Vázquez A., Goitia-Landeros G., Regalado M., Cortés-Algara A., et al., Prediction of ovarian response in IVF/ICSI cycles. *JBRA Assisted Reproduction* 2021; 00 (0). doi: 10.5935/1518-0557.20210003.
- 9) BuZ,ZhaoF,WangK,GuoY,SuY,ZhaiJ,SunY.Serum progesterone elevation adversely affects cumulative live birth rate in different ovarian responders during in vitro fertilization and embryo transfer: a large retrospective study. *PLoS One*. 2014;9:e100011. PMID: 24926883 DOI: 10.1371/journal.pone.0100011.
- 10) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril* 2020; 113:533.
- 11) Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertil Steril* 2017; 108:393.
- 12) Gnoth C, Godehardt D, Godehardt E, et al. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. *Hum Reprod* 2003; 18:1959.

- 13) Wang X, Chen C, Wang L, et al. Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study. *Fertil Steril* 2003; 79:577.
- 14) Slama R, Hansen OK, Ducot B, et al. Estimation of the frequency of involuntary infertility on a nation-wide basis. *Hum Reprod* 2012; 27:1489.
- 15) Sun H, Gong TT, Jiang YT, et al. Global, regional, and national prevalence and disability-adjusted life-years for infertility in 195 countries and territories, 1990-2017: results from a global burden of disease study, 2017. *Aging (Albany NY)* 2019; 11:10952.
- 16) Willis MD, Orta OR, Ncube C, et al. Association Between Neighborhood Disadvantage and Fertility Among Pregnancy Planners in the US. *JAMA Netw Open* 2022; 5:e2218738.
- 17) Snow M, Vranich TM, Perin J, Trent M. Estimates of infertility in the United States: 1995-2019. *Fertil Steril* 2022.
- 18) WHO Technical Report Series. Recent Advances in Medically Assisted Conception Number 820, 1992, pp 1-111.
- 19) Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ, et al. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291:1693.
- 20) Bhattacharya S, Porter M, Amalraj E, et al. The epidemiology of infertility in the North East of Scotland. *Hum Reprod* 2009; 24:3096.
- 21) American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and Practice Committee. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. *Fertil Steril* 2014; 101:633.
- 22) Brosens I, Gordts S, Valkenburg M, et al. Investigation of the infertile couple: when is the appropriate time to explore female infertility? *Hum Reprod* 2004; 19:1689.
- 23) Schwartz D, Mayaux MJ. Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. *Federation CECOS. N Engl J Med* 1982; 306:404.
- 24) Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012; 98:302.
- 25) Phipps WR, Cramer DW, Schiff I, et al. The association between smoking and female infertility as influenced by cause of the infertility. *Fertil Steril* 1987; 48:377.
- 26) Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Hum Reprod* 2017; 32:1786.
- 27) Griffin D., Feinn R., Engmann L., et al., (2014) Dual trigger with gonadotropin-releasing hormone agonist and standard dose human chorionic gonadotropin to improve oocyte maturity rates. *Fertility and Sterility*. Vol.102 (2).
- 28) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org, Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. *Fertil Steril* 2020; 113:305.
- 29) Albuquerque LE, Tso LO, Saconato H, et al. Depot versus daily administration of gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary down regulation in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; :CD002808.
- 30) Van Wely M, Westergaard LG, Bossuyt PM, van der Veen F. Effectiveness of human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle-stimulating hormone for controlled

- ovarian hyperstimulation in assisted reproductive cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2003; 80:1086.
- 31) Al-Inany HG, Youssef MA, Ayeleke RO, et al. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4:CD001750.
 - 32) Youssef MA, Abou-Setta AM, Lam WS. Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4:CD003719.
 - 33) Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; :CD008046.
 - 34) Popovic-Todorovic B, Santos-Ribeiro S, Drakopoulos P, et al. Predicting suboptimal oocyte yield following GnRH agonist trigger by measuring serum LH at the start of ovarian stimulation. *Hum Reprod* 2019; 34:2027.
 - 35) Serdan E., (2020). *Physiology and Pathology of the Female Reproductive Axis Williams Textbook of Endocrinology*. 14 th Edition. pp 574-641.
 - 36) A.M. Kelleher, J. Milano-Foster, S.K. Behura, T.E. Spencer. (2018). Uterine glands coordinate on-time embryo implantation and impact endometrial decidualization for pregnancy success. *Nat. Commun*. Vol. 9. p.2435.