



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

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

**CALIDAD EMBRIONARIA EN PACIENTES BAJAS RESPONDEDORAS CON Y
SIN PICO PREMATURO DE PROGESTERONA**

T E S I S

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN BIOLOGIA DE LA
REPRODUCCION HUMANA**

PRESENTA

DRA. TAMARA KATHERINE TOLA MARTINEZ

ASESOR

DR. ALFREDO CORTES VAZQUEZ

CIUDAD DE MEXICO, JULIO 2023





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

TITULO DE LA TESIS

Calidad embrionaria en pacientes bajas respondedoras con y sin pico prematuro de progesterona

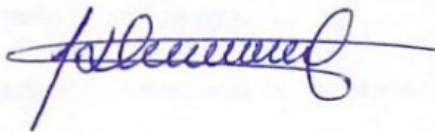
Dra. Denisse Añorve Bailón
Subdirectora de enseñanza e investigación



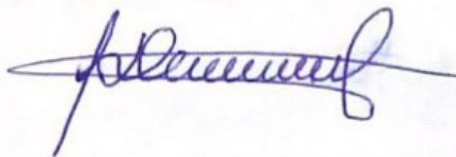
Dr. José Luis Aceves Chimal
Encargado de la coordinación de enseñanza



Jefe de servicio
Dr. Jesús Daniel Moreno García



Profesor titular del curso
Dr. Jesús Daniel Moreno García



Asesor de tesis
Dr. Alfredo Cortés Vázquez



Agradecimientos

A mis padres, quienes son el pilar fundamental de mi formación y quienes desde siempre me han apoyado de una manera incondicional ya que sin ellos no tendría la oportunidad de culminar la especialidad. Mis padres que son la clave para cada logro personal y profesional, todos mis logros son suyos también.

A mi compañero de vida con quien he compartido este sueño desde el inicio, por apoyarme siempre, impulsarme a no darme por vencida y creer en mí. Porque siempre ha estado conmigo y a mi lado en los momentos más difíciles, así como en los mejores días.

A mi asesor de tesis, gracias por su paciencia y por todas sus enseñanzas.

A mis compañeros de especialidad, con quienes conocí este hermoso país, se convirtieron en familia, y siempre podrán contar conmigo.

A mis maestros quienes me acompañaron a lo largo de estos años, compartieron sus enseñanzas, agradezco por su paciencia y dedicación.

Sin ustedes no sería posible este logro.

Tamara Tola Martínez

ÍNDICE

<i>Resumen</i>	5
<i>Introducción</i>	7
<i>Antecedentes</i>	9
<i>Planteamiento del problema</i>	12
<i>Justificación</i>	13
<i>Objetivos</i>	14
<i>Hipótesis</i>	14
<i>Metodología</i>	14
<i>Procesamiento y análisis estadístico</i>	21
<i>Aspectos éticos</i>	22
<i>Resultados</i>	24
<i>Discusión</i>	31
<i>Conclusión</i>	33
<i>Referencias bibliográficas</i>	34

Resumen

Introducción:

Conforme se da el crecimiento folicular, las concentraciones de progesterona aumentan progresivamente, las células de la granulosa secretan mayor cantidad de esta como respuesta a hormona luteinizante. Durante la estimulación ovárica controlada, se produce aumento progresivo y significativo de las concentraciones de progesterona. (1) El valor de progesterona en fase folicular tardía que se considera perjudicial para implantación y mantenimiento del embarazo no está establecido, el más utilizado es 1,5 ng/ml, al parecer representa un punto de inflexión en el perfil de expresión génica del endometrio. (4)

La elevación prematura de progesterona puede hacer que se presente un cierre prematuro de la ventana de implantación y dar como resultado reducción significativa de las tasas de embarazo, por lo que resulta ser de vital importancia prevenirla durante la estimulación. (6,7)

Una hipótesis sugiere que el ovocito es quien establece un papel fundamental en crecimiento y diferenciación del folículo, su función es activar vías de señalización en fase preovulatoria para mantener integridad e inhibir el aumento de progesterona. Se piensa que en casos donde la calidad del ovocito está comprometida, estas vías dejan de funcionar de manera adecuada. (6)

Objetivo:

Comparar número de embriones de buena calidad en día 3 entre pacientes bajas respondedoras con pico prematuro de progesterona y sin pico prematuro de progesterona

Material y métodos:

Estudio longitudinal, observacional de tipo correlacional, analítico, retrolectivo

Resultados:

Al estudiar a las pacientes bajas respondedoras con y sin pico prematuro de progesterona, se obtuvo como resultado que el número de embriones de buena calidad no tienen diferencia estadísticamente significativa, de igual manera el número de ovocitos meta 2.

Además se observó que no existe una asociación entre el valor de la progesterona en el día de la maduración final ovocitaria y el número de embriones de buena calidad.

Conclusiones:

En este estudio se puede observar que a diferencia del endometrio, donde el pico prematuro de progesterona tiene repercusiones negativas ya que altera la ventana de implantación, la calidad embrionaria no está afectada por este parámetro en pacientes bajas respondedoras.

Introducción

En el ciclo menstrual, y más específicamente en fase folicular, la progesterona se mantiene relativamente constante en la circulación y en su mayor porcentaje proviene de la secreción producida por la glándula suprarrenal y por el ovario. Pero conforme se da el crecimiento folicular, las concentraciones de la progesterona aumentan de manera progresiva, en respuesta a que las células de la granulosa secretan mayor cantidad de esta como respuesta a la hormona luteinizante. Durante la estimulación ovárica controlada, se produce un aumento progresivo y significativo de las concentraciones séricas de progesterona a lo largo de la fase folicular. (1)

La elevación prematura de la progesterona (EPP) genera un impacto negativo en los resultados de terapias de reproducción asistida. Se describe que la elevación prematura de la progesterona durante la fase folicular tardía se considera un evento frecuente, característica importante que no puede prevenirse con la administración de análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas, como ocurre con el aumento prematuro de LH. Se conoce que durante la fase folicular tardía, se puede producir mínima elevación de progesterona sin un aumento de LH en 35% y 38% de ciclos con protocolos agonistas y antagonistas respectivamente. (2,3)

El valor de progesterona en fase folicular tardía tras el cual se considera perjudicial para la implantación y el mantenimiento del embarazo aún no está establecido, el valor de corte más utilizado es de 1,5 ng/ml, al parecer representa un punto de inflexión en el perfil de expresión génica del endometrio. (4) Conocemos que para que se lleve a cabo una adecuada implantación, es necesario una interacción bidireccional entre el embrión y el endometrio. (5)

La EPP puede hacer que se presente un cierre prematuro de la ventana de implantación y esto dar como resultado una reducción significativa de las tasas de embarazo, es por ello que resulta ser de vital importancia prevenirla durante la estimulación ovárica. (6,7) Se ha demostrado una correlación entre el nivel sérico de la progesterona, cuando se administra hCG, con la intensidad de la estimulación

en mujeres con buena respuesta ovárica, ya que la FSH estimula la producción de progesterona en las células de la granulosa mediante la regulación positiva de la expresión de 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenoasa; la enzima que convierte la pregnenolona en progesterona. (8)

En mujeres con baja reserva ovárica que reciben gonadotropinas en dosis elevadas, se obtienen pocos folículos maduros y esto produce a que la actividad ovárica esteroideogénica no sea elevada. Por lo que en este grupo de pacientes no se podría responsabilizar del pico prematuro de progesterona en fase folicular tardía a la actividad esteroideogénica. Una de las hipótesis es la que sugiere el Dr. Younis (6) en la que se explica que el ovocito es quien establece un papel fundamental en cuanto al crecimiento y diferenciación del folículo. Plantea que el control se logra por factores secretados por los ovocitos (factor de crecimiento 9 y proteína morfogenética ósea 15) a través de células somáticas dentro del folículo, su función es activar vías de señalización en fase preovulatoria para mantener integridad, incluyendo inhibir el aumento de progesterona y la luteinización folicular. Es lógico pensar que en casos donde la calidad del ovocito se ve comprometido estas vías de señalización dejan de funcionar de manera adecuada. (6)

En mujeres bajas respondedoras, con pico prematuro de progesterona, la calidad del embrión podría ser diferente, por lo que se propone la presente investigación para conocer las diferencias en la calidad de los embriones procedentes de mujeres bajas respondedoras con o sin picos prematuros de progesterona, para identificar fortalezas y debilidades de la estrategia de estimulación utilizada en el programa de terapia de la reproducción del CMN 20 de Noviembre.

Antecedentes

La definición de infertilidad se conoce como la imposibilidad de lograr un embarazo clínico después de 12 meses o más de relaciones sexuales regulares sin protección y en pacientes mayores de 35 años el tiempo es 6 meses. El campo de la biología reproductiva y la infertilidad ha progresado a un ritmo asombroso a medida que se desarrollan nuevas técnicas, medicamentos, pruebas y estrategias, sin embargo, el objetivo central del tratamiento no ha cambiado: ayudar a construir familias saludables. (9)

La prevalencia mundial de la infertilidad es de alrededor de 50 a 70 millones de parejas. No solo está relacionada con la salud reproductiva, tiene implicaciones psicológicas, económicas y médicas. La llamada 'tasa de éxito' para el tratamiento de la infertilidad es relativamente constante, y es de aproximadamente 30-40% y no poseen siempre 'predictores' fiables, lo que es muy angustiante para las parejas que se someten a estos tratamientos. (7)

Las pacientes bajas respondedoras representan del 9 al 24 % de las pacientes que se someten a estimulación ovárica para la fertilización in vitro, lo que significa que hasta una de cada cuatro pacientes oculta un mal pronóstico reproductivo. La etiopatogenia es compleja y solo se comprende parcialmente. La falta de evidencia concluyente se debe principalmente a la gran discrepancia en las definiciones de bajas respondedoras, por lo que la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) intentó reducir la gran heterogeneidad en la definición mediante la introducción de los Criterios de Bologna. (10)

Para catalogarse como baja respondedoras deben estar presentes al menos dos de las siguientes características: edad materna avanzada (≥ 40 años), mala respuesta ovárica previa con ≤ 3 ovocitos recuperados después de la estimulación convencional y/o una prueba de reserva ovárica anormal (es decir, recuento de folículos antrales < 7 u hormona antimülleriana $< 1,1$ ng/ml). En ausencia de edad materna avanzada o pruebas de reserva ovárica anormal, una paciente puede

definirse como baja respondedora después de dos episodios de respuesta ovárica deficiente luego de una estimulación ovárica convencional. (10)

En el ciclo menstrual, y más específicamente en fase folicular, la progesterona se mantiene relativamente constante en la circulación y en su mayor porcentaje proviene de la secreción producida por la glándula suprarrenal y por el ovario. Pero conforme se da el crecimiento folicular, las concentraciones de la progesterona aumentan de manera progresiva, en respuesta a que las células de la granulosa secretan mayor cantidad de esta como respuesta a la hormona luteinizante. Durante la estimulación ovárica controlada, se produce un aumento progresivo y significativo de las concentraciones séricas de progesterona a lo largo de la fase folicular. (11)

La elevación prematura de la progesterona (EPP) genera un impacto negativo en los resultados de terapias de reproducción asistida. Se describe que la elevación prematura de la progesterona durante la fase folicular tardía se considera un evento frecuente, característica importante que no puede prevenirse con la administración de análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas, como ocurre con el aumento prematuro de LH. Se conoce que durante la fase folicular tardía, se puede producir mínima elevación de progesterona sin un aumento de LH en 35% y 38% de ciclos con protocolos agonistas y antagonistas respectivamente (2,3)

El valor de progesterona en fase folicular tardía tras el cual se considera perjudicial para la implantación y el mantenimiento del embarazo aún no está establecido, el valor de corte más utilizado es de 1,5 ng/ml, al parecer representa un punto de inflexión en el perfil de expresión génica del endometrio. (4,12) Conocemos que para que se lleve a cabo una adecuada implantación, es necesario una interacción bidireccional entre el embrión y el endometrio. (13) En el estudio realizado por Huang et al, en el año 2016 concluye que la tasa de embriones de buena calidad (TQE) se asoció negativamente con la concentración de progesterona el día de hCG. (3)

La EPP puede hacer que se presente un cierre prematuro de la ventana de implantación y esto dar como resultado una reducción significativa de las tasas de embarazo, es por ello que resulta ser de vital importancia prevenirla durante la estimulación ovárica. (14) Se ha demostrado una correlación entre el nivel sérico de la progesterona, cuando se administra hCG, con la intensidad de la estimulación en mujeres con buena respuesta ovárica, ya que la FSH estimula la producción de progesterona en las células de la granulosa mediante la regulación positiva de la expresión de 3β -hidroxiesteroide deshidrogenoasa; la enzima que convierte la pregnenolona en progesterona. (12,14)

La calidad embrionaria en día 3, se valoró de acuerdo a la clasificación de Lucinda Veek (15) en 5 tipos:

Tipo 1: menos del 5% de fragmentación asociada casi siempre a un solo blastómero

Tipo 2: fragmentos localizados, habitualmente cerca del espacio perivitelino, que corresponden a la fragmentación parcial o completa de un blastómero

Tipo 3: fragmentos pequeños y distribuidos por todo el embrión, entre los blastómeros o periféricamente

Tipo 4: fragmentos grandes que parecen blastómeros, distribuidos por todo el embrión y asociados a blastómeros irregulares

Tipo 5: fragmentos necróticos, granulares asociados a blastómeros con el citoplasma contraído

Planteamiento del problema

Se tiene un estudio previo descrito que habla sobre si se altera la calidad ovocitaria existiría una fuga de progesterona y este podría ser el origen del pico prematuro. Por lo que se eligió este grupo de pacientes tan peculiar como son las pacientes bajas respondedoras. Para conocer si el pico prematuro de progesterona tiene alguna consecuencia sobre la calidad embrionaria

¿Cuál es la calidad embrionaria en pacientes bajas respondedoras con y sin pico prematuro de progesterona?

Justificación.

El pico prematuro de progesterona es un tema que está tomando auge, observándose en muchos estudios que la EPP causa una alteración en la ventana de implantación, disminuyendo la tasa de embarazo, sin embargo, cuando se habla de calidad embrionaria existen pocos estudios sobre el tema y más específicamente en una población tan compleja como es el caso de las pacientes pobre respondedoras.

En mujeres pobres respondedoras con pico prematuro de progesterona, la calidad del embrión podría ser diferente, por lo que la presente investigación sirve para conocer las diferencias en la calidad de los embriones procedentes de mujeres bajas respondedoras con o sin picos prematuros de progesterona, para identificar fortalezas y debilidades de la estrategia de estimulación utilizada en el programa de terapia de la reproducción del CMN 20 de Noviembre.

Objetivos.

Objetivo General: Comparar número de embriones de buena calidad en día 3 entre pacientes bajas respondedoras con pico prematuro de progesterona y sin pico prematuro de progesterona

Objetivos Específicos:

- 1) Comparar el número de ovocitos meta 2 entre grupos con y sin pico prematuro de progesterona
- 2) Comparar la relación que existe entre edad y la calidad embrionaria entre los grupos con y sin pico prematuro de progesterona y baja respuesta ovárica.
- 3) Determinar la correlación que existe entre el número de embriones de buena calidad con las concentraciones de progesterona en el día del disparo

Hipótesis.

Las pacientes con pico prematuro de progesterona y baja respuesta tendrán mayor número de embriones de mala calidad.

Metodología.

Diseño y tipo de estudio:

Se trata de un estudio longitudinal, observacional de tipo correlacional, analítico, retrolectivo.

Población de estudio:

Pacientes que se hayan sometido a al menos un ciclo de fertilización in vitro/ inyección intracitoplasmática de espermatozoides (FIV/ICSI) en el servicio de Biología de la Reproducción Humana del CMN "20 de Noviembre", ISSSTE durante el periodo de 2014 a 2022.

Universo de trabajo:

Pacientes atendidas en el servicio de Biología de la Reproducción Humana del CMN 20 de Noviembre, ISSSTE durante el periodo de 2014 a 2022

Tiempo de ejecución:

5 meses

Evaluación del protocolo por comités: marzo, abril y mayo 2023

Desarrollo del estudio: junio 2023

Análisis de información y tesis: julio 2023

Definición del grupo a intervenir:

El estudio que se propone no contempla ninguna intervención, únicamente se analizará información documental contenida en el expediente clínico.

Criterios de inclusión:

- Pacientes sometidos al menos a un ciclo de FIV/ICSI, catalogados como bajas respondedoras de acuerdo a los criterios de Bologna.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no hayan concluido su tratamiento en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE.
- Pacientes que hayan sido tratados con ciclos de estimulación con citrato de clomifeno y/o letrozol.
- Pacientes sometidas a doble estimulación ovárica.

- Pacientes oncológicas que hayan sido tratadas para preservación de fertilidad.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que no cuenten con determinación de progesterona sérica del día del disparo.
- Pacientes que no cuenten con embriones en día 3.

Tipo de muestreo:

Muestreo no probabilístico, a conveniencia de acuerdo con los criterios de selección

Cálculo del tamaño de muestra:

Considerando un porcentaje de éxito en la calidad embrionaria en pacientes bajas respondedoras es del 50%, asumiendo el mismo porcentaje de éxito en las pacientes sometidas a estimulación con pico prematuro y al menos la mitad mostrarían baja calidad en pacientes sin pico prematuro, utilizando una fórmula para diferencias entre 2 grupos, para un poder de 0.80 y un error tipo I de 0.05 se requiere una población por grupo de 70 pacientes, con una población total de 140 pacientes.

$$n = \frac{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)}{(P_2-P_1)^2} \int \alpha\beta$$

Dónde: P1 = 0.40; P2 = 0.20; $\int \alpha\beta = 10$

Variables:

Nombre variable	Definición	Tipo de variable	Unidad de medida
Edad	Tiempo en años que ha vivido una persona desde su nacimiento	Cuantitativa discreta	Años
Progesterona	Hormona sérica	Cuantitativa continua	ng/ml
Número de ovocitos capturados	Número de ovocitos obtenidos durante una estimulación ovárica controlada	Cuantitativa discreta	Número de ovocitos obtenidos en la captura ovocitaria en cualquier grado de maduración.
Numero de ovocitos maduros capturados	Número de ovocitos obtenidos durante una estimulación ovárica controlada con grado de maduración Metafase II	Cuantitativa discreta	Número de ovocitos obtenidos en la captura ovocitaria con grado de maduración MII
Embrión	Ser vivo en las primeras etapas de su desarrollo,	Cualitativo ordinal	Tipo 1: menos del 5%de fragmentación

	<p>desde la fecundación hasta que el organismo adquiere las características morfológicas de la especie.</p>		<p>asociada casi siempre a un solo blastómero</p> <p>Tipo 2: fragmentos localizados, habitualmente cerca del espacio perivitelino, que corresponden a la fragmentación parcial o completa de un blastómero</p> <p>Tipo 3: fragmentos pequeños y distribuidos por todo el embrión, entre los blastómeros o periféricamente</p> <p>Tipo 4: fragmentos grandes que parecen blastómeros, distribuidos por todo el embrión y asociados a blastómeros irregulares</p>
--	---	--	---

			Tipo 5: fragmentos necróticos, granulares asociados a blastómeros con el citoplasma contraído
Índice de masa corporal (IMC)	Relación que guarda el peso corporal y talla	Cuantitativa continua	Peso Kg/(talla m) ²
Baja respondedora de acuerdo a los criterios de Bologna	Deben cumplir 2 de 3 criterios: edad materna avanzada (≥ 40 años), mala respuesta ovárica previa con ≤ 3 ovocitos recuperados después de la estimulación convencional y/o una prueba de reserva ovárica anormal (TRO) [recuento de folículos antrales (AFC) < 7 u	Cualitativa nominal	Si / No

	<p>hormona antimülleriana (AMH) < 1,1 ng/ml]. En ausencia de edad materna avanzada o TRO anormal, una paciente puede definirse como baja respondedora después de dos episodios de respuesta ovárica deficiente luego de una estimulación ovárica convencional</p>		
--	--	--	--

Técnicas y procedimientos a emplear

Posterior a la autorización del protocolo por los comités institucionales, del registro de pacientes del servicio de Reproducción Humana, del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, se seleccionaron los expedientes clínicos de las pacientes que cumplan con los criterios de selección. Del expediente clínico se registraron las siguientes variables: Edad, IMC, tipo de estimulación ovárica, reserva ovárica,

cantidad de ovocitos capturados, niveles séricos de progesterona, estradiol y LH el día de estimulación y el día del disparo y calidad del embrión.

Procesamiento y análisis estadístico

Se calcularon la media y desviación estándar como análisis descriptivo. Posteriormente se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar si nuestras variables se ajustan a la curva de normalidad. Dependiendo si los datos se ajustan o no a la curva de normalidad de Gauss se utilizará el tipo de prueba de correlación correspondiente, ya sea Rho de Spearman o Pearson. Se realizó una regresión lineal simple para identificar el impacto de las concentraciones de progesterona en el día de la maduración final ovocitaria con el número de embriones de buena calidad. Posteriormente realizamos la prueba t de Student para comparar medias de ambos grupos. El análisis de los datos se llevó a cabo con el programa SPSSv25. Se tomó un valor $p < 0.05$ como significancia estadística.

Aspectos éticos

El estudio se apegó a la legislación y reglamentación de la Ley General de salud en materia de Investigación para la Salud. De acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, este proyecto está considerado como investigación sin riesgo ya que únicamente se evaluó información documental del expediente clínico y electrónico. Adicionalmente se apegará a los principios de la “Declaración de Helsinki” y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica, donde se garantiza que se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar.

El protocolo se sometió a evaluación por los Comités Local de Investigación, Ética y Bioseguridad del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. No se registrarán datos confidenciales que permitan la identificación de las participantes, y no se requiere consentimiento informado.

Consentimiento informado

No requiere

Conflicto de intereses

No existe conflicto de interés

Consideraciones de bioseguridad

El estudio se ajustó a los lineamientos establecidos en la NOM-012-SSA3-2012, que considera a la presente investigación sin riesgo, puesto que solo se evaluó información documental registrada en el expediente clínico

Recursos humanos

Dr. Alfredo Cortés Vázquez

Médico especialista adscrito al servicio de Biología de la Reproducción

Actividad: Asesoría metodológica y análisis de información

Dra. Tamara Tola Martínez

Médico residente de Sub especialidad

Actividad: Colección, análisis de información y redacción de tesis

Recursos materiales

Se cuenta con una base de datos con los resultados de los tratamientos de reproducción asistida.

Material de oficina y expediente clínico.

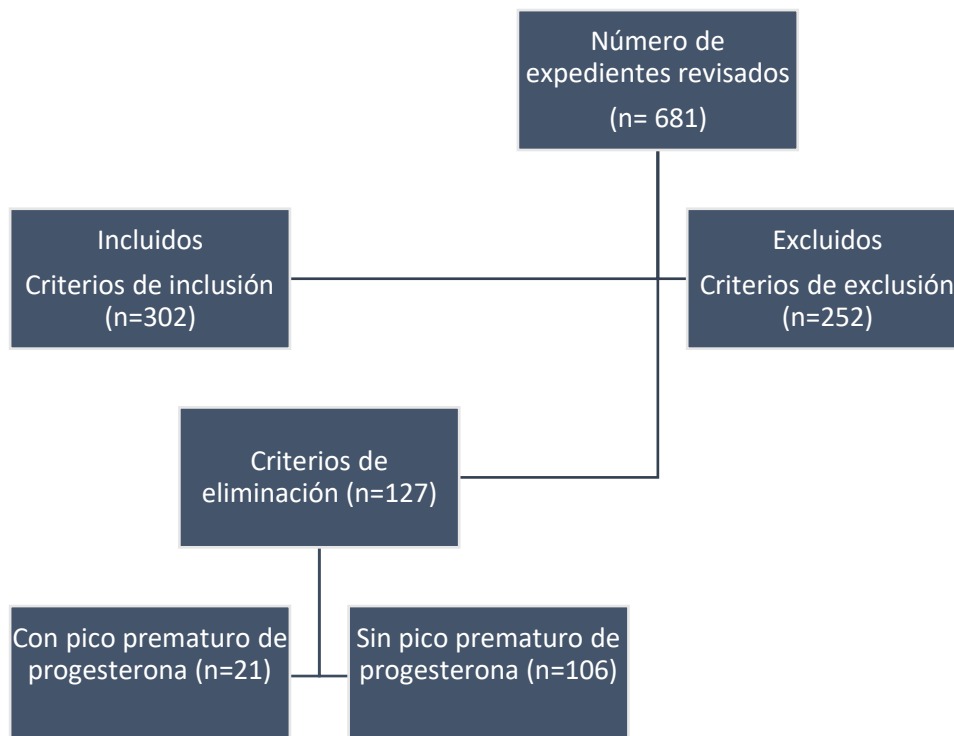
Recursos financieros

No se requieren

Resultados

Se recolectaron datos de todos los ciclos de estimulación ovárica que se llevó a cabo en el servicio de reproducción humana, obteniendo datos desde el año 2014 al año 2022, con un total de 681 pacientes. Tras aplicar todos los criterios de inclusión, exclusión y eliminación, se obtuvo un total de 127 pacientes catalogadas como bajas respondedoras. De las cuales se dividieron en aquellas que presentaron pico prematuro de progesterona, que fueron en total 21 pacientes y aquellas pacientes que no presentaron pico prematuro de progesterona que fueron en total 106. No se logró completar la muestra con respecto al cálculo inicial, ya que no se cuenta con un gran número de pacientes pobres respondedoras. Además muchas de las ya incluidas se tuvieron que excluir por no contar con expediente completo (sin valor de progesterona el día de la maduración ovocitaria final) y por no contar con embriones en día 3.

Diagrama 1: Diagrama de flujo de los ciclos incluidos en el análisis.



Se realizó el análisis de los datos que se muestran a continuación.

En la tabla #1 se presentan las características generales de la población, con una media de edad de 37,7 años, con un índice de masa corporal de 25.49, el número medio de ovocitos capturados y maduros fue de 2.72 y 1.89 respectivamente. Con respecto al valor de progesterona el día del disparo su media fue de 1.02 ng/ml. En cuanto a la calidad embrionaria su media fue 1.08, 0.47 y 0.38 para buena, regular y mala respectivamente.

Tabla # 1 Características generales de la población

	Media	D.E
Edad (años)	37.73	3.39
IMC (kg/m²)	25.49	3.91
# Ovocitos capturados	2.72	2.47
# Ovocitos maduros	1.89	1.91
Tasa de maduración	65.92	35.23
Folículos >12mm	4.7	2.95
Progesterona día del disparo (ng/ml)	1.02	1.29
# Embriones de buena calidad	1.08	1.37
# Embriones de calidad regular	0.47	0.66
# Embriones de mala calidad	0.38	0.68

D.E: desviación estándar. IMC: índice de masa corporal

En la tabla # 2 se muestran a las pacientes bajas respondedoras divididas en dos grupos, aquellas que presentaron pico prematuro de progesterona y aquellas que no lo presentaron. Y se realizó una comparación entre los grupos y las diferentes variables sin encontrar diferencias estadísticamente significativas, entre aquellas pacientes que presentaron pico prematura y las que no, con las diferentes calidades del embrión.

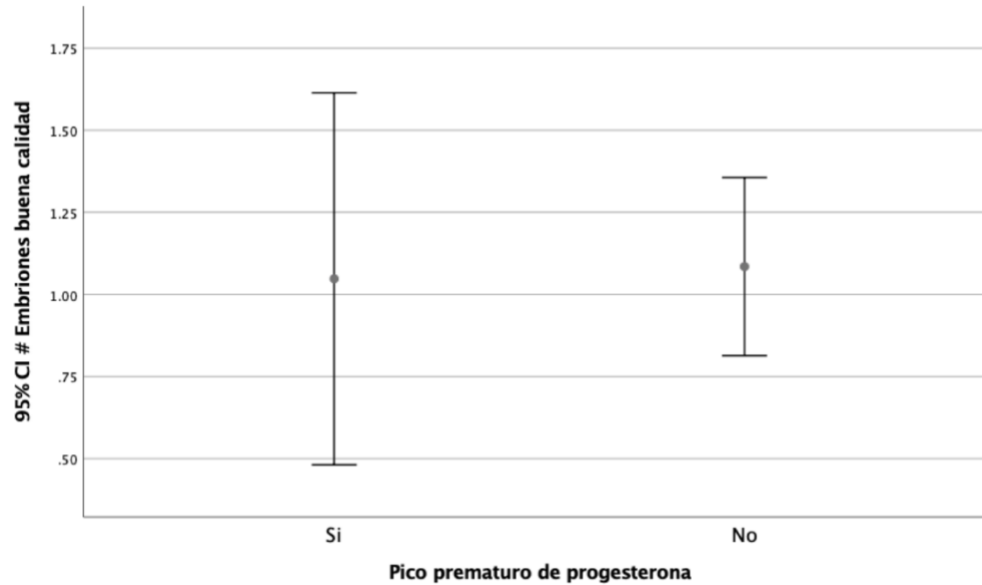
Tabla # 2 Comparación de factores en los grupos con y sin pico prematuro de progesterona.

	Con pico prematuro de progesterona		Sin pico prematuro de progesterona		p
	N= 21		N=127		
	Media	D.E	Media	D.E	
Edad	38.23	2.77	37.63	3.50	0.45
IMC	24.37	3.25	25.71	4.01	0.15
# Ovocitos maduros	2.19	2.33	1.84	1.82	0.44
# Embriones de buena calidad	1.05	1.24	1.08	1.40	0.91
# Embriones de calidad regular	0.24	0.53	0.52	0.67	0.045
# Embriones de mala calidad	0.48	0.60	0.36	0.70	0.47

Se realizó prueba T student, donde $p < 0.05$, estadísticamente significativo

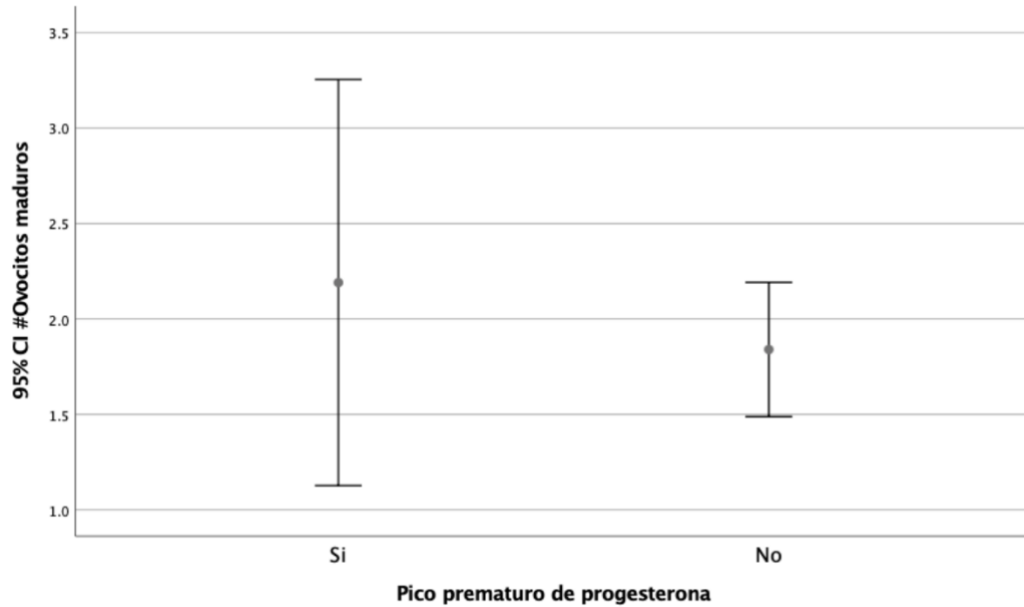
D.E: desviación estándar. IMC: índice de masa corporal

Gráfico # 1 Relación entre el número de embriones de buena calidad y pico prematuro de progesterona



Se presenta el gráfico de la relación que existe entre los grupos que si presentaron pico prematuro de progesterona y aquellos que no, con el número de embriones de buena calidad, observando que no existe diferencia entre los grupos.

Gráfico #2 Relación entre el número de ovocitos maduros y pico temprano de progesterona



Se presenta el gráfico número dos que muestra la relación entre el grupo con y sin pico temprano de progesterona y el número de ovocitos maduros. Se puede observar que el valor de la progesterona el día del disparo no genera una diferencia significativa con respecto al número de ovocitos maduros obtenidos.

Se realizó una prueba de Kolmogorov-Smirnov para verificar la normalidad de los datos, sin encontrar que los datos se ajusten a la curva de normalidad. Por lo que se procedió a realizar una prueba de correlación de Rho de Spearman.

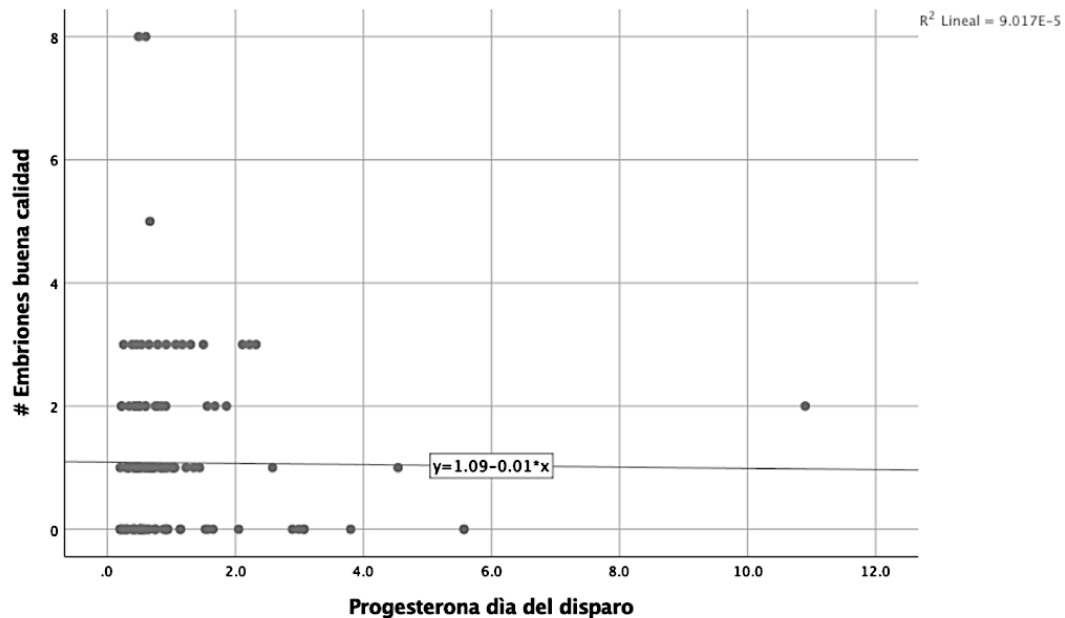
Tabla # 3 Correlaciones de las variables: Calidad embrionaria y progesterona el día del disparo.

Calidad embrionaria	Progesterona día del disparo
# Embriones buena calidad	0.097
# Embriones de calidad regular	-0.087
# Embriones de mala calidad	0.019

** Estadísticamente significativo

Al momento de realizar la regresión lineal simple encontramos que no existe una asociación entre el valor de la progesterona en el día de la maduración final ovocitaria y el número de embriones de buena calidad. Por lo que también se demuestra en el siguiente gráfico.

Gráfico #3 Relación entre el número de embriones de buena calidad y progesterona el día del disparo.



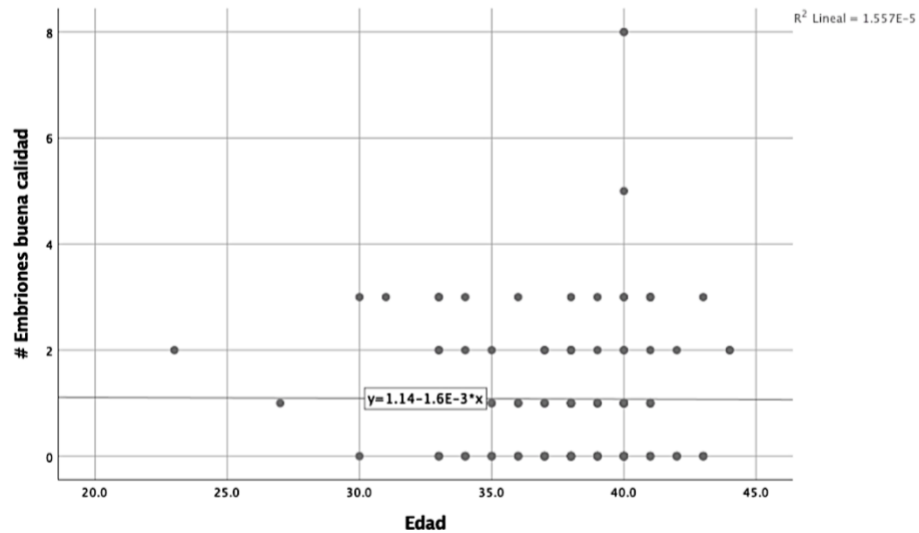
Al no encontrar una correlación entre el valor de la progesterona y la calidad del embrión se decidió realizar una nueva correlación entre la edad y la calidad embrionaria, sin encontrar diferencias. De igual manera estos datos se muestran en el gráfico # 4.

Tabla # 4 Correlaciones de las variables: Calidad embrionaria y edad

Calidad embrionaria	Edad
# Embriones buena calidad	-0.022
# Embriones de calidad regular	0.012
# Embriones de mala calidad	0.222

** Estadísticamente significativo

Gráfico #4 Relación entre embriones de buena calidad y edad



Discusión

Este estudio retrospectivo reveló que en pacientes bajas respondedoras, el pico prematuro de progesterona sérica el día de la maduración del ovocito no está asociada con la calidad embrionaria. Existen estudios que han demostrado que la progesterona sérica elevada el día del disparo tiene un impacto negativo a nivel endometrial. Sin embargo, existen datos limitados sobre el impacto del pico prematuro de progesterona con la calidad embrionaria.

En el presente estudio, el pico prematuro de progesterona fue catalogado como un nivel de progesterona >1.5 ng/ml el día de la aplicación de hCG, sin encontrar correlación entre la calidad embrionaria. Con este estudio se demostró además que la edad tampoco se correlaciona con la calidad del embrión.

A diferencia del estudio realizado por Huang y colaboradores en el año 2016 donde se evidenció que la tasa de embriones de buena calidad se asoció negativamente con la concentración de progesterona el día de hCG, concluyendo que los niveles elevados de progesterona (2,0 ng/ml) previo a la maduración del ovocito fueron consistentemente perjudiciales para el ovocito. Estudio que contrasta con el nuestro, sin embargo concuerda en que la tasa de formación de embriones de buena calidad es independiente a la edad de la paciente (9).

Vanni y colaboradores en el año 2017 publicaron un estudio sobre la tasas de formación de blastocistos de máxima calidad en relación a los niveles de progesterona el día de la maduración de los ovocitos. Evidenciando que el nivel de progesterona el día de la aplicación de hCG predijo significativamente la tasa de formación de blastocistos de alta calidad, inclusive se confirmó una reducción significativa en la tasa de formación de blastocistos de alta calidad en relación al aumento de los niveles de progesterona con los puntos de corte utilizados ($< o \geq 1$ ng/ml, $< o \geq 1,5$ ng ml, $< o \geq 2,0$ ng ml y $< o \geq 2,5$ ng ml) . Además este estudio identificó un nivel de progesterona $> 1,49$ ng/ml como el mejor punto de corte para identificación de pacientes que pueden tener ausencia de blastocistos de alta

calidad. Se puede observar que aunque los resultados son contradictorios con nuestro estudio, este estudio optó por el mismo punto de corte de valor de progesterona que nosotros para catalogarlo como pico prematuro de progesterona (15).

En el estudio de Zhiquin Bu del año 2014, dividieron a las pacientes en tres grupos de acuerdo a su respuesta: deficiente, intermedia y alta. En pacientes con respuesta deficiente el umbral para la elevación de la progesterona fue 1,60 ng/ml. Y en este grupo se obtuvo que la tasa acumulada de nacidos vivos se asoció negativamente con el nivel sérico de progesterona y disminuyó drásticamente cuando la progesterona >1,5 ng/ml, además los resultados muestran que la proporción de embriones de alta calidad fueron menores en el grupo que presentó elevación sérica de progesterona, aunque no alcanzó significancia estadística (16).

Existen algunas limitantes en el presente estudio, aunque se evaluó la relación entre el nivel sérico de la progesterona y la calidad embrionaria en un grupo específico de pacientes (bajas respondedoras), que sería una forma de controlar factores de confusión, la naturaleza retrospectiva del estudio, así como el número de pacientes en el estudio puede haber dado lugar a un sesgo en la interpretación de los datos.

Al obtener resultados contradictorios con la bibliografía presentada, sería ideal realizar estudios prospectivos y con mayor número de muestra para mejorar la calidad de la información.

Conclusión

Al estudiar a las pacientes bajas respondedoras con y sin pico prematuro de progesterona, se obtuvo como resultado que el número de embriones de buena calidad no tienen diferencia estadísticamente significativa, de igual manera el número de ovocitos meta 2.

Además se observó que no existe una asociación entre el valor de la progesterona en el día de la maduración final ovocitaria y el número de embriones de buena calidad.

En este estudio se puede observar que a diferencia del endometrio, donde el pico prematuro de progesterona tiene repercusiones negativas ya que altera la ventana de implantación, la calidad embrionaria no se vio afectada por este parámetro en pacientes bajas respondedoras.

Referencias bibliográficas

1. Adda-Herzog, E., Poulain, M., de Ziegler, D., Ayoubi, J. M., & Fanchin, R. (2018). Premature progesterone elevation in controlled ovarian stimulation: to make a long story short. *Fertility and sterility*, 109(4), 563–570.
2. Ubaldi F, Albano C, Peukert M, Riethmuller-Winzen H, Camus M, Smitz J, Van Steirteghem A, Devroey P. Subtle progesterone rise after the administration of the gonadotrophin-releasing hormone antagonist cetrorelix in intracytoplasmic sperm injection cycles. *Hum Reprod* 1996a;11:1405–1407.
3. Venetis CA, Kolibianakis EM, Bosdou JK, Tarlatzis BC. Progesterone elevation and probability of pregnancy after IVF: a systematic review and meta-analysis of over 60 000 cycles. *Hum Reprod Update* 2013;19:433–457.
4. Arvis, P., Lehert, P., & Guivarc'h-Levêque, A. (2019). Both high and low HCG day progesterone concentrations negatively affect live birth rates in IVF/ICSI cycles. *Reproductive biomedicine online*, 39(5), 852–859.
5. Lawrenz, B., Labarta, E., Fatemi, H., & Bosch, E. (2018). Premature progesterone elevation: targets and rescue strategies. *Fertility and sterility*, 109(4), 577–582.
6. Younis J. S. (2019). The role of progesterone/estradiol ratio in exploring the mechanism of late follicular progesterone elevation in low ovarian reserve women. *Medical hypotheses*, 125, 126–128.
7. Lee, V. C., Li, R. H., Chai, J., Yeung, T. W., Yeung, W. S., Ho, P. C., & Ng, E. H. (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.
8. Ozgur Oktem, Nazli Akin, Gamze Bildik, Kayhan Yakin, Ebru Alper, Basak Balaban, Bulent Urman, FSH Stimulation promotes progesterone synthesis and output from human granulosa cells without luteinization, *Human Reproduction*, Volume 32, Issue 3, March 2017, Pages 643–652
9. Szamatowicz, M., & Szamatowicz, J. (2020). Proven and unproven methods for diagnosis and treatment of infertility. *Advances in medical sciences*, 65(1), 93–96.

10. Drakopoulos, P., Bardhi, E., Boudry, L., Vaiarelli, A., Makrigiannakis, A., Esteves, S. C., Tournaye, H., & Blockeel, C. (2020). Update on the management of poor ovarian response in IVF: the shift from Bologna criteria to the Poseidon concept. *Therapeutic advances in reproductive health*, 14, 2633494120941480.
11. Huang, B., Ren, X., Wu, L., Zhu, L., Xu, B., Li, Y., Ai, J., & Jin, L. (2016). Elevated Progesterone Levels on the Day of Oocyte Maturation May Affect Top Quality Embryo IVF Cycles. *PloS one*, 11(1), e0145895.
12. Bosch E, Valencia I, Escudero E, Crespo J, Simon C, Remohi J, Pellicer A. Premature luteinization during gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles and its relationship with in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 2003;80:1444–1449.
13. Racca, A., Santos-Ribeiro, S., De Munck, N., Mackens, S., Drakopoulos, P., Camus, M., Verheyen, G., Tournaye, H., & 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 (Oxford, England)*, 33(5), 860–868.
14. Fouks, Y., Penzias, A., Neuhausser, W., Vaughan, D., & Sakkas, D. (2022). A diagnosis of diminished ovarian reserve does not impact embryo aneuploidy or live birth rates compared to patients with normal ovarian reserve. *Fertility and sterility*, 118(3), 504–512.
15. Scott, R. T., Jr, Hofmann, G. E., Veeck, L. L., Jones, H. W., Jr, & Muasher, S. J. (1991). Embryo quality and pregnancy rates in patients attempting pregnancy through in vitro fertilization. *Fertility and sterility*, 55(2), 426–428.
16. Vanni, V. S., Somigliana, E., Reschini, M., Pagliardini, L., Marotta, E., Faulisi, S., Paffoni, A., Vigano', P., Vegetti, W., Candiani, M., & 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.
17. Bu, Z., Zhao, F., Wang, K., Guo, Y., Su, Y., Zhai, J., & Sun, Y. (2014). 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, 9(6), e100011.