

**ASOCIACIÓN ENTRE NIVELES SÉRICOS DE PROGESTERONA Y
EMBARAZO EN PACIENTES TRATADAS CON TÉCNICAS DE
REPRODUCCIÓN ASISTIDA.**

**Viviana Lizeth Guzmán Herrera
Sandra Paola González Gaitán**

UNIDAD DE FERTILIDAD DEL COUNTRY CONCEPTUM.

**COLEGIO MAYOR DE NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO - UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
ESPECIALIZACIÓN DE EPIDEMIOLOGÍA**

BOGOTÁ D.C.

JUNIO, 2011

AUTORES

VIVIANA LIZETH GUZMAN HERRERA MD.

Residente Ginecología y Obstetricia. Universidad del Rosario.

vivianaguz@hotmail.com

SANDRA PAOLA GONZÁLEZ GAITÁN

Química Farmacéutica, Universidad Nacional de Colombia.

Estudiante Especialización Epidemiología, Universidad del Rosario.

spgonzalezg@unal.edu.co

TUTORES TEMÁTICOS Y EPIDEMIOLOGICOS

Dra. CLAUDIA BORRERO CABRERA. MD, MSc.

Especialista en Ginecología y Obstetricia y Medicina Reproductiva. Epidemióloga.

Dr. JUAN MANUEL MONTOYA MEJIA. MD.

Especialista en Ginecología y Obstetricia y Medicina Reproductiva.

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

INSTITUCIONES PARTICIPANTES

Unidad de Fertilidad del Country Conceptum

Universidad del Rosario

Universidad CES

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Claudia Borrero y al Dr. Juan Manuel Montoya que con sus conocimientos, experiencia, colaboración y paciencia hicieron viable este trabajo.

A la Dra. Angélica Castro y a la Dra. Paula López por su colaboración con el diligenciamiento de la base de datos y en los aspectos de laboratorio.

A Judit, Luz Marina, Flor y el resto del personal de la Unidad de Fertilidad del Country Conceptum, que con su paciencia y ayuda facilitaron la revisión de las historias clínicas y la elaboración de la base de datos.

Tabla de contenido

Introducción.....	10
Justificación.....	12
Planteamiento del problema	14
Pregunta de investigación.....	15
Marco Teórico	16
Fisiología Del Ciclo Menstrual	16
Cuerpo Lúteo Y Progesterona.....	17
Falla Del Embarazo	20
Infertilidad y técnicas de reproducción asistida	22
Tipos de infertilidad	22
Factores Asociados.....	23
Causas De Infertilidad	23
Progesterona En Embarazos Secundarios A Técnicas De Reproducción Asistida.....	26
Trabajos relacionados con el tema	27
Objetivos	29
Objetivo General	29
Objetivos Específicos	29
Hipótesis.....	30
Hipótesis nula.....	30
Hipótesis alternativa	30
Metodología.....	31
Tipo Y Diseño Del Estudio.....	31
Tamaño de la muestra.....	31

Población Universo	32
Población de estudio.....	32
Criterios de Inclusión	32
Criterios de exclusión	32
Desenlace	33
Variables	34
Dependientes.....	34
Independiente	34
Posibles variables de confusión e interacción.....	34
Técnica De Recolección De La Información	36
Procedimiento	36
Fertilización in vitro(FIV).....	37
Inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI).....	37
Plan de análisis de los resultados.....	38
Análisis Descriptivo	38
Selección de variables	38
Análisis Bivariado	38
Evaluación de colinealidad	38
Modelo de Asociación.....	39
Análisis de Regresión logística	39
Análisis del Modelo.....	39
Resultados	40
Análisis descriptivo	40
Análisis Bivariado	42
Evaluación de colinealidad	44

Análisis de Regresión Logística.....	44
Fórmula del modelo	46
Fórmula del modelo	47
Discusión.....	49
Conclusiones.....	51
Aspectos Éticos.....	52
Presupuesto.....	53
Bibliografía.....	55
Apéndice 1. Carta de autorizacion de estudio Unidad de Fertilidad del Country, Conceptum.....	61
Apendice 2. Tabla resumen con los estudios	62
Apendice 3. Tabla operacional de variables.....	67
Apendice 4. Coeficientes de correlación de Spearman entre las variables a incluir en el modelo de asociación.....	69
Apéndice 5. Modelo completo	70
Apéndice 6. Método backward.....	71
Apéndice 7. Método forward.....	74

ASOCIACIÓN ENTRE NIVELES SÉRICOS DE PROGESTERONA Y EMBARAZO EN PACIENTES TRATADAS CON TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

Introducción: Para millones de parejas alrededor del mundo, la incapacidad de tener hijos es una tragedia personal. Por ello, no es de extrañar que la demanda de técnicas de reproducción asistida (TRA), así como la identificación de las variables que permitan discernir sobre el éxito de estos tratamientos sean crecientes a nivel mundial.

Metodología: Estudio observacional, de cohorte retrospectiva. Incluyó las historias clínicas de pacientes de la Unidad de Fertilidad del Country de Bogotá (Conceptum) entre el 20 de enero de 2005 al 15 de diciembre de 2010. El objetivo fue establecer si existe diferencia en los valores séricos de progesterona de las pacientes embarazadas y las que no, así como la identificación de las variables asociadas a éxito del embarazo en pacientes tratadas con técnicas de reproducción asistida.

Resultados: Edad promedio 35,7 años (25-45años). Se analizaron 352 ciclos de pacientes, 131 embarazadas (110 partos, 18 abortos y 2 ectópicos). Las variables que en el análisis multivariado tenían mayor asociación con la variable desenlace fueron: niveles séricos de progesterona, edad de la paciente y número de embriones tipo I/II. La capacidad discriminatoria del modelo final se evaluó por medio del área bajo la curva ROC la cual fue de 0,714. La sensibilidad del modelo fue del 33,3% con una especificidad del 84,3%. **Discusión:** Los niveles séricos de progesterona difieren en las pacientes embarazadas de las que no lo están. Se requiere de un análisis más a fondo para determinar si esta variable se asocia con la viabilidad del embarazo.

Palabras clave: progesterona, técnicas de reproducción asistida, embarazo.

Introducción

La infertilidad de acuerdo con la organización mundial de la salud (OMS) es una enfermedad del sistema reproductivo definida como la incapacidad de lograr un embarazo clínico después de 12 meses o más de relaciones sexuales no protegidas (1); las tasas de infertilidad varían considerablemente de país a país; y en las zonas más afectadas, cerca del 25% de las parejas podrían estar inhabilitadas para tener hijos, lo cual puede crear problemas más amplios, en particular para la mujer, en términos de estigma social, de dificultades económicas, aislamiento social, e incluso violencia intrafamiliar (2). Esta enfermedad se ha convertido en un problema relevante para las parejas en edad fértil a nivel mundial, ya que según datos de la OMS se considera que el 15% de la población en edad fértil la padece (3) y Colombia no escapa de este fenómeno, de acuerdo con el ENDS (encuesta nacional de demografía y salud) del año 2010 este reportó que del total de mujeres que desean tener un hijo u otro hijo el 11% manifestó que ha tenido problemas de infertilidad y solamente el 38% de estas ha consultado sobre el tema con un especialista, en general la población más afectada corresponde a las mujeres mayores de 30 años, que viven en zona urbana, generalmente de la región Caribe, con nivel de educación superior y sin educación, entre los niveles de riqueza más altos. (4).

Para millones de parejas alrededor del mundo, el deseo de ser padres es con frecuencia una aspiración que llena de ilusión a muchas parejas, por ende la incapacidad de tener hijos se convierte en una tragedia personal compuesta por un estigma social, el cual puede tener graves consecuencias. Por ello, no es de extrañar que la demanda de técnicas de reproducción asistida (TRA), así como cualquier metodología que permita discernir sobre el éxito de estos tratamientos sea creciente a nivel mundial. (2)

Las técnicas de reproducción asistida (TRA) están definidas por la OMS como todos los tratamientos o procedimientos que incluyen la manipulación tanto de ovocitos como de espermatozoides o embriones humanos para el establecimiento de un embarazo (1). En pacientes tratadas con TRA, es valioso obtener información acerca del éxito del tratamiento, en este trabajo se buscara establecer si existe asociación entre los valores

séricos de progesterona durante la fase lútea y la presencia de embarazo. A través del análisis de múltiples variables que se consideran influyentes en el desenlace de este grupo de pacientes; esperando encontrar las que tengan peso estadístico suficiente para demostrar vinculación; entre ellas el valor de progesterona sérica 7 a 10 días post-transferencia embrionaria.

Desde 1970 se han realizado diferentes trabajos relacionados con la búsqueda de marcadores séricos bioquímicos en la predicción de embarazos en estadios tempranos. Se ha estudiado la Gonadotropina Coriónica Humana de Subunidad beta (beta-hCG), alfa-fetoproteína, estradiol, niveles de progesterona, entre otros.

La progesterona, es quizá una de las moléculas más estudiadas, sin embargo su uso todavía se encuentra en discusión, se mostrado en diversos estudios que los valores de progesterona se pueden emplear en la diferenciación de embarazos saludables, ectópicos y otros embarazos que son considerados como no saludables (5) (6), otros han encontrado su asociación con mayores tasas de embarazo en pacientes tratadas con TRA en una cohorte de mujeres con síndrome de ovario poliquístico (7), algunos lo han vinculado con la predicción gestacional temprana de embarazo gemelar (8), sin embargo otros no han demostrado tal asociación e incluso otros han informado lo contrario (9) (10).

Justificación.

Durante el ciclo reproductivo femenino ocurren cambios mediados principalmente por hormonas, que favorecen la maduración folicular, la ovulación y la preparación endometrial para el reconocimiento y recepción del embrión.

En la segunda mitad del ciclo o fase lútea la progesterona es la protagonista, inicialmente es producida por el cuerpo lúteo, como consecuencia del estímulo de la hormona luteinizante (LH) y posteriormente de la hCG liberada por el trofoblasto y finalmente entre semana 7 a 9 es producida en la placenta.

La progesterona tiene como principales funciones a lo largo del embarazo: maduración endometrial, modulación de la respuesta inmune en pro de la implantación, favorecimiento del aporte sanguíneo al endometrio, procurar la quiescencia miometrial y favorecer la receptividad del embrión entre otras. (11)

La confirmación de embarazo clínico, se hace con niveles de hCG y evidencia ecográfica; sin embargo se requieren niveles entre 1500 a 2000 UI/ml para que estos cambios ultrasonográficos sean vistos (6), aunque otros autores reportan valores de 600 y 1025 de hCG para encontrar hallazgos en ecografía transvaginal. En la unidad de fertilidad del Country (Bogotá, Colombia) se consideran valores de 900 mUI/ml en ecografía transvaginal (12).

Los marcadores séricos son las herramientas de más fácil acceso y repetición para el seguimiento y en la predicción del desenlace de la gestación.

Tradicionalmente se ha usado la relación de hCG, tomando muestras aisladas en un periodo de 48 horas, esperando duplicación de los valores o un aumento del 53% para determinar buen pronóstico del embarazo. (6) La progesterona también se ha empleado para estos fines, encontrando valores reportados en la literatura de 20 ng/ml asociados a buen

desenlace (embarazo intrauterino), y < 5 ng/ml con pobre pronóstico para viabilidad. Con una zona gris con valores entre 5 y 20 ng/ml, que requieren una prueba adicional. (6) (13)

En trabajos como el de Isaacs, (14) se comparan valores de hCG (relación o/48 horas) y de progesterona para predecir complicaciones del embarazo temprano. Encontrando que no hay superioridad de ninguna de las pruebas sobre la otra.

En pacientes llevadas a técnicas de reproducción asistida, se realiza un seguimiento tanto hormonal como ecográfico, permitiendo observar retrospectivamente los datos y relacionarlos con los desenlaces como embarazo y no embarazo.

Como se ha referido los trabajos realizados hasta el momento han buscado herramientas tales como la progesterona y la gonadotrofina corionica humana para prever la viabilidad del embarazo. Sin embargo no hay reportes del valor de la progesterona sérica durante la fase lútea, en predicción de desenlace de las pacientes llevadas a TRA.

Planteamiento del problema

El poder establecer los factores asociados con el éxito de las gestaciones en estadios tempranos, es un aspecto relevante para las pacientes tratadas con técnicas de reproducción asistida. Se han ensayado diferentes algoritmos para el pronóstico precoz de embarazo; usualmente se emplean la progresión de los valores de la gonadotropina coriónica humana con este fin. Sin embargo, los niveles de progesterona han suministrado información válida para la discriminación de embarazo viable del no viable.

El protagonismo de la progesterona en la fase lútea del ciclo menstrual, y el rol que ejerce en los cambios fisiológicos y morfológicos en el organismo femenino en pro de la gestación, hacen pensar en la vinculación de sus valores con la asociación de la presencia o no de embarazo en el ciclo.

En pacientes tratadas con técnicas de reproducción asistida es valioso conocer la posibilidad de que el ciclo culmine en embarazo, permitiendo dar respuestas oportunas tanto al médico como a los pacientes y hacer correcciones respectivas con respecto al tratamiento.

Pregunta de investigación

¿Existe asociación entre los niveles séricos de progesterona de las pacientes embarazadas y las pacientes no embarazadas tratadas con técnicas de reproducción asistida en la Unidad de Fertilidad del Country, Conceptum en el periodo entre el 20 de enero de 2005 al 15 de diciembre de 2010?

Marco Teórico

Fisiología Del Ciclo Menstrual

La regulación del ciclo reproductivo femenino está regulada por la relación entre el hipotálamo, la hipófisis y los ovarios, que se comunican a través de diferentes moléculas entre ellas hormonas, generando cambios en el sistema reproductor femenino; que tienen como fin la preparación para el reconocimiento y recepción del embrión.

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

El número definitivo de folículos se alcanza entre semana 16 y 20 de gestación, sumando entre 6 a 7 millones entre ambos ovarios (15). Quedan detenidos en diplotene de profase en meiosis I y se denominan folículos primordiales. En el momento del nacimiento se cuentan con alrededor de 2.000.000 y en la pubertad de 300.000 a 400.000. Posteriormente por mediación de factores autocrinos y paracrinos se da el crecimiento folicular alcanzando tamaños entre 2 a 7 μm , permitiéndoles responder a la influencia hormonal.

Los eventos que ocurren durante el ciclo están mediados por la secreción de las gonadotropinas: FSH (hormona folículo estimulante) y LH (hormona luteinizante) que a su vez está determinada por la pulsatibilidad de la GnRH, producida a nivel hipotalámico y que actúa como hormona liberadora de las gonadotropinas a nivel hipofisiario, de manera que los pulsos rápidos favorecen la liberación de FSH y los lentos la de LH. (15)

La FSH recluta una cohorte aproximadamente de 15 a 20 folículos e inicia el proceso de esteroidogénesis, usando los andrógenos circulantes producidos en la teca ovárica y la glándula suprarrenal lo cual favorece el crecimiento folicular. El incremento de los niveles circulantes de estrógenos, alcanzan una concentración que permite una autorregulación negativa disminuyendo la secreción de FSH y a su vez estimulando la liberación de LH.

Esta última cuando alcanza su pico máximo (15) y determina la ovulación del folículo preovulatorio a las 24 horas después de este evento.

Previo a la ovulación, la producción de progesterona es baja y está a cargo de las células de la teca favorecida por la LH, posteriormente es asumida por el cuerpo lúteo e incrementa substancialmente sus niveles circulantes. Los estrógenos disminuyen con el pico de LH sin embargo hacia la mitad de la fase lútea vuelven a elevarse en conjunto con la progesterona.

El cuerpo lúteo es un órgano producto del conglomerado celular restante del folículo una vez se ha presentado la ovulación. Está conformado por una población celular heterogénea, entre ellas células esteroideogénicas (células de la teca y de la granulosa), fibroblastos, células inmunes y células endoteliales. Su función principal es mantener niveles adecuados de progesterona que dan soporte a la gestación durante las primeras 7 a 10 semanas mientras esta función es asumida por la placenta. (15) (16)

Los cambios inducidos por los estrógenos a nivel uterino durante la fase proliferativa coinciden con los cambios descritos en la fase folicular. Se presenta una mitosis progresiva del endometrio, con un elongamiento y tortuosidad en las glándulas. La fase secretora del endometrio se caracteriza por el efecto de la progesterona en las glándulas una vez se presenta la ovulación. En consecuencia se modula el efecto estrogénico, cesa la mitosis y el evento significativo es la secreción glandular, evidente por presencia de glucógeno en las mismas. De no presentarse la implantación hacia el final de la fase lútea se aumenta el número de linfocitos y polimorfonucleares neutrófilos, anunciando el colapso endometrial y el sangrado menstrual.

Cuerpo Lúteo Y Progesterona

Posterior al pico de LH se presenta la madurez de la maquinaria enzimática y vascular necesaria para la producción de progesterona en las células de la granulosa, anteriormente asumida por las células de la teca.

No se han establecido niveles normales de progesterona sin embargo diferentes autores (16) (17) reportan que la secreción diaria de progesterona por el cuerpo lúteo oscila entre 25 a 50 miligramos.

La función del cuerpo lúteo es producir estrógenos y progesterona, que favorecen un ambiente apropiado para que ocurra la gestación. Posteriormente entra en un proceso degenerativo conocido como luteolisis en donde ocurre al regresión funcional con la caída de la producción de la progesterona y de los estrógenos y finalmente la regresión estructural. (8). Si se da el embarazo, después de la semana 7 a 10 la placenta comanda la producción de esteroides y el cuerpo lúteo regresa (11)

Csapo realizó experimentación en humana, ratas y conejas; permitiendo reconocer el papel del cuerpo lúteo en el mantenimiento del embarazo. Encontró que la ooforectomía antes del día 14 (5-6 días posteriores a la implantación) conduce a una rápida muerte y resorción fetal en ratas y si se realiza en el día 16-17 la supervivencia fetal es del 60%. El mantenimiento del embarazo en estas últimas, depende también de hipertrofia placentaria, que se inicia después del día 13; de no lograrse hacia el día 19 a 20 se presentará el parto prematuro (11)

Después de la implantación del blastocisto, para garantizar la duración del cuerpo lúteo y la viabilidad del embarazo se presenta un rescate tanto funcional como estructural por la hCG (gonadotropina coriónica humana) que es producida por el trofoblasto. La hCG se incrementa exponencialmente pero los niveles de progesterona se mantienen estables. En ciclos inducidos como en el caso de reproducción asistida: se realiza un rescate farmacológico con hCG a dosis similares al embarazo temprano. (16) (17)

El momento adecuado para la implantación es entre 6 y 10 días (ventana de implantación), luego de la ovulación. En estudios se ha encontrado que la ventana de implantación coincide con el pico de progesterona y la presencia de pinópodos e integrinas expresadas en el endometrio, que tienen un lugar en la unión al embrioblasto (16) (17)

La progesterona es determinante durante la fase secretora en el ciclo endometrial, de tal manera que niveles hormonales insuficientes conducen a una arquitectura inadecuada, que limita la implantación.

Anteriormente se ha descrito la función del cuerpo lúteo y algunas de las funciones de la progesterona, pero cabe mencionar otros efectos de esta hormona en el organismo femenino en pro de la gestación como son:

- Modulación de la respuesta inmune: la unidad feto-placenta funciona como un injerto homólogo, donde el útero actúa como receptor y monta una respuesta inmunológica tanto celular como humoral frente a unos antígenos fetales (HLA-G) donde el trofoblasto tiene la habilidad de modular esta respuesta a través de diferentes mecanismos orquestados por la progesterona, permitiendo la implantación y continuidad del embarazo. (18) (19)
- Quiescencia miometrial: la progesterona disminuye las contracciones del músculo uterino favoreciendo la receptividad del embrión y la permanencia del embarazo (11)
- Favorecimiento de la receptividad uterina e implantación a través de la expresión de moléculas endometriales que median el reconocimiento y adherencia del embrión.
- Regula la producción de moléculas proinflamatorias tales como las prostaglandinas, favoreciendo el aporte sanguíneo a la decidua y al resto del sistema reproductor femenino. (16) (17)

Recientemente se ha evaluado el índice de resistencia vascular del cuerpo lúteo encontrando niveles altos durante la fase folicular para luego presentar una caída marcada hacia la mitad de la fase lútea y un aumento nuevamente en la luteólisis. Los periodos de resistencias bajas se han relacionado con los valores más elevados de progesterona, de forma que durante el embarazo temprano, la resistencia vascular del cuerpo lúteo se mantiene baja, hasta la semana 8 a 9 y luego concordando con la regresión funcional y estructural inicia el incremento de los valores anunciando su retroceso.

Falla Del Embarazo

Se ha descrito que alrededor del 15% de los embarazos reconocidos clínicamente finalizan en aborto espontáneo (18) (19), considerando como causas probables en un 50 a 60% las alteraciones cromosómicas, las infecciones, las enfermedades endocrinológicas maternas y las alteraciones anatómicas, sin embargo un 40 a un 50% quedan sin causa clara. Cabe la posibilidad que para este último grupo la explicación pueda estar en la inadecuada modulación de la respuesta inmune generada por el trofoblasto y la placenta, donde la progesterona es actor fundamental. (18) (16) (19)

Anteriormente se utilizaba con frecuencia la condición de disfunción de la fase lútea para explicar los casos de infertilidad en los cuales no se encontraron otras etiologías o en mujeres con pérdidas a repetición; considerándose como una condición donde la producción de progesterona es inadecuada y por consiguiente se presenta una falla en la implantación (16). Sin embargo los métodos usados en su diagnóstico como el cuadro de temperatura basal, los cambios histológicos endometriales y los niveles de progesterona tienen una baja reproducibilidad y no logran tener una evidencia científica suficiente para continuar siendo considerados en la práctica clínica actual. (20)

Desde hace aproximadamente diez años se encuentra el término PUL “pregnancy of unknown location” en la literatura médica, haciendo referencia a los embarazos bioquímicos sin confirmación ecográfica; considerando cuatro desenlaces; embarazo intrauterino viable, embarazo ectópico, pérdida de la gestación y PUL persistente que describe la persistencia de valores de hCG séricos sin cambios ultrasonográficos.

En búsqueda de predicción de desenlace, se han empleado algoritmos que involucran instrumentos no invasivos como los marcadores hormonales para conocer el devenir de la gestación. Encontrando la relación de hCG como la mejor prueba para predecir embarazo viable y la progesterona para no viabilidad del embarazo, especialmente en búsqueda del diagnóstico temprano del embarazo extrauterino.

El 10% de los embarazos considerados PUL son ectópicos y representan el 2% de todas las gestaciones (13) (21) y el 80% de las muertes maternas durante la gestación temprana.

En la literatura se encuentran reportes de valores de progesterona sérica > 20 ngr/ml que sugieren embarazo viable con un valor predictivo positivo $> 95\%$. Un incremento de hCG $> 66\%$ a las 48 hrs predice un embarazo intrauterino con un valor predictivo positivo del 96.5% (13)

En otros estudios encuentran que la progesterona por debajo de 5 ng/ml tiene una especificidad del 100% en confirmar embarazo anormal, por encima de 20 ngr/ml, se asocian con embarazos intrauterinos y los niveles entre 5 y 20 ng/ml son considerados zona indeterminada. (13)

Los niveles de hCG seriados, son usados para seguimiento de gestaciones tempranas; con una sensibilidad del 99%, un incremento de hCG en un periodo de 48 hrs menor del 53%; confirma un embarazo anormal (6).

En otros trabajos (22) reportan valores de progesterona < 20 nmol, para predecir PUL (pregnancy unknown location) fallido con un valor predictivo positivo $> 95\%$. Y una relación hCG $> 66\%$ a las 48 hrs de la primera toma, predicen un embarazo intrauterino con valor predictivo positivo de 96.5%. Con una zona subóptima para predicción de embarazo ectópico con un valor predictivo positivo de 18.2% para progesterona y 43.5% para hCG.

Algunos trabajos han demostrado que la medida única de progesterona o combinada con la cuantificación de hCG es tan sensible como los niveles seriados de hCG, en predicción de viabilidad de la gestación temprana. Ofreciendo ventaja en la disminución de tiempo de espera (14)

Aun no se ha estandarizado valores de progesterona eficaces en la predicción de desenlace de embarazo, especialmente en mal pronóstico, para la diferenciación del embarazo ectópico del aborto.

Se ha mencionado la importancia de los valores séricos de progesterona como reflejo de la función del cuerpo lúteo, sin embargo no ha sido exitoso dada la amplia variabilidad de los valores de progesterona en un mismo día y la subjetividad y oscilación en la temperatura corporal, variable a partir de la cual se deducía el momento del ciclo en que se encontraba la mujer (16) (23).

En un estudio que valoro 240 pacientes sometidas a TRA, se considero que un valor de progesterona >1.5 ng/ml en el día de la administración de la hCG se asocia con bajas tasas de embarazo clínico, sin embargo está sujeto al ciclo de inducción que se haya empleado y el estado de división embrionaria. (24)

Hasta el momento en la búsqueda de la literatura no se han documentado valores de progesterona durante la fase lútea que puedan ayudar a establecer una vinculación con la presencia de embarazo o no, tanto en ciclos fisiológicos como asistidos. En este trabajo tiene como propósito verificar la relación que puedan tener estos valores con el desenlace de las técnicas de reproducción asistida.

Infertilidad y técnicas de reproducción asistida

La infertilidad afecta una de cada de seis parejas en edad fértil, es definida como la incapacidad para concebir en un lapso de 12 meses consecutivos, con relaciones sexuales periódicas sin protección. (12)

Tipos de infertilidad

Primaria: mujer que nunca se ha embarazado

Secundaria: mujer que ha tenido embarazos previos sea cualquiera de los siguientes el desenlace (aborto, parto a término, parto pre término, embarazo ectópico (25), (12)

Factores Asociados

Edad: se ha demostrado que pacientes mayores de 35 años tienen una disminución de la tasa de embarazos, se explica por la declinación en el número y calidad de ovocitos. a su vez se incrementa la tasa de abortos (12).

La edad del ovocito es la realmente importante más que la edad de la receptora para éxito del embarazo como se ha visto en los casos de donación. Ya que con envejecimiento se presentan errores en la división celular y disyunción cromosómica, favoreciendo la presentación de abortos por alteraciones incompatibles con la vida (12) (26)

Causas De Infertilidad (26)

Se han identificado factores probables que explican la infertilidad entre los cuales se encuentran:

Factor femenino:

- Factor ovulatorio: en general se trata del estudio del desarrollo, maduración y ruptura adecuados del folículo.
 - Anovulación: alteración que implica el desarrollo y ruptura folicular, conduciendo a la no liberación del ovocito. Se explica por múltiples condiciones como síndrome de ovario poliquístico,
- Factor útero – tubárico- peritoneal: incluye integridad de la trompa y la cavidad uterina y la presencia de bridas o adherencias peritoneales que distorsiones la anatomía del sistema reproductor.

Infertilidad inexplicada:

Son los casos en los que los estudios para infertilidad son normales. Se encuentra en un 10 y 15% de las parejas.

Factor masculino:

- Factor de migración espermática: estudia la relación entre el moco cervical y los espermatozoides; observado la movilidad a través del moco.

- Deben estudiarse entidades que afecten la calidad y cantidad de los espermatozoides; tales como: varicocele, infecciones, trauma, antecedentes quirúrgicos, exposiciones a tóxicos y alteraciones genéticas. (12)
- La OMS determino parámetros para la normalidad de espermiograma, el diagnóstico de factor masculino se hace con por lo menos 2 alterados, separados por 3 meses. (27)

<i>Características</i>	<i>Valor Normal</i>
Volumen	$\geq 2.0\text{mL}$
pH	7.2-8.0
Concentración	$\geq 20\text{E}6$ espermatozoides/mL
Movilidad	$\geq 50\%$ (progresión rápida $>25\%$)
Morfología	$\geq 30\%$ formas normales
Vitalidad	$\geq 75\%$ vivos
Cuenta células blancas	$<1^6$ / mL
Prueba “inmunobeads”	$<20\%$ espermatozoides adheridos

En el siguiente cuadro se resumen las técnicas de reproducción asistida.

Tipo de técnica de reproducción asistida	Procedimiento
FIV (fertilización in vitro)	Técnica de 4 pasos: inducción de la ovulación, recuperación de los óvulos guido por ecografía, inseminación de los óvulos, transferencia embrionaria intrauterina.
ICSI (inyección intracitoplasmática de ovocitos)	Similar a la anterior, excepto que el espermatozoide es inyectado dentro del ovulo para facilitar la fertilización.
Congelación de embriones	Los embriones no transferidos son congelados en nitrógeno líquido, para transferencia futura.
▪ Tomado de Claudia Borrero Cabrera. Evaluación de la receptividad endometrial por doppler en pacientes tratadas con técnicas de reproducción asistida.2009	

Progesterona En Embarazos Secundarios A Técnicas De Reproducción Asistida

En embarazos productos de técnicas de reproducción asistida, donde hay una hiperestimulación ovárica inducida farmacológicamente. (Inseminación intrauterina: IUI, in vitro (FIV), inyección intracitoplasmática ICSI). Se crea un ambiente bajo en progesterona iatrogénicamente.

El uso de análogos de GnRH resulta en un inadecuado funcionamiento del cuerpo lúteo. Adicionalmente durante el proceso de aspiración folicular pueden removerse células de la granulosa. Requiriendo suplemento exógeno de progesterona, iniciando el día de transferencia del embrión hasta que se confirma viabilidad fetal en ecografía o de acuerdo a criterio médico (16) (17)

Aunque se considera que el soporte de progesterona es necesario por razones fisiológicas, su uso ha sido empírico y liberal. En una revisión de 59 estudios, en los cuales se empleó agonistas de la GnRH para in vitro; y se administró progesterona exógena, se encontró aumento en el número de receptores de progesterona, comparado con el placebo con un OR: 2.38. (6)

La administración de progesterona puede ser vía oral, vaginal e intramuscular. En varios estudios (6) se ha observado que la tasa de implantación y receptores de progesterona disminuye con el uso de la forma oral al igual que incrementa la tasa de aborto; comparado con la administración vaginal. (23)

Con dosis de progesterona de 50 mg día por vía intramuscular, se logran concentraciones séricas en rango fisiológico. Con la presentación vaginal los niveles séricos son más bajos. Sin embargo se ha asociado con una menor tasa de pérdidas de la gestación. (23)

Trabajos relacionados con el tema

La búsqueda de la literatura se realizó a través de MEDLINE con los términos MeSH (progesterone levels AND pregnancy; ectopic pregnancy AND progesterone levels; progesterone AND Reproductive Techniques AND Pregnancy) se eligieron los artículos que mostraron correlación de los niveles de progesterona con viabilidad o no de embarazo; con el fin de evaluar la reciprocidad de los niveles hormonales de embarazos no viables con los ciclos que finalizan en no embarazo.

En el apéndice 2, se muestra la tabla resumen de los diferentes estudios.

Vicdan and Zeki Isik, (2001) (28) concluyeron que no había diferencia entre los niveles de progesterona sérica determinados en el día 11 posterior a la transferencia de los ovocitos en los dos grupos de evaluación, mientras que Al-Ramahi et al. (1999) (29) sugirieron que los niveles séricos de progesterona de 45 nmol/l en el embarazo temprano pueden predecir los embarazos viables de los no viables; sin embargo debido a las limitaciones de este estudio se decidió continuarlo en el trabajo de Perkins SL et al (2000) (30), encontrando que para el valor de corte de progesterona usado (45nmol/L) no se encontró diferencia los embarazos viables de los no viables, ya que se observa solapamiento entre los grupos. Ninguno de estos estudios ha usado controles, para las mujeres que fallaron en concebir y recibir progesterona como soporte en la fase lútea.

Carmona F et al. (2003) (31), en su estudio de marcadores hormonales tempranos empleados en la predicción de embarazo posterior a la fertilización *in vitro* y transferencia embrionaria, muestran que el empleo de una estrategia que emplee marcadores de forma dual o triple (hCG, estradiol, progesterona), no muestra una ventaja significativa sobre el uso de un solo marcador hormonal, como lo es el uso de los niveles séricos de hCG en los ciclos de IVF, el cual si bien no es el único diagnóstico, tiene un buen valor predictivo para el desenlace de embarazo.

Ioannidis G et al.(2005) (32) encontró que a pesar de la suplementación con progesterona exógena, los niveles de progesterona sérica, desde una etapa temprana de gestación (14 días después de la recuperación de oocitos) fueron significativamente elevados y lograron predecir las mujeres que estaban destinadas a tener embarazos intrauterinos viables. Estos altos niveles sugieren que la progesterona endógena, es suficiente en la predicción de

embarazos viables y que la administración de progesterona exógena no logra rescatar a un embarazo destinado a resultar en un aborto involuntario. La determinación única de progesterona en suero podría ser un indicador útil de los resultados del embarazo en mujeres sometidas a tratamientos de IVF o ICSI.

Polotsky AJ et al. (2009) (9), en su estudio encontró que las variables relacionadas con la presencia de embarazo clínico son: edad materna, calidad embrionaria y desarrollo embrionario en el momento de la congelación. Asimismo, que la relación entre la progesterona sérica en el día de la administración de gonadotropina coriónica humana es notable y merece una investigación adicional. Bignardi T et al. (2010) (33), se enfocó en el poder predictivo de la progesterona en el desenlace de pacientes con embarazo de localización desconocida (PUL) y desenlace en embarazo intrauterino, en este estudio se encontró que los niveles séricos de progesterona no tienen un poder predictivo superior a la hCG para el diagnóstico en la viabilidad del embarazo intrauterino de viabilidad incierta.

Objetivos

Objetivo General

Determinar si existe asociación entre los niveles de progesterona sérica en fase lútea en pacientes embarazadas y no embarazadas tratadas con técnicas de reproducción asistida (TRA) en la Unidad de Fertilidad del Country, Conceptum en el periodo entre el 20 de enero de 2005 al 15 de diciembre de 2010.

Objetivos Específicos

- Caracterizar la población general de pacientes tratadas con técnicas de reproducción asistida.
- Establecer si existen diferencias estadísticas en los niveles de progesterona sérica entre las pacientes embarazadas y las no embarazadas.
- Elaborar un modelo de regresión logística para evaluar asociación entre progesterona y desenlace controlando por variables de confusión e interacción.

Hipótesis

Hipótesis nula

No se encuentra diferencia estadísticamente significativa en los niveles séricos de progesterona en fase lútea, entre las pacientes embarazadas y no embarazadas tratadas con técnicas de reproducción asistida.

Hipótesis alternativa

Existe una diferencia estadísticamente significativa en los niveles séricos de progesterona en fase lútea, entre las pacientes embarazadas y no embarazadas tratadas con técnicas de reproducción asistida.

Metodología

Tipo Y Diseño Del Estudio

Estudio observacional, de cohorte retrospectiva.

Tamaño de la muestra

Se necesitan como mínimo 10 desenlaces de la variable dependiente por cada variable independiente incluida en el modelo de predicción final (34) y por ser una cohorte retrospectiva, ya se ha establecido previamente el tamaño de muestra del estudio, el cual es de 352 ciclos de pacientes, 131 embarazadas (110 partos, 18 abortos y 2 ectópicos) y 221 no embarazadas.

Por lo tanto, lo que se debe determinar es el máximo número de variables independientes que con el tamaño de muestra establecido, el modelo de asociación final permite incluir, ello se determinó con base en la siguiente fórmula:

$$n_f = n_0 + n_1$$

$$n_f = 221 + 131 = 352$$

n_0 : Tamaño de muestra para pacientes sin el desenlace

n_1 : Tamaño de muestra para pacientes con el desenlace

n_f : Tamaño de muestra final

$$n_1 = 10(K+1)$$

$$K = \frac{n_1}{10} - 1$$

$$K = \frac{131}{10} - 1 = 12,1$$

n_1 : Tamaño de muestra para pacientes con el desenlace

K: Número de variables independientes que se incluirían en el modelo de predicción final

El máximo número de variables a incluir en el modelo de asociación final son 12 variables.

Población

Población Universo

Pacientes entre 25-45 años tratadas con técnicas de reproducción asistida.

Población de estudio

La población de estudio corresponde a las pacientes que asistieron a la unidad de fertilidad del Country CONCEPTUM y fueron llevadas a IVF, ICSI o ambas y cuyos embriones fueron transferidos posteriormente. Entre el 20 de enero de 2005 al 15 de diciembre de 2010.

Criterios de Inclusión

Pacientes llevadas a hiperestimulación ovárica para IVF, ICSI o ambas

Edad 25-45 años

Criterios de exclusión

- Pérdida durante el seguimiento
- Datos incompletos
- Ciclos de FIV/ICSI que no terminan en transferencia
- Óvulos donados
- Patología endometrial
- Síndrome de ovario poliquístico
- Pobres respondedoras
- Anomalías estructurales de cavidad endometrial (miomas, pólipos, adherencias, cicatrices uterinas)
- Pobre respuesta ovárica, reflejada por niveles de estradiol <400pg/mL| el día de la administración de la hGC

Desenlace

Con el fin de evaluar las variables involucradas en el éxito del embarazo, se realizara un análisis multivariado tomando los datos correspondientes de las historias clínicas de las pacientes incluidas en el estudio, y como variable desenlace embarazo y no embarazo.

Se tomó como definición de embarazo clínico la visualización ecográfica de uno o más sacos gestacionales. Esto incluye embarazo ectópico. Nota: la presencia de dos sacos gestacionales son contados como un solo embarazo clínico (1)

Variables

La tabla operacional de variables del estudio se encuentra en el apéndice 3.

Dependientes

Corresponde a una variable dicotómica, la cual se denomina desenlace. Definida como la visualización ecográfica de uno o más sacos gestacionales. Esto incluye embarazo ectópico.

Nota: la presencia de dos sacos gestacionales son contados como un solo embarazo clínico.

Independiente

Progesterona1: valor en ng /ml de progesterona durante la fase lútea

Posibles variables de confusión e interacción

Edad: años cumplidos de la paciente en el momento de la aspiración folicular

Índice de masa corporal: Calculado a partir de los valores de peso y talla de las pacientes mediante la siguiente fórmula:

$$\text{IMC} = \text{peso}(\text{kg}) / \text{talla}^2(\text{m}^2)$$

Tipo de infertilidad: primaria o secundaria según lo descrito en el marco teórico

Etiología de la infertilidad: las mencionadas en marco teórico; masculino, tubárica, inexplicada y otras

Duración de la infertilidad: años transcurridos desde la interrupción del método anticonceptivo y el inicio de TRA

Técnica de reproducción asistida empleada: realización de fertilización in vitro (FIV) o inyección espermática intracitoplástica (ICSI) de acuerdo a la etiología de la infertilidad, edad y otras características de la paciente.

Protocolo Inducción de Ovulación: Se utiliza el protocolo con agonistas (Lupron®) o antagonistas GnRH (Cetotride®).

Numero de óvulos recuperados: cantidad de óvulos recuperados posterior a la aspiración folicular

Número de embriones transferidos: número de embriones transferidos a la cavidad endometrial

Grado embrionario: según las categorías de (18) que clasifican los embriones de I a V así.

- I: blastómeros integras, del mismo tamaño, translucías con fragmentos de 0-5%
- II: blastómeros integras, del mismo tamaño, translucidas con fragmentos de 6-15%
- III: blastómeros desiguales con fragmentos de 16-25%
- IV: blastómeros no son todas integras, fragmentos del 26-35%
- V: blastómeros no son todas integras con fragmentación > 35%

Valor de estradiol: valor en pgr/ml durante la fase lútea

Técnica De Recolección De La Información

Se tomaran los datos de las historias clínicas de las pacientes que asistieron a la unidad de fertilidad del Country entre el periodo de enero de 2005 a diciembre 2010, tomando en cuenta que cumplan con los criterios de inclusión mencionados y reportando el desenlace de cada gestación.

Los datos clínicos fueron tomados de las historias clínicas, las cuales se diligenciaron por los médicos tratantes de la unidad de fertilidad del Country, los datos de laboratorio respectivos, fueron diligenciados por las biólogas de la unidad.

Procedimiento

Las pacientes tratadas con técnicas de reproducción asistida, se les realiza un protocolo de inducción de la ovulación, el cual se ajustó por edad y antecedentes de cada paciente, con un agonista de la GnRh 5 a 7 días antes de la menstruación o un antagonista de la GnRH de acuerdo a criterio médico. (26)

Posteriormente la inducción de la ovulación se realiza con gonadotropina recombinante, las dosis fueron adecuadas de acuerdo a la etiología de la infertilidad y a la respuesta previa a inductores de la ovulación para monitorizar desarrollo folicular se mide 17 β estradiol y el seguimiento del crecimiento folicular se realizó con ecografía transvaginal. Cuando 3 o más folículos alcanzan 18 mm se administra hCG (gonadotropina coriónica humana), a las 36- 38 hrs, se realiza la aspiración folicular, dirigida por ecografía y bajo sedación. Los ovocitos recuperados son llevados al laboratorio de FIV/ICSI para la inseminación y cultivo. (26)

Todas las pacientes recibieron progesterona exógena desde el día de la aspiración folicular, en dosis de 400 miligramos intravaginales cada día y se interrumpió su administración de acuerdo a criterio médico en cada caso.

Fertilización in vitro (FIV)

Los ovocitos recuperados, son inseminados con espermatozoides capacitados, con técnicas establecidas en el laboratorio. La unión de los dos gametos ocurre espontáneamente de forma extrauterina.

Inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)

Esta técnica se indica en casos de infertilidad secundaria a factor masculino severo, o en casos de falla del FIV. Consiste en la introducción mecánica de un espermatozoide único en el citoplasma de un ovulo.

Posteriormente a las 48-72 horas de la aspiración, los embriones son transferidos al útero materno, a través de un catéter dirigido por visión ecográfica transabdominal. (26)

A todas las pacientes sometidas a IVF o ICSI se les realizó progesterona y estradiol sérico en el día 7 a 10 postransferencia para evaluar la fase lútea. Luego en el día 12 a 14 se realizó hCG para evaluar presencia de embarazo en caso de ser positiva, se tomó una muestra adicional en busca de niveles de progesterona.

Las hormonas fueron procesadas en un equipo minividas con reactivos de la casa Biomeriux mediante la técnica ELFA (análisis enzimo – fluorescente). Con una especificidad del 100% y sensibilidad del 95% para progesterona y estradiol.

Plan de análisis de los resultados

Se empleó el programa SPSS 19.0 para la realización del análisis estadístico.

Análisis Descriptivo

Para el análisis descriptivo, los resultados de las variables continuas son presentados como promedio y desviación estándar y las variables discretas son presentadas en porcentaje con sus respectivos intervalos de confianza del 95%.

Selección de variables

Análisis Bivariado

Con el fin de escoger las variables que fueron seleccionadas para el análisis multivariado se realizó un análisis entre cada una de las variables independientes y el desenlace. El análisis bivariado consistió en evaluar la asociación de manera independiente entre el desenlace y cada una de las variables independientes empleando regresión logística. Se seleccionaron las variables que mostraron una mayor asociación en el análisis bivariado definida por un valor de $p < 0.25$, igualmente se considerará la conveniencia de incluir aquellas variables que se consideren por marco teórico importantes o influyentes, si se sospecha que a pesar de no haber resultado estadísticamente significativas, podrían modificar o intervenir en los resultados del modelo.

Evaluación de colinealidad

Se dice que existe multicolinealidad cuando dos o más de las variables independientes del modelo mantienen una relación lineal. En los diferentes modelos, generalmente se encontrará una multicolinealidad moderada, es decir, una mínima correlación entre las variables independientes del modelo. Si esta correlación fuera de mayor importancia, su efecto se vería en estimaciones sesgadas y errores típicos inflados, lo cual constituye un inconveniente al desarrollar un modelo de regresión logística. Por ende, para analizar este aspecto se realizará una matriz de correlación entre las variables independientes, para lo

cual se tomará como punto de corte para la colinealidad un coeficiente de correlación > 0.60 .

Modelo de Asociación

Se corrió el modelo de regresión logística multivariado de asociación teniendo como variable de desenlace la implantación embrionaria y como variables independientes las seleccionadas por el análisis bivariado. El nivel de significancia estadística fue de $p 0.05$ para el modelo multivariado.

Análisis de Regresión logística

Mediante regresión logística se estudiará e identificarán la asociación de progesterona y embarazo viable controlando por variables de confusión e interacción en la población de estudio. Se explorarán las técnicas backward, forward y el modelo de desempeño completo.

Análisis del Modelo

Con el fin de evaluar la significancia de los exponentes se realizarán pruebas individuales de Wald, tomando como nivel de significancia estadística un valor de $p < 0,05$.

El nivel de confianza utilizado para los intervalos de los OR fue del 95%. La bondad de ajuste de estos modelos se analizó mediante la prueba de razón de verosimilitudes.

Bondad de ajuste: Siempre que se construye un modelo de regresión es fundamental, antes de pasar a extraer conclusiones, el corroborar que el modelo calculado se ajusta efectivamente a los datos usados para estimarlo, para lo cual se analizará la prueba de Hosmer-Lemeshow y la prueba de Razón de Verosimilitud.

Como medida de la capacidad discriminatoria del modelo se realizará la construcción curva ROC, para determinar el área bajo la curva, la cual representa la capacidad que tiene el modelo en clasificar adecuadamente a los individuos por su desenlace.

Resultados

Análisis descriptivo

Entre enero de 2005 a diciembre de 2010, se incluyeron en el estudio 352 pacientes, de las cuales 131 quedaron embarazadas (37,2%) (111 partos, 18 abortos y 2 ectópicos). En la tabla 1 se observan las características de la población estudiada.

El promedio de los niveles séricos de progesterona fue de 38,3ng/mL ($\pm 25,7$ ng/mL). Las pacientes tenían una edad promedio de 35,7 años ($\pm 4,4$ años), siendo la menor de 25 años y la mayor de 45 años. El promedio del índice de masa corporal fue de 22,1Kg/m², ($\pm 2,99$ Kg/m²) el promedio de duración de la infertilidad fue de 4,1 años ($\pm 2,8$ años).

El tipo de infertilidad más frecuente fue la secundaria (51,4%) y la etiología de la enfermedad más frecuente fue la masculina (31,0%).

La mayoría de los ciclos fueron frescos (84,7%), el protocolo de inducción de la ovulación más frecuente fue Lupron®(73,3%), el catéter empleado fue Cook (77,3%) y la técnica de reproducción asistida más empleada fue ICSI (39,2%). Se recuperaron en promedio 7,80 ovocitos $\pm 4,64$ y se congelaron en promedio 1,15 embriones $\pm 1,99$ embriones.

Tabla 1. Características demográficas de las pacientes sometidas a TRA en la Unidad de Fertilidad del Country de Bogotá entre Enero de 2005 y Diciembre de 2010.

Variables Analizadas		IC95%
Niveles séricos de progesterona basal*	38,3 (25,7)	(35,6-40,9)
Edad (años)*	35,68(4,48)	(35,2-36,1)
Índice de masa corporal*	22,1(2,99)	(21,8-22,5)
Tipo de infertilidad (%)		
Primaria	48,6	(43,3-53,8)
Secundaria	51,4	(46,2-56,7)
Años de Infertilidad*	4,11(2,85)	(3,81-4,41)

Etiología Infertilidad (%)		
Inexplicada	15,6	(11,8-19,4)
Tubárica	24,1	(19,6-28,6)
Otras femeninas	29,3	(24,4-34,0)
Masculina	31,0	(26,1-35,8)
Ciclos anteriores*	0,84 (1,30)	(0,71-0,98)
Protocolo de inducción de la ovulación(%)		
Lupron	73,3	(69,1-78,3)
Cetrotride	26,1	(21,6-30,9)
Número de ovulos recuperados*	7,80(4,64)	(7,31-8,29)
Técnica de Reproducción Asistida (%)		
FIV	34,4	(29,4-39,4)
ICSI	39,2	(34,1-44,3)
Ambas	26,4	(21,8-31,0)
Número de embriones tipo I	3,51(2,45)	(3,24-3,79)
Número de embriones I/II transferidos*	1,92(0,67)	(1,86-1,99)
Tipo de Cateter (%)		
Cook	77,3	(72,9-81,7)
Ultrasoft	22,7	(18,3-27,1)
Embriones congelados*	1,15(1,99)	(0,92-1,37)
Número de sacos		
Ninguno	61,6	(56,5-66,7)
Uno o más	38,4	(33,2-43,4)
Tipo de ciclo (%)		
Fresco	84,7	(81,4-88,9)
Congelado	14,8	(11,1-18,6)
Estradiol*	796,08(776,4)	(714,7-877,5)

* Reportados como promedio (desviación estandar)

Análisis Bivariado

El análisis bivariado se realizó entre la variable dependiente de embarazo y las variables independientes consideradas previamente en el marco teórico. De acuerdo con los resultados observados en las tablas 2 y 3 y teniendo como punto de corte un valor de $p < 0,25$ para seleccionar las variables que serán incluidas en el modelo multivariado, las variables cualitativas que se incluirían en el modelo serían: etiología de la enfermedad, el protocolo de inducción de la ovulación, la técnica de reproducción asistida y el tipo de catéter; y para las variables cuantitativas, todas se incluyeron en el análisis multivariado.

Tabla 2. Análisis bivariado entre embarazo y las variables cualitativas

Variables Analizadas	Embarazo		Total (%)	P	OR (IC95%)
	No	Si			
Tipo de infertilidad (%)					
Primaria	103	68	171 (48,6)		1
Secundaria	118	63	181 (51,4)	0,336	0,809(0,525-1,247)
Etiología Infertilidad (%)					
Inexplicada	40	15	55(15,6)		1
Tubárica	55	30	85(24,1)	0,322	1,455(0,693-3,054)
Otras femeninas	66	37	103(29,3)	0,272	1,495(0,730-3,062)
Masculina	60	49	109(31,0)	<u>0,030</u>	2,178(1,078-4,400)
Protocolo de inducción de la ovulación(%)					
Lupron	155	103	258(73,7)		1
Cetrotride	66	26	92(26,3)	<u>0,048</u>	0,593(0,353-0,995)
Técnica de RA (%)					
FIV	80	41	121(34,4)		1
ICSI	89	49	138(39,2)	0,784	1,074(0,643-1,795)
Ambas	52	41	93(26,4)	<u>0,129</u>	1,538(0,882-2,683)

Tipo de Cateter (%)					
Cook	165	107	272(77,3)		1
Ultrasoft	56	24	80(22,7)	<u>0,130</u>	0,661(0,386-1,130)
Tipo de ciclo (%)					
Fresco	184	114	298(85,1)		1
Congelado	35	17	52(14,9)	0,445	0,784 (0,420-1,464)

La tabla 3 muestra el resultado del análisis bivariado entre la variable desenlace (embarazo) y las variables independientes cuantitativas. Los resultados se muestran como media (desviación estándar).

Tabla 3. Análisis bivariado entre embarazo y las variables cuantitativas

			Embarazo		P	Exp β(IC95%)
Variables Analizadas			No	Si		
Niveles séricos de progesterona basal – fase lutea			34,05 (24,70)	45,46 (25,85)	<u>0,000</u>	1,017(1,009-1,026)
Edad (años)			36,3 (4,34)	34,6 (4,53)	<u>0,001</u>	0,917(0,873-0,964)
Índice de masa corporal			22,03 (2,99)	22,38 (3,01)	<u>0,283</u>	1,040(0,968-1,118)
Años de Infertilidad			4,34 (3,15)	3,74 (2,21)	<u>0,060</u>	0,923(0,849-1,003)
Ciclos anteriores			0,94 (1,43)	0,69 (1,02)	<u>0,089</u>	0,851(0,706-1,025)
Número de ovulos recuperados			7,20 (4,46)	8,80 (4,79)	<u>0,002</u>	1,077(1,027-1,129)
Número de embriones tipo I			3,10 (2,30)	4,22 (2,54)	<u>0,000</u>	1,206(1,093-1,331)

Número de embriones I/II transferidos	1,85 (0,71)	2,05 (0,56)	<u>0,007</u>	1,604(1,140-2,255)
Embriones congelados	0,90 (1,75)	1,58 (2,28)	<u>0,005</u>	1,183(1,053-1,330)
Niveles séricos de hGC	6,43 (38,22)	289,85 (321,25)	<u>0,000</u>	1,033(1,024-1,042)
Estradiol	740,99 (784,67)	889,01 (756,21)	<u>0,042</u>	1,000(1,000-1,001)

Evaluación de colinealidad

Se evaluó previamente las variables que podrían tener colinealidad, como fue el caso del peso y la talla de las pacientes, motivo por el cual se realizó una modificación de estas variables y solo se presentó el índice de masa corporal.

Se encontró un coeficiente de correlación de 0,614 entre las variables estradiol y niveles séricos de progesterona; 0,687 entre las variables embriones grado I/II y número de ovocitos recuperados; y entre embriones congelados y embriones grado I/II con un coeficiente de correlación de 0,628. Todos los otros coeficientes de correlación de spearman estuvieron por debajo del punto de corte establecido de $r > 0,6$.

El apéndice 4 muestra el coeficiente de correlación de spearman entre las variables que serían incluidas en el modelo de asociación. Por los hallazgos anteriores, se decidió retirar del modelo las variables estradiol, embriones congelados y ovocitos recuperados; ya los niveles de progesterona sérica lútea es la variable de interés del estudio a pesar que la variable estradiol se ha enmarcado en diferentes estudios como una variable relevante a nivel clínico y el número de ovocitos tipo I transferidos.

Análisis de Regresión Logística

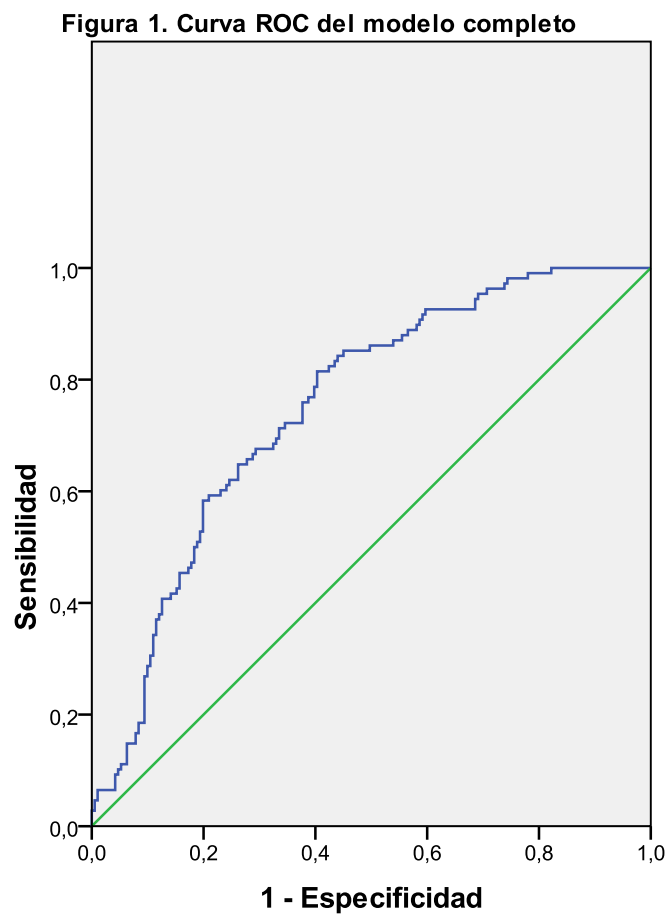
Inicialmente, se corrió el modelo de regresión logística completo incluyendo la variable independiente junto con las posibles variables de confusión y/o interacción que fueron

seleccionadas con anterioridad y a su vez tomando como variable dependiente a embarazo. El nivel de significancia estadística fue de un valor de $p < 0.05$ para el modelo multivariado.

Así entonces, el modelo incluyó las siguientes variables: *niveles séricos de progesterona, edad de la paciente, índice de masa corporal, etiología, años de infertilidad, ciclos anteriores, protocolo de inducción de la ovulación, técnica de reproducción asistida, embriones tipo I/II disponibles y tipo de catéter empleado.*

Se observa que las variables *progesterona, etiología y embriones tipo I/II disponibles* son las variables asociadas al embarazo (Apéndice 5).

Se corre la curva ROC del modelo completo, el cual se observa en la figura 1, encontrándose un área bajo la curva de 0,749



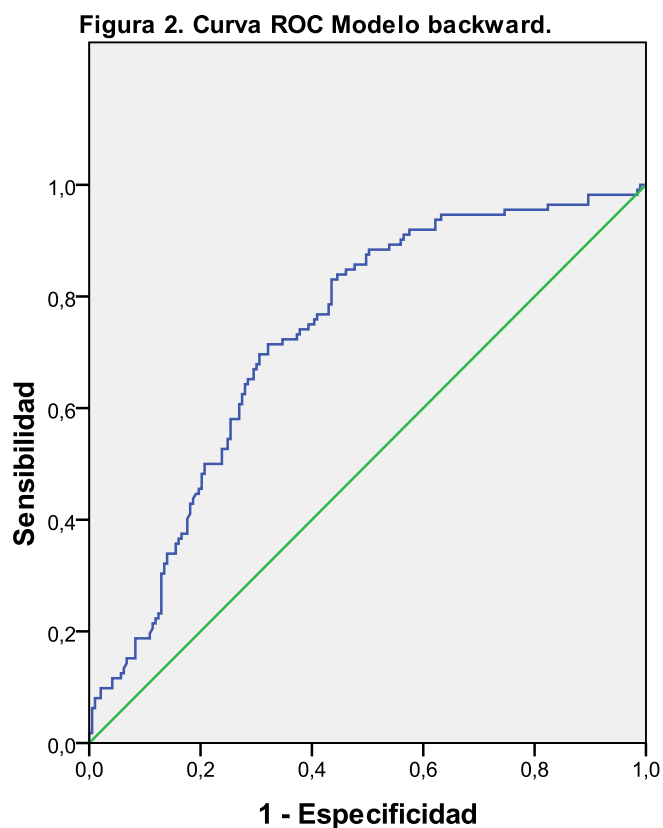
Método backward

Se corrió el modelo por la técnica backward (Apéndice 6). Se observa que por este método las variables incluidas en el modelo son: *progesterona*, *edad de la paciente*, *embriones tipo I/II disponibles* y *tipo de catéter*.

Fórmula del modelo

$$y = \frac{1}{1 + e^{-0,662 - 0,018(\text{Progesterona}) + 0,070(\text{Edadpaciente}) - 0,166\left(\text{embriones}\frac{I}{II}\right) + 0,626(\text{cateter}(\text{Cook}=0;\text{ultrasoft}=1))}}$$

Se corre la curva ROC del modelo backward, el cual se observa en la figura 2, encontrándose un área bajo la curva de 0,728.



La sensibilidad del modelo es de 35,2% y la especificidad es de 84,3% (tabla 4)

Tabla 4. Tabla de contingencia del desenlace (embarazo) observado vs. El pronosticado en los ciclos de pacientes tratadas con técnicas de reproducción asistida en la Unidad de Fertilidad del Country.

Observado		Pronosticado		
		DESENLACE		Porcentaje correcto
		Noembarazo	Embarazo	
DESENLACE	Noembarazo	161	30	Especificidad: 84,3%
	Embarazo	70	38	Sensibilidad: 35,2%
Porcentaje global				66,6%

Punto de corte: 0,5

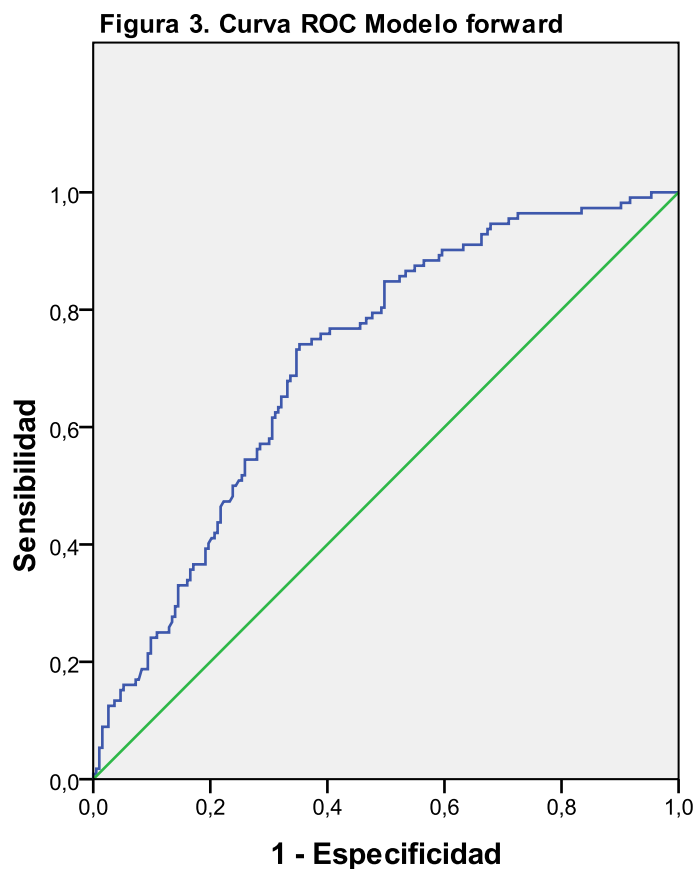
Método forward

Se corrió el modelo por la técnica forward (Apéndice 7). Se observa que por este método las variables incluidas en el modelo son: *progesterona*, *edad de la paciente* y *embriones tipo I/II disponibles*.

Fórmula del modelo

$$y = \frac{1}{1 + e^{-0,618 - 0,018(\text{Progesterona}) + 0,071(\text{Edadpaciente}) - 0,163\left(\text{embriones} \frac{I}{II}\right)}}$$

Se corre la curva ROC del modelo backward, el cual se observa en la figura 2, encontrándose un área bajo la curva de 0,714.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

La sensibilidad del modelo es de 33,3% y la especificidad es de 84,3% (tabla 5)

Tabla 5. Tabla de contingencia del desenlace (embarazo) observado vs. El pronosticado en los ciclos de pacientes tratadas con técnicas de reproducción asistida en la Unidad de Fertilidad del Country.

Observado		Pronosticado		
		DESENLACE		Porcentaje correcto
		Noembarazo	Embarazo	
DESENLACE	Noembarazo	161	30	Especificidad: 84,3%
	Embarazo	72	36	Sensibilidad: 33,3%
Porcentaje global				65,9%

Punto de corte: 0,5

Discusión

En este trabajo se buscó identificar la asociación de los niveles de progesterona sérica de fase lútea con el embarazo y no embarazo en pacientes tratadas con técnicas de reproducción asistida. Para lo cual, se tomó una cohorte retrospectiva durante el periodo de enero de 2005 a diciembre de 2010, de las pacientes que asistieron a la unidad de fertilidad del Country en total se analizaron datos de 352 mujeres, de las cuales 121 fueron tratadas con FIV (34.4%), 138 a ICSI (39.2%) y 93 (26.4%) a ambas técnicas.

Se embarazaron un total de 131 mujeres (37.2%), cuyo desenlace fue de 111 partos, 18 abortos y 2 embarazos ectópicos. El valor de progesterona promedio fue de 38.3 ng/mL ($\pm 25,7$ ng/mL). El tipo de infertilidad más frecuente fue la secundaria y la etiología más común la masculina en 109 de los casos (31%), en cuanto a la edad el promedio fue de 35.7 años ($\pm 4,4$ años) y el IMC fue de 22.1 kg/m² ($\pm 2,99$ Kg/m²).

Mediante el análisis de regresión logística multivariado se encontraron dos modelos diferentes, el primero, por el método backward, encontró que las variables asociadas con el desenlace del embarazo son: *progesterona, edad de la paciente, embriones tipo I/II disponibles y tipo de catéter*. De las cuales las variables edad de la paciente y el tipo de catéter (ultrasoft), estaban asociados negativamente con el embarazo. Por otro lado, el segundo modelo, por el método forward, encontró que las variables asociadas con el desenlace del embarazo son: *progesterona, edad de la paciente y embriones tipo I/II disponibles*. De las cuales se encontró que la edad está asociada negativamente con el embarazo, lo cual es lógico, ya que esta variable es una de las más conocidas que afecta la probabilidad de embarazo en los tratamientos de fertilidad, debido a que está relacionada inversamente con la calidad de los óvulos, es decir que al aumentar la edad de la paciente, disminuye la calidad de los mismos (9). Asimismo, en cuanto al grado embrionario, los embriones tipo I y II son de buena calidad y favorecen la implantación (9).

Teniendo en cuenta que la capacidad discriminatoria de ambos modelos no difiere en más de un 7% de un modelo a otro, siendo de un 0.728 en el primer modelo, el cual incluye 4 variables y de 0.714 para el segundo modelo, el cual incluye 3 variables; de acuerdo con el principio de la parsimonia, el modelo seleccionado fue el obtenido por el método forward, es decir el que incluye como variables asociadas al embarazo a los niveles séricos de progesterona, la edad de la paciente y los embriones tipo I/II disponibles. Este modelo presentó una sensibilidad del 33.3% y una especificidad del 84.3%. Es de resaltar que este modelo es de asociación, más no un modelo explicativo, ya que estas variables solo explican el 15,6% del fenómeno.

Dentro de los hallazgos congruentes con la literatura revisada para la elaboración del trabajo. Se consideró incluir en el modelo los niveles de estradiol, sin embargo esta variable presentaba colinealidad con los niveles de progesterona séricos y dado que esta es la variable de interés, se omitió su evaluación en el modelo final.

Ya que el coeficiente de los niveles de progesterona sérica no varió al realizar el análisis bivariado y el multivariado, se puede decir que no se presenta el fenómeno de interacción y/o confusión entre la variable independiente y las posibles variables de confusión y/o interacción incluidas en el análisis, por tratarse de una estimación robusta.

Dentro de las limitaciones del estudio se encuentra la validación del modelo, así como la evaluación de la posible relación entre los niveles de progesterona sérica para evaluar la viabilidad del embarazo (intrauterino, ectópico, aborto), sin embargo, considerando la baja tasa de abortos y ectópicos no se obtuvo una muestra suficiente para realizar un análisis multivariado completo.

Conclusiones

Los niveles de progesterona sérica en el día 7 post aspiración de ovocitos, si presentan una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de mujeres embarazadas de las que no lo están, lo que sugiere que un análisis complementario podría aclarar el papel predictivo de este marcador en la viabilidad del embarazo.

En un modelo multivariado de regresión logística se encontró que el valor de progesterona en conjunto con otras variables como el grado embrionario y la edad materna están vinculados con el éxito del embarazo en la población estudiada, sin embargo, por el tamaño de la muestra, no es posible realizar un análisis detallado sobre la viabilidad de estos embarazos.

Se caracterizó demográficamente a la población de mujeres tratadas con técnicas de reproducción asistida (TRA) en la Unidad de Fertilidad del Country, Conceptum.

Aspectos Éticos

De acuerdo a la Resolución 008430 de octubre de 1993, las consideraciones éticas a nivel Nacional que hacen referencia a la captura de información a partir de la Historia clínica presentan riesgo menor al mínimo. Las historias clínicas revisadas para el presente estudio cumplen con el principio de confidencialidad de los datos de los pacientes, con los más altos estándares de seguridad de la información y serán aprobados por el Comité de Ética de la Conceptum y consentimiento de la Universidad del Rosario.

Presupuesto

GASTO	VALOR
Papelería	\$100.000
Transporte	\$100.000
Teléfono	\$100.000
Internet	\$100.000
Imprevistos	\$200.000
TOTAL	\$ 600.000

Presupuesto será costado por investigadores principales

Cronograma de actividades

ACTIVIDAD		RESPONSABLE	FECHA DE EJECUCION
1	Elaboración protocolo	Viviana Guzmán, Sandra González	Octubre/10 - Enero 11
2	Revisión y corrección	Grupo de investigación	marzo/11
3	Presentación comité de ética universidad del rosario Presentación comité de investigación	Viviana Guzmán, Sandra González	abril 2011
4	Recolección de base de datos de historias clínicas	Viviana Guzmán, Sandra González	abril2011
5	Preparación de documento final	Viviana Guzmán, Sandra González	Abril 2011
6	Análisis de la información	Viviana Guzmán, Sandra González , tutor temático y epidemiólogo	Abril 2011
7	Revisión Trabajo final	Grupo de investigación	Mayo/Junio-11
8	Presentación trabajo final	Viviana Guzmán, Sandra González	Junio-11

Bibliografía

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, Sullivan E, Vanderpoel S; International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology; World Health Organization. [International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology \(ICMART\) and the World Health Organization \(WHO\) revised glossary of ART terminology, 2009](#). Fertil Steril. 2009 Nov;92(5):1520-4. Epub 2009 Oct 14. PubMed PMID: 19828144.
2. World Health Organization. Progress in Reproductive Health Research. Assisted reproduction in developing countries-facing up to the issues. No. 63, Geneva, Switzerland. 2003.
3. World Health Organization. Mother or nothing: the agony of infertility. News - WHO Bulletin. Volume 88, Number 12, December 2010, 881–882.
4. Profamilia. Encuesta Nacional de Demografía y Salud. Capítulo VIII: Preferencias sobre Fecundidad y Demanda de Planificación Familiar. 2010.
5. Osmanağaoğlu MA, Erdoğan I, Eminağaoğlu S, Karahan SC, Özgün S, Can G, Bozkaya H. [The diagnostic value of beta-human chorionic gonadotropin, progesterone, CA125 in the prediction of abortions](#). J Obstet Gynaecol. 2010 Apr;30(3):288-93. PubMed PMID: 20373934.
6. *Medical management of ectopic pregnancy* 94. Washington (DC). Clinical management guidelines for obstetrician –Guideline Summary NGC-6533. ACOG.7
7. Doldi N, Marsiglio E, Destefani A, Gessi A, Merati G, Ferrari A. [Elevated serum progesterone on the day of HCG administration in IVF is associated with a higher pregnancy rate in polycystic ovary syndrome](#). Hum Reprod. 1999 Mar;14(3):601-5. PubMed PMID: 10221682.
8. Goktolga U, Gungor S, Ceyhan ST, Keskin U, Fidan U, Gezginc K, Baser I. [Assessment of the predictive value of serum progesterone levels on early pregnancy](#)

- [prognosis in spontaneous twin gestations: a prospective study.](#) Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2008 Apr;137(2):185-8. Epub 2007 Dec 21. PubMed PMID: 18096295.
9. Polotsky AJ, Daif JL, Jindal S, Lieman HJ, Santoro N, Pal L. [Serum progesterone on the day of human chorionic gonadotropin administration predicts clinical pregnancy of sibling frozen embryos.](#) Fertil Steril. 2009 Dec;92(6):1880-5. Epub 2008 Oct 11. PubMed PMID: 18851847; PubMed Central PMCID: PMC2814243.
 10. Niu Z, Feng Y, Zhang A, Sun Y, Zhang H. [Progesterone levels on oocyte retrieval day can predict the quantity of viable embryos but not pregnancy outcome of intracytoplasmic sperm injection.](#) Gynecol Endocrinol. 2008 Aug;24(8):452-8. PubMed PMID: 18850383.
 11. Csapo A. [The luteo-placental shift, the guardian of pre-natal life.](#) Postgrad Med J. 1969 Jan;45(519):57-64. PubMed PMID: 5790924; PubMed Central PMCID: PMC2466749.
 12. Montoya Borrero. Diagnostico en reproducción asistida. Reproducción asistida moderna. Bogotá, Colombia. 2003 Capitulo IV, pp. 97-122.
 13. Mol BW, Lijmer JG, Ankum WM, van der Veen F, Bossuyt PM. [The accuracy of single serum progesterone measurement in the diagnosis of ectopic pregnancy: a meta-analysis.](#) Hum Reprod. 1998 Nov;13(11):3220-7. PubMed PMID: 9853884.
 14. Isaacs JD, Whitworth NS, Cowan BD. [Relative operating characteristic analysis in reproductive medicine: comparison of progesterone and human chorionic gonadotropin doubling time as predictors of early gestational normalcy.](#) Fertil Steril. 1994 Sep;62(3):452-5. PubMed PMID: 8062937.
 15. Fritz M, Spearoff L. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. Lippincott Williams & Wilkins. 2010199-242

16. Daya S. [Luteal support: progestogens for pregnancy protection.](#) Maturitas. 2009 Dec;65 Suppl 1:S29-34. Epub 2009 Nov 12. Review. PubMed PMID: 19913373
17. Messinis IE, Messini CI, Dafopoulos K. [Luteal-phase endocrinology.](#) Reprod Biomed Online. 2009;19 Suppl 4:4314. PubMed PMID: 20034416.
18. Alikani M, Cohen J, Tomkin G, Garrisi GJ, Mack C, Scott RT. [Human embryo fragmentation in vitro and its implications for pregnancy and implantation.](#) Fertil Steril. 1999 May;71(5):836-42. PubMed PMID: 10231042.
19. Druckmann R, Druckmann MA. [Progesterone and the immunology of pregnancy.](#) J Steroid Biochem Mol Biol. 2005 Dec;97(5):389-96. Epub 2005 Sep 29. Review. PubMed PMID: 16198558.
20. Bukulmez O, Arici A. [Luteal phase defect: myth or reality.](#) Obstet Gynecol Clin North Am. 2004 Dec;31(4):727-44, ix. Review. PubMed PMID: 15550332.
21. Gevaert O, De Smet F, Kirk E, Van Calster B, Bourne T, Van Huffel S, Moreau Y, Timmerman D, De Moor B, Condous G. [Predicting the outcome of pregnancies of unknown location: Bayesian networks with expert prior information compared to logistic regression.](#) Hum Reprod. 2006 Jul;21(7):1824-31. Epub 2006 Apr 6. PubMed PMID: 16601010.
22. Condous G, Okaro E, Khalid A, Timmerman D, Lu C, Zhou Y, Van Huffel S, Bourne T. [The use of a new logistic regression model for predicting the outcome of pregnancies of unknown location.](#) Hum Reprod. 2004 Aug;19(8):1900-10. Epub 2004 Jun 17. PubMed PMID: 15205400.
23. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. [Progesterone supplementation during the luteal phase and in early pregnancy in the treatment of infertility: an educational bulletin.](#) Fertil Steril. 2008 Apr;89(4):789-92. PubMed PMID: 18406835.

24. Elgindy EA. [Progesterone level and progesterone/estradiol ratio on the day of hCG administration: detrimental cutoff levels and new treatment strategy.](#) Fertil Steril. 2011 Apr;95(5):1639-44. Epub 2011 Feb 16. PubMed PMID: 21324450.
25. Barnhart K, van Mello NM, Bourne T, Kirk E, Van Calster B, Bottomley C, Chung K, Condous G, Goldstein S, Hajenius PJ, Mol BW, Molinaro T, O'Flynn O'Brien KL, Husicka R, Sammel M, Timmerman D. [Pregnancy of unknown location: a consensus statement of nomenclature, definitions, and outcome.](#) Fertil Steril. 2011 Mar 1;95(3):857-66. Epub 2010 Oct 14. PubMed PMID: 20947073; PubMed Central PMCID: PMC3032825.
26. Borrero Cabrera, C. Evaluación de la receptividad endometrial por doppler en pacientes tratadas con técnicas de reproducción asistida (Tesis de Posgrado). Bogotá: Pontificia Universidad Javeriana; 2009. Disponible en: Repositorio Institucional PUJ.
27. World Health Organization. WHO laboratory manual for the Examination and processing of human semen. 5th ed. 2010.
28. Vicdan K, Zeki Isik A. [Luteal phase hormonal profile in prediction of pregnancy outcome after assisted reproduction.](#) Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2001 May;96(1):98-101. PubMed PMID: 11311769.
29. al-Ramahi M, Perkins S, Claman P. [Serum progesterone in predicting pregnancy outcome after assisted reproductive technology.](#) J Assist Reprod Genet. 1999 Mar;16(3):117-20. PubMed PMID: 10091113.
30. Perkins SL, Al-Ramahi M, Claman P. [Comparison of serum progesterone as an indicator of pregnancy nonviability in spontaneously pregnant emergency room and infertility clinic patient populations.](#) Fertil Steril. 2000 Mar;73(3):499-504. PubMed PMID: 10689002.
31. Carmona F, Balasch J, Creus M, Fábregues F, Casamitjana R, Cívico S, Vidal E, Calafell JM, Moreno V, Vanrell JA. [Early hormonal markers of pregnancy outcome](#)

- [after in vitro fertilization and embryo transfer.](#) J Assist Reprod Genet. 2003 Dec;20(12):521-6. PubMed PMID: 15035553.
32. Ioannidis G, Sacks G, Reddy N, Seyani L, Margara R, Lavery S, Trew G. [Day 14 maternal serum progesterone levels predict pregnancy outcome in IVF/ICSI treatment cycles: a prospective study.](#) Hum Reprod. 2005 Mar;20(3):741-6. Epub 2004 Dec 9. PubMed PMID: 15591085.
33. Bignardi T, Condous G, Kirk E, Van Calster B, Van Huffel S, Timmerman D, Bourne T. [Viability of intrauterine pregnancy in women with pregnancy of unknown location: prediction using human chorionic gonadotropin ratio vs. progesterone.](#) Ultrasound Obstet Gynecol. 2010 Jun;35(6):656-61. PubMed PMID: 20503230.
34. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. [A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis.](#) J Clin Epidemiol. 1996 Dec;49(12):1373-9. PubMed PMID: 8970487.
35. Lee FK, Lai TH, Lin TK, Horng SG, Chen SC. [Relationship of progesterone/estradiol ratio on day of hCG administration and pregnancy outcomes in high responders undergoing in vitro fertilization.](#) Fertil Steril. 2009 Oct;92(4):1284-9. Epub 2008 Sep 30. PubMed PMID: 18829018.
36. Martínez F, Coroleu B, Clua E, Tur R, Buxaderas R, Parera N, Barri PN, Balasch J. [Serum progesterone concentrations on the day of HCG administration cannot predict pregnancy in assisted reproduction cycles.](#) Reprod Biomed Online. 2004 Feb;8(2):183-90. PubMed PMID: 14989795.
37. Gautam A. Transvaginal sonography in fertility. Rotunda Medical Technologies. 1998. p.249-258
38. [Proceedings of the 11th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility \(COGI\). Paris, France. November 27-30, 2008.](#) Reprod Biomed Online. 2009;19 Suppl 4:4199-385. PubMed PMID: 20455289.

39. al-Sebai MA, Kingsland CR, Diver M, Hipkin L, McFadyen IR. [The role of a single progesterone measurement in the diagnosis of early pregnancy failure and the prognosis of fetal viability.](#) Br J Obstet Gynaecol. 1995 May;102(5):364-9. PubMed PMID: 7612529.

Apéndice 1. Carta de autorizacion de estudio Unidad de Fertilidad del Country, Conceptum.



DR. ALBERTO VELEZ VAN MERBECKE
PRESIDENTE COMITÉ ETICA MEDICA
UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Respetado doctor:

Reciba un cordial saludo,

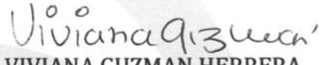
Este documento tiene como finalidad informarle que el comité ético técnico científico de la unidad de fertilidad del country Conceptum, realizo un análisis exhaustivo del proyecto de grado que estoy realizando en dicha institución, considerando que no representa un dilema ético , teniendo en cuenta los principios básicos, para investigación clínica mencionados en la declaración de Helsinki.

En el mencionado trabajo, no se realiza intervención en pacientes, ya que se trata de un estudio de cohorte retrospectiva.

Los datos son obtenidos de historias clínicas de pacientes, que aceptaron en un consentimiento informado que sus datos pudieran hacer parte de una investigación de manera anónima.

Estaré atenta a cualquier comentario al respecto,

Cordialmente,


VIVIANA GUZMAN HERRERA
Residente ginecología y obstetricia
Universidad del Rosario


DR JUAN MANUEL MONTOYA M.
Gerente general Conceptum
Asesor metodológico

Cra. 16 No. 82 - 29 Piso 7o. - PBX: 616 44 80
Cel. 310 769 9757 - Fax: 610 80 68 - Bogotá, D.C. - Colombia
E-mail: conceptum@conceptum.com - www.conceptum.com

Apéndice 2. Tabla resumen con los estudios

Titulo Publicado	Diseño del estudio	Muestra	Resultados relevantes	Debilidad	Nivel de evidencia	Observaciones
Serum Progesterone in Predicting Pregnancy Outcome After Assisted Reproductive Technology (29)	Estudio retrospectivo	123 pacientes (Enero 1997-Diciembre 1997) Divididas en 3 grupos I con 55 pacientes con embarazos secundarios a técnicas de reproducción asistida, II con 23 pacientes oligoanovuladoras que presentaron embarazo después de inducción de la ovulación y III con 45 pacientes con embarazo espontáneo.	No se puede recomendar un punto de corte de progesterona para la predicción de embarazo en pacientes del grupo II y III. Sin embargo, se encontró que al emplear como punto de corte un nivel de progesterona sérica de $<45\mu\text{m/L}$ (14.2ng/mL) en el grupo I, se obtuvo: Sensibilidad: 59%, Especificidad: 100%, VPP: 100%, VPN: 84%, lo cual predice el desarrollo de un embarazo no viable.	Tamaño de la muestra: En los grupos I y II, la muestra no tenía el poder estadístico suficiente para para mostrar una relación entre los niveles bajos de progesterona y el desenlace del embarazo. No se realizó curva ROC.	2b	Variable desenlace Embarazo no viable (embarazo ectópico o aborto espontáneo) Embarazo viable: Presencia de actividad fetal cardíaca posterior a la semana veinte de gestación.
Luteal phase hormonal profile in prediction of pregnancy outcome after assisted reproduction (28)	Estudio observacional prospectivo	121 pacientes (Febrero 1998- Septiembre 1998) 57 embarazadas, 64 no embarazadas. Desenlace: Embarazo confirmado por resultado positivo hCG y ecografía transvaginal a la semana 7 de gestación para la determinación de embarazo clínico.	No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los niveles séricos de progesterona determinados en el día 11 entre los dos grupos de pacientes.	Tamaño de muestra limitado.	2b	

Comparison of serum progesterone as an indicator of pregnancy nonviability in spontaneously pregnant emergency room and infertility clinic patient populations (30)	Estudio retrospectivo	Las pacientes se dividieron en diferentes grupos. Grupo A: De acuerdo al estudio (29) Grupo A1: 55 pacientes que concibieron después de hiperestimulación ovárica controlada por IVF o IUI. Grupo A2: 23 pacientes oligoanovuladoras que presentaron embarazo después de inducción de la ovulación Grupo A3: 45 pacientes que asistieron a clínicas de infertilidad pero que concibieron sin ninguna intervención. Grupo B: 137 pacientes embarazadas (Abril – Diciembre 1997) con sospechas de un embarazo ectópico o no viable.	El valor de corte de progesterona usado (45nmol/L) no diferencia los embarazos viables de los no viables, ya que se observa solapamiento entre los grupos encontrando embarazos no viables por encima de este valor y viables con valores menores.	Tamaño de muestra limitado Población heterogénea	2b	El valor predictivo de los bajos niveles de progesterona sérica en la identificación de embarazos no viables varía entre la población de pacientes.
Day 14 maternal serum progesterone levels predict pregnancy outcome in IVF/ICSI	Estudio observacional prospectivo	442 mujeres incluidas en el estudio. (Mayo y Diciembre 2003) Tres grupos: 247 no embarazadas, 80 mujeres con embarazo anormal (bioquímico,	Las mujeres con embarazos intrauterinos tenían niveles significativamente más altos de progesterona sérica (mediana: 430, IC 95%: 390-500nmol/L) comparadas con aquellas que tenían embarazos	Debido al tamaño de muestra reducido en el grupo de mujeres con embarazos ectópicos (n=8), no fue posible realizar el análisis ROC para determinar si los	2b	En el estudio se encontró que la administración de progesterona exógena no rescata los embarazos destinados a

treatment cycles: a prospective study (32)		aborto o ectópico) y 115 mujeres con embarazo intrauterino de 8 semanas de gestación (Simple, gemelos, trillizos).	anormales (72, 48-96nmol/L; $p<0.001$) o las mujeres que fallaron en concebir (33, 28-37 nmol/L; $p<0.001$). El análisis de la curva ROC demostró que los niveles de progesterona sérica tomados en el día 14, podrían diferenciar altamente entre embarazos normales y anormales (ABC=0.927, IC95%=0.89-0.96; $p<0.0001$)	niveles de progesterona séricos son útiles en la predicción de este tipo de embarazos.	terminar en abortos. Igualmente que su administración no afecta la habilidad diagnóstica de esta prueba.
Early Hormonal Markers of Pregnancy Outcome after In Vitro Fertilization and Embryo Transfer (31)	Cohorte	80 mujeres con embarazo clínico posterior a la transferencia de embriones por IVF. De estas, 20 pacientes tuvieron abortos espontáneos en el primer trimestre.	Se estudió el poder predictivo de diferentes hormonas como lo son hCG, estradiol y progesterona. Solo se encontró que los niveles de hCG, tomando como punto de corte $\geq 72\text{UI/L}$, se obtuvo una sensibilidad del 70% y especificidad del 80%, cuando se empleó el análisis ROC, el mejor predictor fueron los niveles de hCG, ya que se encontró que estos niveles estaban relacionados con la predicción de embarazo viable.	-	2b -

Viability of intrauterine pregnancy in women with pregnancy of unknown location: prediction using human chorionic gonadotropin ratio vs. progesterone. (33)	Estudio observacional prospectivo de no-intervención	12572 pacientes en primer trimestre de embarazo. De estas, 1003(8%) mujeres fueron clasificadas que tenían un embarazo de localización desconocida (PUL) en el primer escaneo; 379 (37,8%) de los PUL se confirmaron como embarazos intrauterinos de viabilidad incierta, con un 82,6% (276/334) clasificados como embarazo viable y un 17,4% (58/334) como embarazos no viables al segundo escaneo. Se perdieron 45 PULs en el seguimiento.	A través de un modelo de regresión logística se demostró que la progesterona tomada inicialmente no mostro superioridad frente a la relación de hCG (en tomas a las 0 y las 48 hrs) para predecir desenlace de embarazos de comportamiento incierto con un área bajo la curva para progesterona de 0,678 (IC 95% 0,63-0,53) y para hCG de 0,756 (IC: 95% 0,686-0,826).		2b	Se encontró que la progesterona no es una herramienta superior a la relación de hCG para diagnóstico de viabilidad de embarazo intrauterino de viabilidad incierta en la población de embarazos de localización desconocida.
Serum progesterone on the day of human chorionic gonadotropin administration predicts clinical pregnancy of sibling frozen embryos. (9)	Estudio retrospectivo	Pacientes tratadas de Enero 2002 a Diciembre de 2006. El análisis se limitó a ciclos de transferencia de embriones congelados (FET) (N=90), de lo cual se obtuvieron 21 embarazos clínicos y 69 pacientes no quedaron	Los niveles de progesterona en el día de administración de hCG para ciclos de transferencia de embriones congelados fue alrededor de 1-2 ng/mL en relación con embarazo clínico sin embargo con valores por encima de 3.4 ng /ml no se observaron. Por el contrario niveles elevados de progesterona se han vinculado con desarrollo	No es posible generalizar los resultados obtenidos para este estudio, ya que la población está restringida a pacientes con embriones criopreservados.	2b	Las variables relacionadas con la presencia de embarazo clínico; edad materna, calidad embrionaria, desarrollo embrionario en el momento de la congelación. La relación entre la progesterona

embarazadas.	endometrial inadecuado y bajas tasas de embarazo	sérica en el día de la administración de gonadotropina coriónica humana en el nuevo ciclo y el resultado de posteriores FET es notable y merece una investigación adicional.
--------------	---	--

Apéndice 3. Tabla operacional de variables

Variable	Nombre	Escala	Unidad de Medición
Desenlace	DESENLACE	Nominal	No embarazo "0" Embarazo "1"
Niveles de Progesterona séricos fase lútea	PROGESTERONA1	Razón	#
Edad Paciente	EDAD	Razón	#
Tipo de Infertilidad	TIPOINFERT	Nominal	Primaria/ Secundaria Primaria "0" Secundaria "1"
Años de Infertilidad	ANOSINFERT	Razón	#
Etiología de Infertilidad	ETIOLOGIA	Nominal	Inexplicada "0" Tubárica "1" Otras "2" Masculino "3"
Ciclos anteriores	CICLOSANT	Razón	#
Protocolo inducción de ovulación	PROTOCOLO	Nominal	Lupron®/ Cetrotide® Lupron "0" Cetrotide"1"
Niveles de séricos de estradiol	ESTRADIOL	Razón	#
Unidades de Gonadotropinas	BETA	Razón	#
Número de ovocitos recuperados	OVOREC	Razón	#
Técnica de Reproducción	TECNICA	Nominal	FIV "0" ISCI "1"

Asistida			Ambas “2”
Número de Embriones I/II	EMBRIO1	Razón	#
Número de embriones grado I/II transferidos	EMBRIOTRANSFE	Razón	#
Tipo de Cateter utilizado en la transferencia	CATETER	Nominal	Cook®/ Ultrasoft® Cook® “0” Ultrasoft® “1”
Embriones Extra Congelados	EMBRIOCONG	Razón	#
Tipo de ciclo	TIPOCICLO	Nominal	Fresco/Congelado Fresco “0” Congelado ”1”

Apéndice 4. Coeficientes de correlación de Spearman entre las variables a incluir en el modelo de asociación

	desenlace	progesterona1	edad	imc	anosinfe	etiología	protocolo	tra	cateter	ciclosant	ovoreco	embrio1	embriotransfe	embrioconge	estradiol
desenlace	1,000														
progesterona1	,234*	1,000													
edad	-,172*	-,088	1,000												
imc	,061	-,091	,045	1,000											
anosinfe	-,065	,082	,127*	,052	1,000										
etiología	,117*	,009	-,055	,102	-,016	1,000									
protocolo	-,106*	-,113*	,244*	-,086	-,015	,012	1,000								
tra	,078	,169*	-,109*	,011	,085	,067	-,272*	1,000							
cateter	-,081	,030	,010	-,035	-,014	-,057	,046	-,027	1,000						
ciclosant	-,077	-,056	,180*	-,081	,071	,094	,176*	-,013	-,020	1,000					
ovoreco	,178*	,073	-,253*	,088	,045	,045	-,292*	,428*	,001	,000	1,000				
embrio1	,241*	,103	-,217*	,001	,158*	-,022	-,339*	,309*	,002	,017	,687**	1,000			
embriotransfe	,145*	,019	,011	,092	-,064	-,014	-,148*	,075	-,100	-,027	,322*	,343*	1,000		
embrioconge	,168*	,135*	-,286*	-,036	,080	-,066	-,255*	,202*	-,018	-,091	,500*	,628**	,001	1,000	
estradiol	,135*	,614**	-,111*	,032	,080	-,003	-,109*	,170*	,018	-,047	,110*	,098	,037	,066	1,000

*p<0,05

**p<0,05 y r>0,6

Apéndice 5. Modelo completo

Resumen del modelo

Paso	-2 log de la verosimilitud	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	339,146 ^a	,160	,219

a. La estimación ha finalizado en el número de iteración 5 porque las estimaciones de los parámetros han cambiado en menos de ,001.

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 ^a Progesterona1	,022	,005	17,059	1	,000	1,022	1,012	1,033
EDAD	-,047	,032	2,170	1	,141	,954	,896	1,016
IMC	,076	,046	2,706	1	,100	1,078	,986	1,180
ETIOLOGIA			6,088	3	,107			
ETIOLOGIA(1)	,548	,465	1,390	1	,238	1,730	,696	4,301
ETIOLOGIA(2)	,805	,454	3,149	1	,076	2,237	,919	5,446
ETIOLOGIA(3)	1,113	,466	5,708	1	,017	3,044	1,221	7,587
ANOSINFER	-,083	,054	2,355	1	,125	,920	,827	1,023
CICLOSANT	-,051	,124	,171	1	,679	,950	,745	1,211
PROTOCOLO(1)	,132	,366	,130	1	,718	1,141	,557	2,339
TRA			1,845	2	,398			
TRA(1)	-,469	,416	1,270	1	,260	,625	,276	1,415
TRA(2)	,020	,372	,003	1	,958	1,020	,492	2,114
EMBRIO1	,200	,061	10,858	1	,001	1,221	1,084	1,376
CATETER(1)	-,657	,345	3,617	1	,057	,519	,264	1,020
Constante	-2,243	1,594	1,980	1	,159	,106		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Progesterona1, EDAD, IMC, ETIOLOGIA, ANOSINFER, CICLOSANT, PROTOCOLO, TRA, EMBRIO1, CATETER.

Apéndice 6. Método backward

Resumen del modelo

Paso	-2 log de la verosimilitud	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	339,146 ^a	,160	,219
2	339,275 ^a	,159	,218
3	339,416 ^b	,159	,218
4	341,427 ^b	,153	,210
5	346,694 ^b	,138	,189
6	349,232 ^b	,131	,179
7	351,276 ^b	,125	,171

a. La estimación ha finalizado en el número de iteración 5 porque las estimaciones de los parámetros han cambiado en menos de ,001.

b. La estimación ha finalizado en el número de iteración 4 porque las estimaciones de los parámetros han cambiado en menos de ,001.

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 ^a Progesterona1	,022	,005	17,059	1	,000	1,022	1,012	1,033
EDAD	-,047	,032	2,170	1	,141	,954	,896	1,016
IMC	,076	,046	2,706	1	,100	1,078	,986	1,180
ETIOLOGIA			6,088	3	,107			
ETIOLOGIA(1)	,548	,465	1,390	1	,238	1,730	,696	4,301
ETIOLOGIA(2)	,805	,454	3,149	1	,076	2,237	,919	5,446
ETIOLOGIA(3)	1,113	,466	5,708	1	,017	3,044	1,221	7,587
ANOSINFER	-,083	,054	2,355	1	,125	,920	,827	1,023
CICLOSANT	-,051	,124	,171	1	,679	,950	,745	1,211
PROTOCOLO(1)	,132	,366	,130	1	,718	1,141	,557	2,339

Paso 2 ^a	TRA			1,845	2	,398			
	TRA(1)	-,469	,416	1,270	1	,260	,625	,276	1,415
	TRA(2)	,020	,372	,003	1	,958	1,020	,492	2,114
	EMBRIO1	,200	,061	10,858	1	,001	1,221	1,084	1,376
	CATETER(1)	-,657	,345	3,617	1	,057	,519	,264	1,020
	Constante	-2,243	1,594	1,980	1	,159	,106		
	Progesterona1	,022	,005	16,998	1	,000	1,022	1,012	1,033
	EDAD	-,046	,032	2,069	1	,150	,955	,897	1,017
	IMC	,075	,046	2,653	1	,103	1,078	,985	1,179
	ETIOLOGIA			6,380	3	,095			
	ETIOLOGIA(1)	,560	,463	1,463	1	,226	1,752	,706	4,343
	ETIOLOGIA(2)	,840	,443	3,593	1	,058	2,316	,972	5,521
	ETIOLOGIA(3)	1,123	,465	5,837	1	,016	3,075	1,236	7,650
	ANOSINFER	-,083	,054	2,369	1	,124	,920	,827	1,023
	CICLOSANT	-,046	,123	,139	1	,709	,955	,751	1,215
Paso 3 ^a	TRA			1,878	2	,391			
	TRA(1)	-,483	,415	1,355	1	,244	,617	,274	1,391
	TRA(2)	,004	,369	,000	1	,991	1,004	,487	2,070
	EMBRIO1	,195	,059	10,878	1	,001	1,216	1,083	1,366
	CATETER(1)	-,654	,345	3,591	1	,058	,520	,264	1,023
	Constante	-2,246	1,595	1,982	1	,159	,106		
	Progesterona1	,022	,005	17,138	1	,000	1,022	1,012	1,033
	EDAD	-,048	,031	2,304	1	,129	,953	,896	1,014
	IMC	,076	,046	2,726	1	,099	1,079	,986	1,180
	ETIOLOGIA			6,316	3	,097			
	ETIOLOGIA(1)	,570	,462	1,519	1	,218	1,768	,714	4,377
	ETIOLOGIA(2)	,837	,443	3,576	1	,059	2,309	,970	5,497
	ETIOLOGIA(3)	1,117	,464	5,794	1	,016	3,057	1,231	7,594
	ANOSINFER	-,082	,054	2,306	1	,129	,921	,828	1,024
	TRA			1,968	2	,374			
	TRA(1)	-,493	,414	1,421	1	,233	,611	,271	1,374
	TRA(2)	,003	,369	,000	1	,993	1,003	,487	2,068
	EMBRIO1	,194	,059	10,787	1	,001	1,215	1,082	1,364

	CATETER(1)	-,656	,345	3,607	1	,058	,519	,264	1,021
	Constante	-2,229	1,596	1,951	1	,163	,108		
Paso 4 ^a	Progesterona1	,021	,005	16,549	1	,000	1,021	1,011	1,032
	EDAD	-,056	,031	3,214	1	,073	,946	,890	1,005
	IMC	,065	,045	2,094	1	,148	1,068	,977	1,166
	ETIOLOGIA			4,932	3	,177			
	ETIOLOGIA(1)	,666	,453	2,159	1	,142	1,947	,800	4,735
	ETIOLOGIA(2)	,878	,439	4,001	1	,045	2,405	1,018	5,685
	ETIOLOGIA(3)	,867	,424	4,187	1	,041	2,380	1,037	5,462
	ANOSINFER	-,082	,054	2,307	1	,129	,922	,829	1,024
	EMBRIO1	,200	,057	12,328	1	,000	1,221	1,092	1,365
	CATETER(1)	-,608	,343	3,140	1	,076	,544	,278	1,067
	Constante	-1,878	1,569	1,433	1	,231	,153		
Paso 5 ^a	Progesterona1	,020	,005	15,531	1	,000	1,020	1,010	1,030
	EDAD	-,062	,030	4,314	1	,038	,940	,886	,996
	IMC	,071	,045	2,508	1	,113	1,073	,983	1,171
	ANOSINFER	-,083	,053	2,404	1	,121	,921	,829	1,022
	EMBRIO1	,182	,055	10,865	1	,001	1,200	1,077	1,337
	CATETER(1)	-,612	,334	3,360	1	,067	,542	,282	1,043
	Constante	-,942	1,504	,392	1	,531	,390		
Paso 6 ^a	Progesterona1	,019	,005	14,671	1	,000	1,019	1,009	1,029
	EDAD	-,071	,030	5,718	1	,017	,932	,879	,987
	IMC	,063	,044	2,054	1	,152	1,065	,977	1,160
	EMBRIO1	,168	,054	9,625	1	,002	1,183	1,064	1,315
	CATETER(1)	-,636	,332	3,673	1	,055	,530	,276	1,015
	Constante	-,726	1,489	,238	1	,626	,484		
Paso 7 ^a	Progesterona1	,018	,005	13,957	1	,000	1,019	1,009	1,029
	EDAD	-,070	,029	5,572	1	,018	,933	,880	,988
	EMBRIO1	,166	,054	9,437	1	,002	1,180	1,062	1,311
	CATETER(1)	-,626	,329	3,627	1	,057	,535	,281	1,018
	Constante	,662	1,132	,342	1	,559	1,939		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Progesterona1, EDAD, IMC, ETIOLOGIA, ANOSINFER, CICLOSANT, PROTOCOLO, TRA, EMBRIO1, CATETER.

Apéndice 7. Método forward

Resumen del modelo

Paso	-2 log de la verosimilitud	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	374,813 ^a	,053	,073
2	361,023 ^a	,096	,131
3	355,083 ^a	,114	,156

a. La estimación ha finalizado en el número de iteración 4 porque las estimaciones de los parámetros han cambiado en menos de ,001.

Variables en la ecuación

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1 ^a	Progesterona1	,019	,005	15,879	1	,000	1,019	1,010	1,028
	Constante	-1,343	,235	32,556	1	,000	,261		
Paso 2 ^b	Progesterona1	,019	,005	15,016	1	,000	1,019	1,009	1,029
	EMBRI01	,189	,052	13,106	1	,000	1,208	1,090	1,338
	Constante	-2,029	,315	41,526	1	,000	,131		
Paso 3 ^c	Progesterona1	,018	,005	13,132	1	,000	1,018	1,008	1,028
	EDAD	-,071	,029	5,855	1	,016	,932	,880	,987
	EMBRI01	,163	,054	9,238	1	,002	1,177	1,059	1,307
	Constante	,618	1,122	,304	1	,581	1,856		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Progesterona1.

b. Variable(s) introducida(s) en el paso 2: EMBRI01.

c. Variable(s) introducida(s) en el paso 3: EDAD.