



Análisis de los resultados de la administración complementaria de estradiol y progesterona en la fase lútea contra progesterona sola en un programa de reproducción asistida

Alberto Kably Ambe,* Julián Ruiz Anguas,* Fabian Walters Arballo,* Carlos Quesnel García Benitez,* Samuel Karchmer Krivitsky*

RESUMEN

Objetivo: correlacionar las concentraciones de estradiol y progesterona durante la fase lútea con las tasas de embarazo y conocer la utilidad real de agregar estradiol como soporte de fase lútea junto con progesterona.

Pacientes y métodos: en un estudio prospectivo y comparativo se incluyeron 69 pacientes que ingresaron al programa de fertilización *in vitro*, se les dividió al azar en dos grupos. En el grupo 1 ($n = 32$) sólo se administró progesterona como complemento de fase lútea y el grupo 2 ($n = 37$) recibió estradiol y progesterona. El protocolo de estimulación se realizó con FSH recombinante y el uso de análogos de GnRH (agonistas o antagonistas) y 24 horas después de la captura ovular se inició el complemento con fase lútea: grupo 1 con progesterona oleosa IM 100 mg/día y el grupo 2 con la misma dosis de progesterona más 2 mg de valerianato de estradiol VO. Se realizó análisis estadístico con la prueba de la t de Student y curvas ROC.

Resultados: no hubo diferencias con respecto a la edad, estradiol preovulatorio, ovocitos capturados, porcentaje de fertilización, número de embriones transferidos o dificultad en la transferencia embrionaria. La tasa de embarazo global fue de 34.78% por ciclo transferido; no se observaron diferencias estadísticas entre ambos grupos (37.5 vs 32.43%). Se reportó una tendencia de mayor número de abortos en el grupo 2 (4.35%), sin significado estadístico. Al comparar las concentraciones de estradiol con respecto al embarazo, se observaron concentraciones significativamente superiores en el grupo de pacientes embarazadas (403.3 vs 221.85 pg/mL en el día siete) e igualmente para progesterona (107.04 vs 240.76 ng/dL en el día siete). Como valor predictivo se determinó que las concentraciones de estradiol en el día siete mayores de 244 pg/mL predicen embarazo, con sensibilidad y especificidad del 58 y 70%, respectivamente; mientras que las concentraciones de progesterona mayores de 108.6 ng/mL tuvieron sensibilidad del 70% y especificidad del 50%.

Conclusiones: no se logró determinar alguna ventaja al agregar estradiol durante el complemento de fase lútea, en relación con el embarazo. Sin embargo, la determinación temprana (día siete postransferencia) de estradiol y progesterona tiene un valor predictivo adecuado para embarazo.

Palabras clave: complemento de fase lútea, tasas de embarazo, fertilización *in vitro*, concentraciones de estradiol, concentraciones de progesterona.

ABSTRACT

Objective: To correlate estradiol and progesterone concentrations in luteal phase with pregnancy rates, and to determine the real value of estradiol administration during luteal phase support.

Patients and methods: In a prospective and comparative study, 69 patients who underwent IVF-ET program were divided in two groups: group 1 ($n = 32$) received luteal phase support only with progesterone and group 2, ($n = 37$) luteal phase support with estradiol and progesterone. Ovarian stimulation was made with recombinant FSH and GnRH analogues (agonists or antagonists) and 24 hours after oocyte retrieval we began luteal phase support: group 1 progesterone (in oily solution) 100 mg/day IM, and group 2 same progesterone doses plus 2 mg of estradiol valerenate. Statistical analysis was performed using students' t- test and ROC curves.

Results: No statistical differences were observed in age, preovulatory estradiol levels, oocytes retrieved, fertilization rates, number of embryos transferred, or difficulty of embryo transfer among groups. The overall pregnancy rate was of 34.78% per cycle, no significant differences were observed among groups (37.5 vs 32.43%). We observed greater incidence of miscarriage in group 2 (4.35 vs 0%), without statistical significance. When comparing estradiol levels and pregnancy outcomes, higher levels were observed in the pregnancy group (403.3 vs 221.85 pg/mL) on day 7 post-transfer. Same results were reported for progesterone levels (107.04 vs 240.76). We determined that estradiol levels on day 7, higher than 244 pg/mL, could predict pregnancy with sensitivity of 58% and specificity of 70%, whereas progesterone levels greater than 108.6 ng/mL had specificity and sensitivity of 50 and 70%, respectively.

Conclusions: We couldn't determine any advantage with estradiol supplementation during luteal phase support; however, measurement on day 7 of estradiol and progesterone allowed a greater predictive accuracy of pregnancy outcome.

Key words: luteal phase support, pregnancy rates, *in vitro* fertilization, estradiol levels, progesterone levels.

RÉSUMÉ

Objectif : faire la corrélation des concentrations d'œstradiol et progestérone pendant la phase lutéale avec les taux de grossesse et connaître l'utilité réelle d'ajouter œstradiol comme support de phase lutéale joint à progestérone.

Patients et méthodes : dans une étude prospective et comparative on a inclus 69 patientes qui ont été admises au programme de fertilisation *in vitro*, on les a divisées au hasard en deux groupes. Dans le groupe 1 (N = 32) on a seulement administré progestérone comme complément de phase lutéale et le groupe 2 (N = 37) a reçu œstradiol et progestérone.

Le protocole de stimulation s'est effectué avec FSH recombinante et l'utilisation d'analogues de GnRH (agonistes et antagonistes) et 24 heures après la captation ovulaire s'est initié le complément avec phase lutéale: groupe 1 avec progestérone huileuse I.M. 100 mg/jour et le groupe 2 avec la même dose de progestérone plus 2 mg de valérianate d'œstradiol V.O. On a réalisé l'analyse statistique avec le test t de Student et des courbes ROC.

Résultats : il n'y a pas eu de différences en relation avec l'âge, l'œstradiol pré-ovulatoire, les ovocytes captés, le pourcentage de fertilisation, le nombre d'embryons transférés ou la difficulté dans le transfert embryonnaire.

Le taux de grossesse global a été de 34.78% par cycle transféré ; on n'a pas observé de différences statistiques entre les deux groupes (37.5 vs 32.43%). On a rapportée une tendance d'un nombre majeur d'avortements dans le groupe 2 (4.35%), sans signification statistique. Lors de la comparaison des concentrations d'œstradiol avec la grossesse, on a remarqué des concentrations significativement supérieures dans le groupe de patientes enceintes (403.3 vs 221.85 pg/nL dans le septième jour) et de même pour la progestérone (107.04 vs 240.76 ng/dL dans le septième jour). Comme valeur prédictive on a déterminé que les concentrations d'œstradiol dans le septième jour supérieures à 244 pg/mL prédisent grossesse, avec sensibilité et spécificité du 58 et 70% respectivement ; tandis que les concentrations de progestérone supérieures à 108.6 ng/mL ont eu sensibilité du 70% et spécificité du 50%.

Conclusions : on n'a pas réussi à déterminer quelque avantage en agrégant œstradiol pendant le complément de la phase lutéale, en relation avec la grossesse. Toutefois, la détermination précoce (de sept jours post-transfert) d'œstradiol et progestérone a une valeur prédictive adéquate pour grossesse.

Mots-clé : complément de phase lutéale, taux grossesse, fertilisation *in vitro*, concentrations d'œstradiol, concentrations de progestérone.

RESUMO

Objetivo: correlacionar as concentrações de estradiol e progesterona durante a fase lítea com as taxas de gravidez e conhecer a real utilidade de adicionar estradiol como suporte de fase lítea junto com progesterona.

Pacientes e métodos: num estudo prospectivo e comparativo incluíram-se 69 pacientes que ingressaram ao programa de fertilização *in vitro*. Os pacientes foram divididos em dois grupos de maneira aleatória. No grupo 1 (N= 32) administrou-se só progesterona como complemento da fase lítea e o grupo 2 (N= 37) recebeu estradiol e progesterona. O protocolo de estimulação se fez com FSH recombinante e o uso de análogos de GnRH (agonistas ou antagonistas) e 24 horas depois da captura ovular se começou o complemento com fase lítea: grupo 1 com progesterona oleosa I.M. 100 mg/dia e o grupo 2 com a mesma dose de progesterona além de 2 mg de valerianato de estradiol V.O. Se realizou um análise estatístico com o teste do t de Student e curvas ROC.

Resultados: não houve diferenças com respeito à ideade, estradiol pre-ovulatório, óvulos capturados porcentagem da fertilização número de embriões transferidos ou dificuldade na transferência embrionária. A taxa de gravidez global foi de 34,78% por ciclo transferido. Não se perceveram diferenças estatísticas entre os dois grupos (37,5 vs 32,43%) Houve tendência de um maior número de abortos no grupo 2 (4,35%) sem relevância estatística. Ao serem comparadas as concentrações de estradiol com respeito da gravidez, observaram-se concentrações significativamente superiores no grupo de pacientes grávidas (403,3 vs 221,85 pg/mL ao sétimo dia) e igualmente para progesterona (107,04 vs 240,76 ng/dL ao sétimo dia). Como valor de prognóstico determinou-se que as concentrações de estradiol ao sétimo dia maiores do que 244 pg/mL predizem a gravidez, com sensibilidade e especificidade do 58 e 70% respectivamente; entanto que as concentrações de progesterona maiores do que 108,6 ng/mL tiveram sensibilidade do 70% e especificidade do 50%.

Conclusões: não pôde-se determinar alguma vantagem ao adicionarmos estradiol durante o complemento da fase lítea, em relação com a gravidez. Porém, a medição ao sétimo dia de estradiol e progesterona tem um valor de prognóstico conveniente para gravidez.

Palavras chave: complemento de fase lítea, taxas de gravidez, fertilização *in vitro*, concentrações de estradiol, concentrações de progesterona.

* Unidad de Reproducción Asistida, Centro Especializado para la Atención de la Mujer, Hospital Ángeles de las Lomas.

Correspondencia: Dr. Alberto Kably Ambe. Director de la Unidad de Reproducción Asistida del Centro Especializado para la Atención de la Mujer. Hospital Ángeles de las Lomas. Vialidad de la Barranca s/n-240, Col. Valle de las Palmas, Estado de México, CP 52763. E-mail: cepam@infosel.net.mx

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

A pesar de los progresos tecnológicos que condicionan incrementos en las tasas de embarazo en los programas de reproducción asistida, sobre todo fertilización *in vitro* y transferencia embrionaria con o sin micromanipulación, existen algunos factores que limitan el éxito reproductivo. Uno de estos es la implantación, fenómeno relativamente poco modificable y que está afectado por dos

determinantes mayores: la calidad embrionaria y el estado endometrial.¹ Al parecer, la transferencia de embriones de óptima calidad produce mayores tasas de implantación y embarazo; por esto, contar con embriones de ocho células calidad 1 en el día tres postcaptura es para algunos el objetivo principal de la transferencia, y para otros lo es contar con blastocistos en el día cinco. Independientemente de esto, los embriones de buena calidad deben transferirse en el día tres o cinco. El proceso es más o menos controlable y objetivamente valorable. La segunda variable implícita en la implantación es el endometrio. Desde el punto de vista práctico, los únicos marcadores de calidad antes de una transferencia, y que para algunos son signos predecibles de implantación y embarazo, son su grosor y ecogenicidad, los cuales parecen ser indicadores de receptividad.^{2,3} Existen otros marcadores teóricos de la calidad endometrial como: la expresión de pinópodos, la relación de integrinas y otras moléculas, matriz extracelular, algunas citocinas, entre otros; sin embargo, todos estos marcadores, junto con las características ecográficas del endometrio, son o pueden ser secundarios y modificables por la concentración de esteroides séricos, fundamentalmente el estradiol y la progesterona.^{4,5}

Son pocos los trabajos que no aceptan la necesidad de complementación en la fase lútea, algunos mencionan la ventaja de la progesterona sobre la hCG, otros evalúan las vías de administración de la progesterona^{1,6} y otros, menos insistentes, analizan la utilidad de la administración complementaria de estradiol y progesterona.⁷ La utilización racional del soporte lúteo se inició cuando se introdujeron los análogos agonistas de la GnRH a los programas de hiperestimulación ovárica controlada para reproducción asistida de alta complejidad, ya que la función hipofisiaria no se restituye de manera íntegra hasta dos o tres semanas después de la suspensión del agonista. La complementación de la fase lútea es obligatoria, a fin de evitar insuficiencia lútea que pueda ser deletérea para las tasas de implantación y embarazo.^{1,8,9} Aun los antagonistas, que se utilizan por tiempo más corto y tienen menor duración de su efecto, son capaces de originar insuficiencia del cuerpo amarillo. Recientemente Stovall¹⁰ y Stelling¹¹ demost-

traron la poca utilidad de la complementación de fase lútea en pacientes que, aun con confirmación de embarazo, tenían concentraciones de progesterona mayores de 60 ng/mL.

El debate bibliográfico entre prescribir o no progesterona y cuál es la vía de administración óptima que debe utilizarse, aumenta ante la posibilidad demostrada por algunos autores de que el tratamiento con estradiol pudiese incrementar las tasas de implantación y embarazo. Farhi y colaboradores reportaron tasas de implantación y embarazo significativamente mayores en las pacientes que recibieron estradiol en fase lútea. Dicho efecto fue más pronunciado en las que se trataron con protocolo largo de agonistas de GnRH.⁷

Nuestro grupo evaluó el efecto de las concentraciones séricas de estradiol preovulatorio en la calidad de los ovocitos y preembriones, en pacientes a las que se les efectuó fertilización *in vitro*. Se concluyó que la existencia de valores bajos de estradiol sérico el día de la administración de la hCG se relaciona con mala calidad de óvulos y preembriones.

Sin embargo, en la bibliografía nacional no hay reportes que indiquen la necesidad de complementación postcaptura de fase lútea con estrógenos y progesterona, tampoco reportes que analicen las concentraciones séricas en la segunda fase del ciclo en pacientes a quienes se les haya realizado transferencia embrionaria.

Para conocer las concentraciones de estradiol y progesterona en fase lútea, en pacientes que ingresaron al programa fertilización *in vitro* y transferencia embrionaria, debe haber relación con las tasas de embarazo. Se decidió realizar un estudio prospectivo y longitudinal, a fin de conocer la verdadera utilidad de la adición de estradiol como soporte en la fase lútea junto con progesterona en nuestro medio.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se incluyeron 69 pacientes que ingresaron al programa de fertilización *in vitro* y transferencia embrionaria (FIVTE), en el Centro Especializado para la Atención de la Mujer del Hospital Ángeles de las Lomas en el último semestre del 2003.

Las pacientes seleccionadas se dividieron al azar en dos grupos: en el grupo 1 ($n = 32$) sólo se administró progesterona como complemento de fase lútea y el grupo 2 ($n = 37$) recibió estradiol y progesterona.

La principal indicación del procedimiento fue el factor tuboperitoneal alterado, seguido del factor masculino (figura 1). El 66.7% de las parejas acudió a la realización del procedimiento con diagnóstico de infertilidad secundaria.

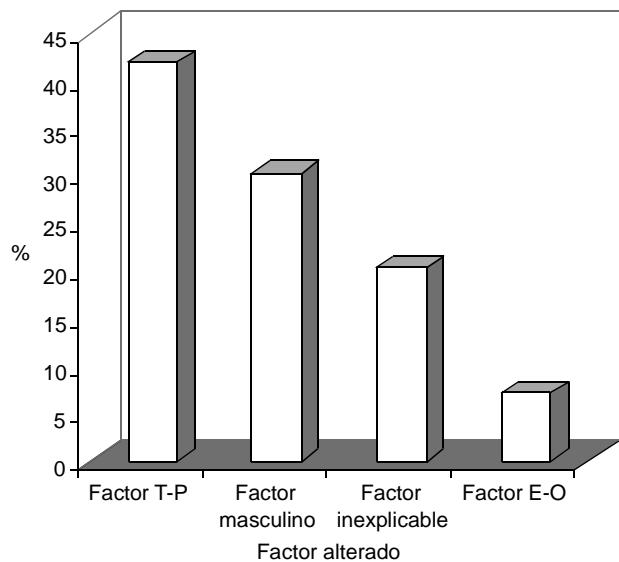


Figura 1. Causas de ingreso al programa de fertilización *in vitro* (factores alterados).

Factor T-P: factor tuboperitoneal; Factor E-O: factor endocrino-ovárico.

En relación con el protocolo de estimulación ovárica, las pacientes se evaluaron según las variables generales reportadas:¹² moderadas o malas respondedoras con respecto a la edad, pruebas de reserva ovárica, volumen ovárico, antecedentes quirúrgicos de la pelvis, respuesta a la inducción de ovulación en ciclos previos, etc. El 81% de los casos recibió FSH recombinante (Gonal F, Laboratorios Serono, México, DF) y 87% de los ciclos se manejó con antagonistas análogos de la GnRH (Cetrotide, laboratorios Serono, México, DF) (figura 2).

En resumen, el protocolo general de estimulación se inició el día tres del ciclo, después de determinar las concentraciones basales de gonadotropinas endógenas y estradiol. Se administraron de 225 a 450

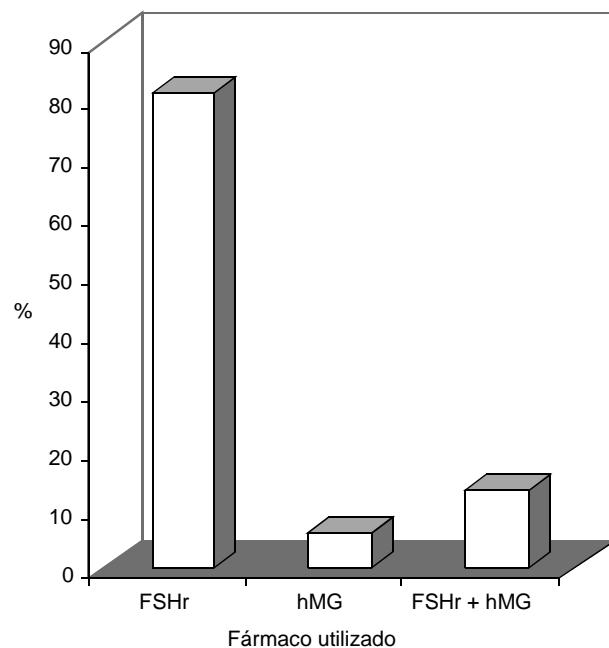


Figura 2. Fármacos utilizados para estimulación ovárica. FSHr: hormona folículo estimulante recombinante; hMG: menotropinas.

UI de FRS al día, según la respuesta folicular. Cuando se observa un folículo mayor de 13 mm y concentraciones de estradiol mayores de 200 pg/mL, se inicia la aplicación de Cetrotide a razón de 0.25 mg/día y se utiliza un esquema de dosis múltiple hasta el día de la administración de la hCG. Este esquema ya ha sido evaluado en publicaciones previas.¹² El desarrollo folicular se evaluó con ultrasonido transvaginal y un transductor de 5.0 mHz (Aloka, SSD-11000, Aloka, Tokio, Japón) en el día dos del ciclo menstrual, fecha en la que se tomó una muestra para determinación de estradiol y LH séricos. Si el estradiol se encontraba por debajo de 50 pg/mL, se iniciaba la estimulación ovárica y se evaluaba el crecimiento folicular de tres a cuatro días mediante ultrasonido y determinaciones de estradiol y LH, según la velocidad de la respuesta ovárica. La variación intra e interensayo de las determinaciones de estradiol fue de < 7.5 y < 9.5%, respectivamente.

El objetivo del protocolo de estimulación ovárica controlada fue obtener un crecimiento folicular promedio de 1 a 2 mm por día. Una vez que se observaron al menos tres folículos mayores de 18 mm, se administró una dosis de hCG recombinante de 250

mcg. El mismo día de la aplicación de la hCG se midieron las concentraciones de estradiol, progesterona y LH, con concentraciones de variación intra e interensayo de 11.9 y 13.3%, respectivamente. La captura ovular se realizó de 34 a 36 horas después de la aplicación de la hCG, bajo sedación con propofol, a dosis aproximadas de 100 mg por kg de peso.

A las 24 horas de la captura ovular se inició la administración de 100 mg/12 h de progesterona oleosa IM (grupo 1). El grupo 2 recibió la misma dosis de progesterona más 2 mg de estradiol vía oral el mismo día. Si la prueba de embarazo a los 15 días de la transferencia resultaba negativa, se suspendían los medicamentos.

Por lo que se refiere al tipo de inseminación, en 47.8% de los casos se realizó ICSI, 37.7% fertilización *in vitro* sin micromanipulación y 14.5% FIV con ICSI. Lo anterior se basó, fundamentalmente, en la causa de la infertilidad y el estado de los espermatozoides y ovocitos el día de la inseminación.

Se realizaron determinaciones séricas de estradiol y progesterona los días 7 y 14 postcaptura, a fin de evaluar las diferencias en su concentración y correlacionarlas con la tasa de embarazos. Se efectuó análisis estadístico con el programa SPSS versión 10.00 para Windows, se utilizó la prueba de la t de Student y curvas ROC (*receiver operating characteristic*) para detectar sensibilidad y especificidad en los valores de estradiol y progesterona.

RESULTADOS

No se observaron diferencias significativas en las variables generales de ambos grupos. Las concentraciones de estradiol preovulatorio fueron de 3,421 pg/mL para el grupo 1 y de 3,538 pg/mL para el grupo 2, con una p de 0.5687.

Tampoco hubo diferencias en relación con el número de ovocitos capturados, tasa de fertilización y embriones transferidos (cuadro 1). Dado que la técnica de transferencia embrionaria puede ser una variable que condicione cambios en las tasas de embarazo, se decidió evaluarla según su dificultad. No se apreciaron diferencias significativas en ambos grupos (cuadro 2).

La tasa de embarazos por transferencia fue de 34.78%. No se observó diferencia estadísticamente significativa al dividirla de acuerdo con el grupo de estudio (cuadro 3). El grupo con administración complementaria de estrógenos fue más proclive al aborto; sin embargo, no se observaron diferencias significativas (cuadro 4).

Al analizar los valores séricos de estradiol y progesterona en los días 7 y 14 postransferencia, no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos; no obstante, en el grupo con administración complementaria de estrógenos se observó una franca tendencia a manifestar cifras mayores de estradiol, sobre todo en el día 14 postransferencia (453 vs 734 pg/mL grupo 1 y 2, respectivamente, cuadro 5).

Cuadro 1. Características de los grupos estudiados

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Valor de p
Edad (años)	33.3	33.56	0.5789
Estradiol preovulatorio (pg/mL)	3,421.18	3,538.1	0.5687
Ovocitos capturados	12.81	11.18	0.1107
Porcentaje de fertilización (%)	52.34	58.33	0.8573
Embriones transferidos	2.71	3	0.8542

Cuadro 2. Características de la transferencia embrionaria

	Fácil	Difícil	Complicada
Complemento progesterona	21 (30.88%)	9 (13.23%)	2 (2.94%)
Complemento progesterona y estradiol	27 (39.71%)	8 (11.76%)	2 (2.94%)

p = 0.667

Cuadro 3. Tasas de embarazo según el protocolo de complementación lútea

	No embarazo	Embarazo
Complemento progesterona	20 (62.5%)	12 (37.5%)
Complemento progesterona y estradiol	25 (67.57%)	12 (32.43%)

p = 0.659.

Cuadro 4. Tasa de abortos de acuerdo con el protocolo de fase lútea

	Complemento progesterona	Complemento progesterona y estradiol
Abortos	3 (4.35%)	0 (0%)
Embarazos químicos	2 (2.90%)	1 (1.45%)

p = 0.100

Cuadro 5. Valores de estradiol y progesterona de acuerdo con la administración complementaria durante la fase lútea

	Complemento progesterona	Complemento progesterona y estradiol	Valor de p
Estradiol en el día 7 (pg/mL)	282.06	253.14	0.3398
Estradiol en el día 14 (pg/mL)	734.1	453.3	0.2318
Progesterona en el día 7 (ng/dL)	181.58	104.01	0.0407
Progesterona en el día 14 (ng/dL)	242.7	162.35	0.1416

Cuadro 6. Concentraciones de estradiol y progesterona en relación con el embarazo

	No embarazo	Embarazo	Valor de p
Estradiol en el día 7 (pg/mL)	221.85	403.3	0.0113
Estradiol en el día 14 (pg/mL)	173.15	1838.81	0.0001
Progesterona en el día 7 (ng/mL)	107.04	240.76	0.0042
Progesterona en el día 14 (ng/mL)	112.49	466.11	0.0001

Se observó diferencia significativa en los valores hormonales séricos de estradiol y progesterona, en relación con las pacientes embarazadas y las que no lo estaban. Se encontraron concentraciones significativamente superiores de ambos en el grupo de pacientes embarazadas, independientemente del grupo al que correspondían (cuadro 6).

Al observar las concentraciones de estradiol y progesterona en el día siete postransferencia y al correlacionarlas con los resultados de embarazo, se determinó que las concentraciones de estradiol ≥ 244 pg/mL en ese día predicen el embarazo, con sensibilidad y especificidad del 58 y 70%, respectivamente. De igual forma, las concentraciones de progesterona en el día siete postransferencia de

108.6 ng/mL tienen sensibilidad del 70% y especificidad del 50% para diagnóstico de embarazo (figuras 3 y 4).

No se observaron diferencias significativas de las concentraciones de esteroides sexuales séricos en los días 7 y 14 postransferencia, en relación con los valores predictivos de gestación (figuras 5 y 6).

COMENTARIO

En el área de infertilidad, particularmente en la de reproducción asistida, el objetivo final del programa terapéutico es la consecución de un embarazo. No obstante, este logro se obtiene después de controlar una serie de pasos técnicos que son fundamentales

para el desarrollo adecuado de los programas de reproducción. Dichos pasos culminan con un incremento sensible de las tasas de embarazo por transferencia del 16% desde la década de 1980, y ahora oscilan entre 30 y 40%, aproximadamente. En la actualidad pueden controlarse e incluso manejarse con más exactitud; estos pasos son: la hiperestimulación ovárica controlada, el seguimiento del crecimiento y maduración folicular, las técnicas de recuperación ovular, el manejo y capacitación de los gametos masculinos y las técnicas de transferencia. Entre las fases del procedimiento, el valor de la complementación de fase lútea, el tipo de hormonas que deben utilizarse, la vía de administración e, incluso, la relevancia que esto tiene con respecto a las tasas de embarazo son hechos que aún se cuestionan algunos autores.^{1,2,6}

El valor de la utilización del soporte durante la fase lútea se fundamenta en algunos hechos teóricos y otros de observación práctica, como el que la aspiración de las células de la granulosa durante el proceso de captura ovular redunda en posible disrupción de la fase lútea, la cual varía en intensidad dependiendo de qué tan vigorosa sea la aspiración y qué tantos folículos son aspirados. El uso de análogos,

fundamentalmente agonistas de GnRH, en los regímenes de estimulación ovárica puede afectar la esteroidogénesis ovárica y la capacidad del cuerpo lúteo para producir progesterona. Debe considerarse la alteración en la relación estradiol-progesterona, la cual se ve afectada tanto en la ósmosis como en las moléculas por las cifras altamente suprafisiológicas de estradiol que se obtienen por la estimulación folicular farmacológica. Desde el punto de vista práctico, se observa incremento en las tasas de implantación y embarazo en mujeres que principalmente reciben administración complementaria de hCG durante la fase lútea y luego de progesterona. Esto sustenta su utilidad, sobre todo cuando los GnRHa se utilizan para protocolos de estimulación, los cuales redundan en una supresión persistente de LH que puede durar hasta la fase lútea. La falta de soporte lúteo adecuado en dichos ciclos puede producir un ambiente hormonal subóptimo, que requiera utilizar un soporte con progesterona. Si bien la hCG es útil, tiene alto riesgo de provocar síndrome de hiperestimulación ovárica y retrasar el diagnóstico temprano del embarazo; por ende, su uso está prácticamente descontinuado. En este estudio no se logró determinar alguna ventaja al agregar estradiol durante el

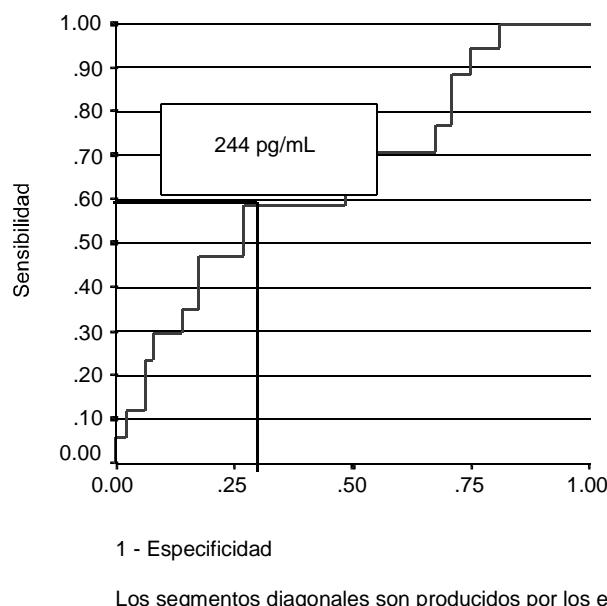


Figura 3. Curva ROC de concentraciones de estradiol en el día siete.

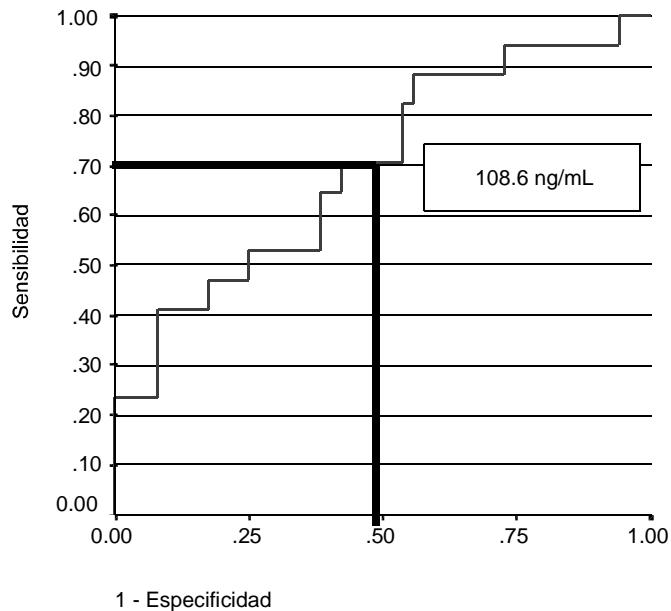


Figura 4. Curva ROC de concentraciones de progesterona en el día siete.

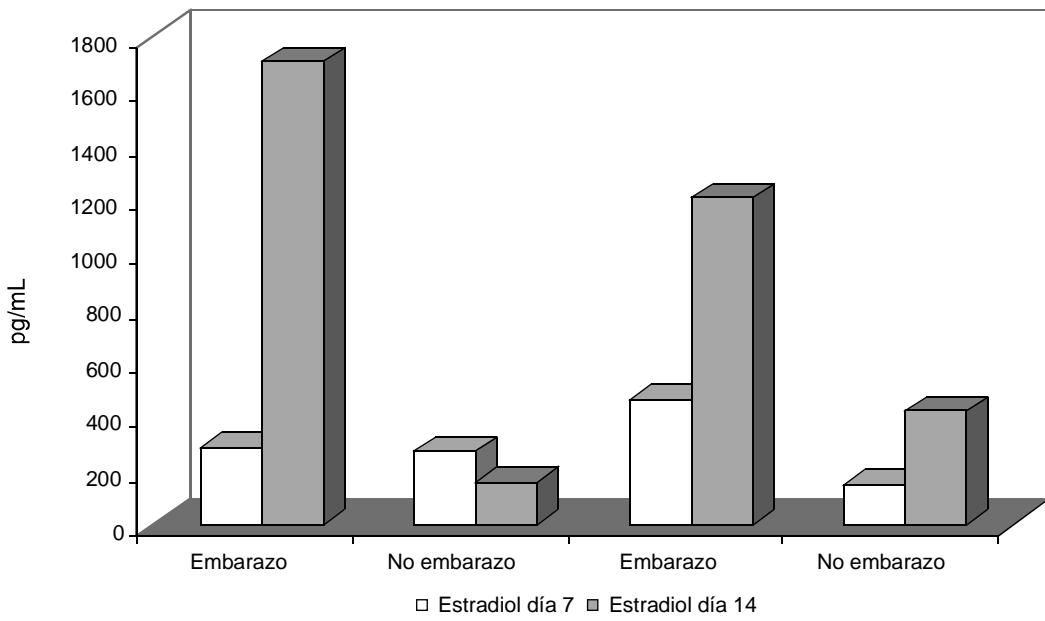


Figura 5. Concentraciones séricas de estradiol de acuerdo con el embarazo.

complemento de fase lútea en relación con el embarazo, ya que las tasas fueron similares en ambos grupos (37.5 vs 32.43%). Estos datos difieren con lo que Farhi o Huseyin reportaron en la bibliografía.⁷ Se observó discreta elevación en el número de embarazos

químicos del grupo de pacientes que recibieron dosis complementarias de estradiol y progesterona. Sin embargo, el número de abortos fue mayor en el grupo de pacientes que recibieron complemento de progesterona (tres casos) que en el otro (ninguno).

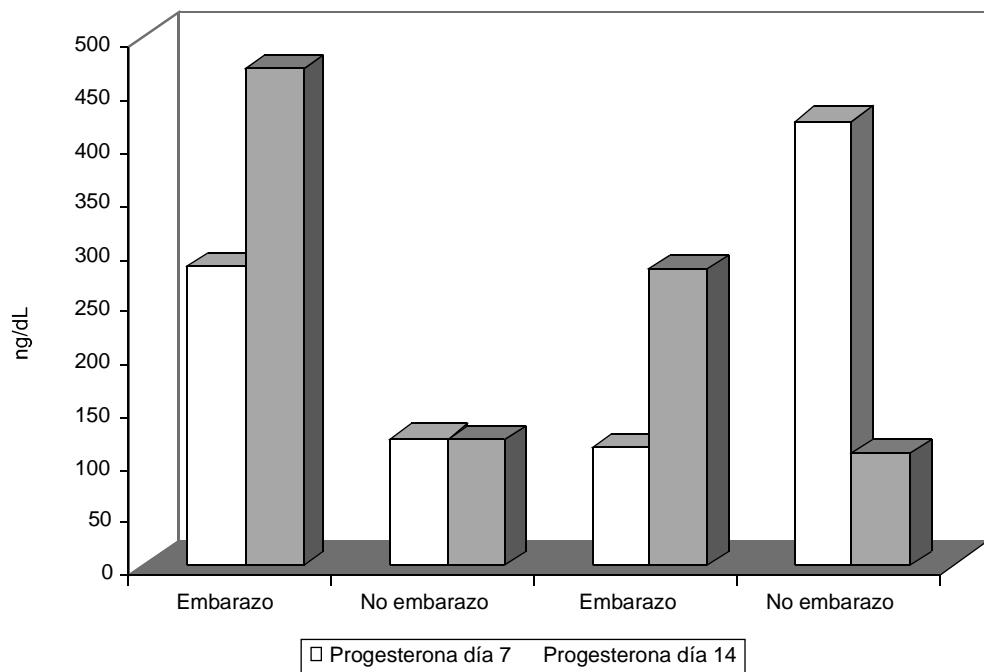


Figura 6. Concentraciones de progesterona de acuerdo con el embarazo.

Tampoco se observaron diferencias en las concentraciones de estradiol o progesterona en el día 7 y 14 postransferencia, sólo una tendencia a ser mayores en las pacientes que sí lograron el embarazo. Con base en los resultados de este estudio puede concluirse que la administración complementaria de estradiol y progesterona durante la fase lútea ofrece las mismas ventajas que si se utiliza progesterona sola.

Los resultados de estradiol y progesterona observados en el día siete postransferencia fueron mayores en las pacientes que lograron embarazos, al determinar qué valores de estradiol y progesterona podían predecir de manera temprana un embarazo.

Mediante el análisis estadístico con curvas ROC, se concluyó que las concentraciones de estradiol de 244 pg/mL en el día siete postransferencia ofrecen sensibilidad del 58% y especificidad del 70%, mientras que la progesterona de 108.6 ng/dL en el día siete postransferencia obtuvo sensibilidad y especificidad del 70 y 50%, respectivamente. Estos datos pueden servir de referencia en programas de reproducción asistida y, a su vez, ofrecer a las pacientes un factor pronóstico de haber logrado un embarazo antes de la

determinación de subunidad beta de hCG. Asimismo, los hallazgos coinciden con los resultados obtenidos por Akman y colaboradores,¹³ quienes observaron más tasas de embarazo en pacientes con mayores concentraciones de estradiol en el día cinco postcaptura ovular. Puede concluirse que las concentraciones de estradiol y progesterona también sirven como parámetros predictivos tempranos para lograr un embarazo, en programas de fertilización *in vitro* con transferencia de embriones.

REFERENCIAS

1. Penzias AS. Luteal phase support. Fertil Steril 2002;77:318-23.
2. Toner JP, Singer GA, Jones HW. Uterine receptivity after ovarian stimulation for assisted reproduction. In: Gianaroli L, Campana A, Trounson AO, editors. Implantation in mammals. New York: Raven Press, 1993;pp:231-8.
3. Lessey BA, Yeh I, Castelbaum AJ, Fritz MA, Ilesanmi AO, Korzenimowski P. Endometrial progesterone markers of uterine receptivity in the window of implantation. Fertil Steril 1996;65:477-83.
4. Develioglu OH, Hsiu JG, Nikas G, Toner JP, Oehninger S, Jones HW. Endometrial estrogen and progesterone receptor and pinopode expression in stimulated cycles of oocyte donors. Fertil Steril 1999;71:1040-7.

5. Forman RG, Eychenne B, Nesman C, Frydman R, Robel P. Assessing the early luteal phase in *in vitro* fertilization cycles: relationships between plasma steroids, endometrial receptors, and endometrial histology. *Fertil Steril* 1989;51:310-6.
6. Licciardi FL, Kwiatkowski BSN, Noyes NL, Berkeley AS, Krey LL, Grifo JA. Oral versus intramuscular progesterona for *in vitro* fertilization: a prospective randomized study. *Fertil Steril* 1999;71:614-8.
7. Farhi J, Weissman A, Steinfeld Z, Shorer M, Nahum H, Levrin D. Estradiol supplementation during the luteal phase may improve the pregnancy rate in patients undergoing *in vitro* fertilization embryo transfer cycles. *Fertil Steril* 2000;73:761-6.
8. Sohn SH, Penzias AS, Emmi AM, et al. Administration of progesterone before oocyte retrieval negatively affects the implantation rate. *Fertil Steril* 1999;71:11-14.
9. Pritts EA, Atwood AK. Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. *Hum Reprod* 2002;17:2287-99.
10. Stovall DW, Van Boris BJ, Sparks AE, Adams LM, Syrop CH. Selective early elimination of luteal support in assisted reproduction cycles using a gonadotropin-releasing hormone agonist during ovarian stimulation. *Fertil Steril* 1998;70:1056-62.
11. Stelling JR, Barret CB, Penzias AS, Alper MM, Berger MJ, Oskowitz SP. Progesterone support in early IVF/GIFT pregnancies may not be necessary (abstract 0-095). Presented in the American Society for Reproductive Medicine and Canadian Fertility and Andrology Society Conjoint Annual Meeting, September 25-29, 1999. Toronto, Canada.
12. Kably AA, Ruiz AJ, Baptista PAA, Serulle TY, Quesnel GBC. Uso de antagonistas de GnRH (Cetrorelix en reproducción asistida: Primer informe en la literatura mexicana). *Ginecol Obstet Mex* 2002;70:424-30.
13. Akman MA, Erden HF, Bener F, Liu JE, Bahceci M. Can luteal phase estradiol levels predict the pregnancy outcome in *in vitro* fertilization cycles of good responders whose excess embryos yield blastocysts? *Fertil Steril* 2002;77:638-9.