



Evaluación de la concentración de progesterona el día de la administración de hCG como predictor de éxito en protocolos de estimulación con antagonista para fertilización *in vitro*

Alberto Kably-Ambe
Armando Miguel Roque-Sánchez
Karla Patricia Soriano-Ortega
Esperanza Carballo-Mondragón
Leonor Durán-Monterrosas

Hospital Ángeles Lomas, Centro de Fertilidad del CEPAM, Huixquilucan, Estado de México

RESUMEN

Antecedentes: existen reportes del efecto deletéreo de la progesterona cuando en ciclos de fertilización *in vitro* sus concentraciones se elevan durante la fase folicular. En nuestro medio no se ha realizado un estudio que evalúe la tasa de embarazo comparada con la concentración de progesterona el día de la aplicación de la hCG.

Objetivo: evaluar la tasa de embarazo y los resultados del ciclo de fertilización *in vitro* según la concentración de progesterona sérica el día de la aplicación de la hCG.

Material y métodos: estudio retrospectivo, observacional y transversal de 486 ciclos de fertilización *in vitro* efectuados en el Centro Mexicano de Fertilidad del CEPAM (Hospital Ángeles Lomas) de enero de 2009 a febrero del 2014. Se incluyeron todos los casos donde se utilizó un protocolo de estimulación con antagonista de GnRH en esquema flexible.

Resultados: cuando las concentraciones de progesterona están elevadas también lo están las de estradiol y el número de ovocitos capturados y la calidad ovocitaria es menor. No hubo diferencia en el porcentaje de fertilización, pero a mayor concentración de progesterona menor porcentaje de segmentación embrionaria. Se registró diferencia en la tasa de embarazo sólo cuando la concentración de progesterona el día de la aplicación de hCG fue mayor de 4 ng/mL.

Conclusión: la tasa de embarazo disminuye cuando la concentración de progesterona el día de la aplicación de hCG es ≥ 4 ng/mL.

Palabras clave: fertilización *in vitro*, progesterona, antagonista, tasa de embarazo.

Recibido:

Aceptado:

Correspondencia

Dr. Alberto Kably-Ambe
drkably@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Kably-Ambe A, Roque-Sánchez AM, Soriano-Ortega KP, Carballo-Mondragón E, Durán-Monterrosas L. Evaluación de la concentración de progesterona el día de la administración de hCG como predictor de éxito en protocolos de estimulación con antagonista para fertilización *in vitro*. Ginecol Obstet Mex 2015;83:155-161.

Assessment of progesterone levels on the day of the hCG administration as a predictor of success of antagonist stimulation protocols for IVF

ABSTRACT

Background: There are reports of deleterious effect when progesterone concentration is high during the follicular phase in cycles of in vitro fertilization. In our environment has not carried out a study to evaluate the pregnancy rate compared with progesterone concentration on the day of application of hCG.

Objective: To evaluate the pregnancy rate and outcome of in vitro fertilization cycle according to serum progesterone concentration on the day of application of hCG.

Material and methods: A retrospective, observational, cross-sectional study of 486 cycles of *in vitro* fertilization was done in the Centro Mexicano de Fertilidad of CEPAM (Hospital Angeles de las Lomas) from January 2009 to February 2014. We included all cases where it was used a stimulation protocol GnRH antagonist flexible scheme.

Results: When levels of progesterone are high, those of estradiol are also high and the number of retrieved oocytes and oocyte quality are lower. There was no difference in the percentage of fertilization, but at higher concentration of progesterone lower percentage of embryonic segmentation. Difference was recorded in the pregnancy rate only when progesterone concentration on the day of hCG application was $> 4 \text{ ng/mL}$.

Conclusion: Pregnancy rate decreases when the concentration of progesterone on the day of hCG application is $\geq 4 \text{ ng/mL}$.

Key words: In vitro fertilization, progesterone antagonist, pregnancy rate.

ANTECEDENTES

Una de las múltiples variables sugeridas como predictiva en el proceso de implantación-embarazo en los ciclos de fertilización *in vitro* es la concentración de progesterona el día de la aplicación de hCG.¹ Junto con esto se han analizado, según sus concentraciones séricas, las posibilidades cuantitativas y cualitativas de los

ovocitos, las tasas de fertilización e implantación y, por supuesto, las de lograr un embarazo. Es difícil evaluar en forma directa la variable de concentración de progesterona-embarazo, pues existen múltiples variables intermedias que pueden modificar la tasa de éxito y que van desde la indicación del procedimiento hasta la edad de la paciente, pasando por el índice de masa corporal, concentración de estradiol, etc.



Algunos estudios sugieren que la elevada concentración de progesterona se origina por su acumulación durante la fase folicular tardía, cuando existe un desarrollo multifolicular, como en el caso de la estimulación ovárica para la fertilización in vitro. Se ha detectado que en el día de la administración de hCG la concentración de progesterona se relaciona positivamente con la concentración de estradiol y el número de ovocitos capturados, por lo que quizás el origen de la elevación de la progesterona se relaciona con la actividad de las células de la granulosa en los folículos en crecimiento.² La progesterona producida por las células de la granulosa, por la influencia de la FSH, debe pasar al compartimento vascularizado de las células teca para ser catabolizada en andrógenos. Los esteroides también pueden llegar a la circulación general y ser metabolizados. Es probable que cuando haya mayor efecto de LH en las células de la teca también aumente el catabolismo de progesterona a andrógenos; lo que a su vez hará que una menor concentración de progesterona alcance la circulación general, o por el contrario que la falta de acción de LH en las células de la teca produzca mayor secreción de progesterona hacia el torrente sanguíneo.

Los tres componentes más importantes asociados con el grado de secreción de progesterona son: número de folículos, grado de estimulación trófica de FSH en las células de la granulosa y efecto de estimulación de las células de la teca por la LH que resulta en la conversión de progesterona a andrógenos y, a su vez, estrógenos.

Un estudio³ señaló la relación entre la masa folicular y la concentración de FSH y LH, y definió masa folicular grande en la que tenía más de 5 folículos de 17 mm de diámetro o mayores, elevada concentración de FSH cuando fue mayor de 12 UI/L y concentraciones "bajas" de LH cuando fueron menores de 0.7 UI/L. La relación entre la masa folicular y las concentraciones de

progesterona fue: las mujeres con masa folicular grande tuvieron concentraciones de progesterona mayores a lo normal 2.6 días antes de la administración de hCG. Las pacientes con masa folicular "normal" excedieron los límites normales sólo 0.6 días antes de aplicar hCG. Cuando se compararon las concentraciones elevadas de FSH con las normales se encontró que las supranormales de progesterona aparecían 1.7 y 0.9 días antes de la administración de hCG, respectivamente. En el grupo de pacientes con FSH normal las concentraciones de LH siempre estuvieron dentro del límite. El mayor efecto se encontró en el grupo con masa folicular grande, elevada concentración de FSH y baja de LH, y las concentraciones de progesterona se encontraron por encima de lo normal, en promedio 4 días antes de la administración de hCG. En contraste, cuando las concentraciones de LH se encontraron normales, las altas de progesterona estuvieron elevadas 2 días antes de la administración de hCG.

También se ha observado que las concentraciones de progesterona son mayores cuando se administra FSH-r en comparación con hMG,³ y las pacientes con concentraciones altas de progesterona tienen menores tasas de implantación. Aún se discute el valor de corte de la progesterona registrada cuando la tasa de embarazo disminuye; sin embargo, puede existir este efecto con un valor de 1.26 ng/mL, que es mayor en la paciente joven y con buena reacción al medicamento, considerada como "ideal" y habitualmente se trata sólo con FSH.⁴

Otras hipótesis que pueden explicar la luteinización prematura son la elevación de la concentración de LH durante la estimulación, después de la desensibilización con análogos de GnRH, acumulación de LH por aplicación de hMG, sensibilidad incrementada del receptor de LH de las células de la granulosa, deficiente respuesta ovárica con incremento de la sensi-

bilidad a LH, e interrupción de la señalización en las células de la granulosa. Aunque el mecanismo de acción de la luteinización prematura no es claro, la mayoría de los investigadores coincide en que produce un efecto deletéreo en el endometrio.

No existe un consenso de tratamiento para mejorar las tasas de embarazo en casos de luteinización prematura en ciclos estimulados.⁵ Los antagonistas de GnRH se han prescrito como agentes para prevenir picos prematuros de LH y suelen suspenderse el día de la aplicación de hCG; sin embargo, no en todos los casos son efectivos para lograr una adecuada supresión hipofisaria, lo que puede resultar en elevación prematura de progesterona y disminuir la probabilidad de embarazo. Algunos autores sugieren congelar todos los embriones y transferirlos en un ciclo posterior, pero se ha detectado que las pacientes que tuvieron luteinización prematura con ciclos estimulados, también lo tienen con ciclos naturales.⁶ Otra estrategia consiste en la transferencia durante la etapa de blastocisto porque algunos reportes muestran que la luteinización prematura no afecta a los embriones en esta etapa de desarrollo, pero los resultados al respecto aún se discuten. Otra posible estrategia es transferir los embriones en un ciclo con preparación endometrial hormonal para prevenir los efectos negativos de la luteinización prematura.⁷

Además, se ha señalado que la luteinización prematura puede tener efecto en la calidad ovocitaria; sin embargo, algunos reportes no demuestran disminución de la tasa de éxito en estudios realizados en ciclos de donación ovular que tuvieron luteinización prematura. Otro punto de corte de progesterona sérica, mencionado cuando la luteinización prematura causa un efecto deletéreo, es de 1.5 ng/mL, pero los diferentes puntos de corte en estudios previos (0.9 a 2.0) hacen que los resultados

sean inconsistentes. Algunos autores analizaron el efecto de la luteinización prematura en los ciclos natural y demostraron su ocurrencia en 28.4% de los casos, pero sólo encontraron efecto negativo cuando ocurrió 2 días antes, o más, del pico de LH.

El objetivo de este estudio es evaluar la tasa de embarazo comparada con la concentración de progesterona circulante el día de la aplicación de hCG, además de considerar las variables paralelas de: concentraciones de estradiol, número y calidad de ovocitos, y tasas de fertilización y segmentación.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo, observacional y transversal efectuado en 486 ciclos de fertilización in vitro en el Centro Mexicano de Fertilidad del CEPAM, en el Hospital Ángeles Lomas, de enero de 2009 a febrero de 2014. Para la evaluación de los casos se incluyeron todos los registros en que se utilizó protocolo de estimulación con la administración flexible de antagonistas de GnRH.

Se excluyeron los casos con factor masculino y quienes se sometieron a otro esquema de estimulación ovárica.

Para el análisis de la concentración de progesterona el día de la aplicación de hCG se dividió a las pacientes en cinco grupos: en el primero se asignaron las que tenían P4 el día del disparo de 0 a 1 ng/mL; en el segundo de 1.1 a 2.0 ng/mL; en el tercero de 2.1 a 3 ng/mL; en el cuarto de 3.1 a 4 ng/mL, y en el quinto mayor de 4 ng/mL. La concentración de P4 se reportó en nanogramos por mililitro (ng/mL).

Se analizaron las variables de: edad, IMC, concentraciones basales de FS y LH, estradiol seriado, número de óvulos capturados, ovocitos en metafase II y su calidad, porcentajes de fertilización y



segmentación, concentraciones máximas de estradiol y LH, grosor endometrial y tasa de embarazo.

Para la hiperestimulación ovárica controlada se prescribió un esquema con antagonista flexible, y la estimulación se inició con gonadotropinas el día 3 del ciclo. Se realizó una punción folicular guiada por ultrasonido después de 34 a 36 horas de la inyección única de hCG (Ovidrel 250 mcg Merck-Serono) por vía subcutánea. La inseminación de los ovocitos se realizó después de 4 a 6 horas de su recuperación. La fertilización se verificó a las 18 h postinseminación. En el día 3 del desarrollo embrionario se realizó la transferencia con catéter blando de Cook (Echotip) y guía ultrasonográfica. La determinación de la subunidad beta de hCG se realizó 14 días después de la transferencia.

Las variables continuas se designaron como medias y desviaciones estándar, y se realizó regresión logística univariada para determinar la significación estadística. Las variables categóricas se evaluaron en frecuencias y porcentajes. Los cálculos se realizaron con el programa de cómputo JMP.

RESULTADOS

Las características basales de la concentración de progesterona el día de la aplicación de hCG se muestran en el Cuadro 1. No se registraron diferencias entre los grupos en edad, IMC y concentraciones basales de FSH, LH y estradiol.

Al analizar los resultados del ciclo de estimulación se encontró que conforme aumenta la concentración de progesterona es mayor la de estradiol y el número de ovocitos capturados; sin embargo, también se observó menor calidad ovocitaria. No hubo diferencia en el porcentaje de fertilización, pero a mayor concentración de progesterona menor porcentaje de segmentación (Cuadro 2).

Respecto a la tasa de embarazo sólo hubo diferencia significativa cuando la concentración de progesterona el día de la aplicación de hCG se encontró por encima de 4 ng/mL (Figura 1).

DISCUSIÓN

La estimulación ovárica para fertilización in vitro incluye la administración de dosis suprafisiológicas de gonadotropinas para la obtención de un desarrollo folicular múltiple. La tasa de éxito en estos ciclos se relaciona con el ambiente hormonal durante la estimulación ovárica. Actualmente se discute la causa y el efecto de la elevación de la progesterona en la fase folicular del ciclo, particularmente el día de la administración de hCG, por lo que se ha denominado luteinización prematura. Algunos investigadores han reportado efectos adversos en la tasa de embarazo y otros encuentran beneficio.⁸

La alteración en la receptividad endometrial es un mecanismo donde puede haber algún efecto deletéreo. Se ha observado que la expresión genética del endometrio cambia cuando se expone a progesterona.⁹ Además, se describe que mediante fechado histológico del endometrio puede haber una transformación a partir del día de la captura folicular en pacientes con elevación prematura de progesterona y resultar en menor receptividad endometrial. La exposición prolongada a progesterona antes de tiempo puede causar una pérdida de sincronía con el embrión, lo que resulta en cierre temprano de la ventana de implantación y menor probabilidad de embarazo.¹⁰

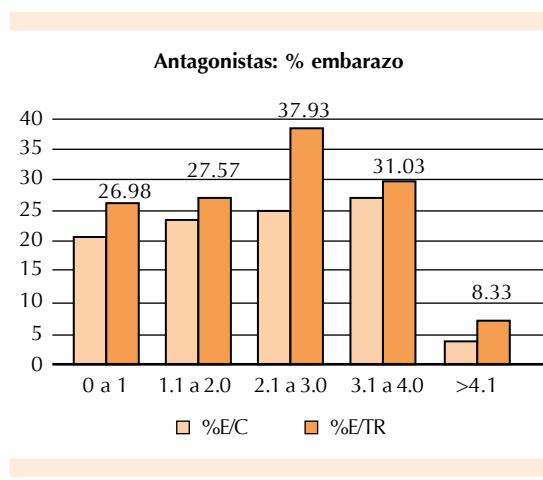
La alteración en la receptividad endometrial y la falla en la implantación representan una proporción importante de falta de éxito de los tratamientos de reproducción asistida. Dicha receptividad es provocada por el ambiente hormonal generado por el ciclo estimulado.

Cuadro 1. Características basales según la concentración de progesterona el día de la aplicación de hCG

Concentración de progesterona (ng/mL)	0 a 1.0	1.1 a 2	2.1 a 3	3.1 a 4	>4
n	76	240	122	32	>4
Edad (años ± DE)	34.82 ± 4.59	35.48 ± 4.38	34.43 ± 4.86	34.81 ± 3.31	34.5 ± 4.37
IMC Kg/m ² ± DE	25.16 ± 4.42	24.54 ± 3.91	22.62 ± 4.8	23.44 ± 3.37	21.67 ± 1.59
FSH basal (UI/L)	6.68	6.66	6.22	6.07	6.54
LH basal (UI/L)	4.06	4.55	5.24	5.21	4.91
Estradiol basal (pg/mL)	51.64	49.63	50.59	62.66	83.47

Cuadro 2. Resultados del ciclo de estimulación

Concentración de progesterona (ng/mL)	0 a 1.0	1.1 a 2	2.1 a 3	3.1 a 4	>4
Valor medio del pico de concentración de estradiol (pg/mL)	1872.15	2015.32	2776.3	4550.41	3221.81
Total de ovocitos capturados	8.29	7.84	11.24	12.69	11.75
Porcentaje de ovocitos en metafase II	69.58	72.76	66.35	69.97	61.52
Calidad del ovocito	1.58	1.58	1.62	1.52	1.69
Porcentaje de fertilización	57.33	61.47	59.03	52.5	65.82
Porcentaje de segmentación	76.41	48	69.81	65.59	65.04

**Figura 1.** Tasa de embarazo

Actualmente se discute la elevación prematura de progesterona y su efecto en la ventana³ de implantación.

Este estudio coincide con la bibliografía en que en el día de la administración de hCG la concentración de progesterona se correlaciona positivamente con las concentraciones de estradiol y el número de ovocitos capturados. Cuando los valores de progesterona se encontraron entre 0.1 y 1 ng/mL, la media del pico de estradiol fue de 1872.1 pg/mL en comparación con el grupo de progesterona de 3.1 a 4 ng/mL, en el que se encontraron concentraciones por arriba del doble de ese valor.

Los resultados de este trabajo muestran que a mayor concentración de progesterona es menor la calidad ovocitaria y aunque no hubo diferencia en el porcentaje de fertilización entre los grupos analizados, a mayor valor de progesterona menor porcentaje de segmentación. Esto puede explicar la menor tasa de embarazo encontrada cuando la concentración de progesterona es elevada el día de la aplicación de hCG.



La bibliografía reporta un valor de corte de progesterona donde la tasa de embarazo disminuye cuando es de 1.26 ng/mL. A diferencia de ello, este trabajo muestra disminución significativa en la tasa de embarazo sólo cuando la concentración de progesterona es superior a 4.1 ng/mL.

Este estudio demuestra la relación negativa entre la elevada concentración de progesterona, los resultados del ciclo de estimulación y la probabilidad de embarazo. Esto representa un parámetro importante para vigilar y tomar las medidas adecuadas para evitar su ocurrencia y efecto deletéreo.

REFERENCIAS

1. Lee VC, Li RH, Chai J, Yeung TW, et al. Effect of preovulatory progesterone elevation and duration of progesterone elevation on the pregnancy rate of frozen-thawed embryo transfer in natural cycles. *Fertil Steril* 2014 May;101:1288-93.
2. Venetis CA, Kolibianakis EM, Papanikolaou E, Bontis J, et al. Is progesterone elevation on the day of human chorionic gonadotropin administration associated with the probability of pregnancy in in vitro fertilization? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2007;13:343-55.
3. Fleming R, Jenkins J. The source and implications of progesterone rise during the follicular phase of assisted reproduction cycle. *Reprod Biomed Online* 2010;21(4):446-9.
4. Smitz J, Andersen AN, Devroey P, Arce JC, MERIT Group. Endocrine profile in serum and follicular fluid differs after ovarian stimulation with HP-hMG or recombinant FSH in IVF patients. *Hum Reprod* 2007;22:676-87.
5. Li R, Qiao J, Wang L, Zhen X, Lu Y. Serum progesterone concentration on day of HCG administration and IVF outcome. *Reprod Biomed Online* 2008;16:627-31.
6. Melo M, Meseguer M, Garrido N, Bosch E, et al. The significance of premature luteinization in an oocyte-donation programme. *Hum Reprod* 2006;21:1503-7.
7. Papanikolaou EG, Kolibianakis EM, Pozzobon C, Tank P, et al. Progesterone rise on the day of human chorionic gonadotropin administration impairs pregnancy outcome in day 3 single-embryo transfer, while has no effect on day 5 single blastocyst transfer. *Fertil Steril* 2009;91:949-52.
8. Macklon NS, Stouffer RL, Giudice LC, Fauser BCJM. The Science behind 25 years of Ovarian Stimulation for In Vitro Fertilization. *Endocr Rev* 2006;27(2):170-207.
9. Van Vaerenbergh I, Fatemi H, Blockeel C, Van Lommel L, et al. Progesterone rise on HCG day in GnRH antagonist/rFSH stimulated cycles affects endometrial gene expression. *Reprod Biomed Online* 2011;22:263-71.
10. Huang CC, Lien YR, Chen HF, Chen MJ, et al. The duration of pre-ovulatory serum progesterone elevation before hCG administration affects the outcome of IVF/ICSI cycles. *Hum Reprod* 2012;27:2036-45.