



# Repercusión de la elevación prematura de progesterona el día de la aplicación de hCG según la respuesta ovárica a la estimulación en ciclos de FIV-ICSI

Barros-Delgadillo JC, Pérez-Ramírez NP, Kava-Braverman A

## Resumen

**ANTECEDENTES:** en ciclos de fertilización in vitro el día de la aplicación de la hCG puede haber una elevación prematura de las concentraciones de progesterona en ausencia de pico de LH; esto se relaciona con bajas tasas de embarazo, circunstancia que puede variar según la respuesta ovárica a la estimulación.

**OBJETIVO:** determinar la repercusión de la elevación de la progesterona en la tasa de embarazo según la respuesta ovárica a la estimulación el día de la aplicación de la hCG en ciclos de fertilización in vitro.

**MATERIAL Y MÉTODO:** estudio observacional y retrospectivo de una cohorte simple de ciclos que llegaron a la transferencia embrionaria entre enero de 2011 y febrero 2015. Los grupos de estudio se dividieron en tres, según la respuesta ovárica (Grupo I: menos de 5, Grupo II: 5-10 y Grupo III: más de 10 ovocitos capturados); para cada grupo se estudiaron las tasas de implantación, embarazo clínico y embarazo en curso de acuerdo con las concentraciones de progesterona: menos de 1.5 y  $\geq 1.5$  ng/mL.

**RESULTADOS:** las tasas de implantación, embarazo clínico y en curso fueron significativamente más altas en el Grupo III, independiente de las concentraciones de progesterona y cuando ésta fue menor de 1.5 ng/mL. En los Grupos II y III la tasa de embarazo fue mayor con concentraciones de progesterona de 1.5 ng/mL. No hubo diferencias significativas en las tasas entre los grupos con progesterona  $\geq 1.5$  ng/mL.

**CONCLUSIÓN:** las concentraciones de progesterona el día de la aplicación de la hCG pueden ser un factor pronóstico en el resultado de fertilización in vitro, independientemente de la respuesta ovárica.

**PALABRAS CLAVE:** estimulación ovárica, elevación prematura de progesterona, FIV.

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Ciudad de México.

Recibido: enero 2016

Aceptado: febrero 2016

## Correspondencia

Dra. Norma Paulina Pérez Ramírez  
nopapera@hotmail.com

## Este artículo debe citarse como

Barros-Delgadillo JC, Pérez-Ramírez NP, Kava-Braverman A. Repercusión de la elevación prematura de progesterona el día de la aplicación de hCG según la respuesta ovárica a la estimulación en ciclos de FIV-ICSI. Ginecol Obstet Mex. 2016 jun;84(6):331-344.

Ginecol Obstet Mex. 2016 Jun;84(6):331-344.

## Impact of premature progesterone elevation on the application of hCG according to the ovarian response to stimulation cycles IVF-ICSI

Barros-Delgadillo JC, Pérez-Ramírez NP, Kava-Braverman A

### Abstract

**BACKGROUND:** A premature elevation of serum progesterone level has been described in some cycles of IVF, despite adequate suppression of LH surge; this has been related to poor outcome that may vary depending on the ovarian response to stimulation.

**MATERIAL AND METHODS:** This is a retrospective controlled cohort study, which included 663 cycles where embryo transfer was achieved, from January 2011 to February 2015. Cycles were divided into Study groups depending on ovarian response to stimulation (Group I: < 5, 5-10 and >10 oocytes retrieved). For each group implantation, clinical pregnancy and ongoing pregnancy rates were studied depending on the level of progesterone using as a cutoff value <1.5 ng/mL and  $\geq 1.5$  ng/mL.

**RESULTS:** Implantation, clinical pregnancy and ongoing pregnancy were significantly higher in Group III, regarding P4 level and with P4 <1.5 ng/mL. Pregnancy rates were higher when P4 was <1.5 ng/mL in Groups II and III. No significant differences were found in the studied rates among Groups with P4  $\geq 1.5$  ng/mL.

**CONCLUSION:** The level of progesterone on the day of hCG application is a prognosis factor for FIV outcome, independent of ovarian response to stimulation

**KEY WORDS:** Controlled ovarian stimulation; premature progesterone elevation; IVF

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Ciudad de México.

### Correspondence

Dra. Norma Paulina Pérez Ramírez  
nopapera@hotmail.com

### ANTECEDENTES

A partir de la disponibilidad de los análogos de GnRH en la estimulación ovárica para los ciclos de fertilización in vitro (FIV) se ha logrado disminuir la incidencia del pico prematuro de hormona luteinizante (LH) incluso a 2%, aproximadamente.<sup>1</sup> Sin embargo, aunque la elevación de la LH precede, en la mayoría de

los casos, a la elevación de la progesterona, en algunas pacientes se ha observado una elevación prematura de las concentraciones séricas de esta última, con una incidencia que varía entre 2 y 35%, dependiendo del tipo análogo de GnRH usado y método de medición.<sup>2-4</sup> Este fenómeno es relevante porque varios autores lo han relacionado con disminución de la tasa de embarazo en ciclos de fertilización in vitro.<sup>2,3,5-7</sup>



El origen de esta elevación prematura de progesterona se ha asociado con diferentes factores, entre ellos el número de folículos y la dosis de FSH administrada.<sup>8</sup> En un estudio dirigido por Al-azemhi y su grupo se encontró que la medición de las concentraciones de estradiol y del número de folículos puede predecir la elevación prematura de progesterona.<sup>2</sup> Con base en esta premisa varios autores han encontrado que las pacientes con hiperrespuesta a la estimulación tienen mayor riesgo de este pico prematuro de progesterona y, por tanto, de un resultado adverso en el ciclo de fertilización vitro.<sup>9</sup>

Lo anterior ha motivado diversos estudios que tratan de indagar la repercusión de la elevación prematura de progesterona según la respuesta ovárica a la estimulación en ciclos de reproducción asistida. Griesinger y sus colaboradores encontraron que la elevación de las concentraciones de progesterona el día de la aplicación de la hCG (tomando como punto de corte 1.5 ng/mL) no afectó de manera adversa la tasa de embarazo en pacientes con hiperrespuesta (más de 18 ovocitos capturados), pero sí en pacientes con baja respuesta (1-5 ovocitos capturados) o respuesta normal (6-18 ovocitos capturados) a la estimulación.<sup>10</sup>

En estudios más recientes no se encontraron diferencias del efecto de las concentraciones de progesterona en la respuesta ovárica.<sup>11,12</sup> Xu y sus coautores estudiaron el efecto de la elevación de la progesterona mediante el establecimiento de diferentes puntos de corte en sus concentraciones, según la respuesta ovárica. Encontraron un efecto adverso de la elevación de las concentraciones de progesterona en la tasa de embarazo en todos los grupos estudiados con concentraciones de 1.5 ng/mL, más de 1.75 ng/mL y más de 2.25 ng/mL en pacientes con respuesta baja, intermedia e hiperrespuesta, respectivamente. Hace poco, Hill y su equipo investigaron el efecto de la elevación de las concentraciones de progesterona en dife-

rentes grupos de respuesta ovárica, con un punto de corte mayor de 1.5 ng/mL; encontraron un efecto adverso de la elevación de la progesterona en la tasa de embarazo en todos los grupos. Las diferencias entre estos estudios podrían deberse al punto de corte utilizado para definir la elevación prematura de progesterona y al parámetro con el que se definieron los grupos de respuesta ovárica.

Con base en lo anterior, se planeó el siguiente estudio con el objetivo principal de determinar la repercusión de la elevación de la progesterona en la tasa de embarazo según la respuesta ovárica a la estimulación el día de la aplicación de la hCG en ciclos de fertilización in vitro.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, retrospectivo, de una cohorte simple de pacientes a quienes se realizaron ciclos de hiperestimulación ovárica controlada que llegaron a la transferencia embrionaria; se realizaron: FIV, ICSI y PICSI entre enero de 2011 y febrero de 2015.

Criterios de inclusión: pacientes que iniciaron con la hiperestimulación ovárica controlada en el periodo descrito, sin aplicar criterios de exclusión por edad, causa de infertilidad, protocolo de estimulación o índice de masa corporal (IMC).

Criterios de exclusión: pacientes que por algún motivo no terminaron la hiperestimulación ovárica controlada, no llegaron a la captura ovular, hubo falla en la fertilización o no se realizó la transferencia de embriones.

Se iniciaron 835 ciclos de estimulación ovárica, de los que 96 se cancelaron. Las causas de cancelación fueron: 84 ciclos por baja respuesta a la estimulación ovárica, 2 ciclos por líquido libre en la cavidad endometrial y 10 ciclos por otras causas; se realizaron 739 ciclos de captura ovular. De éstos, 739, en 76 ciclos no se realizó

transferencia de embriones por: síndrome de hiperestimulación ovárica (29), en 35 porque los ovocitos capturados estaban inmaduros, en 6 por arresto del desarrollo embrionario y 6 por otras causas. Figura 1

Las pacientes se dividieron para su estudio en tres grupos según la respuesta ovárica a la estimulación, en lo referente al número de ovocitos recuperados: Grupo I baja respuesta (<5 ovocitos recuperados), Grupo II respuesta intermedia (5-10 ovocitos recuperados) y Grupo III hiperrespuesta (>10 ovocitos recuperados). A su vez, con el fin de establecer la relación entre las concentraciones de progesterona y la tasa de embarazo según la respuesta ovárica; cada grupo de estudio se subdividió en dos grupos de acuerdo con las concentraciones de progesterona alcanzadas el día de la aplicación de hCG: menos de 1.5 ng/mL y  $\geq 1.5$  ng/mL.

En la población general, y en cada grupo de estudio, se estudiaron como variables primarias: tasa de fertilización, tasa de implantación y tasa de embarazo clínico y en curso. También se describieron variables secundarias: edad, protocolo de estimulación, concentraciones de estradiol, número de folículos totales y maduros, días de estimulación, dosis de FSH y concentraciones

de progesterona el día de aplicación de hCG, entre otras.

El embarazo clínico se definió como la existencia de al menos un saco gestacional intrauterino con embrión vivo a las ocho semanas de gestación y embarazo en curso a la existencia de un feto vivo a las 12 semanas de gestación.

#### Protocolo de estimulación

Se utilizaron diferentes protocolos de estimulación ovárica de acuerdo con las características de cada paciente en relación a: edad, tiempo y tipo de infertilidad, factor causante de la infertilidad y según las preferencias del médico tratante.

Las pacientes iniciaron la estimulación ovárica controlada el día 2 o 3 del ciclo, previo ultrasonido basal en el que se hizo el conteo folicular antral y la medición del volumen ovárico; así mismo, se realizó la determinación basal de las concentraciones de FSH, LH y estradiol en suero. El seguimiento folicular se efectuó a partir del quinto día de iniciada la hiperestimulación ovárica controlada y luego cada tercer día o antes en caso necesario. En cada visita de seguimiento folicular se tomaron determinaciones de LH, estradiol y progesterona sérica.

Para la estimulación ovárica se utilizó hormona folículo estimulante recombinante (FSHr) en forma de folitropina alfa (Gonal F, Merck Serono) con dosis de inicio entre 150- 00 UI/día SC u hormona gonadotropina menopáusica humana (hMG) (Merapur, Ferring) con dosis de inicio entre 75-300 UI/día según la edad, IMC, número de folículos antrales y concentraciones hormonales. Las dosis se ajustaron a los cinco días de iniciada la hiperestimulación ovárica controlada y luego cada tercer día, aumentándose o disminuyéndose la dosis en promedio 75 UI/día según la respuesta ovárica, en caso necesario. La inducción de la ovulación se llevó

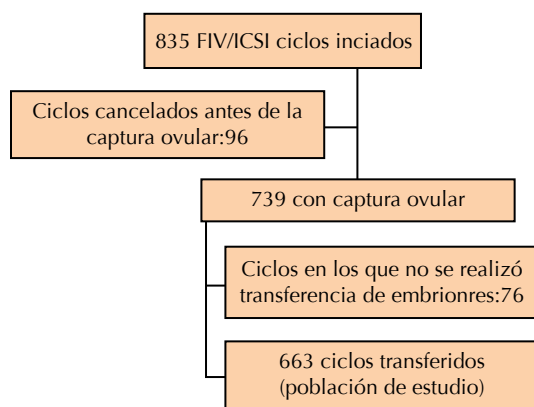


Figura 1. Flujograma de la población de estudio.



a cabo con 250 mcg de hCGr SC (Ovidrel, de Merck Serono).

Se administraron los dos análogos de GnRH. Para los protocolos largo y corto (*flare*) con agonista de GnRH se indicó acetato de leuprolide (Lucrin, Abbott). En el protocolo largo se inició el agonista en la mitad de la fase lútea del ciclo previo, a dosis de 1 mg al día subcutáneo; se comprobó la desensibilización hipofisaria el primero o segundo día de menstruación (FSH y LH menor de 5 UI/mL); una vez alcanzada se disminuyó la dosis a 0.5 mg al día SC y se inició el protocolo de estimulación ovárica respectivo. Para el protocolo corto (*flare*) se inició el primer día del ciclo a dosis de 1 mg al día SC disminuyendo la dosis a 0.5 mg al día a partir del cuarto día. En ambos protocolos se aplicó el agonista hasta el día de la aplicación de hormona gonadotropina coriónica humana recombinante (hCGr).

Para los ciclos con antagonista de GnRH se utilizó cetorelix (Cetrotide, de Merck Serono) en esquema de dosis fija y flexible. Se inició con dosis de 0.25 mg al día SC a partir del día 7 del ciclo en caso de protocolo fijo y en caso de protocolo flexible se inició con la misma dosis a partir del día en que se encontró un folículo  $\geq$  a 14 mm, prolongándose la aplicación en ambos esquemas hasta el día de la aplicación de la hCGr.

La aplicación de la hCGr se hizo cuando hubo al menos tres folículos  $\geq$  18 mm de diámetro. La captura ovular se realizó 36 horas después de la aplicación de hCGr mediante una guía ultrasonográfica y sedación. Los ovocitos capturados se fertilizaron in vitro por FIV, PICSI o ICSI según la técnica habitual y la transferencia embrionaria se realizó 72 horas después de la captura ovocitaria. Dependiendo del número de embriones disponibles, la calidad de los mismos, y el deseo de la paciente, se transfirieron de 2 a 3 embriones.<sup>13</sup>

A todas las pacientes se les administró soporte de la fase lútea con progesterona micronizada (Gestlutin, Asofarma) 600 mg al día por vía vaginal. El día 14 posterior a la transferencia embrionaria se hizo la determinación de las concentraciones séricas de hCG; a las pacientes con resultados positivos se les dio seguimiento con ultrasonido para determinar la tasa de implantación y de embarazo clínico.

#### Análisis de hormonas

Las concentraciones séricas de FSH, LH, estradiol, progesterona y unidad beta de hCG se determinaron por inmunoensayo enzimático quimioluminiscente competitivo en fase sólida (Immulate® 2000 Systems, Siemens). Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron de 3.1 y 7.9% para FSH, de 3.5 y 7.1% para LH, de 4.9 y 7.1% para estradiol, de 7 y 9.5% para progesterona y de 2.5 y 4.8% para la unidad beta de hCG.

#### Análisis estadístico

Para la recolección y análisis de datos se recurrió al programa SPSS versión 2.0. Las características generales de cada grupo se describieron con medidas de tendencia central. Para cada grupo de respuesta ovárica se analizó la relación entre la tasa de fertilización, tasas de implantación y de embarazo con las concentraciones séricas de progesterona el día de la aplicación de hCG, tomando como punto de corte 1.5 ng/mL. La relación se estableció aplicando una prueba de  $\chi^2$  tomando como estadísticamente significativa una  $p < 0.05$ . Para las variables ordinales se utilizó t de Student.

## RESULTADOS

Se estudiaron 661 pacientes que ingresaron a 663 ciclos de FIV-ICSI que llegaron a la transferencia embrionaria.

La edad promedio de las pacientes fue de  $33 \pm 3.6$  años. La principal causa de infertilidad fue el factor mixto en 46.8% de las pacientes y la duración promedio de la infertilidad  $6 \pm 3.6$  años. Cuadro 1

Para la estimulación ovárica se utilizó hMG en 18 ciclos (2.7%), FSHr en 378 ciclos (57%) y hMG más FSHr en 267 ciclos (40.3%). En 84.8% de los ciclos se utilizó antagonista de GnRH. La duración promedio de la estimulación ovárica fue  $9.1 \pm 1.3$  días.

La media de ovocitos capturados fue de  $8.9 \pm 5.5$  con una tasa de fertilización de 58.8%. La tasa de implantación fue 19.4%, la de embarazo clínico 29.3% y la de embarazo en curso 22%. Cuadro 2

En la población general se encontró una incidencia de elevación de la progesterona el día de la

**Cuadro 1.** Características generales de la población

	Media	DE
Edad (años)	33.4	3.6
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	25.4	3.06
Años de infertilidad	6.1	3.6
Cifras basales FSH (mUI/mL)	7.1	4.4
Días de estimulación	9.1	1.3
<b>Tipo de infertilidad</b>		
	<b>n</b>	<b>%</b>
Primaria	408	61.5
Secundaria	255	38.5
<b>Causa de infertilidad</b>		
Factor endocrino-ovárico	102	15.4
Factor tubo-peritoneal	150	22.6
Factor uterino	18	2.7
Factor masculino	26	3.9
Endometriosis III-IV	310	2.6
Mixto	17	46.8
Otro	40	6
<b>Causa de infertilidad</b>		
Largo (agonista)	47	7.1
Antagonista	560	84.8
Flare	54	8.1

**Cuadro 2.** Resultados de fertilización *in vitro* en población general

	Tasa (%)
Fertilización	58.8
Implantación	19.4
Embarazo clínico	29.3
Embarazo en curso	22
Recién nacido vivo	16.1

aplicación de hCG de 24%. Las características de la estimulación según las concentraciones de progesterona se resumen en el Cuadro 3.

#### Resultados por grupo de respuesta ovárica

Para su estudio, las pacientes se dividieron en tres grupos según el número de ovocitos capturados. Las características generales de cada grupo se describen en el Cuadro 4; no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en ninguna de las variables descritas. Se observó una tendencia a mayor valor promedio de FSH basal en el grupo I, sin alcanzar significación estadística ( $p=0.054$ ). En cuanto al comportamiento de la estimulación ovárica por grupo de estudio, se encontraron diferencias significativas en el número de días de estimulación que fue mayor en el grupo I y en la concentración de estradiol el día de aplicación de hCG a favor del grupo III ( $p<0.05$ ). Se observó una tendencia clara a mayor dosis de FSH utilizada por las pacientes del grupo I; pero sin diferencia significativa entre los grupos. Las características de la estimulación se resumen en el Cuadro 5.

A pesar de haberse capturado menos ovocitos en el grupo I, no existió diferencia significativa en la tasa de fertilización entre los tres grupos. No se encontraron diferencias significativas en porcentaje por cada técnica de fertilización utilizada (FIV, ICSI, PICSI), sino por grupo. En el grupo I 26.7% de los ovocitos se fertilizaron por ICSI y 10.9% por PICSI, en el grupo II 30.1% ovocitos por ICSI y 7.9% por PICSI y en el grupo III 30% se fertilizaron por ICSI y 7.04 por PICSI.

**Cuadro 3.** Características de la estimulación ovárica según las concentraciones de progesterona en la población general

	Progesterona el día de aplicación hCG < 1.5 ng/mL <i>Media (DE)</i>	Progesterona el día de aplicación hCG ≥ 1.5 ng/mL <i>Media (DE)</i>	<i>P</i>
Número de días de estimulación	9.1±1.3	9.08±1.18	0.80
Dosis total de FSH (UI)	2242.3±846	2134.7±689.5	0.15
Estradiol (pg/mL) (día hCG)	1513.5±903	2074.1±1086	0.00
Número de folículos maduros	7.9±5.5	8.63±5.09	0.19
Número de ovocitos capturados	8.3±5.3	11.04±5.8	0.00

**Cuadro 4.** Características generales de la población por grupo de estudio

	Grupo I		Grupo II		Grupo III	
	Media (DE)		Media (DE)		Media (DE)	
Edad (años)	34.6±3.5		33.2±3.7		32.9 ± 3.5	
IMC (kg/m²)	25.1±2.9		25.6±3.2		25.5 ± 2.9	
Años de infertilidad	6.0±3.2		6.2±3.4		6.1 ± 3.4	
Concentraciones basales FSH (mUI/mL)	8.8 ± 6.2		7.0±3.7		5.9 ± 3.4	
Tipo de infertilidad						
	n	%	n	%	n	%
Primaria	92	63.01	189	62.5	126	59.1
Secundaria	54	36.99	113	37.5	87	40.9
Causa de infertilidad						
Factor endocrino- ovárico	25	17.1	46	15.2	31	14.5
Factor tubo-peritoneal	31	21.2	72	23.8	47	22.06
Factor uterino	5	3.4	8	2.6	5	2.3
Factor masculino	5	3.4	13	4.3	7	3.2
Endometriosis III-IV	6	4.1	8	2.6	3	1.4
Mixto	67	45.8	136	45.03	106	49.7
Otro	7	4.7	19	6.2	14	4.6
Tipo de ciclo de estimulación						
Largo (agonista)	12	8.2	24	7.9	11	5.2
Antagonista	113	78.1	254	84.2	191	89.6
Flare	19	13.0	24	7.9	11	5.2

**Cuadro 5.** Características de la estimulación ovárica por grupo de estudio

	Grupo I <i>Media (DE)</i>	Grupo II <i>Media (DE)</i>	Grupo III <i>Media (DE)</i>	<i>P</i>
Número de días de estimulación	9.4±1.4	9.0±1.2	8.9±1.3	0.00
Dosis total de FSH (UI)	2643±929.1	2167.0±791.1	2005.4±678.9	0.31
Estradiol (pg/mL) (día hCG)	1062.9±616.7	1591.6±893.1	2189.9±1024	0.00
Número de folículos maduros	4.6±2.6	7.6±4.07	11.2±6.5	0.00
Número de ovocitos capturados	2.9±1.03	7.3±1.7	15.4±4.6	0.00



Se observó diferencia significativa entre los grupos en las tasas de implantación, de embarazo clínico, de embarazo en curso y de recién nacido vivo a favor de los ciclos del grupo III, independientemente de las concentraciones de progesterona el día de la aplicación de hCG. Cuadro 6

#### **Resultados por grupo de respuesta ovárica según las concentraciones de progesterona**

La incidencia de progesterona elevada (progesterona mayor de 1.5 ng/mL) el día de la aplicación de hCG por grupo de estudio fue de 13.1, 21.1 y 35.6% para los grupos I, II y III, respectivamente ( $p = 0.000$ ).

Por grupo de estudio no se observó diferencia estadísticamente significativa en los días de estimulación y dosis de FSH requeridos en relación con las concentraciones de progesterona el día de la aplicación de hCG. En el grupo I se encontró diferencia significativa en el número de folículos

maduros con concentraciones de progesterona mayores de 1.5 ng/mL. El número de ovocitos capturados por grupo de estudio no alcanzó diferencia significativa según las concentraciones de progesterona. Para cada grupo la concentración de estradiol el día de aplicación de hCG fue significativamente mayor cuando la progesterona se encontraba  $\geq 1.5$  ng/mL. Cuadro 7

Por lo que se refiere a las tasas de fertilización, de implantación y de embarazo clínico y en curso por grupo de estudio según las concentraciones de progesterona, no se observó diferencia significativa en ninguno de ellos. Sin embargo, vale la pena resaltar que la tasa de fertilización es mayor en cada grupo con concentraciones de progesterona mayores de 1.5 ng/mL sin alcanzar diferencia significativa y sólo en el grupo I se observó una tendencia a mayores tasas de implantación, de embarazo clínico y en curso con concentraciones de progesterona mayores de 1.5 ng/mL; mientras que en los grupos II y III

**Cuadro 6.** Resultados de FIV por grupo de estudio

	Grupo I (%)	Grupo II (%)	Grupo III (%)	p
Tasa de fertilización	62.6	61.3	56.7	0.98
Tasa de implantación	15.9	16.7	23.4	0.00
Tasa de embarazo clínico	17.1	28.5	38.9	0.00
Tasa de embarazo en curso	15.06	22.1	26.2	0.04
Tasa de recién nacido vivo	10.9	14.9	21.4	0.02

**Cuadro 7.** Características de la estimulación en relación con las concentraciones de progesterona en los diferentes grupos de estudio

	Grupo I			Grupo II			Grupo III		
	P4 < 1.5 ng/mL	P4 $\geq$ 1.5 ng/mL	p	P4 < 1.5 ng/mL	P4 $\geq$ 1.5 ng/mL	p	P4 < 1.5 ng/mL	P4 $\geq$ 1.5 ng/mL	p
Días de estimulación	9.4 $\pm$ 1.4	9.05 $\pm$ 1.2	0.21	9.01 $\pm$ 1.3	9.08 $\pm$ 1.0	0.69	8.9 $\pm$ 1.3	9.08 $\pm$ 1.2	0.44
Dosis total de FSH	2653 $\pm$ 940	2514 $\pm$ 786	0.54	2184 $\pm$ 806	2107 $\pm$ 694	0.23	1962 $\pm$ 672	2134 $\pm$ 689	0.14
Estradiol (pg/mL) (día hCG)	1017 $\pm$ 566	1317 $\pm$ 845	0.04	1472 $\pm$ 766	2427 $\pm$ 880	0.00	2058 $\pm$ 766	2074 $\pm$ 1086	0.01
Número de folículos maduros	4.4 $\pm$ 2.2	5.9 $\pm$ 4.2	0.02	7.6 $\pm$ 4.08	7.6 $\pm$ 4.1	0.89	11.9 $\pm$ 7.1	11.3 $\pm$ 6.6	0.07
Número de ovocitos capturados	2.88 $\pm$ 1.05	3.05 $\pm$ 1.2	0.49	7.2 $\pm$ 1.6	7.6 $\pm$ 1.7	0.06	15.1 $\pm$ 4.7	15.8 $\pm$ 4.4	0.31



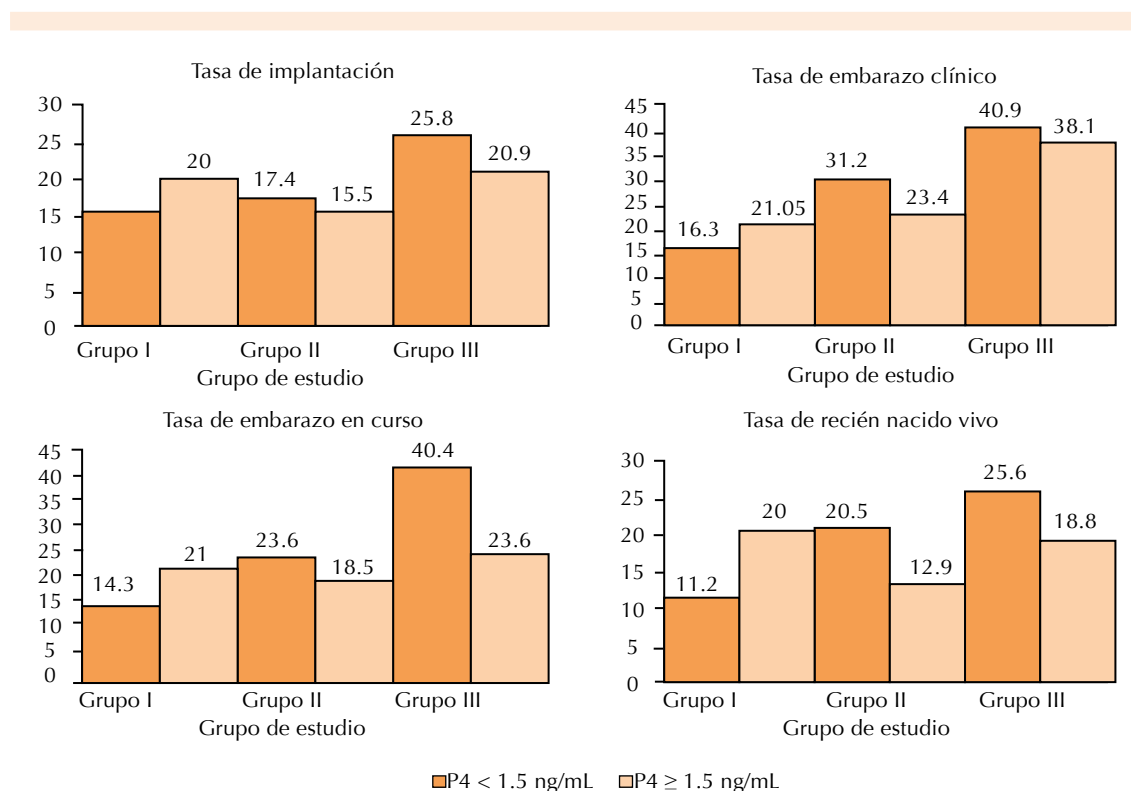


estas tasas son claramente menores con estas concentraciones de progesterona. (Cuadro 8 y Figura 2) Por último, también se analizaron los resultados de las tasas de implantación, embarazo clínico, embarazo en curso y recién nacido vivo entre los grupos según el punto de corte de concentraciones de progesterona y en

el grupo de progesterona con concentraciones menores de 1.5 ng/mL se encontraron diferencias significativas en las tasas mencionadas; fueron significativamente mayores en el grupo III en comparación con los grupos I y II. Por el contrario, no se encontraron diferencias significativas en estas variables entre los grupos de estudio

**Cuadro 8.** Resultados de FIV por grupo de repuesta ovárica y concentraciones de progesterona

	Grupo I			Grupo II			Grupo III		
	P4 <1.5	P4 ≥1.5	p	P4 <1.5	P4 ≥1.5	p	P4 <1.5	P4 ≥1.5	p
Tasa de fertilización	61.5	70.6	0.27	60.6	63.2	0.28	55.2	58.7	0.22
Tasa de implantación	15.6	20	0.70	17.4	15.5	0.58	25.8	20.9	0.28
Tasa de embarazo clínico	16.3	21.05	0.41	31.2	23.4	0.40	40.9	38.1	0.69
Tasa embarazo en curso	14.3	21	0.61	23.6	18.5	0.35	40.4	23.6	0.37
Tasa de recién nacido vivo	11.2	20	0.91	20.5	12.9	0.22	25.6	18.8	0.49



**Figura 2.** Tasas de implantación, embarazo clínico, embarazo en curso y recién nacido vivo por grupo, según las concentraciones de progesterona.

con progesterona  $\geq 1.5$  ng/mL; sin embargo, se observan tasas ligeramente más altas para el grupo III con respecto a los grupos I y II. Cuadro 9

DISCUSIÓN

Con la introducción de los análogos de GnRH se logró disminuir el pico prematuro de LH a menos de 2%<sup>24</sup> de los ciclos de estimulación ovárica controlada; sin embargo, se ha observado que en algunos ciclos hay una elevación prematura de las concentraciones séricas de progesterona el día de la aplicación de hCG, incluso en ausencia del pico de LH.<sup>2,3</sup> El origen de esta elevación prematura de progesterona sigue siendo motivo de estudio, pero parece existir una relación de ésta con la dosis de FSH, el número de folículos y las concentraciones de estradiol en los ciclos de estimulación ovárica.<sup>8,9,14</sup> De manera fisiológica, en un ciclo natural la FSH actúa en las células de la granulosa estimulando la conversión de colesterol en progesterona; en un ciclo de estimulación ovárica controlada hay más desarrollo folicular; lo que significa mayor número de células de la granulosa que producen más progesterona.<sup>14</sup> Sin embargo, no todas las pacientes experimentan esta elevación prematura de las concentraciones de progesterona, lo que se podría explicar por las concentraciones de LH, que de manera natural estimulan la conversión de progesterona en andrógenos por las células de la teca. Anderson y sus grupo encontraron que las pacientes que recibieron FSH y LH exógenas en la estimu-

lación ovárica tuvieron menor incidencia de elevación prematura de las concentraciones de progesterona en comparación con las que recibieron solamente FSH.<sup>15</sup>

Las altas concentraciones de estradiol que se observan en los ciclos de estimulación ovárica se han relacionado con concentraciones más elevadas de progesterona;<sup>8</sup> esto puede ser consecuencia del aumento en el número de receptores en la teca estimulados por el estradiol y el mayor número de folículos asociado con concentraciones de estradiol más altas.<sup>2</sup> En el estudio efectuado por Kava y sus colaboradores en el grupo con concentraciones de progesterona  $\geq 1.5$  ng/mL encontraron mayor número de folículos maduros y mayores concentraciones de estradiol el día del disparo de hCG en comparación con el grupo con progesterona menos de 1.5 ng/mL, diferencias estadísticamente significativas.<sup>16</sup>

En nuestro estudio, al comparar por grupo y concentraciones de progesterona, no encontramos diferencias significativas en la dosis de FSH y número de folículos maduros, contrario a lo reportado por otros autores que han utilizado dosis mayores de FSH y más folículos maduros en los ciclos de estimulación ovárica con progesterona  $\geq 1.5$  ng/mL.<sup>6,8,12,16</sup> Por lo que se refiere a las concentraciones de estradiol estas se encontraron significativamente mayores en los tres grupos de estudio con progesterona  $\geq 1.5$  ng/mL, similar a lo reportado por otros autores.<sup>10,12</sup>

Cuadro 9. Resultados de FIV según las concentraciones de progesterona y por grupo de estudio

	Progesterona <1.5				Progesterona $\geq 1.5$			
	Grupo I	Grupo II	Grupo III	p	Grupo I	Grupo II	Grupo III	p
Tasa de fertilización	61.5	60.6	55.2	0.65	70.6	63.2	58.7	0.23
Tasa de implantación	15.6	17.4	25.8	0.00	20	15.5	20.9	0.16
Tasa de embarazo clínico	16.3	31.2	40.9	0.02	21.05	23.4	38.1	0.10
Tasa de embarazo en curso	14.3	23.6	40.4	0.00	21	18.5	23.6	0.77
Tasa de recién nacido vivo	11.2	20.5	25.6	0.01	20	12.9	18.8	0.65



En la bibliografía se reporta que la elevación prematura de las concentraciones de progesterona tiene una incidencia de 13 a 71%, variabilidad dada por el tipo de análogo de GnRH utilizado en la estimulación ovárica, el protocolo de estimulación con gonadotropinas y el punto de corte de progesterona aplicado para definirla.<sup>2,17</sup> En nuestro estudio se estableció como punto de corte la concentración de progesterona  $\geq 1.5$  ng/mL, según lo encontrado por Bosch y su grupo<sup>5</sup> y otros autores<sup>3,6,16</sup> porque parece ser el punto de corte más sensible para detectar diferencias en las tasas de embarazo.

En nuestra población la incidencia de elevación prematura de las concentraciones de progesterona fue de 24%, independientemente del grupo de respuesta ovárica. En otros estudios se ha reportado una incidencia de 35% con agonistas de GnRH y 38% en ciclos con antagonista de GnRH.<sup>2,3,4</sup> La incidencia de elevación prematura de las concentraciones de progesterona parece variar según la respuesta ovárica de acuerdo con lo encontrado en nuestro estudio, donde la incidencia fue de 13.1, 21.1 y 35.6% en los grupos I, II y III respectivamente, con lo que se demuestra el efecto de la respuesta ovárica en la incidencia de presentación del pico prematuro de progesterona, al igual que lo han demostrado otros autores.<sup>10,12</sup>

En el estudio de Xu y su grupo<sup>12</sup> tomaron diferentes puntos de corte en el número de ovocitos recuperados para definir la respuesta ovárica en comparación con nuestra investigación y reportaron una incidencia para el grupo de alta respuesta de 21.5%, el grupo de respuesta intermedia 25.6% y en el grupo de baja respuesta 17.4%, similar a nuestros resultados, donde la mayor incidencia se ubicó en el grupo de alta respuesta, como lo han comunicado otros investigadores.<sup>10,12</sup>

El objetivo principal de nuestro estudio fue: determinar si hay alguna repercusión en la tasa de implantación, embarazo clínico y en curso de

acuerdo a la respuesta ovárica por la elevación de la progesterona el día de aplicación de hCG.

El efecto negativo de la elevación prematura de las concentraciones de progesterona en las tasas de implantación y embarazo clínico está suficientemente descrito.<sup>3,5,6</sup> Este efecto negativo es resultado de la acción de las concentraciones elevadas de progesterona en el endometrio más que su efecto en la calidad de los ovocitos recuperados, tal como se ha demostrado en estudios de transferencia de embriones congelados provenientes de pacientes con concentraciones de progesterona  $\geq 1.5$  ng/mL, donde se reportan tasas de embarazo clínico y en curso similares a las encontradas en ciclos con embriones provenientes de ciclos con progesterona menor de 1.5 ng/mL.<sup>6,14,18</sup>

Está descrito un patrón de expresión génica alterado en los genes vinculados con la expresión del receptor de progesterona en el endometrio de estas pacientes, lo que produce un desequilibrio a la alta y a la baja de estos genes, que se refleja en la alteración de las expresiones del receptor y de genes que participan en la implantación, dependientes de la progesterona.<sup>7</sup> En nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas en las tasas de fertilización según las concentraciones de progesterona, al igual que lo encontrado por otros autores; tampoco se encontraron diferencias significativas en las tasas de implantación, embarazo clínico, en curso y recién nacido vivo por grupo de estudio y concentraciones de progesterona (Cuadro 8), demostrándose un efecto poco claro de las concentraciones de progesterona mayores de 1.5 ng/mL; contrario a lo encontrado por otros autores,<sup>11,19</sup> aunque pueden observarse de manera consistente menores tasas con concentraciones de progesterona mayores de 1.5 ng/mL en los grupos II y III.

En nuestro estudio encontramos, aunque sin diferencia significativa, mayores tasas de im-

plantación, embarazo clínico, en curso y recién nacido vivo con concentraciones de progesterona  $\geq 1.5$  ng/mL en el grupo I. Este resultado quizá se explique por la calidad del ovocito o del embrión, a pesar de la baja respuesta a la estimulación o por las relativamente bajas concentraciones de estradiol predominantes en este grupo que, a su vez, pudieran influir en la acción de la progesterona en el endometrio. Al analizar los resultados de estas tasas entre los grupos de estudio según las concentraciones de progesterona (Cuadro 9) se observa una diferencia significativa entre los grupos a favor del grupo III (alta respondedora) con concentraciones de progesterona menores de 1.5 ng/mL, al igual que lo reportado por otros autores.<sup>10,12</sup> Esto demuestra el efecto positivo de la buena respuesta ovárica que, a su vez, es el reflejo, casi siempre, de una buena función ovárica en las tasas de embarazo. Sin embargo, no se observa diferencia entre los grupos con concentraciones de progesterona mayores de 1.5 ng/mL. Esto último podría explicarse por el efecto negativo predominante de las concentraciones de progesterona (mayores de 1.5 ng/mL), independientemente de la respuesta ovárica; aunque tal como se puede observar, las tasas son ligeramente mayores en el grupo III vs grupos I y II, lo que parece ser secundario al efecto positivo de la buena respuesta ovárica. En el grupo III (alta respuesta a la estimulación ovárica) las tasas de implantación, embarazo clínico, en curso y recién nacido vivo siguen siendo menores con concentraciones de progesterona 1.5 ng/mL, contrario a lo encontrado por Griesinger y sus coautores<sup>10</sup>, quizá secundario al efecto negativo de las concentraciones de estradiol que acompañan a este grupo.

Así mismo, la falta de diferencia estadísticamente significativa por grupo de estudio (por respuesta a la estimulación ovárica) según las concentraciones de progesterona puede explicarse por una falta de poder en el estudio (muestra) para detectarla o por factores que van más allá del

efecto negativo que pueda tener la elevación de la progesterona.

Nuestro estudio no comparó el porcentaje de ovocitos en metafase II entre los grupos, ni la calidad de los embriones transferidos, que pudieron haber tenido influencia, independientemente de las concentraciones de progesterona en las tasas de implantación y embarazo a favor del grupo III.

Xu y su grupo<sup>12</sup> efectuaron un estudio en 10,000 ciclos de fertilización in vitro en los que analizaron la repercusión de la elevación prematura de las concentraciones de progesterona en la tasa de embarazo en curso en diferentes grupos de respuesta ovárica. Estos autores encontraron que en todos los grupos de estudio la elevación prematura de las concentraciones de progesterona se correlacionó con menor tasa de embarazo en curso; sin embargo, el punto de corte a partir del que aparece este efecto difiere en los distintos grupos de respuesta ovárica. Encontraron que a partir de concentraciones de 1.5, 1.75 y 2.25 ng/mL en los grupos de baja, intermedia y alta respuesta a la estimulación ovárica, respectivamente, las tasas de embarazo se veían afectadas. Según nuestro estudio la afectación no es en todos los casos pues nosotros encontramos una tasa de embarazo en curso mayor en el grupo I con concentraciones de progesterona  $\geq 1.5$  ng/L vs  $<1.5$  ng/mL aunque sin alcanzar diferencia significativa; mismo punto de corte con el que Xu y sus coautores encontraron un efecto negativo en la tasa de embarazo en este mismo grupo de baja respuesta.<sup>12</sup>

## CONCLUSIÓN

La incidencia de elevación prematura de las concentraciones de progesterona no es baja en la población de estudio y aumenta según la respuesta ovárica a la estimulación. Las tasas de implantación, embarazo clínico, embarazo en curso y recién nacido vivo son mayores según la



respuesta ovárica, pero sigue demostrándose el efecto negativo de la elevación prematura de las concentraciones de progesterona en los grupos de respuesta normal e hiperrespuesta. Sólo el grupo de baja respuesta tiene tasas mayores con progesterona más o menos mayores de 1.5 ng/mL, diferente a lo reportado en la bibliografía. Esto podría explicarse por la probabilidad de que de forma aislada la elevación de la progesterona no sea el único factor que pudiera influir en el éxito del tratamiento.

Con base en este estudio puede concluirse que el grupo de baja respuesta ovárica a la estimulación no se ve afectado por la elevación prematura de la progesterona, aunque no puede recomendarse a las concentraciones de progesterona el día del disparo como factor predictor único del resultado del ciclo de FIV-ICSI.

Aún no existe un punto de corte de las concentraciones de progesterona aceptado universalmente para definir qué pacientes tienen un pronóstico reservado en caso de transferencia en fresco. Hacen falta estudios prospectivos y con tamaño de muestra mayor para comprobar o refutar nuestras conclusiones.

## REFERENCIAS

1. Feberbaum RE, Albano C, Ludwig M, Reithmüller-Winzen H, Devroey P, Diedrich K. Ovarian stimulation for assisted reproduction with HMG and concomitant midcycle administration of GnRh antagonist Cetrorelix according to the multiple dose protocol: a prospective uncontrolled phase III study. *Human Reprod* 2000; 15: 1015-1020.
2. Al-Azemi M, Kyrou D, Kolibianakis EM, Humaidan P, van Vaerenbergh I, Devroey P, Fatemi HM. Elevated progesterone during ovarian stimulation for IVF. *Repro Biomed Online* 2012; 24: 381-388.
3. Bosch E, Valenia I, Escudero E, Crespo J, Simón C, Romohi J, Pellicer A. Premature luteinization during gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles and its relationship with in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 2003; 80: 1444-1449.
4. Ubaldi F, Camus M, Smits J, Coelingh H, van Steirteghem A, Devroey P. Premature luteinization in in vitro fertilization cycles using gonadotropin releasing hormone agonist (GnRH-a) and recombinant follicle-stimulating hormone (FSH) and GnRH-a and urinary FSH. *Fertil Steril* 1998; 69: 28S-33S.
5. Bosch E, Labarta E, Crespo J, Simon C, Remohi J, Jenkins J, et al. Circulating progesterone levels and ongoing pregnancy rates in controlled ovarian stimulation cycles for in vitro fertilization: analysis of over 4000 cycles. *Hum Reprod* 2010; 25: 2092-100.
6. Fanchin F, Lima A, Righini C, Francois O, de Ziegler D, Frydman R. Consequences of premature progesterone elevation on the outcome of in vitro fertilization: insights into a controversy. *Fertil Steril* 1997; 68: 799-805.
7. Sonigo C, Dray G, Roche C, Cedrin-Durnerin I, Hugues J. Impact of high serum progesterone during late follicular phase on IVF outcome. *Repro Biomed Online* 2014; 29: 177-186.
8. Kyrou D, Al-Azemi M, Papanikolaou E G, Donoso P, Tziomalos K, Devroey P, Fatemi H M. The relationship of premature progesterone rise with serum estradiol levels and number of follicles in GnRH antagonist/recombinant FSH-stimulated cycles. *Eur J Obstet Gynecol and Repro Biol* 2012; 162: 165-168.
9. Shufaro Y, Sapir O, Oron G, Haroush A B, Garor R, Pinkas H, Shochat T, Fisch B. Progesterone-to-follicle index is better correlated with in vitro fertilization cycle outcome than progesterone levels. *Fertil Steril* 2015; 103: 669-675.
10. Griesinger G, Mannaerts B, Yding Andersen C, Witjes H, Kolibianakis E, Gordon K. Progesterone elevation does not compromise pregnancy rates in high responders: a pooled analysis of in vitro fertilization patients treated with recombinant follicle-stimulating hormone/gonadotropin-releasing hormone antagonist in six trials. *Fertil Steril* 2013; 100(6): 1622-1628.
11. Hill M J, Royster GD, Healy M W, Richter K S, Levy G, DeCherney A H, Leven E D, Suther G, Widra E, Levy M J. Are good patient and embryo characteristics protective against the negative effect of elevated progesterone level on the day of oocyte maturation. *Fertil Steril* 2015 (In Press): 1-8.
12. Xu B, Li Z, Zhang H, Jin L, Li Y, Ai J, Zhu G. Serum progesterone level effects on the outcome of in vitro fertilization in patients with different ovarian response: an analysis of more than 10,000 cycles. *Fertil Steril* 2012; 97: 1321-1327.
13. Barros JC, Ruiz CI, Ríos M. Comparación de los resultados de dos protocolos flexibles de hiperestimulación ovárica controlado con dos dosis diferentes de inicio (150 vs 225). *Ginecol Obstet Mex* 2015;83:1-15.
14. Fleming R, Jenkins J. The source and implications of progesterone rise during the follicular phase of assisted reproduction cycles. *Repro Biomed Online* 2010; 21: 446-449.
15. Andersen AN, Devroey P, Arce JC. Clinical outcome following stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in patients undergoing IVF: a randomized assessor-blind controlled trial. *Hum Reprod* 2006; 21: 3217-3227.
16. Kava A, Barros JC, Manrique M. Elevación del nivel sérico de progesterona el día de la aplicación de hCG y la tasa de

- embarazo en ciclos de FIV/ICSI y análisis de las variables asociadas. (Tesis para obtener el título de especialista en Biología de la Reproducción Humana). Ciudad de México: Instituto Nacional de Perinatología, Universidad Nacional Autónoma de México, 2014.
17. Elnashar AM. Progesterone rise on the day of hCG administration (premature luteinization) in IVF: an overdue update. *J Assist Reprod Genet* 2010; 27: 149-155.
  18. Liu L, Zhou F, Lin X, Li T, Tong X, Zhu H, Zhang S. Recurrent IVF failure is associated with elevated progesterone on the day of hCG administration. *Eur J Obstet Gynecol and Repro Biol* 2013; 171: 78-83.
  19. Liu Y, Copeland C, Chapple V, Roberts P, Feenan K, Matson P. The relationship between embryo quality assessed using routine embryology or time-lapse videography and serum progesterone concentration on the day of ovulatory trigger in in vitro fertilization cycles. *Asia Pac J of Repro* 2015; 4: 140-146.
  20. Hamdine O, Macklon N, Eijkemans M, Laven J, Cohen B, Verhoeff A, van Dop P, Bernardus R, Lambalk C, Oosterhuis G, Holleboom C, van den Dool-Maasland G, Verburg H, van der Heijden, Blankhart A, Fauser B, Broekmans F. Elevated early follicular progesterone levels and in vitro fertilization outcomes: a prospective intervention study and meta-analysis. *Fertil Steril* 2014; 102: 448-454e.
  21. Smits J, Andersen A, Devroey P, Arce J. Endocrine profile in serum and follicular fluid differs after ovarian stimulation with HP-hMG or recombinant FSH in IVF patients. *Hum Reprod* 2007; 22: 676-687.
  22. Tsai Y, Huang F, Lin P, Kung F, Lin Y, Lin Y, Land K. Progesterone elevation on the day of human chorionic gonadotropin administration is not the only factor determining outcomes of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2015; 103: 106-111.
  23. Wu Z, Li R, Ma Y, Deng B, Zhang X, Meng Y, Chen X, Liu P, Qiao J. Effect of hCG-day serum progesterone and oestradiol concentrations on pregnancy outcomes in GnRH agonist cycles. *Repro Biomed Online* 2012; 24: 511-520.
  24. Younis JS, Haddad S, Matilsky M, Ben-Ami M. Premature Luteinization: could it be an early manifestation of low ovarian reserve. *Fertil Steril* 1998; 69: 461-465.
  25. Smits J, Ron-El R, Tarlatzis BC. The use of gonadotrophin releasing hormone agonists for in vitro fertilization and other assisted procreation techniques: experience from three centres. *Hum Reprod* 1992; 7: 49-66.

### AVISO PARA LOS AUTORES

*Ginecología y Obstetricia de México* tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: **[www.revisionporpares.com](http://www.revisionporpares.com)** podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.