



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado e Investigación
Instituto Nacional de Perinatología
"Isidro Espinosa de los Reyes"

**Impacto de la Elevación Prematura de Progesterona
el día de la aplicación de hCG de acuerdo a la
respuesta ovárica a la estimulación en ciclos de
FIV/ICSI**

Tesis para obtener el título de Especialista en Biología de la
Reproducción Humana

Presenta

Dra. Norma Paulina Pérez Ramírez

Dr. Julio Francisco de la Jara Díaz
Profesor Titular del Curso de Especialización de Biología de la
Reproducción Humana

Dr. Juan Carlos Barros Delgadillo
Director de Tesis



México D. F., 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIZACIÓN DE TESIS

“Impacto de la Elevación Prematura de Progesterona el día de la aplicación de hCG de acuerdo a la respuesta ovárica a la estimulación en ciclos de FIV/ICSI”



DR. ENRIQUE ALFONSO GÓMEZ SÁNCHEZ

Director de Educación en Ciencias de la Salud

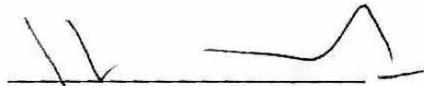
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”



DR. JULIO FRANCISCO DE LA JARA DÍAZ

Profesor Titular del Curso en Especialización en Biología de la Reproducción Humana

Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”



DR. JUAN CARLOS BARROS DELGADILLO

Director de Tesis

CONTENIDO

1. Resumen.....	1
2. Abstract	2
3. Introducción	3
4. Material y Métodos	5
5. Resultados.....	10
6. Discusión.....	18
7. Conclusión.....	24
8. Bibliografía.....	25

RESUMEN

Introducción: Se ha observado elevación prematura del nivel de Progesterona en ausencia de pico de LH, que se ha relacionado con bajas tasas de embarazo en ciclos de FIV/ICS, lo cual puede variar de acuerdo a la respuesta ovárica a la estimulación.

Material y Métodos: estudio observacional, retrospectivo, de una cohorte simple de 663 ciclos que llegaron a la transferencia embrionaria entre Enero 2011 - Febrero 2015. Se dividieron en tres grupos dependiendo de la respuesta ovárica (Grupo I: <5, Grupo II: 5-10 y Grupo III: >10 ovocitos capturados); para cada grupo se estudiaron las tasas de implantación, embarazo clínico y embarazo en curso de acuerdo al nivel de progesterona, <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 del nivel de P4 así como con niveles de P4 <1.5 ng/mL. En los Grupos II y III la tasa de embarazo fue mayor con P4 <1.5 ng/mL. No hubo diferencias significativas en las tasas -entre los Grupos con P4 \geq 1.5 ng/mL.

Discusión: La tasa de embarazo parece estar en relación con la respuesta ovárica independiente del nivel de P4, sin embargo con un nivel de P4 \geq 1.5 ng/mL en general se observan tasas de embarazo menores al compararlas con P4 <1.5 ng/mL.

Conclusión: El nivel de progesterona el día de aplicación de hCG puede ser factor pronóstico en el resultado del FIV independiente de la respuesta ovárica.

Palabras Clave: Estimulación Ovárica, Elevación prematura de Progesterona, FIV

ABSTRACT

Introduction: 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.

Discussion: Pregnancy rates seem to be related with ovarian response to stimulation, despite P4 level. However, with P4 \geq 1.5 ng/mL pregnancy rates are generally lower than those found in the group with P4 < 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

INTRODUCCIÓN

3

Con la introducción del uso 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) hasta un dos por ciento aproximadamente.²⁴ Sin embargo, aunque la elevación de la LH precede en la mayoría de los casos la elevación de la Progesterona (P4); en algunas pacientes se ha observado una elevación prematura de los niveles séricos de ésta última, con una incidencia que varía entre 2 a 35% dependiendo del tipo análogo de GnRH usado y método de medición^{1,2,18}. Este fenómeno ha sido de gran interés pues se ha relacionado con disminución de la tasa de embarazo en ciclos de FIV por varios autores.^{1-3,5,16}

El origen de esta elevación prematura de progesterona se ha asociado a diferentes factores, teniendo entre otros, una correlación directa con el número de folículos y la dosis de FSH administrada.¹¹ En un estudio realizado por Al-azemhi et al en 2011, se encontró que la medición del nivel de Estradiol (E2) y el número de folículos pueden predecir la aparición de esta elevación prematura de progesterona.¹ Bajo esta premisa, varios autores han encontrado que las pacientes con hiperrespuesta a la estimulación, tienen un mayor riesgo de presentar este pico prematuro de progesterona y por tanto un resultado adverso en el ciclo de FIV.¹⁴

Lo anterior ha llevado a realizar estudios acerca del impacto de la elevación prematura de Progesterona de acuerdo a la respuesta ovárica a la estimulación ovárica en ciclos de reproducción asistida. Griesinger et al en 2013, encontró que la elevación 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 (>18 ovocitos capturados), pero sí en pacientes con baja respuesta (1-5 ovocitos capturados) y en pacientes con respuesta normal (6-18 ovocitos capturados) a la estimulación.⁷

En estudios más recientes, no se encontraron diferencias del efecto de los niveles de progesterona en relación a la respuesta ovárica.^{9,20} Xu et al 2012, estudiaron el efecto de la elevación de la Progesterona estableciendo diferentes puntos de corte en los niveles de ésta de acuerdo a la respuesta ovárica, encontrando un efecto adverso de la elevación del nivel de progesterona sobre la tasa de embarazo en todos los grupos estudiados con niveles de 1.5 ng/mL, > 1.75 ng/mL y > 2.25 ng/mL en pacientes con respuesta baja, intermedia e hiperrespuesta respectivamente. Mas recientemente, Hill et al 2015, investigaron el efecto de la elevación de Progesterona sobre diferentes grupos de respuesta ovárica considerando como punto de corte >1.5 ng/mL; encontrando un efecto adverso de la elevación de la P4 sobre la tasa de embarazo en todos los grupos. Las diferencias entre estos estudios podrían deberse al punto de corte utilizado para definir elevación prematura de progesterona y al parámetro utilizado para definir los grupos de respuesta ovárica.

Con base en lo anterior, se planeó el siguiente estudio teniendo como objetivo principal determinar el impacto de la elevación de Progesterona sobre la tasa de embarazo de acuerdo a la respuesta ovárica a la estimulación el día de la aplicación de la hCG en ciclos de FIV.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, de una cohorte simple de 620 pacientes que se sometieron a 663 ciclos de HOC que llegaron a la transferencia embrionaria; de los cuales en 392 se realizó FIV, en 212 ICSI y en 59 PICSI, durante el periodo de Enero del 2011 a Febrero del 2015.

Se incluyeron todas las pacientes que iniciaron con la HOC dentro del periodo descrito, no aplicándose criterios de exclusión por edad, causa de infertilidad, protocolo de estimulación o Índice de masa corporal (IMC). Fueron excluidas las pacientes que por algún motivo no terminaron la HOC, no llegaron a la captura ovular, hubo falla en la fertilización o no se realizó la transferencia de embriones.

Un total de 835 ciclos iniciaron la estimulación ovárica, de las cuales 96 ciclos fueron cancelados. Las causas de cancelación fueron: 84 ciclos por baja respuesta a la estimulación ovárica, 2 ciclos por líquido libre en cavidad endometrial y 10 ciclos por otras causas; realizándose en 739 ciclos captura ovular. De éstos 739, en 76 ciclos no se realizó transferencia de embriones por: en 29 ciclos por Síndrome de hiperestimulación ovárica, en 35 porque los ovocitos capturados eran inmaduros, en 6 por arresto del desarrollo embrionario y 6 por

otras causas. Figura 1

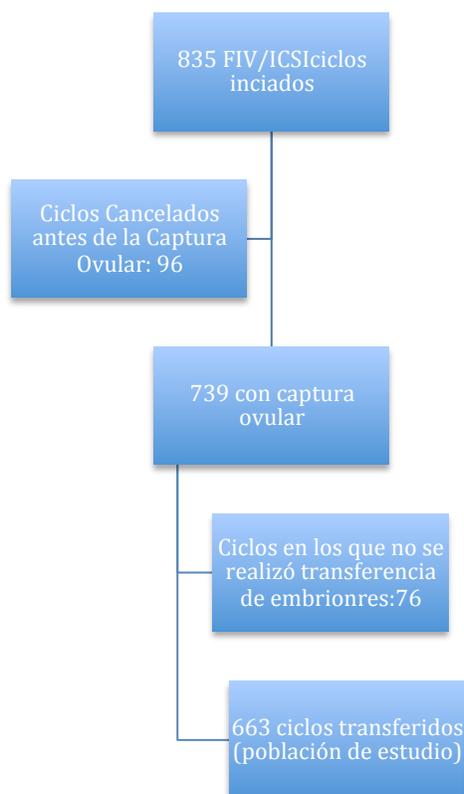


Figura 1. Flujograma de la población de estudio

Las pacientes se dividieron para su estudio en tres grupos de estudio de acuerdo a la respuesta ovárica a la estimulación, en lo referente a el 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 el nivel de Progesterona y la tasa de embarazo de acuerdo a la respuesta ovárica; cada grupo de estudio se subdividió en dos grupos de acuerdo al nivel de Progesterona alcanzado el día de la aplicación de hCG: <1.5 ng/mL y \geq 1.5 ng/mL.

En la población general así como en cada grupo de estudio, se estudiaron como variables primarias la tasa de fertilización, tasa de implantación y tasa de embarazo clínico y en curso; así mismo, se describieron variables secundarias como edad, protocolo de estimulación, nivel de estradiol, número de folículos totales, número de folículos maduros, días de estimulación, dosis de FSH y nivel de P4 el día de aplicación de hCG entre otras.

Se definió embarazo clínico como la presencia de al menos un saco gestacional intrauterino con embrión vivo a las 8 semanas de gestación y embarazo en curso a la presencia de feto vivo a las 12 SDG.

Protocolo de estimulación

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

Las pacientes iniciaron la estimulación ovárica controlada el día 2 ó 3 del ciclo, previo ultrasonido basal en el que se realizó conteo folicular antral y medición de volumen ovárico; así mismo, se realizó determinación basal del nivel de FSH, LH y Estradiol en suero. El seguimiento folicular se realizó a partir del quinto día de iniciada la HOC 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 propiamente, se utilizó Hormona Folículo Estimulante recombinante (FSHr) en forma de Folitropina Alfa (Gonal F, de Merck Serono) con dosis de inicio entre 150 – 300 UI/día SC y/o Hormona Gonadotropina Menopáusica Humana (hMG) (Merapur, de Ferring) con dosis de inicio entre 75-300 UI/día; de acuerdo a edad, IMC, número de folículos antrales y niveles hormonales. Las dosis se ajustaron inicialmente a los 5 días de iniciada la HOC y luego cada tercer día, aumentándose o disminuyéndose la dosis en promedio 75 UI/día de acuerdo a la respuesta ovárica en caso necesario. La inducción de la ovulación se realizó con hCGr 250 mcg SC (Ovidrel, de Merck Serono).

Se usaron los dos análogos de GnRH. Para los protocolos largo y protocolo corto (flare) con agonista de GnRH se utilizó Acetato de Leuprolide (Lucrin, de Abbott). En el protocolo largo se inició el agonista en la mitad de la fase lútea del ciclo previo a dosis de 1 mg/día subcutáneo (SC), comprobándose desensibilización hipofisaria el primero o segundo día de menstruación (FSH y LH < 5 UI/ml); una vez alcanzada, se disminuyó la dosis a 0.5 mg/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/día SC disminuyendo la dosis a 0.5 mg/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 Cetrorelix (Cetrotide, de Merck Serono) en esquema de dosis fija y flexible. Se inició con dosis de 0.25 mg /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

≥ a 14 mm, prolongándose la aplicación en ambos esquemas hasta el día de la aplicación de hCGr.

La aplicación de la hCGr se realizó cuando dentro de lo posible se contó con 3 folículos ≥ 18 mm de diámetro. La captura ovular se realizó 36 horas posterior a la aplicación de hCGr bajo guía ultrasonográfica y sedación. Los ovocitos capturados fueron fertilizados In Vitro por FIV, PICSI o ICSI de acuerdo a la técnica habitual y la transferencia embrionaria se realizó 72 horas posterior a 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.²⁵

A todas las pacientes se les administró soporte de la fase lútea con progesterona micronizada (Geslutin, de Asofarma) 600 mg/día vía vaginal. El día 14 posterior a la transferencia embrionaria se realizó determinación de los niveles séricos de hCG, a las pacientes con resultados positivos se les realizó 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 (IMMULITE® 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 hGC.

Análisis Estadístico

Se uso el programa SPSS versión 2.0 para la recolección y análisis de datos. Las características generales de cada grupo se describieron usando medidas de tendencia central. Para cada grupo de respuesta ovárica se analizó la relación entre la tasa de fertilización, tasa de implantación y tasa de embarazo con los niveles séricos de P4 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 cuadrada; tomando como estadísticamente significativa una $p < 0.05$. Para las variables ordinales se utilizó T de student.

RESULTADOS

Resultados Población General

Se realizó un estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron un total de 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 ± 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 fue de 6 ± 3.6 años. Tabla 1

Tabla 1. Características Generales de la Población		
	Media	DE
Edad (años)	33.4	3.6
IMC (Kg/m ²)	25.4	3.06
Años de infertilidad	6.1	3.6
Niveles Basales FSH (mUI/mL)	7.1	4.4
Días de estimulación	9.1	1.3
Tipo de infertilidad		
	N	%
Primaria	408	61.5
Secundaria	255	38.5
Causa de infertilidad		
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
Tipo de ciclo de estimulación		
Largo (agonista)	47	7.1
Antagonista	560	84.8
Flare	54	8.1

En cuanto a la estimulación ovárica, se utilizó hMG en 18 ciclos (2.7%), FSHr en 378 ciclos (57%) y hMG mas FSHr en 267 ciclos (40.3%). En el 84.8% de los ciclos se utilizó antagonista de GnRH. La duración promedio de la estimulación ovárica fue 9.1 ± 1.3 días.

La media de ovocitos capturados fue de 8.9 ± 5.5 ovocitos, de los cuales se tuvo una tasa de fertilización de 58.8%. La tasa de implantación fue 19.4%, la tasa de embarazo clínico 29.3% y la tasa de embarazo en curso 22%. Tabla 2

Tabla 2. Resultado FIV población general	
	Tasa (%)
Fertilización	58.8
Implantación	19.4
Embarazo Clínico	29.3
Embarazo en curso	22
Recién Nacido Vivo	16.1

En la población general se encontró una incidencia de elevación de P4 el día de aplicación de hCG de 24%. Las características de la estimulación según el nivel de progesterona se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3. Características de la estimulación ovárica por nivel de Progesterona en la población general			
	P4 del día de aplicación hCG < 1.5 ng/mL	P4 del día de aplicación hCG ≥ 1.5 ng/mL	
	<i>Media (DE)</i>	<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

Resultados por Grupo de Respuesta Ovárica

Las pacientes se dividieron para su estudio en tres grupos dependiendo del número de ovocitos capturados. Las características generales de cada grupo se describen en la Tabla 4, no encontrándose diferencias significativas entre los grupos en ninguna de las variables allí descritas. Se observó una tendencia a un mayor valor promedio de FSH basal en el grupo I, sin alcanzar significancia estadística $p= 0.054$.

Tabla 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	
Niveles 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
Tabla 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	
Niveles 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

En cuanto al comportamiento de la estimulación ovárica por Grupo de estudio, se encontraron diferencias significativas en el número de días de estimulación siendo 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 una mayor dosis de FSH utilizada por las pacientes del Grupo I, sin embargo no alcanzó diferencia significativa entre los grupos.

Las características de la estimulación se resumen en la tabla 5.

Tabla 5. Características de la estimulación ovárica por grupo de estudio				
	Grupo I	Grupo II	Grupo III	
	<i>Media (DE)</i>	<i>Media (DE)</i>	<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

A pesar de haberse capturado menos ovocitos en el Grupo I, no existió diferencia significativa en la tasa de fertilización entre los tres grupos. Cabe mencionar que no se encontraron diferencias significativas en cuanto al porcentaje en que cada técnica de fertilización utilizada (FIV, ICSI, PICSI) se hizo 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.

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, independiente del nivel de P4 el día de aplicación de hCG.

Tabla 6

Tabla 6. Resultados 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

Resultados por Grupo de Respuesta Ovárica según niveles de Progesterona

La incidencia de P4 elevada (P4 >1.5 ng/mL) el día de aplicación de hCG por grupo de estudio fue de 13.1, 21.1 y 35.6% para el Grupo 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 al nivel de P4 el día de aplicación de hCG. En el grupo I, se encontró diferencia significativa en el número de folículos maduros con un nivel de P4 >1.5 ng/ml. El número de ovocitos capturados por Grupo de estudio no alcanzó diferencia significativa de acuerdo al nivel de progesterona. Para cada Grupo la concentración de Estradiol el día de aplicación de hCG fue significativamente mayor cuando la Progesterona se encontraba ≥ 1.5 ng/ml. Tabla 7

Tabla 7. Características de la estimulación en relación al nivel de progesterona en los diferentes grupos de estudio									
	Grupo I			Grupo II			Grupo III		
	P4 < 1.5 ng/ml	P4 ≥ 1.5 ng/ml	p	P4 < 1.5 ng/ml	P4 ≥ 1.5 ng/ml	p	P4 < 1.5 ng/ml	P4 ≥ 1.5 ng/ml	p
Días de estimulación	9.4±1.4	9.05±1.2	0.21	9.01±1.3	9.08±1.0	0.69	8.9±1.3	9.08±1.2	0.44
Dosis total de FSH	2653±940	2514 ±786	0.54	2184±806	2107±694	0.23	1962 ±672	2134 ±689	0.14
Estradiol (pg/mL)(día hCG)	1017±566	1317 ±845	0.04	1472±766	2427±880	0.00	2058 ±766	2074 ±1086	0.01
No. de folículos maduros	4.4± 2.2	5.9±4.2	0.02	7.6 ±4.08	7.6±4.1	0.89	11.9 ±7.1	11.3±6.6	0.07
No. de ovocitos capturados	2.88±1.05	3.05±1.2	0.49	7.2±1.6	7.6±1.7	0.06	15.1±4.7	15.8±4.4	0.31

En lo que respecta a la tasa de fertilización, de implantación y las tasas de embarazo clínico y en curso por Grupo de estudio de acuerdo al nivel de P4, 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 P4 >1.5 ng/mL sin alcanzar diferencia significativa y sólo en el Grupo I se observa una tendencia a mayores tasas de implantación, de embarazo clínico y en curso con P4 >1.5 ng/mL; mientras que en los Grupos II y III éstas tasas son claramente menores con éste nivel de P4. Tabla 8 y Figura 2.

Tabla 8. Resultados de FIV por grupo de repuesta ovárica y nivel 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

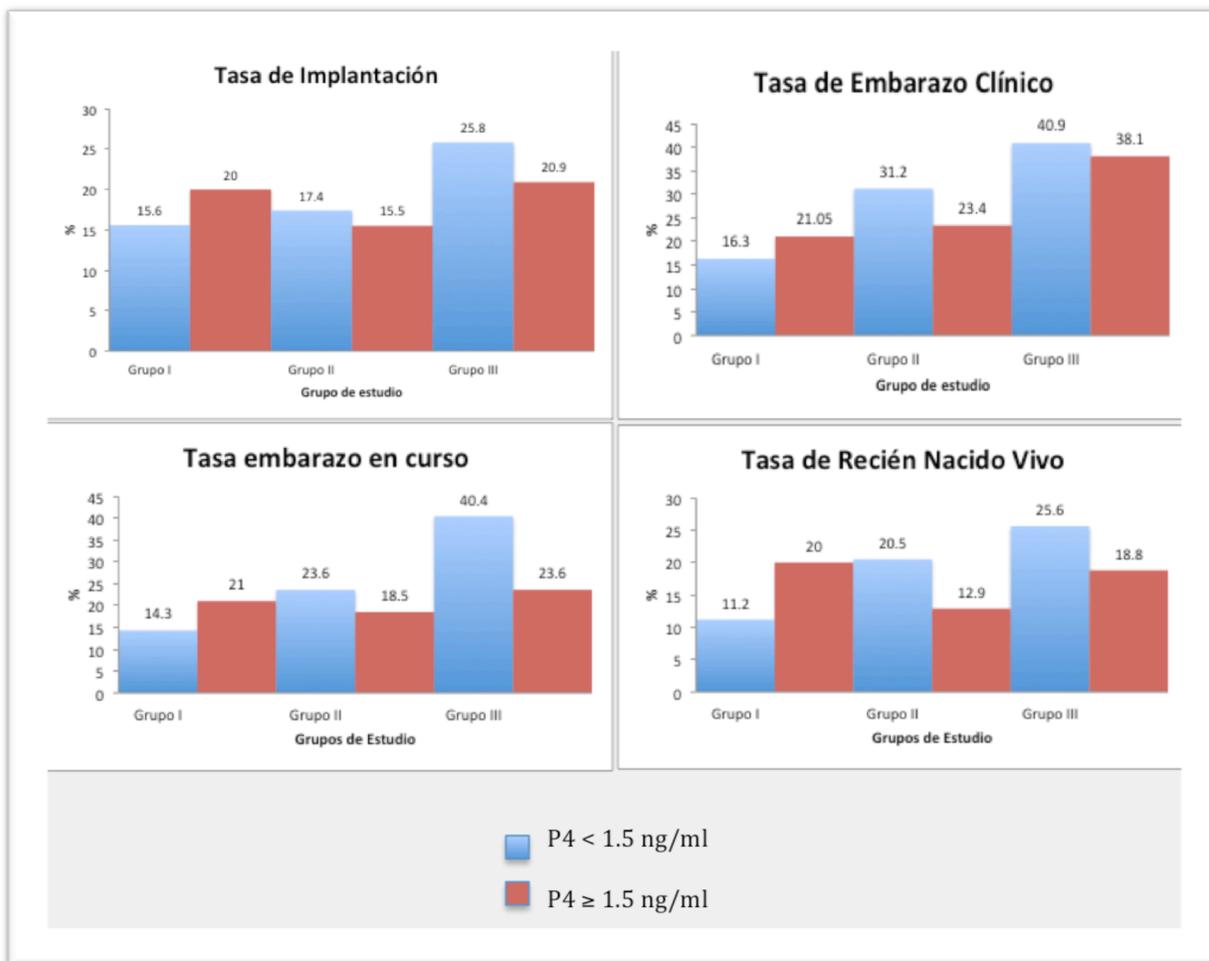


Figura 2. Tasas de Implantación, Embarazo Clínico, Embarazo en Curso y Recién Nacido Vivo por grupo, dependiendo del Nivel de Progesterona

Por último, también se analizaron los resultados de las tasas de implantación, embarazo clínico, embarazo en curso y recién nacido vivo entre los Grupos de acuerdo al punto de corte del nivel de P4, encontrando en el grupo de progesterona <1.5 ng/ml diferencias significativas en las tasas mencionadas; siendo significativamente mayores en el grupo III en comparación con el grupo I y II. Por el contrario, no se encontraron diferencias significativas en éstas variables

entre los Grupos de estudio con Progesterona ≥ 1.5 ng/ml; sin embargo, se observan tasas ligeramente más altas para el grupo III con respecto al grupo I y II.

Tabla 9

Tabla 9. Resultados de FIV de acuerdo al nivel de progesterona y por grupo de estudio								
	Progesterona <1.5				Progesterona ≥ 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

DISCUSIÓN

Con la introducción de los análogos de GnRH, se logró disminuir el pico prematuro de LH a menos del 2%²⁴ de los ciclos de estimulación ovárica controlada, sin embargo, se ha observado que en algunos ciclos se presenta una elevación prematura de los niveles séricos de Progesterona el día de la aplicación de hCG, aún en ausencia del pico de LH.^{1,2} El origen de esta elevación prematura de progesterona (EPP) es aún motivo de estudio, pero parece existir una relación de ésta con la dosis de FSH, el número de folículos y el nivel de estradiol en los ciclos de estimulación ovárica.^{6,11,14} De manera fisiológica en un ciclo natural, la FSH actúa sobre la 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.⁶

Sin embargo, no todas las pacientes presentan esta EPP, lo que se podría explicar por los niveles de LH, que de manera natural estimulan la conversión de progesterona en andrógenos por las células de la Teca. Anderson et al, encontraron que las pacientes que recibieron FSH y LH exógenas en la estimulación ovárica tuvieron menor incidencia de EPP en comparación con las que recibieron solamente FSH.²³

Los altos niveles de Estradiol que se presentan en los ciclos de estimulación ovárica se han relacionado con niveles más elevados de progesterona¹¹, esto puede ser consecuencia de un aumento en el número de receptores en la Teca estimulado por Estradiol y el mayor número de folículos asociado a niveles de Estradiol más altos.¹ En el estudio realizado por Kava et al, se encontró en el grupo con P4 ≥ 1.5 ng/mL mayor número de folículos maduros y mayores niveles de Estradiol el día del disparo de hCG en comparación con el grupo con P4 < 1.5 ng/mL, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.¹⁰

En nuestro estudio encontramos que no hubo diferencias significativas en la dosis de FSH y número de folículos maduros, cuando se compara por grupo y nivel de progesterona; contrario a lo reportado por otros autores que han reportado dosis mayores de FSH y mayor número de folículos maduros en los ciclos de estimulación ovárica con P4 ≥ 1.5 ng/ml.^{5,10,11,20} En cuanto al nivel de Estradiol, éste se encontró en niveles significativamente mayores en los tres Grupos de estudio con P4 ≥ 1.5 ng/mL, similar a lo encontrado por otros autores.^{7,20}

La EPP tiene una incidencia en la literatura que varía entre 13 y 71%, esta variabilidad está 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 utilizado para definirla.^{1,4} En el presente estudio utilizamos como punto de corte un nivel de $P4 \geq 1.5$ ng/ml, con base en lo encontrado por Bosch et al.³ y otros autores^{2,5,10} ya que parece ser el punto de corte más sensible para detectar diferencias en las tasas de embarazo.

En nuestra población la incidencia de EPP fue de 24% en la población general, independiente 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.^{1,2,18} La incidencia de EPP parece variar de acuerdo a la respuesta ovárica de acuerdo a lo encontrado en el presente estudio, donde la incidencia de ésta fue de 13.1, 21.1 y 35.6% en los grupos I, II y III respectivamente, demostrándose el efecto de la respuesta ovárica en la incidencia de presentación del pico prematuro de P4, tal y como ya lo han demostrado otros autores.^{7, 20}

Otros autores, como en el estudio de Xu et al.²⁰, toman diferentes puntos de corte en el número de ovocitos recuperados para definir la respuesta ovárica en comparación con la presente investigación y reportan 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 nuestro estudio, donde la mayor incidencia se presentó en el grupo de alta respuesta y de acuerdo a lo encontrado por otros autores.^{7,20}

El objetivo principal de nuestro estudio fue determinar si existe un efecto de la elevación de la P4 el día de aplicación de hCG, en la tasa de implantación, embarazo clínico y en curso de acuerdo a la respuesta ovárica.

El impacto negativo de la EPP sobre las tasas de implantación y embarazo clínico está bien descrito.^{2,3,5} Este efecto negativo es resultado de la acción de los niveles elevados de P4 sobre el endometrio más que su efecto sobre la calidad de los ovocitos recuperados tal como se ha demostrado en estudios de transferencia de embriones congelados provenientes de pacientes con $P4 \geq 1.5$ ng/mL, donde se reportan tasas de embarazo clínico y en curso similares a las encontradas en ciclos con embriones provenientes de ciclos con $P4 < 1.5$ ng/mL^{5,6,12}.

Se ha descrito un patrón de expresión génica alterado en los genes que tienen que ver con la expresión del receptor de Progesterona en el endometrio de estas pacientes, lo que produce un desbalance a la alta y a la baja de éstos genes, trayendo como consecuencia la alteración en la expresión del receptor y alteraciones en la expresión de genes involucrados en la implantación dependientes de P4¹⁶. En nuestro estudio, no se encontraron diferencias significativas en las tasas de fertilización de acuerdo al nivel de P4 al igual que lo encontrado por otros autores; así como tampoco se encontró diferencia significativa en las tasas de implantación, embarazo clínico, en curso y recién nacido vivo por Grupo de estudio y nivel de Progesterona (Tabla 8), demostrándose un impacto poco claro del nivel de $P4 > 1.5$ ng/mL; contrario a lo

encontrado por otros autores^{9,13}; aunque se puede observar de manera consistente menores tasas con P4 >1.5 ng/mL en los Grupos II y III.

En el presente estudio se encontró, aunque sin diferencia significativa, mayores tasas de implantación, embarazo clínico, en curso y recién nacido vivo con P4 \geq 1.5 ng/mL en el Grupo I; resultado tal vez explicable por la calidad del ovocito y/o del embrión a pesar de la baja respuesta a la estimulación o por el relativamente bajo nivel de Estradiol predominante en éste Grupo que a su vez pudiera influir en la acción de la P4 a nivel endometrial. Al analizar los resultados de éstas tasas entre los Grupos de estudio de acuerdo al nivel de P4 (Tabla 9); se observa diferencia significativa entre los Grupos a favor del Grupo III (alta respondedora) con niveles de P4 <1.5 ng/mL al igual que lo reportado por otros autores^{7,20}; demostrándose el efecto positivo de la buena respuesta ovárica que a su vez es el reflejo, la mayoría de las veces, de una buena función ovárica, en las tasas de embarazo; pero no se observa diferencia entre los Grupos con niveles de P4 >1.5 ng/mL. Esto último podría explicarse por el efecto negativo predominante del nivel de P4 (>1.5 ng/mL) independiente de la respuesta ovárica; aunque tal como se puede observar, las tasas son ligeramente mayores en el Grupo III vs. Grupo I y II; lo que parece ser secundario al efecto positivo de la buena respuesta ovárica; sin embargo, en éste Grupo III (alta respuesta a la estimulación ovárica), las tasas de implantación, embarazo clínico, en curso y recién nacido vivo siguen siendo menores con P4 \geq 1.5 ng/mL contrario a lo encontrado por Griesinger et al⁷, probablemente secundario al efecto negativo del nivel de Estradiol que acompaña a éste Grupo.

Así mismo, la falta de diferencia estadísticamente significativa por Grupo de estudio (por respuesta a la estimulación ovárica) de acuerdo al nivel de P4, pueda explicarse por una falta de poder en el estudio (muestra) para detectarla o por factores que van mas allá del efecto negativo que pueda tener la elevación de la P4.

Es de anotar, que en el presente estudio no se comparó el porcentaje de ovocitos en Metafase II entre los Grupos, así como tampoco la calidad de los embriones transferidos; lo cual pudo haber tenido influencia, independiente del nivel de P4 en las tasas de implantación y embarazo a favor del Grupo III.

Xu et. al. (20), realizaron un estudio en 10,000 ciclos de FIV donde analizó el impacto de la EPP sobre la tasa de embarazo en curso en diferentes grupos de respuesta ovárica. Ellos encontraron que en todos los grupos de estudio, la EPP se correlacionó con una menor tasa de embarazo en curso, sin embargo el punto de corte a partir del cuál se presenta este efecto difiere en los diferentes grupos de respuesta ovárica; encontrando que a partir de niveles 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. No completamente de acuerdo al presente estudio, donde se encontró una tasa de embarazo en curso mayor en el Grupo I con niveles de progesterona ≥ 1.5 ng/L vs. < 1.5 ng/ml aunque sin alcanzar diferencia significativa; mismo punto de corte con el cual, Xu et.al. encontraron un impacto negativo sobre la tasa de embarazo en éste mismo Grupo de baja respuesta.²⁰

CONCLUSIÓN

La incidencia de EPP no es baja en la población de estudio y aumenta de acuerdo a la respuesta ovárica a la estimulación.

Las tasas de implantación, embarazo clínico, embarazo en curso y recién nacido vivo son mayores de acuerdo a la respuesta ovárica, pero sigue demostrándose el efecto negativo de la EPP en los Grupos de normorespondedoras e hiperrespondedoras. Sólo el grupo de baja respuesta presenta tasas mayores con progesterona ≥ 1.5 ng/ml, diferente a lo reportado anteriormente en la literatura.

Lo anterior pudiera explicarse por la probabilidad de que de forma aislada; la elevación de la progesterona no es el único factor que pudiera influir en el éxito del tratamiento.

Derivado del presente estudio, se puede concluir que el Grupo de baja respuesta ovárica a la estimulación no se ve afectado por la elevación prematura de P4, aunque no se puede recomendar el uso del nivel de progesterona el día del disparo como factor predictor único del resultado del ciclo de FIV/ICSI.

Todavía no existe un punto de corte del nivel de P4 aceptado universalmente para definir qué pacientes tienen un pronóstico reservado en caso de realizar transferencia en fresco. Se necesitan estudios prospectivos y con mayor poder en el tamaño de la muestra para comprobar o refutar nuestras conclusiones.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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.
- 4) Elnashar A M. Progesterone rise on the day of hCG administration (premature luteinization) in IVF: an overdue update. *J Assist Reprod Genet* 2010; 27: 149-155
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) Hamdine O, Macklon N, Eijkemans M, Laven J, Cohlen 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
- 9) Hill M J, Royster G D, 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
- 10) Kava A, Barros J C, 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 Biología de la Reproducción Humana). México, D.F.: Instituto Nacional de Perinatología, Universidad Nacional Autónoma de México; 2014.
- 11) 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

- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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 level. *Fertil Steril* 2015; 103: 669-675
- 15) Smitz 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
- 16) 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
- 17) 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
- 18) Ubaldi F, Camus M, Smitz J, Coelingh H, van Steirteghem A, Devroey P. Premature luteinization in in vitro fertilization cycles using gonadotropin

- realising hormone agonist (GnRH-a) and recombinant follicle-stimulating hormone (FSH) and GnRH-a and urinary FSH. *Fertil Steril* 1998; 69: 28S-33S
- 19)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
- 20)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 diferente ovarian response: an analysis of more tan 10,000 cycles. *Fertil Steril* 2012; 97: 1321-1327
- 21)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
- 22)Smitz 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
- 23)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
- 24)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

- 25) Barros JC, Ruíz 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