



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA**  
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

RELACIÓN DE NIVELES DE PROGESTERONA EN DÍA DE DISPARO Y  
TASA DE EMBARAZO EN CICLOS ANTAGONISTAS

**T E S I S**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**ESPECIALISTA EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

PRESENTA

**DRA. JESSICA AIDEÉ MORA GALVÁN**

**DRA. PATRICIA AGUAYO GONZÁLEZ**  
Profesor Titular del curso de Especialización en  
Biología de la Reproducción Humana

**DRA. FELA VANESA MORALES HERNÁNDEZ**  
Asesora de Tesis

**DR. ENRIQUE REYES MUÑOZ**  
Asesor metodológico



**CIUDAD DE MÉXICO**

**2022**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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

**Relación de niveles de progesterona en día de disparo y tasa de embarazo en ciclos antagonistas**

---

Dra. Viridiana Gorbea Chávez  
Directora de Educación en Ciencias de la Salud  
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

---

Dra. Patricia Aguayo González  
Profesor Titular del Curso de Subespecialización en Biología de la Reproducción  
Humana  
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

---

Dra. Fela Vanesa Morales Hernández  
Asesora de Tesis  
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

---

Dr. Enrique Reyes Muñoz  
Asesor metodológico  
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

## **AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS**

Doy gracias a mis padres, por su apoyo y confianza incondicional, por ser mi ejemplo y motivo para seguir alcanzando cada una de mis metas. Por el amor incondicional, palabras de aliento y esfuerzo, por caminar a mi lado y brindarme siempre su mano para no desistir.

A mi hermana, por guiarme y siempre ser una fuente de consejos, alegría y apoyo. Por enseñarme que con constancia todo es posible, que está bien caerse pero que es más importante aprender y levantarse.

A mis sobrinos, por esperarme siempre con una sonrisa y un abrazo de bienvenida, por recordarme lo que de verdad importa en cada momento y por contagiarme de su inocencia y alegría por vivir.

A mi mejor amigo y compañero de vida por enseñarme acompañare y levantarme cada que era necesario. Por compartir tantos años y alentarme a seguir.

A toda mi familia, que siempre han compartido conmigo y que a pesar de los horarios siempre me han brindado palabras de aliento para seguir adelante.

A cada uno de los doctores del Instituto, por guiarme, enseñarme y corregirme. Por ser un ejemplo de dedicación y profesionalismo. Por no solo brindarme herramientas como profesionalista sino de vida.

## Índice

Índice.....	1
Resumen .....	2
Abstract.....	3
Antecedentes .....	4
Material y métodos.....	7
Aspectos éticos: .....	8
Descripción operativa del estudio.....	8
Análisis estadístico: .....	8
Resultados .....	8
Discusión .....	13
Conclusiones .....	17
Bibliografía .....	18
Conflictos de interés .....	20
Fuentes de financiamiento.....	20

## Resumen

La elevación prematura de progesterona se ha implicado en la disminución de tasa de embarazo a lo largo del tiempo; a pesar del uso de análogos de GnRH particularmente antagonistas, existe un incremento en los niveles séricos de progesterona el día de disparo en ciclos de estimulación ovárica.

### **Objetivo:**

Investigar porcentaje de embarazo de acuerdo a los niveles de progesterona el día de disparo en protocolos antagonista.

### **Material y métodos**

Se realizó un estudio retrospectivo de enero 2016 a diciembre 2020. Se revisaron 474 ciclos FIV con protocolo antagonista con transferencia embrionaria en fresco en día 3 ó 5; se excluyeron 75 pacientes a quienes se difirió la transferencia y 16 por no contar con datos completos en expediente, quedando 382 para análisis. A todas las pacientes se les realizó estimulación ovárica controlada con protocolo antagonista de GnRH, se fertilizaron, se realizó clasificación embrionaria, transferencia embrionaria en fresco y soporte de fase lútea. Las muestras sanguíneas de estradiol y progesterona se tomaron el día de disparo con HCG o agonista de GnRH. Se calculó la dosis total de gonadotropinas utilizadas desde el día de inicio hasta el día de disparo. Pacientes con beta HCG positiva (embarazo bioquímico) se les dio seguimiento a las 6 semanas con ultrasonido para corroborar presencia de embarazo intrauterino y frecuencia cardiaca fetal, en caso de confirmarse embarazo clínico, se les dio seguimiento hasta la resolución del embarazo.

Las pacientes se clasificaron en 4 grupos de acuerdo al nivel de progesterona el día de disparo: Grupo A  $P4 < 0.5$  ng/ml, grupo B  $P4 = 0.5-0.99$  ng/ml, grupo C  $P4 1- 1.49$  ng/ml, grupo D  $P4 > 1.5$  ng/ml y se correlacionaron con la tasa de embarazo clínico y bioquímico con cada grupo.

### **Resultados**

Las características demográficas, clínicas y bioquímicas basales por grupo no mostraron diferencias significativas excepto el peso entre grupo A vs grupo B. Respecto a las características del ciclo de estimulación ovárica se identificó mayor duración de día de uso de antagonistas así como niveles más elevados de estradiol en el grupo C. Se observó que a mayores niveles de progesterona, se logró un mayor número de ovocitos capturados con diferencias significativas entre todos los grupos. Llama la atención que el número de ovocitos metafase II así como ovocitos fertilizados fue mayor en el grupo D, seguido del grupo B, C y A. Pese a lo anterior, el grupo B presentó mayor porcentaje de embarazo bioquímico seguido por el grupo D, A y C. Respecto a embarazo clínico, fue mayor en el grupo B seguido del D, A y B. No se encontraron diferencias significativas en porcentaje de aborto, embarazos ectópicos, embarazos gemelares, ni parto pretérmino.

### **Conclusiones**

Hoy en día existen estudios contradictorios sobre el efecto de los niveles de progesterona el día de disparo en ciclos de transferencia en fresco de embriones y los desenlaces de embarazo. Los resultados de niveles de progesterona el día de disparo se deben individualizar e interpretar de acuerdo al contexto clínico asimismo se deberán definir los puntos de corte de progesterona de acuerdo a las pruebas y niveles institucionales.

## Abstract

Premature elevation of progesterone has been implicated in a decrease in the pregnancy rate over time. Despite the use of GnRH antagonists, there is an increase in serum progesterone levels on trigger day in ovarian stimulation cycles.

### **Objective:**

Investigate pregnancy rates according to different progesterone levels on the trigger day in cases who underwent controlled ovarian stimulation with antagonist protocol.

### **Material and methods**

A retrospective study was carried out from January 2016 to December 2020. A total of 474 cases who underwent IVF cycles with antagonist protocol were reviewed, only fresh embryo transfer on day 3 or 5 were included. A total of seventy-five patients whose transfer was deferred and 16 patients due to lack of complete data on file were excluded, and 382 cycles were analyzed. All patients underwent controlled ovarian stimulation with GnRH antagonist protocol, then fertilization, embryo grading, fresh embryo transfer and hormonal luteal support were performed. Blood samples for estradiol and progesterone were taken on the day of trigger with either HCG or GnRH agonist. The total dose of gonadotropins used was calculated from the day of initiation to the day of trigger. Patients with positive beta HCG (biochemical pregnancy) were followed up at 6 weeks with ultrasound to confirm the presence of intrauterine pregnancy and fetal heart rate; if clinical pregnancy was confirmed, they were followed up until the resolution of the pregnancy. All patients were categorized into 4 subgroups as regard serum P4 level on the trigger day: Group A  $P4 < 0.5$  ng/ml, group B  $P4 = 0.5-0.99$  ng/ml, group C  $P4 1- 1.49$  ng/ml, group D  $P4 > 1.5$  ng/ml and correlated with the biochemical and clinical pregnancy rate.

### **Results**

The baseline demographic, clinical and biochemical characteristics by group did not show any significant differences except the weight between group A vs group B. Regarding the characteristics of the ovarian stimulation cycle, estradiol levels on trigger day and number of days using antagonist had significant differences. It was observed that at higher progesterone levels, a greater number of captured oocytes was achieved with significant differences between all groups. The number of metaphase II oocytes as well as fertilized oocytes was higher in group D, followed by group B, C and A. Despite the above, group B had higher percentage of biochemical pregnancy followed by group D, A and C. Regarding clinical pregnancy, it was higher in group B followed by D, A and C. No significant differences were found in the percentage of abortion, ectopic pregnancies, twin pregnancies, or preterm delivery.

### **Conclusions**

Nowadays, there are conflicting studies on the effect of progesterone levels on trigger day in fresh embryo transfer cycles and pregnancy outcomes. The results of progesterone levels on the trigger day should be individualized and interpreted according to the clinical context. The progesterone cut-off points should be defined according to the tests and institutional levels.

## Antecedentes

El interés de las hormonas preovulatorias durante la estimulación ovárica en ciclos de fertilización in vitro (IVF) se ha estudiado a lo largo de los años con la intención de entender la fisiológica de la estimulación ovárica e incrementar la probabilidad de embarazo. Hoy en día se han publicado muchos estudios respecto a la determinación de niveles de progesterona el día de disparo para la maduración final ovocitaria en IVF (1). De forma normal, los niveles séricos de progesterona (P4) son bajos (<1.5 ng/ml) durante la fase folicular temprana en ciclos ovulatorios la cual tiende a incrementar de forma gradual 12-24 horas antes del inicio del pico de LH. Durante la fase proliferativa endometrial, los estrógenos permiten la proliferación celular y glandular junto con el crecimiento progresivo de las arterias espirales; la elevación postovulatoria de los niveles de P4 reducen la proliferación de las células epiteliales induciendo su diferenciación y promoviendo la actividad secretoria de las glándulas lo que permite aumentar la receptividad endometrial abriendo así la ventana de implantación. En la fase folicular temprana, la fuente de P4 son las glándulas adrenales mientras que en la fase folicular tardía, proviene principalmente de los folículos en crecimiento (2).

En los protocolos de estimulación ovárica en IVF se inducen niveles suprafisiológicos de estradiol (E2) durante la fase folicular. (3). El pico prematuro de LH causado por los niveles elevados de E2 producidos por la administración de gonadotropinas, producen una luteinización prematura y la cancelación de ciclos; de igual forma, durante la estimulación ovárica controlada, los niveles de P4 incrementan rápidamente posterior a la administración de hCG, produciendo un efecto negativo en las tasas de embarazo a través de una aceleración de maduración endometrial acortando la ventana de implantación creando una desfase entre el endometrio y el embrión con lo que disminuyen las tasas de embarazo cuando se transfieren embriones en fresco secundario a falla en la implantación (2,4).

En 1987 Hamori et definieron la elevación prematura de P4 como “luteinización prematura” ya que, previo a la introducción de análogos de GnRH (GnRHa), se presentaba una elevación de niveles séricos de P4 durante los ciclos de estimulación ovárica en IVF como consecuencia de un pico prematuro de LH. La patogénesis de elevación prematura de progesterona (PPR) en los ciclos de estimulación ovárica aún no está totalmente definida. Entre las hipótesis propuestas se encuentra: 1) aumento de la sensibilidad del receptor de LH debido a exposición alta a E2 junto con FSH; 2) supresión hipofisaria incompleta a pesar del uso de GnRHa lo que permite secreción de LH suficiente para estimular las células de la granulosa que producen progesterona; 3) alteración de vías de señalización en el asa de regulación del eje HHO. La explicación más aceptada es que el PPR es consecuencia de la dosis de FSH y la respuesta ovárica sin que esté relacionada con la LH ya que la dosis de FSH estimula el crecimiento de folículos culminando en el incremento de actividad esteroideogénica ovárica y producción de P4, sin el suministro adecuado de LH, la P4 no es metabolizada y pasa directamente a la circulación (5). A partir de 2010 se ha considerado como causa principal el número elevado de folículos los cuales contribuyen a la producción de progesterona (4,6).

Con la introducción de análogos de GnRH (GnRHa) en la década de los 80's, se buscó reducir la tasa de cancelación de ciclos de fertilización in vitro secundario a PPR ya que sin estos, la incidencia oscilaba entre 20-25% de los ciclos asociado a un efecto de retroalimentación positiva por niveles elevados de E2. A pesar de estas estrategias, se ha evidenciado que en ciertas pacientes los niveles séricos de P4 se encuentran elevados

previo al día de disparo reportándose incidencias de 35% (5-35%) en pacientes estimuladas en ciclos agonistas y 38% (20-38%) en ciclos de antagonistas (7,8). Por lo tanto, la elevación de P4 durante los ciclos de estimulación IVF /ICSI no se puede explicar por la luteinización de las células de la granulosa ya que ocurre aún en presencia de bajos niveles de LH y uso de GnRH $\alpha$ .

En la década de los 90's, se comenzó a investigar el impacto del nivel de P4 preovulatorio y los desenlaces de embarazo (7). La potencial asociación entre niveles de P4 séricos el día de administración de hCG con el desenlace en ciclos de fertilización in vitro (IVF) ha sido una de las mayores controversias en los protocolos de estimulación ovárica (9). El diagnóstico de P4 elevada varía entre diferentes estudios publicados, la mayoría de los estudios utilizan un punto de corte de 1.5 ng/ml el cual fue definido con base en los diferentes perfiles de expresión genética endometrial entre pacientes con concentraciones mayores o menores de 1.5 ng/ml el día de disparo con lo que se ha concluido que el efecto perjudicial de niveles de P4 no se relacionan con la calidad embrionaria sino con efecto dañino sobre el endometrio que sufre modificaciones de expresión genética que se esperarían en etapas posteriores como consecuencia de la luteinización folicular (1,8).

En 2010 cuando Bosch et al reportaron que las concentraciones elevadas de progesterona el día de la administración de HCG se asociaban con la disminución de probabilidad de embarazo en curso particularmente con niveles >1.5 ng/ml tanto en protocolos con agonistas y antagonistas de IVF/ICSI al compararlos con pacientes con niveles <1.5 ng/ml (31.0% vs 19.1%,  $p=0.00006$ ) (4). En 2011 se publicó una revisión sistemática y metaanálisis que evaluó la tasa de embarazo con la elevación de progesterona el día de la administración de hCG en pacientes con estimulación ovárica en protocolos con antagonistas; en esta revisión se observó que pacientes con PPR presentaban niveles de E2 sérico más alto el día de disparo (>956 pg/ml, IC 95%, 248-1664,  $p=0.008$ ) así como una disminución en la probabilidad de embarazo por ciclo (-9%, IC 95, -17<sup>a</sup> -2,  $p=0.02$ ); concluyeron que pacientes tratados con antagonistas de GnRH y gonadotropinas, la PPR el día de disparo se asociaba significativamente con menor probabilidad de embarazo clínico sin existir una relación entre la duración de la estimulación y la dosis total de gonadotropinas utilizadas (1).

En 2013 se publicó un metaanálisis de más de 60,000 ciclos de IVF donde se mostraba evidencia que soportaba que niveles elevados de P4 el día de disparo durante ciclos de estimulación ovárica se asociaba con disminución de la probabilidad de embarazo cuando se transferían embriones en fresco no así en transferencia de embriones desvitrificados en ciclos posteriores con endometrios no expuestos a P4 elevada (10). Si bien con estos estudios se demostraba una asociación negativa de tasas de embarazo con PPR, la mayoría de los estudios realizados hasta este año fueron con protocolos agonistas y disparo con hCG por lo que la asociación con otros protocolos aún no se encontraba bien establecida (6).

En 2019 se realizó un estudio prospectivo en Iraq para evaluar los efectos de los niveles de progesterona el día de disparo sobre tasa de embarazo y desenlaces clínicos en transferencia en fresco en ICSI en protocolos antagonistas. Concluyeron que las mujeres con niveles de progesterona >1.5 ng/ml el día de disparo mostraron mayor número de días de estimulación ( $p<0.02$ ), con una disminución significativa en la tasa de implantación (15.78% vs 4.67%,  $p=0.012$ ) con tasa de embarazo bioquímico disminuido (43.3% vs 13.3%,  $p=0.010$ ) así como embarazo clínico (44.2% vs 22.2%,  $p=0.092$ ) en comparación con las mujeres con progesterona  $\leq 1.5$  ng/ml. (2).

Por otro lado, existen muy pocos estudios que evalúen si los niveles bajos de progesterona pueden afectar los desenlaces de tasa de embarazo en IVF. Dado que la calidad ovocitaria en pacientes con niveles disminuidos de progesterona parece no estar alterada, se puede postular que la disminución en la tasa de nacidos vivos puede deberse a una menor luteinización, alguna alteración de los embriones transferidos o ambas (7). Yasmine et al en 2020 investigaron el efecto de diferentes dosis de progesterona en el día de disparo con HCG sobre los desenlaces de ciclos de ICSI con transferencia de embriones en fresco. Dividieron a las pacientes en tres grupos P4 <0.5 ng/ml, 0.5-1.5 ng/ml y >1.4 ng/ml observando que los niveles de progesterona no presentaban una relación significativa con el número ni calidad de ovocitos recuperados, número y calidad de embriones fertilizados ni con grosor endometrial independientemente del protocolo de estimulación ovárica utilizado. Específicamente en pacientes con protocolo antagonista, la tasa de embarazo clínico fue de 18.8% con P4 baja, 78.1% con progesterona 0.5-1.5 ng/ml y 31.6% en P4 elevada. Asimismo, al dividir a las pacientes en protocolo de antagonistas en bajas, normo e hiperrespondedoras, no se observaron diferencias entre niveles de progesterona el día de disparo y CPR en bajas respondedoras sin embargo en normo e hiperrespondedoras, la mayor CPR se observó en el grupo de 0.5-1.5 ng/ml. Concluyeron que los niveles bajos y altos de P4 presentan un efecto perjudicial en la tasa de embarazo clínico sin presentar un impacto dañino en la tasa de embarazo en curso y sugieren tomar en consideración los niveles de progesterona junto a la respuesta ovárica (7). De igual manera en septiembre 2020 se publicó un estudio de cohorte retrospectivo que incluyó más de 8000 ciclos IVF/ICSI en donde se incluyeron transferencias en fresco y evaluaron el impacto de niveles séricos de progesterona con tasa de embarazo y recién nacidos vivos. Entre los resultados destacan una relación inversa con niveles de progesterona con tasa de embarazo (OR 0.72, p <0.001) y tasa de recién nacidos vivos (OR 0.73, p <0.001) a partir de niveles >1.75 ng/ml en transferencia de blastocisto (11).

En los ciclos con elevación de progesterona el día de disparo, se deben implementar estrategias para disminuir esta incidencia o bien establecer el tiempo óptimo de transferencia durante la ventana de implantación para mejorar las tasas de implantación y de embarazo. Entre las estrategias propuestas se encuentran la cancelación de transferencia de embriones en fresco así como la técnica “freeze all” (1,6); al interpretar los resultados en un escenario clínico, la decisión de cómo manejar a las pacientes cerca de cada punto de corte, se debe basar en decisiones individualizadas a cada paciente.

El objetivo de este estudio es investigar porcentaje de embarazo de acuerdo a los niveles de progesterona el día de disparo en protocolos antagonista además de considerar las variables de concentración de estradiol el día de disparo, documentar el número de folículos capturados en protocolo antagonista y documentar porcentaje de fertilización en protocolo antagonista

## Material y métodos

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo de enero 2016 a diciembre 2020 en el departamento de Biología de la Reproducción Humana del Instituto Nacional de Perinatología; se revisaron 474 expedientes de pacientes que utilizaron protocolo antagonista y que se les realizó transferencia embrionaria en fresco en día 3 ó 5; se excluyeron 75 pacientes a quienes no se les realizó transferencia en fresco y 16 pacientes por no contar con datos completos en expediente, quedando 382 pacientes para análisis estadístico.

Se analizaron las siguientes variables obtenidas del expediente electrónico o físico de las pacientes: edad, índice de masa corporal (IMC), causas de infertilidad, tiempo de infertilidad, tipo de infertilidad. Otros parámetros evaluados fueron niveles de estradiol y progesterona el día de disparo, dosis total de gonadotropinas, medicamento utilizado para disparo (HCG o análogos de GnRH), número de ovocitos recuperados, estadio embrionario el día de transferencia, número de embriones transferidos, dificultades para transferencia.

La estimulación ovárica controlada se realizó con rFSH, HMG o rFSH + HMG. La dosis inicial de gonadotropinas se determinó de acuerdo a los parámetros de reserva ovárica como AMH, conteo folicular antral, edad, FSH basal, IMC y respuesta a ciclos previos. Los ajustes de dosis se realizaron de acuerdo a la respuesta ovárica la cual fue monitorizada por ultrasonidos vaginales seriados y determinaciones de E2. Únicamente se incluyeron pacientes asignadas a protocolo antagonista a quienes se les administró 0.25 mg de cetorelix (Cetrotide) vía subcutánea diariamente hasta el día de disparo cuando el folículo dominante alcanzó 14 mm en diámetro mayor o el estradiol plasmático era >400 pg/ml.

Cuando se observaron al menos 3 folículos >17 mm en ultrasonido vía vaginal, se disparó con HCG o agonistas de GnRH de acuerdo a las características de la paciente. El mismo día se realizó medición sérica de estradiol (pg/ml), LH y progesterona (ng/ml). La captura ovocitaria se realizó vía vaginal 36 horas posterior al disparo. La transferencia embrionaria se realizó 3-5 días después de la captura. Se dio soporte de fase lútea a todas las pacientes con progesterona vía vaginal a partir del día de la captura y se continuó hasta la semana 9 de embarazo.

Las concentraciones séricas de progesterona se determinaron por inmunoensayo enzimático quimio luminiscente competitivo en fase sólida (IMMULITE 2000 Systems,, SIEMENS). Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron de 7% y 9.5%.

Las pacientes se clasificaron en 4 grupos de acuerdo al nivel de progesterona el día de disparo: Grupo A  $P4 < 0.5$  ng/ml, grupo B  $P4 = 0.5-0.99$  ng/ml, grupo C  $P4 1- 1.49$  ng/ml, grupo D  $P4 > 1.5$  ng/ml y se correlacionaron con la tasa de embarazo clínico y bioquímico con cada grupo.

La beta-HCG se midió 2 semanas después de la transferencia embrionaria y en caso de resultado positivo definido como  $\beta$ -hCG  $\geq 100$  mIU/ml aún en ausencia de cualquier evidencia ultrasonográfica de embarazo y sin evidencia de embarazo extrauterino; se realizó ultrasonido vía vaginal a la 6ta semana de embarazo para corroborar localización y vitalidad fetal (embarazo clínico) y se les dio seguimiento hasta la resolución del embarazo. El objetivo primario fue investigar porcentaje de embarazo de acuerdo a los niveles de progesterona el día de disparo en protocolos antagonista.

Los objetivos secundarios fueron determinar los niveles de estradiol el día de disparo en protocolo antagonista, documentar el número de folículos capturados en protocolo antagonista y documentar porcentaje de fertilización en protocolo antagonista

## Aspectos éticos:

Todas las pacientes en protocolo de estimulación ovárica controlada cuentan con consentimientos informados firmados en expediente físico respecto a todos los procedimientos a realizar durante el ciclo de IVF/ICSI los cuales incluyen toma de muestras séricas, estimulación ovárica, captura ovocitaria y transferencia embrionaria

## Descripción operativa del estudio

Los datos fueron obtenidos de forma retrospectiva del expediente electrónico mediante 3 fases

Primera fase: Revisión de expedientes de pacientes que utilizaron protocolo antagonista y que se les realizó transferencia embrionaria en el periodo correspondiente de enero 2016 a diciembre 2020 en el departamento de Biología de la Reproducción Humana del Instituto Nacional de Perinatología. Exclusión de pacientes a quienes no se les realizó transferencia en fresco por cualquier causa.

Segunda fase: Se llevó a cabo la codificación de variables para el llenado de la tabla de datos en el programa estadístico SPSS.

Tercera fase: Elaboración de tesis.

## Análisis estadístico:

Se utilizó el programa SPSS para la recolección y análisis de datos. Los resultados se obtuvieron de la siguiente forma: La descripción de las variables sociodemográficas se realizó con estadística descriptiva. Las diferencias en las proporciones de las variables dicotómicas entre los grupos se analizaron con chi cuadrada. Las diferencias en medias de las variables cuantitativas se analizaron con estadística paramétrica ANOVA en distribución normal, y con pruebas no paramétricas cuando no se observó distribución normal. Todos los datos se expresan en número y porcentaje o como media y desviación estándar. El impacto de la progesterona con la tasa de embarazo se analizó utilizando una regresión logística multivariable se consideró una  $p < 0.05$  como significativa.

## Resultados

Durante el periodo de estudio se realizaron 474 ciclos de FIV, se excluyeron 75 pacientes a quienes no se les realizó transferencia en fresco y 16 pacientes por no contar con datos completos en expediente, quedando 382 pacientes para análisis estadístico.

Se clasificaron en 4 grupos de acuerdo al nivel de progesterona el día de disparo: Grupo A  $P4 < 0.5$  ng/ml  $n=87$  (22.8%), grupo B  $P4 = 0.5-0.99$  ng/ml  $n=149$  (39%), grupo C  $P4 1-1.49$  ng/ml  $n=72$  (18.8%), grupo D  $P4 > 1.5$  ng/ml  $n=74$  (19.4%) y se correlacionaron con la tasa de embarazo clínico y bioquímico con cada grupo.

Las características demográficas, clínicas y bioquímicas basales por grupo se muestran en la tabla 1: Hubo diferencias significativas en el peso entre grupo A vs grupo B; no hubo otras diferencias significativas entre los grupos para edad, talla, IMC, tiempo de infertilidad, gestas previas, estradiol basal, LH basal, FSH basal, cuenta folicular antral ni tipo de infertilidad.

**Tabla 1 Características basales de grupos de estudio**

	<b>Grupo A</b> <0.5 ng/ml	<b>Grupo B</b> 0.5-0.99 ng/ml	<b>Grupo C</b> 1-1.49 ng/ml	<b>Grupo D</b> >1.5 ng/ml
<b>Edad (años)</b>	34.09 ±3.3	33.53 ±3.80	33.34 ±4.23	33.47 ± 3.92
<b>Talla (m)</b>	1.59 ± 0.7	1.67 ± 1.18	1.71 ± 1.11	1.70 ± 1.09
<b>Peso (Kilogramos)</b>	67.33 ±10.35	63.72 ±8.5*	64.00 ±8.67	63.35 ± 8.33
<b>IMC (Kg/m2)</b>	26.40 ± 2.82	42.54±204	25.46± 2.77	58.44 ± 288
<b>Tiempo de infertilidad (años)</b>	7.31 ±4.05	6.37 ± 4.14	6.47 ± 3,86	6.12 ±3.71
<b>Gestas previas</b>	0.84 ± 1.05	0.82 ± 1.27	0.69±0.93	1 ±1.21
<b>E2 Basal pg/ml</b>	34.74 ±24.15	55.86 ± 55.51	50.82 ±29.48	48.54 ±30.02
<b>LH Basal (UI/L)</b>	6.5 ± 23.9	4.9 ±12.44	2.92 ± 2.37	6.07 ± 24.32
<b>FSH Basal (UI/L)</b>	14.46 ±64.08	8.65 ± 14.16	6.33 ± 3.54	7.89 ±9.12
<b>CFA</b>	10.39 ±5.88	12.11 ± 7.41	11.44 ±8.12	11.32 ±8.09
<b>Infertilidad primaria</b>	44 (50.6%)	80 (53.7%)	41 (56.9%)	34 (45.9%)

\*P=0.011 grupo A vs grupo B

Datos expresados como media y desviación estándar o frecuencia y porcentaje (%)

En la tabla 2 se muestra el factor de infertilidad entre los grupos de estudio, el más frecuente fue el mixto, seguido de factor tubo peritoneal; no existieron diferencias significativas entre los grupos.

**Tabla 2 Factor de infertilidad**

	<b>Grupo A</b> P4 <0.5 ng/ml	<b>Grupo B</b> P4 0.5-0.99 ng/ml	<b>Grupo C</b> P4 1-1.49 ng/ml	<b>Grupo D</b> P4 >1.5 ng/ml	<b>Total</b>
<b>Endócrino ovárico</b>	17 (19.5%)	29 (19.5%)	13 (18.1%)	10 (13.5%)	69 (18.1%)
<b>Tubo peritoneal</b>	13 (14.9%)	24 (16.1%)	18 (25%)	19 (25.7%)	74 (19.4%)
<b>Endometriosis III / IV</b>	3 (3.4%)	0	4 (5.6%)	3 (4.1%)	10 (2.8%)
<b>Uterino</b>	0	3 (2%)	0	3 (4.1%)	10 (2.6%)
<b>Mixto</b>	49 (56.4%)	80 (53.7%)	31 (43.1%)	34 (45.9%)	194 (50.8%)
<b>Inexplicada</b>	1 (1.1%)	2 (1.4%)	1 (1.4%)	0	2 (1.0%)
<b>Masculino</b>	4 (4.8%)	11 (7.4%)	5 (6.9%)	5 (6.8%)	25 (6.5%)

Datos expresados como frecuencia y porcentaje (%)

Las características del ciclo de estimulación ovárica se presentan en la tabla 3; al analizar los resultados se identificó mayor duración de día de uso de antagonistas en grupo C ( $4.41 \pm 1.09$ ); asimismo se observaron niveles más elevados de estradiol el día de disparo en ese mismo grupo existiendo diferencias significativas de nivel de estradiol al comparar grupo A vs Grupo B, C y D ( $p = 0.000$ ). Se identificó que a mayores niveles de progesterona el día de disparo, se encontraron mayor número de folículos capturados (Grupo A vs Grupo B y D  $p = 0.00$ , y al comparar Grupo A vs y C  $p = 0.004$ ), mayor cantidad de ovocitos metafase II (Grupo A vs Grupo B  $p = 0.001$ , Grupo A vs Grupo C  $p = 0.020$ , Grupo A vs Grupo D  $p = 0.000$ ) así como en tasas de fertilización (Grupo A vs Grupo B  $p = 0.006$ , grupo A vs Grupo C  $p = 0.039$ , Grupo A vs Grupo D  $p = 0.00$ ).

<b>Tabla 3 Características del ciclo de estimulación ovárica</b>				
	<b>Grupo A</b> P4 <0.5 ng/ml	<b>Grupo B</b> P4 0.5-0.99 ng/ml	<b>Grupo C</b> P4 1-1.49 ng/ml	<b>Grupo D</b> P4 >1.5 ng/ml
<b>Días de estimulación</b>	8.91 ± 1.685	8.94 ± 1.43	9.18 ± 1.38	9.29 ± 1.34
<b>Día de disparo</b>	11.37 ± 1.63	11.33 ± 1.41	11.52 ± 1.47	11.68 ± 1.28
<b>Dosis total de FSH administrada</b>	1636 ±1639.23	1476 ± 471	1616.30 ±468.8	1662.70 ± 509.76
<b>Dosis total HMG administrada</b>	1202.05 ± 1076.37	1031.25 ±886.11	957.91 ± 854.33	937.27 ± 666.26
<b>Dosis total de gonadotropinas administradas</b>	2514.65 ± 1860.02	2219.77 ±869.86	2320.61 ± 834.41	2314.52 ± 603.65
<b>Días de uso de antagonista *</b>	3.92 ± 1.26	4.11 ± 1.03	4.41 ± 1.09	4.32 ± 1.09
<b>E2 día de disparo (pg/ml) **</b>	1156.33 ±486.70	1729.33 ±748.24	1807.91 ±895.40	1789.83 ± 980.56
<b>LH día de disparo</b>	1.29 ± 10.8	1.55 ± 8.87	0.62 ± 0.51	1.12 ± 2.13
<b>Progesterona día de disparo **</b>	0.35 ± 0.87	0.72 ± 0.14	1.21 ± 0.15	1.97 ± 0.47
<b>Número de folículos totales ***</b>	13.76 ± 7.7	16.28 ± 8.29	15.98 ± 7.94	16.55 ± 7.82
<b>Número de folículos &gt; 18 mm</b>	4.51 ± 2.50	4.73 ± 2.42	5.11 ± 2.61	5.14 ± 3.75
<b>Total ovocitos capturados **</b>	6.33 ± 3.85	8.93 ± 4.6	8.94 ± 5.06	9.67 ± 5.85
<b>Total ovocitos metafase II **</b>	5.54 ± 3.55	7.72 ± 4.1	7.54 ± 4.64	8.22 ± 4.84
<b>Total de ovocitos fertilizados**</b>	4.87 ± 3.31	6.62 ± 3.76	6.59 ± 4.34	7.41 ± 4.41
<b>Calidad primer embrión transferido</b>	2.03 ± 0.56	2.01 ± 5.54	2.14 ± 5.68	2.02 ± 0.54
<b>Calidad segundo embrión transferido ****</b>	2.02 ± 0.73	2.24 ± 0.60	2.10 ± 0.76	1.98 ± 0.64

$p = *0.028, ** 0.000, *** 0.091, **** 0.024$

Datos expresados como media y desviación estándar

Respecto al medicamento empleado para disparo 90.1% de las pacientes emplearon HCG, 9.2% aGnRH y 0.8% se utilizó dual trigger con HCG y aGnRH sin encontrarse diferencias significativas ( $X^2$  0.374).

Respecto a la transferencia embrionaria (tabla 4 y 5), 25 pacientes (6.6%) presentaron alguna dificultad para realizarla (Grupo A, n= 6 (6.9%), Grupo B n= 6 (4%), Grupo C n= 6 (8.5%), Grupo D n=7 (9.5%)) sin encontrarse diferencias significativas en la dificultad para transferencia embrionaria ( $p=$  0.374), número de intentos ( $p=$ 0.374), ni en los hallazgos en el catéter de transferencia (cánula limpia, moco, sangre, moco y sangre) ( $p=$ 0.924).

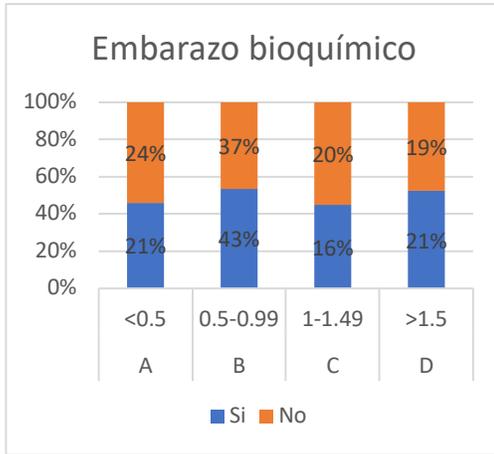
La tasa total de embarazo bioquímicos (gráfica 1, tabla 6) fue de 37.0% (Total 141 pacientes, Grupo A 29 pacientes, Grupo B 60 pacientes, Grupo C 23 pacientes, Grupo D 29 pacientes) sin encontrarse diferencias significativas ( $X^2$  0.576); el porcentaje de embarazo clínico (gráfica 2, tabla 6) fue de 32.4% (Total 123 pacientes, Grupo A 25 pacientes, Grupo B 52 pacientes, Grupo C 20 pacientes, Grupo D 26 pacientes) sin diferencias significativas ( $X^2$  0.597). No se encontraron diferencias significativas en porcentaje de aborto (gráfica 3, tabla 7) ( $X^2$  0.564), embarazos ectópicos ( $X^2$  0.580), embarazos gemelares ( $X^2$  0.621) ni parto pretérmino ( $X^2$  0.570).

<b>Tabla 4 Número de intentos para transferencia embrionaria</b>					
<b>Grupo</b>	<b>P4 ng/ml</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>&gt;=4</b>
<b>A</b>	<0.5	78 (89.7%)	8 (9.2%)	1 (1.1%)	0
<b>B</b>	0.5-0.99	138 (93.2%)	8 (5.4%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
<b>C</b>	1-1.49	66 (94.3%)	2 (2.9%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)
<b>D</b>	>1.5	64 (87.8%)	6 (8.1%)	3 (4.1%)	0
<b>Total</b>		347 (91.6%)	24 (6.3%)	6 (1.6%)	2 (0.6%)

Tabla 2 Porcentaje en número de intentos para transferencia embrionaria  $X^2$  0.370

<b>Tabla 5 Hallazgos en catéter de transferencia embrionaria</b>					
<b>Grupo</b>	<b>P4 ng/ml</b>	<b>Sangre</b>	<b>Moco</b>	<b>Moco y Sangre</b>	<b>Limpia</b>
<b>A</b>	<0.5	2 (2.3%)	3 (3.4%)	11 (12.6%)	71 (81.6%)
<b>B</b>	0.5-0.99	3 (2.1%)	8 (5.5%)	13 (9.0%)	121 (83.4%)
<b>C</b>	1-1.49	0	5 (.1%)	8 (11.4%)	57 (81.4%)
<b>D</b>	>1.5	1 (1.4%)	3 (4.1%)	7 (9.5%)	63 (85.1%)
<b>Total</b>		6 (1.6%)	19 (5.1%)	39 (10.4%)	312 (83.0%)

Tabla 3 Hallazgos en catéter transferencia embrionaria  $X^2$  0.924



Gráfica 1: Embarazo bioquímico

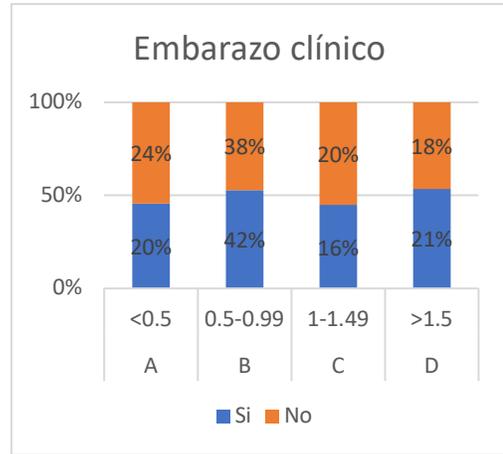


Gráfico 2 Embarazo clínico

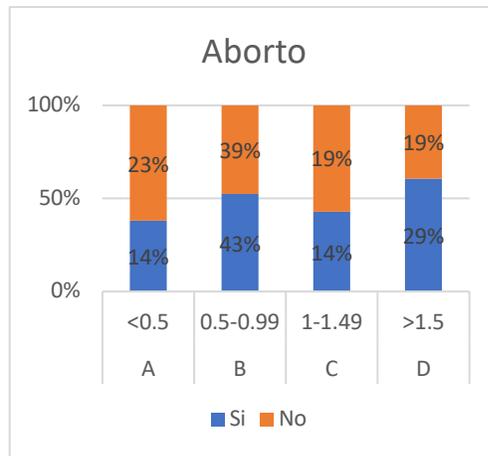


Gráfico 3 Aborto

**Tabla 6: Embarazo bioquímico y clínico**

Grupo	P4 ng/ml	Embarazo bioquímico		Embarazo clínico	
		Si	No	Si	No
A	<0.5	29 (33.3%)	58 (66.7%)	25 (28.7%)	62 (71.3%)
B	0.5-0.99	60 (40.3%)	89 (59.7%)	52 (34.9%)	97 (65.1%)
C	1-1.49	23 (32.4%)	48 (67.6%)	20 (28.2%)	51 (71.8%)
D	>1.5	29 (39.2%)	45 (60.8%)	26 (35.6%)	47 (64.4%)
<b>Total</b>		<b>141 (37.0%)</b>	<b>240 (63.0%)</b>	<b>123 (32.4%)</b>	<b>257 (67.6%)</b>

Tabla 4 Embarazo bioquímico  $X^2$  0.576, Embarazo Clínico  $X^2$  0.597

**Tabla 7: Desenlaces embarazo**

		Aborto		Embarazo ectópico		Embarazo gemelar		Parto pretérmino	
Grupo	P4 ng/ml	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
<b>A</b>	<0.5	3 (3.4%)	84 (96.6%)	0	87 (100%)	6 (6.9%)	81 (93.1%)	5 (5.7%)	82 (94.3%)
<b>B</b>	0.5-0.99	9 (6.0%)	140 (94.0%)	1 (0.7%)	148 (99.3%)	14 (9.4%)	135 (90.6%)	9 (6.1%)	139 (93.9%)
<b>C</b>	1-1.49	3 (4.2%)	68 (96.8%)	1 (1.4%)	70 (98.6%)	4 (5.6%)	67 (94.4%)	2 (2.8%)	69 (97.2%)
<b>D</b>	>1.5	6 (8.2%)	67 (91.8%)	0	73 (100%)	8 (11.0%)	65 (89.0%)	18 (4.7%)	361 (95.3%)
<b>Total</b>		21 (5.5%)	359 (94.5%)	2 (0.5%)	379 (99.5%)	32 (8.4%)	348 (91.6%)	18 (4.7%)	361 (95.3%)

Tabla 5 Porcentaje aborto  $X^2$  0.564, embarazo ectópico  $X^2$  0.580, embarazo gemelar  $X^2$  0.621, parto pretérmino  $X^2$  0.570.

## Discusión

El objetivo de este estudio fue investigar porcentaje de embarazo de acuerdo a los niveles de progesterona el día de disparo en protocolos antagonista así como determinar los niveles de estradiol el día de disparo, documentar el número de folículos capturados en protocolo antagonista y documentar porcentaje de fertilización en protocolo antagonista

En 1991, Schoolcraft et al. proponen la medición sistemática de progesterona sérica durante los ciclos de IVF para determinar el tiempo de disparo con hCG y evaluar el impacto sobre tasas de embarazo. Fanchin et al encontraron menor tasa de embarazo con un umbral de progesterona <0.9 ng/mL el día del disparo y demostraron que la elevación prematura de progesterona no afectaba la calidad embrionaria ya que los pacientes con valores por arriba o por debajo del umbral presentaban tasas similares de fertilización y eclosión (6). Para inicios de los 2000's la mayoría de los estudios publicados no lograron demostrar una asociación entre la elevación prematura de progesterona y los desenlaces de los ciclos IVF debido a que utilizaban muestras muy pequeñas o se analizaban con umbral de progesterona más bajo (0.9 a 1.2 ng/ml) el día del disparo. En 2007, Venetis et. al realizaron un metaanálisis con revisión sistemática en el que concluyeron que no existía una asociación significativa entre la elevación prematura de progesterona el día de la administración de HCG y los desenlaces de IVF basados en la literatura disponible en ese momento. De forma simultánea, se fue elucidando la etiología de la elevación prematura de progesterona ya que se observó que esta ocurría a pesar de la supresión con GnRH $\alpha$  lo que sugería que la luteinización prematura no era la causa de la elevación prematura de progesterona por lo que se establecieron diversas características del ciclo que influían en la elevación de progesterona como las dosis altas de estimulación con FSH, niveles disponibles bajos de LH para convertir progesterona a andrógenos, niveles elevados de estradiol y cohortes foliculares grandes (6).

En 2009 Kyrou et al, demostraron que las pacientes con concentraciones más elevadas de estradiol presentaban niveles de progesterona significativamente más elevadas así como mayor número de ovocitos (3). De igual forma, Al Azemi et al en 2011 demostraron

que la medición de estradiol y el número de folículos podrían anticipar la elevación prematura de progesterona (8). En 2011 se publicó una revisión sistemática y metaanálisis que evaluó la tasa de embarazo con la elevación de progesterona el día de la administración de hCG en pacientes con estimulación ovárica en protocolos con antagonistas; en esta revisión se observó que pacientes con elevación de progesterona presentaban niveles de estradiol sérico más alto el día de la administración de hCG ( $>956$  pg/ml, IC 95%, 248-1664,  $p$  0.008) así como una disminución en la probabilidad de embarazo por ciclo (-9%, IC 95, -17<sup>a</sup> -2,  $p$  0.02); concluyeron que pacientes tratados con antagonistas de GnRH y gonadotropinas, la elevación de progesterona el día de la administración de hCG se asociaba significativamente con menor probabilidad de embarazo clínico sin existir una relación entre la duración de la estimulación y la dosis total de gonadotropinas utilizadas (1). En un estudio publicado en 2012 por Kyrou et. al, se investigó la relación entre la elevación prematura de progesterona y los niveles séricos de estradiol así como con el número de folículos en ciclos estimulados con FSHr y antagonistas de GnRH; en este estudio se encontró que una progesterona  $>1.5$  ng/ml presentaba concentraciones de estradiol significativamente más altas así como un mayor número de folículos el día de disparo vs el grupo de progesterona  $<1.5$  ng/ml sin embargo, las pacientes con  $>1.5$  ng/ml de P4 presentaban menores tasas de embarazo (17.8 vs 32.7%,  $p$  0.05). Al utilizar una curva ROC para estimar el punto de corte de estradiol, se encontraron niveles  $>1790.5$  pg/ml el día de disparo así como 9.5 folículos  $\geq 11$  mm de diámetro en pacientes con niveles de progesterona elevados. Concluyeron que existe un impacto significativo con la elevación de progesterona en los niveles de estradiol así como en el número de folículos con elevación de progesterona el día de disparo (3).

En nuestro estudio se observaron niveles de estradiol significativamente menores en el grupo A vs el resto de los grupos (Grupo A=  $1156.33 \pm 486.70$  pg/ml, Grupo B =  $1729.33 \pm 748.24$  pg/ml, Grupo C=  $1807.91 \pm 895.40$  pg/ml, Grupo D=  $1789.83 \pm 980.56$  pg/ml) Llama la atención que el grupo C presentó el nivel de estradiol más alto seguido del Grupo D. Se encontraron diferencias significativas en el número total de folículos totales así como en el número total de ovocitos capturados sin encontrarse diferencias significativas en la duración de los días de estimulación, día de disparo ni dosis total de gonadotropinas utilizadas. A mayores niveles de progesterona el día de disparo, se encontraron mayor número de folículos capturados Grupo A vs Grupo B y D  $p = 0.00$ , y al comparar Grupo A vs Grupo C  $p = 0.004$ ), mayor cantidad de ovocitos metafase II (Grupo A vs Grupo B  $p = 0.001$ , Grupo A vs Grupo C  $p = 0.020$ , Grupo A vs Grupo D  $p = 0.000$ ) así como en tasas de fertilización (Grupo A vs Grupo B  $p = 0.006$ , grupo A vs Grupo C  $p = 0.039$ , Grupo A vs Grupo D  $p = 0.00$ ). Lo anterior coincide con los puntos de corte de Kyrou et al donde niveles de estradiol  $>1790.5$  pg/ml se asociaban a niveles más elevados de progesterona así como en el número de folículos asimismo coincide con el estudio de Kolibianakis donde concluyen que no existe relación entre la duración de la estimulación ni la dosis total de gonadotropinas utilizadas (1,3).

En 2010 Bosch et al reportaron que las concentraciones elevadas de progesterona el día de la administración de HCG se asociaban con la disminución de probabilidad de embarazo en curso particularmente con niveles  $>1.5$  ng/ml tanto en protocolos con agonistas y antagonistas de IVF/ICSI al compararlos con pacientes con niveles  $<1.5$  ng/ml (31.0% vs 19.1%,  $p = 0.00006$ ) (4). En 2012, Xu et al analizaron más de 10,000 ciclos IVF con lo que demostraron de igual forma que la elevación prematura de progesterona se

asociaba negativamente con los desenlaces de ciclos IVF, ellos propusieron un umbral de 1.5-2.25 ng/ml basados en la respuesta ovárica mientras que Ochsenkuhn et al publicó un estudio de 2,555 pacientes con resultados similares y un umbral de >2.0 ng/ml (6). En 2013 se publicó un metaanálisis de más de 60,000 ciclos de IVF donde se mostraba evidencia que soportaba que niveles elevados de progesterona el día de la administración de HCG durante ciclos de estimulación ovárica se asociaba con disminución de la probabilidad de embarazo cuando se transferían embriones en fresco no así en transferencia de embriones desvitrificados en ciclos posteriores con endometrios no expuestos a progesterona elevada (10). Asimismo, en 2019 se publicó un estudio de cohorte retrospectivo con la base de datos más grande de IVF que incluía 122,548 ciclos entre 2004 y 2018 con el objetivo de determinar si la edad y el protocolo de estimulación afecta el impacto que tiene la elevación de progesterona el día de disparo con los desenlaces de embarazo. En todas las pacientes, la tasa de embarazo fue menor cuando los niveles de progesterona sobrepasaban 1 ng/ml en protocolo antagonista (p 0.006) particularmente en mujeres mayores de 35 años (p 0.007) pero sin afectar significativamente en mujeres menores de 35 años. Concluye que los niveles elevados de progesterona >1 ng/ml el día de disparo se asocia con disminución de tasa de recién nacido vivo en mujeres mayores de 35 años en ciclos IVF/ICSI con protocolo antagonista (12). Ese mismo año, se realizó un estudio prospectivo en Iraq para evaluar los efectos de los niveles de progesterona el día de disparo sobre tasa de embarazo y desenlaces clínicos en transferencia en fresco en ICSI en protocolos antagonistas. Concluyeron que las mujeres con niveles de progesterona >1.5 ng/ml el día de disparo mostraron mayor número de días de estimulación (p<0.02), con una disminución significativa en la tasa de implantación (15.78% vs 4.67%), p 0.012) con tasa de embarazo bioquímico disminuido (43.3% vs 13.3%, p=0.010) así como embarazo clínico (44.2% vs 22.2%, p 0.092) en comparación con las mujeres con progesterona ≤1.5 ng/ml. (2). En septiembre 2020 se publicó un estudio de cohorte retrospectivo que incluyó más de 8000 ciclos IVF/ICSI en donde se incluyeron transferencias en fresco y evaluaron el impacto de niveles séricos de progesterona con tasa de embarazo y recién nacidos vivos. Entre los resultados destacan una relación inversa con niveles de progesterona con tasa de embarazo (OR 0.72, p <0.001) y tasa de recién nacidos vivos (OR 0.73, p <0.001) a partir de niveles >1.75 ng/ml en transferencia de blastocisto (11).

En contraparte, existen muy pocos estudios que evalúen si los niveles bajos de progesterona pueden afectar los desenlaces de tasa de embarazo en IVF. Dado que la calidad ovocitaria en pacientes con niveles disminuidos de progesterona parece no estar alterada, se puede postular que la disminución en la tasa de nacidos vivos puede deberse a una menor luteinización, alguna alteración de los embriones transferidos o ambas (7). Yasmine et al en 2020 investigaron el efecto de diferentes dosis de progesterona en el día de disparo con HCG sobre los desenlaces de ciclos de ICSI con transferencia de embriones en fresco. Dividieron a las pacientes en tres grupos P4 <0.5 ng/ml, 0.5-1.5 ng/ml y >1.4 ng/ml observando que los niveles de progesterona no presentaban una relación significativa con el número ni calidad de ovocitos recuperados, número y calidad de embriones fertilizados ni con grosor endometrial independientemente del protocolo de estimulación ovárica utilizado.. Específicamente en pacientes con protocolo antagonista, la tasa de embarazo clínico fue de 18.8% con P4 baja, 78.1% con progesterona 0.5-1.5 ng/ml y 31.6% en P4 elevada. Asimismo, al dividir a las pacientes en protocolo de antagonistas en bajas, normo e hiperrespondedoras, no se observaron diferencias entre niveles de progesterona el día de disparo y CPR en bajas respondedoras sin embargo en

normo e hiperrespondedoras, la mayor CPR se observó en el grupo de 0.5-1.5 ng/ml. Concluyeron que los niveles bajos y altos de P4 presentan un efecto perjudicial en la tasa de embarazo clínico sin presentar un impacto dañino en la tasa de embarazo en curso y sugieren tomar en consideración los niveles de progesterona junto a la respuesta ovárica (7).

En nuestro estudio, no existieron diferencias significativas en la tasa de embarazo bioquímico o clínico ni en los desenlaces del embarazo entre los 4 grupos; sin embargo, el mayor porcentaje de embarazo clínico y bioquímico se obtuvo en el grupo B (P4= 0.5-0.99 ng/ml) mientras que el grupo D presentó una mayor tendencia a presentar aborto espontáneo siendo el grupo A el que menos se presentó; a pesar de no obtener resultados significativos, se deberá tomar en cuenta para la toma de decisiones.

Un punto importante que considerar, es la deficiencia en los inmunoensayos rápidos para determinación de esteroides que actualmente están disponibles para detectar los umbrales de progesterona. Estos ensayos se han asociado con resultados pobres debido a la baja especificidad del ensayo, mala optimización de los métodos y una estandarización inadecuada (13). A pesar de que las plataformas de inmunoensayos directos son totalmente automatizadas, fáciles de usar, económicas y permiten una detección rápida con un alto rendimiento, existen datos limitados sobre el rendimiento y la precisión de estos inmunoensayos, particularmente en el rango de detección más bajo de progesterona (<2,5 ng / ml) (14). Para las plataformas de inmunoensayo automatizado, la variabilidad intraensayo generalmente se expresa en promedio de variabilidad. Se ha sugerido que estos sistemas no deben utilizarse clínicamente para detectar límites bajos como progesterona < 1 ng / ml ya que los ensayos de medición no son uniformes por lo que se debe tener precaución al establecer cualquier umbral de progesterona para decisiones clínicas con una determinación única y un punto de corte de progesterona (15).

Finalmente, respecto a los medicamentos utilizados el día de disparo y su efecto sobre la elevación prematura de progesterona y los desenlaces de embarazo, Conell et al estudiaron 3,222 ciclos de IVF en donde compararon el efecto de niveles de progesterona el día de disparo con HCG vs disparo con agonistas de GnRH, en el concluyeron que la elevación prematura de progesterona afectaba negativamente los desenlaces del ciclo en ambos tipos de disparo. En nuestro estudio no se observaron diferencias significativas entre el uso de HCG, aGnRH o dual trigger (HCG 90.1% aGnRH 9.2%, dual trigger 0.8%) ( $\chi^2$  0.374).

Con base en la literatura existente está bien establecido que la asociación entre niveles de progesterona y el éxito de FIV/ICSI no presenta un binomio de distribución por lo que la progesterona no siempre afecta la implantación independientemente del nivel de umbral establecido. Según la revisión sistemática y el metaanálisis más grande publicado hasta la fecha, la OR para la reducción del embarazo asociada con elevación prematura de progesterona fue de 0,64 (IC 95%, 0.54-0.76) que al transpolarse a reducción absoluta de la tasa de embarazo (APRR) fue de 10.1% (IC 95%: 6-14%) (10). En el estudio publicado por Esteves et al en 2018 se estableció que de acuerdo a determinadas estimaciones, se necesitan monitorizar 1000 ciclos y realizar una política de “freeze all” en 50-300 ciclos con progesterona elevada para evitar 2-12 fallas de la implantación secundaria a niveles de progesterona. Concluyen que actualmente existen ensayos de progesterona limitados,

datos contradictorios sobre los umbrales de progesterona así como sobre los desenlaces en embarazo asociados a elevación de progesterona, por lo que se deben evaluar críticamente los datos y las prácticas para determinar la utilidad de la medición rutinaria de los niveles de progesterona el día de disparo y la adopción de la política de “freeze-all” (13).

La falta de diferencia estadísticamente significativa por grupos de estudio, puede explicarse por una falta de poder en la muestra para detectarla o por factores adicionales no asociados a los niveles bajos o altos de progesterona.

En los ciclos con elevación de progesterona el día de disparo, y de acuerdo a la tendencia observada en nuestro estudio también con niveles bajos de progesterona, se deben implementar estrategias para disminuir la incidencia de estos grupos o bien establecer el tiempo óptimo de transferencia durante la ventana de implantación para mejorar las tasas de implantación y de embarazo.

## Conclusiones

Hoy en día existen estudios contradictorios sobre el efecto de los niveles de progesterona el día de disparo en ciclos de transferencia en fresco de embriones y los desenlaces de embarazo.

Las tasas de fertilización, embarazo clínico y bioquímico son similares en los cuatro grupos sin embargo se observó una tendencia de aumento de abortos en el grupo D.

Se deben tener en cuenta las limitaciones de los ensayos de medición que existen actualmente principalmente sobre los puntos de corte de niveles bajos de progesterona. Debido a lo anterior, los resultados de niveles de progesterona el día de disparo se deben individualizar e interpretar de acuerdo al contexto clínico asimismo se deberán definir los puntos de corte de progesterona de acuerdo a las pruebas y niveles institucionales.

Se requieren mayor cantidad de estudios prospectivos y mayor tamaño de muestra para poder establecer de forma adecuada los puntos de corte y su relación con los desenlaces del ciclo FIV/ICSI en protocolo antagonista.

## Bibliografía

1. M. Kolibianakis E, A. Venetis C, Bontis J, C. Tarlatzis B. Significantly Lower Pregnancy Rates in the Presence of Progesterone Elevation in Patients Treated with GnRH Antagonists and Gonadotrophins: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012;13(3):464–70.
2. S. Al-Bader A, Oda Selman M. Evaluation of Serum Progesterone Level on the Day of hCG Injection on Clinical Outcome of Antagonist Protocol in ICSI Cycles. *Iraqi J Embryos Infertil Res*. 2019;9(1):135–55.
3. Kyrou D, Al-Azemi M, Papanikolaou EG, Donoso P, Tziomalos K, Devroey P, et al. 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 Reprod Biol [Internet]*. 2012;162(2):165–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.02.025>
4. Bosch E, Labarta E, Crespo J, Simón C, Remohí 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(8):2092–100.
5. Ashmita J, Vikas S, Swati G. The impact of progesterone level on day of hCG injection in IVF Cycles on clinical pregnancy rate. *J Hum Reprod Sci*. 2017;10(4):265–70.
6. Evans MB, Healy MW, DeCherney AH, Hill MJ. Adverse effect of prematurely elevated progesterone in in vitro fertilization cycles: a literature review. *Biol Reprod [Internet]*. el 1 de julio de 2018;99(1):45–51. Disponible en: <https://academic.oup.com/biolreprod/article/99/1/45/4993247>
7. Masry YE-, Gharib AE, Allah MMA. Effect of Serum Progesterone (P4) Level at the Day of Human Chorionic Gonadotropin (HCG) Administration on the Outcome of Intracytoplasmic Sperm Injection and Fresh Embryo Transfer. *J Adv Med Med Res*. 2020;32(23):45–57.
8. Al-Azemi M, Kyrou D, Kolibianakis EM, Humaidan P, Van Vaerenbergh I, Devroey P, et al. Elevated progesterone during ovarian stimulation for IVF. *Reprod Biomed Online*. 2012;24(4):381–8.
9. Venetis CA, Kolibianakis EM, Bosdou JK, Lainas GT, Sfontouris IA, Tarlatzis BC, et al. Estimating the net effect of progesterone elevation on the day of hCG on live birth rates after IVF: A cohort analysis of 3296 IVF cycles. *Hum Reprod*. 2015;30(3):684–91.
10. Venetis CA, Kolibianakis EM, Bosdou JK, Tarlatzis BC. Progesterone elevation and probability of pregnancy after IVF: A systematic review and meta-analysis of over 60 000 cycles. *Hum Reprod Update*. 2013;19(5):433–57.
11. De Cesare R, Morengi E, Cirillo F, Ronchetti C, Canevisio V, Persico P, et al. The Role of hCG Triggering Progesterone Levels: A Real-World Retrospective Cohort Study of More Than 8000 IVF/ICSI Cycles. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11(September):1–9.
12. Jackman JM, Bartels C, Nulsen J, Daniel GR. Protocol matters:progesterone rise on day of trigger impacts antagonist but not agonist live birth rates for fresh IVF cycles. *Fertil Steril [Internet]*. 2019;112(3):e201. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.07.641>
13. Esteves SC, Khastgir G, Shah J, Murdia K, Gupta SM, Rao DG, et al. Association between progesterone elevation on the day of human chronic gonadotropin trigger and pregnancy outcomes after fresh embryo transfer in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9(APR):1–10.

14. Patton PE, Lim JY, Hickok LR, Kettel LM, Larson JM, Pau KYF. Precision of progesterone measurements with the use of automated immunoassay analyzers and the impact on clinical decisions for in vitro fertilization. *Fertil Steril* [Internet]. 2014;101(6):1629–36. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.02.037>
15. Taieb J, Benattar C, Birr AS, Lindenbaum A. Limitations of steroid determination by direct immunoassay. *Clin Chem*. 2002;48(3):583–5.

## Conflictos de interés

No existe conflicto de interés

## Fuentes de financiamiento

No se requirió financiamiento externo.