



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CENTRO MEDICO PUERTA DE HIERRO

**“ RESULTADOS DE ESTIMULACIÓN OVÁRICA CONTROLADA CON  
MENOTROPINAS COMPARANDO ANTAGONISTA DE GNRH VS PROGESTERONA  
EN PACIENTES DONADORAS ”**

## **TESIS DE POSGRADO**

PRESENTA:

DR. ROBERTO LÓPEZ QUINTANA

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA SUBESPECIALIDAD DE  
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

TUTOR:

DR. EFRAÍN PÉREZ PEÑA

GUADALAJARA, JALISCO AGOSTO 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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CENTRO MEDICO PUERTA DE HIERRO

**“ RESULTADOS DE ESTIMULACIÓN OVÁRICA CONTROLADA CON  
MENOTROPINAS COMPARANDO ANTAGONISTA DE GNRH VS PROGESTERONA  
EN PACIENTES DONADORAS ”**

## **TESIS DE POSGRADO**

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA SUBESPECIALIDAD DE  
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

PRESENTA:

**DR. ROBERTO LÓPEZ QUINTANA**

**DR. EFRAÍN PÉREZ PEÑA**  
DIRECTOR GENERAL INSTITUTO VIDA

**DR. ERNESTO PÉREZ LUNA**  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA

**DR. EFRAÍN PÉREZ PEÑA**  
DIRECTOR DE TESIS

GUADALAJARA, JALISCO AGOSTO 2022

## **AGRADECIMIENTOS**

A DIOS POR SIEMPRE ESTAR EN TODO MOMENTO.

A MI ESPOSA, KAREN, POR SER EL MOTOR QUE ME MUEVE DÍA CON DÍA, POR SER MI APOYO EN TODO MOMENTO.

A MI HERMOSA HIJA MARIA REGINA QUE ME DA SIEMPRE FUERZAS DE SER MEJOR CADA DÍA Y DAR LO MEJOR DE MI EN CADA MOMENTO.

A MIS PADRES, MARÍA LETICIA Y MAXIMO ROBERTO, QUIENES PUSIERON LOS CIMIENTOS DE MI VIDA

A MI ASESOR DE TESIS, DR EFRAÍN PÉREZ PEÑA POR SUS ENSEÑANZAS Y GUÍA PARA DESARROLLO DE ESTE ESTUDIO.

A TODOS MIS PROFESORES, DR EFRAÍN PÉREZ PEÑA, DR ERNESTO PÉREZ LUNA Y DRA KAHIRY LEDEZMA POR SUS EXPERIENCIAS Y SOBRE TODO POR QUE ME HAN ENSEÑADO LO QUE SE DEBE Y NO SE DEBE HACER EN LA RESIDENCIA.

A MIS COMPAÑEROS RESIDENTES, POR TODAS LAS EXPERIENCIAS VIVIDAS, BUENAS Y MALAS.

A LAS BIOLOGOS POR SU EMPEÑO EN NUESTRA EDUCACIÓN, APOYO Y FORMACIÓN COMO PROFESIONALES DE LA SALUD.

AL PERSONAL DE TRABAJO DE INSTITUTO VIDA POR SU AYUDA Y DISPONIBILIDAD EN TODO MOMENTO.

## ÍNDICE

I.	RESUMEN .....	5
II.	INTRODUCCIÓN.....	7
III.	MARCO TEÓRICO.....	8
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	13
V.	JUSTIFICACIÓN .....	13
VI.	HIPÓTESIS. ....	14
VII.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	14
VIII.	OBJETIVOS.....	14
IX.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	15
	1. TIPO DE ESTUDIO.....	
	2. TAMANO DE LA MUESTRA.....	
	3. CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	
	4. CONSIDERACIONES BIOÉTICAS.....	
	5. DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	
	6. RECOLECCIÓN DE DATOS.....	
X.	RESULTADOS.....	20
XI.	DISCUSIÓN .....	24
XII.	CONCLUSIÓN.....	26
XIII.	RECURSOS HUMANOS Y FINANCIEROS.....	27
XIV.	BIBLIOGRAFIA.....	28

## I. RESUMEN

**Introducción:** El uso de progesterona oral es una alternativa a los antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) para prevenir el aumento de la hormona luteinizante (LH) en los ciclos de pacientes donadoras.

**Objetivo:** Comparar el número de ovocitos recuperados y MII en donadoras de óvulos sometidas a inhibición del pico prematuro de LH con progesterona oral (100-200 mg) y antagonista de GnRH (0,25 mg).

**Diseño:** Estudio descriptivo observacional, comparativo, retrospectivo de abril 2010 a abril 2022.

**Materiales y métodos:** Incluimos 62 mujeres donadoras de 18 a 25 años sometidas a estimulación ovárica controlada, cumpliendo criterios de selección, se monitorizaron mediante ecografía transvaginal. Se analizaron el número de ovocitos esperados, recuperados y en MII.

Se realizó EOC con menotropinas - Merapur Ferring® en dosis de 150 a 300 UI/día.

El primer grupo recibió Progesterona 100-200 mg vía oral diarios desde el día 1 de la EOC hasta el día de disparo. El segundo recibió antagonista de GnRH – Cetrotide Merck® con esquema fijo 0,25 mg iniciando al quinto día de EOC hasta el día del disparo. Éste se realizó en ambos grupos con agonista de GnRH Gonapepty Daily Triptorelina Ferring® 0.2 mg al alcanzar el tamaño de 17 mm un mínimo de 3 folículos.

**Resultados:** No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a número de ovocitos recuperados y ovocitos MII.

**Conclusión:** La administración de progesterona tuvo tasa de recuperación de ovocitos similares a los alcanzados con agonistas GnRH al usarse como inhibidor de pico prematuro de LH.

**Palabras clave:** *Progesterona, antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina, donadoras, hormona luteinizante, menotropinas.*

## **I. SUMMARY**

**Introduction:** The use of oral progesterone is an alternative to gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonists to prevent the increase in luteinizing hormone (LH) in the cycles of donor patients.

**Objective:** To compare the number of retrieved oocytes and MII in egg donors subjected to inhibition of the premature LH surge with oral progesterone (100-200 mg) and GnRH antagonist (0.25 mg).

**Design:** Observational, comparative, retrospective descriptive study from April 2010 to April 2022.

**Materials and methods:** We included 62 female donors aged 18 to 25 years who underwent controlled ovarian stimulation, meeting the selection criteria, and were monitored by transvaginal ultrasound. The number of oocytes expected, retrieved and in MII were analyzed.

EOC was performed with menotropins - Merapur Ferring® in doses of 150 to 300 IU/day. The first group received Progesterone 100-200 mg orally daily from day 1 of the EOC until the day of firing. The second received a GnRH antagonist – Cetrotide Merck® with a fixed schedule of 0.25 mg starting on the fifth day of EOC until the day of the shot. This was performed in both groups with the GnRH agonist Gonapeptyl Daily Triptorelin Ferring® 0.2 mg when a minimum of 3 follicles reached a size of 17 mm.

**Results:** No significant differences were observed between both groups regarding the number of retrieved oocytes and MII oocytes.

**Conclusion:** Progesterone administration had oocyte retrieval rates similar to those achieved with GnRH agonists when used as an inhibitor of premature LH surge.

**Keywords:** Progesterone, gonadotropin-releasing hormone antagonist, donors, luteinizing hormone, menotropins.

## I. INTRODUCCIÓN

Se han utilizado diferentes métodos de tecnología de reproducción asistida (TRA) para el tratamiento de la infertilidad<sup>1,2</sup>.

Las tasas de éxito de TRA han aumentado con el uso de hiperestimulación ovárica controlada que aumenta la cantidad de ovocitos recuperados. Sin embargo, el aumento prematuro de la hormona luteinizante (LH) es una gran carga que reduce la eficacia del tratamiento. Los agonistas y antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) redujeron significativamente el aumento de LH en los ciclos de fertilización in vitro (FIV)<sup>3,4</sup>.

Se ha informado que las cápsulas de progesterona podrían prevenir el aumento prematuro de LH en los ciclos de FIV<sup>5</sup>. Este tratamiento junto con el protocolo largo tuvo una tasa igual o mayor de embriones viables recuperados por ovocito recuperado que el protocolo corto. Sin embargo, pocos estudios han evaluado los efectos de la progesterona, en la prevención del pico de LH y la mejora de los resultados del TAR.<sup>6</sup>

La progesterona es el principal modulador de la disminución de la frecuencia del pulso de GnRH en las mujeres. El aumento de los niveles de progesterona en la fase lútea provoca una disminución de la frecuencia del pulso de LH y GnRH, lo que también ocurre en la fase folicular después de la administración de progesterona. El nivel adecuado de progesterona que causa la supresión de la frecuencia del pulso de LH en mujeres productivas es incierto<sup>7</sup>.

## II. MARCO TEÓRICO

Las tecnologías de reproducción asistida (TRA) incluyen todos los tratamientos que se utilizan para la manipulación in vitro de ovocitos y espermatozoides humanos o de los embriones para establecer un embarazo<sup>8</sup>. La infertilidad se define como la incapacidad de una pareja para concebir después de 12 meses de relaciones sexuales regulares sin protección<sup>9</sup>. Entre los tratamientos de TRA, la fertilización in vitro (FIV) y la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) son métodos bien conocidos para el tratamiento de la infertilidad. El proceso de FIV implica la estimulación ovárica, la recuperación de ovocitos, la fertilización, el cultivo de embriones y la transferencia de embriones al útero<sup>10</sup>.

Hoy en día, muchas parejas que sufren de infertilidad prueban las TRA para tener un bebé y preguntan sobre la probabilidad de embarazo por varias razones. Iniciando con la estimulación ovárica.

El protocolo antagonista implica la hiperestimulación ovárica controlada (HOC) a partir del segundo día de la menstruación hasta que los folículos alcancen los 17 mm, momento en el cual se administra diariamente un antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) para prevenir el aumento de la hormona luteinizante (LH). Se utiliza principalmente en mujeres mayores, con mala respuesta y con síndrome de ovario poliquístico<sup>11</sup>.

La introducción de los antagonistas de GnRH como parte de la tecnología de reproducción asistida para prevenir el pico de LH proporcionó una nueva forma de hacer que la fertilización in vitro (FIV) sea más segura y amigable. A diferencia de la supresión hipofisaria indirecta inducida por los agonistas de la GnRH, la administración de la hormona GnRH provoca la inhibición inmediata y relacionada con la dosis de la liberación de gonadotropinas mediante la ocupación competitiva de los receptores de la GnRH en la glándula pituitaria<sup>12,13</sup>

En el protocolo de dosis múltiples, la hormona GnRH se administra de forma continua hasta el día de la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG), y la dosis mínima eficaz para prevenir la aparición de un aumento prematuro de LH se identificó como 0,25. mg de cetorelix <sup>14</sup>

Los niveles óptimos de LH endógena en los ciclos de antagonista GnRH siguen siendo un tema de debate. Se puede suponer que la profunda supresión de la secreción de LH inducida por la administración de GnRH-a probablemente sea perjudicial para el complejo folículo-ovocito. Las bajas concentraciones residuales de LH y la alteración de la secreción de estradiol (E2) con dosis crecientes de antagonistas se asociaron de hecho con bajas tasas de implantación<sup>15</sup>.

Por el contrario, se observó una tendencia hacia tasas de embarazo más bajas en pacientes con deficiencia de LH, documentada por una proporción baja de E2 a ovocitos, lo que podría explicarse por el impacto endometrial de los niveles bajos de LH<sup>16</sup>. Sobre la base de estas observaciones, se examinó la posibilidad de un suplemento de LH en los regímenes de GnRH-ant. Los datos de dos ensayos controlados aleatorios mostraron que la adición de 75 UI de LH recombinante a la FSH recombinante al inicio de GnRH-ant, o comenzando al inicio de la estimulación, no pareció aumentar las tasas de embarazo<sup>17</sup>. De manera similar, no se encontró mejoría en las tasas de embarazo después de aumentar la dosis de gonadotropinas en 75 UI al inicio del tratamiento con GnRH-ant<sup>18</sup>. Ninguno de los estudios mostró evidencia de que los niveles bajos de LH endógena después del inicio de GnRH-ant estuvieran asociados con una menor probabilidad de embarazo en los ciclos de FIV<sup>19</sup>.

La aparición de aumentos repentinos de la hormona luteinizante (LH) se ha reducido drásticamente desde la introducción del agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH-a). Sin embargo, todavía existen algunas desventajas, como la complejidad de lograr una regulación a la baja constante, un mayor riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO) por un disparador de gonadotropina coriónica humana (hCG) y un costo elevado, lo que ha despertado el interés en explorando alternativas convenientes para prevenir picos prematuros de LH.<sup>20,21</sup>

Se demostró que no se detectaron picos prematuros de LH durante la estimulación ovárica en la fase lútea. Quizás las altas dosis de progesterona dan como resultado la supresión pituitaria, lo que está alineado con el hallazgo piloto de Letteries de que una combinación de etinilestradiol y noretindrona se restringió a un curso de 5 días que comenzó el día 6 u 8 y permitió la foliculogénesis, pero inhibió eficazmente los aumentos repentinos de LH a mitad del ciclo y la ovulación durante la estimulación de la fertilización in vitro (FIV).<sup>22</sup> Los datos preliminares sugieren que las preparaciones con esteroides pueden ser una alternativa económica y eficaz. método para prevenir la secreción de LH.

No se pudo considerar el uso de preparaciones de esteroides debido a su impacto negativo en la receptividad endometrial cuando las transferencias de embriones frescos se realizaron de forma rutinaria durante la FIV en las últimas décadas. Sin embargo, la transferencia de embriones congelados-descongelados ha sido ampliamente utilizada, confirmándose la seguridad de las técnicas de criopreservación, así como las ventajas de la estrategia "congelar todo", que puede aumentar las tasas acumuladas de embarazo, disminuir las tasas de embarazo múltiple y las tasas de embarazo ectópico, y reducen el riesgo de SHO. La estrategia de "congelar todo" hizo posibles las preparaciones con esteroides en la FIV.<sup>23,24</sup>

Presumimos que la progesterona liberada desde la fase folicular temprana puede usarse para suprimir los picos prematuros de LH en los ciclos de FIV. Las cápsulas blandas de progesterona como progesterona micronizada natural, se usan generalmente para el soporte luteal y se administraron por vía oral desde el día 2 del ciclo menstrual hasta el día desencadenante para imitar el nivel alto. contexto de la progesterona en la fase lútea, que puede detectarse en el suero después de tomarse por vía oral o vaginal. <sup>25,6</sup>

Hasta donde sabemos, no existe ningún informe en México sobre el uso de Progesterona para lograr la supresión de la LH. Al compararlo con los análogos de GnRH que tienen múltiples desventajas. Estos incluyen el costo, la mala manejabilidad (el medicamento debe prepararse con precisión y necesita inyección subcutánea) y varios efectos secundarios. Esto ha despertado el interés en las alternativas médicas.<sup>27</sup>

Después de la publicación de dos estudios sobre la estimulación ovárica en la fase lútea que demostraron una supresión consistente de LH sin aumento espontáneo, se llevó a cabo una investigación para determinar si la progesterona exógena podría aplicarse en ciclos de estimulación ovárica con el objetivo de inhibir la ovulación.

La suposición obvia, tanto en la estimulación ovárica en la fase lútea como en la estimulación en la fase folicular con progestágenos exógenos, es la necesidad de crioconservar toda la cohorte de embriones derivados de los ovocitos recuperados.<sup>28</sup>

En décadas anteriores, no se podía considerar el uso de progesterona durante la estimulación ovárica porque se sabía que tenía un impacto negativo en la receptividad endometrial. Dado que las técnicas de vitrificación recientemente avanzadas han hecho posible la crioconservación de embriones de calidad superior y un calentamiento confiable, se ha vuelto factible romper la secuencia estándar de estimulación ovárica-recuperación-transferencia.

El conocimiento actual de la fisiología ovárica ha puesto de relieve diferentes formas de manipular la función ovárica, lo que ha llevado al desarrollo de protocolos OS novedosos que han mejorado la individualización de los tratamientos de fertilidad.<sup>29</sup>

La OS continua con 2 recuperaciones de ovocitos en las fases folicular y lútea del mismo ciclo menstrual (doble estimulación) puede representar una alternativa clínicamente viable para las pacientes con mala respuesta, con un número similar de blastocistos euploides por metafase II inyectada (MII) ovocito después de la estimulación de la fase folicular y lútea.<sup>30</sup>

Con base en los estudios mencionados, recientemente se ha implementado la administración oral de P4 natural micronizado, acetato de medroxiprogesterona (MPA) o didrogesterona en la fase folicular, desde el inicio de la OS, como una alternativa efectiva a los protocolos convencionales para prevenir la LH prematura.<sup>31,34</sup> Este nuevo enfoque se conoce como estimulación ovárica cebada con progestina (PPOS).

Hasta la fecha, los protocolos que incluyen la administración de progestágenos en la fase folicular se han utilizado con éxito en pacientes con ovulación normal<sup>35</sup>.

con síndrome de ovario poliquístico o endometriosis y con con una mala respuesta<sup>36</sup>. Recientemente, se indicó un abordaje para la donación de ovocitos (DO); un estudio reciente mostró que MPA permitió una supresión pituitaria exitosa y produjo una cantidad comparable de ovocitos MII pero una tasa de nacidos vivos (LBR) más baja en comparación con el antagonista de GnRH ganirelix <sup>37</sup>.

Entre los nuevos enfoques de estimulación para el donación de ovulos , el uso de progestágenos tomados por vía oral en la fase folicular evita la necesidad de inyectar un análogo de GnRH, lo que permite una mayor comodidad para el paciente (un enfoque amigable con el paciente y costos más bajos<sup>38</sup>. Otra ventaja es que se evita la vitrificación porque la mujer estimulada no es la receptora de la transferencia.

Las otras razones para usar MPA son sus propiedades androgénicas en comparación con otras progestinas, su acción progestágena de moderada a fuerte y el hecho de que no interfiere con la medición de P4 endógena producida. Generalmente, una dosis de 10 mg/día de MPA es suficiente para prevenir la ovulación<sup>39</sup>

Esta revisión analizará los nuevos protocolos de estimulación en los que, gracias a la todas las estrategias de congelación, la progesterona se utiliza realmente como parte del protocolo, en lugar de que un aumento de la progesterona sea motivo de preocupación. Hay dos formas de usar la progesterona, ya sea endógena, como con la estimulación lútea, o exógena, como con el uso de progesterona en la fase folicular (estimulación ovárica cebada con progestina . De estos dos métodos se pueden derivar una variedad de protocolos de estimulación, quedando por determinar su potencial en la práctica clínica: preservación de la fertilidad, perfil de respuesta ovárica y organización para las pacientes y centros hospitalarios.<sup>40</sup>

El presente estudio se diseñó para evaluar las características del ciclo (ovocitos MII como objetivo principal) y los perfiles endocrinológicos de las donantes de ovocitos que recibieron progesterona vía oral como tratamiento en comparación con las que recibieron cetorelix como control.

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En el centro de reproducción Instituto Vida se da la atención médica a un gran número de pacientes con patologías de infertilidad en la población de Guadalajara en el estado de Jalisco, inclusive con afluencia de pacientes de fuera de la ciudad y de otros países, de acuerdo a falla ovárica prematura o baja reserva ovárica acuden al programa de donación de óvulos, en el cual se lleva a cabo con pacientes con criterios específicos, utilizando medicamento controlado para estimular los ovarios, en México no hay algún estudio comparable razón por la cual se decidió realizar este estudio.

La pregunta fundamental es determinar si al utilizar la progesterona vía oral es comparable a la administración vía subcutánea de antagónista de GnRH en los resultados de obtención de ovocitos maduros.

### **IV. JUSTIFICACIÓN**

Este estudio de comparación de medicamentos correspondería al primero hecho en México. Se sabe que la donación de óvulos cada vez es requerido de manera más frecuente.

El hecho de determinar con valores específicas de cada paciente nos abre un panorama de tener otras opciones e inclusive menos costos.

Probablemente se podría extrapolar a muchos otros centros de reproducción, dado que no se lleva un registro al comparar estos dos grupos.

Es de importancia ya que podremos tener otras opciones con buenos resultados.

El siguiente estudio es para analizar y justificar la utilización de progesterona con costos más accesibles y comodidad para las pacientes al utilizar vía oral en vez de inyección.

## **V. HIPÓTESIS**

La progesterona vía oral podría ser una alternativa para prevenir el aumento prematuro de LH en los ciclos de FIV y con resultados bastante favorables en la obtención de ovocitos.

## **VI. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Los resultados de reproducción asistida son comparables al utilizar progesterona en la prevención del pico de LH a los efectos con antagonista de GnRH?

## **VII. OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL:**

Comparar el número de ovocitos recuperados y MII en donadoras de óvulos sometidas a inhibición del pico prematuro de LH con progesterona oral (100-200 mg) y antagonista de GnRH (0,25 mg).

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

1. Establecer el rango de edad.
2. Describir el Índice de Masa Corporal más frecuente.
3. Describir los rangos de alteración de FSH y LH.
4. Describir el conteo folicular antral
5. Describir el número de ovocitos esperados
6. Describir el número de ovocitos recuperados
7. Describir el número de ovocitos maduros
8. Dosis de medicamento utilizada
9. Días de medicamento a utilizar de antagonista
10. Días de medicamento de antagonista

## VIII. MATERIALES Y MÉTODOS

1. **Tipo de Estudio:** Descriptivo observacional, comparativo, retrospectivo de abril 2010 a abril 2022.

Se revisaron expedientes clínicos de pacientes que fueron valoradas en el programa de donación de óvulos cumpliendo criterios específicos de admisión en Instituto Vida , Hospital Puerta de Hierro de abril 2010 a abril 2022. Se realizó la revisión de expedientes clínicos. Se evaluaron peso, talla, IMC, los valores hormonales como niveles de FSH Y LH, tratamiento empleado y seguimiento. El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa Prism 9 Version 9.4.0 (453), June 3, 2022.

Posteriormente se procedió a analizar el número de folículos antrales esperados, recuperados y ovocitos maduros posterior a cada procedimiento, calculando.

Se realizó EOC con menotropinas - Merapur Ferring® en dosis de 150 a 300 UI/día.

2. **Tamaño de la muestra:** Incluimos 62 mujeres donadoras de 18 a 25 años sometidas a estimulación ovárica controlada, cumpliendo criterios de selección.

Se monitorizaron mediante ecografía transvaginal analizando el número de ovocitos esperados, recuperados y en MII.

El disparo se realizó en ambos grupos con agonista de GnRH Gonapeptyl Daily Triptorelina Ferring® 0.2 mg al alcanzar el tamaño de 17 mm planificando la recuperación de ovocitos a las 36 horas.

Grupo Estudio n=31	Grupo Control n=31
Progesterona Gestlutin ® 200 mg vía oral diarios	Antagonista GnRH Cetrorelix Cetrotide Merck®
200 mg VO	0,25 mg SC
Desde día 1 de EOC	Esquema fijo (iniciando al 5to día de EOC)

Los resultados se presentaron como media y desviación estándar (DE) o frecuencia y porcentaje. Se utilizaron una prueba t independiente y una prueba de chi-cuadrado para comparar los resultados entre los grupos. Los valores de p de <0,05 se consideraron significativos.

### 3. Criterios de selección:

#### a. Inclusión:

1. Mujer candidata para programa de donación de ovulos
2. Mujer con edad de entre 18 - 25 años.
3. Valoradas en Instituto Vida en el periodo 2012-2022

#### b. Exclusión:

1. No se incluyeron las mujeres con alteración hormonal, alteración genética, alguna patología de importancia.
2. Las mujeres que no cumplían todos los criterios de inclusión.

### 4. Consideraciones bioéticas

El presente proyecto estuvo apegado a los principios emanados de la 18a Asamblea médica de Helsinki, Finlandia en 1964 y de las modificaciones hechas por la 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013 en donde se contempla la investigación médica. Así como a la Ley General de Salud en materia de investigación científica. Por ser un estudio de revisión de expedientes se consideró una investigación

con riesgo mínimo por lo cual no requirió de carta de consentimiento bajo información, de acuerdo a los artículos 17 a 23 del reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud.

Se solicitó al comité de ética de investigación permiso para la evaluación de los expedientes clínicos con el compromiso del investigador responsable de que toda la información sea manejada en forma confidencial y en ningún momento se reconozca por su nombre a ningún paciente.

No existe conflicto de interés ni apoyo financiero para el estudio.

### 5. Tabla de definición de variables

Variable	Definición	Tipo	Medición
<b>Edad</b>	Intervalo de tiempo transcurrido del nacimiento a evaluación ósea	Cuantitativa continua	Edad en años
<b>IMC</b>	Razon matematica que asocia peso y talla de la paciente: $\text{peso}/\text{talla}^2$	Cuantitativa continua	kg/m <sup>2</sup>
<b>LH</b>	Hormona gonadotrópica de naturaleza glicoproteica	Cuantitativa continua	kg/m <sup>2</sup>
<b>FSH</b>	Hormona del tipo gonadotropina, produce la maduración de los ovocitos	Cuantitativa continua	MI U/ml

<b>Conteo folicular antral</b>	Ecografía transvaginal que evalúa el número de folículos que la paciente presenta en un ciclo menstrual, y que a su vez se relaciona con la reserva ovárica.	Cuantitativa continua	Cantidad numérica
<b>Ovocitos Esperados</b>	Metodo diagnostico ecosnografico via vaginal o pevico.	Cuantitativa continua	Cantidad numérica
<b>Ovocitos Recuperados</b>	Ovocitos obtenidos en punción folicualr previa estimulación ovárica.	Cuantitativa continua	Cantidad numérica
<b>Ovocitos Maduros</b>	Ovocitos maduros revisados en laboratorio por embriólogo posterior a procesos físicos y químicos.	Cuantitativa continua	Cantidad numérica
<b>Días de estimulación ovárica</b>	La estimulación ovárica se realiza con un preparado hormonal que altera el ciclo menstrual natural y provoca la maduración de varios ovocitos. El tratamiento suele durar unos 12-14 días.	Cuantitativa continua	Cantidad numérica

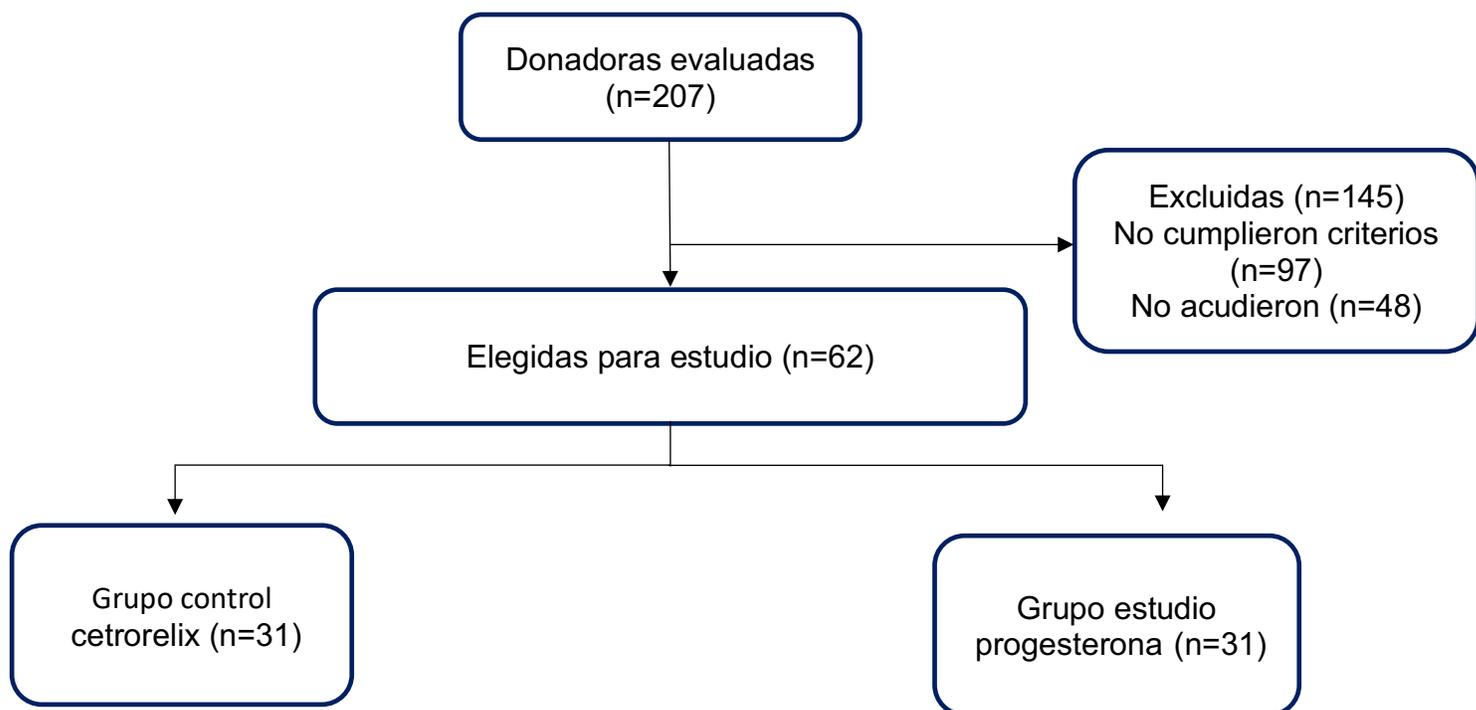
<b>Dosis de estimulación</b>	Para obtener una respuesta ovárica suprafisiológica. La dosis inicial sugerida en pacientes con reserva ovárica normal es de 225-300 UI/día.	Cuantitativa continua	Unidades Internacionales
<b>Días de utilización de medicamento</b>	Al utilizar antagonistas o progesterona se ha permitido reducir al mínimo dicho riesgo y mejorar la calidad de los ciclos estimulados.	Cuantitativa continua	Cantidad numérica

## 6. Recolección de datos

Se analizaron los expedientes a todas las mujeres que acudieron en la consulta externa del Instituto Vida en Centro Médico Hospital Puerta de Hierro, en un periodo de 1 año de Abril 2021 a Abril 2022, se revisó notas médicas de consulta, historia clínica verificando con especial atención en los datos endocrinos y los antecedentes personales de interés para el estudio.

Los datos se recolectaron de registros de archivo clínico conformados por expedientes médicos en total se estudiaron 207 expedientes con la denominación de programa de donación de óvulos. Posteriormente, de las 207 expedientes se seleccionaron 62 que realmente cumplen criterios específicos para el estudio. Pacientes con mismo medicamento de estimulación ovárica y con diferente medicamento para inhibición de pico de LH ya sea progesterona o antagonista GnRH.

Se realizó extracción de información en formato de Excel previamente diseñado para su futuro análisis estadístico en programa Prisma 9.



## IX. RESULTADOS

El presente estudio realizado en el Instituto Vida en Centro Médico Hospital Puerta de Hierro durante el periodo 2021-2022 consistió en comparar los resultados obtenidos. Las características de las pacientes, clínica y de laboratorios se resumen en la tabla I.

Se clasificaron en dos grupo cada grupo con 31 pacientes. La Edad promedio al momento fue de  $21.90 \pm 2.16$  en grupo estudio y  $22.32 \pm 1.70$  en grupo control con una edad mínima de 18 años y edad máxima de 25 años, cuadro 1. El Índice de masa corporal en grupo estudio  $23.24 \pm 2.50$  y grupo control  $23.10 \pm 2.50$ , cumpliendo ambos grupos con criterios de no obesidad

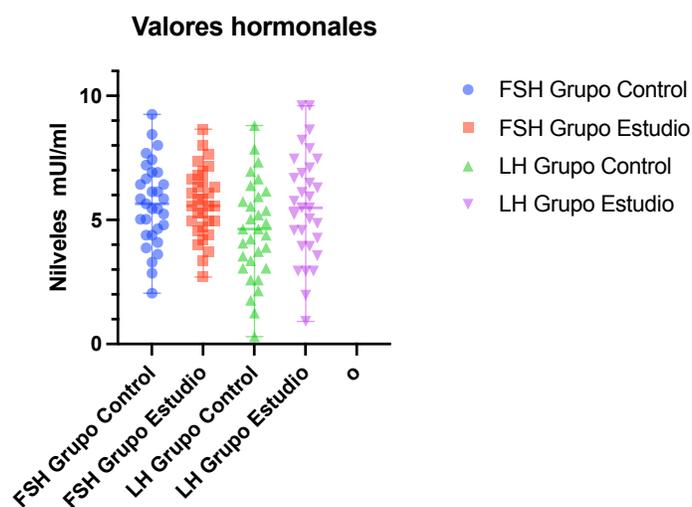
**Tabla I. Hallazgos de referencia entre grupos**

	Grupo Estudio (Progesterona)	Grupo Control (Antagonista)	Valor de P
<b>Pacientes</b>	31	31	-
<b>Edad</b>	21.90 ± 2.16	22.32 ± 1.70	.3999
<b>IMC</b>	23.24 ± 2.50	23.10 ± 2.50	0.8197
<b>FSH Basal</b>	5.681 ± 1.39	5.652 ± 1.68	0.9425
<b>LH Basal</b>	5.577 ± 2.17	4.549 ± 1.98	0.567

Nota: Desviación Estandar: ± IMC: Índice de masa corporal, FSH: Hormona Foliculo estimulante ,LH: Hormona Luteinizante.

Los valores hormonales evaluados fueron Hormona foliculo estimulante en grupo estudio 5.681 ± 1.39 y grupo control 5.652 ± 1.68, con una valor de p de 0.9425 siendo no significativa. (Gráfica I)

**Gráfica I. Valores hormonales de FSH y LH entre grupo control y grupo estudio**

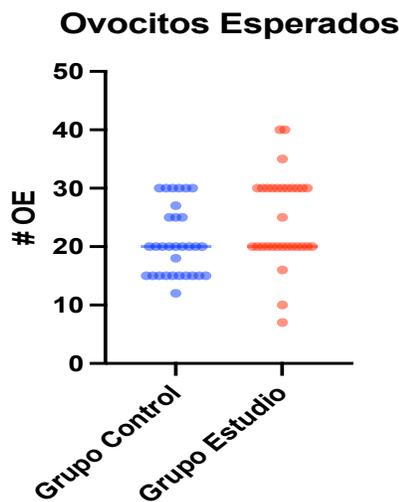


Los valores hormonales evaluados fueron Hormona luteinizante en grupo estudio 5.577 ± 2.17 y grupo control 4.549 ± 1.98 con una valor de p de 0.567 siendo no significativa.

De acuerdo a los resultados obtenidos en el conteo folicular antral de grupo estudio  $12.71 \pm 4.32$  y grupo control de  $11.97 \pm 3.52$  al comparar ambos grupos sin diferencia significativa con un valor de p de 0.4618

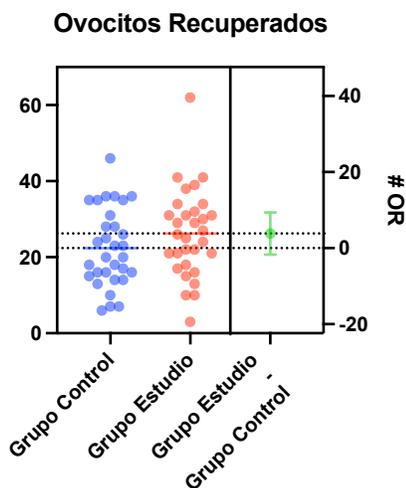
Los resultados obtenidos en los ovocitos esperados de grupo estudio  $24.61 \pm 7.69$  y grupo control de  $20.71 \pm 5.84$  al comparar ambos grupos con diferencia significativa con un valor de p de 0.0282 sin ser un resultado que nos influya a nuestra hipótesis. (Gráfica II)

**Gráfica II. Ovocitos esperados entre grupo control y grupo estudio.**



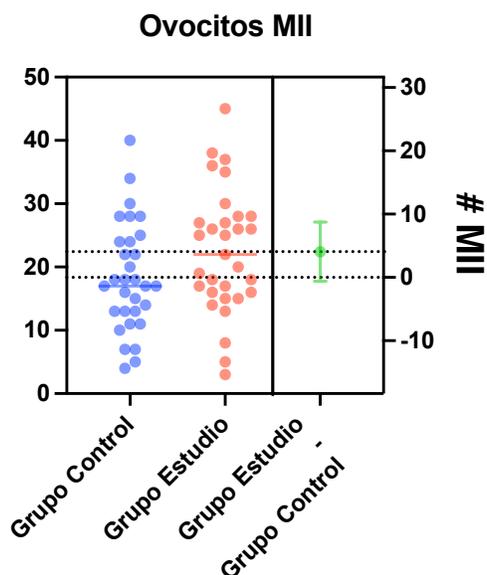
Los resultados en los ovocitos recuperados de grupo estudio  $26.23 \pm 11.58$  y grupo control de  $22.39 \pm 10.22$  al comparar ambos grupos sin diferencia significativa con un valor de p de 0.1714. (Gráfica III)

**Gráfica III. Ovocitos Recuperados entre grupo control y grupo estudio**



Los resultados en los ovocitos maduros que fue el objetivo de nuestro estudio en el de grupo estudio  $22.42 \pm 9.79$  y grupo control de  $18.35 \pm 8.58$  al comparar ambos grupos sin diferencia significativa con un valor de p de 0.0875. (Gráfica IV)

**Gráfica IV. Ovocitos maduros entre grupo control y grupo estudio**



**Tabla II.** Manifestaciones clínicas y hallazgos posteriores al tratamiento.

	Grupo Estudio (Progesterona)	Grupo Control (Antagonista)	Valor de P
<b>CFA</b>	12.71 ± 4.32	11.97 ± 3.52	0.4618
<b>Ovocitos Esperados</b>	24.61 ± 7.69	20.71 ± 5.84	<b>&lt; 0.0282</b>
<b>Ovocitos Recuperados</b>	26.23 ± 11.58	22.39 ± 10.22	0.1714
<b>Ovocitos Maduros</b>	22.42 ± 9.79	18.35 ± 8.58	0.0875
<b>Días de estimulación</b>	9.90 ± 1.83	9.90 ± 1.30	0.999
<b>Dosis de estimulación</b>	2,378 ± 522.1	2,231 ± 448.1	0.2396
<b>Días de utilización</b>	10.52 ± 1.31	6.77 ± 1.08	<b>&lt;0.0001</b>

Nota: Desviación Estandar: ± CFA: Conteo folicular antral.

Entre los resultados en días de estimulación ovárica en el de grupo estudio **9.90 ± 1.83 y grupo control de 9.90 ± 1.30** al comparar ambos grupos sin diferencia significativa con un valor de p de 0.999.

Entre los resultados en dosis de estimulación ovárica en el de grupo estudio **2,378 ± 522.1 y grupo control de 2,231 ± 448.1** al comparar ambos grupos sin diferencia significativa con un valor de p de 0.2396

Entre los resultados en días de utilización de antagonista en el de grupo estudio **10.52 ± 1.31 y grupo control de 6.77 ± 1.08** al comparar ambos grupos con diferencia significativa con un valor de p de 0.0001, sin embargo sin afectar nuestro resultado final, ya que solo nos habla de los días de medicamentos utilizados en días diferentes y con esquemas distintos.

**No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a número de ovocitos recuperados y ovocitos maduros.**

## X. DISCUSIÓN

En este estudio, evaluamos el efecto de Progesterona en los resultados de ovocitos recuperados, maduros y también la prevención del aumento prematuro de LH en los ciclos de FIV y no observamos un aumento de LH ni en los grupos de casos ni en los de control. El aumento prematuro de LH es un problema importante en los ciclos de FIV, ya que reduce la eficacia de la estimulación ovárica<sup>41</sup>.

Se han introducido diferentes terapias para prevenir o reducir el pico de LH, incluyendo agonistas y antagonistas de GnRH. Los agonistas de GnRH se acompañan de una tasa más alta de síndrome de hiperestimulación ovárica, mientras que la respuesta ovárica deficiente y una tasa más baja de embarazo son comunes con los tratamientos con antagonistas de GnRH<sup>42</sup>. Sin embargo, se ha demostrado que la progesterona reduce adecuadamente el pico de LH y se considera un sustituto de las terapias anteriores, particularmente con el beneficio de tomarse por vía oral en lugar de inyectarse<sup>43</sup>.

El acetato de medroxiprogesterona no informó un aumento de LH entre las respondedoras normales<sup>44,45</sup> las mujeres con SOP<sup>46</sup>. Además, de manera similar a nuestros hallazgos, Zhu y sus colegas tampoco informaron aumentos de LH con Utrogestan <sup>47</sup>. Una de las razones de esto es que, si se administra durante la fase folicular, la progesterona puede disminuir la frecuencia del pulso de LH, lo que reduce los niveles de LH <sup>48</sup>. También se ha demostrado que la progesterona actúa afectando los receptores de progesterona en el hipotálamo, lo que suprime el pico de LH<sup>49</sup> y su efecto es reversible. La progesterona se puede administrar por diferentes vías, como oral, rectal, vaginal e intramuscular<sup>50</sup>, y todas las vías muestran una eficacia similar con respecto a las tasas de embarazo, aborto espontáneo y nacidos vivos.

En este estudio, las mujeres tratadas con progesterona tenían, más folículos de >17 mm con mayor madurez y más ovocitos recuperados aunque no significativa. Zhu y colegas<sup>51</sup> estudiaron los efectos de Progesterona en mujeres con SOP y observaron una mayor tasa de fertilización, una mayor tasa de embriones viables por ovocito recuperado y una mayor tasa de embarazo en el grupo de Utrogestan que en el grupo de control. Sin embargo, otro estudio que evaluó el efecto de Progesterona en la FIV observó una cantidad similar de ovocitos recuperados con Utrogestan, protocolo hMG y protocolo corto, sin que se observaran diferencias significativas en la tasa de ovocitos maduros o la tasa de embarazo clínico.

Los estudios que comparan Progesterona con otras formas de progesterona no han demostrado ninguna superioridad del fármaco en términos de lograr resultados satisfactorios. En un estudio realizado por Bergh y colegas, no se encontraron diferencias en la tasa de embarazo entre Progesterona vaginal y crinone<sup>52</sup>. Biberoglu y sus colegas tampoco observaron diferencias en comparando 300 mg y 600 mg de Progesterona vaginal <sup>53</sup>.

El mejor resultado en el grupo de Progesterona tanto en este estudio como en el estudio de Zhu y colegas en mujeres con SOP podría deberse al hecho de que, dado que es progesterona natural exógena, induciría una acción autorreguladora de retroalimentación positiva para mejorar la producción de progesterona endógena, como se indica en

estudios previos en animales<sup>54,55</sup>. Varios estudios han indicado que la progesterona afecta el eje hipotálamo-pituitario-ovárico para la supresión prematura del pico de LH y bloquea el pico de LH inducido por el estradiol<sup>56</sup>. También se ha informado que la administración de progestina durante la fase folicular normal podría reducir los niveles de LH en mujeres normales<sup>57</sup>. Por lo tanto, la administración de progesterona podría suprimir el aumento de LH en los ciclos de FIV. Comparado con otros tratamientos, Progesterona puede administrarse por vía oral, es bien tolerado por los usuarios en términos de niveles más bajos de estrés y malestar, y tiene beneficios económicos.<sup>58</sup>

En este estudio, se utilizó progesterona para prevenir picos prematuros de LH durante la estimulación ovárica controlada en comparación con antagonista de GnRH como cetorelix.

Hasta donde sabemos, estos datos demostraron en primer lugar que Progesterona inhibía eficazmente la LH. Las tasas de recuperación de ovocitos, ovocitos maduros entre el grupo de estudio fueron similares a los grupo control. Inclusive ligeramente mejores resultados pero sin resultados significativos.

## XI. CONCLUSIÓN

La administración de progesterona tuvo tasa de recuperación de ovocitos similar a la alcanzada con antagonistas GnRH al usarse como inhibidor de pico prematuro de LH.

En conclusión, el uso de progesterona, durante la estimulación ovárica es eficaz para bloquear el pico de LH y no afecta la cantidad de ovocitos recolectados.

Si bien existe un potencial emergente para mejorar la práctica diaria de los pacientes y las clínicas, debido a una mayor flexibilidad, queda por demostrar la importancia médica y económica de estos protocolos.

El uso de protocolos lúteos o protocolos foliculares con progestágenos podría desarrollarse rápidamente en el contexto de la donación de ovocitos y la preservación de la fertilidad no relacionados con la oncología. Su lugar podría desarrollarse aún más en

la población general de pacientes en programas de FIV. La estrategia de la congelación total continúa desarrollándose, gracias a las mejoras técnicas, en particular la vitrificación y el PGT en blastocistos, y gracias a los estudios que muestran mejoras en las tasas de implantación embrionaria cuando la transferencia se realiza lejos de los cambios hormonales provocados por la estimulación ovárica.

Sin embargo, se necesita más investigación con ensayos controlados aleatorios y estudios médico-económicos, con un mayor número de pacientes, para confirmar el control absoluto del pico de LH con progestágenos o progesterona endógena y para confirmar los resultados. Finalmente, los protocolos de bloqueo de progesterona también destacan el concepto de ondas foliculares y el interés en sincronizar la estimulación con la aparición de la onda para maximizar el número de ovocitos recuperados necesita más investigación.

## XII. RECURSOS HUMANOS Y FINANCIEROS

Personal de archivo Instituto Vida, investigador y asesores. Se realizara la recolección de datos una vez se obtenga la cedula de recolección en base a objetivos.

Al tratarse de un estudio retrospectivo y análisis únicamente de expedientes no genera costo económico para la realización del mismo.

### XIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Ghasemzadeh A, Dopour Faliz M, Farzadi L, Navali N, Bahram Zadeh B, Fadavi A, Hakimi P, Thanigai S, Abdullah far, Hamdi K. "Effect of oral Utrogestan in comparison with Cetrotide on preventing luteinizing hormone surge in IVF cycles: A randomized controlled trial," *Int J Reprod BioMed* 2020; 18: 41–46. <https://doi.org/10.18502/ijrm.v18i1.6197>
2. Hafiz P, Nematollahi M, Boostani R, Namavar Jahromi B. Predicting implantation outcome of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection using data mining techniques. *Int J Fertil Steril* 2017; 11: 184–190.
3. Stimpfel M, Vrtacnik-Bokal E, Pozlep B, Virant-Klun I. Comparison of GnRH agonist, GnRH antagonist, and GnRH antagonist mild protocol of controlled ovarian hyperstimulation in good prognosis patients. *Int J Endocrinol* 2015; 2015: 385049.
4. Dawood AS, Algergawy A, Elhalwagy A. Reduction of the cetrotirelix dose in a multiple-dose antagonist protocol and its impact on pregnancy rate and affordability: A randomized controlled multicenter study. *Clin Exp Reprod Med* 2017; 44: 232–238.
5. Zhu X, Zhang X, Fu Y. Utrogestan as an effective oral alternative for preventing premature luteinizing hormone surges in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *Medicine* 2015; 94: e909.
6. Zhu XX, Zhang XL, Fu YL. Effect of progesterone used to prevent LH surges in controlled ovarian stimulation. *Reprod Contra* 2015; 35: 384–388.
7. Hutchens EG, Ramsey KA, Howard LC, Abshire MY, Patrie JT, McCartney CR. Progesterone has rapid positive feedback actions on LH release but fails to reduce LH pulse frequency within 12 h in estradiol-pretreated women. *Physiol Rep* 2016; 4: e12891.
8. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. International committee for monitoring assisted reproductive technology (ICMART) and the world health organization (WHO) revised glossary of ART terminology. *Fertil Steril*. 2009; 92(5): 1520-1524.
9. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnan- cy loss. *Fertil Steril*. 2008; 90(5 Suppl): S60.

10. Van Voorhis BJ. Clinical practice. In vitro fertilization. *N Engl J Med.* 2007; 356(4): 379-386.
11. Humaidan P, Quartarolo J, Papanikolaou EG. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. *Fertil Steril* 2010;94:389-400.
12. Huirne JA, Homburg R, Lambalk CB. Are GnRH antagonists comparable to agonists for use in IVF? *Hum Reprod* 2007;22:2805-13.
13. Albano C, Smitz J, Camus M, Riethmüller-Winzen H, Van Steirteghem A, Devroey P. Comparison of different doses of gonadotropin-releasing hormone antagonist cetrorelix during controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 1997;67:917-22.
14. NO Autor listed, A double-blind, randomized, dose-finding study to assess the efficacy of the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix to prevent premature luteinizing hormone surges in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone (Puregon). The ganirelix dose-finding study group. *Hum Reprod* 1998;13:3023-31.
15. Olivennes F, Belaisch-Allart J, Empeiraire JC, Dechaud H, Alvarez S, Moreau L, et al. Prospective, randomized, controlled study of in vitro fertilization-embryo transfer with a single dose of a luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) antagonist (cetrorelix) or a depot formula of an LH-RH agonist (triptorelin). *Fertil Steril* 2000;73:314-20.
16. Sbracia M, Colabianchi J, Giallonardo A, Giannini P, Piscitelli C, Morgia F, et al. Cetrorelix protocol versus gonadotropin-releasing hormone analog suppression long protocol for superovulation in intracytoplasmic sperm injection patients older than 40. *Fertil Steril* 2009;91:1842-7.
17. Bodri D, Sunkara SK, Coomarasamy A. Gonadotropin-releasing hormone agonists versus antagonists for controlled ovarian hyperstimulation in oocyte donors: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2011;95:164-9.
18. Itskovitz-Eldor J, Kol S, Mannaerts B. Use of a single bolus of GnRH agonist triptorelin to trigger ovulation after GnRH antagonist ganirelix treatment in women undergoing ovarian stimulation for assisted reproduction, with special reference

- to the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: preliminary report: short communication. *Hum Reprod* 2000;15:1965-8.
19. Baruffi RL, Mauri AL, Petersen CG, Felipe V, Martins AM, Cornicelli J, et al. Recombinant LH supplementation to recombinant FSH during induced ovarian stimulation in the GnRH-antagonist protocol: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2007;14:14-25.
  20. Van Loenen AC, Huirne JA, Schats R, et al. GnRH agonists, antagonists, and assisted conception. *Semin Reprod Med.* 2002;20:349–364.
  21. Bosch E, Valencia I, Escudero E, et al. Premature luteinization during gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles and its relationship with in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril.* 2003;80:1444–1449.
  22. Letterie GS. Inhibition of gonadotropin surge by a brief mid-cycle regimen of ethinyl estradiol and norethindrone: possible role in in vitro fertilization. *Gynecol Endocrinol.* 2000;14:1–4.
  23. Wong KM, Mastenbroek S, Repping S. Cryopreservation of human embryos and its contribution to in vitro fertilization success rates. *Fertil Steril.* 2014;102:19–26.
  24. Bo Huang, Dan Hu, Kun Qian, et al. Is frozen embryo transfer cycle associated with a significantly lower incidence of ectopic pregnancy? An analysis of more than 30,000 cycles. *Fertil Steril.* 2014:1021345– 1021349.
  25. Fitzpatrick LA, Good A. Micronized progesterone: clinical indications and comparison with current treatments. *Fertil Steril.* 1999;72:389–397.
  26. 10. Marinov B, Petkova S, Dukovski A, et al. Utrogestan and high risk pregnancy. *Akush Ginekol (Sofia)*. 2004;43:22–24.
  27. Antonio La Marca<sup>1,\*</sup>, Martina Capuzzo<sup>1</sup> Use of progestins to inhibit spontaneous ovulation during ovarian stimulation: the beginning of a new era? Department of Medical and Surgical Sciences for Mother, Child and Adult, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy | *RBMO VOLUME 39 ISSUE 2 2019 ELSEVIER* 321-321.
  28. Massin, N. New stimulation regimens: endogenous and exogenous progesterone use to block the LH surge during ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod Update* 2017 Mar 1; 23: 211–220. doi:10.1093/humupd/ dmw047

29. Juan Giles, M.D., Ph.D.,<sup>a,b</sup> Pilar Alama, M.D., Ph.D.,<sup>a,b</sup> Pilar Gamiz, Ph.D.,<sup>a,b</sup> Carmen Vidal, M.D., Ph.D.,<sup>a,b</sup> Paloma Badia, M.D., Ph.D.,<sup>a</sup> Antonio Pellicer, M.D., Ph.D.,<sup>b,c,d,e</sup> and Ernesto Bosch, M.D., Ph.D.<sup>a,b</sup> Medroxyprogesterone acetate is a useful alternative to a gonadotropin-releasing hormone antagonist in oocyte donation: a randomized, controlled trial IVI-RMA, Valencia, Spain, <sup>b</sup> IVI Foundation, Instituto de Investigacion Sanitaria Hospital Universitario y Politecnico La Fe, Valencia, Spain, *Fertility and Sterility*® Vol. 116, No. 2, August 2021
30. Kuang Y, Chen Q, Hong Q, Lyu Q, Ai A, Fu Y, et al. Double stimulations during the follicular and luteal phases of poor responders in IVF/ICSI programmes (Shanghai protocol). *Reprod Biomed Online* 2014;29:684–91. *Fertility and Sterility*®
31. Kuang Y, Chen Q, Fu Y, Wang Y, Hong Q, Lyu Q, et al. Medroxyprogesterone acetate is an effective oral alternative for preventing premature luteinizing hormone surges in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2015;104:62–70.e3.
32. Wang Y, Chen Q, Wang N, Chen H, Lyu Q, Kuang Y. Controlled ovarian stimulation using medroxyprogesterone acetate and hMG in patients with polycystic ovary syndrome treated for IVF: a double-blind randomized cross-over clinical trial. *Medicine* 2016;95:e2939.
33. Zhu X, Zhang X, Fu Y. Utrogestan as an effective oral alternative for preventing premature luteinizing hormone surges in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *Medicine* 2015;94:e909.
34. Yu S, Long H, Chang HY, Liu Y, Gao H, Zhu J, et al. New application of dydrogesterone as a part of a progestin-primed ovarian stimulation protocol for IVF: a randomized controlled trial including 516 first IVF/ICSI cycles. *Hum Reprod* 2018;33:229–37.
35. Zhu X, Ye H, Fu Y. Use of Utrogestan during controlled ovarian hyperstimulation in normally ovulating women undergoing in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection treatments in combination with a “freeze all” strategy: a

- randomized controlled dose-finding study of 100 mg versus 200 mg. *Fertil Steril* 2017;107:379–86.e4.
36. Chen Q, Wang Y, Sun L, Zhang S, Chai W, Hong Q, et al. Controlled ovulation of the dominant follicle using progestin in minimal stimulation in poor responders. *Reprod Biol Endocrinol* 2017;15:1–9.
  37. Begueria R, Garcia D, Vassena R, Rodriguez A. Medroxyprogesterone acetate versus ganirelix in oocyte donation: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2019;34:872–80.
  38. Evans MB, Parikh T, DeCherney AH, Csokmay JM, Healy MW, Hill MJ. Evaluation of the cost-effectiveness of ovulation suppression with progestins compared with GnRH analogs in assisted reproduction cycles. *Reprod Biomed Online* 2019;38:691–8.
  39. Wikstrom A, Green B, Johansson ED. The plasma concentration of medroxyprogesterone acetate and ovarian function during treatment with medroxyprogesterone acetate in 5 and 10 mg doses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984;63:163–8
  40. Nathalie Massin<sup>\*</sup> New stimulation regimens: endogenous and exogenous progesterone use to block the LH surge during ovarian stimulation for IVF Centre d'Assistance Médicale à la Procréation, Centre Hospitalier Intercommunal, Université Paris Human Reproduction Update, Vol.23, No.2 pp. 211–220, 2017
  41. Nayot D, Klachook S, Casper RF. Nimodipine, a calcium channel blocker, delays the spontaneous LH surge in women with regular menstrual cycles: a prospective pilot study. *Reprod Biol Endocrinol* 2013; 11: 7.
  42. Reichman DE, Zakarin L, Chao K, Meyer L, Davis OK, Rosenwarks Z. Diminished ovarian reserve is the predominant risk factor for gonadotropin-releasing hormone antagonist failure resulting in breakthrough luteinizing hormone surges in in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2014; 102: 99–102.
  43. Messinis IE, Vanakara P, Zavos A, Verikouki C, Georgoulas P, Dafopoulos K. Failure of the GnRH antagonist ganirelix to block the positive feedback effect of exogenous estrogen in normal women. *Fertil Steril* 2010; 94: 1554–1556.

44. Dong J, Wang Y, Chai WR, Hong QQ, Wang NL, Sun LH, et al. The pregnancy outcome of progestin-primed ovarian stimulation using 4 versus 10 mg of medroxyprogesterone acetate per day in infertile women undergoing in vitro fertilisation: a randomised controlled trial. *BJOG* 2017; 124: 1048–1055.
45. Huang CY, Chen GY, Shieh ML, Li HY. An extremely patient-friendly and efficient stimulation protocol for assisted reproductive technology in normal and high responders. *Reprod Biol Endocrinol* 2018; 16: 18.
46. Wang Y, Chen Q, Wang N, Chen H, Lyu Q, Kuang Y. Controlled ovarian stimulation using Medroxyprogesterone acetate and hMG in patients with polycystic ovary syndrome treated for IVF: a double-blind randomized crossover clinical trial. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e2939.
47. Zhu XX, Zhang XL, Fu YL. Effect of progesterone used to prevent LH surges in controlled ovarian stimulation. *Reprod Contra* 2015; 35: 384–388.
48. Clarke BL, Khosla S. Female reproductive system and bone. *Arch Biochem Biophys* 2010; 503: 118–128.
49. Denis-Robichaud J, LeBlanc SJ, Jones-Bitton A, Silper BF, Aoki Cerri RL. Pilot study to evaluate the association between the length of the luteal phase and estrous activity detected by automated activity monitoring in dairy cows. *Front Vet Sci* 2018; 5: 210.
50. Child T, Leonard SA, Evans JS, Lass A. Systematic review of the clinical efficacy of vaginal progesterone for luteal phase support in assisted reproductive technology cycles. *Reprod Biomed Online* 2018; 36: 630–645.
51. Zhu X, Ye H, Fu Y. The utrogestan and hMG protocol in patients with polycystic ovarian syndrome undergoing controlled ovarian hyperstimulation during IVF/ICSI treatments. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e4193.
52. Bergh C, Lindenberg S, Nordic Crinone Study Group. A prospective randomized multicentre study comparing vaginal progesterone gel and vaginal micronized progesterone tablets for luteal support after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 2012; 27: 3467–3473.
53. Biberoglu EH, Tanrikulu F, Erdem M, Erdem A, Biberoglu KO. Luteal phase support in intrauterine insemination cycles: a prospective randomized study of 300 mg

versus 600 mg intravaginal progesterone tablet. *Gynecol Endocrinol* 2016; 32: 55–57.

54. Wei M, Mahady GB, Liu D, Zheng ZS, Lu Y. Astragalin, a flavonoid from *morus alba* (mulberry) increases endogenous estrogen and progesterone by inhibiting ovarian granulosa cell apoptosis in an aged rat model of menopause. *Molecules* 2016; 21: doi: 10.3390/molecules21050675. 1–15.
55. Peluso JJ, Pru JK. Non-canonical progesterone signaling in granulosa cell function. *Reproduction* 2014; 147: R169– R178.
56. Wang Y, Chen Q, Wang N, Chen H, Lyu Q, Kuang Y. Controlled ovarian stimulation using medroxyprogesterone acetate and hmg in patients with polycystic ovary syndrome treated for ivf: a double-blind randomized crossover clinical trial. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e2939.
57. Kim SH, Burt Solorzano CM, McCartney CR. Progesterone administration does not acutely alter LH pulse secretion in the mid-follicular phase in women. *Physiol Rep* 2018; 6: e13680.
58. Wang, Yanping Kuang, Qiuju Chen Gonadotropin-releasing hormone antagonist versus progestin for the prevention of premature luteinising hormone surges in poor responders undergoing in vitro fertilisation treatment: study protocol for a randomised controlled trial , Shanghai Ninth People's Hospital, Wang et al. *Trials* (2018) 19:455 BMC.

<b>Datos del alumno</b>	
<b>Autor</b>	Dr. Roberto López Quintana
<b>Teléfono</b>	6681724053
<b>Universidad</b>	Univerisad Nacional Autónoma de México
<b>Facultad</b>	Medicina
<b>Numero de Cuenta</b>	516220354
<b>Datos del Director y asesor de tesis</b>	Dr. Efraín Pérez Peña
<b>Datos de la tesis</b>	
<b>Título</b>	“Resultados de EOC con menotropinas comparando antagonista de GnRH vs progesterona en pacientes donadoras”
<b>Palabras clave</b>	Progesterona, antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina, donadoras, hormona luteinizante, menotropinas.
<b>Numero de paginas</b>	35