

Niveles de progesterona sérica y tasa de embarazo en receptoras de ovocitos

Serum progesterone levels and pregnancy rate in oocyte recipients

Devenuto, Luciana María; García del Carril, Ignacio; Sdrigotti, Agostina; Ferle Luciana; Salama, Enrique; Fernández Micaela

Centro de Reproducción Asistida "Procrearte", Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN

Pregunta de estudio: ¿Influyen los niveles de progesterona sérica el día de la transferencia embrionaria en las tasas de embarazo en receptoras de ovocitos?

Respuesta resumida: Los niveles de progesterona sérica iguales o superiores a 9 ng/ml se asociaron significativamente a mayores tasas de embarazo clínico y de implantación.

Lo que ya se sabe: Debido a las propiedades inmunomoduladoras de la progesterona, se postula que la disminución en la receptividad endometrial podría deberse a un tiempo de exposición insuficiente a dicha hormona, un nivel sérico disminuido, o ambos. En este sentido, numerosas publicaciones demostraron que valores por debajo de un umbral se asocian a peores resultados reproductivos.

Diseño del estudio: Estudio de cohorte prospectivo. Incluyó 36 pacientes receptoras de ovocitos que realizaron transferencia embrionaria de junio 2018 a diciembre 2019.

Materiales y métodos: Se analizaron 19 pacientes con valores de progesterona

ABSTRACT

Study question: Do serum progesterone levels on the day of the embryo transfer have an impact on pregnancy rates among oocyte recipients?

Summary answer: Serum progesterone levels equal to or greater than 9 ng/ml were significantly associated with higher clinical pregnancy and implantation rates.

What is known already: Due to the immunomodulatory properties of progesterone, it is postulated that decreased endometrial receptivity could be due to insufficient exposure time to that hormone, a decreased serum level, or both. In this regard, numerous publications have shown that values below a threshold are associated with poorer reproductive outcomes.

Study design: Prospective cohort study that included 36 oocyte recipient patients who performed embryo transfer from June 2018 to December 2019.

Materials and methods: Nineteen patients with serum progesterone levels < 9 ng/ml (group I) and seventeen patients

sérica < 9 ng/ml (grupo I) y 17 pacientes con valores \geq 9 ng/ml (grupo II). Los ciclos de preparación endometrial fueron artificiales. Se indicó progesterona vía vaginal a dosis de 600 mg/día; y la determinación sérica fue realizada 1 hora previa a la embriotransferencia.

Resultados: La tasa de embarazo clínico fue del 21% (4/19) en pacientes pertenecientes al grupo I y de 53% (9/17) en pacientes pertenecientes al grupo II, $p=0.03$; mientras que la tasa de implantación fue del 20% (4/20) y 48% (12/25) respectivamente, $p=0.03$.

Limitaciones: El estudio se llevó a cabo con un tamaño muestral reducido. La medición sérica de los niveles de dicha hormona el día de la transferencia embrionaria no constituyen una práctica habitual, dada la gran variabilidad interindividual, así como también la falta de correlación con las concentraciones sanguíneas.

Implicancias de los hallazgos: Estos resultados podrían ser de utilidad para la optimización e individualización de la fase lútea en transferencias embrionarias.

Palabras clave: Progesterona, embarazo, donación de ovocitos

with levels \geq 9 ng/ml (group II) were analyzed. All the endometrial cycles were artificially prepared. Progesterone was indicated vaginally at a dose of 600 mg/day; and serum determination was performed one hour prior to embryo transfer.

Main results: *The clinical pregnancy rate was 21% (4/19) for group I and 53% (9/17) for group II, $p=0.03$; while the implantation rate was 20% (4/20) and 48% (12/25) respectively, $p=0.03$.*

Limitations: *This study was conducted with a small sample size. The measurement of serum progesterone levels on the embryo transfer day is not a common practice, given the large inter-individual variability, as well as the lack of correlation with blood concentrations.*

Wider implications of the findings: *These findings could be useful for the optimization and individualization of the luteal phase in patients undergoing embryo transfer.*

Key words: *Progesterone, pregnancy, oocyte donation*

INTRODUCCIÓN

La transferencia embrionaria es una etapa clave en los tratamientos de reproducción asistida, cuyo éxito se encuentra estrechamente relacionado a la correcta sincronización entre el embrión y el endometrio. Si bien se puede realizar en ciclo natural, en la mayoría de los casos la preparación del endometrio se realiza en forma artificial con estrógenos y progesterona, garantizando la proliferación del endometrio y la apertura de la ventana implantatoria⁽¹⁾.

La receptividad endometrial es un proceso biológico en el que el epitelio endometrial adquiere un estado funcional y transitorio que permite la adhesión del blastocisto. Conocido como “la ventana de la implantación”, este periodo se inicia tras 4-5 días y finaliza después de 9-10 días de producción o administración de progesterona, creando así una ventana de receptividad fisiológica limitada a los días 19-24 del ciclo menstrual⁽²⁾.

La disminución de la receptividad endometrial podría deberse a un tiempo de exposición de progesterona insuficiente, un nivel sérico insuficiente o ambos. En este sentido, Yovich y colaboradores, reportaron un intervalo óptimo de niveles de progesterona entre 20 y 39 ng/ml, fuera de los cuales, la tasa de implantación se redujo en forma significativa⁽³⁾. Más recientemente, Labarta y colaboradores, demostraron que niveles inferiores a 9.2 ng/ml, se asociaron a menores tasas de embarazo evolutivo en pacientes receptoras de ovocitos⁽¹⁾.

Las diferencias en las vías de administración y dosis entre los trabajos publicados; sumado a las variaciones biológicas de las hormonas por diferencias en su captación, absorción y metabolismo, hacen que los niveles apropiados de progesterona sérica, sean aún motivo de debate^(4,5).

Por este motivo, nos proponemos analizar en forma prospectiva, si existe asociación entre los niveles de progesterona sérica y los resultados reproductivos, en pacientes receptoras de ovocitos.

El objetivo primario de este estudio es evaluar y comparar las tasas de embarazo clínico entre las pacientes con valores de progesterona sérica por debajo 9 ng/ml (grupo I) y aquellas con valores ≥ 9 ng/ml (grupo II). Como objetivos secundarios, evaluaremos las tasas de implantación y aborto en ambos grupos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de cohorte prospectivo en el que se incluyeron 36 pacientes que realizaron transferencia embrionaria del programa de ovodonación de junio 2018 a diciembre 2019.

Criterios de inclusión

- Primer o segunda embriotransferencia de ovodonación.
- Transferencia de embrión en fresco o criopreservado.
- Transferencia de al menos un blastocisto de buena calidad.
- Endometrio de al menos 7 mm trilaminar en la última ecografía de control.
- IMC menor de 30 kg/m²

Criterios de exclusión

- Aborto recurrente: pérdida de 3 o más embarazos clínicos menores a 20 semanas de gestación (embarazo documentado por ecografía o examen histológico).
- Falla de implantación: imposibilidad de lograr un embarazo clínico después de la transferencia de al menos 4 embriones en fresco o criopreservados, de buena calidad en un mínimo de 3 ciclos en menores de 40 años.
- Factor masculino severo $<1.000.000/ml$,

<1% de espermatozoides normales.

- Utilización de espermatozoides testiculares.
- Utilización de ovocitos vitrificados.
- Patología uterina: malformaciones müllerianas, pólipos endometriales, miomas submucosos.
- Presencia de hidrosálpinx.
- Utilización de técnicas agregadas: embrioglué, assisted hatching, test genético preimplantatorio (PGT).
- Pacientes que hayan realizado el estudio de receptividad endometrial (ERMAP).

Procedimientos

Todos los ciclos de preparación endometrial fueron artificiales, se comenzó con estradiol desde el día 2 o 3 del ciclo vía oral, 6 mg diarios repartidos en 3 tomas, tras la determinación de ausencia de actividad folicular en la primera ecografía.

Luego de 10-12 días de estrógenos, se realizó el segundo control ecográfico para evaluar el crecimiento endometrial. Con endometrio de al menos 7 mm y patrón trilaminar, las pacientes se encontraban en condiciones de realizar la transferencia embrionaria. Las pacientes recibieron progesterona durante 5.5 días, en forma intravaginal y en dosis de 600 mg diarios repartidos en 3 veces (8-16-24hs). La primera dosis fue la noche anterior a la punción de la donante (00 hs). La dosis número 16 de progesterona, la recibieron la noche anterior a la transferencia.

La extracción de sangre para la medición de progesterona, se realizó una hora antes de la transferencia embrionaria, luego de la recepción en quirófano, en el laboratorio CEUSA situado en el tercer piso de Bulnes 1102. Dicha práctica fue autorizada por las pacientes bajo consentimiento verbal, luego de brindar información respectiva al procedimiento a cargo de cada

equipo médico.

La transferencia embrionaria se llevó a cabo en quirófano central bajo guía ecográfica transabdominal siguiendo los protocolos habituales del procedimiento. La elección del catéter utilizado quedó bajo criterio del médico de cabecera. Los blastocistos fueron categorizados por los biólogos de nuestro centro de acuerdo a la clasificación de Gardner.

Definición de tasas

- Tasa de embarazo clínico: número de pacientes con ecografías transvaginales que evidencian embrión/es con actividad cardíaca positiva/ número de transferencias realizadas x 100.
- Tasa de implantación: número total de sacos gestacionales/número total de embriones transferidos x100.
- Tasa de embarazo: número de pacientes con subunidad beta HCG mayor a 50 UI/ml / número de transferencias realizadas x 100
- Tasa de aborto: número total de pérdidas intrauterinas <10 semanas de gestación/ número de embarazos x100

Estimación del tamaño muestral

Para detectar un 20% de diferencia (35-55%) entre 2 grupos de acuerdo a los niveles séricos de progesterona en un test a dos colas (con 80% de poder y 95% de confianza), se requieren 200 pacientes, 100 en cada rama.

Análisis estadístico

Se describieron las variables cuantitativas mediante media y desvío estándar y las variables categóricas mediante porcentaje. Se compararon las diferencias en las variables cuantitativas entre los grupos con t-test y las diferencias entre proporciones con test de Chi cuadrado. Se consideraron

diferencias estadísticamente significativas a las probabilidades menores a 0.05. El análisis estadístico se realizó con el software STATA versión 13.0.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 36 pacientes receptoras de ovocitos, a las cuales se les realizó transferencia de embriones en fresco o criopreservados, con una media de progesterona sérica de 8.27 ± 2.65 ng/l. 19 pacientes pertenecían al grupo I (valores de progesterona sérica < 9 ng/ml) y 17 pacientes al grupo II (valores de progesterona sérica ≥ 9 ng/ml). Con respecto a la calidad embrionaria, el 50% de embriones transferidos en el grupo I, correspondió a la clasificación 4BB, según Gardner, mientras que en el grupo II, este porcentaje fue de un 36%. No hubo diferencias significativas en lo que respecta a calidad embrionaria entre ambos grupos (Tabla 1).

Se detectaron un total de 7 pacientes con

subunidad beta positiva en el grupo 1 y 11 pacientes en el grupo 2. La tasa de embarazo clínico fue del 21% (4/19) en pacientes con progesterona menor a 9 ng/ml y de 53% (9/17) en pacientes con progesterona mayor a 9 ng/ml, $p=0.03$, mientras que la tasa de implantación fue del 20% (4/20) y 48% (12/25) respectivamente, $p=0.03$. (Tabla 2).

DISCUSIÓN

En la actualidad, la preparación artificial del endometrio en forma secuencial con estrógenos y progesterona, continúa siendo la práctica más habitual para la transferencia de embriones tanto en ciclos en fresco como criopreservados. Sin embargo, no existe un consenso acerca de cuál es la dosis, ruta de administración y esquema ideal para lograr un endometrio receptivo^(6,7). En este sentido, la administración vaginal de estrógenos y progesterona, parecería ser la más apropiada debido a que no sólo evita

Tabla 1. Características generales de ambos grupos de pacientes

	NIVEL SÉRICO DE PROGESTERONA		
	GRUPO I: < 9 ng/ml	GRUPO II: ≥ 9 ng/ml	<i>p</i>
NÚMERO DE PACIENTES (n)	19	17	
EDAD (media \pm desvío estándar)	43.05 \pm 3.15	43.1 \pm 4.28	0.9
DÍAS DE ESTRADIOL (media \pm desvío estándar)	20.26 \pm 4,22	19.76 \pm 4,45	0.7
GROSOR ENDOMETRIAL (mm) (media \pm desvío estándar)	8.51 \pm 1.51	8,7 \pm 1.67	0.7
PROGESTERONA (ng/ml) (media \pm desvío estándar)	6.30 \pm 1.82	11.79 \pm 3.32	< 0.001
NÚMERO DE TRANSFERENCIA DE OD† (media \pm desvío estándar)	1.26 \pm 0.45	1.29 \pm 0.46	0.8
ET* FRESCO n (%)	12 (63.16)	12 (70.59)	0.6
ET* CRIOPRESERVADO n (%)	7 (36.84)	5 (29.41)	
SEMEN FRESCO n (%)	16 (84.21)	16 (94.12)	0.4
SEMEN BANCO n (%)	3 (15.79)	1 (5.88)	

*ET: embriotransferencia; †OD: ovodonación

Tabla 2. Resultados

	NIVEL SÉRICO DE PROGESTERONA		
	GRUPO I: <9 ng/ml	GRUPO II: ≥9 ng/ml	<i>p</i>
TASA DE EMBARAZO (%)	7/19 (36.5)	11/17 (64.7)	0.09
TASA DE ABORTO (%)	3/7 (42.8)	2/11 (18.18)	0.04
TASA DE EMBARAZO CLÍNICO (%)	4/19 (21)	9/17 (53)	0.03
TASA DE IMPLANTACIÓN (%)	4/20 (20)	12/25 (48)	0.03

el paso hepático sino que provee niveles de esteroides séricos y tisulares más elevados y estables que la administración oral, intramuscular o subcutánea⁽⁷⁾.

Si bien la evaluación ecográfica del endometrio, continúa siendo la herramienta más comúnmente utilizada para monitorizar el crecimiento endometrial y programar las transferencias embrionarias, parecería ser insuficiente a la hora de predecir la probabilidad de embarazo una vez alcanzadas las características apropiadas de grosor y patrón endometrial. Por otro lado, debido a la variabilidad interindividual y entre los niveles séricos y uterinos, la medición de los niveles en sangre de progesterona no constituye una práctica habitual, habiéndose encontrado concentraciones uterinas hasta 10 veces más altas que las séricas⁽⁸⁾. Sin embargo, recientemente se informó un rango de concentraciones de progesterona en suero durante el período de implantación que se asoció con tasas óptimas de nacidos vivos, que sería de 70-99 nmol/l con una tasa del 50%⁽³⁾.

En este sentido Labarta y cols. analizaron en forma prospectiva 211 pacientes receptoras de ovocitos en quienes se midieron los niveles séricos de progesterona el día de la transferencia embrionaria tras preparación artificial del ciclo con estrógenos orales y progesterona vaginal, encontrando una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de embarazo evolutivo en pacientes con niveles séricos

de progesterona por debajo de 9.2 ng/ml (32.7% versus 52.8%); $p=0.016$. Además, en este trabajo no se observó asociación entre el volumen endometrial y el nivel sérico de progesterona, lo que sugiere que, una vez que se alcanza el grosor endometrial mínimo, los niveles séricos de progesterona en el día de la transferencia son más predecibles para el embarazo que las evaluaciones ecográficas del endometrio más exhaustivas⁽¹⁾.

Por su parte, Brady y cols. reportó una menor tasa de embarazo clínico (RR=0.75 IC 95% [0.6-0.94], $p=0.01$), y nacidos vivos (RR=0.77 IC 95% [0.6-0.98], $p=0.04$) en pacientes receptoras de ovocitos con niveles séricos de progesterona menores 20 ng/ml, en quienes la preparación endometrial se realizó con progesterona intramuscular⁽⁹⁾.

Más recientemente, Cedrin analizó 250 pacientes que realizaron transferencia de embriones criopreservados tras la preparación endometrial con estrógenos orales y progesterona vaginal, encontrando en aquellas que presentaban niveles séricos por debajo de <10 ng/ml, una menor tasa de embarazo (34% versus 48%, $P=0.04$) y de nacidos vivos (17% versus 31%, $p=0.01$)⁽⁷⁾.

Tras haberse analizado los resultados de este estudio y los reportados por otros investigadores, se considera que el nivel de progesterona en sangre el día de la transferencia de embriones podría constituir un

factor pronóstico para el éxito de los tratamientos de reproducción asistida y podría utilizarse para individualizar los esquemas de preparación endometrial aumentando la dosis de progesterona vaginal en aquellas pacientes que no logran los valores séricos apropiados el día de la transferencia. Por otro lado, considerando que la concentración media de nuestra población fue de 8.2 ng/ml, parecería que la administración habitual de 600 mg diarios de progesterona vaginal, sería insuficiente.

Los mecanismos que podrían explicar el amplio rango en los niveles de progesterona en sangre a pesar de la administración de la misma dosis en todos los pacientes aún no están claros. Hay varias teorías propuestas acerca de las vías de administración tanto oral o parenteral en donde en primer lugar probablemente se requiera un umbral de progesterona a alcanzar más alto que la vía vaginal, debido a la ausencia de primer paso en el útero. Con respecto a la vía vaginal se ha demostrado que las relaciones sexuales reducen los niveles de progesterona después de la administración vaginal⁽¹⁰⁾. Finalmente, estas variaciones también se observan tras la administración de progesterona por vía parenteral^(9,5) por lo que podrían estar relacionadas con variaciones en el metabolismo.

CONCLUSIÓN

A pesar de contar con un tamaño muestral reducido, detectamos que niveles de progesterona sérica iguales o superiores a 9 ng/ml el día de la transferencia embrionaria, se asociaron a mayores tasas de embarazo clínico y de implantación, siendo ambas estadísticamente significativas a favor del grupo II. Asimismo, aquellas pacientes con valores por debajo de 9 ng/ml presentaron una mayor tasa de aborto.

En este sentido, la incorporación rutina-

ria de la medición de la progesterona sérica podría ser una herramienta útil en la optimización de los ciclos de transferencia en este grupo de pacientes, en quienes la administración de progesterona es indispensable para el logro y mantenimiento del embarazo.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos especialmente a las pacientes que participaron de este estudio, implicando estricta puntualidad en el turno asignado de transferencia embrionaria; así como también a la colaboración por parte del personal de quirófano y equipos médicos intervinientes.

Agradecimiento especial al laboratorio CEUSA por la toma de muestra, análisis e informe precoz de los resultados obtenidos.

REFERENCIAS

1. Labarta E, Mariani G, Holtmann N, Celada P, Remohí J, Bosch E. Low serum progesterone on the day of embryo transfer is associated with a diminished ongoing pregnancy rate in oocyte donation cycles after artificial endometrial preparation: a prospective study. *Hum Reprod.* 2017;32: 2437–2442.
2. Martín J, Domínguez F, Ávila S, Castrillo JL, Remohí J, Pellicer A, et al. Human endometrial receptivity: gene regulation. *J Reprod Immunol.* 2002;55: 131–139.
3. Yovich JL, Conceicao JL, Stanger JD, Hinchliffe PM, Keane KN. Mid-luteal serum progesterone concentrations govern implantation rates for cryopreserved embryo transfers conducted under hormone replacement. *Reprod Biomed Online.* 2015;31: 180–191.
4. Paulson RJ, Collins MG, Yankov VI. Progesterone pharmacokinetics and pharmacodynamics with 3 dosages and 2 regimens of an effervescent micronized progesterone vaginal insert. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99: 4241–4249.

5. Kofinas JD, Blakemore J, McCulloh DH, Grifo J. Serum progesterone levels greater than 20 ng/dl on day of embryo transfer are associated with lower live birth and higher pregnancy loss rates. *J Assist Reprod Genet.* 2015;32: 1395–1399.
6. Groenewoud ER, Cohlen BJ, Macklon NS. Programming the endometrium for deferred transfer of cryopreserved embryos: hormone replacement versus modified natural cycles. *Fertil Steril.* 2018;109: 768–774.
7. Cédric-Durnerin I, Isnard T, Mahdjoub S, Sonigo C, Seroka A, Comtet M, et al. Serum progesterone concentration and live birth rate in frozen–thawed embryo transfers with hormonally prepared endometrium [Internet]. *Reproductive BioMedicine Online.* 2019. pp. 472–480. doi:10.1016/j.rbmo.2018.11.026
8. De Ziegler D, Bulletti C, De Monstier B, Jääskeläinen AS. The first uterine pass effect. *Ann N Y Acad Sci.* 1997;828: 291–299.
9. Brady PC, Kaser DJ, Ginsburg ES, Ashby RK, Missmer SA, Correia KF, et al. Serum progesterone concentration on day of embryo transfer in donor oocyte cycles. *J Assist Reprod Genet.* 2014;31: 569–575.
10. Merriam KS, Leake KA, Elliot M, Matthews ML, Usadi RS, Hurst BS. Sexual absorption of vaginal progesterone: a randomized control trial. *Int J Endocrinol.* 2015;2015: 685281.