

El valor de la suplementación de la fase lútea con valerianato de estradiol y progesterona en un programa de reproducción asistida

Israel Obed Carmona Ruiz,* Roberto Santos Haliscak,** Pedro Galache Vega,** Samuel Hernández Ayup,** Víctor Alfonso Batiza Reséndiz,¹ Pablo Díaz Spíndola,** María Lidia Arenas Montezco****

RESUMEN

Objetivo: investigar si la adición de estradiol al esquema de progesterona como soporte de la fase lútea de ciclos de reproducción asistida en fresco mejora los resultados en un programa de esta naturaleza.

Pacientes y método: esta prueba se realizó en el Instituto para el Estudio de la Concepción Humana (IECH), en la ciudad de Monterrey, Nuevo León. Se incluyeron ciclos del programa de fertilización *in vitro*-inyección intracitoplasmática de espermatozoides con transferencia de embriones (FIV-ICSI con TE) entre enero y diciembre de 2009. Las pacientes se dividieron en dos grupos de acuerdo con la suplementación de la fase lútea: grupo I ($n = 24$), adición de valerianato de estradiol y progesterona; grupo II ($n = 92$), suplementación única con progesterona. Se analizaron los porcentajes de embarazo y de implantación mediante una comparación de medias con el fin de establecer una diferencia significativa en los distintos grupos formados, y las variables categóricas con la prueba de ji al cuadrado; en las variables continuas se aplicó la prueba *t* de Student para la comparación de medias.

Resultados: el índice de embarazo en el grupo I fue de 41.6% y en el grupo II, de 40.2% (p no significativa), en tanto que el índice de implantación fue de 14.2% para el grupo I y de 16.9% para el grupo II (p no significativa).

Conclusiones: con base en los resultados preliminares de este trabajo, se concluye que el soporte de la fase lútea con progesterona y valerianato de estradiol como coadyuvante no ofrece mejores resultados en un programa de FIV-ICSI con TE que la administración de progesterona sola.

Palabras clave: suplementación de la fase lútea, valerianato de estradiol, progesterona, programa de reproducción asistida.

ABSTRACT

Objective: To investigate if the addition of estradiol to progesterone scheme during luteal phase in fresh cycles of assisted reproduction improves outcomes of a program of assisted reproduction.

Patients and method: This study was conducted at the Institute for the Study of Human Conception, in Monterrey, Nuevo Leon, Mexico. Cycles of *in vitro* fertilization and intracytoplasmic sperm injection with embryo transfer were included from January to December 2009. Patients were divided into two groups according to supplementation of the luteal phase: group I ($n = 24$), with estradiol valerianate and progesterone, group II ($n = 92$), only with progesterone supplementation. We analyzed the pregnancy and implantation rates by comparison of means to establish a significant difference in the different groups, and the categorical variables with χ^2 test; continuous variables were analyzed with Student's *t*-test comparison of means.

Results: The pregnancy rate in group I was 41.6% and in group was 40.2% (p non significant), and the implantation rate was 14.2% for group I and 16.9% for group II (p non significant).

Conclusions: Preliminary results of this study indicated that supplemental progesterone and estradiol during luteal phase do not provide better results than progesterone alone in a program of *in vitro* fertilization and intracytoplasmic sperm injection with embryo transfer.

Key words: supplementation of the luteal phase, valerianate of estradiol, progesterone, assisted reproduction program.

* Profesor adjunto de la Subespecialidad en Biología de la Reproducción, Unidad Médica de Alta Especialidad núm. 23, IMSS, Monterrey, NL.

** Codirector.

*** Coordinador de Enseñanza e Investigación.

*** Coordinadora de Quirófano.

Centro de Fertilidad IECH, Monterrey, NL.

¹ Biólogo de la Reproducción.

Monterrey, Nuevo León.

Recibido: marzo, 2011. Aceptado: abril, 2011.

Este artículo debe citarse como: Carmona-Ruiz IO, Santos-Haliscak R, Galache-Vega P, Hernández-Ayup S y col. El valor de la suplementación de la fase lútea con valerianato de estradiol y progesterona en un programa de reproducción asistida. Rev Mex Reprod 2011;3(4):182-187.

Correspondencia: Dr. Israel Carmona R. Av. Constitución 1881 Pte., 1^{er} piso, consultorio 108, colonia Obispado, CP 64060,

www.nietoeditores.com.mx

Para la implantación del blastocisto y el mantenimiento del embarazo se requiere un endometrio receptor.¹ El desarrollo del endometrio receptor se alcanza cuando el útero se expone a los esteroides ováricos en tiempo y cantidad suficientes y adecuados. El papel del estrógeno durante la fase folicular del ciclo menstrual en el desarrollo del endometrio está bien establecido; sin embargo, su función en la implantación y mantenimiento del embarazo en la fase lútea sigue siendo motivo de controversia.^{2,3}

Es común que en la práctica clínica, en casos en los que la función ovárica está ausente (como en las pacientes receptoras de los programas de donación ovular), el soporte de la fase lútea se lleve a cabo con progesterona y estradiol, con lo que se obtienen altos porcentajes de implantación y de nacidos vivos.⁴

Si se lleva a cabo la suplementación de la fase lútea con estradiol y progesterona, aun con función ovárica, es posible que mejore la receptibilidad endometrial. En un estudio piloto, conducido por el Dr. Galache y colaboradores (comunicación oral) en el Instituto para el Estudio de la Concepción Humana de Monterrey, se llevó a cabo la suplementación de la fase lútea con valerianato de estradiol y progesterona en pacientes que buscaban técnicas de reproducción asistida de baja complejidad; el resultado fue un porcentaje de embarazo superior (con significado estadístico) que el alcanzado en las que únicamente recibieron progesterona (datos no publicados). Con esta justificación, se diseñó un estudio con la hipótesis de que las pacientes infértiles que requieren entrar a un programa de reproducción asistida de alta complejidad tienen menor exposición del endometrio al estradiol durante la fase lútea y, por tanto, menor receptibilidad. La suplementación de la fase lútea con estradiol y progesterona debe aumentar los porcentajes de implantación y embarazo clínico en dichos casos.

JUSTIFICACIÓN

El propósito del estudio fue evaluar el efecto del valerianato de estradiol como coadyuvante en el soporte de la fase lútea de ciclos de un protocolo de fertilización *in vitro*-inyección intracitoplasmática de espermatozoides (FIV-ICSI) con transferencia de embriones.

El beneficio esperado es el de ofrecer una mayor probabilidad de éxito mediante un método seguro, sencillo y económico.

OBJETIVO

Investigar si la adición de valerianato de estradiol al esquema de progesterona como soporte de la fase lútea de ciclos de FIV-ICSI con transferencia de embriones mejora los resultados.

Objetivos específicos

Investigar si la administración de estradiol como suplemento de la fase lútea aumenta el índice de embarazo bioquímico.

Investigar si la administración de estradiol como suplemento de la fase lútea incrementa el índice de implantación.

HIPÓTESIS

La adición del valerianato de estradiol al soporte de fase lútea con progesterona vaginal en ciclos de FIV-ICSI con transferencia de embriones incrementa los índices de embarazo bioquímico e implantación, en comparación con los regímenes con progesterona sola.

PACIENTES Y MÉTODO

Se hizo un estudio experimental, prospectivo, comparativo, no aleatorio, probabilístico, en el Instituto para el Estudio de la Concepción Humana, en la ciudad de Monterrey, Nuevo León. Se incluyeron ciclos del programa de FIV-ICSI con transferencia de embriones entre enero y diciembre de 2009, que reunieron los criterios de inclusión y exclusión enumerados en los Cuadros 1 y 2.

En el Cuadro 3 se enlistan los criterios de cancelación.

Se formaron dos grupos, el de casos (ciclos en los que se administraron estrógeno y progesterona en la fase lútea) y el de controles (ciclos con administración exclusiva de progesterona), y se compararon los índices de embarazo y de implantación. Los resultados se analizaron mediante una comparación de medias con el fin de establecer una diferencia significativa en los distintos grupos de ciclos.

Cuadro 1. Criterios de inclusión

- Pacientes que entraron a un ciclo de FIV-ICSI con transferencia de embriones
- Edad de 18 a 39 años
- IMC de 18 a 30
- Tener ambos ovarios
- Perfil hormonal basal
 - Estradiol entre 30 y 80 pg/mL
 - FSH entre 2 y 10 UI/L
 - LH entre 2 y 10 UI/L*
 - Prolactina \leq 25 ng/mL
- Uso de agonista de GnRH en protocolo de fase lútea tardía

* Un 30-70% del valor de la FSH representa el valor de LH.

Cuadro 2. Criterios de exclusión

- Donación de óvulos
- Perfil hormonal basal diferente al descrito previamente
- No transferencia embrionaria

Cuadro 3. Criterios de cancelación

- Rechazo de la paciente en cualquier etapa del protocolo
- Aparición del síndrome de hiperestimulación ovárica severa

Fórmula para calcular el tamaño de la muestra:

$$N = \frac{2 * (Z\alpha + Z\beta)^2 * s^2}{d^2}$$

N: número de sujetos necesarios en cada uno de los grupos.

$Z\alpha$: valor de Z correspondiente al riesgo α fijado.

$Z\beta$: valor de Z correspondiente al riesgo β fijado.

s^2 : variancia de la distribución de la variable cuantitativa que se supone que existe en el grupo de referencia.

d^2 : valor mínimo de la diferencia que se desea detectar.

Si se fija un riesgo α de 5% y un riesgo β de 20%, el número necesario de sujetos por cada grupo sería de 328.

La metodología para cada grupo fue la siguiente:

Grupo I (casos, $n = 24$): se suplementó la fase lútea con valerianato de estradiol y progesterona. El estradiol se administró en tabletas de 2 mg (Primogyn®) por vía oral tres veces al día; es decir, una dosis de 6 mg diarios iniciando el día de la aspiración ovular. La

progesterona se indicó en dos óvulos de 200 mg por las noches por vía vaginal, comenzando el día de la aspiración folicular.

Grupo II (controles, $n = 92$): ciclos con administración exclusiva de progesterona. La progesterona se aplicó en dosis de dos óvulos por las noches por vía vaginal, comenzando el día de la aspiración folicular.

Se analizaron los porcentajes de embarazo y de implantación mediante una comparación de medias con el fin de determinar si existe diferencia significativa en los distintos grupos de ciclos. Las variables categóricas se evaluaron con prueba de ji al cuadrado, y en variables continuas se aplicó la prueba t de Student para la comparación de medias. Se consideró que un valor de $p < 0.05$ tenía significado estadístico.

La recolección, la presentación y la caracterización de los datos de la población se realizaron mediante estadística descriptiva.

En el Cuadro 4 se definen las variables independientes y dependientes de los grupos de estudio.

Recursos físicos y financieros

Sólo se utilizaron recursos físicos y financieros del Instituto para el Estudio de la Concepción Humana de Monterrey.

RESULTADOS

Los datos generales de cada ciclo se exponen en el Cuadro 5. El Cuadro 6 muestra las características de la hiperestimulación ovárica: número de ampollas de gonadotropinas y menotropinas, y la respuesta a dicha estimulación medida el día 10 a través del número de folículos mayores de 15 mm, la cifra de estradiol sérico y el grosor endometrial. Se enumeran, además, la cantidad de ovocitos inyectados-inseminados y fertilizados por ciclo, el índice de fertilización y el número de embriones transferidos por cada ciclo.

En el Cuadro 7 se observan los resultados del procedimiento.

DISCUSIÓN

Aunque no se encontró diferencia estadística en cuanto a edad, tiempo de infertilidad, perfil hormonal basal y

Cuadro 4. Definición de variables independientes y dependientes

| | <i>Definición</i> |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Variables independientes | |
| Edad mujer (años) | Edad cronológica, variable cuantitativa |
| Tiempo de infertilidad (años) | Tiempo diagnosticado de infertilidad, variable cuantitativa |
| FSH (d3) UI/L | Concentración sérica de FSH en el día 3 del ciclo, variable cuantitativa |
| LH (d3) UI/L | Concentración sérica de LH en el día 3 del ciclo, variable cuantitativa |
| E2 (d3) pg/mL | Concentración sérica de estradiol en el día 3 del ciclo, variable cuantitativa |
| Prolactina ng/mL | Concentración sérica de prolactina, variable cuantitativa |
| Factor masculino | Alteración en parámetros seminales acorde con los valores de la OMS, variable categórica |
| Factor tubario | Alteración en una o dos salpinges diagnosticada por HSG, LPSC (o ambas), variable categórica |
| Factor ovárico | Alteración en el perfil hormonal o sonográficamente (SOP), variable categórica |
| Factor uterino | Alteración en la cavidad uterina diagnosticada por USG, HSG, HSC (o las tres), variable categórica |
| Número de ampollas de FSHr | Número de ampollas de FSHr de 75 UI utilizadas en la estimulación ovárica, variable cuantitativa |
| Número de ampollas de hMG | Número de ampollas de hMG de 75 UI utilizadas en la estimulación ovárica, variable cuantitativa |
| Folículos >15 mm (d10) | Número de folículos mayores de 15 mm en diámetro mayor en el día 10 del ciclo estimulado medidos por USG TV, variable cuantitativa |
| E2 (d10) pg/mL | Concentración sérica de estradiol en el día 10 del ciclo estimulado, variable cuantitativa |
| Grosor endometrial (d10) | Grosor endometrial en mm en el día 10 del ciclo estimulado medido por USG TV, variable cuantitativa |
| Inyec/insem | Número de ovocitos inyectados o inseminados por ciclo, variable cuantitativa |
| Ovocitos fertilizados | Número de ovocitos fertilizados por cada ciclo, variable cuantitativa |
| Índice de fertilización | Relación entre el número de ovocitos fertilizados y el número de ovocitos inyectados/inseminados por ciclo, variable cuantitativa |
| Número de embriones transferidos | Media del número de embriones transferidos por ciclo, por grupo; variable cuantitativa |
| Variables dependientes | |
| Índice de embarazo bioquímico | Relación entre el número de pruebas séricas positivas de embarazo entre el total de pacientes que efectuaron dicha prueba |
| Índice de implantación | Relación entre el número de embriones transferidos y el número de sacos visibles por USG TV a las cuatro semanas de la transferencia, variable cuantitativa |

Cuadro 5. Características generales de los pacientes por grupo de estudio

| <i>Factor</i> | <i>Grupo 1</i> | <i>Grupo 2</i> | <i>p</i> |
|-------------------------------|----------------|----------------|----------|
| Edad mujer (años) | 34.9 | 33.5 | NS |
| Tiempo de infertilidad (años) | 5.5 | 4.3 | NS |
| FSH (d3) UI/L | 6.7 | 6.2 | NS |
| LH (d3) UI/L | 4.8 | 3.9 | NS |
| E2 (d3) pg/mL | 39.3 | 42.4 | NS |
| Prolactina | 21.5 | 18.5 | NS |
| Factor masculino (%) | 41 | 61.9 | NS |
| Factor tubario (%) | 29.1 | 32.6 | NS |
| Factor ovárico (%) | 25 | 9.7 | NS |
| Factor uterino (%) | 16.6 | 21.7 | NS |
| Factor inexplicable (%) | 4.1 | 0 | NS |

Cuadro 6. Características de cada ciclo por grupo de estudio

| <i>Factor</i> | <i>Grupo 1</i> | <i>Grupo 2</i> | <i>p</i> |
|----------------------------------|----------------|----------------|----------|
| Número de ampollas de FSHr | 24.5 | 32.9 | S |
| Número de ampollas de hMG | 14.2 | 9.5 | S |
| Folículos >15 mm (d10) | 6.4 | 7.7 | NS |
| E2 (d10) pg/mL | 1724.5 | 1875 | NS |
| Grosor endometrial (d10) | 8.7 | 9.3 | NS |
| Inyec/insem | 7.9 | 8.4 | NS |
| Ovocitos fertilizados | 4.5 | 4.4 | NS |
| Índice de fertilización | 58.9 | 52.5 | NS |
| Número de embriones transferidos | 2.5 | 2.3 | NS |

Cuadro 7. Resultados del procedimiento

| Factor | Grupo 1 | Grupo 2 | p |
|-------------------------------|---------|---------|----|
| Índice de embarazo bioquímico | 41.6 | 40.2 | NS |
| Índice de implantación | 14.2 | 16.9 | NS |

causa más frecuente de infertilidad de las pacientes, se puede apreciar que las del grupo 1 eran mayores que las del grupo 2 (34.9 vs 33.5 años), lo cual concuerda con el perfil hormonal promedio (Cuadro 5), en el que la FSH y la LH fueron superiores en el grupo 1, con estradiol sérico basal menor para el grupo 1 que para el grupo 2 y mayor tiempo de infertilidad para el primer grupo. La explicación de la falta de diferencia estadística puede recaer en el número de casos por cada grupo.

En cuanto a la estimulación ovárica, se encontró diferencia estadística en el número de ámpulas utilizadas de FSHr y de hMG (Cuadro 6). Esto tiene dos componentes: primero, los diferentes esquemas de estimulación ovárica de cada médico que participó en el trabajo, y segundo, las variables edad y perfil hormonal basal, las cuales, al individualizar cada caso, afectan el esquema de estimulación en cuanto al número de ámpulas utilizadas para cada medicamento en particular. La respuesta a la estimulación ovárica dada por el número de folículos mayor de 15 mm, la concentración de estradiol sérico y el grosor endometrial, estimados el día 10 del ciclo, no mostraron diferencias significativas al comparar los grupos (Cuadro 6). A su vez, el número de ovocitos inyectados/inseminados, el índice de fertilización y el número de embriones transferidos por grupo fue similar; aunque esto puede ser un punto a favor de la homogeneidad de ambos grupos de estudio, se aprecian diferencias que pueden estar relacionadas con la edad y el perfil hormonal basal, como concentraciones de estradiol más bajas en el grupo 1 que en el grupo 2 (1,724.5 vs 1,875 pg/mL, respectivamente), grosor endometrial de 8.7 mm del grupo 1 comparado con 9.3 mm del grupo 2, y menor número de ovocitos en ciclos del grupo 1 que en los del grupo 2 (7.9 vs 8.4, respectivamente). Si bien el factor masculino es el más frecuente para ambos grupos, la diferencia con la que se presenta en cada uno de ellos (41 vs 61.9% para el 1 y el 2, respectivamente) puede afectar el índice de fertilización de los grupos (58.9 vs 52.5% para el 1 y el 2, respectivamente).

No hubo diferencia significativa en el porcentaje de embarazo bioquímico de cada grupo de estudio (41.6 vs 40.2% para el grupo 1 y el 2, respectivamente). Esto coincide con los resultados obtenidos por Fatemi y colaboradores, quienes reportaron porcentajes de embarazo de 29.7% para el grupo de soporte de la fase lútea con estradiol y progesterona, contra 26% del grupo de progesterona solamente.⁵ La diferencia más importante entre este trabajo y el mencionado es el protocolo de supresión; en éste se eligió la supresión con agonista de la GnRH en fase lútea tardía, y en el de Fatemi y colaboradores, la supresión con antagonista de la GnRH.⁵ En la revisión sistemática y metanálisis publicados por Gelbaya y colaboradores en 2008, se registraron porcentajes de embarazo de 38.9% para pacientes con soporte de fase lútea con estradiol y progesterona, y de 32% para mujeres con progesterona únicamente. No hay diferencia significativa entre dichos esquemas de tratamiento, lo cual es similar a los resultados que se obtuvieron en este estudio.⁶ De acuerdo con Fatemi, la heterogeneidad en los estudios es una de las principales limitantes para llegar a conclusiones definitivas, algo en lo que los autores de este estudio están de acuerdo y que se considera que afecta y limita este trabajo.

El índice de implantación obtenido fue similar en ambos grupos, de 14.2% para el grupo 1 y de 16.9% para el grupo 2, sin diferencias estadísticas. Esto difiere del metanálisis de Pritts y Atwood, quienes destacaron que la variable que refleja las ventajas de añadir estradiol al soporte de fase lútea con progesterona es el porcentaje de implantación; esto, en ciclos con supresión hipofisaria mediante agonista de la GnRH en fase lútea tardía, como en este estudio;⁷ sin embargo, en el metanálisis más reciente de Gelbaya y colaboradores se comunicaron índices de implantación de 23.7 y 22.1% para los grupos de estradiol+progesterona y progesterona, respectivamente, sin diferencias significativas. Nuevamente, la heterogeneidad de los estudios incluidos en este último metanálisis no permite establecer una conclusión final.⁶

Entre los aspectos que limitan los resultados de este trabajo se encuentran: el hecho de ser un estudio de cohorte; no hay distribución al azar de los ciclos; el número de casos incluidos por cada grupo de estudio, lo cual a su vez podría revelar diferencias estadísticas en las características generales de las pacientes, para lo

cual tendrían que ajustarse los grupos; y las diferencias en los esquemas de estimulación, que son el producto de la participación de varios médicos y de la individualización del manejo de cada paciente.

Es posible que sólo sea un subgrupo de pacientes en los programas de reproducción asistida el que desarrolle un defecto en la impregnación con estradiol o que requiera estradiol adicional. Tales grupos podrían estar constituidos por mujeres con concentraciones bajas basales de estradiol, de LH, o de ambas. Sólo ellas serían las beneficiadas con la adición de valerianato de estradiol durante la fase lútea. Dadas las características del programa de reproducción asistida del Instituto para el Estudio de la Concepción Humana y el tiempo con que se contaba para llevar a cabo este estudio, fue necesario limitar la investigación a un grupo de pacientes con perfil hormonal basal normal.

Este trabajo muestra resultados preliminares, por tanto, es necesario reunir muestras mayores para poder definir mejor grupos y subgrupos y dar, así, conclusiones definitivas.

CONCLUSIONES

Con base en los resultados preliminares de este trabajo, se determina que el soporte de la fase lútea con

progesterona y valerianato de estradiol como coadyuvante no ofrece mejores resultados en un programa de fertilización *in vitro*-inyección intracitoplasmática de espermatozoides con transferencia de embriones en comparación con la progesterona sola.

REFERENCIAS

1. Maslar IA. The progestational endometrium. *Semin Reprod Endocrinol* 1988;6:115-128.
2. Ghosh D, Sengupta J. Luteal phase ovarian oestrogen is not essential for implantation and maintenance of pregnancy from surrogate embryo transfer in the rhesus monkey. *Hum Reprod* 1994;9:639-637.
3. De Ziegler D. Hormonal control of endometrial receptivity. *Hum Reprod* 1995;10:4-6.
4. Kaider AS, Coulam C. Luteal estrogen supplementation in pregnancies associated with low serum estradiol concentrations. *Early Pregnancy* 2000;4:191-199.
5. Fatemi HM, Kolibianakis EM, Camus M, Tournaye H, et al. Addition of estradiol to progesterone for luteal supplementation in patients stimulated with GnRH antagonist/rFSH for IVF: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2006;21:2628-2632.
6. Gelbaya T, Kyrgiou M, Tsoumpou I, Nardo L. The use of estradiol for luteal phase support in *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles: A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2008;90(6):2116-2125.
7. Pritts EA, Atwood AK. Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. *Hum Reprod* 2002;17:2287-2299.

FE DE ERRATAS

En la fotografía de la portada del número 3, volumen 3 (enero-marzo, 2011) debieron aparecer los siguientes nombres: Dr. Robert Geoffrey Edwards, Bióloga Kay Elder, Louise Brown (niña) y Dr. Patrick Steptoe.

Asimismo, el último párrafo del editorial (volumen 3, número 3, página 100) debió decir así:

Ojalá nos pudiéramos sentir culpables de que nos convirtamos en un personaje como Nobel cuando esta innovación reproductiva en casos que no cumplamos con el objetivo para el cual fue creada: solucionar la infertilidad de parejas infértiles de acuerdo a los límites de nuestra sociedad.