



Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Carrera de Medicina

Trabajo Final

**“Relación entre la tasa de embarazo y el título de
progesterona plasmática mayor y menor a 9ng% en
la fase lútea media previo a la transferencia de
embriones en el Servicio de Medicina
Reproductiva, Grupo Gamma de Rosario, Santa
Fe”**

Alumno: Corgnali, Evelin Giuliana

Tutor: Dra. Perfumo, Patricia Roxana

Rosario- 2022

Agradecimientos

A mis padres, Gabriela y Roberto, por haberme guiado a lo largo de la vida, por intentar darme siempre las mejores respuestas a mis inquietudes durante toda la carrera, al igual que palabras de apoyo, un abrazo, un pañuelo u oído cuando volvía a casa a contarles sobre todo lo que aprendí... gracias por dejarme conocer la medicina y permitirme seguir sus pasos.

A mi hermano, Andrés, que con sus palabras toscas me acomoda las ideas cuando no sé qué camino tomar, que con un mate y el silencio nos volvemos uno...gracias por siempre estar.

A mi tutora, Dra. Patricia Perfumo, por invitarme a ser parte de este proyecto, fue un placer trabajar con usted durante este año. Gracias por guiarme durante todo el proceso y brindarme todos sus conocimientos.

A Freysa y Pepa, por ser mi lugar seguro y que con su simple presencia me arreglaban el corazón.

A mis amigas, Fio, Cassi y Mica, agradecida con la vida por permitirme conocerlas, no estaría acá sin ustedes, las abrazo siempre.

A Cande, Flor y Karen las hermanas que la vida me dio, que a la distancia siempre estuvieron cerca.

A Matías y Checo, mi pequeña familia que me contiene, me apoya y me reconforta en los peores y mejores momentos.

Resumen

Introducción: La infertilidad se define como la imposibilidad de lograr un embarazo luego de mantener relaciones sexuales regulares no protegidas durante un año, es una condición que afecta a 1 de cada 5 parejas en el último tiempo. Una de las maneras de poder lograr el embarazo es a través de tratamientos de fertilización asistida. Con la intención de poder lograr una mayor tasa de embarazo mediante dichos procedimientos resultaría interesante individualizar la preparación hormonal del endometrio mediante la medición del título de progesterona (Pg.) plasmática en la fase lútea media previo a la transferencia de embriones criopreservados ya que es una hormona considerada fundamental en el embarazo.

Objetivo: Relacionar la tasa de embarazo con el título de progesterona plasmática mayor y menor a 9ng% en la fase lútea media previo a la transferencia de embriones criopreservados en ciclos con preparación hormonal del endometrio.

Material y Métodos: Estudio cuantitativo, descriptivo, observacional, de corte transversal y retrospectivo. Se analizaron historias clínicas de pacientes que realizaron transferencias de embriones criopreservados en ciclos con preparación hormonal del endometrio entre período de Enero 2021 y Enero 2022 en el Servicio de Medicina Reproductiva, Grupo Gamma. Se incluyeron mujeres con trastornos de la fertilidad que realizaron terapia hormonal de reemplazo para la transferencia de embriones criopreservados (óvulos propios y/o donados), embriones con desarrollo del blastocisto con cinco días y con morfología de expansión mayor a la categoría 2 de la clasificación Gardner y Schoolcraft.

Resultados: La tasa de embarazo positivos en grupo de Pg. <9ng% sin corrección fue de 57,5%, en grupo Pg. <9ng% con corrección fue de 41,7% y en grupo con Pg. ≥9ng% fue de 57,4% ($p=0,570$).

Conclusión: No existen diferencias estadísticamente significativas en la tasa de embarazo en los diferentes grupos de estudio (pacientes con Pg. plasmática mayor o igual a 9ng%, pacientes con Pg. plasmática menor a 9ng% sin corrección y pacientes con Pg. plasmática menor a 9ng% con corrección).

Palabras claves: Progesterona, Fase lútea, Terapia de reemplazo hormonal, Tasa de embarazo.

INDICE	
Agradecimientos	2
Resumen	3
Listado de abreviaturas	6
Introducción	7
Marco teórico	
1.1 Hormonas	9
2.1 Eje hipotálamo-hipofisario-gonadal	9
2.2 Hipotálamo	9
2.3 Hipófisis	10
2.4 Gónadas (ovarios)	11
3.1 Ciclo menstrual	12
4.1 Cambios hormonales durante el embarazo	12
5.1 Infertilidad	13
6.1 Terapia hormonal (TH)	13
7.1 Técnicas de reproducción asistida (TRA) y reproducción medicamente asistida (RMA)	13
7.2 Fecundación in vitro (FIV)	15
7.3 Inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)	15
7.4 Criopreservación	15
Objetivos	16
Material y métodos	17
Resultados	22
Discusión	25

Bibliografía	28
Anexos	32

Listado de abreviaturas

ACTH	Corticotropina
CRH	Hormona liberadora de corticotropina
E ₂	Estrógeno
FIV	Fecundación in vitro
FSH	Hormona folículo estimulante
GH	Hormona del crecimiento
GHRH	Hormona liberadora de hormona del crecimiento
GnRH	Gonadotropina
ICSI	Inyección intracitoplasmática de espermatozoides
LH	Hormona luteinizante
Pg.	Progesterona
PRL	Prolactina
RMA	Reproducción medicamente asistida
sub β -HCG	Gonadotropina coriónica humana
TH	Terapia hormonal
TRA	Técnicas de reproducción asistida
TRH	Hormona liberadora de tirotropina
TSH	Hormona estimulante tiroidea

Introducción

Las técnicas de reproducción asistida han dado acceso a lograr el embarazo a las parejas con trastornos de fertilidad. En 1970 en Inglaterra se logra el primer nacido de fertilización asistida (Moore & Hasler, 2017).

Según el artículo publicado por Barrenetxea Ziarrusta et al. (2021), hoy 1 de cada 5 parejas consulta por dificultad de lograr el embarazo, y la tasa de éxito de tratamiento depende de la patología y la técnica que se utilice. Focalizándonos en los tratamientos de alta complejidad con gametas propias de la pareja, las tasas de embarazo están entre el 28-42 % y son múltiples las variables que impactan en ese porcentaje, siendo la calidad embrionaria una de las más importantes.

Cuando las transferencias se hacen diferidas o en los tratamientos de ovodonación, la preparación hormonal del endometrio es la forma más utilizada para transferir a esos embriones. Para ello se requiere la utilización de E₂ y Pg. exógenos con el objetivo obtener un endometrio decidualizado y receptivo a la hora de la transferencia (Casper & Yanushpolsky, 2016).

En los últimos años, múltiples publicaciones tales como Alyasin et al. (2021), Gaggiotti-Marre et al. (2018), Labarta et al. (2017), Lawrenz & Fatemi (2022), Zegers-Hochschild et al. (2017), han advertido que el valor de Pg. plasmática en la fase lútea es muy variable tanto en la misma mujer como entre distintas mujeres, ya sea en ciclos naturales o en la preparación endometrial. Dicha variación en el valor hormonal repercute en la tasa de embarazo, pero hasta el momento no se ha podido establecer el rango óptimo a alcanzar para poder garantizar un embarazo exitoso y así individualizar los ciclos suplementados hormonalmente de cada paciente.

Debido a lo mencionado anteriormente, es el interés del siguiente trabajo poder determinar la línea de Pg. óptima en la fase lútea luego de una transferencia de embriones congelados con preparación endometrial sustituida con hormonoterapia y su relación con el embarazo considerado por sub β -HCG positiva. Además, cabe mencionar que presenta una gran fortaleza por ser datos locales de los cuales hay muy poca producción.

¿Cuál es la relación entre la concentración de Pg. plasmática en la fase lútea de ciclos suplementados hormonalmente en pacientes que realizan transferencia de embriones

criopreservados de tratamientos de fertilización asistida y la tasa de embarazo en el Servicio de Medicina Reproductiva, Grupo Gamma?

Marco Teórico

1.1 Hormonas

Las hormonas son sustancias químicas, producidas por grupos celulares o glándulas, son secretadas hacia la circulación periférica y desencadenan respuestas específicas en los tejidos (células u órganos) distantes.

Se clasifican en endocrinas (son volcadas a la circulación y ejercen efectos distantes), paracrinas (actúan sobre células alrededor del lugar de origen) y autocrinas (ejercen acción sobre la célula que la produjo) (Fox, 2017).

El sistema endócrino se encuentra sujeto a una regulación denominada retroalimentación que puede ser negativa o positiva. La primera, produce una inhibición en la producción de dicha hormona; y la segunda, estimula la liberación hormonal. Ambos mecanismos interactúan para mantener una homeostasis en los sistemas hormonales (Baynes & Dominiczak, 2014).

2.1 Eje hipotálamo-hipofisario-gonadal

El eje hipotálamo-hipofisario-gonadal corresponde al conjunto de hormonas que interactúan entre sí y sobre diferentes órganos permitiendo el correcto desarrollo del proceso reproductivo.

Tres son los compartimentos principales que lo integran (Testa et al., 2020):

- Hipotálamo
- Hipófisis
- Gónadas (ovarios)

2.2 Hipotálamo

Es una pequeña estructura nerviosa situada en la base del cerebro, por encima del quiasma óptico y por debajo del tercer ventrículo. Está constituido por neuronas que se agrupan constituyendo núcleos.

Los principales productos secretados por el hipotálamo son los factores liberadores de hormonas hipofisarias (Berek, 2020):

- Hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), que controla la secreción de la hormona luteinizante (LH) y de la hormona folículo estimulante (FSH)

- Hormona liberadora de corticotropina (CRH), que controla la secreción de la corticotropina (ACTH)
- Hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH), que regula la descarga de la hormona del crecimiento (GH)
- Hormona liberadora de tirotropina (TRH), que regula la liberación de la hormona estimulante tiroidea (TSH)

Hormona liberadora de gonadotropina GnRH

Es un péptido que estimula la secreción de LH y FSH por parte de la adenohipófisis. Su característica principal radica en que su secreción es de manera pulsátil variando en frecuencia y amplitud a lo largo de todo el ciclo menstrual. La fase folicular se caracteriza por pulsos frecuentes, de pequeña amplitud y, la fase lútea presenta un alargamiento progresivo del intervalo entre los pulsos y una amplitud mayor. La secreción pulsátil es indispensable para la variación en la liberación de LH y FSH (Berek, 2020).

2.3 Hipófisis

Es una glándula ubicada en la silla turca (hueso esfenoidal), se encuentra conectada con el hipotálamo a través del tallo hipofisario, que contiene un complejo entramado de axones y vasos sanguíneos portales.

La hipófisis se divide en hipófisis anterior o adenohipófisis e hipófisis posterior o neurohipófisis. La primera, representa aproximadamente el 80% de la glándula y contiene cinco tipos de células productoras de hormonas (Gori et al., 2016):

- Gonadotropos, producen FSH y LH
- Lactotropos, producen prolactina (PRL)
- Somatotropos, producen GH
- Tirotropos, producen TSH
- Adrenocorticotropos, producen ACTH

Gonadotropinas: LH y FSH

La FSH estimula el crecimiento de las células de la granulosa en los folículos primarios y estimula la síntesis de E₂.

La LH es la responsable de la ovulación, su concentración se incrementa bruscamente y provoca la rotura del folículo dominante, liberando al ovocito. También, estimula la formación del cuerpo lúteo (Hoffman et al., 2014).

2.4 Gónadas (ovarios)

Citando a Hoffman et al. (2014), son dos órganos ubicados a ambos lados del útero, en los extremos distales de las trompas de Falopio.

Están compuestos por tres partes: una región cortical externa, que contiene epitelio germinativo y folículos, una región medular que presenta tejido conectivo y células intersticiales, y un hilio que contiene vasos sanguíneos, linfáticos y nervios que penetran a los ovarios (Genesser, 2013).

Estos órganos tienen dos funciones interrelacionadas: la producción de ovocitos y la fabricación de esteroides y péptidos hormonales que crean un ambiente adecuado para la fertilización e implantación ulterior del embrión en el endometrio (Hoffman et al., 2014).

Estrógeno

Son hormonas producidas por el ovario (células de la granulosa, células paraluteínicas del cuerpo amarillo, folículos atrésicos y células del estroma), la corteza suprarrenal y la unidad fetoplacentaria. Existen múltiples tipos de estrógenos, pero, los más importantes en la mujer son: la estrona, el 17 β -estradiol y el estriol (Gori et al., 2016).

Principales acciones fisiológicas de los E₂ sobre el aparato genital femenino (Constanzo, 2014):

- Desarrollo de caracteres sexuales secundarios
- Desarrollo de tejido mamario
- Bloqueo de acción de PRL sobre mama
- Proliferación de tejido endometrial y modificación del moco cervical
- Aumento de la contractilidad tubárica
- Proliferación y desarrollo de las células de la granulosa del folículo ovárico
- Regulación de receptores de hormonas sexuales y gonadotrofinas
- Regulación de la retroalimentación positiva y negativa sobre la LH y FSH
- Mantenimiento del embarazo

- Disminución del umbral uterino frente a los estímulos contráctiles

Progesterona

Es una hormona producida por las gónadas femeninas, dentro de sus principales funciones sobre el aparato reproductor encontramos (Constanzo, 2014):

- Mantenimiento de la actividad secretora del útero sobre la fase lútea
- Desarrollo mamario
- Regulación de la retroalimentación negativa sobre la LH y FSH
- Mantenimiento del embarazo
- Aumento del umbral uterino frente a los estímulos contráctiles

3.1 Ciclo menstrual

El ciclo menstrual puede ser descrito desde el punto de vista hormonal, ovárico o endometrial.

Hormonalmente es posible dividirlo en tres fases (Constanzo, 2014):

- Fase folicular: comprende desde el día 0 (primer día de menstruación) y día 14 aproximadamente, esta fase puede variar en tiempo y modificar así la duración total del ciclo menstrual.
En ella, predomina la acción del E₂.
- Fase ovulatoria: corresponde a la ovulación que se da el día 14 +/- 2. Existe un pico de LH que permite la rotura del folículo ovárico estimulada por un aumento de la concentración de E₂ plasmático.
- Fase lútea: comprende el periodo post ovulación hasta la menstruación, con una duración de 14 días en total, esta no se modifica. En ella predomina la acción de la Pg.

4.1 Cambios hormonales durante el embarazo

La gonadotropina coriónica humana (sub β -HCG) es secretada por el trofoblasto a partir del 8vo día post ovulación, su ritmo de secreción va en aumento hasta llegar al valor máximo entre las 10 y 12 semanas de gestación y luego va descendiendo paulatinamente. Su función radica en mantener el cuerpo lúteo durante las primeras semanas de gestación hasta que la placenta se desarrolle (Constanzo, 2014).

En cuanto a los esteroides sexuales, estrógeno y progesterona, aumentan progresivamente durante toda la gestación para luego decaer en el momento del parto (Cunningham et al., 2021).

5.1 Infertilidad

“Imposibilidad de concebir un embarazo luego de un año de coitos regulares (2-3 veces/sem) no protegidos” (Kopelman et al, (s.f), p.9).

La infertilidad puede ser clasificada en primaria cuando la pareja nunca pudo concebir un embarazo, y secundaria cuando no logra embarazar luego de un año, pero tiene antecedentes de un embarazo previo.

Dentro de las causas de infertilidad se encuentran (Testa et al., 2020):

- Factor femenino (50%)
 - Endócrino ovárico
 - Tuboperitoneal
 - Cervical
 - Uterino
- Factor masculino (40%)
- Factor mixto (30%)
- Esterilidad sin causa aparente (10-20%)

6.1 Terapia hormonal (TH)

Las mujeres que presentan ciclos menstruales regulares tienen la posibilidad de realizar una técnica de reproducción asistida con un ciclo natural con o sin la utilización de agonistas GnRH. Pero, no todas las mujeres poseen un ciclo regular, por lo cual, en estos casos se recurre a una terapia hormonal con el fin de preparar el endometrio para la posterior implantación.

Los fármacos utilizados son E₂ y Pg., además puede o no utilizarse agonistas GnRH con el fin de estimular la ovulación (Casper & Yanushpolsky, 2016).

7.1 Técnicas de reproducción asistida (TRA) y reproducción medicamente asistida (RMA)

“Son tratamientos o procedimientos en los que se intenta aproximar de forma artificial los gametos femeninos y masculinos para lograr el embarazo. Incluye la manipulación tanto de ovocitos como espermatozoides o embriones humanos y, no incluye inseminación asistida (inseminación artificial) usando espermatozoides ni de la pareja ni de un donante” (Zegers-Hochschild et al., 2017, p.10). Dentro de los procedimientos que podemos encontrar fecundación in vitro y la transferencia de embriones, la transferencia intratubárica de gametos, la transferencia intratubárica de cigotos, la transferencia intratubárica de embriones, la criopreservación de ovocitos y embriones, la donación de ovocitos y embriones, y el útero surrogado (Zegers-Hochschild et al., 2017).

En función de dónde se lleva a cabo su encuentro se dividen en técnicas de baja y de alta complejidad. Las primeras, la unión del óvulo y espermatozoide se produce dentro del organismo, en cambio, en las segundas, dicha unión se produce en el laboratorio de reproducción (Testa et al., 2020).

Se puede realizar con gametos propios o donados, cuando se realiza con ovocitos donados siempre el procedimiento que se lleva a cabo con técnicas de alta complejidad.

Tanto la inseminación artificial como las TRA se pueden englobar dentro del término reproducción medicamente asistida (RMA), “la cual también incluye la reproducción lograda a través de la inducción de ovulación, estimulación ovárica controlada y desencadenamiento de la ovulación” (Zegers-Hochschild et al, 2017, p.9).

Dentro de las principales indicaciones para la realización de técnicas de alta complejidad se encuentran (Testa et al., 2020):

- Factor tuboperitoneal
- Endometriosis grave
- Factor masculino moderado/ grave
- No logro de embarazo luego de 4-6 intentos de baja complejidad
- Disminución de la reserva ovárica
- Tratamientos oncológicos
- Esterilidad sin causa aparente
- Parejas serodiscordantes

Los pasos generales para realizar dichos procedimientos son (Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva [SAMeR], 2020):

- Hiperestimulación ovárica controlada con monitorización de la ovulación.
- Recuperación de ovocitos por punción guiada por ecografía
- Obtención de la muestra de semen
- Inseminación en laboratorio (FIV), o Inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)
- Desarrollo in vitro de los embriones durante 5 días, condición de blastocisto
- Transferencia embrionaria intrauterina
- Suplementación hormonal de fase lútea
- Determinación de la sub β -HCG cuantitativa a los 12 días de la transferencia
- Ecografía transvaginal en caso de embarazo clínico

7.2 Fecundación in vitro (FIV)

Procedimiento que permite la fecundación de los gametos fuera del cuerpo de la mujer. “Los espermatozoides se ponen en contacto con los ovocitos en condiciones idóneas para facilitar que la fecundación ocurra espontáneamente. Una vez conseguida la fecundación y el desarrollo in vitro de los embriones, se selecciona el número adecuado de éstos para ser transferidos al útero, con el objeto de conseguir una gestación evolutiva” (Sociedad Española de Fertilidad, 2012, p.42).

7.3 Inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)

Consiste en la inyección de un único espermatozoide en el citoplasma del ovocito. Es un tipo de FIV que se utiliza principalmente cuando existen factores masculinos graves (Testa et al., 2020).

7.4 Criopreservación

Procedimiento en el cual se realiza la congelación o la vitrificación y el almacenamiento de gametos, cigotos, embriones o tejido gonadal.

La Criopreservación de embriones permite a la pareja transferencias embrionarias en ciclos sucesivos, sin necesidad de repetir la estimulación de ovulación ni la captación ovocitaria por punción (Testa et al., 2020).

Objetivos de la investigación

Objetivo general:

Relacionar la tasa de embarazo con el título de progesterona plasmática mayor y menor a 9ng% en la fase lútea media previo a la transferencia de embriones criopreservados en ciclos con preparación hormonal del endometrio.

Objetivos específicos:

- Comparar las tasas de embarazos entre mujeres con título de progesterona plasmática mayor o igual a 9ng% y mujeres con título de progesterona plasmática menor a 9ng%.
- Estudiar si la tasa de embarazos en mujeres con título de Pg. plasmática menor a 9ng% difiere según el uso de corrección de Pg. por otra vía de administración.
- Caracterizar la muestra de pacientes bajo estudio según edad de las mujeres y uso de gametas propias o donadas y estudiar si la tasa de embarazos difiere entre mujeres que han hecho uso de gametas propias y mujeres que han utilizado gametas donadas.

Material y Métodos

Diseño

Estudio cuantitativo, descriptivo, observacional, de corte transversal y retrospectivo.

Ámbito

Servicio de Medicina Reproductiva, Grupo Gamma, ubicado en Catamarca 1333 en la ciudad de Rosario, Santa Fe, Argentina. Es un centro de tipo privado de tercer nivel de complejidad.

Período

16 de enero 2021 a 31 de enero 2022.

Población

Se incluyeron a parejas con trastornos de la fertilidad que realizaron transferencias de embriones de gametas propias y donadas criopreservados en ciclos diferidos y suplementados con E₂ y Pg.

Criterio de inclusión

- Mujeres de parejas con trastornos de la fertilidad que realizaron transferencia de embriones de gametas propias o donadas criopreservados de buena calidad.
- Pacientes suplementadas hormonalmente: E₂ 6mg/día vía oral a partir del tercer día del ciclo por 8 a 10 días, seguido de Pg. vaginal 800mg/día hasta la confirmación del embarazo.
- Mujeres menores de 40 años que realizaron transferencia embrionaria con óvulos propios.
- Mujeres mayores de 18 años que realizaron transferencia embrionaria con óvulos donados.
- Embriones que alcanzaron el desarrollo del blastocisto con cinco días.
- Embriones con morfología de expansión del blastocisto mayor a la categoría 2 de la clasificación Gardner y Schoolcraft.

Criterio de exclusión

- Historias clínicas incompletas que no cuentan con datos de rigor para constitución de las variables definidas en el estudio.

Muestreo y tamaño muestral

Se trató de un muestreo no probabilístico por conveniencia.

Instrumentos o procedimientos

Se recaudaron datos de una fuente secundaria (historias clínicas) de pacientes que realizaron tratamientos de fertilización asistida con óvulos propios y donados criopreservados. Los datos que se recolectaron son la edad de la paciente, la fecha de realización de la transferencia embrionaria, el tipo de procedimiento de fertilización asistida utilizado (FIV-ICSI), el tipo de embriones (propios-donados), días de desarrollo del blastocisto, grado de morfología de expansión del blastocisto (clasificación de Gardner y Schoolcraft), fecha de toma de muestra plasmática para dosaje de título de Pg., título de Pg. plasmática en fase lútea, título de Pg. plasmática luego de la corrección con Pg., fecha de toma de muestra plasmática para dosaje de título de sub β -HCG, título de sub β -HCG plasmática y datos de corrección (tipo de Pg. utilizada).

Para la preparación endometrial se utilizó E₂ 6mg/día vía oral a partir del tercer día del ciclo, además se monitorizó mediante ecografía transvaginal hasta que la paciente obtuvo un endometrio mayor a 7mm. Cuando esa condición se cumplió, la paciente recibió la suplementación de 800mg de Pg. por vía vaginal y se midió la Pg. plasmática el día anterior a la transferencia embrionaria.

Para la corrección del título de Pg. en aquellas pacientes que se encontraron por debajo de 9ng% se utilizó Pg. subcutánea 25mg (Alterpure®), Pg. vaginal 200mg (Utrogestan®) o Pg. vaginal 8% crema (Crinone®), y se repitió el dosaje de Pg. plasmática luego de 5-7 días.

Las pacientes realizaron a los 12 días de la transferencia embrionaria un dosaje de sub β -HCG plasmática. Un valor por encima de 5mUI/ml fue interpretado como embarazo.

Definiciones

Título de Pg.: la toma de muestra fue tomada el día previo a la transferencia embrionaria, la unidad de medición fue en ng%.

Embarazo químico: es aquel que se confirma con un título de sub β -HCG mayor a 5mUI/ml sin tener todavía la imagen ecográfica que confirma el embarazo.

Preparación endometrial: E₂ 6mg/24hs vía oral por 8 a 10 días y luego Pg. vaginal 800mg/24hs por 5 días.

Tasa de embarazo: número de sub β -HCG positivas sobre el total de los casos.

Gameta: hace referencia al óvulo y espermatozoide, que pueden ser propios de la pareja o pueden ser donadas de donantes anónimos.

Corrección: en aquellas pacientes que presentaron un valor de Pg. plasmática menor a 9ng% se utilizó Pg. por otra vía de administración para poder aumentar el valor plasmático de Pg. para ello, fueron utilizadas Pg. subcutánea 25mg, Pg. vaginal 200mg y Pg. vaginal 8% crema.

Clasificación Gardner y Schoolcraft: es una clasificación que evalúa la morfología de los blastocistos. El grado de expansión se define del 1 al 6, siendo 1 el blastocisto que inicia la cavitación, 2 el blastocisto temprano, 3 el blastocisto completo, 4 el blastocisto expandido, 5 el blastocisto que inicia la eclosión y 6 el blastocisto eclosionado que ha abandonado la zona pelúcida. La masa celular interna se clasifica de la A a la D según el número de células que la forman y la compactación de éstas, siendo A la puntuación más alta y D la más baja. El trofoectodermo se clasifica de la A (mejor calidad) a la D (peor calidad) según la cantidad de células que la forman y el tapiz que forman.

Variables

- Título de Pg. plasmática. Variable cuantitativa continua. Operacionalización: en ng%.
- Grupo Pg. Plasmática. variable cualitativa dicotómica. Operacionalización: valor superior o igual a 9ng%, valor inferior a 9 ng%.
- Edad. Variable cuantitativa discreta. Operacionalización: medida en años.
- Embarazo químico. Variable cualitativa dicotómica. Operacionalización: positivo, negativo.
- Gameta. Variable cualitativa dicotómica. Operacionalización: propio, donado.
- Corrección Pg. plasmática. Variable cualitativa dicotómica. Operacionalización: con corrección, sin corrección.

- Tipo de corrección. Variable cualitativa nominal. Operacionalización: subcutánea 25mg, vaginal 200mg, vaginal 8% crema.
- Grupo Pg. Plasmática post corrección. Variable cualitativa dicotómica. Operacionalización: valor superior o igual a 9ng%, valor inferior a 9 ng%.

Análisis estadístico

En una primera instancia se dicotomizó la variable Título de Pg. Plasmática en dos grupos: mujeres con Título de Pg. Plasmática inicial < 9 ng% y mujeres con Título de Pg. Plasmática inicial ≥ 9 ng%. Dado que algunas de las mujeres con Título de Pg. Plasmática inicial < 9 ng% recibieron un tratamiento para corregir dicho valor y otras no, para el análisis se consideraron 3 grupos:

- Mujeres con Título de Pg. Plasmática inicial ≥ 9 ng%.
- Mujeres con Título de Pg. Plasmática inicial < 9 ng% y uso de corrección.
- Mujeres con Título de Pg. Plasmática inicial ≥ 9 ng% sin uso de corrección.

La tasa de embarazos positivos dentro de cada grupo se calculó como el cociente entre la cantidad de embarazos positivos en el grupo de interés y el total de mujeres dentro de ese grupo.

Para describir los resultados de las variables cualitativas se utilizaron gráficos de torta y tablas de frecuencias. Para las variables cuantitativas primero se estudió la normalidad de las mismas y en el caso de variables con distribución normal se informó la media como medida de tendencia central y la desviación estándar como medida de dispersión.

Para estudiar asociación entre variables cualitativas se utilizó la Prueba Chi-cuadrado de asociación y para comparar los promedios de variables cuantitativas entre dos grupos se utilizó la Prueba T-Student para muestras independientes. En ambos casos se consideró un nivel de significación del 5%.

Consideraciones éticas

En lo referente a las consideraciones éticas, el presente trabajo de investigación fue llevado a cabo en el marco de lo dispuesto en la Declaración de Helsinki y en la Ley Nacional de Protección de Datos Personales (Ley N° 25.326), asegurando el anonimato y la confidencialidad. Además, este trabajo consta con la autorización de la Universidad Abierta

Interamericana y se posee autorización del Servicio de Medicina Reproductiva, Grupo Gamma, para la utilización de las historias clínicas de los pacientes (ver anexos).

Resultados

Se analizó una muestra de 174 pacientes que recibieron transferencia de embriones criopreservados en ciclos con preparación hormonal del endometrio.

En la tabla 1 se observa que, inicialmente, el 30% (52) de las mujeres bajo estudio presentó un nivel de Pg. < 9 ng%. El 23% (12) de estas mujeres recibió algún tratamiento para corregir el nivel de Pg. y se observó que 7 de las 12 mujeres que recibieron corrección lograron un nivel de Pg. > 9 ng% luego del tratamiento, 1 continuó con niveles de Pg. inferiores a 9 ng% y se desconoce el valor de Pg. post corrección para 4 de las mujeres bajo estudio.

Los tratamientos utilizados para corregir el nivel de Pg. fueron Pg. subcutánea 25mg en 10 de las 12 mujeres, Pg. vaginal 8% crema en 1 mujer y sólo Pg. vaginal 200mg en la mujer restante. La paciente que continuó con niveles de Pg. por debajo de 9 ng% luego del tratamiento recibió el tratamiento de Pg. subcutánea.

Tabla 1

Distribución muestral de las mujeres según niveles de Pg. iniciales y post corrección

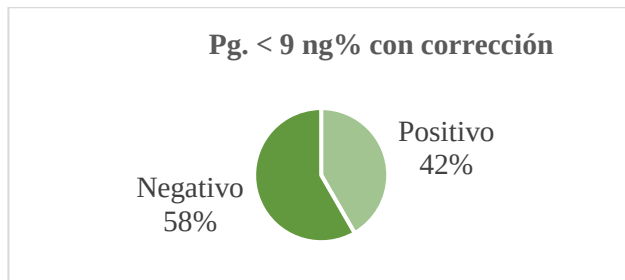
Pg. Inicial	Pg. Post corrección			Total general
	Missing	< 9 ng%	≥ 9 ng%	
< 9 ng%	4	41	7	52
Con corrección	4	1	7	12
Sin corrección	0	40	0	40
≥ 9 ng%	0	0	122	122
Sin corrección	0	0	122	122
Total	4	41	129	174

Nota. Pg.: progesterona.

A continuación, el Gráfico 1.a muestra que la tasa de embarazos positivos en el grupo de Pg. < 9 ng% con uso de corrección es del 42%. El Gráfico 1.b muestra que dicha tasa es del 58% para el grupo de Pg. < 9 ng% que no hizo uso de corrección y el Gráfico 1.c muestra que la tasa de embarazos positivos para el grupo de Pg. Inicial ≥ 9 ng% es del 57%.

Gráfico 1.a

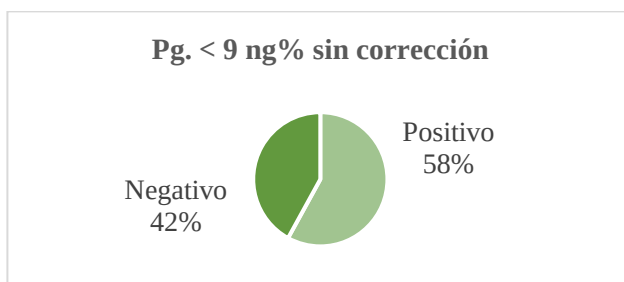
Tasa de embarazos en el grupo de Pg.<9 ng% con uso de corrección



Nota. Pg.: progesterona.

Gráfico 1.b

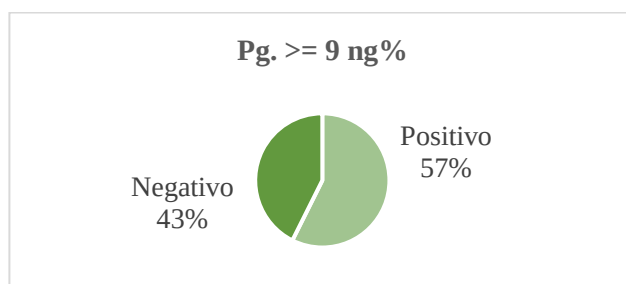
Tasa de embarazos en el grupo de Pg.<9 ng% sin corrección



Nota. Pg.: progesterona.

Gráfico 1.c

Tasa de embarazos en el grupo de Pg.>=9 ng% sin corrección



Nota. Pg.: progesterona.

Para estudiar si las diferencias observadas en los resultados de los embarazos para los 3 grupos bajo estudio son estadísticamente significativas, en la Tabla 2 se presentan los resultados de la Prueba Chi-cuadrado de asociación.

Tabla 2

Prueba de Asociación entre resultado del embarazo y grupo de Pg.

		Grupo de Pg.				P-Value	Test
		Total	>= 9ng%	< 9ng% con corrección	< 9ng% sin corrección		
n		174	122	12	40		
Embarazo, n (%)	Negativo	76 (43.7)	52 (42.6)	7 (58.3)	17 (42.5)	0.570	Chi-squared
	Positivo	98 (56.3)	70 (57.4)	5 (41.7)	23 (57.5)		

Nota. Pg.: progesterona.

Si bien la tasa de embarazos positivos para el grupo Pg. < 9 ng% con corrección es menor a la de los otros dos grupos, la Tabla 2 muestra que las diferencias encontradas no son estadísticamente significativas.

Para continuar el análisis se desea caracterizar a la muestra de pacientes bajo estudio según la edad de las mujeres y uso de gametas propias o donadas y estudiar si la tasa de embarazos difiere entre mujeres que han hecho uso de gametas propias y mujeres que han utilizado gametas donadas.

Mediante el test de Shapiro Wilk (p-value < 0.05) se comprobó que la edad de las mujeres bajo estudio sigue una distribución normal. La edad promedio de las mujeres es de 34.3 años, con una desviación estándar de 3.5 años.

En la Tabla 3 se observa que la edad promedio de las mujeres con embarazo positivo no difiere significativamente de la edad promedio de las mujeres con embarazo negativo.

También se observa que la tasa de embarazos positivos es del 85.7% para el grupo de mujeres que hizo uso de gametas propias y del 84.2% para el grupo de mujeres que utilizó gametas donadas. Dichas diferencias no son estadísticamente significativas.

Tabla 3

Resultado del embarazo según edad de las mujeres y uso de gametas propias o donadas

		Resultado del embarazo				P-Value	Test
		Missing	Total	Negativo	Positivo		
n			174	76	98		
Edad, mean (SD)		26	34.3 (3.5)	34.5 (3.5)	34.2 (3.5)	0.622	Two Sample T-test
Gameta, n (%)	Donado	0	26 (14.9)	12 (15.8)	14 (14.3)	0.951	Chi-squared
	Propio		148 (85.1)	64 (84.2)	84 (85.7)		

Discusión

En la actualidad gran parte de las parejas con trastornos de la fertilidad realizan tratamientos de fertilización asistida para lograr el embarazo.

La preparación endometrial mediante la sustitución hormonal es utilizada cuando se obtiene más de un embrión, por lo cual éstos quedarán criopreservados para transferencias diferidas en tratamientos posteriores y en aquellas pacientes que reciben gametas donadas. Se ha visto que en dicho tipo de pacientes los títulos de Pg. plasmática pueden fluctuar generando un impacto en la tasa de embarazo, por esta razón es el interés del presente estudio poder observar que ocurre con la población estudiada.

En el presente trabajo el valor de Pg. plasmática en la fase lútea considerada como “óptima” fue mayor a 9ng%. Idealmente, el termino de “fase lútea óptima” con valores de Pg. adecuados debería basarse en los niveles de Pg. obtenidas de ciclos espontáneos de mujeres fértiles, pero hay muy pocos estudios sobre dicha población, el autor Hull et al. (1982) realizó uno de los más importantes estudios con mujeres fértiles con ciclos espontáneos y obtuvo un valor de Pg. de 8.5ng% como óptimo.

En cuando a la población estudiada, tanto en las pacientes que presentaron desde un inicio un valor sérico de 9ng% o un valor menor (corregido o no) se observó una tasa de embarazo similar. Tomando un estudio publicado al respecto en el corriente año, podemos citar a Labarta et al. (2022) que obtuvo similares resultados con la diferencia que el valor de corte de Pg. utilizado fue de 9,2ng%. Por otro lado, el mismo autor Labarta et al. (2021) observó que con niveles de Pg. <8.8ng% había una disminución en la tasa de embarazos tanto en pacientes que utilizaron óvulos propios como donados.

Entre los factores que no se tuvieron en cuenta en el presente estudio que podrían modificar el resultado fueron, índice de masa corporal, tipo de infertilidad, patologías asociadas, nivel de estradiol en la fase proliferativa. Por lo cual es necesario realizar una búsqueda más exhaustiva respecto a los factores que podrían favorecer al aumento de la tasa de embarazo en los pacientes que utilizan tratamientos de reproducción asistida con preparación endometrial. Además, es probable que esto también se deba a que el numero de casos analizados no alcanza a poder generar una diferencia estadística significativa.

Si bien los resultados encontrados en la población estudiada no demuestran una diferencia significativa, los centros de fertilidad al momento de la realización de transferencias de embriones consideran a la variable de título de Pg. plasmática $>9\text{ng\%}$ como una condición a cumplir, y en caso de que se encuentre por debajo de dicho valor, es corregido modificando la vía de administración.

Debido a falta de datos en las historias clínicas, el número de pacientes que corrigieron la Pg. plasmática por otras vías de administración (vaginal o subcutánea) es insuficiente para determinar que vía presenta mejor tasa de éxito.

En cuanto al uso de gametas propias o donadas y su relación a la tasa de embarazo, no se obtuvo diferencias significativas entre los grupos. Esto podría deberse a que ambos tipos de embriones para ser transferidos debían ser de buena calidad con mismas características a alcanzar. Un reciente artículo publicado por Brandão et al. (2022), observó que la ausencia de un vínculo genético entre el embrión y su receptor no determina una disminución en la tasa de embarazos. Cabe destacar que el estudio presenta una gran fortaleza al ser multicéntrico y realizarse en pacientes sin trastornos de la fertilidad.

Respecto a la edad de las pacientes que realizaron uso de gametas propias la edad promedio fue similar entre los grupos con embarazo positivo y negativo. No pudiendo establecerse una diferencia con el grupo que utilizó gametas donadas ya que dichos datos no se encontraban en la base de datos.

Limitaciones

Se trató de un estudio unicéntrico, realizado en una población específica, en un periodo temporal específico. Al ser un estudio retrospectivo hubo datos que no pudieron ser recolectados.

Tras lo redactado se sugiere realizar un estudio prospectivo multicéntrico.

Conclusiones

La edad promedio encontrada en las mujeres con embarazo positivo fue similar a las mujeres con embarazo negativo. Además, se observó que no existieron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de embarazos en los tres grupos de estudio (pacientes con Pg. plasmática mayor o igual a $9\text{ng\%}$, pacientes con Pg. plasmática menor a $9\text{ng\%}$ sin corrección

y pacientes con Pg. plasmática menor a 9ng% con corrección) y las tasas de embarazos según el uso de gametas propias o donadas fueron similares.

Referencias bibliográficas

- Alyasin, A., Agha-Hosseini, M., Kabirinasab, M., Saeidi, H. and Shabani Nashtaei, M. (2021). Serum progesterone levels greater than 32.5 ng/ml on the day of embryo transfer are associated with lower live birth rate after artificial endometrial preparation: a prospective study. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 19 (24). <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00703-6>
- Barrenetxea Ziarrusta, G., García Velasco, J., Barranguero Gómez, M. y Salvador, Z. (2021). Tasa de éxito de los tratamientos de reproducción asistida. *Reproducción Asistida ORG*. <https://www.reproduccionasistida.org/exito-en-la-reproduccion-asistida/#fiv-con-ovulos-proprios>
- Baynes, J. y Dominiczak, M. (2014). *Bioquímica médica*. 4º Edición. Editorial Elsevier.
- Berek, Jonathan S. (2020). *Berek y Novak ginecología*. (16º Edición). Editorial Wolters Kluwer.
- Brandão, P., Ceschin, N., Cruz, F., Sousa-Santos, R., Reis-Soares, S., & Bellver, J. (2022). Similar reproductive outcomes between lesbian-shared IVF (ROPA) and IVF with autologous oocytes. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 39, 2061–2067. <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02560-7>
- Casper, R. and Yanushpolsky, E. (2016). Optimal endometrial preparation for frozen embryo transfer cycles: window of implantation and progesterone support. *Fertility and Sterility*, 105 (4), 867-872. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.01.006>
- Conzanzo, Linda. (2014). *Fisiología*. 5º Edición. Editorial Elsevier.
- Cunningham F, & Leveno K.J., & Dashe J.S., & Hoffman B.L., & Spong C.Y., & Casey B.M.(Eds.), (2021). *Williams Obstetricia*, 26e. McGraw Hill.

<https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3103§ionid=259200615>

Fox, S. (Ed.), (2017). *Fisiología humana*, 14° Edición. Editorial McGraw Hill.

Gaggiotti-Marre, S., Martinez, F., Coll, L., Garcia, S., Álvarez, M., Parriego, M., Barri, P., Polyzos, N. and Coroleu, B. (2018). Low serum progesterone the day prior to frozen embryo transfer of euploid embryos is associated with significant reduction in live birth rates. *Gynecological Endocrinology*, 25, 439-442.
<https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1534952>

Genesser, F. (2013). *Histología*. (3ra edición). Editorial Médica Panamericana.

Gori, J., Castaño, R., Lorusso, A. y Tozziano, M. (2016). *Ginecología de Gori*. (Tercera edición). Editorial Médica Panamericana.

Hoffman, B., Schorge, J., Schaffer, J., Halvorson, L., Bradshaw, K. y Cunningham, F. (2014). *Willams Ginecología*. (Segunda edición). Editorial McGraw-Hill Interamericana Editores.

Hull, M., Savage, P., Bromham, D., Ismail, A. and Morris, A. (1982). The value of a single serum progesterone measurement in the midluteal phase as a criterion of a potentially fertile cycle (“ovulation”) derived from treated and untreated conception cycles. *Fertility Sterility*, 37, 355–360.

Kopelman, S., Bozzini, S., Ciarmatori, S., Elberger, L., Grabia, A., Geller, M., Kanzevolsky, L. y Vilela, M. Enfoque inicial de la pareja infértil. (s.f). *Grupo de trabajo para normatizaciones SAMeR*, 9-12.

- Lawrenz, B. and Fatemi, H. (2022). Are serum progesterone measurements truly representative for the identification of an adequate luteal phase in hormonal replacement therapy frozen embryo transfers?. *Human Reproduction*, 37, 639–643, <https://doi.org/10.1093/humrep/deac017>
- Labarta, E., Mariani, G., Holtmann, N., Celada, P., Remohí, J. and Bosch, E. (2017). 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. *Human Reproduction*, 32, 2437–2442. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex316>
- Labarta, E., Mariani, G., Paoletti, S., Rodríguez-Varela, C., Vidal, C., Giles, J., Bellver, J., Cruz, F., Marzal, A., Celada, P., Olmo, I., Alamá, P., Remohi, J. y Bosch, E. (2021). Impact of low serum progesterone levels on the day of embryo transfer on pregnancy outcome: a prospective cohort study in artificial cycles with vaginal progesterone. *Human Reproduction*, 36, 683–692. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa322>
- Labarta, E., Mariani, G., Rodríguez-Varela, C., & Bosch, E. (2022). Individualized luteal phase support normalizes live birth rate in women with low progesterone levels on the day of embryo transfer in artificial endometrial preparation cycles. *Fertility and sterility*, 117, 96–103. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.08.040>
- Labarta E., Sebastian-Leon P., Devesa-Peiro A., Celada P., Vidal C., Giles J., Rodríguez-Varela C., Bosch E. and Diaz-Gimeno P. (2021) Analysis of serum and endometrial progesterone in determining endometrial receptivity. *Human Reproduction*, 36, 184–2870.

- Moore, S. and Hasler, J. (2017). A 100-Year Review: Reproductive technologies in dairy science. *Journal of Dairy Science*, 100, 10314-10331.
<https://doi.org/10.3168/jds.2017-13138>
- Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva. (2020). *Tratado de Reproducción Humana: fisiopatología, fertilización asistida, reprogenética y aplicaciones clínicas*. (Primera edición). Editorial Ascune.
- Sociedad Española de Fertilidad. (2012). Saber más sobre fertilidad y reproducción asistida.
https://www.sefertilidad.net/docs/pacientes/spr_sef_fertilidad.pdf
- Testa, R., Gogorza, S. y Marchitelli, C. (2020). *Ginecología: fundamentos para la práctica clínica*. (Segunda edición). Editorial Médica Panamericana.
- Zegers-Hochschild, F., Adamson, D., Dyer, S., Racowsky, C., Mouzon, J., Sokol, R., Rienzi, L., Sunde, A., Schmidt, L., Cooke, I., Leigh Simpson, J. and Van der Poel, S. (2017). The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertility and Sterility*, 108 (3). <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.005>

Anexo 1. Autorización para acceder a base de datos del Servicio de Medicina Reproductiva

Rosario, 14 de febrero de 2022.

Dra. Idelma Serpa
Jefa del Servicio de Medicina Reproductiva
Grupo Gamma
S/D

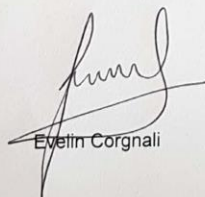
De nuestra mayor consideración:

Por la presente nos dirigimos a usted para solicitar la autorización para acceder a la base de datos del servicio de Medicina Reproductiva, para poder llevar adelante la tesis de mi trabajo final titulada "Relación entre la concentración de progesterona plasmática en la fase lútea de ciclos suplementados hormonalmente para la transferencia embrionaria y la tasa de embarazo".

La misma estará bajo la tutoría de la Dra. Patricia Perfumo "directora del comité de docencia e investigación del servicio de Medicina Reproductiva", que me acompañará a lo largo del proceso del trabajo final para graduarme de médica.

Espero su confirmación para poder presentar el proyecto a las autoridades de la Universidad Abierta Interamericana y, que usted lo eleve a quien corresponda del Grupo Gamma.

Atentamente,



Evelyn Corgnali



Dra. PATRICIA PERFUMO
GINECOLOGIA REPRODUCTIVA
MAT. 9951 - Reg. Esp. 22/235

Dra. Patricia Perfumo

Anexo 2. Autorización de tutor para entrega de anteproyecto

Rosario, 25 de Abril 2022.

De mi mayor consideración:

Quien suscribe, Dra. Perfumo, Patricia Roxana en carácter de tutora, por medio de la presente hace constar, que se hace cargo de la Tutoría del trabajo de investigación de la practica final obligatoria de la carrera de Medicina, cuyo autor es Corgnali, Evelin Giuliana, supervisando el plan correspondiente y aceptando tuturar en el proceso y en el acto de defensa. Ello según cumplimiento de lo acordado con el alumno y las regalas dispuestas por la Universidad Abierta Interamericana.

Sin otro particular, los saludo muy atentamente.



Dra. PATRICIA PERFUMO
GINECOLOGIA REPRODUCTIVA
MAT. 9961 - Reg. Esp. 22/235

Dra. Perfumo, Patricia Roxana

Anexo 3. Autorización de tutor para la presentación del trabajo final de investigación

Rosario, 26 de octubre de 2022

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana

Por este medio doy a conocer que la alumna, CORGNALI EVELIN GIULIANA, se encuentra autorizada a presentar el trabajo final de investigación de la carrera de medicina titulado "Relación entre la tasa de embarazo y el título de progesterona plasmática mayor y menor a 9ng% en la fase lútea media previo a la transferencia de embriones en el Servicio de Medicina Reproductiva, Grupo Gamma de Rosario, Santa Fe" para la fecha 27 de octubre del 2022 y posterior defensa del mismo.

Además, me comprometo a acompañar y estar presente durante la defensa del trabajo final.



Dra. PATRICIA PERFUMO
GINECOLOGÍA REPRODUCTIVA
MAT. 2861 - Reg. Esp. 22/235

Dra. Perfumo, Patricia Roxana