

Efecto de la suplementación de progesterona en ciclos de transferencia embrionaria con preparación endometrial artificial y niveles bajos de progesterona

Effect of progesterone supplementation in embryo transfer cycles with artificial endometrial preparation and low progesterone levels

D Tonelli¹; M Parolín¹; R Sylvestre Begnis¹; L Domenech¹; V Paz²; V Ventura¹; P Perfumo¹; P Hovanyecz¹.

¹ Medica Staff del Servicio de Medicina Reproductiva, Grupo Gamma, Rosario, Argentina.

² Jefa de Laboratorio de Embriología, Grupo Gamma, Rosario, Argentina.

RESUMEN

Pregunta de estudio: En mujeres que realizan preparación artificial de endometrio para tratamientos de transferencia de embriones congelados, ¿Influyen los niveles séricos de progesterona del día de la transferencia en la tasa de embarazo clínico?

Respuesta resumida: Este estudio muestra que la medición de progesterona sérica antes de la transferencia de embriones es una herramienta útil para la optimización de los valores séricos de progesterona en ciclos de preparación endometrial artificial. Dado que los resultados en tasas de embarazo entre las pacientes con niveles séricos adecuados fueron similares a aquellas en la que se realizó corrección luego de presentar niveles bajos de progesterona antes de la transferencia.

Lo que ya se sabe: Estudios previos han demostrado que existe una concentración sérica mínima de progesterona en los ciclos de preparación endometrial por debajo del cual la tasa de éxito disminuye. Esto surge de los datos que vinculan un nivel más alto de progesterona circulante con mayores tasas de

ABSTRACT

Study question: In women undergoing artificial endometrial preparation for frozen embryo transfer treatments, do serum progesterone levels on the day of transfer influence the clinical pregnancy rate?

Summary Answer: This study shows that serum progesterone measurement prior to embryo transfer is a useful tool for optimizing serum progesterone values in artificial endometrial preparation cycles. Given that the results in pregnancy rates among patients with adequate serum levels were similar to those in which correction was made after presenting low levels of progesterone before the transfer

What is already known: Previous studies have shown that there is a minimum serum concentration of progesterone in endometrial preparation cycles below which the success rate decreases. This arises from data linking a higher level of circulating progesterone with higher

nacidos vivos y un menor riesgo de aborto espontáneo en los ciclos de transferencia de embriones criopreservados. Sin embargo, los resultados en cuanto a punto de corte y esquema óptimo son contradictorios.

Diseño del estudio: Estudio de cohorte retrospectivo.

Material y métodos: Se incluyeron 205 pacientes que realizaron preparación artificial del endometrio para transferencia de embriones criopreservados con óvulos propios o de ovodonación entre marzo del 2022 a junio del 2022 en el Instituto Gamma, en Rosario, Santa Fe. Se obtuvo información de las historias clínicas electrónicas de cada paciente.

Resultados: La progesterona media en el día de la transferencia de embriones en suero fue de 16,9 ng/ml. Se alcanzaron valores plasmáticos mayores con la vía de administración vaginal. En 24 pacientes la progesterona se encontraba en valores menores a 9,2 ng/ml el día de la transferencia, en todos los casos se suplementó y los valores 72 horas posteriores mostraron en el 100% de los casos un valor superior a dicha cifra. Los resultados reproductivos con la suplementación fueron comparables a aquellos en los que la progesterona inicial fue mayor a 9,2 ng/ml inicialmente.

Limitaciones del estudio: La principal limitación del estudio es el bajo número de pacientes incluidos y su diseño retrospectivo.

Palabras clave: Progesterona plasmática, transferencia de embriones criopreservados, tasa de embarazo clínico.

live birth rates and a lower risk of miscarriage in cryopreserved embryo transfer cycles. However, the results in terms of cut-off point and optimal scheme are contradictory.

Study design: Retrospective cohort study

Material and methods: 205 patients who underwent artificial preparation of the endometrium for transfer of cryopreserved embryos with their own or oocyte donation between March 2022 and June 2022 at the Gamma Institute, in Rosario, Santa Fe, were included. Information was obtained from the electronic medical record of each patient.

Results: The mean progesterone on the day of embryo transfer in serum was 16.9 ng/ml. Higher plasma values were achieved with the vaginal route of administration. In 24 patients, progesterone was at values less than 9.2 ng/ml on the day of transfer, in all cases it was supplemented and the values 72 hours later showed a value higher than that figure in 100% of cases. Reproductive results with supplementation were comparable to those where initial progesterone was greater than 9.2 ng/ml initially.

Study limitations: The main limitation of the study is the low number of patients included and its retrospective design.

Keywords: Plasma progesterone, cryopreserved embryo transfer, clinical pregnancy rate.

INTRODUCCIÓN

Las transferencias de embriones criopreservados se han incrementado notoriamente en la última década por varias razones: la gran mejora en las tasas de supervivencia embrionaria relacionada con el desarrollo de la criopreservación, el mayor uso de políticas electivas de transferencia de un solo embrión y el desarrollo de estrategias para prevenir el síndrome de hiperestimulación ovárica en mujeres en riesgo, o más comúnmente, para evitar el efecto negativo de los niveles suprafisiológicos de esteroides inducidos por la estimulación ovárica controlada en la implantación del embrión. Sin embargo, no hay consenso sobre el método más efectivo de preparación endometrial.

En estos tratamientos comúnmente se utiliza la preparación artificial endometrial⁽¹⁾. En la mayoría de los casos se realiza con estrógenos y progesterona, garantizando la proliferación endometrial y la apertura de la ventana implantatoria. La administración de estrógenos se adapta a la necesidad de cada paciente, pero las dosis de progesterona y las formas de administración de la misma varían de acuerdo a las preferencias del médico y paciente⁽²⁾.

La progesterona es la principal hormona esteroide “progestacional” secretada por el cuerpo lúteo para inducir la transformación secretora del endometrio, lograr y mantener un embarazo. Juega un papel fundamental en la transición del endometrio de la fase proliferativa a la secretora y en la decidualización del mismo⁽³⁾. Este proceso está controlado por complejas interacciones de transcripción, factores de activación, citoquinas y vías de señalización, reguladores esenciales y un requisito previo para el éxito de la implantación embrionaria⁽⁴⁾. También actúa sobre el sistema inmunitario, principalmente al afectar

la síntesis de citoquinas y la función de las células NK⁽⁵⁾. Debido a los efectos mencionados la progesterona tiene un rol fundamental en el proceso reproductivo y existe un interés creciente en los valores plasmáticos de la misma durante los ciclos de terapia de reproducción asistida, para definir el nivel que pueda garantizar un entorno endocrino óptimo durante la implantación del embrión y el embarazo temprano.

Es probable que exista una concentración sérica mínima de progesterona en los ciclos de preparación endometrial por debajo del cual la tasa de éxito disminuya. Esto surge de los datos que vinculan un nivel más alto de progesterona circulante con mayores tasas de nacidos vivos y un menor riesgo de aborto espontáneo en los ciclos de transferencia de embriones criopreservados^(6,7). Gao et. al. (2021) en su estudio asegura que el nivel de progesterona sérica en el día de la transferencia embrionaria es uno de los factores de riesgo que predicen las posibilidades de embarazo en ciclos de preparación de endometrio artificial⁽⁸⁾. Constituiría un factor pronóstico para el éxito de los tratamientos de reproducción asistida, asimismo, los valores por debajo de 9 ng/ml. se asocian con mayor tasa de aborto⁽⁹⁾. Estos datos demuestran que podría ser útil individualizar los esquemas de preparación endometrial aumentando la dosis de progesterona en aquellas pacientes que no logran los valores séricos apropiados el día de la transferencia y podrían beneficiarse con la suplementación adicional para lograr un soporte óptimo de la fase lútea^(9, 10, 11). No obstante, estudios recientes sugieren que la progesterona excesiva puede ser tan perjudicial para los resultados del tratamiento como cuando se encuentra baja⁽¹²⁾. Algunos autores sugieren que el valor de la progesterona sérica

el día de la transferencia superior a 20 ng./ml, se asocia con disminución de la tasa de embarazo y nacido vivo⁽¹³⁾. El monitoreo de estos valores podría ayudar a individualizar la administración de progesterona para mejorar las tasas de embarazo clínico y nacido vivo, especialmente en ciclos sin cuerpo lúteo⁽¹⁴⁾.

Diferentes autores han estudiado puntos de corte que podrían ser un predictor confiable en los resultados de tratamientos con preparación artificial del endometrio. Labarta et. al. (2017) demostró que concentraciones plasmáticas de progesterona por debajo de 9,2 ng/ml el día de la transferencia en ciclos de ovodonación se asociaron a tasas de embarazo evolutivo significativamente más bajas⁽⁵⁾. Por lo tanto, la utilidad de esta medición de progesterona plasmática radica en la posibilidad de la suplementación en los casos que la misma se encuentre disminuida. La potencia de los diferentes progestágenos para suplementar se ha estimado de forma relativa. Existen varias formulaciones de progesterona disponibles, incluyendo oral, vaginal y parenteral incluyendo esta última la vía subcutánea e intramuscular.

La vía de administración parenteral genera altas concentraciones plasmáticas y bajas concentraciones en órganos diana (útero y ovarios) y la utilización de la progesterona vía vaginal, por el contrario, se refleja en bajas concentraciones plasmáticas y altas concentraciones en los órganos reproductivos^(15,16). La administración de progesterona micronizada vía vaginal permite una excelente entrega al órgano diana con dosis mínimas. La captación preferencial por el útero, cuando se administra de este modo, se ha demostrado en una serie de estudios. La concentración en el tejido uterino superaba más de diez veces los niveles alcanzados por la administración

intramuscular, a pesar de que los niveles plasmáticos en el último caso eran siete veces más altos. Las pacientes la aceptan más fácilmente debido a su conveniencia, ausencia de dolor en el lugar de la inyección y de mareos u otros efectos secundarios^(17,18).

Otra forma de administración es la vía vaginal en formulación de gel, con uso aceptable clínicamente por las características bioadhesivas, que le otorga la propiedad de liberación sostenida con la necesidad de administración menos frecuente⁽¹⁹⁾.

La progesterona administrada por vía oral está sujeta a un metabolismo hepático de primer paso. Esta actividad metabólica da como resultado la degradación de la progesterona en sus metabolitos. Aunque la conveniencia de la progesterona administrada por esta vía es indiscutible, su uso se ha asociado con efectos adversos sistémicos, por ejemplo, somnolencia, sofocos y náuseas. También se han atribuido efectos sedantes e hipnóticos⁽²⁰⁾. Las propiedades farmacocinéticas de la progesterona administrada por vía oral también están influenciadas por la ingesta de alimentos⁽²¹⁾. Posteriormente, con la aparición de la progesterona micronizada se logró una mejor absorción y biodisponibilidad. Después de la ingestión de 200 mg de progesterona micronizada, las concentraciones séricas medias de progesterona (dentro del rango de la fase lútea) se alcanzan en 2 a 4 horas y permanecen significativamente elevadas durante las siguientes 6 a 7 horas⁽²²⁾.

Algunos autores sostienen que la interferencia de altas concentraciones de metabolitos de progesterona producidos durante el primer paso hepático podría proporcionar concentraciones séricas de progesterona erróneamente altas⁽²³⁾. Estos valores son causados por una reacción cruzada de los metabolitos con los

anticuerpos policlonales antiprogestero-
na en los inmunoensayos directos que se
usan en los laboratorios de rutina. Algu-
nos autores mencionan que la causa de la
insuficiencia de la progesterona adminis-
trada por vía oral estaría explicada por la
incapacidad de inducir una transformación
secretora endometrial adecuada, a pesar de
las concentraciones séricas elevadas⁽²⁴⁾.

A su vez, existen diferencias en la ca-
pacidad de absorción de los individuos.
Estas variaciones interpersonales podrían
deberse a niveles de absorción, distribu-
ción y metabolismo en el tejido graso. Un
estudio realizado por González-Foruria et.
Al (2020) demostró que después del aná-
lisis de diferentes factores, el aumento de
la edad presentó una correlación positiva
con las concentraciones de progesterona.
Por el contrario, se mostraron correlacio-
nes negativas significativas en cuanto a las
concentraciones de progesterona en un ci-
clo previo <10 ng/ml y mayor peso⁽²⁰⁾. Se
han estudiado en pacientes con tratamien-
tos en fresco donde existe la presencia de
cuerpos lúteos y en transferencia de em-
briones criopreservados donde la necesi-
dad es variable de acuerdo a cada paciente⁽²⁵⁻²⁶⁾. En cuanto a la progesterona microni-
zada vía vaginal en formula de capsulas la
dosis recomendada es de 600 a 1200 mg /
día o en la fórmula de progesterona en gel
180-270 mg /día⁽¹⁶⁾.

Teniendo en cuenta lo anteriormente
descrito el objetivo primario de este es-
tudio es evaluar el impacto de la proges-
terona sérica en pacientes que realizaron
transferencia de embriones criopreser-
vados con preparación artificial endome-
trial. Dentro de los objetivos secundarios:
Cotejar los valores de progesterona plas-
mática según la forma de administración
de progesterona en el grupo suplementa-
do. Comparar la tasa de embarazo clínico

definida como: número de pacientes con
ecografías transvaginales que evidencian
embriones con actividad cardíaca positi-
va / número de transferencias realizadas x
100, tasa de embarazo bioquímico y tasa
de aborto entre el grupo de pacientes con
valores de progesterona el día de la trans-
ferencia embrionaria de un ciclo de prepa-
ración endometrial artificial $\geq 9,2$ ng/ml y
el grupo de pacientes con valores $< 9,2$ ng/
y suplementadas con progesterona.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de investigación

Se realizó un estudio de cohorte retros-
pectivo. Se incluyeron 205 pacientes que
realizaron preparación artificial del endo-
metrio para transferencia de embriones
criopreservados con óvulos propios o de
ovodonación, entre marzo del 2022 y ju-
nio del 2022 en el Instituto Gamma, en
Rosario. Santa Fe.

Los criterios de inclusión fueron pacien-
tes que realizaron preparación artificial del
endometrio, transferencia de al menos un
blastocisto de buena calidad y endometrio
de al menos 7 mm trilaminar en el último
control ecográfico.

Se excluyeron pacientes con patología
uterina como pólipos, miomas submuco-
sos o malformaciones uterinas.

Procedimiento de recolección de datos

Se obtuvo información de las historias
clínicas electrónicas de cada paciente. El
valor del dosaje sérico de progesterona se
extrajo a partir de los datos del laboratorio
del Instituto Gamma. Los valores de pro-
gesterona se expresaron en ng/ml. Se ana-
lizaron en todos los casos por el método
de inmunoensayo de electro quimiolumi-
niscencia analizador COBAS 6000.

La extracción de sangre para evaluación
de progesterona plasmática se realizó el

día de la transferencia o el día previo a la misma, por la mañana, con ayuno mínimo de 8 horas y con la colocación de la medicación indicada la noche previa a la extracción.

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, se realizó la transferencia embrionaria. Las pacientes recibieron progesterona durante 5 o 5.5 días, en forma intravaginal, vía oral o mixta en dosis de 800 mg diarios repartidos en dos veces, en el caso de gel intravaginal de progesterona al 8 % una aplicación. La transferencia embrionaria de todas las pacientes 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. En todos los casos se

realizó transferencia de embriones en estadio de blastocisto y al menos uno de buena calidad categorizados por los biólogos de acuerdo a la clasificación de Gardner y Schoolcraft.

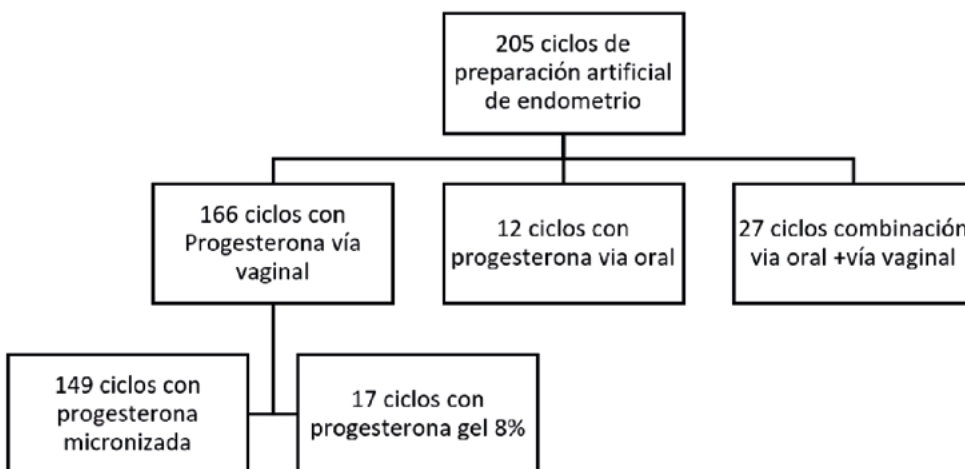
Las pacientes fueron divididas en dos grupos: aquellas con valores séricos de progesterona el día de la transferencia igual o mayores de 9,2 ng/ml y aquellas con valores menores a 9,2 ng/ml. En estas últimas se subdividió en las que realizaron corrección vaginal (con progesterona micronizada o gel vaginal al 8%) o vía oral según criterio médico o tolerancia de la paciente, el dosaje de progesterona para control pos suplementación se realizó 72 hs. posteriores a la transferencia.

Las variables analizadas fueron la tasa de embarazo clínico, tasa de embarazo bioquímico y de abortos.

Análisis estadístico

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

Gráfico 1. Diagrama de vía de administración de progesterona inicial.



mediante porcentaje. Se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney para evaluar la relación entre valor de progesterona sérica y tasa de embarazo clínico.

RESULTADOS

Durante el periodo estudiado se realizaron 205 ciclos de transferencia de embriones criopreservados con preparación endometrial artificial con valerato de estradiol y progesterona micronizada o progesterona gel 8%.

La edad promedio al momento de la transferencia fue de 38 años con un rango de 28 a 50 años.

Del total de los ciclos de transferencia de embriones criopreservados el 86% (N:176) fueron con ovocitos propios y 14% (N: 29) fueron con ovocitos donados. Todas las transferencias realizadas fueron con embriones de calidad A/B según la clasificación de Gardner y Schoolcraft.

La preparación endometrial artificial se realizó en todos los casos con valerato de estradiol en dosis de 6 mg. La administración de progesterona inicial se realizó en 166 pacientes por vía vaginal, dentro de las cuales 149 fueron con progesterona micronizada (dosis de 800 mg) y 17 con progesterona en gel al 8%. Además, 12 pacientes recibieron administración oral y

las 27 pacientes restantes realizaron combinación de progesterona micronizada vía oral y vaginal (400 mg vía vaginal y 400 mg vía oral).

Se dividieron las pacientes de acuerdo a la vía de administración.

En la tabla 1 se describen los valores medios de progesterona, según la vía de administración inicial.

Después de la administración de progesterona inicial, incluyendo todos los grupos, el nivel medio de progesterona fue 16,9 ng/ml, con un amplio rango, valor mínimo de 5 ng/ml y máximo de 60 ng/ml.

Se dividieron las pacientes en aquellas que tenían un valor de progesterona plasmática menor a 9,2, o mayor o igual a 9,2. Todas las pacientes del primer grupo fueron suplementadas con progesterona. (Gráfico 2).

En 24 pacientes la progesterona se encontraba en valores menores a 9,2, en todos los casos se suplementó.

La forma de suplementación en 22 casos fue por vía oral, de las cuales 7 pacientes recibieron dosis de 200 mg con un valor de progesterona plasmática promedio dosado 72 horas posteriores de 13 ng/ml; 15 a dosis de 400 mg con un promedio de progesterona sérica posterior de 25,8 ng/ml.

En las 2 pacientes restantes se

Tabla 1. Valores promedio de progesterona inicial (día de la transferencia o día previo a la misma) según vía de administración.

TIPO DE PREPARACION ENDOMETRIAL		Nº PACIENTES	VALOR PROMEDIO DE PROGESTERONA PLAMATICA (NG/ML)
PROGESTERONA VÍA VAGINAL	PROGESTERONA MICRONIZADA (800 MG)	149	14,7
	PROGESTERONA GEL (90 MG)	17	10,1
PROGESTERONA VIA ORAL (800 MG)		12	63,2
PROGESTERONA VIA ORAL + VIA VAGINAL (400 MG/400MG)		27	26,7

suplemento progesterona micronizada vía vaginal en dosis de 200 mg con un valor promedio de progesterona plasmática de 9,4 ng/ml.

La tasa de embarazo clínico en pacientes con progesterona inicial mayor a 9,2 ng/ml (N:181) fue de 43,6 % (N:79), mientras que la tasa de embarazo en pacientes con progesterona inicial menor a 9,2 ng/ml y suplementadas (N: 24) fue de 37,5% (N:9).

No se encontraron diferencias

estadísticamente significativas entre los valores de progesterona en los dos grupos y la tasa de embarazo clínico (p: 0,394).

DISCUSIÓN

Es indudable el papel crucial que tiene la progesterona para el embarazo y mantenimiento del mismo en los ciclos de preparación artificial endometrial para realizar transferencia de embriones criopreservados. El valor de progesterona plasmática el día de la transferencia embrionaria es

Gráfico 2. Diagrama de ciclos según valor plasmático de progesterona, y suplementación en pacientes con valor menor a 9,2 ng/ml.

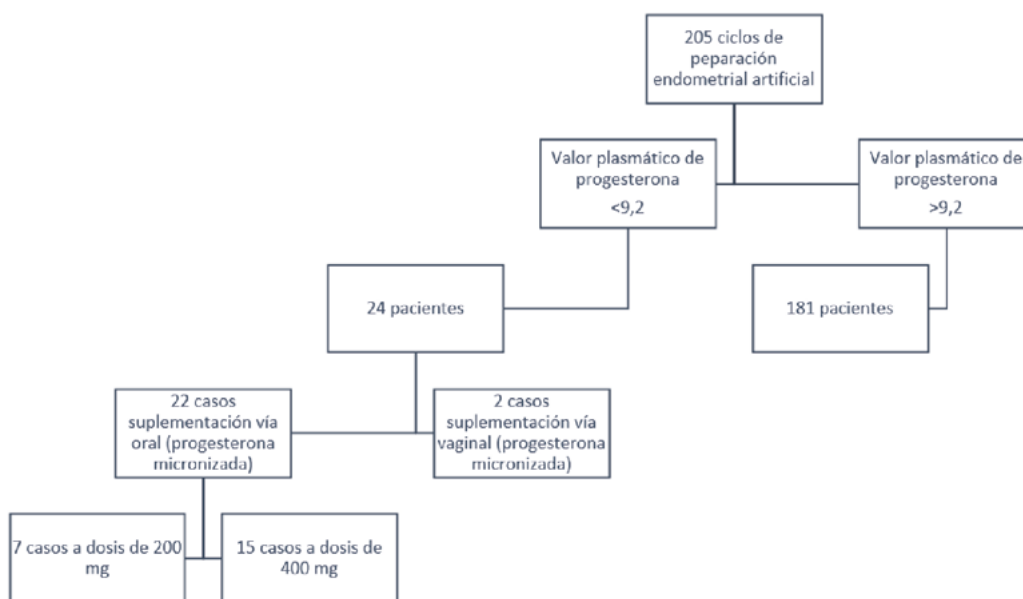


Tabla 2. Valores de progesterona sérica el día de la transferencia embrionaria o día previo: menor a 9,2 ng/ml (suplementado) y mayor o igual a 9,2 en relación a tasa de embarazo clínico, embarazo bioquímico y aborto.

Nivel de progesterona plasmática (Día de la transferencia o día previo)	< 9,2 ng/ml (Suplementado con progesterona)	≥ 9,2 ng/ml	P
Número de pacientes	24	181	
Tasa de embarazo clínico (%)	37,5% (N:9) *	43,6 % (N:79)	0,394
Tasa de embarazo bioquímico (%)	20,8% (N:5)**	6 % (N:11)	0,53
Tasa de aborto (%)	0% (N:0)	3,8% (N:7)	2,5

* 9 embarazos clínicos: 8 fueron pacientes suplementadas vía oral. 1 paciente suplementada vía vaginal.

** 5 embarazos bioquímicos: 4 fueron suplementadas con progesterona vía oral y 1 vía vaginal.

un factor pronóstico independiente para la tasa de embarazo clínico⁽²⁸⁻²⁹⁾. Esto no pudo ser demostrado en esta serie de pacientes, debido a que en todos los casos en los que el valor de progesterona era menor a 9,2 ng/ml se suplementó y los valores 72 hs posteriores mostraron en el 100% de los casos un valor superior a dicha cifra.

Dentro de las estrategias utilizadas para suplementar la progesterona en los casos de valores séricos disminuidos, surge el interrogante de cuál es la dosis y vía de administración óptima para cada paciente. Cédric-Durnerin et al. (2019) en un estudio en el que utilizaron 600 mg de progesterona vaginal y los valores séricos el día de la transferencia se encontraban disminuidos, aumentaron la dosis a 1200 mg sin encontrar mejoría en los valores de progesterona plasmática⁽³⁰⁾.

En un estudio de Labarta et al. (2022) las pacientes que contaban con valores plasmáticos menores a 9,2 ng/ml, fueron suplementadas con progesterona subcutánea y se observó que los resultados reproductivos con la suplementación eran comparables a aquellos en los que la progesterona inicial era mayor a 9,2 ng/ml, de manera similar a los valores encontrados en el presente estudio⁽³¹⁾.

En cuanto a la vía de administración de la progesterona se han explorado varias y no se ha identificado ninguna formulación o régimen único como superior en cuanto a eficacia⁽³²⁾.

La evidencia en la literatura sugiere que la progesterona vaginal podría ser superior a otras vías, principalmente debido al efecto postulado del primer paso uterino, que resulta en una mejor biodisponibilidad local de la progesterona en el útero independientemente de los niveles séricos. Sin embargo, son necesarios grandes estudios prospectivos aleatorizados para confirmar

esta superioridad y detectar la dosis y la formulación óptimas. En el presente trabajo se observó que con la vía de administración oral los niveles séricos de progesterona fueron superiores en relación a la vía vaginal (ya sea micronizada o con gel).

Diferentes artículos describen que la progesterona micronizada oral está asociada con eventos adversos sistémicos como somnolencia, mareos y dolores de cabeza. Además, describen su ineficacia debido a la incapacidad de inducir una transformación secretora endometrial adecuada, a pesar de las concentraciones séricas elevadas^(24,33). En este estudio no se realizó biopsia endometrial en las pacientes para evaluar esta transformación, pero todas contaban con un grosor endometrial de 7 mm o más y un endometrio trilaminar. Asimismo, las tasas de embarazo en estas pacientes no difirieron significativamente con respecto a las otras vías de suplementación.

Como se mencionó anteriormente la progesterona administrada vía oral produce altas concentraciones plasmáticas de progesterona; bajas en útero y ovarios y la utilización de la progesterona vía vaginal, por el contrario, se refleja en bajas concentraciones plasmáticas y altas concentraciones en los órganos reproductivos. Entonces ¿Sería de utilidad establecer un punto de corte plasmático? Si los valores plasmáticos de progesterona no reflejan el impacto de la misma sobre el útero ¿Sería necesario la medición en todas las pacientes de los niveles plasmáticos de progesterona? ¿Cuál sería entonces una forma válida de medir los niveles de progesterona cuando la administración es vía vaginal?

CONCLUSIONES

En pacientes que realizaran transferencia de embriones criopreservados con preparación artificial endometrial, el dosaje

de progesterona debería realizarse antes de la transferencia y lo suficientemente pronto para permitir el ajuste de las dosis.

Este estudio muestra que la medición de progesterona sérica antes de la transferencia de embriones es una herramienta útil para la optimización de los valores séricos de progesterona en ciclos de preparación endometrial artificial. Dado que los resultados en tasas de embarazo entre las pacientes con niveles séricos adecuados fueron similares a aquellas en la que se realizó corrección luego de presentar niveles bajos de progesterona plasmática antes de la transferencia.

Sin embargo, queda por determinar la mejor manera de proceder en presencia de niveles bajos de progesterona sérica.

La mejor estrategia terapéutica sería individualizar la suplementación de progesterona e implementar protocolos de rescate.

La principal limitación de este estudio es que se trata de un estudio de cohorte retrospectivo con un número de pacientes acotado. En las pacientes incluidas no se descartó el factor genético en primera instancia debido a que no se diferenció entre pacientes que utilizaron ovocitos propios versus ovocitos donados. En segundo lugar, debido a que las que utilizaron ovocitos propios no se las discriminó por edad.

Son necesarios grandes estudios prospectivos aleatorizados para confirmar la superioridad de alguna vía de administración y detectar tanto la dosis como la formulación óptima.

REFERENCIAS

1. Groenewoud, E. R., Cohlen, B. J., & Macklon, N. S. "Programming the endometrium for deferred transfer of cryopreserved embryos: hormone replacement versus modified natural cycles". *Fertility and sterility*. 2018; 109(5): 768-774.
2. Taraborrelli, S. "Physiology, production and action of progesterone". *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015; 94: 8-16.
3. Okada, H., Tsuzuki, T., & Murata, H. "Decidualization of the human endometrium". *Reproductive Medicine and Biology*. 2018; 17(3): 220-227.
4. Szekeres-Bartho, J., & Balasch, J. "Progestagen therapy for recurrent miscarriage". *Human Reproduction Update*. 2008; 14(1): 27-35.
5. Labarta, E., et al. "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*. 2017; 32(12): 2437-2442.
6. González-Foruria, I. et al. "Factors associated with serum progesterone concentrations the day before cryopreserved embryo transfer in artificial cycles". *Reproductive Bio-Medicine Online*. 2020; 40(6): 797-804.
7. Labarta, E. et al. "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*. 2021; 36(3): 683-692.
8. Gao, Hongyuan, et al. "Strengthened luteal phase support for patients with low serum progesterone on the day of frozen embryo transfer in artificial endometrial preparation cycles: a large-sample retrospective trial". *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2021; 19 (1): 1-10.
9. Devenuto, Luciana María, et al. "Niveles de progesterona sérica y tasa de embarazo en receptoras de ovocitos." *Revista Reproducción* 2021; 36.1.
10. Alsbjerg, B., Labarta, E., & Humaidan, P. "Serum progesterone levels on day of embryo transfer in frozen embryo transfer cy-

- cles—the truth lies in the detail”. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2020; 37(8): 2045-2046.
11. Álvarez, M. et al. “Individualised luteal phase support in artificially prepared frozen embryo transfer cycles based on serum progesterone levels: a prospective cohort study”. *Human Reproduction*. 2021; 36(6): 1552-1560.
 12. Yovich, J. L., et al. “Mid-luteal serum progesterone concentrations govern implantation rates for cryopreserved embryo transfers conducted under hormone replacement”. *Reproductive BioMedicine Online*. 2015; 31(2): 180-191.
 13. Kofinas, J. D., et al. “Serum progesterone levels greater than 20 ng/dl on day of embryo transfer are associated with lower live birth and higher pregnancy loss rates”. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2015; 32(9): 1395-1399.
 14. Ranisavljevic, Noemie, et al. “Low luteal serum progesterone levels are associated with lower ongoing pregnancy and live birth rates in ART: systematic review and meta-analyses.” *Frontiers in Endocrinology*. 2022; 13
 15. Akaeda, S. et al. “Relationship between serum progesterone concentrations and pregnancy rates in hormone replacement treatment-frozen embryo transfer using progesterone vaginal tablets”. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*. 2019; 46(5): 695-698.
 16. Shapiro, D., Boostanfar, R., Silverberg, K., & Yanushpolsky, E. H. “Examining the evidence: progesterone supplementation during fresh and frozen embryo transfer”. *Reproductive BioMedicine Online*. 2014; 2: 1-14.
 17. Miles, R. A., Paulson, R. J., Lobo, R. A., Press, M. F., Dahmouh, L., & Sauer, M. V. “Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of progesterone after administration by intramuscular and vaginal routes: a comparative study”. *Fertility and sterility*. 1994; 62(3): 485-490.
 18. Warren, M. P. “Vaginal progesterone and the vaginal first-pass effect”. *Climacteric*. 2018; 21(4): 355-357.
 19. De Ziegler, D., Ferriani, R., Moraes, L. A. M., & Bulletti, C. “Vaginal progesterone in menopause: Crinone® 4% in cyclical and constant combined regimens”. *Human Reproduction*. 2000; 15: 149-158.
 20. González-Foruria, I., Gaggiotti-Marre, S., Álvarez, M., Martínez, F., García, S., Rodríguez, I. & Polyzos, N. P. “Factors associated with serum progesterone concentrations the day before cryopreserved embryo transfer in artificial cycles”. *Reproductive BioMedicine Online*. 2020; 40(6): 797-804.
 21. Padwick, M. L., Pryse-Davies, J., & Whitehead, M. I. “A simple method for determining the optimal dosage of progestin in postmenopausal women receiving estrogens”. *The New England Journal of Medicine*. 1986; 315(15): 930-934.
 22. Moyer, D. L., de Lignieres, B., Driguez, P., & Pez, J. P. “Prevention of endometrial hyperplasia by progesterone during long-term estradiol replacement: influence of bleeding pattern and secretory changes”. *Fertility and sterility*. 1993; 59(5): 992-997.
 23. De Ziegler, D., Sator, M., Binelli, D., Leuratti, C., Cometti, B., Bourgain, C., ... & Garhöfer, G. (2013). “A randomized trial comparing the endometrial effects of daily subcutaneous administration of 25 mg and 50 mg progesterone in aqueous preparation”. *Fertility and sterility*. 2013; 100(3): 860-866.
 24. Bourgain, C., Devroey, P., Waesberghe, L. V., Smits, J., & Steirteghem, A. V. “Effects of natural progesterone on the morphology of the endometrium in patients with primary ovarian failure”. *Human Reproduction*. 1990; 5(5): 537-543.
 25. Pouly, J. L., Bassil, S., Frydman, R., Hedon, B., Nicollet, B., Prada, Y., ... & Donnez, J. (1996). “Endocrinology: Luteal support after in-vitro fertilization: Crinone 8%, a sustained release vaginal progesterone gel,

- versus Utrogestan, an oral micronized progesterone”. *Human Reproduction*. 1996; 11(10): 2085-2089.
26. Miles, R. A., Paulson, R. J., Lobo, R. A., Press, M. F., Dahmouh, L., & Sauer, M. V. “Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of progesterone after administration by intramuscular and vaginal routes: a comparative study”. *Fertility and sterility*. 1994; 62(3): 485-490.
 27. Benítez, R., Campodónico Garibaldi, I., Roos, A., Miller Aguilera, M. E., & Readi, E. “Biodisponibilidad y absorción de progesterona micronizada por vía oral en mujeres fértiles con dosis única diaria”. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2001; 255-261.
 28. De Ziegler, D., Pirtea, P., & Ayoubi, J. M. “Implantation Failures and Miscarriages in Frozen Embryo Transfers Timed in Hormone Replacement Cycles (HRT): A Narrative Review”. *Life*. 2021; 11(12): 1357.
 29. Yovich, J. L., Conceicao, J. L., Stanger, J. D., Hinchliffe, P. M., & Keane, K. N. “Mid-luteal serum progesterone concentrations govern implantation rates for cryopreserved embryo transfers conducted under hormone replacement”. *Reproductive BioMedicine Online*. 2015; 31(2): 180-191.
 30. Cédric-Durnerin, I., Isnard, T., Mahdjoub, S., Sonigo, C., Seroka, A., Comtet, M., & Grynberg, M. (2019). “Serum progesterone concentration and live birth rate in frozen-thawed embryo transfers with hormonally prepared endometrium”. *Reproductive BioMedicine Online*. 2019; 38(3):472-480.
 31. Labarta, Elena, et al. “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*. 2022; 117(1): 96-103.
 32. Van der Linden, M., Buckingham, K., Farquhar, C., Kremer, J. A., & Metwally, M. “Luteal phase support for assisted reproduction cycles”. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015; (7).
 33. Tavaniotou, A., Smitz, J., Bourgain, C., & Devroey, P. “Comparison between different routes of progesterone administration as luteal phase support in infertility treatments”. *Human Reproduction Update*. 2000; 6(2): 139-148