

**Análisis de los resultados de un
programa de TEC (Transferencia
de Embriones Congelados), en base
a dos protocolos de sustitución
hormonal de la fase lútea**

Autora: Lidia Hernández García

Tutora: Delia Rosa Báez Quintana

Facultad de Medicina. Universidad de La Laguna

Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario de

Canarias. Área de Reproducción Humana

Junio de 2021

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
INTRODUCCIÓN	4
Criopreservación. Historia y avances.	6
Implantación embrionaria.	7
Progesterona y fármacos.	9
HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	10
Objetivos	11
MATERIAL Y MÉTODOS	11
Diseño del estudio	11
Pacientes	11
Recogida de datos	14
Análisis estadístico	14
RESULTADOS	15
Características de los grupos	15
Protocolo de suplementación hormonal: Estradiol	19
Progesterona	20
Tasa de embarazos y abortos	22
DISCUSIÓN	24
CONCLUSIÓN	28
¿QUÉ HE APRENDIDO REALIZANDO EL TFG?	29
BIBLIOGRAFÍA	30
Anexo 1	34

ÁNALISIS DE LOS RESULTADOS DE UN PROGRAMA DE TEC, EN BASE A DOS PROTOCOLOS DE SUSTITUCIÓN HORMONAL DE LA FASE LÚTEA

RESUMEN

Palabras clave: progesterona, transferencia de embriones congelados, tasa de embarazo, fecundación in vitro.

La progesterona es la hormona que define la segunda parte del ciclo menstrual de las mujeres. Es la que secreta el cuerpo lúteo y es básica para el fenómeno de implantación embrionaria. En los ciclos de transferencia de embriones congelados (TEC) su determinación y valor no se ha tenido mucho en cuenta debido a que se suplementaba la fase lútea con protocolos estándares de progesterona vía vaginal. En estos programas, las tasas de embarazo han aumentado desde la introducción de los protocolos de vitrificación, pero la tasa de aborto también es anormalmente elevada. Una de las razones que se aduce para ello, es el déficit de absorción de progesterona por vía vaginal a dosis de 200 mg cada 8 horas.

El propósito de este trabajo es comprobar si el protocolo que utiliza la progesterona en pesario de nueva adquisición (Cyclogest®, Gedeon Richter, España) dos veces al día (400mg/12horas), es al menos igual o superior al clásico que utiliza progesterona natural micronizada (Utrogestan® Seid. España) a dosis de 400 mgr/dos veces al día. El modelo del estudio es observacional de no inferioridad, y en él se recogen datos de 114 pacientes mujeres que están en el programa de transferencia de embriones congelados del Hospital Universitario de Canarias, de las que se descartan 13 pacientes por no culminar su ciclo. No se modifica la práctica clínica habitual, ni se realiza ninguna intervención diagnóstico-terapéutica para completar el trabajo. Nuestro hallazgo principal es que no encontramos diferencias significativas en la tasa de implantación, tasa de embarazo o tasa de aborto entre los dos grupos analizados. En los niveles de progesterona medidos el día anterior al de transferencia de blastocitos, no es relevante el cambio del uso de la progesterona micronizada al uso en pesario en el valor analítico.

ABSTRACT

Key words: progesterone, frozen embryo transfer, pregnancy rate, in vitro fertilization.

Progesterone is the hormone that defines the second part of a women's menstrual cycle. It is secreted by the corpus luteum and is essential for the embryo implantation phenomenon. In the frozen embryo transfer cycles (FET), their determination and value have not been taken much into account, because the luteal phase was supplemented with standard progesterone protocols vaginally. In these programs, pregnancy rates have increased since the insertion of vitrification protocols, but the abortion rate is also abnormally high. One of the reasons adduced for this, is the lack of vaginal absorption of progesterone at a dose of 200 mg every 8 hours.

The purpose of this work is to check if the current protocol with micronized natural progesterone (Utrogestan) is the indicated one, or if it can be improved by using progesterone in pessarie (Cyclogest®, Gedeon Richter, Spain) twice a day (400mg / 12 hours).

The study model is observational non-inferiority, in which data is collected from 114 female patients who are in the frozen embryo transfer program of the Hospital Universitario de Canarias, of which 13 patients are discarded for not finishing their cycle. The usual clinical practice is not modified, nor is any diagnostic-therapeutic intervention performed to complete the work. Our main finding is that we did not find significant differences in the implantation rate, pregnancy rate or abortion rate between the two groups analyzed. In progesterone leves measured the day before blast transfer, the change from the use os micronized progesterone to the use of pessaries is not relevant in the analytical value.

INTRODUCCIÓN

La mejora y utilización de las técnicas de reproducción asistida es imprescindible hoy en día para permitir la asistencia a aquellas parejas que sufren de esterilidad, o a mujeres con deseos reproductivos, que no cuentan con una pareja masculina, ya sean mujeres solas o parejas del mismo sexo con deseos de embarazo.

Sin entrar en detalle de las causas de la necesidad de estas técnicas de reproducción, hablaremos de la esterilidad, que se define según la OMS como la “incapacidad de lograr un embarazo clínico después de 12 meses o más de relaciones sexuales sin métodos de anticoncepción”

La esterilidad es un problema que afecta a la pareja, y no solo a la mujer. En un 30% de los casos aproximadamente, se produce un diagnóstico primario de esterilidad masculina. Otro 30% por causa femenina, un 25% de causa mixta, mientras que en el 20% restante, no se llega a diagnosticar una causa en ninguno de los miembros de la pareja, por lo que nos referimos a ella como origen desconocido o sin causa aparente (1).

Hoy en día en el mundo, más de 70 millones de parejas sufren problemas de fertilidad y aproximadamente 200000 de estas parejas, buscan ayuda médica cada año (2,3). Si hablásemos de datos en España, la prevalencia de la esterilidad es de un 14% aproximadamente, por lo que 1 de cada 7 parejas con deseos reproductivos, tienen dificultad para lograr la concepción (4).

La otra causa de la que hablamos a la hora de requerir técnicas de reproducción asistida es la de una mujer con deseo reproductivo sin pareja masculina, ya sea por ser una mujer sola, o una mujer con pareja mujer. En España, la estimación de población de este tipo es de un 2,7% de las mujeres en edades comprendidas entre 18 y 49 años, y va en aumento la demanda de asistencia reproductiva (5). Este hecho se constata, especialmente, en nuestro medio, tras la pandemia.

Las técnicas de reproducción asistida se utilizan para la preservación de la fertilidad en pacientes que se deben someter a tratamientos oncológicos. La toxicidad de la quimioterapia provoca insuficiencia ovárica, por lo que se indica la vitrificación de ovocitos previa a la misma. En el caso del varón la terapia antioncológica produce azoospermia, por lo que se recurre a la criopreservación de las muestras seminales y almacenaje en bancos de esperma (6).

Las técnicas con fines reproductivos que se utilizan en la actualidad son: la inseminación artificial con semen de donante (IAD), inseminación artificial con semen

de la pareja (IAC), fecundación in vitro (FIV), microinyección espermática (ICSI) y la mencionada preservación de la fertilidad mediante la congelación de ovocitos, embriones o semen, y la posterior transferencia de estos embriones. El diagnóstico genético preimplantacional y la donación de ovocitos, así como la reproducción asistida a parejas serodiscordantes son otros de los programas de tratamiento.

Criopreservación. Historia y avances.

Con la criopreservación, posponemos la transferencia del embrión hasta el momento endometrial óptimo en la mujer, favoreciendo un ambiente uterino más favorable para que se produzca la implantación. El primer embarazo registrado conseguido tras transferencia de un embrión congelado es reportado en 1983, por Trounson y Mor (7) y el primer nacimiento por transferencia de embriones congelados en 1984, según publican Zeilarker y col (8).

A día de hoy, la vitrificación supera a la congelación lenta, ya que las altas concentraciones de crioprotector a las que se exponen los ovocitos y embriones, y las tasas de enfriamiento, causan una solidificación ultrarrápida, evitando que se formen cristales de hielo sin necesidad de usar equipos costosos ni tiempos de proceso largos (9,10). También ha demostrado ayudar en las pacientes con riesgo de desarrollar síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), ya que permite criopreservar y demorar la transferencia deteniendo el agravamiento de este síndrome por la secreción de gonadotropina coriónica (11,12).

En cuanto al estadio y calidad de los embriones, estudios como el de Berrin et al, de 2019, sugieren que los blastocitos, embriones de día 5 de desarrollo in vitro, tienen tasas de implantación y embarazo clínico notablemente más altas que aquellos criopreservados los días 6 y 7. Entre estos dos días, no hay diferencias significativas en cuanto a resultados positivos (13).

Con la vitrificación nos podemos beneficiar de dos tipos de transferencia; una de embriones frescos, que se puede complementar en ciclos posteriores con transferencias de embriones congelados, y otra exclusivamente de embriones congelados, en lo que se

conoce como técnica “freeze all”. Esto nos lleva a apropiarnos de un concepto nuevo: la tasa acumulada de embarazo.

El primer ensayo aleatorio comparando estos tipos de transferencia, congelados y frescos, se publicó en 1999 por Ferraretti et al. (14), con resultados que han mejorado exponencialmente con el paso de los años, la mejora de los medios y la técnica de vitrificación (15). En el año 2000, Masashige Kuwayama, uno de los pioneros en la criopreservación, mejoró el método limitando la toxicidad de los ACP (agentes crioprotectores), que son sustancias de alto o bajo peso molecular que se agregaban al medio para favorecer el ambiente y la supervivencia después de la congelación (16).

Por las ventajas y los resultados de estos procesos, la proporción de transferencias de embriones congelados está creciendo en Europa, llegando a representar un 42% de estos tratamientos de reproducción en 2019 vs el 28% que representaba en el año 2010, con una mejoría significativa de las tasas de nacidos vivos en ellas (12,17).

Al inicio de la pandemia, el poder disponer de la vitrificación logra disminuir el impacto que el SARS-COV-2 ha tenido en la reproducción humana. Todos los ciclos en marcha en marzo del 2020 se culminaron con la congelación de los embriones para evitar el eventual daño teratogénico sobre los mismos. El equipo del HUC demostró que aquellas mujeres con embriones congelados manifestaron menor nivel de ansiedad ante la crisis, tema para el que sea ha realizado un estudio en vías de publicación.

Implantación embrionaria.

La implantación embrionaria es el proceso por el cual, el embrión se adhiere al endometrio y comienza la gestación, y cuya eficacia depende de tres parámetros que son: la calidad/estadío del embrión, la receptividad endometrial, y una buena interacción entre ambos (18). A día de hoy, la implantación es el paso limitante para el éxito de las técnicas de reproducción asistida, ya que 1 de cada 3 blastocitos que se transfieren, no consiguen implantar (12).

Durante el proceso se producen cambios a dos niveles; se modifica la actividad de las glándulas, lo que provoca que sus células inicien la secreción de sustancias que nutren y

facilitan la implantación, y también en el estroma, induciendo la decidualización. Este fenómeno consta de una serie de cambios bioquímicos y morfológicos de los fibroblastos para facilitar su invasión. La habilidad del endometrio para permitir la implantación es la receptividad (19)

La receptividad endometrial ocurre cuando el endometrio está disponible para aceptar el embrión para la implantación, tanto funcional como morfológicamente. Sucede durante un periodo breve de tiempo, y es un proceso dependiente de la exposición a la progesterona. En el ciclo ovulatorio natural, la receptividad se produce alrededor del séptimo día después de la ovulación (20), acontece después de la exposición a esteroides sexuales, estrógenos y progesterona, que son secretados durante el desarrollo folicular, la ovulación y la formación del cuerpo lúteo, y se conoce como “ventana de implantación” (21). El proceso de implantación comienza con la aposición y unión del blastocito a la capa epitelial del endometrio, para que luego el trofoblasto invada sus células epiteliales (22).

Este paso de las técnicas de reproducción asistida es crítico. Se intenta favorecer con suplementación de estradiol y progesterona, con los que se pretende alterar los niveles de estos de forma suprafisiológica. De esta forma, se producen alteraciones endometriales morfológicas y bioquímicas, que resultan en un endometrio más avanzado y preparado que en los ciclos naturales (23).

Este ciclo que se ha suplementado es lo que se conoce como ciclo sustituido o artificial. Evita la deficiencia de la fase lútea, y presenta ventajas como: menos monitorizaciones, flexibilidad en el proceso, facilidad de programación, comodidad, menos incertidumbre, uniformidad y universalidad. En cuanto a inconvenientes supone un mayor coste, una alteración del tiempo de tratamiento, y posibles efectos adversos por los estrógenos.

Sin embargo, hay autores que encuentran mayor tasa de eclampsia, macrosomía fetal e incluso trastornos de la placentación que el programa de TEC del HUC no ha encontrado (Registro de la Sociedad Española de Fertilidad).

Progesterona y fármacos.

La progesterona es un esteroide sexual derivado del colesterol que define la segunda parte del ciclo menstrual de las mujeres. Posee 21 moléculas de carbono con un núcleo pregnano. Es la hormona que secreta el cuerpo lúteo y es básica para el fenómeno de implantación embrionaria, siendo importante en la receptividad endometrial, y en el mantenimiento del embarazo hasta el término (24, 25). Durante la fase folicular, la tasa de producción en sangre es inferior a 1 ng/día, y durante la fase lútea aumenta hasta 20 o 30 ng/día, llegando a niveles que varían de 3 a 15 ng/ml.

Se usa en los programas de TEC como suplementación de la fase lútea para provocar cambios secretores en el endometrio, el cual ya ha sido previamente proliferado con estrógenos, en lo que se conoce como ciclo sustituido frente al ciclo natural o ciclo natural modificado.

Se puede administrar por vía oral, vaginal, intramuscular o subcutánea, y se prefiere la administración vaginal por su mayor biodisponibilidad, la disminución de efectos secundarios sistémicos y una mayor efectividad (26). Esta forma también implica un transporte directo de la vagina al útero, alcanzando niveles altos de progesterona en el tejido endometrial, aunque los niveles séricos sean relativamente bajos (27)

La dosis de progesterona estándar usada en los ciclos de TEC hasta ahora era de 200mg/8 horas, sin embargo esa dosis no logra disminuir la tasa de abortos. En el año 2017, en el Congreso anual de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva se expone que en un 30% de las mujeres no se superaba el valor umbral esperado en sangre de progesterona, el cual, según muchos autores como Elena Labarta y Polizos, se correspondió ese año con 10.5 o 10.6 ng/ml. Se observó que, si en el día del ciclo de TEC tras la suplementación, el valor era menor que la cifra de progesterona referida, la tasa de embarazo disminuía y aumentaba la tasa de abortos. (28).

El Hospital Universitario de Canarias comunica en el Congreso Internacional de la GREM (Gynecological and Reproductive Endocrinology and Metabolism) en Florencia en 2020, que no encuentra diferencias histológicas endometriales en base a ese nivel de corte y en la actualidad la tendencia de los investigadores es a disminuirlo e incluso se anima a buscar en cada programa y hospital el propio.

Tras los diferentes estudios, el valor de corte se ha ido modificando según el autor. Uno de los grupos que más ha investigado y publicado sobre el tema, Labarta et al, primero fijan el valor umbral de progesterona en 9.2ng/ml (29) y en 8.8ng/ml tras otro estudio en febrero de 2021 (30)

La disparidad en los puntos de corte se asocia a la heterogeneidad en los estudios, y a que la mayoría de ellos son retrospectivos.

Respecto a los fármacos que se utilizan para suplementar la fase lútea tenemos: Cyclogest®, suplemento de progesterona comercializada, con administración por vía vaginal en forma de pesario. Es el fármaco que se utilizará para analizar en el trabajo el nuevo protocolo de progesterona, y es del laboratorio Gedeon Richter. Está registrado en Reino Unido y está siendo usado actualmente en España en la práctica clínica diaria.

Aparte de sus aplicaciones en el tratamiento del síndrome premenstrual y depresión postparto, interesa más su uso para el suplemento hormonal en la fase lútea de los ciclos de transferencia de embriones congelados. La pauta establecida para ello, es de 400mg cada 12 horas (31).

En 2017 se autoriza la comercialización para su uso en técnicas de reproducción asistida en la Unión Europea y otros países, gracias a un estudio en fase III, publicado por Urbancsek et al, que investigaba su eficacia (32).

Posteriormente, en el estudio de Duijkers et al de 2018, se demuestra que con la dosis establecida de 400mg cada 12 horas, se conseguía la transformación secretora del endometrio en mujeres voluntarias sanas (33).

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

Pese a que los programas de TEC muestran un buen resultado en tasas de embarazo, llama la atención la alta incidencia de abortos. La implantación embrionaria depende de la calidad de cada embrión y de las propiedades del endometrio, que interesa que sea receptivo y secretor. La suplementación en la fase lútea con progesterona favorece este proceso.

Nuestro estudio analiza si la administración de progesterona en pesario supera o iguala a la administración de progesterona natural micronizada vaginal en cuanto a tasa de gestación y disminución de la de aborto.

Objetivos

- Valoración de la eficacia del protocolo de pesario vaginal de progesterona (Cyclogest®) a dosis de 400mg cada 12 horas, vs progesterona natural micronizada a la misma dosis, en mujeres en programa de transferencia de embriones congelados tras Fertilización in vitro o microinyección espermática.
- Determinar los valores de progesterona en el día +5 del ciclo o día anterior a la transferencia de embriones en estadio de blastocito.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional de no inferioridad en el que se comparan dos tipos galénicos de administración de progesterona en uso actual en el programa de embriones congelados de la Unidad de Reproducción Humana del Hospital Universitario de Canarias. El trabajo fue evaluado y aprobado por el Comité Ético de la Investigación del mismo hospital.

Pacientes

El estudio incluyó a 114 pacientes elegidas de forma aleatoria, que estaban en el programa de transferencia de embriones congelados, después de haber otorgado libremente su consentimiento informado.

Se trata de 114 pacientes, mujeres sanas, de edades comprendidas entre 24 y 43 años, con IMC entre 18 y 30.8 kg/m², que disponían de embriones congelados tras un ciclo de fertilización in vitro y que se realizaban el ciclo de TEC durante este curso académico.

Criterios de exclusión:

- IMC superior a 31.
- Haber cambiado su situación legal.
- No firmar alguno de los consentimientos.
- No cumplir con las pautas de tratamiento.
- Presentar patología endometrial que desaconseje la transferencia.

Todas las pacientes debían cumplir los criterios de inclusión de la actual cartera de servicios de la Seguridad Social (BOE 6/11/2014) y criterios específicos para la técnica.

Se descartaron así, 13 pacientes, 4 de ellas por cancelación del procedimiento de transferencia de embriones (3 faltaron a la cita, y 1 por sospecha de pólipo endometrial en la monitorización de la terapia hormonal) y 9 por no adherencia al tratamiento hormonal pautado.

Finalmente, se incluyeron en el análisis 101 pacientes con el tratamiento y el procedimiento de transferencia de embriones congelados completado.

De estas 101 pacientes, 6 fueron monitorizadas en un ciclo natural; consiste en aprovechar el ciclo de la paciente sin suplementación hormonal. En este proceso se realiza una ecografía para monitorizar su evolución folicular, y cuando se objetiva un crecimiento superior a 18 mm se induce la ovulación con una descarga de HCG (gonadotropina coriónica humana) y se programa como una punción de FIV.

Protocolo de sustitución hormonal

En el protocolo de sustitución hormonal, las pacientes inician la suplementación el tercer día del ciclo menstrual con parches intradérmicos de estradiol. La pauta para ello son 2 parches de 75 mg cada 72 horas, usándose en la piel sana, limpia y alejados de la mama.

Durante el desarrollo de nuestra investigación hay un desabastecimiento de la forma galénica de parches y se sustituye por comprimidos de valerato de estradiol en un preparado que asocia esta sustancia con norgestrel, eliminándose estas últimas y

empezando el protocolo con 2 comprimidos de 1 mg durante 6 días, que se sube a 2 cada 12 horas 3 días y a 3 cada 8 horas el resto de días. El estradiol utilizado es el Progyluton® comprimidos recubiertos 0.5/2mg (protocolo en anexo I).

Se valora el grosor endometrial por control ecográfico vía transvaginal. Se inicia la administración de progesterona si el endometrio supera los 7 mm de grosor, y según el grupo en el que esté la paciente, se administrará progesterona natural micronizada, a dosis 400mgr/ml dos veces al día (Utrogestan®, Seid, España, grupo I) o progesterona en pesario a dosis de 400 mg cada 12 horas (Cyclogest®, Gedeon Ritche, España, grupo II). El ciclo de transferencia se continúa según el mismo esquema de sustitución hormonal.

La medición de los valores de progesterona sérica el día +5 se realizó en el laboratorio de hormonas del HUC mediante ensayo inmunoenzimático de micropartículas AxSYM System (Abbott Científica S.A., Madrid, España). Debido a que en 2019 se confirma que los niveles de progesterona pueden experimentar variaciones a lo largo del día (34), todas las pacientes se realizan la extracción de sangre a la misma hora, entre las 8 y las 9.30 de la mañana.

Los embriones congelados que se transfieren, proceden de un ciclo de FIV/ICSI. La punción de extracción de ovocitos se realiza bajo guía ecográfica, y siempre a las 36 horas de la descarga ovulatoria con HCG recombinante.

Después de la punción, se realiza la inseminación de los ovocitos con el semen capacitado. Este semen puede provenir de la pareja de la paciente, o de un banco de donantes.

Se realiza un seguimiento diario de la calidad de los embriones hasta el día de la transferencia o vitrificación. Por lo general, siguiendo el criterio de ASEBIR (Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción) (35). En aquellos embriones en los que ha pasado más de tres días desde la fertilización, se usa el criterio de Gardner (36).

El máximo de embriones a transferir según la política de prevención de embarazo múltiple de la Unidad de Reproducción es de dos.

Los embriones que no se transfieren se criopreservan, utilizando para ello, y siguiendo las instrucciones del fabricante, el protocolo de Irvine-vitrificación para vitrificación rápida en sistema Cryotop®. (37)

Recogida de datos

Se elabora una hoja Excel anonimizada, en la que se analizarán datos extraídos de los programas SAP (Sistema de Aplicaciones y Productos) y SARA (Sistema de Ayuda a la Reproducción Asistida), previa autorización del Servicio de Ginecología.

Las variables analizadas, según el tipo de progesterona utilizada, son: las tasas de embarazo y aborto y la determinación de progesterona en el día +5 del ciclo (el día antes de la transferencia de embriones).

En el Excel también se recogen los siguientes datos: edad, IMC, causa de esterilidad, procedencia del semen (pareja o donante), embarazos y abortos previos, ciclos de TEC previos, número de días y dosis de suplementación de estradiol, día del ciclo en el que se inicia la progesterona, si la paciente necesita rescate con progesterona subcutánea (25 mg), número de embriones transferidos, la calidad de estos y el valor de β -hCG, que es la hormona que da el resultado del ciclo en cuanto a embarazo. Se recoge aborto y embarazo ectópico como complicaciones del tratamiento.

Análisis estadístico

El análisis de los datos se llevó a cabo con la herramienta EpiTools (38), utilizando los aquellos recogidos en el Excel referido en el apartado anterior. Este paquete de herramientas se usa para la formación y práctica de epidemiólogos.

Las variables cuantitativas fueron la edad, el IMC, valores como el número de comprimidos de estradiol o días de toma de este, y principalmente, el valor de progesterona. Estas variables se han resumido como media \pm desviación típica y como

mediana (percentil 25 - percentil 75). Al compararse los grupos con dos niveles, se ha empleado T-test cuando existía cierta normalidad, mientras que se ha empleado Wilcoxon cuando había un alejamiento estadísticamente significativo de la normalidad. Cuando el tamaño de los grupos permitía la suficiente robustez, se ha empleado T-test incluso en presencia de un alejamiento significativo de la normalidad.

En cuanto a las variables cualitativas, se ha calculado en frecuencias y porcentajes (este último calculado por grupo). Estas variables fueron la causa de esterilidad y la tasa final de embarazos y abortos.

Para el cálculo exacto de los odds ratio se ha aplicado la función `oddsratio.fisher` del paquete `Epitools`. Esta función resulta especialmente adecuada para calcular intervalos de confianza de los odds ratios cuando en uno de los niveles de exposición apenas encontramos el nivel sobre el que queremos evaluar el riesgo.

RESULTADOS

Un total de 101 pacientes culminaron el tratamiento y por lo tanto fueron válidas para el estudio. Las diferentes variables se analizan en los grupos I y II, según el tipo de progesterona utilizada y que queremos comparar: grupo I para progesterona micronizada y grupo II para progesterona en pesario.

La diferente elección de tratamiento entre ambas se realizó de forma aleatoria según formula de aleatorización realizada con el software estadístico `Epibat`, y contamos finalmente con 59 pacientes en el grupo I que usaron progesterona micronizada, y 42 en el grupo II con progesterona en pesario.

Características de los grupos

Para que el estudio fuera válido, nos interesaba que las edades de las pacientes no interfirieran en los resultados. Aunque la teoría parta de la base de que cuanto más avanzada sea la edad de la madre, más problemas puede haber en el proceso de implantación, incidencia de abortos, o incluso malformaciones posteriores a lo largo del

proceso de embarazo, esta edad hace referencia al ciclo en fresco, es decir, la edad a la que se recogen los ovocitos (39). Muchas de las pacientes realizaron este proceso en años anteriores, pero aun así, al ser un estudio en el que los fármacos fueron asignados de forma aleatoria, para que los resultados fueran comparables entre ambos grupos, calculamos que las diferencias de edad a la hora de la transferencia, no fueran significativas en el análisis.

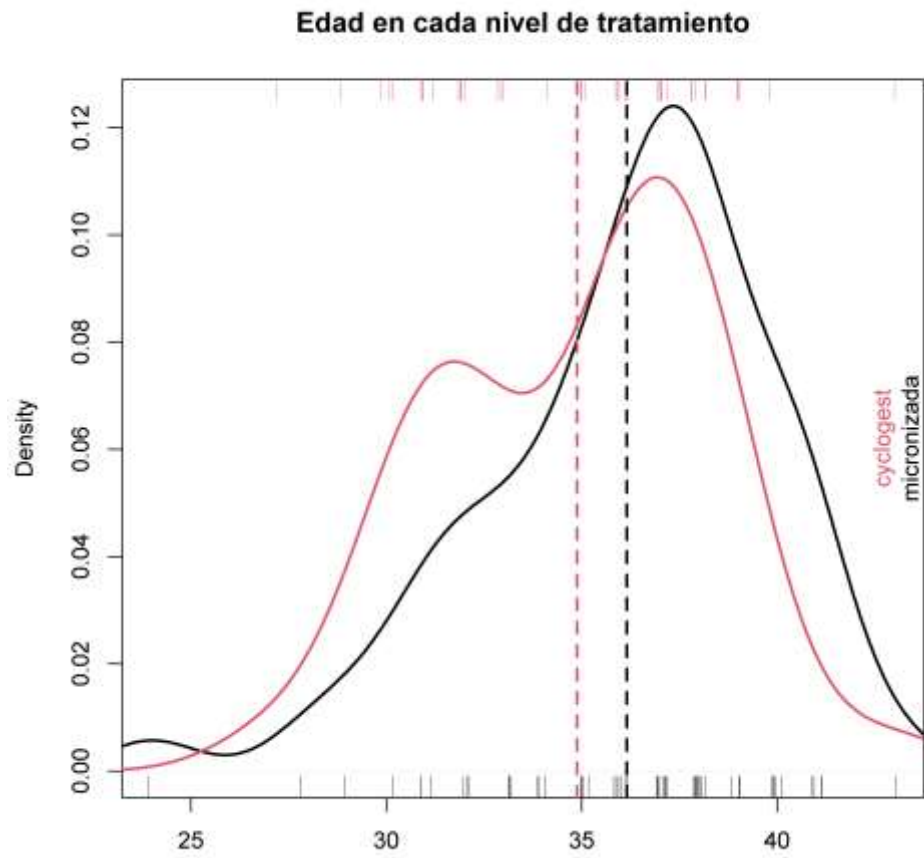
Tabla 1: Características de las pacientes.

Variables	GRUPO I MICRONIZADA (N=59)	GRUPO II PESARIO (N=42)	P	Test
Edad señora (media)	36.15±3.69	34.88±3.51	0.082	t.test
Edad señora (mediana)	37(34-38)	36(32-37.75)	---	---
IMC (kg/m²) (media)	24.13±3.94	23.99±3.45	0.846	t.test
IMC (kg/m²) (mediana)	23.99(20.9-27.79)	23.32(21.83-26.3)	---	---

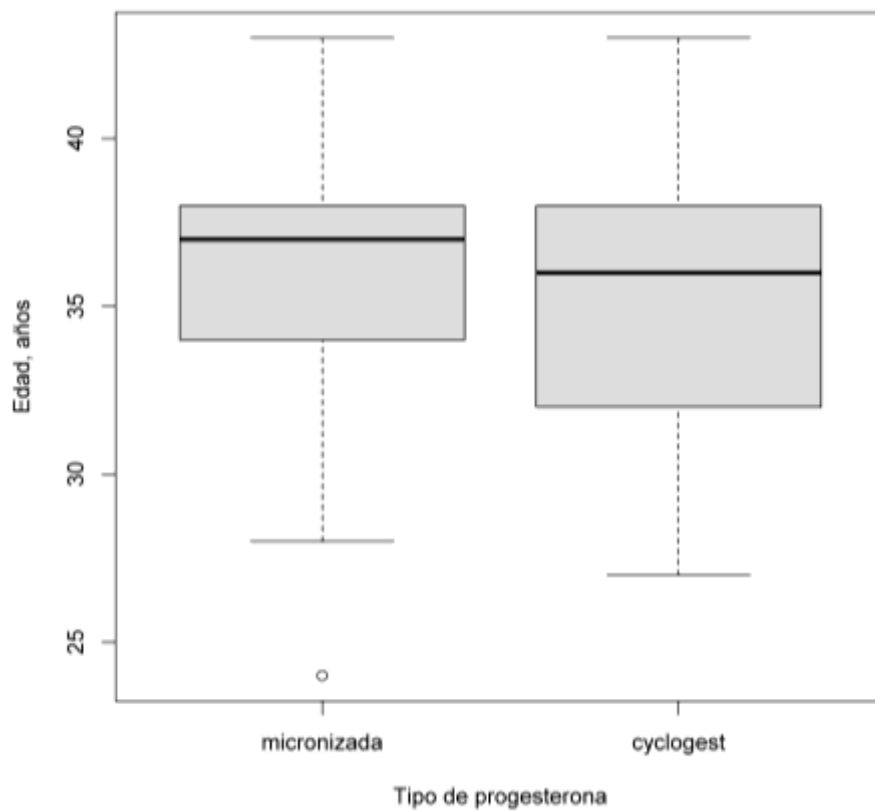
La mediana de edad del grupo I fue 37 años, con percentiles de 34-38, y del grupo II de 36 años, percentiles 32-37.75. Realizado con T-Test, la media del grupo I fue de 36.15 con una desviación estándar de ± 3.69 , y en el grupo II, 34.88 con desviación de ± 3.51 (Tabla 1).

Con estos resultados, teniendo que tener la P un valor menor a 0.05 para ser significativa, confirmamos que la diferencia para el estudio no fue relevante y los resultados son válidos (gráficas 1 y 2).

Gráfica 1:



Gráfica 2:



En cuanto al IMC, la media en el grupo I fue de 24.13 kg/m² con una desviación de ± 3.94 y en el grupo II de 23.99 kg/m², con una desviación de ± 3.45 . El resultado del p-valor entre estas variables fue de 0.846, y al ser mayor de 0.05, el IMC lo consideramos también como un valor que no altera el resultado del estudio (Tabla 1).

Como conclusión, nuestra población fue homogénea en cuanto a edad e índice de masa corporal.

Tabla 2: Causa de esterilidad.

Variabes	GRUPO I MICRONIZADA (N=59)	GRUPO II PESARIO (N=42)	p.valor	Test
Causa de esterilidad			0.06	Fisher
Causa femenina, N(48)	26(44.1)	22(52.4)	0.534	Chi-cuadrado
Mixta, N(29)	22(37.3)	7(16.7)	0.042	Chi-cuadrado
Origen desconocido, N(9)	2(3.4)	7(16.7)	0.032	Fisher
Masculina, N(8)	5(8.5)	3(7.1)	1	Fisher
No pareja masculina, N(7)	4(6.8)	3(7.1)	1	Fisher

En la tabla 2, se ha analizado la causa de esterilidad por la que se han sometido al tratamiento de TEC. Como se habló en la introducción, aparte de causa femenina, podremos encontrar la masculina o mixta, de origen desconocido o paciente sin pareja masculina. En este último grupo se recoge la situación de mujer sola o la de pareja mujer.

En cuanto al tipo de semen, 81 pacientes han usado semen de su pareja, y 20 usaron semen de donante.

Entre la población analizada, y separándolas entre los distintos tratamientos, hay 48 por causa femenina, de los que 26 son del grupo I y 22 del grupo II, 8 por causa masculina, de estas 5 en el grupo I y 2 en el grupo II, 29 por causa mixta, con 22 pacientes del grupo I y 7 del grupo II, 9 de origen desconocido, 2 de ellas en el grupo I y 7 en el II, y 7 sin pareja masculina, en tratamiento 4 del grupo I, y 3 del grupo II.

Protocolo de suplementación hormonal: Estradiol

El estradiol se utiliza en las técnicas de reproducción asistida para favorecer el desarrollo endometrial y transformarlo en un endometrio proliferativo. Junto con la progesterona, que produce el cambio secretor y decidual, son indispensables en el proceso de implantación (23).

Tabla 3: Uso de estradiol

VARIABLES	GRUPO I MICRONIZADA (N=59)	GRUPO II PESARIO (N=42)	p.valor	Test
Estradiol			0.691	Fisher
SÍ N(95)	56(94.9)	39(92.9)		
No N(6)	3(5.1)	3(7.1)		

Se administró a 56 pacientes del grupo I y 39 pacientes del grupo II (Tabla 3).

Las 6 pacientes que no usaron este fármaco llevaron a cabo el proceso de TEC mediante ciclo natural, es decir, aprovechando su ciclo hormonal sin la suplementación estrogénica.

Tabla 4: Cantidad de estradiol

Variab les	GRUPO I MICRONIZADA (N=59)	GRUPO II PESARIO (N=42)	P	Test
Estradiol n° comprimidos (media)	43.15±12.45	41.64±13.5	0.569	t.test
Estradiol n° comprimidos (mediana)	45(39-51)	45(42-50.5)	---	---
N° días estradiol (media)	19.19±5.03	18.79±5.55	0.711	t.test
N° días estradiol (mediana)	20(18-22)	20(19-22)	---	---

La mediana de comprimidos de estradiol y el número de días de uso fue, en ambos grupos igual, siendo 45 el número de comprimidos, y 20 la mediana de los días.

En cuanto a la media, el grupo I requirió 43.15 ± 12.45 comprimidos, mientras que el grupo II, 41.64 ± 13.5 comprimidos. Respecto a los días, las pacientes del grupo I estuvieron 19.19 ± 5.03 días tomando la hormona, y las pacientes del grupo II, 18.79 ± 5.55 . Las diferencias entre ambos grupos no son significativas para el resultado final (Tabla 4).

Progesterona

Uno de los objetivos de este trabajo, era determinar los valores de progesterona en el día +5 del ciclo, que es el día anterior al de la transferencia de embriones y, en base al tipo de tratamiento empleado, observar si el valor de ese día era relevante para el resultado final.

También, a raíz del resultado, a algunas pacientes cuya cifra de progesterona estaba por debajo de 10 ng/ml, se les suplementó con progesterona subcutánea, un fármaco inyectable en cantidad de 25mg, para intentar mejorar la cifra y así, la tasa de implantación.

Esta medición de progesterona conlleva el gran hándicap del trabajo, ya que sólo un 51.5% de nuestras pacientes se realizó la analítica para determinar el valor. Las causas de ello fueron principalmente que las pacientes no acudieron a la cita pautada, problemas organizativos en los que no se le pidió el análisis a la paciente, o que al ser pacientes de otras islas, asistían al HUC solo el día de la transferencia.

Tabla 5: Valor de progesterona

Variabes	GRUPO I MICRONIZADA (N=27)	GRUPO II PESARIO (N=25)	P	Test
Progesterona D+5 (media)	12.93±12.04	11.81±9.51	---	---
Progesterona D+5 (mediana)	9.32(6.84-13.95)	10.2(6.83-13.5)	0.927	Wilcoxon

Finalmente, la población cuenta con solo 27 pacientes del grupo I y 25 del grupo II para analizar este parámetro, un poco más de la mitad del total de nuestras pacientes.

Las medias que se pudieron analizar mostraron buenos resultados, con 12.93 ± 12.04 ng/dl en el grupo I, y 11.81 ± 9.51 ng/dl en las del grupo II.

De estas pacientes, 28 se quedaron bajo el umbral de 10 ng/ml y a 27 de ellas se les pautó suplementación con progesterona subcutánea, a excepción de un caso por reacción alérgica al fármaco, en un ciclo de TEC pasado. De estas 28 pacientes, 15 pertenecían al grupo I, y 13 al grupo II.

En cuanto a los resultados de embarazo, 19 de las mujeres de las que tenemos el valor de progesterona el día +5, quedaron embarazadas, 9 de ellas por debajo del umbral de 10ng/dl, y 10 por encima.

Los resultados en ambos grupos son similares y no hay diferencia estadística significativa (Tabla 5).

Tasa de embarazos y abortos

La hipótesis principal de nuestro trabajo era si el cambio de forma de administración de progesterona, iguala o aumenta, la tasa de embarazo o iguala y disminuye la de aborto tras el apoyo hormonal en la fase lútea.

Tabla 6: Tasa de embarazo

Variabes	GRUPO I MICRONIZADA (N=59)	GRUPO II PESARIO (N=42)	p.valor	Test
Embarazo			0.261	Chi-cuadrado
No embarazo, N(63)	40(67.8)	23(54.8)		
Embarazo, N(38)	19(32.2)	19(45.2)		

Finalmente, de nuestra población total de 101 pacientes que examinamos en el estudio y se consideraron válidas por llegar hasta el final del tratamiento, obtuvimos 38 embarazos frente a 63 pacientes con no embarazo.

Del grupo I, 40 pacientes no consiguieron quedarse embarazadas, y 19 sí, lo que en porcentajes sería un 67.8% de fallo y un 32,2% de resultados positivos.

Del grupo II, 23 pacientes no llegaron al embarazo, mientras que 19 sí, siendo los porcentajes 54,8% de negativos, frente a un 45,2% de positivos.

Si comparamos los resultados en porcentajes, la diferencia entre embarazos y no embarazos, es menor en el grupo II, que usó progesterona en pesario (Tabla 6).

Tabla 7: Tasa de aborto

Variabes	GRUPO I MICRONIZADA (N=19)	GRUPO II PESARIO (N=19)	p.valor	Test
Abortos			0.23	Fisher
No aborto, N(35)	16(84.2)	19(100)		
Aborto, N(3)	3(15.8)	0(0)		

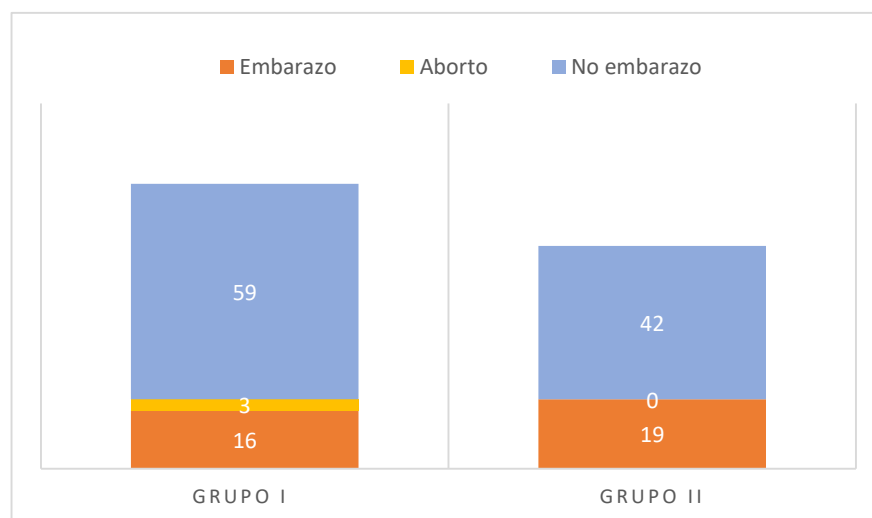
Contando con que 19 pacientes de cada grupo quedaron embarazadas, la tasa de aborto en las pacientes del grupo I fue de un 15.8%, con 3 abortos, y de 0% en las pacientes del grupo II (Tabla 7).

Tabla 8: Relación embarazo/aborto

Variabes	GRUPO I MICRONIZADA (N=59)	GRUPO II PESARIO (N=42)	p.valor	Test
Embarazo			0.095	Chi-cuadrado
No embarazo, N(66)	43(72.9)	23(54.8)		
Sí embarazo, no aborto, N(35)	16(27.1)	19(45.2)		

Se continuó el seguimiento de las pacientes las primeras semanas tras la transferencia para confirmar latido cardiaco y correcta evolución, y contabilizar así, cuántos de estos embarazos seguían su curso. Del grupo I tenemos un resultado final positivo de 27.1% (16 pacientes) y en el grupo II de un 45.2% (19 pacientes) (Tabla 8, Gráfica 3).

Gráfica 3:



A pesar de que tras el análisis se demuestra mayor tasa de embarazo/aborto en el grupo II, de progesterona en pesario, el impacto de este fármaco comparado con el uso de progesterona micronizada, no resultó estadísticamente significativo, una vez que se ajustó por edad e IMC ($p=0.0952$).

El Odds Ratio ajustado de la progesterona en pesario en nuestra muestra fue de 0.48, con un intervalo de confianza del 95% [0.21 – 1.13].

DISCUSIÓN

En reproducción asistida, la suplementación de la fase lútea, hasta ahora, no se había tenido en cuenta dado el escaso número de formas galénicas existentes en el mercado y la creencia de que los protocolos estándares eran suficientes para asegurar una correcta absorción. De la progesterona oleosa que se administraba vía intramuscular con gran discomfort para la mujer, por dolor en el sitio de inyección, además de la no existencia de preparados comerciales, se pasó a la progesterona vaginal micronizada. Esta, aunque mejoraba en cierto sentido la comodidad, añadía otros inconvenientes como el hecho de eliminar a lo largo del día el excipiente graso por vía vaginal. Además hemos demostrado en comunicaciones anteriores la realidad de la variable absorción del fármaco por vía transvaginal. (TFG curso 2019-2020, Congreso de la ISGE)

La introducción de una forma galénica en pesario y cada 12 horas busca dos objetivos: mejorar la absorción y sobretodo mejorar la comodidad de las usuarias.

En este estudio hemos querido analizar la eficacia de un nuevo fármaco de progesterona, en comparación con el que se venía usando habitualmente en el Hospital Universitario de Canarias. Los resultados son los que se exponen en este trabajo, si bien y a expensas de ampliar la población que en un primer momento se vio afectada por la pandemia del SARS-Cov-2.

Con la intención de ampliar el número de pacientes, motivo de análisis en el futuro, así como de incluir encuestas de satisfacción de las usuarias en cuanto a la vía y número de veces de aplicación, creemos que podemos afirmar que la forma galénica en pesario no empeora sino mejora el manejo en la fase lútea en programas de transferencias de embriones congelados.

Se pudo obtener una respuesta a partir de los datos recogidos y confirmar por ende, que tanto si se sigue usando el protocolo anterior como si se introduce nuevo fármaco, los resultados seguirán siendo los mismos o superiores, no empeorarán. En nuestro trabajo hemos introducido una variante en el modo de administración también de la micronizada: en vez de cada 8 horas como se venía haciendo, hemos pasado a cada 12 horas, hemos disminuido las aplicaciones a dos diarias en vez de tres.

Contando con que partíamos de la base de que la progesterona en pesario era un fármaco comercializado, con una dosis efectiva pautada de 400mg cada 12 horas, y usado en otros hospitales nacionales y del resto de Europa con este fin, lo que se hizo fue sustituir un fármaco por otro y recoger resultados. Esto viene avalado por la vida media de la progesterona micronizada, la cual a partir de 48 horas de administración permite un nivel homogéneo de ocupación de receptores.

Las tasas de cumplimiento en las pacientes fueron iguales en ambos grupos, y hubo buena tolerancia al fármaco de nueva inclusión, sin ningún efecto adverso en el proceso, lo que hizo a la progesterona en pesario, igual de seguro que la progesterona micronizada.

Otro de los objetivos de este trabajo, relacionado con la cifra en sangre de progesterona, y que tiene bastante discusión a nivel internacional (Labarta, Polyzos), no dio resultados tan relevantes en nuestras pacientes, a pesar de que debe seguir teniéndose en cuenta en

el proceso de transferencia de embriones congelados, principalmente para elaborar nuestro punto de corte. Es un concepto recientemente aculado: la personalización de la fase lútea.

Se está a la espera de ampliar la población de estudio para establecer este nuevo punto de corte en nuestro hospital, relacionado con el método de determinación de nuestro laboratorio y tipos de kits que se utilizan, que establezcan exactamente a partir de qué nivel es necesario cancelar y en ciclo posterior aumentar o cambiar la vía de administración de la hormona. Dicho de otra manera la determinación de progesterona el día previo a la transferencia es vital para determinar el grado de absorción. Algunos grupos cancelan la transferencia si este valor es inferior a un nivel de 10.5, 9.2 o 9.5 ngr/ml según la bibliografía, o suplementan con progesterona subcutánea solo a partir de 24 horas antes de la transferencia. En vías de publicación esta una investigación sobre los patrones histológicos endometriales en función del fármaco utilizado y el valor de progesterona. Dicho de otra manera, valorar si el valor de progesterona incide significativamente en el grado de transformación lútea endometrial.

Para que, dentro de los resultados obtenidos, no hubiesen diferencias por motivos externos al estudio, el análisis se recogía directamente en el laboratorio del HUC, siempre el día antes de la transferencia y a la misma hora en todas las pacientes. Este hecho, de gran relevancia, nos permite conclusiones más certeras respecto a otros grupos que llevan a cabo la determinación en cualquier momento del día. Nuestras pacientes acuden al laboratorio antes de las 8 y las 9.30 horas y se administran el fármaco a horas fijas.

Es importante un estudio como este, para actualizar los protocolos y buscar la máxima efectividad posible en el proceso y la mayor eficacia en cuanto a resultados.

El valor de progesterona en el día previo a la transferencia, según muchos estudios (28, 29, 30,40), muestra mejores resultados en las tasas de implantación si es superior a 10 ng/ml o a 10,5 ng/ml, según el autor. En los programas de FIV/ICSI, el valor de esta hormona era relevante el día de la descarga ovulatoria y empezó a ser relevante en las TEC a partir del Congreso de la Sociedad Americana de Reproducción del año 2017, en el que sorprendía la alta tasa de aborto en relación a las cifras bajas de esta hormona.

El valor de progesterona y su relevancia en las tasas finales de embarazo sigue siendo, por ahora, un tema de estudio controvertido. Punto de corte, ritmo circadiano, distinta sensibilidad endometrial, uso en los análisis de embriones testados genéticamente etc. siguen siendo motivo de discusión. En la bibliografía actual, aunque encontramos algunos artículos en contra, existen más artículos a favor de que sí que sea necesaria su determinación.

En abril de 2020, Alur-Gupta et al (41) confirmaba que, tener en cuenta los valores de progesterona tanto al inicio en el proceso de congelación, como en el día antes de la transferencia y según estos resultados, suplementar hormonalmente si lo consideraban necesario, aumentaba las tasas de embarazo significativamente.

En nuestros resultados, no es posible determinar si hay diferencia que demuestre que el valor de la progesterona es relevante, pero debe seguirse investigando sobre el tema y continuar estudios en grupos con una mayor población a analizar, ya que si se confirma, es una forma relativamente fácil de favorecer el proceso de TEC y obtener mejores resultados de embarazo disminuyendo la tasa de aborto. Debemos ampliar la muestra poblacional del grupo de pesario y de micronizada cada 12 horas para su posterior análisis en la búsqueda de lo mejor para nuestro colectivo.

Trabajos previos sobre el tema, realizados en el HUC y presentados como trabajos finales de grado y de máster, han sido comunicados en el Congreso Internacional de la Sociedad de Endocrinología Ginecológica en Florencia en 2020 (42). Se ha pedido la investigación para su publicación y la Unidad de Reproducción Humana tiene una línea de investigación sobre la hormona, hasta ahora considerada de poca relevancia en la medicina reproductiva, pero que cada vez demuestra más su importancia para la receptividad endometrial.

Limitación y déficits del estudio

La gran limitación fue la falta de obtención de los valores séricos de progesterona de casi la mitad de nuestra población total. El hecho de que algunas pacientes faltaran a su cita, ya sea de manera justificada, por residir fuera de la isla y no poder acudir el día del análisis, por los riesgos y complicaciones de la pandemia, o por no habersele solicitado en su momento desde la consulta de reproducción, hace que la población a estudiar

estuviera incompleta y nos deja con resultados menos significativos debido a la disminución del total de pacientes.

Bien es verdad que desde que se llevan a cabo las investigaciones que han servido para los TFG y TFM de alumnos de la Universidad de La Laguna, la implicación de toda la Unidad es mayor y la importancia de esta hormona en la mente de los facultativos está alcanzando los niveles que se merece.

Destacar que aunque en un primer momento se valoró pasar una encuesta de calidad y satisfacción sobre el tipo de fármaco a las pacientes participantes en la muestra, esta no se llevó a cabo por implicar más visitas y más tiempo en el hospital en esta época de pandemia. Es por ello que, aunque este hecho no hubiera alterado el resultado, ni habría contestado a la hipótesis ni a los objetivos del trabajo, se considera que es un déficit en el estudio, dado que hubiese sido importante saber la satisfacción o descontento de las pacientes sobre la vía de administración de la progesterona. Esto se desarrolla en la actualidad con mayor adherencia por parte de los facultativos y de las pacientes y será motivo de otro análisis.

CONCLUSIÓN

Se analizaron los distintos rangos de edad de las pacientes en el estudio, así como la variación en el IMC entre ellas, y se confirma que ninguna de estas variables afecta de manera significativa al resultado final, por lo que es un estudio válido y sus resultados son seguros a pesar de la aleatorización.

En el programa de TEC del Hospital Universitario de Canarias y teniendo en cuenta la limitación del trabajo en la que solo en el 51.2% se midió la progesterona el día +5 del ciclo, se puede decir que no es relevante el cambio de forma galénica en el valor de esta hormona medida en sangre el día previo a la transferencia de los embriones, ni la relación entre el valor de esta y el resultado final de embarazo positivo o negativo. En nuestro estudio la progesterona no da un valor predictivo para el embarazo.

Las tasas de embarazo y de aborto no tienen diferencia estadística significativa entre los grupos analizados.

Como el objetivo de este trabajo buscaba valorar si la eficacia del uso de pesario vaginal de progesterona, era mejor o igual que el uso de progesterona natural micronizada, se confirma, al no haber datos significativos que demuestren que las tasas anteriormente dichas aumenten en los distintos grupos, que el protocolo actual se puede seguir utilizando tal cual está, o introduciendo el nuevo fármaco y la posología analizadas con la misma garantía de resultados, a expensas de ampliar la población estudiada y analizar la satisfacción sobre la vía de administración.

Queda por analizar la satisfacción y la histología con la posología de 400 mgr/12 horas en los dos tipos de fármacos.

¿QUÉ HE APRENDIDO REALIZANDO EL TFG?

En primer lugar he aprendido a realizar un trabajo que requiere la utilización del método científico y todo lo que ello conlleva, como leer literatura científica, realizar un trabajo de búsqueda o familiarizarme con artículos de contenido clínico, sabiendo interpretarlos y poder extraer las ideas principales de ellos. A raíz de esto, entender la importancia que tiene la investigación constante que genere datos que mejore la atención y el tratamiento de cara al paciente, así como los resultados que le benefician.

También, lo necesario que es comprobar que cada protocolo clínico debe estar actualizado y que continúe siendo eficaz en el tiempo.

Me gustó mucho poder aprender sobre los tratamientos de reproducción asistida, más allá de lo que se enseña en la carrera, y me pareció un avance fascinante y necesario para todos aquellos que desean formar una familia sin recurrir a la adopción, y que seguirá siendo necesario al menos en el futuro inmediato.

Y finalmente, aprendí a manejarme en sistemas informáticos de uso hospitalario, como son el SAP y el SARA para la recogida de información, lo cual creo que me sirve mucho para los próximos años cuando empiece la residencia y dependa de ellos para el trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bunting L, Boivin J. Decision-making about seeking medical advice in an internet sample of women trying to get pregnant. *Hum Reprod.* 2007;22(6):1662–8.
2. Herbert DL, Lucke JC, Dobson AJ. Infertility, medical advice and treatment with fertility hormones and/or in vitro fertilisation: a population perspective from the Australian Longitudinal Study on Women’s Health. *Aust N Z J Public Health.* 2009;33(4):358–64.
3. Szamatowicz M. Assisted reproductive technology in reproductive medicine - possibilities and limitations. *Ginekol Pol.* 2016;87(12):820–3.
4. Alamá-Faubel P, Remohí-Giménez JA. Los estudios y tratamientos de la infertilidad. Libro blanco sociosanitario “La Infertilidad en España: Situación Actual y Perspectivas”. SEF 2011. P 43-514.
5. Reproducción asistida en mujeres solas y mujeres lesbianas. *Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción humana.* 2014.
6. Del-Pozo-Lérida S, Salvador C, Martínez-Soler F, Tortosa A, Perucho M, Giménez-Bonafé P. Preservation of fertility in patients with cancer (Review). *Oncol Rep.* 2019;41(5):2607–14.
7. Trounson A, Mohr L. Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eight-cell embryo. *Nature.* 1983;305:707– 709.
8. Zeilmaker GH, Alberda AT, Gent I, Rijkmans CMPM, Drogendijk AC. Two pregnancies following transfer of intact frozen-thawed embryos. *Fertil Steril.* 1984;42(2):293–6
9. Cano D, Blanes R, Hess S, González J, Vaca R, Fernández A, et al. Influencia de los medios y día de vitrificación en los resultados en pacientes con transferencia diferida. *Rev. Iberoam. Fert Rep Hum,* 2017; 34;3-11.
10. Zhu, Dandan et al. Vitrified-warmed blastocyst transfer cycles yield higher pregnancy and implantation rates compared with fresh blastocyst transfer cycles—time for a new embryo transfer strategy? *Fertility and Sterility.* 2011; 95(5):1691-1695
11. Basile N. Freeze-all en reproducción asistida. *Rev peru ginecol obstet.* 2018;64(2):213–23.

12. Roque M, Haahr T, Geber S, Esteves SC, Humaidan P. Fresh versus elective frozen embryo transfer in IVF/ICSI cycles: a systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes. *Hum Reprod Update*. 2019;25(1):2–14.
13. Berrin A, Isıl K, Baris A, Goktan K, Seda S. A comparison of the survival and implantation rates of blastocysts that were vitrified on post- fertilization day five, six and seven. *Hum Fertil*. 2018; 3:1–8.
14. Ferraretti AP, Gianaroli L, Magli C, Fortini D, Selman HA, Feliciani E. Elective cryopreservation of all pronucleate embryos in women at risk of ovarian hyperstimulation syndrome: efficiency and safety. *Hum Reprod* 1999;14:1457–1460.
15. Wong KM, Mastenbroek S, Repping S. Cryopreservation of human embryos and its contribution to in vitro fertilization success rates. *Fertil Steril* 2014;102:19–26.
16. Cobo A, Kuwayama M, Pérez S, Ruiz A, Pellicer A, Remohí J. Comparison of concomitant outcome achieved with fresh and cryopreserved donor oocytes vitrified by the Cryotop method. *Fertil Steril*. 2008; 89(6):1657-64.
17. Wong KM, Wely M, Mol F, Repping S, Mastenbroek S. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:Cd011184
18. Tan J, Kan A, Hitkari J, Taylor B, Tallon N, Warraich G, et al. The role of the endometrial receptivity array (ERA) in patients who have failed euploid embryo transfers. *J Assist Reprod Genet*. 2018; 35(4):1–10.
19. Lessey BA, Young SL. What exactly is endometrial receptivity? *Fertil Steril*. 2019;111(4):611–7.
20. Díaz-Gimeno P, Ruiz-Alonso M, Sebastian-Leon P, Pellicer A, Valbuena D, Simón C. Window of implantation transcriptomic stratification reveals different endometrial subsignatures associated with live birth and biochemical pregnancy. *Fertil Steril*. 2017;108(4):703-710.e3.
21. Teh W-T, McBain J, Rogers P. What is the contribution of embryo-endometrial asynchrony to implantation failure? *J Assist Reprod Genet*. 2016;33(11):1419–30.
22. Bassil R, Casper R, Samara N, Hsieh T-B, Barzilay E, Orvieto R, et al. Does the endometrial receptivity array really provide personalized embryo transfer? *J Assist Reprod Genet*. 2018;35(7):1301–5

23. Reyes-Hernández M. Estudio del valor de la progesterona el día de la descarga ovulatoria en ciclos de FIV/ICSI. Trabajo de fin de titulación. La Laguna. Fundación General Universidad de La Laguna, 2017.
24. Young SL, Savaris RF, Lessey BA, Sharkey, Balthazar U, Zaino RJ, et al. Effect of randomized serum progesterone concentration on secretory endometrial histologic development and gene expression. *Hum Reprod.* 2017; 32(9):1903-1914.
25. Taylor H, Pal L, Seli E. Speroff's clinical gynecologic endocrinology and infertility (9^a ed.). New Heaven: Wolters Kluwer; 2020. P. 18-158)
26. Vaisbruch E, Leong M, Shoham Z. Progesterone support in IVF: is evidence-based medicine translated to clinical practice? A worldwide web-based survey. *Reprod Biomed Online* 2012;25:139–145.
27. Tavaniotou A, Smitz J, Bourgain C, Devroey P. Comparison between different routes of progesterone administration as luteal phase support in infertility treatments. *Hum Reprod Update* 2000;6:139–148.
28. Gaggiotti-Marre S, Martinez F, Coll L, Garcia S, Álvarez M, Parriego M, et al. Low serum progesterone the day prior to frozen embryo transfer of euploid embryos is associated with significant reduction in live birth rates. *Gynecological Endocrinology.* 2018Dec26;35(5):439–42.
29. Labarta E, Mariani G, Holtmann N, Celada P, Remohí J, Bosch E. Low serum progesterone on the day of embryo transfer is associated with a diminished ongoing pregnancy rate in oocyte donation cycles after artificial endometrial preparation: a prospective study. *Human Reproduction.* 2017Oct13;32(12):2437–42.
30. Labarta E, Mariani G, Paoletti S, Rodriguez-Varela C, Vidal C, Giles J, 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. *Hum Reprod.* 2021;36(3):683–92.
31. Russell R, Kingsland C, Alfirevic Z, Gazvani R. Duration of luteal support after IVF is important, so why is there no consistency in practice? The results of a dynamic survey of practice in the United Kingdom. *Hum Fertil (Camb)* 2015;18:43–47.
32. Urbancsek J, Stamenov G, Kuřecová B, Ljubić A, Magnusdottir TB, Hrafnisdottir S, Wargenau M, Klingmann I, D'Hooghe TM. Randomized clinical

- trial to compare the pregnancy rates of vaginally applied progesterone 400 mg pessary and progesterone 8%. *Human Reprod* 2017; 32:i53–i54.
33. Duijkers IJM, Klingmann I, Prinz R, Wargenau M, Hrafnisdottir S, Magnusdottir TB, et al. Effect on endometrial histology and pharmacokinetics of different dose regimens of progesterone vaginal pessaries, in comparison with progesterone vaginal gel and placebo. *Hum Reprod*. 2018;33(11):2131–40.
 34. González-Foruria I, Rodríguez I, Martínez F, Rodríguez-Purata J, Montoya P, Rodríguez D, et al. Clinically significant intra-day variability of serum progesterone levels during the final day of oocyte maturation: a prospective study with repeated measurements. *Hum Reprod*. 2019;34(8):1551–8.
 35. Criterios ASEBIR de Valoración Mofológica de Oocitos, Embriones Tempranos y Blastocistos Humanos. 3ªed. Granada; 2015
 36. Gardner DK, Vella P, Lane M, Wagley L, Schlenker T, Schoolcraft WB. Culture transfer of human blastocyst increases implantation rates and reduces the need for multiple embryo transfers. *Fertil Steril*. 1998; 13:3434-3440
 37. Afonso JA, Alfonso P. ¿Se modifica el patrón histológico endometrial y los resultados en función de la dosis y de la vía de administración de progesterona en ciclos de transferencia de embriones congelados? Universidad de La Laguna; 2020.
 38. Tomas J. Aragon (2020). epitools: Epidemiology Tools. R package version 0.5-10.1. <https://CRAN.R-project.org/package=epitools>
 39. Bashiri A, Halper KI, Orvieto R. Recurrent Implantation Failure-update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):121.
 40. González-Foruria I, Gaggiotti-Marre S, Álvarez M, Martínez F, García S, Rodríguez I, et al. Factors associated with serum progesterone concentrations the day before cryopreserved embryo transfer in artificial cycles. *Reproductive BioMedicine Online*. 2020 Jun;40(6):797–804.
 41. Alur-Gupta S, Hopeman M, Berger DS, Barnhart KT, Senapati S, Gracia C. Measuring serum estradiol and progesterone one day prior to frozen embryo transfer improves live birth rates. *Fertility Research and Practice*. 2020Apr14;6(1).
 42. Gynecological and Reproductive Endocrinology and Metabolism [Internet]. ISSN 2710-2297. 2020. Disponible en: <https://gremjournal.com/>

Anexo 1

Protocolo TEC grupo I (micronizada)

Día del ciclo	PARCHES 75 microgramos 17 β estradiol	PROGESTERONA VAGINAL MICRONIZADA
1		
2		
3	2 parches	
4		
5		
6	2 parches	
7		
8		
9	2 parches	
10	Ecografía transvaginal	
11		400 cada 12 horas
12	2 parches	400 cada 12 horas
13		400 cada 12 horas
14		400 cada 12 horas
15	Determinación de progesterona	400 cada 12 horas
16	TRANSFERENCIA DE BLASTOCISTO	
17		
18		
19		
20		
21		
22		
23		
24		
25		
26		

Protocolo TEC grupo II (pesario)

Día del ciclo	PROGYLUTON 2 MGR	PROGESTERONA EN PESARIO
1	2	
2	2	
3	2	
4	2	
5	2	
6	2	
7	3	
8	3	
9	3	
10	4 Ecografía transvaginal	
11	4	400 cada 12 horas
12	4	400 cada 12 horas
13	4	400 cada 12 horas
14	4	400 cada 12 horas
15	4 Determinación de progesterona	400 cada 12 horas
16	4 HIPOTETICA TRASNFERENCIA DE BLASTOCISTO	
17	4	
18	4	
19	4	
20	4	
21	4	
22	4	
23	4	
24	4	
25	4	
26	4	