

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



**EVALUACIÓN DEL RETIRO DE LA TERAPIA DE SOPORTE DE LA FASE
LÚTEA EN PACIENTES RECEPTORAS DE EMBRIONES CONGELADOS O
DONADOS.**

Por

DR. MARCO DAVID DEL CUETO AGUILERA

**Como requisito para obtener el Grado de
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**


Febrero, 2019

**EVALUACIÓN DEL RETIRO DE LA TERAPIA DE SOPORTE DE LA FASE
LÚTEA EN PACIENTES RECEPTORAS DE EMBRIONES CONGELADOS O
DONADOS.**

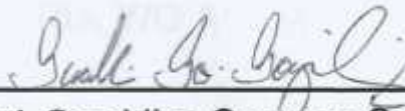
Aprobación de la tesis:



Dr. med. Luis Humberto Sordia Hernández
Director de Tesis



Dr. Lezmes Dionicio Valdéz Chapa
Jefe de Enseñanza
del Departamento de Ginecología y Obstetricia



Dra. Sci. Geraldina Guerrero González

Coordinadora de Investigación

del Departamento de Ginecología y Obstetricia



Dr. med. Donato Saldivar Rodríguez

Jefe del Departamento de Ginecología y Obstetricia



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez

Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

Con todo mi cariño y mi amor para mis padres Angel Noe del Cueto Morales (QEPD) y Ana Margarita Aguilera Moran quienes son las personas que hicieron todo en la vida para que yo pudiera lograr mis sueños, por motivarme y darme la mano en todo momento, a ustedes por siempre mi corazón y mi agradecimiento.

A mis hermanos Angel Noe y Annecy Margarita por todo su cariño y apoyo en los momentos más importantes de mi vida.

A mis maestros que, en este andar por la vida, influyeron con sus lecciones y experiencias en formarme como una persona de bien y preparada para los retos de la vida, especialmente al doctor Luis Humberto Sordia Hernández director de mi tesis por su confianza y gran apoyo en este proyecto.

A todas las personas que contribuyeron de una forma u otra en la realización de este trabajo.

A Dios quien me ha permitido llegar hasta este momento.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo	Página
Capítulo I	
1. RESUMEN.	1
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN.	3
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS.	13
3.1 Hipótesis nula.13
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS.14
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS.	15
5.1 Análisis estadístico.	16
5.2 Tamaño de muestra.	16
5.3 Aprobación del comité de ética.16

Capítulo	Página
Capítulo VI	
6. RESULTADOS.	17
6.1 Características de las pacientes.	17
6.2 Evaluación de objetivos generales.	20
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN.	22
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN.	26
Capítulo IX	
9. BIBLIOGRAFÍA.	27
Capítulo X	
10. RESUMEN AUTOBIBOGRÁFICO.	29
Capítulo XI	
10. SUMMARY.	30

LISTA DE TABLAS

Tabla	Página
1. Características demográficas y clínicas de 70 pacientes que fueron sometidas a Transferencia de embriones congelados	18
2. Evaluación de la presencia de amenaza de aborto en cada uno de los grupos.....	21

NOMENCLATURA

TEC	Transferencia de Embriones Congelados-descongelados
COS	Estimulación Ovárica Controlada
FIV	Fertilización In Vitro
TE	Transferencia de embriones
E	Estrógenos
P	Progesterona
GnRha	Agonista de la Hormona Liberadora de Gonadotropina
FSH	Hormona Folículo Estimulante
GnRh	Hormona Liberadora de Gonadotropina
CC	Citrato de Clomifeno
LH	Hormona Luteinizante
hCG	Gonadotropina Coriónica Humana

CAPITULO I:

1. RESUMEN

Introducción

La progesterona es un requisito previo para el desarrollo del endometrio y la implantación del embrión. Una exposición adecuada a progesterona, además del anterior estímulo estrogénico es esencial para la transformación del endometrio a una fase receptiva.

La producción de progesterona inadecuada durante la fase lútea o período de embarazo temprano puede resultar en una falla de implantación o aborto espontáneo.

Existe controversia sobre la forma en la que se debe retirar la terapia de soporte de fase lútea en mujeres sometidas a transferencia de embriones congelados o donados. Hay reportes que mencionan que se puede retirar entre la semana diez a la catorce de gestación.

Objetivo

El objetivo del presente estudio es evaluar el momento de retiro de la terapia de soporte de fase lútea a las 10 y 12 semanas de gestación, y analizar la

frecuencia de amenaza de aborto y aborto espontáneo en pacientes receptoras de embriones congelados o donados.

Material y métodos

El presente es un estudio observacional, prospectivo, comparativo, en el que se incluyeron 70 pacientes que se sometieron a transferencia de embriones congelados o donados. Las pacientes se dividieron en dos grupos, grupo 1, que incluyó 30 pacientes a las que se les retiró el soporte de fase lútea a la semana 10 de gestación y grupo 2, que incluyó a 40 pacientes a las que se les retiró dicho soporte a la semana 12. Se evaluó la frecuencia de amenaza de aborto y de aborto espontáneo. El análisis estadístico se realizó con la prueba T de student y la significancia estadística fue determinada calculando el valor de $p < 0.05$.

Resultados

Nueve pacientes (30%) en el grupo 1 presentaron amenaza de aborto. En el grupo 2 once pacientes (27.5%) reportaron amenaza de aborto. Se encontró un aborto (3.33%) en las pacientes del grupo 1, y dos abortos (5%) en las pacientes del grupo dos. La diferencia no fue estadísticamente significativa.

Conclusiones

No existe diferencia en la frecuencia de amenaza de aborto ni de abortos espontáneos al retirar el soporte de fase lútea a la semana 10 o a la semana 12 del embarazo en pacientes sometidas a transferencia de embriones congelados o donados.

Palabras Clave: Progesterona, Soporte de Fase Lútea, Transferencia de Embriones congelados o donados, Amenaza de Aborto, Aborto espontáneo.

CAPITULO II:

2. INTRODUCCION

La infertilidad se define como la falla de una pareja para concebir posterior a 12 meses de relaciones sexuales sin el uso de anticoncepción, en mujeres menores de 35 años, y posterior a 6 meses de relaciones sexuales sin el uso de anticoncepción en mujeres mayores de 35 años.

La incidencia global de infertilidad ha permanecido estable en los últimos 30 años. Se estima una prevalencia de la enfermedad de un 9%, sin embargo, la demanda por los servicios de infertilidad ha crecido importantemente. [1]

Existen diferentes técnicas de reproducción asistida, dentro de ellas se encuentra la transferencia de embriones congelados-descongelados y la fertilización in vitro.

La estimulación ovárica controlada (COS) comúnmente resulta en la generación de embriones sobrantes, y por lo tanto la criopreservación de embriones y

transferencia embriones congelados-descongelados con la posterior transferencia pasó a formar parte popular y esencial de la fertilización in vitro (FIV) y el programa de transferencia de embriones (ET). [2] [3]

El primer embarazo con éxito después de la transferencia de embriones congelados-descongelados (TEC) lo informaron en 1983 Trounson y Mohr. Posteriormente la criopreservación de embriones se ha convertido en una parte integrante de los programas de tecnologías de reproducción asistida. Siempre se ha encontrado que las tasas de embarazo después del tratamiento con TEC son menores de las que siguen a la transferencia de embriones mediante embriones frescos. Sin embargo, la TEC aumenta la tasa de embarazo (acumulativo), reduce el costo, es relativamente sencilla de realizar y se puede realizar en un período de tiempo más corto comparada con los ciclos “frescos” repetidos.

Un factor importante en el proceso de implantación de los embriones es la receptividad del endometrio y la sincronización entre el desarrollo embrionario y el endometrial. La TEC debe sincronizarse para que la edad de los embriones después de la descongelación coincida con la edad endometrial el día de la transferencia de los embriones. La TEC se ha realizado mediante diferentes regímenes cíclicos; ciclos ovulatorios espontáneos (ciclo natural), ciclos en los cuales la ovulación se induce con fármacos (ciclo de inducción de la ovulación) y ciclos en los cuales el endometrio se prepara artificialmente mediante las hormonas estrógeno (E) y progesterona (P) (ciclo artificial).

Un método alternativo para desarrollar un endometrio receptivo a la implantación es un ciclo artificial controlado hormonalmente mediante el

estrógeno (E) y la progesterona (P) exógenos administrados secuencialmente. Dicho régimen se utilizó por primera vez en mujeres sin función ovárica que reciben embriones de donantes de ovocitos. En las mujeres con función ovárica conservada se utilizó un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRHa) para suprimir la función ovárica temporalmente y hacer que la paciente esté funcionalmente agonal antes de inducir un ciclo artificial con estrógeno y progesterona. Mediante este régimen la implantación y las tasas de embarazo en las receptoras de ovocitos de donantes con función ovárica conservada, fueron similares a las de las receptoras sin función ovárica. Sin embargo, estos ciclos son más costosos y el GnRHa puede tener efectos secundarios y retardar la reanudación de la ovulación espontánea si la TEC fracasa. En las mujeres con función ovárica conservada también se ha utilizado un régimen simplificado que mantiene los beneficios, pero reduce el costo y los efectos secundarios, el cual consta de estrógeno y progesterona exógenos solamente (sin un GnRHa). Con este enfoque, el inicio del estrógeno exógeno administrado por vía oral el día uno del ciclo evita el reclutamiento folicular al suprimir la hormona foliculoestimulante (FSH), por lo que se evita la ovulación espontánea. En las mujeres con función ovárica conservada los implantes de estradiol también han mostrado que provocan la inhibición del eje hipotálamo-hipófisis y una preparación adecuada del endometrio. [4]

La mayoría de los protocolos de ciclos artificiales imitan las fluctuaciones hormonales del ciclo natural, pero las sustancias activas utilizadas varían, al igual que las vías de administración del estrógeno y la progesterona. El estrógeno puede ser administrado en forma de comprimidos orales, parches

transdérmicos, implantes subcutáneos y anillos o tabletas vaginales. La progesterona se puede administrar en forma de comprimidos orales, inyecciones intramusculares y supositorios o anillos intravaginales. [4]

La ventaja de los regímenes de reemplazo hormonal es un mayor control y flexibilidad en el momento de la transferencia. La duración de la fase folicular se puede modificar sin afectar la tasa de implantación o de embarazo y la tasa de cancelación de ciclos es baja. Sin embargo, el costo es mayor, en particular si se utiliza un GnRH α . Los regímenes fijos de estrógeno y progesterona pueden ser inadecuados para el desarrollo endometrial apropiado bajo ciertas circunstancias. En las mujeres con ovarios sin alteraciones, se ha señalado la posibilidad de que los factores estimuladores de origen embrionario (como las gonadotropinas coriónicas humanas) puedan dar lugar a la producción de sustancias ováricas (p.ej. andrógenos o ciertos péptidos), con un efecto sobre la calidad del endometrio. Si ocurre un embarazo se debe continuar con el estrógeno y la progesterona hasta que se establezca la autonomía placentaria que haga la función del cuerpo amarillo ausente. [4]

Estudios más antiguos informaron que las tasas de embarazo en ciclos artificiales eran equivalentes a las obtenidas después de la TEC en ciclos ovulatorios espontáneos, con tasas de cancelación bajas. Algunos estudios posteriores (a menudo con escasos números) informaron mejores resultados en los ciclos artificiales, en lugar de los ciclos naturales, mientras que otros no informaron diferencias. Muchas unidades de infertilidad utilizan una mezcla de

protocolos para la TEC. La efectividad clínica de los diferentes enfoques sólo se puede determinar mediante ensayos controlados aleatorizados que comparan los tres regímenes cíclicos mencionados. [4]

En cuanto a la fase lútea Jones, en 1949, reporta como causa de infertilidad y abortos recurrentes la secreción alterada de progesterona ovárica o, posiblemente, por un defecto uterino intrínseco. Este investigador fue el primero en utilizar los óvulos vaginales con progesterona. En la literatura se diagnostican defectos de la fase lútea en el 3-20% de las pacientes infértiles, y en el 25-60% de las pacientes con abortos recurrentes. Además, se informa su presencia en el 20-50% en mujeres tratadas con Citrato de Clomifeno. Sin embargo, la verdadera incidencia de defectos de fase lútea es difícil de evaluar debido a la variación de los criterios diagnósticos, la relativa falta de precisión de la estimación de la fecha del endometrio, la ausencia de una comprensión clara de la variación normal de la histología y la función del endometrio en las mujeres fértiles. Con la excepción de los abortos recurrentes, los defectos de la fase lútea no se asocian con ningún síntoma característico. [5]

Se han descrito diversos tipos de deficiencia de fase lútea: 1) El endometrio fuera de fase cronológica, con una fase lútea de duración normal; 2) El desarrollo disincrónico de las glándulas y del estroma endometrial; 3) El endometrio en fase, con una fase lútea breve (< 10 días). Se supone que el retraso del desarrollo cronológico del endometrio y la asincronía glanduloestromática, alteran la fertilidad porque debilitan la implantación. En

mujeres con fases lúteas breves (evaluadas por temperatura corporal basal), parece haber mayor incidencia de abortos subclínicos. [5]

La fisiopatología de las deficiencias de fase lútea abarca, al parecer, diversos mecanismos: 1) Desarrollo folicular anormal que lleva a la falta de ovulación (síndrome del folículo luteinizado intacto); 2) Luteinización inadecuada y posterior secreción deficiente de progesterona; 3) Hipocolesterolemia que causa disminución de la secreción de la progesterona como resultado de menor aporte de los precursores esteroideos; 4) Anormalidades uterinas que alteren la función endometrial, incluyendo los miomas submucosos que pueden comprometer la circulación endometrial, la endometritis y los defectos de los receptores de las hormonas esteroideas. La manipulación farmacológica de la función ovárica (inducción de la ovulación con GnRH, las gonadotrofinas menopáusicas y el CC), se asocia con deficiencia de fase lútea. El citrato de clomifeno está asociado a esta alteración en un 25-50%. Se postula que esta maduración endometrial anormal es un factor principal que causa la relación baja entre la concepción y la ovulación, además de la mayor tasa de abortos asociada a esta medicación. La secreción óptima de FSH y/o la oleada inadecuada de LH en las mujeres tratadas con Clomifeno puede dar un cuerpo lúteo con deficiencia secretora. En teoría, un efecto antiestrogénico de esta medicación sobre el endometrio podría contribuir a una maduración del endometrio alterada. Sin embargo, los niveles de receptores endometriales de las hormonas esteroideas no siempre están alterados con este tratamiento en mujeres tratadas con este medicamento, y puede reflejar más bien un estado de anovulación. [5]

Se han hallado niveles séricos bajos de progesterona y estrógenos durante la fase lútea en algunos estudios, mientras que otros opinan lo contrario. Los análisis de los receptores endometriales de las hormonas esteroideas en las mujeres con defectos de la fase lútea han dado resultados inconstantes. [5]

En relación con las biopsias secuenciales con defectos de la fase lútea, algunos demuestran disminución en el número de receptores nucleares en la fase proliferativa, un hallazgo sugestivo de la disminución de la estimulación estrogénica del endometrio; pero otros estudios reportan aumento en el número de receptores de progesterona en pacientes con defecto de la fase lútea, hallazgo compatible con menor nivel de progesterona durante la fase lútea. Otros autores no han encontrado alteraciones en los receptores endometriales en pacientes con defecto de la fase lútea. Es probable que estos resultados variados reflejen la heterogeneidad de las poblaciones de pacientes estudiadas y los diferentes criterios diagnósticos.

La biopsia endometrial como diagnóstico, para algunos autores, implica que esté fuera de fase o una duración anormal de la fase lútea en dos ciclos consecutivos. Esta biopsia, realizada 2 o 3 días antes de la menstruación puede indicar que el desarrollo del endometrio este retrasado en más de dos días. El éxito de un embarazo está en la fertilización, implantación y postimplantación. Los problemas en las dos primeras dan infertilidad, y problemas en el tercer tópico pueden presentar aborto recurrente. La eficacia de la fertilización in vivo e in vitro es de $\pm 85\%$; mientras que la fecundidad es solamente del 20 al 25% para mujeres menores de 30 años. Por esto parece ser que la implantación es el limitante mayor en el proceso reproductivo. [5]

La implantación requiere una preparación compleja del endometrio, que comienza en la fase proliferativa y se extiende hasta la fase lútea.

La hipótesis de que el soporte de la fase lútea con Progesterona (P) exógena o hCG mejora las tasas de embarazo, se estableció por la evidencia de un estudio control en la cual a la pareja infértil se le realizaban una inseminación con donante, y fueron aleatorizadas para recibir hCG o un placebo en la fase lútea. Estudios posteriores en los que se usaron hCG o P, dan resultados contradictorios acerca del soporte de la fase lútea. Por esto se realizó un metaanálisis de todos los estudios relevantes al tema, para determinar que el soporte mejora las probabilidades de embarazo. El soporte hormonal en la fase lútea ha sido usado de rutina en fertilización in vitro (FIV) en algunos centros. Esto está basado en observaciones realizadas en ciclos de FIV, en los cuales los niveles mayores de progesterona fueron significativamente correlacionados con embarazo. Sin embargo, en la literatura, estudios aleatorizados de soporte de la fase lútea en FIV y con otros tratamientos de infertilidad, han dado resultados muy variables. En el metaanálisis realizado por Soliman y col., encontraron 8 estudios con tasas de embarazo significativamente mayores en los grupos tratados con progesterona, ya fuera por vía intramuscular u oral en varias dosis. La experiencia que se tiene acerca del soporte de fase lútea está basada predominantemente en estudios de FIV, donde la aspiración del ovocito implica una destrucción de células de la teca y granulosa, que en algún momento servirán como soporte de la fase lútea. [5]

La progesterona es un requisito previo para el desarrollo del endometrio y la implantación del embrión. Una exposición adecuada a progesterona, además del anterior estímulo estrogénico es esencial para la transformación del endometrio a una fase receptiva. [2] [6]

En mujeres con fertilidad probada, la producción endógena de progesterona por parte del cuerpo lúteo es suficiente para apoyar la implantación del embrión en un ciclo ovulatorio natural.

Cabe mencionar que a partir del segundo mes comienza a ser secretada por la placenta y su producción se ve aumentada durante el transcurso del embarazo. [7]

Sin embargo, las mujeres que se someten a TEC a menudo son subfértiles o infértiles, y su producción de progesterona por parte del cuerpo lúteo puede ser insuficiente durante sus ciclos naturales. [2]

La producción de progesterona inadecuada durante la fase lútea o período de embarazo temprano puede resultar en una falla de implantación o aborto espontáneo.

Un reciente estudio de cohorte sugiere que la suplementación con progesterona vaginal para el apoyo de fase lútea en los ciclos de TEC natural es beneficiosa para el resultado del embarazo.[2]

Ha sido claramente demostrado que el soporte de fase lútea mejora la tasa de embarazo en mujeres sometidas a fertilización in vitro. [8]

La administración de progesterona exógena para el apoyo de la fase lútea se ha convertido en un estándar de la práctica. Inyecciones Intramusculares de progesterona en aceite y la administración vaginal de progesterona son las

principales vías de administración. Sin embargo, en un estudio realizado se encontró que no hay diferencia en cuanto a resultados con la administración de cada una respectivamente por lo que las pacientes prefieren el uso de la progesterona vía vaginal ya que no se someten a la molestia de la aplicación intramuscular. [9]

La amenaza de aborto es la presencia de hemorragia y/o contractilidad uterina, en un embarazo viable de 20 semanas o menos de gestación, con ausencia de modificaciones cervicales.

En su mayoría, el sangrado es ocasionado por la implantación trofoblástica en el endometrio. Un 75% de los abortos se presentan en las primeras ocho semanas de embarazo. Riesgo global de aborto: sin antecedente de este o con al menos un hijo nacido vivo la prevalencia de aborto es de aproximadamente un 12%. Este porcentaje aumenta con la edad y puede llegar a un 50% en mujeres de 35 años o mayores. [10]

Hoy en día no existe un régimen ya establecido y estudiado sobre la forma en la que se debe retirar la terapia de soporte de fase lútea en mujeres sometidas a transferencia de embriones congelados o donados. Se sabe que la placenta es capaz de sustentar el embarazo hacia la semana diez a la doce de gestación donde ya produce la progesterona necesaria por lo que es hasta esa fecha cuando se retira la terapia; incluso hay estudios en donde se retira hasta la semana 14.[11] [12] [2]

Rutinariamente se administra progesterona vía vaginal 600 mg al día hasta la semana doce de gestación.

Así como también se ha observado una incidencia de amenaza de aborto posterior al retiro de la terapia de soporte de fase lútea de un 20 a 25%.

CAPITULO III:

3. HIPOTESIS

Existe diferencia en la frecuencia de amenaza de aborto y de aborto espontáneo al retirar el soporte de fase lútea a la semana 10 o a la semana 12 del embarazo en pacientes sometidas a transferencia de embriones congelados o donados.

3.1 Hipótesis nula

No existe diferencia en la frecuencia de amenaza de aborto ni de aborto espontáneo al retirar el soporte de fase lútea a la semana 10 o a la semana 12

del embarazo en pacientes sometidas a transferencia de embriones congelados o donados.

CAPITULO IV:

4. OBJETIVOS

Evaluar el retiro de la terapia de soporte de fase lútea a las 10 y 12 semanas de gestación, y analizar la frecuencia de amenazas de aborto en pacientes receptoras de embriones congelados o donados.

1. Identificar la tasa de amenaza de aborto en pacientes receptores de embriones congelados o donados.
2. Identificar la tasa de amenaza de aborto en pacientes que se suspende la terapia de soporte de fase lútea a las 10 semanas de gestación
3. Identificar la tasa de amenaza de aborto en pacientes que se suspende la terapia de soporte de fase lútea a las 12 semanas de gestación

4. Comparar las tasas de amenaza de aborto entre las pacientes de los diferentes grupos en estudio.

CAPITULO V:

5. MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio observacional, prospectivo, no aleatorizado, comparativo, en el que se incluyeron pacientes femeninas de entre 18 y 45 años con diagnóstico de infertilidad primaria o secundaria que acudieron al servicio de Biología de la reproducción Humana del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León entre los años 2015-2018 y que se sometieron a transferencia de embriones congelados o donados.

Se realizó un análisis de los expedientes de las pacientes sometidas a transferencia de embriones congelados o donados, así como también se obtuvo

el consentimiento informado verbal de las pacientes el cual consistió en explicarle con lenguaje coloquial la metodología del estudio, así como los objetivos particulares y los posibles beneficios; y se dividieron en dos grupos, los cuales fueron:

1. Pacientes en que se suspendió la terapia de soporte de fase lútea a las 10 semanas de gestación.
2. Pacientes en que se suspendió la terapia de soporte de fase lútea a las 12 semanas.

5.1 Análisis estadístico

Se utilizó SPSS versión 21.

Las variables continuas fueron expresadas como media y desviación estándar; y las variables categóricas como frecuencias y proporciones relativas.

La significancia estadística fue determinada calculando el valor de $p < 0.05$ mediante la prueba T de Student de muestras independientes.

5.2 Tamaño de muestra

Se utilizó una fórmula para prueba de hipótesis y diferencia de dos proporciones o con la proporción de un valor de referencia, con un valor z de 1.96 con nivel de significancia del 95% para dos colas, y un valor z de 0.84 con una potencia de 80%, una diferencia de 20% entre los tratamientos se obtuvo una muestra de 52 participantes para cada uno de los dos grupos.

5.3 Comité de ética

El proyecto fue sometido para aprobación por el comité de ética de esta institución. Se registró con la clave: GI16-001

CAPITULO VI

6. RESULTADOS

6.1 Características de los pacientes

Se incluyeron 70 pacientes, de las cuales 30 pertenecen al grupo 1 (retiro de soporte de fase lútea a la semana 10) y 40 al grupo 2 (retiro de soporte de fase lútea a la semana 12) las variables demográficas y clínicas se muestran en la Tabla 1: La edad promedio del grupo 1 fue de 35.6 ± 5.52 y del grupo 2 fue de 38 ± 5.9 . Once pacientes del grupo 1 (36.66%) y 18 del grupo 2 (45%) tuvieron IMC normal, doce (40%) y veinte (50%) con sobrepeso, siete (23.33%) y uno (2.5%) con obesidad tipo I, y sólo una paciente del grupo 2 (2.5%) con obesidad tipo III.

En cuanto al número de embarazos del grupo 1 veintiuno (70%) fueron nuligestas, cinco (16.66%) gesta 1, dos (6.66%) gesta 2, dos (6.66%) gesta 3; del grupo 2 veintiuno (52.5%) fueron nuligestas, cinco (12.5%) gesta 1, doce (30%) gesta 2, una (2.5%) gesta 3 y una (2.5%) gesta 4.

Veintiún pacientes (70%) del grupo 1 con diagnóstico de infertilidad primaria y nueve (30%) con infertilidad secundaria. Del grupo 2 veintiún pacientes (52.5%) con infertilidad primaria y diecinueve (47.5%) con infertilidad secundaria.

Del Factor de infertilidad en el grupo 1 trece pacientes (43.33%) fue por factor ovárico, tres (10%) por endometriosis, dos (6.66%) factor tuboperitoneal, once (36.66%) factor masculino, tres (10%) factor tubárico y dos (6.66%) factor uterino; en el grupo 2 veinte (50%) por factor ovárico, cinco (12.5%) por endometriosis, tres (7.5%) factor tuboperitoneal, seis (15%) por factor masculino, diez (25%) factor tubárico, ninguna con factor uterino.

Del grupo 1 doce (40%) fueron transferencia de embriones propios y dieciocho (60%) de embriones donados; del grupo 2 quince (37.5%) fueron embriones propios y veinticinco (62.5%) donados.

En cuanto al número de embriones transferidos fueron dos pacientes (6.66%) un embrión, veinticinco (83.33%) dos embriones y tres (10%) tres embriones del grupo 1; del grupo 2 siete (17.5%) un embrión, treinta (75%) dos embriones y tres (7.5%) tres embriones.

Se compararon ambos grupos en cuanto a las características generales y clínicas y no se encontró significancia estadística entre cada una de ellas.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de 70 pacientes que fueron sometidas a Transferencia de embriones congelados

CARACTERÍSTICAS	MEDIA±DE	MEDIA±DE	Análisis P
	FRECUENCIA (%)	FRECUENCIA (%)	
	GRUPO 1 N= 30	GRUPO 2 N=40	
Edad	35.6 ±5.52	38 ±5.9	NS
IMC	26.6± 3.91	25.92 ± 6.20	
Normal	11 (36.66)	18 (45)	NS
Sobrepeso	12 (40)	20 (50)	NS
Obesidad I	7 (23.33)	1 (2.5)	NS
Obesidad II	0 (0)	0 (0)	NS
Obesidad III	0 (0)	1 (2.5)	NS
Gesta 0	21 (70)	21 (52.5)	NS
Gesta 1	5 (16.66)	5 (12.5)	NS
Gesta 2	2 (6.66)	12 (30)	NS
Gesta 3	2 (6.66)	1 (2.5)	NS
Gesta 4	0 (0)	1 (2.5)	NS
Infertilidad primaria	21 (70)	21 (52.5)	NS
Infertilidad secundaria	9 (30)	19 (47.5)	NS
Factor de infertilidad			
	13 (43.33)	20 (50)	NS
Factor ovárico	3 (10)	5 (12.5)	NS
Endometriosis	2 (6.66)	3 (7.5)	NS

Tuboperitoneal	11 (36.66)	6 (15)	NS
Factor Masculino	3 (10)	10 (25)	NS
Tubárico	2 (6.66)	0 (0)	NS
Uterino			
Tipo de Transferencia			
Propios	12 (40)	15 (37.5)	NS
Donados	18 (60)	25 (62.5)	NS
Número de embriones transferidos			
Uno	2 (6.66)	7 (17.5)	NS
Dos	25 (83.33)	30 (75)	NS
Tres	3 (10)	3 (7.5)	NS

DE= Desviación Estándar

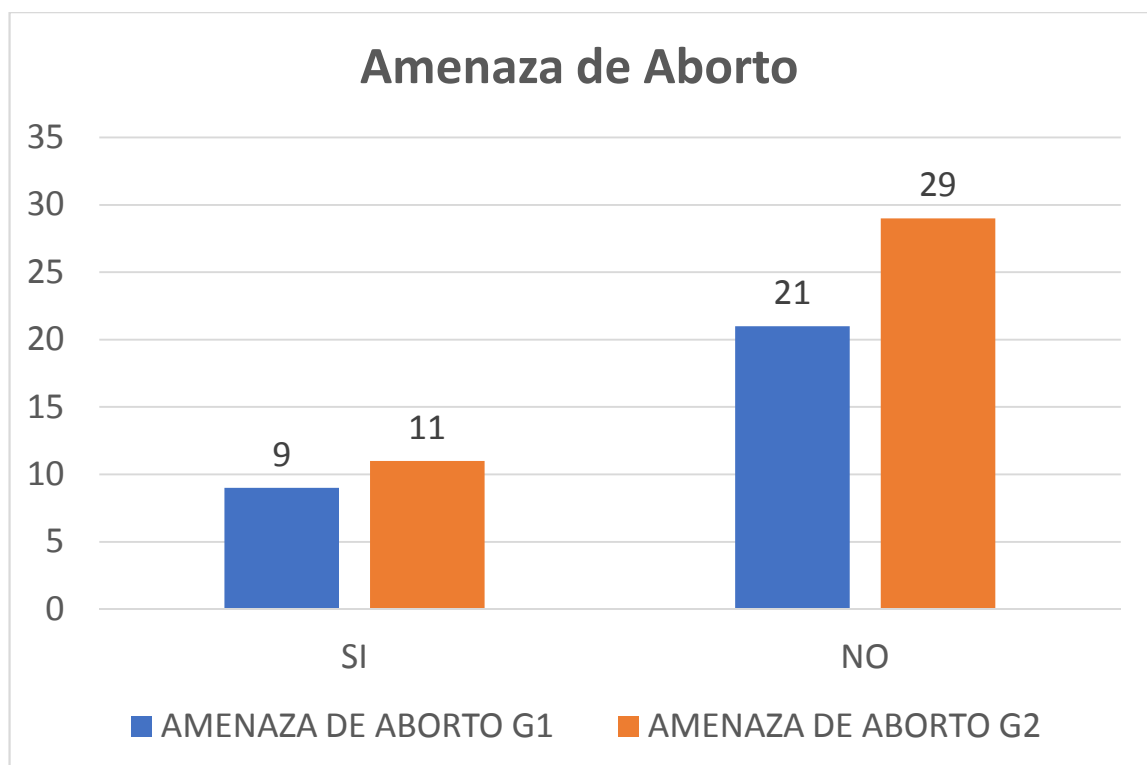
6.2 Evaluación de objetivos generales

Se analizó la presencia de amenaza de aborto en cada uno de los grupos encontrando que en el grupo 1 hubo nueve pacientes (30%) y veintiuno (70%) sin amenaza de aborto de los cuales solo hubo un aborto (3.33%); y en el grupo dos hubo once (27.5%) con amenaza y veintinueve (72.5%) sin amenaza de los cuales hubo dos abortos (5%).

Se encontró una tasa de amenaza de aborto del 11.11% para el grupo 1 y 18.18% para el grupo 2.

No se encontró significancia estadística entre cada uno de los grupos en cuanto a la presencia de amenaza de aborto obteniendo un valor de **P= 0.821**.

Tabla 2. Evaluación de la presencia de amenaza de aborto en cada uno de los grupos.



Amenaza de Aborto	Grupo 1	Grupo 2	Análisis
Si	9	11	<u>P = 0.821 (NS)</u>
No	21	29	

CAPITULO VII:

DISCUSION

En el presente estudio no encontramos ninguna diferencia en la frecuencia de amenaza de aborto ni de aborto espontáneo al retirar el soporte de fase lútea a la semana 10 o a la semana 12 del embarazo en pacientes sometidas a transferencia de embriones congelados o donados.

Este es uno de los primeros estudios en los que se comparan dos momentos distintos del retiro de fase lútea en pacientes sometidas a TEC.

Los estudios encontrados en la literatura muestran una gran diversidad en relación con el momento del retiro de soporte de fase lútea. Candido Tomás *et al* 2012 reportó en su estudio que retiraba el soporte de fase lútea a la semana

10 de embarazo y el Dr Vuong Thi Ngoc Lan *et al* 2008 lo retiró a la semana 14 de embarazo. En cuanto a la tasa de amenaza de aborto y aborto espontáneo no fueron valoradas en ninguno de los dos estudios.

Los defectos de la fase lútea fueron inicialmente reportados por Jones, en 1949. Se han asociado como causa de infertilidad y abortos recurrentes. Dicha deficiencia se ha relacionado con una secreción inadecuada de progesterona ovárica o, posiblemente, por un defecto uterino intrínseco. Este investigador fue el primero en utilizar los óvulos vaginales con progesterona. En la literatura se diagnostican defectos de la fase lútea en el 3-20% de las pacientes infértiles, y en el 25-60% de las pacientes con abortos recurrentes. Además, se informa su presencia en el 20-50% en mujeres tratadas con Citrato de Clomifeno. Sin embargo, la verdadera incidencia de defectos de fase lútea es difícil de evaluar debido a la variación de los criterios diagnósticos, la relativa falta de precisión de la estimación de la fecha del endometrio, la ausencia de una comprensión clara de la variación normal de la histología y la función del endometrio en las mujeres fértiles. Con la excepción de los abortos recurrentes, los defectos de la fase lútea no se asocian con ningún síntoma característico. [5]

Se han descrito diversos tipos de deficiencia de fase lútea: 1) El endometrio fuera de fase cronológica, con una fase lútea de duración normal; 2) El desarrollo disincrónico de las glándulas y del estroma endometrial; 3) El endometrio en fase, con una fase lútea breve (< 10 días). Se supone que el retraso del desarrollo cronológico del endometrio y la asincronía glanduloestromática, alteran la fertilidad porque debilitan la implantación. En

mujeres con fases lúteas breves (evaluadas por temperatura corporal basal), parece haber mayor incidencia de abortos subclínicos. [5]

La fisiopatología de las deficiencias de fase lútea abarca, al parecer, diversos mecanismos: 1) Desarrollo folicular anormal que lleva a la falta de ovulación (síndrome del folículo luteinizado intacto); 2) Luteinización inadecuada y posterior secreción deficiente de progesterona; 3) Hipocolesterolemia que causa disminución de la secreción de la progesterona como resultado de menor aporte de los precursores esteroideos; 4) Anormalidades uterinas que alteren la función endometrial, incluyendo los miomas submucosos que pueden comprometer la circulación endometrial, la endometritis y los defectos de los receptores de las hormonas esteroideas. La manipulación farmacológica de la función ovárica (inducción de la ovulación con GnRH, las gonadotrofinas menopáusicas y el CC), se asocia con deficiencia de fase lútea. El citrato de clomifeno está asociado a esta alteración en un 25-50%. Se postula que esta maduración endometrial anormal es un factor principal que causa la relación baja entre la concepción y la ovulación, además de la mayor tasa de abortos asociada a esta medicación. La secreción óptima de FSH y/o la oleada inadecuada de LH en las mujeres tratadas con Clomifeno puede dar un cuerpo lúteo con deficiencia secretora. En teoría, un efecto antiestrogénico de esta medicación sobre el endometrio podría contribuir a una maduración del endometrio alterada. Sin embargo, los niveles de receptores endometriales de las hormonas esteroideas no siempre están alterados con este tratamiento en mujeres tratadas con este medicamento, y puede reflejar más bien un estado de anovulación. [5]

Se han hallado niveles séricos bajos de progesterona y estrógenos durante la fase lútea en algunos estudios, mientras que otros opinan lo contrario. Los análisis de los receptores endometriales de las hormonas esteroideas en las mujeres con defectos de la fase lútea han dado resultados inconstantes. [5]

En relación con las biopsias secuenciales con defectos de la fase lútea, algunos demuestran disminución en el número de receptores nucleares en la fase proliferativa, un hallazgo sugestivo de la disminución de la estimulación estrogénica del endometrio; pero otros estudios reportan aumento en el número de receptores de progesterona en pacientes con defecto de la fase lútea, hallazgo compatible con menor nivel de progesterona durante la fase lútea. Otros autores no han encontrado alteraciones en los receptores endometriales en pacientes con defecto de la fase lútea. Es probable que estos resultados variados reflejen la heterogeneidad de las poblaciones de pacientes estudiadas y los diferentes criterios diagnósticos.

Se sabe que la placenta es capaz de sustentar el embarazo hacia la semana diez a la doce de gestación donde ya produce la progesterona necesaria por lo que es hasta esa fecha cuando se retira la terapia; incluso hay estudios en donde se retira hasta la semana 14.[11] [12] [2].

Sin embargo no existen estudios reportados en la literatura que analicen el retiro de soporte de fase lútea lo cual motivó a la realización de este estudio en el cual se encontró que en nuestra institución se administra progesterona vía vaginal como terapia de soporte de fase lútea 600 mg al día divididos en tres dosis hasta la semana doce de gestación y en base a los resultados obtenidos

no se encontró diferencia significativa en la presentación de amenaza de aborto y tasa de aborto en cada uno de los grupos.

La principal limitación de este estudio es el bajo número de pacientes estudiadas

CAPITULO VIII:

CONCLUSIONES

No hubo diferencia significativa en la tasa de amenaza de aborto y de aborto entre los diferentes grupos de estudio, por lo cual es importante valorar según las condiciones clínicas de cada paciente el retiro de soporte de fase lútea a la semana diez ya que el mantenerlo hasta la semana doce de gestación impacta económicamente a las pacientes y es molesto continuar aplicándose vía vaginal el medicamento por dos semanas más.

CAPITULO IX:

BIBLIOGRAFIA

1. Abordaje diagnóstico de la infertilidad. México: Secretaría de Salud; 12/Diciembre/2013
2. Chung-Hoon K, You-Jeong L. The effect of luteal phase progesterone supplementation on natural frozen-thawed embryo transfer cycles. *Obstetrics and Gynecology Science* 2014;57 (4): 291-296
3. Céline P, Ernest L. Contribution to More Patient-Friendly ART Treatment: Efficacy of Continuous Low-Dose GnRH Agonist as the Only Luteal Support-Results of a Prospective, Randomized, Comparative Study.

4. Ghobara T, Vanderkerchove P. Cycle regimens for frozen-thawed embryo transfer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD003414. DOI: 10.1002/14651858.CD003414.pub2.
5. Adriana A, Jaime B. Utilidad del Soporte en Fase Lútea con óvulos de progesterona en inseminación artificial intrauterina homóloga, *Phofamilia-in Ser 1996-1997*
6. Ester M, Mireia G. Efficacy of luteal phase support with vaginal progesterone in intrauterine insemination: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* 2014, 31:89-100. DOI 10.1007/s10815-013-0127-6
7. ROA, I.; SMOK, S. C. & PRIETO, G. R. Placenta; anatomía e histología comparada. *Int. J. Morphol.*, 30(4) 1490-1496, 2012
8. Valerie L, Christopher A. A randomized, controlled trial comparing he efficacy and safety of aqueous subcutaneous progesterone with vaginal progesterone for luteal phase support of in vitro fertilization. *Human Reproduction* 2014, Col.29, No. 10pp.2212-2220
9. Angeline N, Mark D. Patient's administration preferences: progesterone vaginal insert (Endometrin^R) compared to intramuscular progesterone for Luteal phase support. *Reproductive Health* 2014, 11:78
10. Diagnóstico y Tratamiento del Aborto Espontáneo y manejo inicial de Aborto Recurrente, México: Secretaria de Salud; 2009

11.- Progesterone supplementation during cryopreserved embryo transfer cycles - *VTN Lan et al. Vol 17. No 3. 2008 318-323 Reproductive BioMedicine Online*

12. Candido Tomas, M.D., Birgit Alsbjerg, M.D, Hannu Martikainen, M.D. and Peter Humaidan, M.D., Pregnancy loss after frozen-embryo transfer—a comparison of three protocols *Fertility and Sterility® Vol. 98, No. 5, November 2012 0015-0282*

CAPITULO X

RESUMEN AUTOBIOGRAFICO

Marco David del
Cueto Aguilera

Candidato para el grado de Especialista en Ginecología y
Obstetricia

Tesis: EVALUACIÓN DEL RETIRO DE LA TERAPIA DE SOPORTE DE LA
FASE LÚTEA EN PACIENTES RECEPTORAS DE EMBRIONES
CONGELADOS O DONADOS.

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Datos Personales: Nacido en Veracruz, Veracruz el 8 de febrero de 1990, hijo de Angel Noe del Cueto Morales (QEPD) y Ana Margarita Aguilera Moran.

Educación: Egresado de la Universidad Autónoma de Nuevo León obteniendo el grado de Médico Cirujano y Partero en el 2013.

Experiencia Profesional: Residente de Cuarto Año (4-4) de la Especialidad de Ginecología y Obstetricia en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

Distinciones: Jefe de Residentes de la Especialidad de Ginecología y Obstetricia en el periodo Marzo 2018- Febrero 2019

CAPITULO XI

SUMMARY

Introduction

Progesterone is a prerequisite for the development of the endometrium and the implantation of the embryo. A proper exposure to progesterone, in addition to a estrogenic stimulus, is essential to the transformation of the endometrium into a receptive phase.

The inadequate production of progesterone during the luteal phase or early pregnancy can result in an abnormal implantation or spontaneous abortion.

There's controversy about the specific method in which the luteal phase support therapy should be removed in women undergoing frozen or donated embryo

transfer. Some reports mention that you can remove therapy support between week 10 and 14 of gestation.

Objective

The aim of the present study is to evaluate if the perfect moment to withdraw the luteal phase therapy support is between week 10 and 12 of gestation; and also, to analyze the incidence of threatened abortion and spontaneous abortion in patients with frozen or donated embryos.

Material and methods

This study is an observational, prospective and comparative; in which 70 patients that underwent with frozen or donated embryos transfer were included. Patients were divided into two different groups: group 1, included 30 patients in which the luteal therapy support was removed at 10 weeks of gestation, and group 2, included 40 patients in which luteal therapy support was removed at 12 weeks of gestation. Frequency of threatened abortion and spontaneous abortion was evaluated. Student's T test was used to perform the statistical analysis and the statistical significance was calculated with the value of $p < 0.05$.

Results

In group 1, nine patients (30%) presented threatened abortion and 1 spontaneous abortion (3.33%). In group 2, eleven patients (27.5%) presented threatened abortion and 2 spontaneous abortions (5%). The difference between the two groups was not statistically significant.

Conclusions

Results show there is no difference in the frequency of threatened abortion or spontaneous abortion when we remove luteal phase therapy support in week 10 or 12 of gestation in women undergoing frozen or donated embryo transfer.

Key words: progesterone, luteal phase therapy support, frozen or donated embryos transfer, threatened abortion, spontaneous abortion.