Artículo original
Ginecol Obstet Mex 2026; 94: e11466.

https://doi.org/10.24245/gom.v94id.11466

Efecto de la suplementación con estradiol transdérmico en ciclos de preparación endometrial con valerato de estradiol en transferencia de embriones desvitrificados

Effect of transdermal estradiol supplementation in endometrial preparation cycles using estradiol valerate for devitrified embryo transfer.

Angie Miguelina Santana Gómez,[1] Juan Carlos Barros Delgadillo,[2] Cinthya Guadalupe Muñoz Manrique[3]

Resumen

OBJETIVO: Comparar los resultados reproductivos con y sin suplementación transdérmica de estradiol en pacientes con concentraciones séricas de estradiol menores de 200 pg/mL y grosor endometrial ≥7 mm, y analizar los factores asociados con el embarazo clínico. **MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio observacional, prospectivo y comparativo de 106 ciclos de transferencia de embriones desvitrificados, efectuados entre marzo de 2025 y abril de 2026: 56 sin suplementación y 50 con 2 mg al día de estradiol transdérmico. Se compararon las concentraciones séricas de estradiol y los resultados reproductivos; además, se ajustó un modelo de regresión logística multivariable para identificar los factores asociados de manera independiente con el embarazo clínico. **RESULTADOS:** La suplementación aumentó el estradiol al día 12 (543.8 ± 458.6 *vs* 249.6 ± 119.1 pg/mL; p < 0.01), sin diferencias en embarazo clínico (32.0% *vs* 26.8%; p = 0.56) ni en otros desenlaces reproductivos. En el grupo sin suplementación, 55.4% superó 200 pg/mL. La relación entre estradiol y embarazo fue no lineal; las concentraciones suprafisiológicas se asociaron con menor probabilidad estimada de embarazo. La buena calidad embrionaria fue el único factor asociado independientemente con embarazo clínico (RMa 2.8; IC95%: 1.12-6.95; p = 0.02). **CONCLUSIONES:** La suplementación transdérmica elevó el estradiol, pero no mejoró los resultados reproductivos. Con desarrollo endometrial adecuado, una concentración ≥ 200 pg/mL no fue indispensable para lograr embarazo clínico. Podría prolongarse el valerato de estradiol antes de añadir suplementación; las concentraciones suprafisiológicas no mostraron beneficio.

PALABRAS CLAVE: Estradiol; transferencia de embrión; endometrio; criopreservación; técnicas de reproducción asistida.

Abstract

OBJECTIVE: To compare reproductive outcomes with and without transdermal estradiol supplementation in patients with serum estradiol concentrations below 200 pg/mL and an endometrial thickness ≥7 mm, and to analyze factors associated with clinical pregnancy.

[1] Ginecoobstetra, residente de segundo año de Biología de la reproducción.
[2] Ginecoobstetra, biólogo de la reproducción, coordinador de reproducción asistida.
[3] Doctora en ciencias en nutrición poblacional, investigadora en ciencias médicas C, coordinación de nutrición y bioprogramación.
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Subdirección de investigación clínica, Ciudad de México.

ORCID
https://orcid.org/0000-0001-9330-3841
https://orcid.org/0009-0009-8226-4600
https://orcid.org/0000-0002-6935-3475

Recibido: agosto 2026

Aceptado: septiembre 2026

Correspondencia
Angie Miguelina Santana Gómez
draangiesantanag@gmail.com

Este artículo debe citarse como:
Santana-Gómez AM, Barros-Delgadillo JC, Muñoz-Manrique CG. Efecto de la suplementación con estradiol transdérmico en ciclos de preparación endometrial con valerato de estradiol en transferencia de embriones desvitrificados. Ginecol Obstet Mex 2026; 94: e11466. https://doi.org/10.24245/gom.v94id.11466

Isox®3d

El antimicótico de dosis
única al día



Isox 3d
se considera como una **opción** en el tratamiento de la **candidiasis vulvovaginal**.

Se realizó un estudio sobre la **efectividad** de **itraconazol** contra otros tratamientos:

- **Eficacia clínica: 84% y micológica: 80%**
- **A los 5 días hasta 2 meses**
- **Finalizado el tratamiento.**

La dosis de **Isox 3d** es sencilla:
2 cápsulas al día **3 días consecutivos** **Junto con el alimento principal**

Itra®

Senosiain®

ISOX3D-01A-19
No. de entrada: 193300202C0589

MATERIALS AND METHODS: This observational, prospective, comparative study included 106 frozen-thawed embryo transfer cycles conducted from March 2025 to April 2026: 56 without supplementation and 50 with 2 mg/day of transdermal estradiol. Serum estradiol concentrations and reproductive outcomes were compared; additionally, a multivariable logistic regression model was fitted to identify factors independently associated with clinical pregnancy. **RESULTS:** Supplementation increased serum estradiol concentrations on day 12 (543.8 ± 458.6 vs. 249.6 ± 119.1 pg/mL; $p < 0.01$), with no differences in clinical pregnancy (32.0% vs. 26.8%; $p = 0.56$) or other reproductive outcomes. In the group without supplementation, 55.4% exceeded 200 pg/mL. The relationship between serum estradiol concentrations and pregnancy was nonlinear; supraphysiological concentrations were associated with a lower estimated probability of pregnancy. Good embryo quality was the only factor independently associated with clinical pregnancy (adjusted odds ratio, 2.8; 95% confidence interval, 1.12–6.95; $p = 0.02$). **CONCLUSIONS:** Transdermal supplementation increased estradiol concentrations but did not improve reproductive outcomes. With adequate endometrial development, a concentration ≥ 200 pg/mL was not essential for achieving clinical pregnancy. Exposure to estradiol valerate could be prolonged before adding supplementation; supraphysiological concentrations showed no benefit.

KEYWORDS: Estradiol; Embryo Transfer; Endometrium; Cryopreservation; Reproductive Techniques, Assisted.

ANTECEDENTES

El éxito de la transferencia de embriones en las técnicas de reproducción asistida depende de la calidad de los embriones y de la adecuada receptividad del endometrio. En este contexto, las transferencias de embriones desvitrificados han adquirido una relevancia creciente; en 2020 representaron el 33.1% de los ciclos registrados. De estas transferencias, el 57.2% correspondió a un embrión y el 37.8% a dos embriones.[1]

La transferencia puede efectuarse en fresco o con embriones desvitrificados. En el primer caso, los embriones se transfieren después de la estimulación ovárica controlada, generalmente entre 3 y 5 días posteriores a la captura de ovocitos. En el segundo, se criopreservan mediante vitrificación para su utilización posterior, lo que requiere una preparación endometrial adecuada para optimizar la receptividad al momento del procedimiento.[2]

La preparación del endometrio para la transferencia de embriones desvitrificados puede efectuarse mediante ciclos naturales, naturales modificados o artificiales con terapia hormonal de reemplazo. En estos últimos se administran, secuencialmente, estrógenos y progesterona exógenos; sin embargo, no existe consenso referente al esquema óptimo.[3] En los ciclos artificiales, el estradiol induce la proliferación del endometrio, favorece la expresión de receptores de progesterona y puede administrarse por vía oral, vaginal, transdérmica o parenteral. Aun cuando sus concentraciones fisiológicas

https://doi.org/10.24245/gom.v94id.11466

máximas alcanzan, aproximadamente, 300 a 400 pg/mL, estos ciclos pueden generar valores subfisiológicos o suprafisiológicos. El efecto de estas variaciones en la receptividad endometrial y los resultados reproductivos aún no está completamente definido.[3,4]

Esta incertidumbre ha llevado a investigar la posible asociación entre las concentraciones séricas de estradiol y los resultados reproductivos en ciclos de transferencia de embriones desvitrificados. La evidencia disponible sugiere que esa relación podría ser no lineal. Vyas y colaboradores observaron mayores tasas de nacido vivo con concentraciones de estradiol entre 300 y 500 pg/mL antes del inicio de la progesterona en ciclos de transferencia de blastocistos euploides.[5] De manera similar, Yuceturk y su grupo encontraron menores concentraciones de estradiol en pacientes que no lograron el embarazo en comparación con quienes sí lo consiguieron (257 *vs* 306.5 pg/mL) y propusieron un punto de corte de 204 pg/mL para embarazo clínico. Además, las concentraciones mayores de 290 pg/mL se asociaron con una mayor probabilidad de nacido vivo.[6]

A pesar de estos hallazgos, aún no se han establecido con claridad los rangos óptimos de estradiol para la transferencia de embriones desvitrificados, en especial en pacientes con concentraciones bajas durante ciclos programados y grosor adecuado del endometrio. En el estudio que aquí se reporta, todas las pacientes recibieron un esquema basal de 8 mg al día de valerato de estradiol desde el inicio del ciclo. A quienes tuvieron concentraciones séricas de estradiol menores de 200 pg/mL y grosor endometrial ≥ 7 mm se planteó añadir estradiol transdérmico. Por tanto, se evaluó si esta intervención modificaba los resultados reproductivos cuando el desarrollo del endometrio ya era adecuado, mediante la comparación con pacientes de características similares que continuaron solo con el esquema basal.

El objetivo de este estudio fue: comparar las tasas de embarazo clínico, embarazo bioquímico, embarazo en curso, nacido vivo y aborto entre pacientes con y sin suplementación transdérmica con estradiol (menos de 200 pg/mL y endometrio ≥ 7 mm) y analizar el embarazo clínico según la edad de las madres, la calidad del embrión, el grosor y la morfología del endometrio.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, prospectivo, comparativo y transversal llevado a cabo en pacientes en protocolo de transferencia de embriones desvitrificados entre marzo de 2025 y abril de 2026. *Criterios de inclusión:* pacientes con infertilidad primaria o secundaria, en protocolo de fertilización in vitro o sus variantes, con expediente clínico completo. *Criterios de exclusión:* ciclos cancelados antes de la transferencia o sin seguimiento del embarazo en la institución.

La preparación del endometrio se efectuó en todas las pacientes, con valerato de estradiol oral, 8 mg al día (Primogyn®, Bayer AG, Alemania), con inicio entre el segundo y el tercer día del ciclo. Se realizó seguimiento ecográfico y se determinaron las concentraciones séricas de estradiol, hormona foliculoestimulante, hormona luteinizante y progesterona al inicio, en el día 10 y en el día 12 de la preparación. Se consideró adecuado un grosor endometrial ≥ 7 mm con patrón trilaminar.

En el día 10 de preparación endometrial, las pacientes con grosor adecuado y concentración sérica de estradiol menor de 200 pg/mL se asignaron de manera alternada a dos grupos. El grupo sin suplementación continuó con valerato de estradiol 8 mg al día, mientras que el grupo con suplementación recibió, además, 2 mg al día de 17β-estradiol transdérmico (Sandrena®, Besins Healthcare, Bélgica). Se hizo una nueva determinación de la concentración sérica de estradiol 48 horas después.

En el grupo sin suplementación, la apertura de la ventana de implantación mediante la administración de progesterona se inició después de un mínimo de 10 días de exposición estrogénica, luego de alcanzar un grosor endometrial ≥ 7 mm y un patrón trilaminar. En el grupo con suplementación, la administración de progesterona se inició al alcanzar una concentración sérica de estradiol ≥ 200 pg/mL, manteniendo como criterios endometriales un grosor ≥ 7 mm y un patrón trilaminar. Se indicó progesterona micronizada por vía vaginal a dosis de 400 mg cada 12 horas (Utrogestan®, Besins Healthcare, Bélgica) o gel vaginal de progesterona 90 mg cada 12 horas (Crinone® 8%, Merck Serono/Merck KGaA, Alemania), de acuerdo con la disponibilidad institucional. La transferencia de embriones se efectuó después de 3 o 5 días de exposición a la progesterona, según el estadio embrionario.

La experiencia institucional con ciclos de transferencia de embriones en fresco y desvitrificados se describió previamente.[7] Los embriones criopreservados mediante vitrificación (Kitazato® IVF) y almacenados en nitrógeno líquido a -196 °C se desvitrificaron conforme al protocolo de la Unidad de Reproducción Asistida, que incluye fases secuenciales de dilución y lavado antes del cultivo previo a la transferencia. La transferencia se efectuó con una guía ultrasonográfica transabdominal, de acuerdo con las recomendaciones técnicas disponibles para este procedimiento,[8] y los embriones se depositaron, aproximadamente, a 15 mm del fondo del endometrio conforme al protocolo institucional.

La calidad de los embriones se evaluó mediante criterios morfológicos para embriones en día 3 y blastocistos en día 5. Los embriones se clasificaron de buena, intermedia o mala calidad conforme al sistema utilizado por la Unidad de Reproducción Asistida y a los criterios originales de Veeck para embriones en segmentación y de Gardner-Schoolcraft para blastocistos.[9,10]

El embarazo bioquímico se definió por una prueba positiva de gonadotropina coriónica humana beta sin evidencia ecográfica de saco gestacional; el embarazo clínico, por la identificación ecográfica de un saco gestacional con embrión y actividad cardiaca. Además, se evaluaron el embarazo en curso, el nacido vivo y el aborto como desenlaces reproductivos secundarios.

Las variables analizadas incluyeron: edad, índice de masa corporal, características de la infertilidad, grosor del endometrio, concentraciones hormonales y características embrionarias. La variable independiente fue la suplementación con estradiol transdérmico y el desenlace principal el embarazo clínico. El análisis estadístico se procesó en Stata 12. Las variables categóricas se expresaron en frecuencias y porcentajes y se compararon mediante χ^2; las cuantitativas se expresaron en medias y desviaciones estándar y se compararon mediante la prueba t de Student. Se hizo una regresión logística multivariada para identificar factores asociados de manera independiente con el embarazo clínico; las estimaciones se expresaron en razones de momios e intervalos de confianza del 95%. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se incluyeron 106 ciclos de transferencia de embriones desvitrificados: 56 en el grupo sin suplementación y 50 en el grupo que recibió estradiol transdérmico. La edad fue similar entre los grupos. La infertilidad secundaria predominó en el primero (53.6%) y la primaria en el segundo (64%); el 60.7% y el 46%, respectivamente, tenían infertilidad de más de 5 años. El factor mixto fue el predominante en ambos grupos. **Cuadro 1**

En el día 10 de preparación del endometrio, el estradiol sérico fue mayor en el grupo sin suplementación (158.9 ± 33.0 *vs* 127.3 ± 36.8 pg/mL; $p < 0.01$). A las 48 horas aumentó a 543.8 ± 458.6 pg/mL con suplementación, en comparación con

https://doi.org/10.24245/gom.v94id.11466

Cuadro 1. Datos demográficos de la población de estudio según la suplementación con estradiol transdérmico (n = 106)

Variable	Grupo 1 Sin suplementación (n = 56)	Grupo 2 Con suplementación (n = 50)
Edad (años)	35.3 ± 3.8	35.2 ± 4.1
Índice de masa corporal (kg/m²)	29.3 ± 3.2	28.6 ± 2.9
Tipo de infertilidad (%)		
Primaria	26 (46.4)	32 (64.0)
Secundaria	30 (53.6)	18 (36.0)
Tiempo de infertilidad		
Menos de 5 años	22 (39.3)	27 (54.0)
Más de 5 años	34 (60.7)	23 (46.0)
Factor alterado de infertilidad		
Femenino	11 (19.6)	19 (38.0)
Masculino	2 (3.6)	5 (10.0)
Mixto	43 (76.8)	26 (52.0)

Los datos continuos se expresan en media ± desviación estándar. Los datos categóricos se expresan en frecuencia (%).

249.6 ± 119.1 pg/mL sin estradiol transdérmico ($p < 0.01$). No hubo diferencias en hormona luteinizante (14.8 ± 5.0 *vs* 11.2 ± 7.3 mUI/mL; $p = 0.17$) ni progesterona (0.5 ± 0.3 *vs* 0.5 ± 0.2 ng/mL; $p = 0.74$). El grosor del endometrio fue mayor sin suplementación (9.1 ± 1.6 *vs* 8.3 ± 1.7 mm; $p = 0.02$). La morfología del endometrio tipo A fue la más frecuente (94.6% *vs* 86.0%), mientras que la buena calidad de los embriones fue similar entre grupos (51.8% *vs* 52%). **Cuadro 2**

Las tasas de embarazo bioquímico, embarazo clínico y embarazo en curso fueron mayores en el grupo con suplementación que en el grupo sin ésta: 36.0% *vs* 28.6%, 32.0% *vs* 26.8% y 22.0% *vs* 16.1%, respectivamente; sin embargo, las diferencias no alcanzaron significación estadística. La tasa de aborto fue del 31.2% con suplementación y del 26.7% sin suplementación ($p = 0.73$). **Cuadro 3**

La mediana del grosor del endometrio fue de 8 mm. En las pacientes con grosor ≥ 8 mm, en comparación con las de grosor menor de 8 mm, la tasa de embarazo clínico fue del 38.2% en comparación con 9.1% en el grupo 1 y del 53.7% *vs* 11.1% en el grupo 2. En el grupo sin suplementación, 31 de 56 pacientes alcanzaron concentraciones de estradiol mayores de 200 pg/mL en el día 12; de ellas, 5 lograron embarazo clínico (16.1%). Entre las 25 pacientes con concentraciones de estradiol menores de 200 pg/mL, 10 lograron embarazo clínico (40%). En el grupo con suplementación, 45 de 50 pacientes (90%) alcanzaron concentraciones de estradiol mayores de 200 pg/mL; de ellas, el 35.6% logró embarazo clínico. Ninguna de las 5 pacientes con concentraciones de estradiol menores de 200 pg/mL logró embarazo clínico.

Al corte del estudio, la tasa parcial de nacido vivo fue de 5 de 16 (31.2%) en el grupo con suplementación y de 4 de 15 (26.7%) en el grupo sin suplementación ($p = 1.00$). En el análisis multivariado, la buena calidad embrionaria fue el único factor asociado de manera independiente con el embarazo clínico (RMa = 2.8; IC95%: 1.12-6.95; $p = 0.02$). No se observaron asociaciones significativas con la suplementación (RMa = 1.15; IC95%: 0.41-3.22; $p = 0.78$), el grosor del endometrio ≥ 8 mm, el tiempo de infertilidad ni la edad de las madres. **Cuadro 4**

Cuadro 2. Características de los ciclos de preparación endometrial según la suplementación con estradiol transdérmico

Variable	Grupo 1	Grupo 2	p
Estradiol día 10 (pg/mL)	158.9 ± 33.0	127.3 ± 36.8	< 0.01
Estradiol día 12 (pg/mL)	249.6 ± 119.1	543.8 ± 458.6	< 0.01
Hormona foliculoestimulante, día 10 (mUI/mL)	3.5 ± 1.6	4.0 ± 3.2	0.72
Hormona luteinizante, día 10 (mUI/mL)	14.8 ± 5.0	11.2 ± 7.3	0.17
Progesterona día 10 (ng/mL)	0.5 ± 0.3	0.5 ± 0.2	0.74
Embriones transferidos, n (%)			
1	9 (16)	13 (26)	
2	47 (84)	37 (74)	
Grosor endometrial día 12 (mm)	9.1 ± 1.6	8.3 ± 1.7	0.02
Morfología endometrial día 12, n (%)			
A	53 (94.6)	43 (86.0)	
B	2 (3.6)	4 (8.0)	
C	1 (1.8)	3 (6.0)	
Calidad embrionaria, n (%)			
Buena	29 (51.8)	26 (52.0)	
Regular	24 (42.9)	16 (32.0)	
Mala	3 (5.4)	8 (16.0)	

Prueba estadística t de Student para variables continuas y χ^2 para variables categóricas.

Cuadro 3. Resultados reproductivos en ciclos de preparación endometrial con y sin suplementación con estradiol transdérmico

Variable	Grupo 1	Grupo 2	p*
Embarazo bioquímico, n (%)	16 (28.6)	18 (36.0)	0.41
Embarazo clínico, n (%)	15 (26.8)	16 (32.0)	0.56
Embarazo en curso, n (%)	9 (16.1)	11 (22.0)	0.44
Aborto, n (%)	4 (26.7)	5 (31.2)	0.73

*Prueba estadística χ^2.
El porcentaje de aborto se calculó con el total de embarazos clínicos.

Cuadro 4. Regresión logística multivariada de factores asociados con el embarazo clínico

Variable	Razón de momios ajustada	IC95%	p*
Suplementación con estradiol transdérmico	1.15	0.41-3.22	0.78
Estradiol día 12 de preparación ≥ 200 pg/mL	0.63	0.231.-74	0.37
Calidad embrionaria buena*	2.8	1.12-6.95	0.02
Tiempo de infertilidad	0.93	0.79-1.09	0.37
Edad de las madres	0.95	0.85-1.06	0.35
Grosor endometrial ≥ 8 mm	1.60	0.49-5.26	0.44

Intervalo de confianza del 95%.
*Prueba estadística χ^2.

https://doi.org/10.24245/gom.v94id.11466

Para evaluar las concentraciones séricas de estradiol necesarias el día de apertura de la ventana de implantación, se construyó una curva *spline* con las mediciones del día 12. El análisis mostró una relación no lineal con la tasa de embarazo clínico en ambos grupos. En el grupo sin suplementación se observaron embarazos desde, aproximadamente, 139 pg/mL; entre las 25 pacientes con valores inferiores a 200 pg/mL, 10 lograron embarazo clínico, equivalente a una tasa del 40%, y estos casos se concentraron entre 139 y 200 pg/mL. En el grupo con suplementación, los embarazos se observaron principalmente por encima de 200 pg/mL. En ambos grupos, los valores elevados, en particular los superiores a 1500 pg/mL, se asociaron con una menor probabilidad estimada de embarazo clínico. **Figura 1**

DISCUSIÓN

El estudio evaluó el efecto de la suplementación con estradiol transdérmico en ciclos de preparación endometrial con valerato de estradiol para transferencia de embriones desvitrificados, mediante la comparación de parámetros hormonales, características endometriales y resultados reproductivos. Se analizaron 106 ciclos, distribuidos en dos grupos: grupo 1, sin suplementación (n = 56), y grupo 2, con suplementación (n = 50). Ambos grupos tuvieron edades similares (35.3 ± 3.8 *vs* 35.2 ± 4.1 años), lo que reduce el posible sesgo asociado con la edad materna, uno de los principales factores pronósticos en reproducción asistida por su influencia en la calidad de ovocitos y embriones.[11] Si bien se observaron algunas diferencias en las

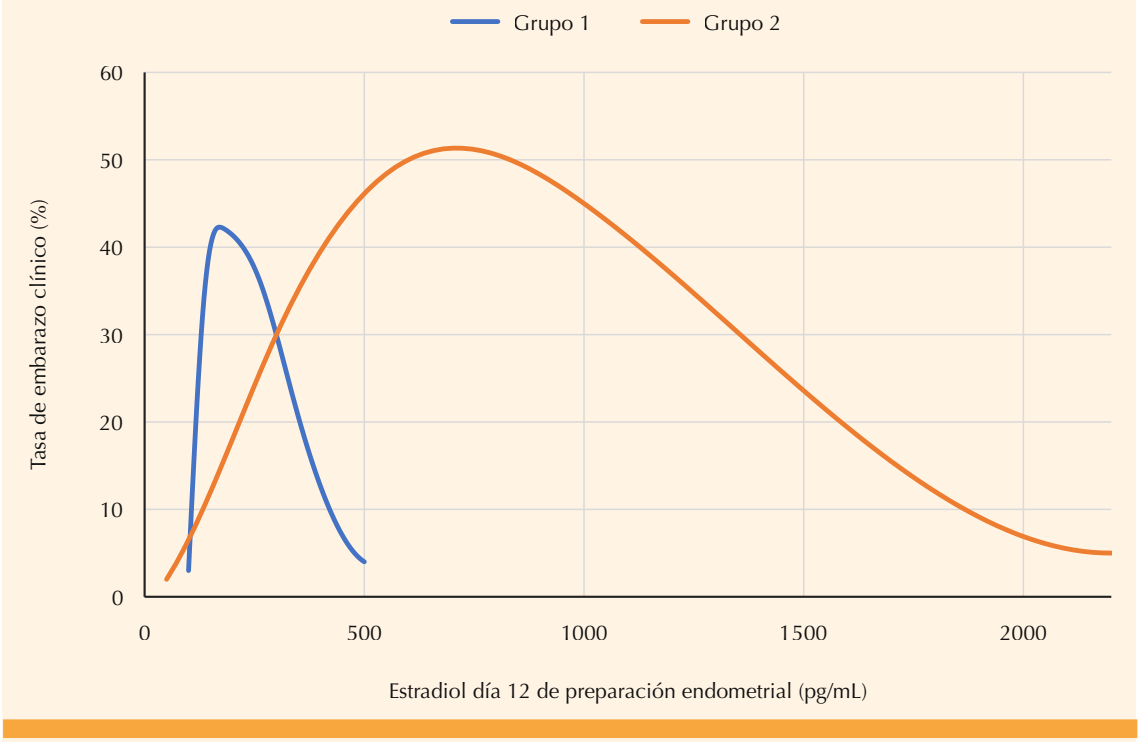


Figura 1. Relación entre las concentraciones séricas de estradiol en el día 12 de preparación endometrial y la tasa de embarazo clínico en ambos grupos.

características relacionadas con la infertilidad, la población estudiada mostró características relativamente homogéneas, lo que permitió evaluar mejor el efecto de la suplementación estrogénica.

Los resultados evidenciaron diferencias en la dinámica sérica del estradiol y en la respuesta del endometrio entre ambos grupos. Aun cuando los valores iniciales fueron menores en el grupo 2 en el día 10, este alcanzó una concentración significativamente más elevada en el día 12 (543.8 ± 458.6 *vs* 249.6 ± 119.1 pg/mL; $p < 0.01$). Este aumento no se tradujo en una mejor respuesta del endometrio; por el contrario, el grupo 1 mostró un grosor significativamente mayor (9.1 ± 1.6 mm en comparación con 8.3 ± 1.7 mm; $p = 0.02$). Además, la mayoría de las pacientes de este grupo superó los 200 pg/mL en el día 12 sin tratamiento complementario. Por ello, ante un desarrollo adecuado del endometrio y valores inferiores a ese umbral, podría prolongarse la exposición al valerato de estradiol antes de añadir estradiol transdérmico; esto porque la exposición estrogénica puede extenderse hasta 4 semanas sin afectar negativamente la tasa de nacido vivo.[12]

Li y su grupo evaluaron la asociación entre las concentraciones séricas de estradiol el día de inicio de la progesterona y los resultados reproductivos en ciclos artificiales de transferencia de embriones desvitrificados. Sus resultados mostraron que el efecto de concentraciones elevadas de estradiol podía diferir según el estadio embrionario transferido, con una tendencia a peores resultados en las transferencias de embriones en etapa de segmentación, pero no en las de blastocistos. Estos hallazgos respaldan que una concentración sérica más elevada de estradiol no necesariamente se traduce en mejores resultados reproductivos.[13] Nuestros resultados son concordantes con esta perspectiva porque las concentraciones séricas más elevadas de estradiol no produjeron una mayor respuesta proliferativa del endometrio. De hecho, el grupo 1 mostró mayor grosor del endometrio y una proporción más alta de morfología endometrial tipo A (94.6% *vs* 86.0%), diferencias que podrían relacionarse con la variabilidad individual en la respuesta al tratamiento.

La suplementación con estradiol transdérmico produjo las diferencias esperadas en las concentraciones séricas de estradiol. En estudios comparativos, las vías oral y transdérmica han demostrado diferencias en tolerabilidad y exposición hormonal, sin que ello implique, necesariamente, mejores resultados endometriales o reproductivos.[14] En este estudio no fue posible corroborar con exactitud la hora de aplicación del estradiol transdérmico ni la administración del valerato de estradiol antes de la medición sérica, lo que constituye una posible fuente de sesgo y pudo contribuir a la variabilidad observada en las concentraciones hormonales.

La ausencia de diferencias significativas en las concentraciones de hormona foliculoestimulante, hormona luteinizante y progesterona el día 12 indica que ambos protocolos lograron condiciones hormonales comparables hasta la apertura de la ventana de implantación. Los valores promedio de progesterona fueron de 0.5 ng/mL en ambos grupos. La medición de progesterona antes del inicio de la suplementación es relevante porque esta hormona se ha evaluado, junto con el estradiol, como posible predictor de los resultados en ciclos de transferencia de embriones desvitrificados.[6]

Las tasas de embarazo bioquímico (36.0% *vs* 28.6%), embarazo clínico (32.0% *vs* 26.8%) y embarazo en curso (22.0% *vs* 16.1%) fueron numéricamente mayores en el grupo con suplementación, pero las diferencias no alcanzaron significación estadística ($p > 0.05$). La tasa de aborto también fue ligeramente mayor en este grupo (31.2% *vs* 26.7%; $p = 0.73$). Este hallazgo es relevante porque Maignien y coautores re-

https://doi.org/10.24245/gom.v94id.11466

portaron una asociación entre concentraciones séricas elevadas de estradiol y un mayor riesgo de aborto temprano en ciclos de transferencia de blastocistos con preparación del endometrio mediante estradiol transdérmico.[15] En consecuencia, se requiere evaluar con mayor precisión el posible efecto de estas concentraciones en la receptividad endometrial y la placentación temprana.

En el grupo 1, 31 de las 56 pacientes alcanzaron concentraciones de estradiol mayores de 200 pg/mL en el día 12; entre ellas, 5 lograron embarazo clínico, lo que correspondió a una tasa del 16.1%. En cambio, entre las 25 pacientes con valores inferiores a 200 pg/mL, se registraron 10 embarazos (40%), concentrados en el intervalo de 139 a 200 pg/mL. Estos datos refuerzan la idea de que superar los 200 pg/mL no parece ser indispensable para lograr este desenlace cuando existe un desarrollo adecuado del endometrio. Sin embargo, el tamaño de muestra fue insuficiente para evaluar la asociación de forma robusta, lo que limitó la potencia estadística para detectar diferencias reales.

En el análisis de regresión logística multivariada, la suplementación con estradiol transdérmico no se asoció de manera independiente con el embarazo clínico (RMa 1.15; p = 0.78). De igual manera, la edad de la madre y un grosor endometrial ≥ 8 mm tampoco mostraron asociación significativa. En contraste, la única variable independiente asociada con el embarazo clínico fue la buena calidad de los embriones, con una RMa de 2.8 (IC95%: 1.12-6.95; p = 0.02). Este hallazgo sugiere que el potencial biológico del embrión tiene un peso superior a la optimización hormonal adicional y reafirma la importancia de la calidad de los embriones en los resultados reproductivos de los ciclos de transferencia de embriones desvitrificados.

Estos resultados coinciden con lo descrito por Ai y su grupo quienes, en un análisis de más de 10,000 ciclos de transferencia de embriones desvitrificados, demostraron que la morfología embrionaria, en particular la calidad de la masa celular interna, constituye uno de los principales predictores de nacido vivo. Las tasas de nacido vivo disminuyeron de 54.62% en embriones grado A a 28.45% en los grado C ($p < 0.001$), mientras que las de embarazo clínico fueron de 66.60% y 39.33%, respectivamente. Esta evidencia respalda nuestros hallazgos y confirma la relevancia de la calidad de los embriones frente a las concentraciones séricas de estradiol o al grosor del endometrio considerados de forma aislada.[16]

Con el objetivo de explorar la relación entre las concentraciones séricas de estradiol y el embarazo clínico, se hizo un análisis mediante curvas *spline* con las mediciones del día 12. En el grupo sin suplementación se observaron embarazos desde concentraciones aproximadas de 139 pg/mL; entre las 25 pacientes con valores inferiores a 200 pg/mL, se registraron 10 casos, equivalentes a una tasa del 40%. En el grupo con suplementación, la mayor parte de los embarazos se observó con concentraciones superiores a 200 pg/mL, mientras que la probabilidad estimada disminuyó con valores elevados, en especial por encima de 1500 pg/mL. En conjunto, la curva mostró una relación no lineal; sin embargo, debido al tamaño de muestra y a los pocos eventos, estos datos no permiten establecer un intervalo sérico óptimo ni un punto de corte clínico.

Estos hallazgos podrían explicar por qué, a pesar del mayor incremento de estradiol alcanzado en el grupo 2 (543.8 ± 458.6 pg/mL), no se observaron diferencias significativas en las tasas de embarazo clínico ni en el análisis multivariado. El incremento de las concentraciones séricas de estradiol por encima de determinado valor no necesariamente se traduce en un beneficio reproductivo adicional. Asimismo, los embarazos clínicos con concentraciones inferiores

a 200 pg/mL cuestionan la utilización de este valor como un umbral sérico indispensable para la apertura de la ventana de implantación en pacientes con endometrio con desarrollo adecuado. En este estudio, las concentraciones suprafisiológicas se asociaron con una menor probabilidad estimada de embarazo clínico, pero no se evaluaron directamente marcadores de receptividad endometrial.

En concordancia, un estudio emprendido por Alsbjerg y colaboradores (2024) identificó un rango óptimo de estradiol entre 292 y 409 pg/mL, asociado con una tasa de nacido vivo del 59%, mientras que concentraciones inferiores a 292 pg/mL y superiores a 409 pg/mL se relacionaron con tasas del 39% y del 28%, respectivamente. Estos hallazgos respaldan una posible relación en forma de campana, en la que tanto las concentraciones bajas como las excesivamente elevadas de estradiol podrían asociarse con peores resultados reproductivos.[17]

Entre las fortalezas del estudio destacan su diseño prospectivo, la identificación de una relación no lineal entre las concentraciones de estradiol y el embarazo clínico, y el uso de un análisis multivariado. Por lo que hace a las limitaciones están: el tamaño de muestra pequeño, que disminuye la potencia estadística para detectar diferencias en las tasas de éxito, el seguimiento limitado por el corte de datos, que impidió evaluar adecuadamente el desenlace de nacido vivo, la variabilidad farmacocinética de los estrógenos y el carácter unicéntrico del estudio, que limita la extrapolación de los resultados a otras poblaciones y protocolos.

CONCLUSIÓN

En conjunto, la suplementación con estradiol transdérmico incrementó significativamente las concentraciones séricas de estradiol, sin que ello se tradujera en una mejoría de los desenlaces reproductivos ni de la respuesta endometrial. En pacientes con desarrollo endometrial adecuado, las concentraciones de estradiol inferiores a 200 pg/mL no constituyeron una limitante absoluta para el embarazo clínico, pues se observaron embarazos dentro de un intervalo aproximado de 139 a 1000 pg/mL. La calidad embrionaria fue el único factor asociado de manera independiente con el embarazo clínico. Estos hallazgos sugieren que, ante un endometrio adecuadamente desarrollado y concentraciones de estradiol inferiores a 200 pg/mL, podría optarse por prolongar la exposición al valerato de estradiol antes de añadir suplementación transdérmica. Asimismo, las concentraciones suprafisiológicas no aportaron ventajas adicionales y se asociaron con una menor probabilidad estimada de embarazo clínico en el análisis exploratorio. Sin embargo, se requieren estudios multicéntricos con mayor tamaño de muestra para validar estos hallazgos y determinar con mayor precisión la repercusión de los extremos hormonales en los resultados reproductivos y la receptividad endometrial.

DECLARACIONES

Agradecimientos: al servicio de Reproducción Asistida del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes por las facilidades otorgadas para la realización de este estudio.

Conflicto de interés: no lo hay relacionado con este artículo.

Financiamiento: no se recibió financiamiento de instituciones públicas o privadas, ni se sostuvo relación comercial con patrocinadores relacionados con este estudio.

Contribución de los autores: todos los autores participaron en la conceptualización, metodología, investigación, recopilación de datos, análisis formal, visualización, redacción, borrador inicial, redacción, revisión y edición, validación.

Permisos: los cuadros son originales, elaborados por los autores a partir de los datos del estudio.

REFERENCIAS

1. Smeenk J, Wyns C, De Geyter C, Kupka MS, et al. ART in Europe, 2020: results generated from European registries by ESHRE. Hum Reprod 2025; 40 (11): 2038-2055. https://

https://doi.org/10.24245/gom.v94id.11466

doi.org/10.1093/humrep/deaf179
2. Fattahpour SF, Hakimi P, Tabatabaei F, Hejazad M, et al. Comparison of live birth rate and fetal outcomes between fresh embryo and frozen-thawed embryo transfers: a prospective study. BMC Pregnancy Childbirth 2025; 25 (1): 122. https://doi.org/10.1186/s12884-025-07247-2
3. Hizkiyahu R, Suarthana E, Kadour Peero E, Feferkorn I, et al. Does increasing estrogen dose during frozen embryo transfer affect pregnancy rate? J Assist Reprod Genet 2022; 39 (5): 1081-1085. https://doi.org/10.1007/s10815-022-02470-8
4. Corroenne R, El Hachem H, Verhaeghe C, Legendre G, et al. Endometrial preparation for frozen-thawed embryo transfer in an artificial cycle: transdermal versus vaginal estrogen. Sci Rep 2020; 10: 985. https://doi.org/10.1038/s41598-020-57730-3
5. Vyas N, Adjei N, Spandorfer SD. Euploid programmed frozen embryo transfer cycles are associated with a higher live birth rate when estradiol levels more closely mimic physiology. Fertil Steril 2023; 120 (6): 1220-1226. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.08.953
6. Yuceturk A, Karaosmanoglu O, Aslan IO, Kopuk SY, et al. Serum estradiol and progesterone levels at different time points in the menstrual cycle as predictors of outcome in frozen embryo transfer cycles. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2025; 312: 114509. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2025.114509
7. Minguez Lorenzo PN, Barros Delgadillo JC, Muñoz Manrique CG, Zúñiga Guzmán AM, et al. Análisis comparativo de las características de los ciclos de transferencia de embriones en fresco y desvitrificados: revisión institucional de cinco años. Ginecol Obstet Mex 2025; 93 (11): 507-517. https://doi.org/10.24245/gom.v93i11.347
8. D'Angelo A, Panayotidis C, Alteri A, Mcheik S, et al. Evidence and consensus on technical aspects of embryo transfer. Hum Reprod Open 2022; 2022 (4): hoac038. https://doi.org/10.1093/hropen/hoac038
9. Veeck LL. An atlas of human gametes and conceptuses: an illustrated reference for assisted reproductive technology. New York: Parthenon Publishing Group; 1999.
10. Gardner DK, Schoolcraft WB. In vitro culture of human blastocysts. In: Jansen R, Mortimer D, editors. Towards reproductive certainty: infertility and genetics beyond 1999. Carnforth: Parthenon Press; 1999. p. 377-388.
11. Afsari B, Gollapudi S, Portugal A, El Sharaiha R, et al. A multifactorial analysis of in vitro fertilization outcomes. Reprod Fertil 2026; 7: RAF250083. https://doi.org/10.1530/RAF-25-0083
12. Zhang Y, Fu X, Gao S, Gao S, et al. Preparation of the endometrium for frozen embryo transfer: an update on clinical practices. Reprod Biol Endocrinol 2023; 21 (1): 52. https://doi.org/10.1186/s12958-023-01106-5
13. Li Q, Ruan L, Zhu L, Yang Z, et al. Elevated estradiol levels in frozen embryo transfer have different effects on pregnancy outcomes depending on the stage of transferred embryos. Sci Rep 2022; 12: 5592. https://doi.org/10.1038/s41598-022-09545-7
14. Tran TT, Tran HP, Ly LT, Hoang TT, et al. Evaluating the effectiveness and adverse effects of oral versus transdermal estradiol for endometrial preparation in frozen-thawed embryo transfer: a randomized controlled trial. Middle East Fertil Soc J 2024; 29: 46. https://doi.org/10.1186/s43043-024-00204-7
15. Maignien C, Jobin T, Bourdon M, Melka L, et al. High serum estradiol levels on the day of frozen blastocyst transfer are associated with increased early miscarriage rates in artificial cycles using transdermal estrogens. Hum Reprod 2025; 40 (5): 876-884. https://doi.org/10.1093/humrep/deaf037
16. Ai J, Jin L, Zheng Y, Yang P, et al. The morphology of inner cell mass is the strongest predictor of live birth after a frozen-thawed single embryo transfer. Front Endocrinol (Lausanne) 2021; 12: 621221. https://doi.org/10.3389/fendo.2021.621221
17. Alsbjerg B, Jensen MB, Elbaek HO, Laursen R, et al. Midluteal serum estradiol levels are associated with live birth rates in hormone replacement therapy frozen embryo transfer cycles: a cohort study. Fertil Steril 2024; 121 (6): 1000-1009. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.04.006