Artículo original
Ginecol Obstet Mex. 2020; 88 (9): 575-585.

Desenlaces en ciclos de transferencia con embriones vitrificados: análisis de dos esquemas de preparación endometrial

Results in cycles of frozen-thawed embryo transfer: Analysis of two protocols of endometrial preparation.

José Juan Guerrero-Vargas,[1] Juan Carlos Barros-Delgadillo[2]

Resumen

OBJETIVO: Comparar la tasa de recién nacido vivo con la de embarazo clínico-transferencia embrionaria, las características clínicas y concentraciones hormonales entre dos esquemas de preparación endometrial para transferencia de embriones desvitrificados: con un agonista de GnRH *versus* su sustitución con dosis altas de estrógenos.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional, de cohorte histórica, efectuado en pacientes atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología en protocolo FIV-ICSI entre enero 2017-marzo 2019. Se compararon dos esquemas de preparación endometrial: grupo A con agonista de GnRH y grupo B con estradiol a dosis de 8 mg al día sin agonista de GnRH. A todas las pacientes se les tomaron muestras de sangre para determinación de FSH, LH, estradiol y progesterona y se dio seguimiento ultrasonográfico durante la preparación endometrial.

RESULTADOS: En 99 pacientes entre 23 y 42 años, con embriones congelados, la tasa de recién nacido vivo-transferencia embrionaria fue, respectivamente, de 17.2 y 8.6% (OR 1.98; IC95%: 077-1.53) y la de embarazo clínico de 26.5 y 22.8% (OR1.09; IC95%: 0.77-1.53) en los grupos A y B, respectivamente. La duración total del ciclo, los días con estrógenos y la concentración sérica de estradiol al inicio de la progesterona alcanzaron diferencia significativa entre los grupos. No se detectaron datos clínicos ni de laboratorio sugerentes de ovulación.

CONCLUSIONES: La tasa de recién nacido vivo fue mayor con agonistas de GnRH sin alcanzar significación; sin embargo, la preparación endometrial solo con estrógenos es un esquema seguro, de menor costo y más amigable para la paciente y el médico.

PALABRAS CLAVE: Embriones vitrificados; tasa de embarazo; agonistas de GnRH; estradiol; endometrio; estrógenos; transferencia de embriones; recién nacido.

Abstract

OBJECTIVE: To compare the rate of live newborn with clinical pregnancy-embryo transfer, clinical characteristics and hormonal concentrations between two endometrial preparation schemes for devitrified embryo transfer: with a GnRH agonist (aGnRH) versus its replacement with high doses of estrogens.

MATERIALS AND METHODS: Historical cohort observational study conducted in patients treated at the National Institute of Perinatology under IVF-ICSI protocol between January 2017-March 2019. Two endometrial preparation schemes were compared: group A with GnRH agonist and group B with estradiol at 8 mg per day without aGnRH. All patients had blood samples taken for FSH, LH, estradiol and progesterone determination and ultrasonographic follow-up during endometrial preparation.

RESULTS: in 99 patients between 23 and 42 years of age, with frozen embryos, the live birth-embryo transfer rate was 17.2 and 8.6%, (OR 1.98; CI95%: 077-1.53) and the clinical pregnancy rate was 26.5 and 22.8% (OR1.09; CI95%: 0.77-1.53) in groups a

[1] Residente de sexto año de Biología de la Reproducción Humana.
[2] Adscrito al Departamento de Ginecología Reproductiva.
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Ciudad de México.

Recibido: enero 2020
Aceptado: julio 2020

Correspondencia
Juan Carlos Barros Delgadillo
elmaildejosejuan@gmail.com
jcbarros@yahoo.com

Este artículo debe citarse como
Guerrero-Vargas JJ, Barros-Delgadillo JC. Desenlaces en ciclos de transferencia con embriones vitrificados: análisis de dos esquemas de preparación endometrial. Ginecol Obstet Mex. 2020; 88 (9): 575-585.
https://doi.org/10.24245/gom.v88i9.3865

and b, respectively. total cycle length, estrogen days and serum estradiol concentration at the beginning of progesterone reached significant difference between groups. no clinical or laboratory data suggesting ovulation were detected.

CONCLUSIONS: The rate of live newborn was higher with GnRH agonists without reaching significance; however, endometrial preparation with estrogens alone is a safe, lower cost and more patient- and physician-friendLy scheme.

KEYWORDS: Newborn; Pregnancy embryo transfer; GnRH agonists; Estradiol; Endometrium, estrogens, embryonic structures, embryo transfer; Frozen embryos; Pregnancy rate.

ANTECEDENTES

Con la mejoría del laboratorio de reproducción asistida y más eficientes tecnologías de criopreservación con seguridad probada, como la vitrificación, ha sido posible que los embriones viables de un ciclo de estimulación ovárica puedan criopreservarse para, posteriormente, descongelarse y transferirse.[1] De 2006 a 2012 los ciclos de transferencia de embriones congelados autólogos, reportados a la *Society for Assisted Reproductive Technology* (SART), aumentaron 82.5%, mientras que los ciclos en fresco solo lo hicieron en 3.1%.[2] La Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) reportó, para 2010-2011, un aumento de 12.5%.[3]

Debido al continuo incremento de los ciclos de transferencia de embriones congelados, determinar el protocolo de preparación endometrial óptimo es muy importante para maximizar un buen desenlace.

Los esquemas de preparación endometrial para la transferencia de embriones congelados varían desde ciclos en los que la proliferación endometrial se da de manera fisiológica (ciclos naturales) hasta ciclos en los que ésta se consigue con reemplazo hormonal (ciclos artificiales).[4,5]

En los ciclos artificiales, la proliferación endometrial y la supresión del crecimiento folicular se logran con la complementación con estrógenos, con o sin agonista de GnRH (aGnRH); la indicación de éste estriba en la necesidad de asegurar la supresión hipofisaria durante la fase proliferativa, para evitar el crecimiento folicular y el pico de LH y con él, los efectos deletéreos en el endometrio.[6] Este protocolo, además de ser costoso e incómodo para la paciente, porque diariamente debe aplicarse una inyección a partir de la mitad de la fase lútea del ciclo previo, que implica el riesgo de hipoestrogenismo que puede alargar o entorpecer el crecimiento endometrial.[7]

Como alternativa al agonista de GnRH, la preparación endometrial puede hacerse solo con estrógenos a dosis ≥ 6 mg[7,8] con lo que también se consigue inhibir de manera exitosa la secreción de gonadotropinas, el desarrollo folicular y la ovulación, además de lograr el adecuado crecimiento del endometrio.[8,9]

Ante la insuficiente evidencia en la bibliografía actual para recomendar un protocolo en particular sobre otro para mejorar las tasas de embarazo, se llevó a cabo este estudio con el objetivo primario de comparar la tasa de recién nacido vivo y la tasa de embarazo clínico-transferencia embrionaria entre los grupos y como objetivo secundario comparar los aspectos clínicos y los resultados de las determinaciones hormonales durante el ciclo de preparación endometrial en pacientes en la unidad de reproducción asistida de un hospital de tercer nivel.

https://doi.org/10.24245/gom.v88i9.3865

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, de cohorte histórica, efectuado en pacientes atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología en protocolo FIV-ICSI entre enero 2017-marzo 2019. Criterios de inclusión: pacientes con embriones congelados, producto de gametos propios, resultado de un ciclo previo de FIV-ICSI disponibles para transferencia; pacientes a quienes se les canceló la transferencia en fresco por riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica, elevación de la progesterona sérica más de 1.5 ng/dL el día de la aplicación de la hCG, por hallazgos ultrasonográficos de mal pronóstico (líquido en la cavidad endometrial, pólipos o miomas submucosos encontrados *de novo*) durante el seguimiento ultrasonográfico del ciclo de preparación endometrial.

Todas las pacientes cumplieron con el protocolo de estudio para transferencia de embriones congelados de la institución: histeroscopia de consultorio, panel viral negativo, exudado cervicovaginal y cultivos especiales para *Ureaplasma urealiticum, Mycoplasma hominis* y *Chlamydia trachomatis* negativos. La evaluación de la calidad embrionaria y la criopreservación de embriones se efectuaron según la técnica descrita en una publicación previa.[10]

Para fines de estudio las pacientes se dividieron en dos grupos: grupo A (preparación endometrial con estrógenos y agonistas de GnRH) y grupo B (preparación endometrial con estrógenos a dosis de 8 mg al día sin agonista de GnRH).

A las pacientes del grupo A se les aplicó el protocolo de esquema largo: 1 mg (0.5 mL al día) de acetato de leuprolide (Lucrin®, Abbott) o 0.1 mg de acetato de triptorelina (Gonapeptyl daily®, Ferring Pharmaceuticals) vía subcutánea, con inicio en la fase lútea media del ciclo previo a la transferencia y continuando su aplicación hasta comprobar la desensibilización hipofisaria (FSH y LH menos de 5 UI/mL) en el día 1 a 3 del ciclo menstrual, momento en que se indicó reducir la dosis a la mitad, continuando así hasta el día de inicio de la complementación de la fase lútea con progesterona. **Figura 1**

Las pacientes del grupo A iniciaron con un protocolo de dosis creciente de estrógenos (valerato de estradiol, Primogyn®, Bayer Health Care) por vía oral. Del día 1 al 4 del ciclo tomaron 4 mg al día, del día 5 al 8, 6 mg al día y a partir del día 9, 8 mg al día hasta alcanzar los criterios para el inicio de la progesterona micronizada (estradiol sérico ≥ 250 pg/mL y endometrio trilaminar ≥ 7 mm), momento en que se suspendió el agonista de GnRH y continuaron con valerato de estradiol hasta la prueba de embarazo. **Figura 1**

Las pacientes del grupo B tomaron, a partir del día 1 o 2 del ciclo, valerato de estradiol a dosis de 8 mg al día hasta la prueba de embarazo. **Figura 2**

A todas las pacientes se les dio seguimiento ultrasonográfico el día 1 o 2 del ciclo y los días 8, 10 y 12 para observar el patrón y grosor del endometrio y el desarrollo folicular con transductor endovaginal multifrecuencia de 5 Mhz (ultrasonido Voluson, GE). El grosor endometrial se calculó visualizando el útero en corte sagital y midiéndolo a 1 cm del fondo de la cavidad en su sentido anteroposterior. También se les tomó muestra de sangre los mismos días para determinación de FSH, LH, estradiol y progesterona.

En caso de desarrollo endometrial no satisfactorio en días 8 o 10 del ciclo (estradiol sérico menor de 250 pg por mL y grosor endometrial menor de 7 mm) se incrementó la dosis de valerato de estradiol progresivamente hasta el máximo de 12 mg al día. Si no se tenía la respuesta de laboratorio o el grosor endometrial esperado, se indicaron parches de estradiol de 50 µg cada 72 horas hasta la prueba de embarazo.

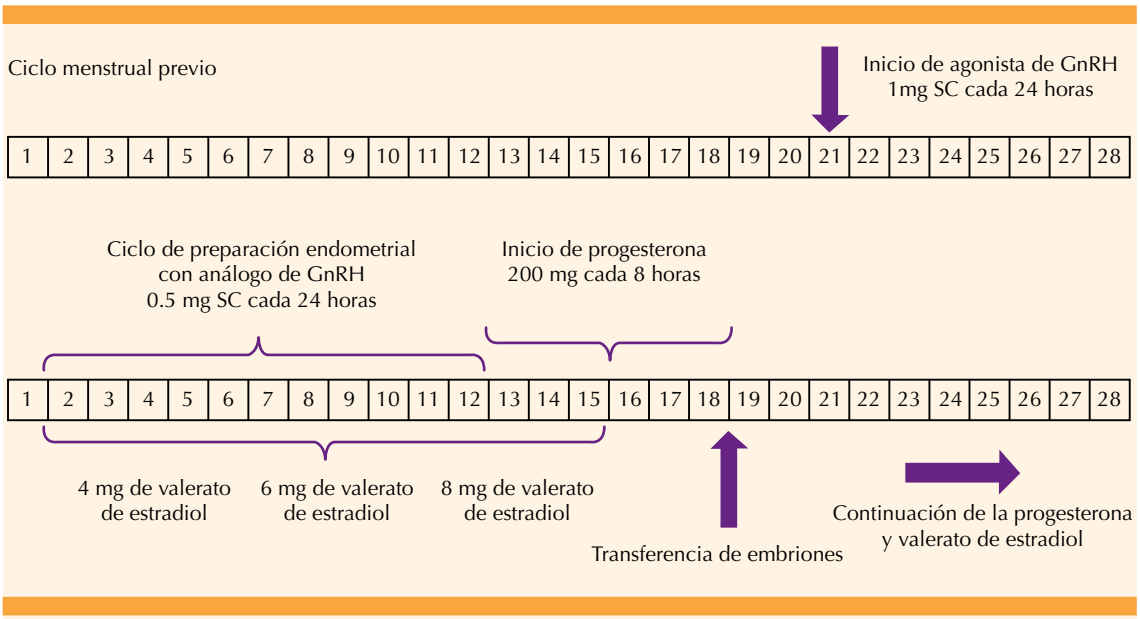


Figura 1. Esquema de preparación endometrial con agonista de GnRH.

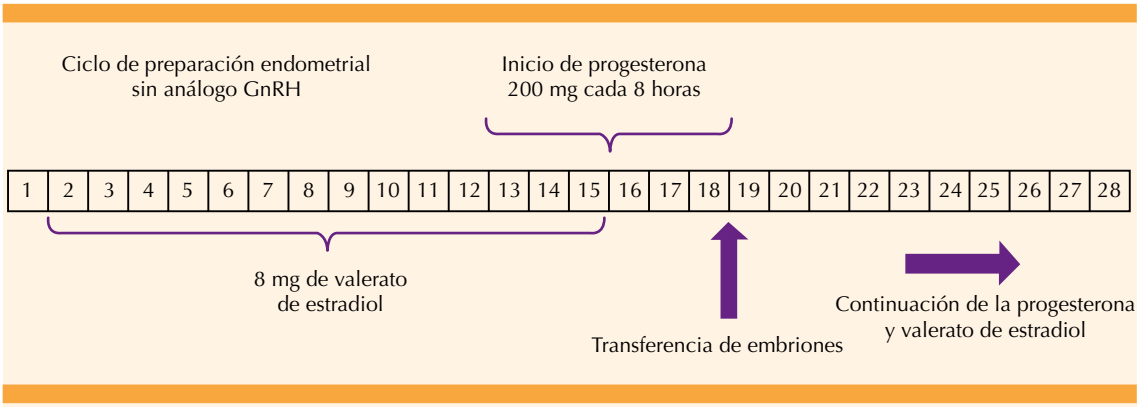


Figura 2. Esquema de preparación endometrial sin agonista de GnRH y dosis altas de estradiol (8 mg al día).

El soporte de fase lútea se inició con progesterona micronizada por vía vaginal, a dosis de 200 mg cada 8 horas, con un mínimo de 9 días de preparación y junto con el valerato de estradiol se continuaron hasta la prueba de embarazo. Si ésta resultaba positiva las pacientes continuaban con la complementación, hasta la octava semana de gestación.

Los embriones se transfirieron en día 4 o 6 de la complementación con progesterona, dependiendo si se encontraban en día 3 de desarrollo embrionario o en etapa de blastocisto (día 5). La transferencia siempre se efectuó mediante guía por ultrasonido endovaginal, colocando los embriones entre 15 y 5 mm del fondo endometrial.

https://doi.org/10.24245/gom.v88i9.3865

El embarazo se corroboró con la determinación cuantitativa de la unidad beta de gonadotropina coriónica y, en caso positivo, se citaron en 2 y 4 semanas para corroborar el embarazo clínico mediante la visualización en el fondo uterino de un saco gestacional con embrión en su interior y latido cardiaco.

Para evaluar el comportamiento de las variables de interés por grupo de estudio se efectuó un análisis exploratorio. Las diferencias de las características sociodemográficas, antecedentes clínico-reproductivos, características de la preparación endometrial y embriones por grupo se evaluaron con diferencia de medias o de proporciones, según el tipo de variable.

Se aplicó la prueba t de Student o U de Mann-Whitney y de χ^2 (con prueba *post-hoc* exacta de Fisher) para las variables continuas y categóricas, respectivamente. Para evaluar la relación entre el tipo de preparación endometrial y las tasas de embarazo se recurrió a un modelo de regresión logística. Se consideró diferencia significativa una $p < 0.05$. Todos los análisis se corrieron en el programa estadístico STATA versión 14.0

RESULTADOS

En 99 pacientes entre 23 y 42 años, con embriones congelados, la tasa de recién nacido vivo-transferencia embrionaria fue de 17.2 y 8.6%, respectivamente. En el **Cuadro 1** se exponen las características demográficas de ambos grupos sin diferencias significativas. Las características del ciclo de FIV-ICSI en fresco, del que se obtuvieron los embriones congelados, se encuentran en el **Cuadro 2**, sin diferencia en la cantidad de ovocitos capturados y la tasa de fertilización entre los grupos.

En cuanto a las características de las concentraciones hormonales destaca la diferencia en las de estradiol basal (día 1-3 del ciclo) y las máximas de LH, estradiol y progesterona durante el ciclo y de estradiol al inicio de la progesterona, que alcanzaron significación estadística. **Cuadro 3**

Ninguna paciente se retiró del protocolo por hallazgos de laboratorio sugerentes de luteinización (progesterona elevada) durante la preparación endometrial.

En relación con las características clínicas del ciclo de preparación endometrial (**Cuadro 4**),

Cuadro 1. Características demográficas de la población

Variables	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Edad	33.5 (+/-3.8)	34.1 (+/-3.0)	0.43
IMC	25.3 (+/-2.8)	26.4 (+/-2.6)	0.08
Tipo de infertilidad			
• Primaria	32 (50.0%)	17 (48.8%)	0.89
• Secundaria	32 (50.0%)	18 (51.2%)	
Tiempo de evolución de infertilidad			
• Menor o igual a 3 años	12 (18.7 %)	5 (14.3 %)	
• De 4 a 10 años	41 (64.1 %)	26 (74.3 %)	0.57
• Más de 10 años	11 (17.2 %)	4 (11.4 %)	
Hormona antimülleriana			
• Menor o igual a 1.2 ng/dL	4 (11.8 %)	4 (23.5 %)	
• De 1.3 a 5 ng/dL	22 (64.7 %)	6 (35.3 %)	0.13
• Más de 5 ng/dL	8 (23.5 %)	7 (41.2 %)	

Cuadro 2. Características del ciclo de fertilización in vitro en fresco

Cantidad de ovocitos recuperados en ciclo de estimulación	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Igual o menor de 4	6 (9.4 %)	1 (2.9 %)	
Entre 5 y 9	20 (31.2 %)	5 (14.3 %)	0.05
Más de 10	38 (59.4 %)	29 (82.8 %)	
Tasa de fertilización	0.90	0.89	0.70

Cuadro 3. Desenlaces de la cuantificación hormonal durante el ciclo de preparación endometrial

Hormonas	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Día 1-3 de ciclo			
• Concentraciones de FSH	3.8 (± 5.56)	5.31 (± 3.29)	0.16
• Concentraciones de LH	2.6 (± 5.18)	2.8 (± 1.48)	0.81
• Concentraciones de estradiol	35.7 (± 14.01)	60.8 (± 32.3)	0.00
• Concentraciones de progesterona	0.42 (± 0.40)	0.31 (± 0.22)	0.14
Concentraciones máximas durante el ciclo de preparación endometrial			
• FSH	3.6 (± 5.49)	5.31 (± 3.25)	0.09
• LH	2.3 (± 5.23)	6.02 (± 3.81)	0.003
• Estradiol	458.5 (± 225.95)	881.48 (± 441.18)	<0.001
• Progesterona	0.54 (± 0.43)	0.34 (± 0.23)	0.01
Concentraciones de estradiol al inicio de la progesterona	(466.8 ± 216.4)	863.8 (± 467.13)	<0.001

Cuadro 4. Características del ciclo de preparación endometrial

Preparación endometrial	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Grosor de eco endometrial al inicio de la progesterona			
• Igual a 7 mm	7 (11.0%)	7 (20.0%)	0.23
• De 8 a 14 mm	56 (87.5%)	26 (74.3%)	0.23
• Mayor de 14 mm	1 (1.6 %)	2 (5.7%)	0.23
Duración total del ciclo de preparación en días	18	16	0.01
Días con estradiol	12 (± 2.5)	10 (± 1.0)	0.009
Días con progesterona	6 (± 1.0)	6 (± 0)	0.41
Vías de administración de estrógeno			
• Oral	57	35	0.03
• Oral con adición de transdérmico	7	0	0.03

la mayoría de las pacientes de ambos grupos alcanzó un grosor de 8 a 14 mm. La cantidad de días de preparación endometrial y de administración de estrógenos fue menor en el grupo B, con diferencia significativa entre los grupos. Siete pacientes en el grupo A, y ninguna del grupo B, necesitaron la adición transdérmica de estrógenos (p = 0.03).

En más de 90% de las pacientes de cada grupo se transfirieron 2 embriones de calidad 2 y en etapa de blastocisto la mayor parte de ellos.[10] La tasa de embarazo clínico fue de 26.5 y 22.8% en el grupo A y B, respectivamente (p = 0.48; OR 1.09; IC95%: 0.77-1.53) y la tasa de recién nacido vivo de 17.2% en el grupo A *vs* 8.6% en el grupo B, p = 0.06 (OR 1.98; IC95%: 0.79-4.84). **Cuadro 5**

DISCUSIÓN

Los métodos de preparación endometrial pueden dividirse, de manera general, en naturales y artificiales. En los ciclos de preparación artificial

https://doi.org/10.24245/gom.v88i9.3865

Cuadro 5. Características de la transferencia embrionaria, tasa de embarazo clínico y de recién nacido vivo

Variables	Grupo A	Grupo B	Valor p/OR
Cantidad de embriones transferidos	%	%	
• 1	3 (4.7)	2 (5.7)	0.91
• 2	61 (95.3)	33 (94.3)	0.91
Calidad de embriones transferidos			
• Calidad 1	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
• Calidad 2	46 (71.9)	25 (71.4)	
• Calidad 3	3 (4.7)	0 (0.0)	0.33
• Calidad mixta	15 (23.4)	10 (28.6)	
Día de transferencia de embriones			
• Día 3	18 (28.2)	6 (17.1)	0.22
• Día 5	46 (71.8)	29 (82.9)	0.22
Dificultad durante la transferencia	5 (9.6)	2 (6.7)	0.64
Tasa de embarazo clínico	17 (26.5)	8 (22.8)	OR 1.09, IC 0.77-1.53
Tasa de recién nacido vivo	11/64(17.2)	3/35 (8.6)	OR 1.98, IC 0.79-4.84

se recurre a la complementación con estrógenos con o sin agonista de GnRH para lograr la proliferación endometrial, evitar el crecimiento folicular y el pico de LH.[5,6,11] Cuando se administran estrógenos solos a dosis ≥ 6 mg al día puede lograrse el mismo efecto de retroalimentación hipofisaria, sin la incomodidad de la inyección diaria y el inconveniente de su costo.[7,8,9,12,13]

Por lo anterior, los autores se dieron a la tarea de comparar los desenlaces entre una cohorte histórica de pacientes a quienes se les realizó el ciclo de preparación endometrial con agonista de GnRH *versus* un grupo de pacientes con preparación endometrial solo con estrógenos, antes de la transferencia de embriones descongelados.

En relación con el objetivo primario, no se encontró diferencia significativa entre los grupos respecto a la tasa de recién nacido vivo y la de embarazo clínico-tasa de embarazo, que fueron de 17.2 *vs* 8.6% y de 26.5 *vs* 22.8% en los grupos A *vs* B, respectivamente; sin embargo, se observó una clara tendencia hacia una mayor tasa de recién nacido vivo con agonista de GnRH pero que no alcanzó significación, quizá por la cantidad de pacientes incluidas en cada grupo.

En estudios Cochrane, Glujovsky D y colaboradores[14] y Ghobara T y su grupo[15] compararon protocolos de preparación artificial con y sin agonista de GnRH y reportaron, a diferencia de nuestro estudio, una tasa de recién nacido vivo con diferencia significativa entre los grupos a favor de la indicación de agonista de GnRH. En el primero[14] se encontró una razón de momios de 2.62, (IC95%: 1.19-5.78) y en el segundo[15] de 0.10 (IC95%: 0.04-0.30), aunque con pocos estudios incluidos y con baja calidad de evidencia.

El-Toukhy[16] y sus coautores, en un estudio controlado y con asignación al azar con más de 100 ciclos incluidos en ambos grupos, reportaron una tasa de recién nacido vivo-tasa de embarazo de 20 *vs* 8.5% (OR 2.9, IC95%: 1.2-8) con significación a favor del agonista de GnRH, muy similar a la encontrada en el estudio aquí reportado. En otro estudio más reciente[17] los autores encontraron una tasa de recién nacido vivo-tasa de embarazo de 31.4 y 27.4% con y sin agonista

de GnRH, sin alcanzar diferencia significativa, al igual que el estudio reportado en este artículo.

Otros autores,[18,19] en estudios que comparan ciclos naturales *vs* artificiales con agonista de GnRH, reportaron una tasa de recién nacido vivo de 11.0 *vs* 9.8% (p > 0.05) y 20.4 *vs* 32.3% (RR 1.58, 1.22-2.06) a favor del ciclo artificial con agonista de GnRH.

Por lo que se refiere al comportamiento de la tasa de embarazo clínico-transferencia de embriones que formó parte del objetivo primario, Simon y su grupo[12] y Dal Prato L y colaboradores,[13] el primero en un estudio controlado y con asignación al azar y el segundo en un estudio prospectivo, encontraron tasas de embarazo clínico de 26.4 y 21.1% y 19.7 y 24.1% en ciclos con y sin aGnRH, respectivamente, sin diferencia significativa entre los grupos, al igual que lo encontrado en este estudio donde la tasa de embarazo clínico-transferencia de embriones fue 26.5 y 22.8% (p > 0.05) en ambos protocolos, respectivamente.

De la misma manera, en estudios Cochrane,[14,15] controlados y aleatorizados[7,9,20,21] no se encontraron diferencias significativas en la tasa de embarazo clínico, pues los reportes de las tasas fueron muy similares a los de este estudio.

Los métodos de preparación endometrial han sido tema de revisiones sistemáticas y metanálisis por varios autores[11,22,23,] debido a la necesidad cada vez más creciente de valorar su efectividad respecto de las tasas de embarazo clínico y de recién nacido vivo; además de valorar su simplicidad, comodidad y costos. Hasta la fecha no es posible determinar la efectividad de un método en relación con otro.

De manera paralela a que parece no haber un protocolo de preparación endometrial artificial más efectivo que otro en cuanto a tasas de embarazo, existe una serie de características clínicas y hormonales que es interesante analizar. Es necesario partir del hecho que las tasas de embarazo son comparables, en la mayor parte de los estudios; las características de cada uno favorecerán la decisión del clínico en favor del protocolo más práctico y cómodo.

En relación con lo anterior, enseguida se analizan las características clínicas:

En cuanto a la duración del ciclo de preparación existe poco consenso respecto del mínimo de días necesario de complementación con estrógenos. En general, el límite de días de consumo varía entre 8 y 4 semanas, en los que se asocian posologías menores a 10 días a mayores tasas de aborto y superiores a 4 semanas con disminución de la tasa de recién nacido vivo.[23]

En este estudio se encontró un promedio ± DE 12 ± 2.5 y 10 ± 1.0 días (p = 0.009) en los grupos A y B, respectivamente. Esta diferencia, quizá, pudo deberse a la acción desensibilizadora del aGnRH que hizo un poco más lento el desarrollo endometrial, así como a la dosis administrada de valerato de estradiol, que fue menor respecto del grupo sin aGnRH.

Varios autores[7,12,16] han reportado un límite entre 11 y 20 días con estrógenos antes de iniciar la complementación con progesterona, sin encontrar diferencia significativa entre los grupos.

Otros autores afirman que cuando el endometrio alcanza el grosor adecuado existe una ventana en la que los embriones pueden transferirse, de tal manera que una diferencia de un día o dos en la duración de la fase folicular parece ser irrelevante.[13] Más recientemente, Casper y Yanushpolvsky sugirieron que un lapso de 5 a 7 días puede ser suficiente para alcanzar la adecuada proliferación endometrial. Si se logra puede ser benéfica en términos de costo y tiempo para conseguir el embarazo; sin embargo, también

https://doi.org/10.24245/gom.v88i9.3865

señalan la asociación de lapsos muy cortos de preparación con estrógenos con mayor tasa de aborto.[6]

Más que la duración de los estrógenos, lo más determinante para la consecución del embarazo es el grosor endometrial, que se alcanza al momento de iniciar la complementación con progesterona. Son varios los estudios que sugieren que un grosor menor de 7 mm, en ciclos de transferencia de embriones congelados, se asocia con bajas tasas de embarazo.[5,11,23,24] En este estudio 87.5 y 74.3% de las pacientes alcanzaron un grosor normal (entre 8 a 14 mm, p = 0.23) congruente con lo publicado por la mayoría de autores que reportan un grosor endometrial entre 8 y 11.6 mm, sin diferencia significativa entre los grupos con y sin aGnRH[7,9,12,16,17] y al igual que lo reportado por las revisiones de estudios basados en evidencia.[14,15] En nuestro estudio, 7 pacientes en cada grupo tuvieron grosor endometrial de 7 mm. El Toukhy T y su grupo[24] reportaron tasas de embarazo con diferencia significativa al comparar ciclos de preparación endometrial con grosor endometrial óptimo entre 9-14 *vs* 7-8 mm.

Uno de los efectos indeseables asociados con los ciclos naturales, pero, también, con los artificiales, sobre todo sin aGnRH, es la tasa de cancelación del ciclo debida, generalmente, a datos de laboratorio que sugieren pico de LH u ovulación.

En nuestro estudio se efectuó vigilancia clínica y de laboratorio para detectar con evidencia datos asociados con ovulación en ambos grupos, sobre todo en el de sin aGnRH que pudiera asociarse con efectos deletéreos en el endometrio que afecten la receptividad endometrial y, por consiguiente, la tasa de embarazo.[6,23]

Las tasas de cancelación del ciclo, por datos de ovulación, varían entre 0.7 y 8%[12,13,23] a través de las determinaciones de la concentración máxima de LH y progesterona. Se demostró que no hubo pico de LH ni ovulación pero puede observarse que las concentraciones de FSH, LH y estradiol fueron más elevadas en el grupo B (sin aGnRH), debido a que si bien las dosis "altas" de valerato de estradiol (8 mg al día) inhiben la hipófisis, existe una acción más directa en esa glándula por medio del aGnRH; sin embargo, ambos grupos tuvieron una concentración adecuada de estradiol el día del inicio de la complementación con progesterona. Hay autores que señalan que las concentraciones de estradiol no son un predictor importante de implantación o embarazo, como sí lo es el grosor endometrial. Este último no se relaciona con las concentraciones de estradiol alcanzadas el día de inicio de la complementación.[25]

El-Toukhy T y sus colaboradores[16] reportaron que la diferencia significativa en las tasas de embarazo logradas a favor del protocolo con aGnRH se debieron a que la monitorización del ciclo se llevó a cabo solo a través de la medición del grosor endometrial, sin vigilar datos de pico de LH u ovulación. Otros autores no encuentran diferencia en las tasas de cancelación entre los dos protocolos.[14,15]

En este estudio, dos factores que pudieron influir en la falta de cancelación de ciclos por datos de ovulación fueron: que el ciclo de preparación fue corto (9-12 días) y la dosis de valerato de estradiol se inició tempranamente, en días 1 o 2 del ciclo, en ambos grupos, lo que disminuye la posibilidad de desarrollo folicular en las pacientes sin aGnRH.

CONCLUSIÓN

La preparación endometrial con dosis de 6 mg al día de valerato de estradiol a partir del inicio del ciclo en protocolos de transferencia de embriones congelados parece ser tan efectiva como el protocolo más convencional con

agonista de GnRH, en términos de las tasas de embarazo y de las características clínicas y hormonales de los ciclos; sin embargo, se encontró una clara tendencia a mayor tasa de recién nacido vivo en ciclos con aGnRH. El protocolo de preparación sin aGnRH se asocia con menor costo, simplifica el tratamiento, incrementa el apego de la paciente y sigue siendo cómodo para el clínico, en términos de planear la fecha más conveniente para la transferencia embrionaria; sin embargo, por lo aquí encontrado, no es posible recomendar la aplicación de uno u otro protocolo. Se requieren más estudios prospectivos, aleatorizados y con mayor cantidad de pacientes para confirmar, o no, los hallazgos de este estudio.

REFERENCIAS

1. Vidal C, Giles J. Preparación endometrial para transferencia de embriones congelados. En: Remohí J, y col. Manual práctico de esterilidad y reproducción humana. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2017; 607-13.
2. Shapiro BS, et al. Clinical rationale for cryopreservation of entire embryo cohorts in lieu of fresh transfer. Fertil Steril 2014; 102 (1): 3-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.04.018
3. European IVF-Monitoring Consortium (EIM), et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2011: results generated from European registers by ESHRE. Hum Reprod 2016; 31 (2): 233-48. doi: 10.1093/humrep/dev319
4. Alur-Gupta S, et al. Impact of method of endometrial preparation for frozen blastocyst transfer on pregnancy outcome: a retrospective cohort study. Fertil Steril 2018; 110 (4): 680-86. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.013
5. Mackens S, et al. Frozen embryo transfer: a review on the optimal endometrial preparation and timing. Hum Reprod 2017; 32 (11): 2234-42. doi: 10.1093/humrep/dex285
6. Casper RF, Yanushpolsky EH. Optimal endometrial preparation for frozen embryo transfer cycles: window of implantation and progesterone support. Fertil Steril 2016; 105 (4): 867-72. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.01.006
7. Samsami A, et al. Frozen thawed embryo transfer cycles. A comparison of pregnancy outcomes with and without prior pituitary suppression by gnRH agonist: An RCT. Int J Reprod BioMed 2018; 16 (9): 587-94. PMCID: PMC6312713
8. Kabodmehri R, et al. Transdermal estrogen (oestrogel) for endometrial preparation in freeze embryo transfer cycle: An RCT. Int J Reprod BioMed 2018; 16 (1): 51-56. PMCID: PMC5899770
9. Azimi Nekoo E, et al. Artificial endometrial preparation for frozen-thawed embryo transfer with or without pretreatment with depot gonadotropin releasing hormone agonist in women with regular menses. J Family Reprod Health 2015; 9: 1-4. PMCID: PMC4405510
10. Barros-Delgadillo JC, Castillo-Ruiz AK. Resultados de los ciclos con transferencia de embriones desvitrificados: experiencia institucional de seis años. Ginecol Obstet Mex. 2017; 85 (7): 421-32.
11. Groenewoud ER, et al. What is the optimal means of preparing the endometrium in frozen-thawed embryo transfer cycles? A systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2013; 19 (5): 458-70. doi: 10.1093/humupd/dmt030
12. Simon A, et al. Transfer of frozen-thawed embryos in artificially prepared cycles with and without prior gonadotrophin- releasing hormone agonist suppression: a prospective randomized study. Hum Reprod 1998; 13 (10): 2712-17. doi: 10.1093/humrep/13.10.2712
13. Dal Prato L, et al. Endometrial preparation for frozen-thawed embryo transfer with or without pretreatment with gonadotropin-releasing hormone agonist. Fertil Steril 2002; 77 (5): 956-60. doi: 10.1016/s0015-0282(02)02960-6
14. Glujovsky D, et al. Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue1. Art.No.:CD006359. doi: 10.1002/14651858.CD006359.pub2
15. Ghobara T, et al. Cycle regimens for frozen-thawed embryo transfer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017; Issue 7. Art. No.: CD003414. doi: 10.1002/14651858.CD003414.pub3
16. El-Toukhy T, et al. Pituitary suppression in ultrasound-monitored frozen embryo replacement cycles. A randomized study. Hum Reprod 2004; 19 (4): 874-79. doi: 10.1093/humrep/deh183
17. Madani T, et al. Live birth rates after different endometrial preparation methods in frozen cleavage-stage embryo transfer cycles: a randomized controlled trial. Arch Gynecol Obstet 2019; 299 (4): 1185-91. doi: 10.1007/s00404-019-05062-7
18. Gelbaya TA, et al. Cryopreserved-thawed embryo transfer in natural or down-regulated hormonally controlled cycles: a retrospective study. Fertil Steril 2006; 85 (3): 603-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.09.015
19. Hill MJ, et al. A GnRH agonist and exogenous hormone stimulation protocol has a higher live-birth rate than a natural endogenous hormone protocol for frozen-thawed blastocyst-stage embryo transfer cycles: an analysis of 1391 cycles. Fertil Steril 2010; 93 (2): 416-22. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.11.027
20. Movahedi S, et al. Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer frozen-thawed embryo

https://doi.org/10.24245/gom.v88i9.3865

transfer with and without pretreatment with gonadotropin releasing hormone agonists. J Family Reprod Health 2018; 12 (4): 191-96. PMCID: PMC6581662.

21. Niu Z, et al. Long-term pituitary downregulation before frozen embryo transfer could improve pregnancy outcomes in women with adenomyosis. Gynecol Endocrinol 2013; 29 (12): 1026-30. doi: 10.3109/09513590.2013.824960
22. Kalem Z, et al. Methods for endometrial preparation in frozen-thawed embryo transfer cycles. J Turk Ger Gynecol Assoc 2016; 17: 168-72. doi: 10.5152/jtgga.2016.15214
23. Groenewoud ER, et al. Programming the endometrium for deferred transfer of cryopreserved embryos: hormone replacement versus modified natural cycles. Fertil Steril 2018; 109 (5): 768-74. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.02.135
24. El-Toukhy T, et al. The relationship between endometrial thickness and outcome of medicated frozen embryo replacement cycles. Fertil Steril 2008; 89 (4): 832-39. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.04.031
25. Niu Z, et al. Estrogen level monitoring in artificial frozen-thawed embryo transfer cycles using step-up regime without pituitary suppression: is it necessary? J Exp Clin Assist Reprod 2008; 5 (4): 1-5. doi: 10.1186/1743-1050-5-4

CITACIÓN ACTUAL

De acuerdo con las principales bases de datos y repositorios internacionales, la nueva forma de citación para publicaciones periódicas, digitales (revistas en línea), libros o cualquier tipo de referencia que incluya número doi (por sus siglas en inglés: Digital Object Identifier) será de la siguiente forma:

REFERENCIAS

1. Katarina V, Gordana T. Oxidative stress and neuroinflammation should be both considered in the occurrence of fatigue and depression in multiple sclerosis. Acta Neurol Belg. 2018;34(7):663-9. doi: 10.1007/s13760-018-1015-8.
2. Yang M, et al. A comparative study of three different forecasting methods for trial of labor after cesarean section. J Obstet Gynaecol Res. 2017;25(11):239-42. doi: https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2015.04.015.