

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



CENTRO MÉDICO PUERTA DE HIERRO

**“GRADO DE COMPACTACIÓN ENDOMETRIAL POSTERIOR A LA
ADMINISTRACIÓN DE PROGESTERONA Y SU RELACIÓN CON
TRANSFERENCIAS EXITOSAS DE EMBRIONES CONGELADOS EN
PACIENTES SOMETIDAS A FIV/ICSI EN EL INSTITUTO VIDA. NOVIEMBRE
2019 - ABRIL 2020”**

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE SUBESPECIALIDAD EN:
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

PRESENTA:

DRA. PRISCILA JIMÉNEZ SOLÍS

TUTOR:

DR. EFRAÍN PÉREZ PEÑA

ASESOR METODOLÓGICO:

DR. ERNESTO PÉREZ LUNA

ZAPOPAN, JALISCO. MAYO 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CARTA DE REVISIÓN FINAL.

Zapopan Jal., Mayo del 2020

Asunto: Carta de aprobación de tesis

A quien corresponda:

Por medio de la presente hago constar que la **Dra. Priscila Jiménez**, quien concluye la **subespecialidad en Biología de la Reproducción Humana** en el Hospital Centro Médico Puerta de Hierro Norte, elaboró bajo mi supervisión la tesis intitulada:

“GRADO DE COMPACTACIÓN ENDOMETRIAL POSTERIOR A LA ADMINISTRACIÓN DE PROGESTERONA Y SU RELACIÓN CON TRANSFERENCIAS EXITOSAS DE EMBRIONES CONGELADOS EN PACIENTES SOMETIDAS A FIV/ICSI EN EL INSTITUTO VIDA”

Por lo que no tengo ningún inconveniente en emitir la presente CARTA DE APROBACIÓN DE TESIS, a fin de que prosiga con los trámites correspondientes para presentar su examen profesional.

Sin otro particular me despido de usted.

DIRECTOR DE TESIS:

ASESOR DE TESIS:

Dr. Efraín Pérez Peña
Director General Instituto Vida
Guadalajara
Centro Médico Puerta de Hierro

Dr. Ernesto Pérez Luna
Jefe de Enseñanza Instituto Vida
Guadalajara
Centro Médico Puerta de Hierro

AGRADECIMIENTOS.

A Dios: por permitirme concluir una etapa más de mi vida y guiar mis pasos en cada momento.

A mis padres: que me apoyaron e impulsaron en mi vida personal y profesional. No existe forma de agradecer una vida de lucha, sacrificio y esfuerzo constantes, por lo que quiero que sientan que el objetivo logrado también es de ustedes.

A mi director de Tesis: por su disponibilidad, su asesoramiento científico y estímulo intelectual, gracias por la formación que me dio y su amistad.

A mi asesor de Tesis: por su apoyo constante, disponibilidad, asesoría y su amistad.

Contenido

RESUMEN	6
ABSTRACT	7
CAPÍTULO I	8
I. INTRODUCCIÓN	8
I.1 ANTECEDENTES	8
I.2 JUSTIFICACIÓN	11
I.3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
I.4 OBJETIVOS	14
I.4.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	14
I.4.2 OBJETIVO ESPECÍFICOS	14
CAPÍTULO II. MARCO CONCEPTUAL	15
II. 1 EPIDEMIOLOGÍA DE LA ESTERILIDAD	15
II.1.1 Factores causales de esterilidad. ⁸	15
II.2 TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA	16
II.3 TRANSFERENCIA DE EMBRIONES	17
II.4 MÉTODOS DE PREPARACIÓN PARA LA TRANSFERENCIA DE EMBRIONES CONGELADOS	18
II.5 TRATAMIENTO DE REEMPLAZO HORMONAL	19
II. 6 MONITOREO DURANTE LA SUPLEMENTACIÓN CON ESTRÓGENOS.....	20
II.7 TIEMPO DE PREPARACIÓN PARA LA TRANSFERENCIA DE EMBRIONES CONGELADOS	21
II.8 RECEPTIVIDAD Y COMPACTACIÓN DEL ENDOMETRIO	25
II.9 FALLO REPETIDO DE IMPLANTACIÓN	27
Tabla 2. Defectos “sutiles” que podrían causar fallo repetido de implantación.	28

CAPÍTULO III	29
III.1 MATERIAL Y MÉTODOS	29
III.1.1 Tipo de estudio.	29
III.1.2 Unidad de análisis.	29
III.1.3 Universo, población y muestra.	29
III.1.4 Procedimiento y Técnica	29
III.1.5 Criterios de inclusión	30
III.1.6 Criterios de exclusión	30
III.1.7 Metodología de la Investigación.....	30
III.1.8 Operacionalización de las variables.	31
III.1.9 Tabulación y análisis.	32
III.1.10 Aspectos Éticos	32
III.1.11 Cronograma del Proyecto	32
III.1.12 Difusión de resultados.....	33
CAPÍTULO IV	34
IV.1 RESULTADOS.	34
IV.2 DISCUSIÓN	38
IV.3 CONCLUSIÓN.....	39
IV.4 RECOMENDACIONES.....	40
BIBLIOGRAFÍA	41

RESUMEN.

Con el objetivo de identificar el grado de compactación endometrial después de la administración de progesterona y su relación con pruebas de embarazo positivas, se realizó de un estudio analítico, observacional, de corte transversal y de fuente prospectiva de información, obteniendo los siguientes resultados: el grosor endometrial más frecuente al inicio del tratamiento con progesterona fue de 8.0 – 8.9 milímetros (37.5%), seguido por el grosor de 10.0 – 10.9 milímetros (21.9%); el grosor endometrial más frecuente al momento de la transferencia fue de 8.0 – 8.9 milímetros (25%), seguido por el grosor de 6.0 – 6.9 milímetros (18.8%) y de 5.0 – 5.9 y 7.0 – 7.9 (ambos 15.6%); el porcentaje de compactación endometrial más frecuente fue de 0-5 por ciento (21.9%), seguido de 16- 20 y 21 -25 por ciento (ambos con 15.6%); la relación de pruebas de embarazo asociadas a la compactación endometrial se evidenció mayormente en los rangos de 21 – 25 y de 26 – 30 por ciento (ambas con (25%) y la relación de pruebas negativas asociadas a la compactación endometrial se evidenció mayormente en el rango de 0 – 5 por ciento, seguido por el rango de 6-10 por ciento o con aumento del grosor del endometrio (ambas con 18.8%).

Palabras Claves: Compactación endometrial, grosor endometrial, transferencia de embriones.

ABSTRACT

In order to identify the degree of endometrial compaction after administration of progesterone and its relationship with positive pregnancy tests, an analytical, observational, cross-sectional study was carried out, with a prospective source of information, obtaining the following results: The most frequent endometrial thickness at the beginning of the progesterone treatment was 8.0 - 8.9 millimeters (37.5%), followed by the thickness of 10.0 - 10.9 millimeters (21.9%); the most frequent endometrial thickness at the time of the transfer was 8.0 - 8.9 millimeters (25%), followed by the thickness of 6.0 - 6.9 millimeters (18.8%) and 5.0 - 5.9 and 7.0 - 7.9 (both 15.6%); the most frequent percentage of endometrial compaction was 0-5 percent (21.9%), followed by 16-20 and 21-25 percent (both with 15.6%); the ratio of pregnancy tests associated with endometrial compaction was evidenced mostly in the ranges of 21-25 and 26-30 percent (both with 25%) and the ratio of negative tests associated with endometrial compaction was mostly evidenced in the range of 0 - 5 percent, followed by the range of 6-10 percent or with increasing thickness of the endometrium (both with 18.8%).

Key Words: Endometrial compaction, endometrial thickness, embryo transfer.

CAPÍTULO I.

I. INTRODUCCIÓN.

I.1 ANTECEDENTES.

Para que un embarazo ocurra, el embrión debe implantarse en un endometrio receptivo durante la ventana de implantación, que se cree que ocurre entre el día 22 a 24 de un ciclo ideal de 28 días.¹

Algunos estudios, han sugerido que la evaluación de la compactación endometrial con el uso de ultrasonido, puede ser una alternativa a las técnicas invasivas (ej. biopsia endometrial) para determinar la receptividad del endometrio en la transferencia embrionaria.²

Un estudio reciente demostró que tanto la tasa de embarazo, como la de nacido vivo incrementan de forma significativa por cada milímetro que incrementa el grosor del endometrio.³

Existen pocos estudios que hayan evaluado la asociación entre el grosor del endometrio y la tasa de embarazo. Entre los que existen, se observa que evaluaron el endometrio el día o el día antes de que la hormona gonadotropina corionica se dispare y al final de la fase estrogénica, en los ciclos de transferencia embrionaria. Hay relativamente pocos estudios que midan el endometrio en la fase lútea alrededor del momento de la transferencia embrionaria. A diferencia de las observaciones de la fase folicular/estrógeno, en estos otros estudios no pudieron

¹ *What is the optimal duration of progesterone administration before transferring a vitrified-warmed cleavage stage embryo? A randomized controlled trial.* **van de Vijver A, Polyzos NP, Van Landuyt L, Mackens S, Stoop D, Camus M, De Vos M, Tournaye H, Blockeel.** 2016, Human Reproduction, Vol. 31, págs. 1097–1104.

² *Both slowly developing embryos and a variable pace of luteal endometrial progression may conspire to prevent normal birth in spite of a capable embryo.* **Franasiak JM, Ruiz-Alonso M, Scott RT, Simón C.** 2016, Fertil Steril, Vol. 105, págs. 861–866.

³ *Endometrial thickness on the day of embryo transfer is a poor predictor of IVF treatment outcome.* **Griesinger G, Trevisan S, Cometti B.** 2018, Human Reproduction.

encontrar una correlación significativa entre la fase lútea/progesterona y el grosor del endometrio⁴ o el volumen endometrial y los resultados del embarazo.⁵

Una hipótesis sugerida, es que los cambios del grosor del endometrio entre el fin de la fase estrogénica y el momento de la transferencia embrionaria puede ser un importante predictor del resultado del embarazo, que sólo la medida absoluta del grosor del endometrio al momento de la transferencia embrionaria.

Bu et al, en 2019 evaluaron el grosor del endometrio tras la administración de progesterona en 2091 mujeres, y encontraron que el cambio del endometrio >20% se asoció con una tasa de embarazo del 60%.

En este mismo año, Hass et al ⁶ evaluó el cambio del grosor del endometrio con ultrasonido al final de la fase de estrógeno y el día de la transferencia embrionaria todas las pacientes se prepararon con terapia hormonal y encontraron que la tasa de embarazo fue más elevada a medida que aumentaba el porcentaje de compactación endometrial, en mujeres que recibieron progesterona.⁷

Ambos son estudios con diseño de cohorte. Faltan estudios que confirmen si estos hallazgos se reproducen en diferentes poblaciones.

⁴ *Endometrial thickness of less than 7.5 mm is associated with obstetric complications in fresh IVF cycles: a retrospective cohort study.* **Oron G, Hirsch L, Rona S, Prag-Rosenberg R, Sapir O, Tuttnauer-Hamburger M, Shufaro Y, Fisch B, Ben-Haroush A.** 2018, *Reprod BioMed Online*, Vol. 37, págs. 341-8.

⁵ *Understanding and improving endometrial receptivity.* **Miravet-Valenciano JA, Rincon-Bertolin A, Vilella F, Simon C.** 2015, *Current Opinion of Obstetrics and Gynecology*, Vol. 27, págs. 187-92.

⁶ *Recent advances in understanding endometrial receptivity: molecular basis and clinical applications.* **von Grothusen C, Lalitkumar S, Boggavarapu NR, Gemzell-Danielsson K, Lalitkumar PG.** 2014, *American Journal of Reproduction and Immunology*, Vol. 72, págs. 148-57.

⁷ *A meta-analysis of the relationship between endometrial thickness and outcome of in vitro fertilization cycles.* **Momeni M, Rahbar MH, Kovanci E.** 2011, *Journal of Human Reproduction Science*, Vol. 4, págs. 130-7.

Tabla 1. Antecedentes sobre el cambio en la compactación endometrial tras la administración de progesterona.

Autor, año	Objetivo del estudio	Población	Diseño y método	Resultados y conclusiones
Buet al, 2019 (26)	Comparar el cambio del grosor del endometrio del día de la administración de progesterona y el día de la transferencia del embrión, y asociar este cambio a los resultados del embarazo	N=3091 Mujeres con una sola transferencia de blastocito en su primer ciclo de transferencia de embriones congelados-descongelados	Estudio de cohorte Evaluación del grosor del endometrio por ultrasonido vaginal en dos ocasiones: el día de administración de progesterona y el día de la transferencia embrionaria	El grosor del endometrio cambio en promedio 20% (9.0 ± 1.6 vs 9.6 ± 1.6) o se mantuvo estable en algunas de las pacientes. El cambio del endometrio >20% se asoció con una tasa de embarazo del 60%.
Haas et al, 2019 (25)	Evaluar si el cambio del grosor del endometrio al final de la fase de estrógeno y el día de la transferencia embrionaria tiene impacto en la tasa de embarazo	N=274	Estudio de cohorte retrospectivo Se evaluó el cambio del grosor del endometrio con ultrasonido al final de la fase de estrógeno y el día de la transferencia, todas las pacientes se prepararon con terapia hormonal	La tasa de embarazo fue más alta en todos los niveles de compactación, comparado con los que no hubo cambio del grosor del endometrio La tasa de embarazo fue más elevada a medida que aumentaba el porcentaje de compactación endometrial

I.2 JUSTIFICACIÓN.

Deseamos a través de esta investigación aportar datos sobre el uso de progesterona asociado al grosor endometrial y su relación con la positividad de la prueba de embarazo, tras su administración, lo que repercutirá en una mejora en el manejo y la asistencia de la reproducción asistida.. Así mismo servirá para la actualización de datos estadísticos relativos a esta entidad en el sisema de salud Mexicano.

I.3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La obtención de un recién nacido sano es el principal objetivo de las técnicas de reproducción asistida.

Morfológicamente, el endometrio se puede dividir en los dos tercios superiores, que forman una capa funcional, y el tercio inferior, que forma la capa basal, la finalidad de la capa funcional es prepararse para la implantación del blastocito mediante la reconstrucción y crecimiento endometrial como consecuencia de la acción esteroidea. Durante la proliferación, el endometrio crece desde aproximadamente 0,5 mm hasta 3,5-5 mm de altura de una capa particular.

Después de la ovulación, el endometrio muestra una reacción combinada frente a la actividad de los estrógenos y la progesterona. Ahora llama más la atención la altura total del endometrio, que se mantiene fija en el nivel preovulatorio (5-6 mm) a pesar de que persiste la disponibilidad de estrógenos. La proliferación epitelial cesa 3 días después de la ovulación. Esta limitación o inhibición parece estar inducida por la progesterona que se asocia al declive de las mitosis y la síntesis de ADN, que se debe significativamente a la interferencia de la progesterona en la expresión del receptor estrogénico y la estimulación por progesterona de la 17β -hidroxiesteroide deshidrogenasa y de la sulfotransferasa, que convierten el estradiol en sulfato de estrona. La progesterona antagoniza su acción inhibiendo la transcripción mediada por estrógenos del oncogén del ARNm.

Los acontecimientos secretores que se producen en las células glandulares, con progresión de vacuolas desde la zona intracelular a la intraluminal, tienen lugar en un intervalo de 7 días después de la ovulación. La concentración secretora máxima se alcanza 7 días después del pico de gonadotropinas que se produce en la mitad del ciclo, coincidiendo con el momento de la implantación del blastocisto.

El cambio de endometrio proliferativo a secretor, es una parte esencial de la consecución de las condiciones receptivas necesarias para la implantación y el principal requisito endocrino es la presencia de progesterona. Una vez obtenido un embrión con características morfológicas adecuadas y del mismo modo un endometrio con características receptivas, procedemos hacer la transferencia embrionaria, y es de mucho pesar ver que el día de la prueba de embarazo esta salga negativa, aun con embriones euploides, aun con histeroscopia realizada siguen dando resultados negativos.

Uno de los parámetros que tiene que haber para que se dé la implantación, es la coordinación entre el tiempo que el endometrio presenta un ambiente adecuado y la llegada de un blastocito a lo que llamamos la ventana de implantación, transferir un embrión con un endometrio en malas condiciones seria echar a perder una embrión favorable en algo desfavorable, por eso tenemos que tener muy en cuenta las condiciones endometriales al momento de transferir, se ha visto que desde el día que inician progesterona hasta el día de la transferencia el endometrio tiene que adelgazar como repuesta al efecto progestacional, y en dado caso que no suceda esto, lo correcto sería suspender la transferencia.

En México aun no contamos con un registro para la obtención de éstos datos. Por todo lo anterior las alteraciones cromosómicas son importantes a tomar en cuenta para evaluar las estrategias de valoración de embriones y su competencia reproductiva.

Sabiendo que este es un problema frecuente y de relevancia sociocultural, suscita en nosotros la necesidad de investigar al respecto sobre identificar el grado de compactación endometrial después de la administración de progesterona y su relación con pruebas de embarazo positivas.

I.4 OBJETIVOS

I.4.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Identificar el grado de compactación endometrial después de la administración de progesterona y su relación con pruebas de embarazo positivas.

I.4.2 OBJETIVO ESPECÍFICOS

- Medir el grosor endometrial el día que se inicie el tratamiento con progesterona.
- Medir el grosor endometrial el día de la transferencia embrionaria.
- Establecer grado de compactación endometrial óptimo
- Evaluar los resultados de la transferencia embrionaria y relacionarlo con el grado compactación endometrial.
- Establecer un punto de corte para optimizar los resultados de la transferencia embrionaria.

CAPÍTULO II. MARCO CONCEPTUAL

II. 1 EPIDEMIOLOGÍA DE LA ESTERILIDAD.

La esterilidad es la incapacidad para lograr gestación tras un año de relaciones sexuales con frecuencia normal y sin uso de ningún método anticonceptivo (1). En el medio hispanohablante, se ha entendido como infertilidad a la incapacidad para generar gestaciones capaces de evolucionar hasta la viabilidad fetal. Por tanto, el concepto de infertilidad engloba situaciones como el aborto de repetición, la muerte fetal intrauterina, el parto prematuro.⁸

Según los estudios epidemiológicos más amplios, la esterilidad afecta al 15% de la población en edad reproductiva de los países occidentales, es decir, a una de cada seis parejas, y experimenta una evolución creciente. Aunque el varón es responsable de entre el 25 al 35% de los casos, la edad avanzada de las mujeres con deseo reproductivo puede considerarse como la principal causa actual de incremento de la esterilidad en nuestro medio.

II.1.1 Factores causales de esterilidad.⁸

Tipo de alteración	Descripción
Alteraciones de gametos	Masculinas - Ausencia de producción de espermatozoides - Alteraciones del número, movilidad y morfología de los espermatozoides Femeninas - Anovulación (síndrome de ovario poliquístico, fallo ovárico prematuro, etc)
Alteraciones que impiden o dificultan el contacto entre los gametos	- Alteraciones de la erección y la eyaculación - Alteraciones vaginales que impiden o dificultan el coito - Alteraciones del transporte espermático en el aparato genital masculino o femenino - Alteraciones de la captación del ovocito por la trompa de falopio - Alteraciones de la fecundación
Alteraciones de la implantación	- Alteraciones del transporte del embrión hasta la cavidad uterina - Alteraciones de la implantación embrionaria

⁸ . **Fertilidad, Sociedad Española de.** Fertilidad y reproducción asistida. [En línea] [Citado el: 19 de Abril de 2020.] https://www.sefertilidad.net/docs/pacientes/spr_sef_fertilidad.pdf.

II.2 TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA.

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, las técnicas de reproducción asistida son todos los tratamientos o procedimientos que incluyen la manipulación tanto de ovocitos como de espermatozoides o embriones humanos para el establecimiento de un embarazo. Esto incluye, pero no está limitado solo a la fecundación in vitro y la transferencia de embriones, la transferencia intratubárica de gametos, la transferencia intratubárica de cigotos, la transferencia intratubárica de embriones, la criopreservación de ovocitos y embriones, la donación de ovocitos y embriones, y el útero subrogado.⁹

Elegir una u otra técnica para resolver un problema de esterilidad, depende del factor de esterilidad y de otros elementos, como los recursos de los centros acreditados y la legislación del país donde se realizan los tratamientos. Las técnicas de reproducción asistida permiten el acceso a la maternidad y la paternidad a parejas heterosexuales con problemas de fertilidad, a mujeres solteras y a parejas homosexuales.

Todas las técnicas de reproducción asistida precisan, en mayor o menor medida, de tratamientos que inducen y estimulan la ovulación. Existen varios protocolos que han demostrado su efectividad, se determina cual es el más indicado para cada caso concreto en función de los costos y de las condiciones de la paciente, edad, morfología de los ovarios, analítica hormonal, masa corporal, respuesta a la estimulación en ciclos previos si los ha habido y de la experiencia de cada centro sanitario.¹⁰

⁹ . **Fertilidad, Sociedad Española de.** Fertilidad y reproducción asistida. [En línea] [Citado el: 19 de Abril de 2020.] https://www.sefertilidad.net/docs/pacientes/spr_sef_fertilidad.pdf.

¹⁰ **Álvarez-Plaza C, Selmouni F.** Reproducción humana asistida. *Enfermería de la mujer*. España : Editorial Universitaria Ramón Areces, 2011, págs. 47-60.

II.3 TRANSFERENCIA DE EMBRIONES.

La transferencia embrionaria es la intervención que permite el contacto entre el endometrio y el preembrión, haciendo posible la implantación de éste y el establecimiento de una gestación.¹¹

La transferencia de embriones se produce del 2° al 3° día tras la fecundación in vitro o la inyección intracitoplasmática del espermatozoide. Se transfieren de 2 a 3 embriones a la cavidad uterina mediante una sonda flexible; el proceso es indoloro.¹² Para una transferencia embrionaria exitosa, es necesario que el potencial biológico del preembrión sea adecuado, que el endometrio sea receptivo y que la intervención sea técnicamente correcta, evitando el deterioro tanto del embrión como del endometrio.¹³

La mujer permanecerá una hora en reposo en la clínica y, posteriormente, en casa, hasta 24 horas. Durante 15 días, la paciente hará vida normal a excepción de mantener relaciones sexuales y realizar esfuerzos físicos. Los preembriones que no son transferidos son criopreservados o son donados a otras personas con problemas de esterilidad, en función de la decisión de la pareja. A los 15 días de la punción folicular, se procede al diagnóstico precoz de embarazo mediante análisis de Beta-HCG en sangre. De ser afirmativo, se confirma embarazo mediante ecografía dos semanas más tarde. Si es negativo se suspende la progesterona y puede iniciarse otro ciclo a los tres meses.

¹¹ *Transferencia embrionaria: simplificando la complejidad.* **López-Villaverde VC, Montero-Venegas L.** 2013, Revista Iberoamericana de Fertilidad, Vol. 30, págs. 3-22.

¹² **Álvarez-Plaza C, Selmouni F.** Reproducción humana asistida. *Enfermería de la mujer.* España : Editorial Universitaria Ramón Areces, 2011, págs. 47-60.

¹³ *Transferencia embrionaria: simplificando la complejidad.* **López-Villaverde VC, Montero-Venegas L.** 2013, Revista Iberoamericana de Fertilidad, Vol. 30, págs. 3-22.

Es perfectamente conocido que el éxito de una implantación depende de diversos factores, como¹⁴:

- La calidad de los gametos masculinos y femeninos.
- La calidad embrionaria.
- La receptividad endometrial.
- Una técnica y un momento adecuados de transferencia embrionaria.
- Una correcta interacción entre los factores endometriales y embrionarios durante la ventana de implantación (“buen diálogo embrio-endometrial”).
- Un correcto soporte de fase lútea.

II.4 MÉTODOS DE PREPARACIÓN PARA LA TRANSFERENCIA DE EMBRIONES CONGELADOS.

Los métodos de preparación para la transferencia de embriones congelados pueden dividirse en dos grandes grupos: ciclos artificiales y naturales. En los ciclos artificiales, también conocidos como ciclos de terapia hormonal, la proliferación endometrial y la supresión del crecimiento folicular se alcanza a través de la suplementación de estrógenos. Mientras que, en los ciclos naturales, solamente se monitorea el ciclo menstrual sin ninguna intervención farmacológica previa a la ovulación.¹⁵

El protocolo de terapia de reemplazo hormonal ha sido probado y considerado exitoso en la población general, sus ventajas se extienden al mínimo

¹⁴ **Bruna-Catalan I, Mojarra-Nadal J, Collado-Ramos O.** *Guía 19. Estudio del fallo de implantación y sus posibles alternativas terapéuticas.* España : Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia y Sociedad Española de Fertilidad.

¹⁵ *Frozen embryo transfer: a review on the optimal endometrial preparation and timing.* **Mackens S, Santos-Ribeiro S, van de Vijver A, Racca A, Van Landuyt L, Tournaye H, Blockeel C.** 11, 2017, Human Reproduction, Vol. 32, págs. 2234-2242.

monitoreo y fácil programación para la transferencia embrionaria.¹⁶ Sin embargo, la aplicación universal de la aplicación de ciclos de terapia de reemplazo hormonal puede tener desventajas, como el incremento del costo, la inconveniencia y los eventos adversos potenciales de la suplementación de estrógenos, por ejemplo el incremento del riesgo trombótico.

Mientras que, la transferencia embrionaria en ciclos naturales, no implica ninguna intervención médica, excepto el monitoreo endocrino y por ultrasonido durante la fase proliferativa, para programar la transferencia cuando el endometrio este sincronizado con el estado de desarrollo del embrión. Aunque en este caso la ventaja es la ausencia de suplementación de estrógeno, este protocolo requiere visitas más frecuentes a la clínica, menos control del ciclo, más flexibilidad y soporta un mayor riesgo de cancelación del ciclo (hasta en un 6%).

II.5 TRATAMIENTO DE REEMPLAZO HORMONAL.

La mayoría de los protocolos de reemplazo hormonal opta por la suplementación de estrógenos por 2 semanas en un intento de mimetizar el ciclo natural. Sin embargo, parece que un periodo tan extendido puede no ser necesario, y que 5-7 días pueden ser suficientes para una adecuada proliferación endometrial. Los estrógenos se pueden administrar oral, vaginal o de forma parental (ruta transdérmica), y pueden usarse estrógenos naturales o sintéticos.¹⁷

Un meta-análisis reciente demostró que el tipo de estrógeno suplementado y la ruta de administración, no tiene efecto en el éxito de la transferencia embrionaria.

¹⁶ *Endometrial preparation: lessons from oocyte donation.* **Younis JS, Simon A, Laufer N.** 1996, Fertil Steril, Vol. 66, págs. 873–884.

¹⁷ *Pharmacokinetics of percutaneous estradiol: a crossover study using a gel and a transdermal system in comparison with oral micronized estradiol.* **Scott RT, Ross B, Anderson C, Archer DF.** 1991, Obstet Gynecol, Vol. 77, págs. 758–764.

La conversión entre los diferentes métodos de suplementación puede estimarse de la siguiente manera: 0.75 mg de estradiol micronizado (administración oral) = 1.25 g de estradiol gel (administración transdérmica) = 1 mg de estradiol valerato (administración oral o vaginal). La dosis estándar de estradiol valerato es de 6 mg al día, aunque hay diferentes protocolos que pueden utilizarse para mimetizar el incremento de los niveles de estradiol del ciclo natural.¹⁸

Una vez que la proliferación del endometrio con la administración de estrógenos se considera suficiente, se inicia progesterona para promover la fase final de la preparación del endometrio previo a la transferencia embrionaria.

II. 6 MONITOREO DURANTE LA SUPLEMENTACIÓN CON ESTRÓGENOS.

En la práctica clínica, usualmente se realiza un ultrasonido al iniciar el periodo de estrógenos, con el objetivo de medir el grosor del endometrio y descartar la presencia de folículo pre-ovulatorio, cuerpos lúteos o endometrio luteinizado previo a la suplementación con progesterona. El grosor del endometrio óptimo en los ciclos de terapia de remplazo hormonal y transferencia embrionaria se ha descrito entre 9 y 14 mm (8). También se ha propuesto que endometrios con un grosor ≤ 7 mm se consideran con baja posibilidad de embarazo, sin embargo estos valores de corte realmente son arbitrarios y extrapolados de otros tipos de tratamientos de reproducción asistida, se requieren más datos para ciclos de embriones congelados.¹⁹

¹⁸ *Frozen embryo transfer: a review on the optimal endometrial preparation and timing.* Mackens S, Santos-Ribeiro S, van de Vijver A, Racca A, Van Landuyt L, Tournaye H, Blockeel C. 11, 2017, Human Reproduction, Vol. 32, págs. 2234-2242.

¹⁹ *Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis.* Kasius A, Smit JG, Torrance HL, Eijkemans MJC, Mol BW, Opmeer BC, Broekmans FJM. 2014, Human Reproduction, Vol. 20, págs. 530-541.

Así mismo, hay información limitada acerca del monitoreo endócrino durante la terapia de remplazo hormonal. Específicamente, los niveles de estradiol y hormona luteinizante parecen no predecir los resultados.²⁰ La evaluación de progesterona en sangre puede utilizarse para detectar escape en ovulación, un evento que puede ocurrir entre 1.9%-7.4% de los ciclos de remplazo hormonal y transferencia embrionaria sin la supresión de pituitaria.²¹ Sin embargo, debido a su baja incidencia realmente es cuestionable si estas mediciones incrementan significativamente los resultados del embarazo.

II.7 TIEMPO DE PREPARACIÓN PARA LA TRANSFERENCIA DE EMBRIONES CONGELADOS.

La interacción sincrónica entre un embrión competente y un endometrio receptivo es un proceso molecular complejo e indispensable para la implantación exitosa. Generalmente se considera que una vez que los niveles de progesterona alcanzan un umbral crítico, estos han puesto en marcha una transformación secretora bien programada y ordenada del endometrio que conduce a la receptividad. Esta receptividad del blastocito solo ocurre por un periodo corto.²²

La decidualización, la transformación secretora a la que se somete el compartimiento estromal del endometrio.

²⁰ *Impact of serum estradiol levels on the implantation rate of cleavage stage cryopreserved-thawed embryos transferred in programmed cycles with exogenous hormonal replacement.* **Bocca S, Bondia Real E, Lynch S, Stadtmauer L, Beydoun H, Mayer J, Oehninger S.** 2015, J Assist Reprod Genet, Vol. 32, págs. 395–400.

²¹ *Cryopreserved embryo transfer in an artificial cycle: is GnRH agonist down-regulation necessary?* **van de Vijver A, Polyzos NP, Van Landuyt L, De Vos M, Camus M, Stoop D, Tournaye H, Blockeel C.** 2014, Reprod Biomed Online, Vol. 29, págs. 588–594.

²² *Frozen embryo transfer: a review on the optimal endometrial preparation and timing.* **Mackens S, Santos-Ribeiro S, van de Vijver A, Racca A, Van Landuyt L, Tournaye H, Blockeel C.** 11, 2017, Human Reproduction, Vol. 32, págs. 2234-2242.

Para lograr el embarazo, juega un papel importante en la receptividad, ya que se cree que contribuye a la selección activa de los embriones que intentan implantarse.²³ Por ello, el tiempo óptimo para la transferencia embrionaria debe asegurar que el blastocito que busca la implantación, cumple el estado óptimo de receptividad y selección del endometrio. Se han realizado múltiples esfuerzos por identificar biomarcadores de receptividad del endometrio, pero, no hay ensayos clínicos que validen el uso de ninguno en la práctica diaria, por lo que se deben buscar otro tipo de estrategias para identificar el momento óptimo del endometrio para realizar la transferencia.²⁴

La duración idónea de exposición a progesterona previa a la transferencia embrionaria continúa siendo un tema elusivo. Cuando se suplementa progesterona en los ciclos de remplazo hormonal se inicia 3 días antes de la transferencia del embrión, la probabilidad de embarazo es de hasta un 40%.²⁵ Poca evidencia que indica que periodos de exposición de progesterona cortos pueden ser suficientes para inducir la receptividad del endometrio.²⁶

Por el contrario, hay estudios que muestran mayor probabilidad de embarazo con periodos de suplementación de progesterona más largos (ej. transferencia en día 3 del embrión en el quinto día de suplementación con progesterona).²⁷

²³ *Uterine selection of human embryos at implantation.* **Brosens JJ, Salker MS, Teklenburg G, Nautiyal J, Salter S, Lucas ES, Steel JH, Christian M, Chan Y-W, Boomsma CM.** 2014, *Sci Rep*, Vol. 4, pág. 3894.

²⁴ *Assessing receptivity in the endometrium: the need for a rapid, non-invasive test.* **Edgell TA, Rombauts LJF, Salamonsen LA.** 2013, *Reprod Biomed Online*, Vol. 27, págs. 486–496.

²⁵ *Outcomes of natural cycles versus programmed cycles for 1677 frozenthawed embryo transfers.* **Givens CR, Markun LC, Ryan IP, Chenette PE, Herbert CM, Schriock ED.** 2009, *Reprod Biomed Online*, Vol. 19, págs. 380–384.

²⁶ *Live birth after blastocyst transfer following only 2 days of progesterone administration in an agonadal oocyte recipient.* **Theodorou E, Forman R.** 2012, *Reprod Biomed Online*, Vol. 25, págs. 355–357.

²⁷ *Delaying the initiation of progesterone supplementation until the day of fertilization does not compromise cycle outcome in patients receiving donated oocytes: a randomized study.* **Escribá M-J, Bellver J, Bosch E, Sánchez M, Pellicer A, Remohí J.** 2006, *Fertil Steril*, Vol. 86, págs. 92–97.

Una revisión sistemática reciente concluyó que iniciar progesterona en un momento equivalente al día o al día siguiente de la recuperación de ovocitos resulta en una tasa de embarazo significativamente más alta que si la progesterona se inicia un día antes del día equivalente a la recuperación de ovocitos²⁸.

Un ensayo clínico realizado 7 años después de esta revisión sistemática, comparó los resultados de la transferencia de blastocitos dentro de 5 ó 7 días de suplementación de progesterona, y la tasa de embarazo tendió a ser más favorable en el protocolo más corto de tiempo, aunque no alcanzó diferencias estadísticas (32.5% versus 27.6%).²⁹

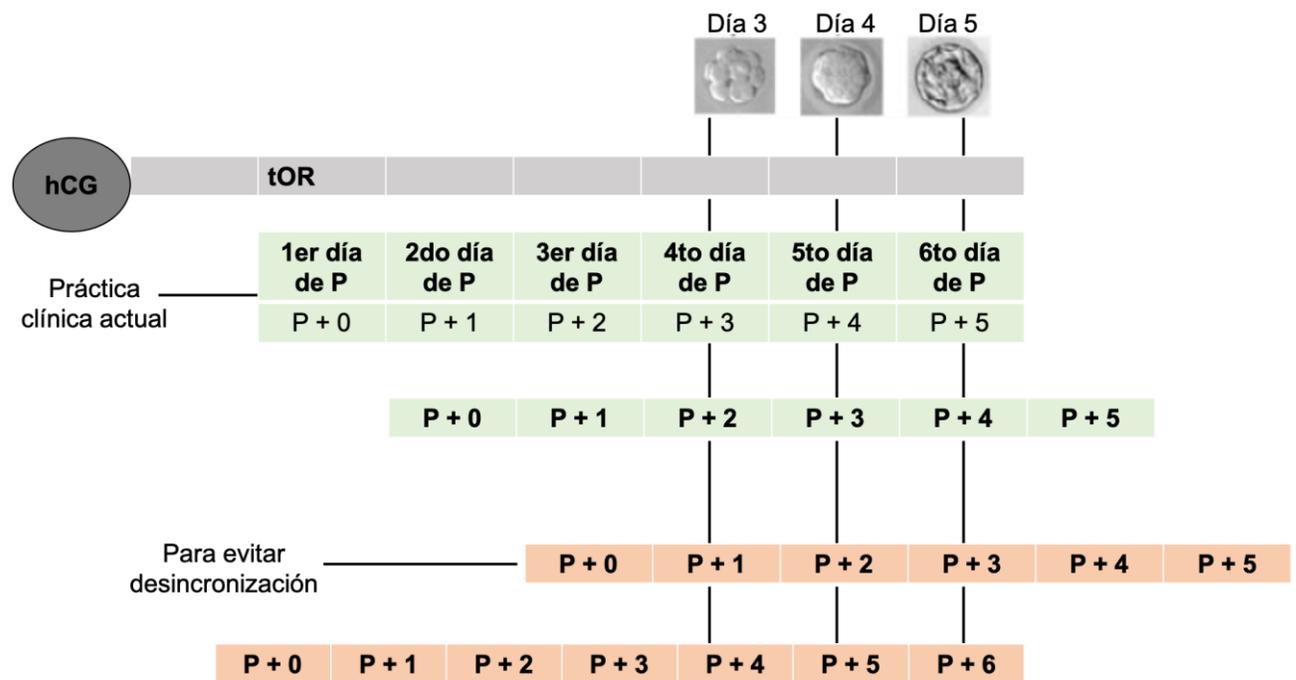
Por otra parte, la transferencia del día 4 del embrión en el día 3 de suplementación de progesterona (un tiempo equivalente a 2 días después de la recuperación de ovocitos) mostró también resultados negativos.³⁰ Específicamente, se observó un mayor riesgo de pérdida temprana de embarazo, posiblemente causado por la asincronía del embrión-endometrio o por una insuficiente decidualización, asociado con sólo 3 días de administración de progesterona. Otra hipótesis es que, debido a estar fuera del periodo de ventana, los embriones pueden tener una mayor probabilidad de encontrar un endometrio receptivo, permitiéndoles implantarse, pero luego tienen mayor riesgo de la pérdida temprana del embarazo.

²⁸ *Endometrial preparation: lessons from oocyte donation.* **Younis JS, Simon A, Laufer N.** 1996, *Fertil Steril*, Vol. 66, págs. 873–884.

²⁹ *Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes.* **Glujovsky D, Pesce R, Fiszbajn G, Sueldo C, Hart RJ, Ciapponi A.** 2010, *Cochrane Database Syst Rev*, pág. 1. no. CD006359.

³⁰ *The relationship between endometrial thickness and outcome of medicated frozen embryo replacement cycles.* **El-Toukhy T, Coomarasamy A, Khairy M, Sunkara K, Seed P, Khalaf Y, Braude P.** 2008, *Fertil Steril*, Vol. 89, págs. 832–839.

Si se toman y analizan en conjunto estos datos, parece que el tiempo de iniciar progesterona es óptimo cuando equivale al día teórico de recuperación de ovocitos ó un día después (Fig. 1). Debido a que el periodo de ventana es limitado, la detección del periodo óptimo es difícil de determinar y comprender; la implantación es posible en una ventana estrecha.³¹ Actualmente, la mayoría de las veces se transfiere al embrión alrededor del día 4 de suplementación con progesterona, mientras que los blastocitos usualmente se transfieren en el día 6 de exposición de progesterona.



Abreviaturas: tOR; recuperación ovocitos teóricamente. P; progesterona. hCG; hormona gonadotropina corionica

Figura 1. Tiempo para transferencia embrionaria en preparación con terapia de reemplazo hormonal.

³¹ *Both slowly developing embryos and a variable pace of luteal endometrial progression may conspire to prevent normal birth in spite of a capable embryo.* **Franasiak JM, Ruiz-Alonso M, Scott RT, Simón C.** 2016, Fertil Steril, Vol. 105, págs. 861–866.

II.8 RECEPTIVIDAD Y COMPACTACIÓN DEL ENDOMETRIO.

Bajo condiciones fisiológicas, la receptividad endometrial se refiere principalmente a la habilidad del endometrio de aceptar embriones cuando se implantan en un periodo de ventana. Por décadas, se ha debatido la relación entre el grosor del endometrio y la tasa de embarazo.³² Se propone que el grosor del endometrio puede representar la receptividad endometrial. A la fecha, la mayoría de los estudios han observado que un endometrio delgado constituye en efecto adverso para el resultado del embarazo, aunque el mecanismo aun no es completamente entendido.³³

La receptividad del endometrio es un hallazgo crítico para lograr el embarazo en las técnicas de reproducción asistida. Pero cómo caracterizar un endometrio óptimo antes del reemplazo del embrión es una pregunta que permanece abierta.³⁴

Se han investigado diversas herramientas para la evaluación del endometrio³⁵; entre ellas, se incluye la determinación del grosor del endometrio por ultrasonido, esta técnica es ampliamente utilizada como factor pronóstico del embarazo. Un endometrio delgado no sólo implica menor tasa de embarazo³⁶, si

³² *Endometrial thickness on the day of embryo transfer is a poor predictor of IVF treatment outcome.* **Griesinger G, Trevisan S, Cometti B.** 2018, Human Reproduction.

³³ *Endometrial thickness of less than 7.5 mm is associated with obstetric complications in fresh IVF cycles: a retrospective cohort study.* **Oron G, Hirsch L, Rona S, Prag-Rosenberg R, Sapir O, Tuttnauer-Hamburger M, Shufaro Y, Fisch B, Ben-Haroush A.** 2018, Reprod BioMed Online, Vol. 37, págs. 341-8.

³⁴ *Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis.* **Kasius A, Smit JG, Torrance HL, Eijkemans MJC, Mol BW, Opmeer BC, Broekmans FJM.** 2014, Human Reproduction, Vol. 20, págs. 530–541.

³⁵ *Impact of serum estradiol levels on the implantation rate of cleavage stage cryopreserved-thawed embryos transferred in programmed cycles with exogenous hormonal replacement.* **Bocca S, Bondia Real E, Lynch S, Stadtmauer L, Beydoun H, Mayer J, Oehninger S.** 2015, J Assist Reprod Genet, Vol. 32, págs. 395–400.

³⁶ *Uterine selection of human embryos at implantation.* **Brosens JJ, Salker MS, Teklenburg G, Nautiyal J, Salter S, Lucas ES, Steel JH, Christian M, Chan Y-W, Boomsma CM.** 2014, Sci Rep, Vol. 4, pág. 3894.

no también, parece estar asociado con resultados perinatales adversos³⁷, abortos espontáneos³⁸, o placenta anormal.³⁹ De forma frecuente, se define como endometrio delgado, a aquel, cuyo grosor es menor a 7 mm.⁴⁰

La prevalencia de endometrio delgado varía entre 2.4% a 8.5%.⁴¹ Se han explorado múltiples alternativas terapéuticas para mejorar el grosor del endometrio, y por lo tanto, también cambie la tasa de embarazo y las probabilidades de nacimiento vivo. Incluso, en ocasiones, en la práctica clínica, cuando se encuentra un grosor de endometrio menor a 7 mm, se procede a la cancelación de la transferencia embrionaria.⁴²

Las opciones de tratamiento para incrementar el grosor del endometrio se pueden clasificar de acuerdo a las vías fisiológicas o mecánicas que involucran el crecimiento endometrial, esto incluye: a) tratamientos “hormonales”, b) tratamientos “vasculares” y c) tratamiento de “factor de crecimiento”. De todos

³⁷ *Assessing receptivity in the endometrium: the need for a rapid, non-invasive test.* **Edgell TA, Rombauts LJF, Salamonsen LA.** 2013, *Reprod Biomed Online*, Vol. 27, págs. 486–496.

³⁸ *Outcomes of natural cycles versus programmed cycles for 1677 frozenthawed embryo transfers.* **Givens CR, Markun LC, Ryan IP, Chenette PE, Herbert CM, Schriock ED.** 2009, *Reprod Biomed Online*, Vol. 19, págs. 380–384.

³⁹ *Live birth after blastocyst transfer following only 2 days of progesterone administration in an agonadal oocyte recipient.* **Theodorou E, Forman R.** 2012, *Reprod Biomed Online*, Vol. 25, págs. 355–357.

⁴⁰ *Delaying the initiation of progesterone supplementation until the day of fertilization does not compromise cycle outcome in patients receiving donated oocytes: a randomized study.* **Escribá M-J, Bellver J, Bosch E, Sánchez M, Pellicer A, Remohí J.** 2006, *Fertil Steril*, Vol. 86, págs. 92–97.

⁴¹ *Vitrified-warmed blastocyst transfer on the 5th or 7th day of progesterone supplementation in an artificial cycle: a randomised controlled trial.* **van de Vijver A, Drakopoulos P, Polyzos NP, Van Landuyt L, Mackens S, Santos-Ribeiro S, Vloeberghs V, Tournaye H, Blockeel C.** 2017, *Gynecol Endocrinol*, págs. 1-4.

⁴² *Endometrial thickness affects the outcome of in vitro fertilization and embryo transfer in normal responders after GnRH antagonist administration.* **Wu Y, Gao X, Lu X, Xi J, Jiang S, Sun Y, et al.** 2014, *Reprod Biol Endocrinol*, Vol. 12, pág. 96.

estos tratamientos, las hormonas, juegan un papel clave durante la fase folicular para un adecuado crecimiento endometrial.⁴³

Después de la administración de gonadotropina coriónica humana o progesterona, uno de los cambios más típicos que se espera es que el patrón endometrial cambiara de patrón A (patrón de triple línea)/patrón B (patrón intermedio isoecogénico) a patrón C (patrón homogéneo, hiperecogénico).⁴⁴ Sin embargo, se conoce poco acerca del cambio en el grosor del endometrio después de la administración de estas hormonas. Por ello, es conveniente registrar el cambio en el grosor endometrial después de la administración de progesterona en los ciclos de congelado-descongelado de transferencia embrionaria.

II.9 FALLO REPETIDO DE IMPLANTACIÓN.

Uno de los problemas que se enfrenta en esta técnica de reproducción asistida es el fallo repetido de implantación. El diagnóstico de fallo repetido de implantación, se realiza por exclusión de algunas condiciones, pero una definición razonable sería la siguiente: La no consecución del embarazo en mujeres menores de 40 años, tras haber transferido al menos 4 embriones de buena calidad, en estadio de células, repartidos en un mínimo de 3 transferencias (incluyendo tanto las realizadas en fresco como las de embriones criopreservados).⁴⁵

⁴³ *Vitrified-warmed blastocyst transfer on the 5th or 7th day of progesterone supplementation in an artificial cycle: a randomised controlled trial.* **van de Vijver A, Drakopoulos P, Polyzos NP, Van Landuyt L, Mackens S, Santos-Ribeiro S, Vloeberghs V, Tournaye H, Blockeel C.** 2017, *Gynecol Endocrinol*, págs. 1-4.

⁴⁴ *Combined analysis of endometrial thickness and pattern in predicting clinical outcomes of frozen embryo transfer cycles with morphological good-quality blastocyst: a retrospective cohort study.* **Yang W, Zhang T, Li Z, Ren X, Huang B, Zhu G, Jin L.** 2018, *Medicine*, Vol. 97, pág. e9577.

⁴⁵ **Bruna-Catalan I, Mojarra-Nadal J, Collado-Ramos O.** *Guía 19. Estudio del fallo de implantación y sus posibles alternativas terapéuticas.* España : Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia y Sociedad Española de Fertilidad.

La transferencia no complicada de embriones viables con una buena calidad morfológica, en un útero anatómica y funcionalmente receptivo, es esencial para lograr el embarazo. La tabla 2 muestra en tres apartados generales, los defectos “sutiles” que podrían ocasionar el fallo repetido de implantación.

Tabla 2. Defectos “sutiles” que podrían causar fallo repetido de implantación. ⁴⁶

Mecanismo	Descripción
Receptividad endometrial disminuida	<ul style="list-style-type: none"> - Anomalías de la cavidad uterina - Endometrio poco proliferado - Expresión alterada del patrón de receptividad (genómico, molecular) - Endometritis - Factores inmunológicos - Trombofilias
Desarrollo embrionario defectuoso	<ul style="list-style-type: none"> - Anomalías cromosómicas (progenitores / gametos / embriones) - Endurecimiento de la zona pelúcida - Condiciones subóptimas de cultivo
Otras causas multifactoriales	<ul style="list-style-type: none"> - Endometriosis - Hidrosalpinx - Estimulación folicular subóptima

⁴⁶ **Bruna-Catalan I, Mojarra-Nadal J, Collado-Ramos O.** *Guía 19. Estudio del fallo de implantación y sus posibles alternativas terapéuticas.* España : Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia y Sociedad Española de Fertilidad.

CAPÍTULO III.

III.1 MATERIAL Y MÉTODOS.

III.1.1 Tipo de estudio.

Se realizó de un estudio analítico, observacional, de corte transversal y de fuente prospectiva de información.

III.1.2 Unidad de análisis.

Se realizó la investigación en el Instituto de Ciencias en Reproducción Humana: Vida, Guadalajara. Hospital Puerta de Hierro Andares, Zapopan, Jalisco. México; se eligió por ser un centro que posee una escuela de pos grado y con casuística adecuada.

III.1.3 Universo, población y muestra.

Estuvo representado por las pacientes asistidas en el departamento en el período de estudio, que se realicen asistencia para reproducción.

La población la conformaron 32 pacientes asistidas con transferencia de embriones congelados en el departamento en el período de estudio.

La muestra la conformó el cien por ciento de la población.

III.1.4 Procedimiento y Técnica.

Se utilizó un formulario creado por la sustentante especificando datos personales y sociodemográficos así como antecedentes patológicos y quirúrgicos; datos endocrinológicos y ginecobstétricos de cada paciente con transferencia de embriones asistida en el departamento.

Previa solicitud a las autoridades correspondientes, quien sustenta aplicó el formulario a cada paciente de manera individual con apoyo de las pruebas de laboratorio como soporte de información. Los pacientes fueron seleccionados con el método no probabilístico por conveniencia.

III.1.5 Criterios de inclusión

Pacientes que se realizan transferencia de Embriones congelados que hayan llevado su preparación endometrial en el Instituto Vida

III.1.6 Criterios de exclusión

Alteraciones uterinas o en la cavidad endometrial.

Pacientes que desconocemos el grosor endometrial al inicio de la administración de progesterona.

Pacientes que tuvieron fallas en la administración de progesterona.

III.1.7 Metodología de la Investigación

1. Después de la evaluación de la pareja infértil y al presentar los criterios de inclusión las pacientes iniciaron estimulación ovárica controlada. Protocolo de acuerdo con la evaluación hormonal realizada previamente.
2. Al contar con folículos de 18 mm de diámetro y endometrio mayor a 8 mm de espesor, se realizó la administración de HCG o agonista de GnRH para efectuar captura folicular 36 horas después.
3. La captura folicular se realiza con una punción vaginal dirigida con ultrasonografía en el quirófano, adyacente al laboratorio para la recolección del líquido folicular, búsqueda de los complejos cúmulo-corona-ovocito (CCCO) y clasificación de su madurez.
4. Preparación del semen se realizan técnicas como el nado hacia arriba y gradientes de densidad.
5. Se realiza fertilización a base de inyección intracitoplasmática (ICSI) de los ovocitos en Metafase II no más de dos horas posterior a la desnudación.
6. Se realiza evaluación de la fertilización 17-20 horas posteriores al ICSI. Posteriormente se realiza evaluación del desarrollo embrionario desde la primera división 24-42 horas post inyección, sus características e identificación de alteraciones o arrestos en las siguientes horas. Evaluación en día 3 y valoración de los embriones que llegan a la etapa de blastocisto en día 5 o 6.
7. A los embriones que llegan a la etapa de blastocisto se les realiza biopsia de trofotodermo al quinto o sexto día de desarrollo embrionario y se envía para su estudio. Posterior a la biopsia se realiza proceso de vitrificación con identificación de cada embrión.

8. Se cita paciente en su segundo día de sangrado y se revisa línea endometrial la cual debe de estar delgada y que los ovarios estén con folículos menores de 10 mm de diámetro, con estos parámetros se comienza preparación endometrial con estrógenos vía oral, transdérmico o vía vaginal según el caso de la paciente.
9. 10 días después de comenzar el estradiol se revisa que la línea endometrial este por encima de 7.5mm, se toman exámenes de laboratorios (estradiol y progesterona), y se inicia la administración de progesterona ya sea vía intramuscular o vaginal.
10. El día de la transferencia se mide el grosor endometrial con traductor endovaginal Aloka UST-984-5 5 MHz, y se compara esta medida con la tomada el día de inicio de la progesterona.
11. 15 días después de la transferencia se realiza la unidad beta de la hormona coriónica humana en sangre.

III.1.8 Operacionalización de las variables.

Variable	Tipo	Definición	Unidad	Relación
Grosor endometrial	Cuantitativa	Espesor de capas endometriales	Milímetros	Dependiente
Compactación endometrial	Cuantitativa	Disminución del grosor endometrial en comparación con la medida inicial	Por ciento	Dependiente
Administración de progesterona	Cualitativa	Aplicación del medicamento en el cuerpo	Miligramos	Independiente
Éxito de la transferencia	Cualitativa	Prueba de embarazo positiva	Positivo o Negativo	Dependiente

III.1.9 Tabulación y análisis.

Los resultados se tabularon en el programa Microsoft Excel y se sometieron a revisiones por dicho programa y los resultados se presentaron con gráficos, histogramas y tabulaciones bajo la técnica de frecuencia simple y asociación de frecuencias. Finalmente se procedió a presentar conclusiones y recomendaciones.

III.1.10 Aspectos Éticos

Se garantizó la confidencialidad de las pacientes y pareja ya que no se pusieron en evidencia nombres o datos personas que comprometan a los pacientes. Se tomó en cuenta de acuerdo a la base de datos para asignar un número a cada caso a evaluar.

Basándose en el Reglamento de la Ley General de salud en Materia de Investigación para la Salud es un tipo de estudio Categoría I Investigación sin riesgo: estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio.

III.1.11 Cronograma del Proyecto

ACTIVIDAD	Mes									
	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul
	2019	2019	2019	2020	2020	2020	2020	2020	2020	2020
INVESTIGACION DOCUMENTAL Y ELABORACION DEL PROTOCOLO	x									
PRESENTACION DEL PROTOCOLO	x	x								
APLICACIÓN DEL PROTOCOLO		x	x	x	x	x	x			
ANALISIS DE LOS DATOS								x		

OBTENCION DE LOS RESULTADOS	x
ESCRITURA Y PUBLICACION DEL INFORME FINAL	x
DIFUSIÓN	x

III.1.12 Difusión de resultados

Los resultados se difundirán en forma de tesis publicada para obtener el diploma en Biología de la Reproducción Humana, según la normatividad de la Universidad Autónoma de México.

CAPÍTULO IV.

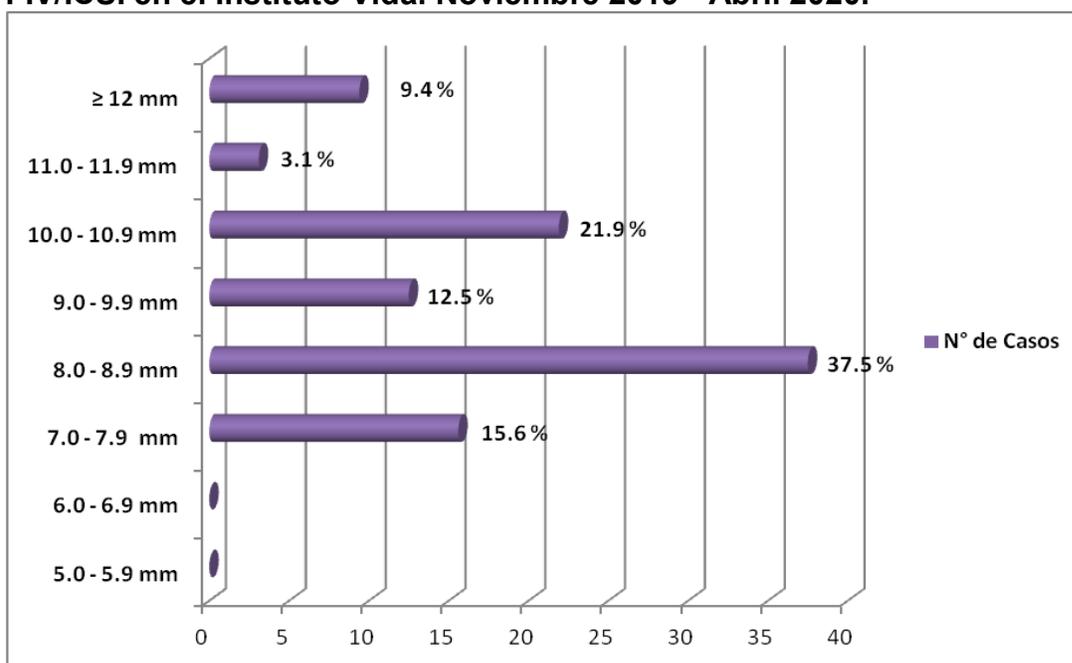
IV.1 RESULTADOS.

Tabla 1. Grosor endometrial al inicio del tratamiento con progesterona en la población objeto de estudio sobre Grado de compactación endometrial posterior a la administración de progesterona y su relación con transferencias exitosas de embriones congelados en pacientes sometidas a FIV/ICSI en el Instituto Vida. Noviembre 2019 - Abril 2020.

Grosor del Endometrio (mm)	N° de Casos	%
5.0 - 5.9	0	0
6.0 - 6.9	0	0
7.0 - 7.9	5	15.6
8.0 - 8.9	12	37.5
9.0 - 9.9	4	12.5
10.0 - 10.9	7	21.9
11.0 - 11.9	1	3.1
≥ 12	3	9.4
Total	32	100

Fuente: Formulario aplicado a la población objeto de estudio.

Gráfico 1. Grosor endometrial al inicio del tratamiento con progesterona en la población objeto de estudio sobre Grado de compactación endometrial posterior a la administración de progesterona y su relación con transferencias exitosas de embriones congelados en pacientes sometidas a FIV/ICSI en el Instituto Vida. Noviembre 2019 - Abril 2020.



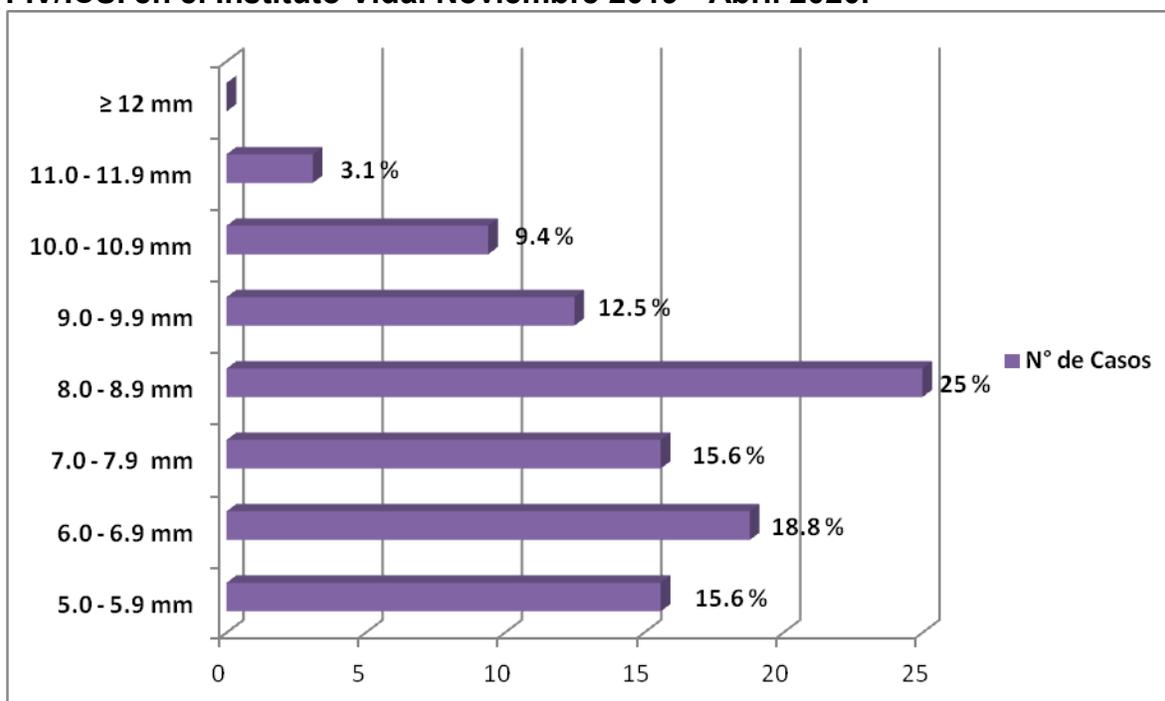
Fuente: Tabla 1.

Tabla 2. Grosor endometrial al momento de la transferencia de embriones en la población objeto de estudio sobre Grado de compactación endometrial posterior a la administración de progesterona y su relación con transferencias exitosas de embriones congelados en pacientes sometidas a FIV/ICSI en el Instituto Vida. Noviembre 2019 - Abril 2020.

Grosor del Endometrio (mm)	N° de Casos	%
5.0 - 5.9	5	15.6
6.0 - 6.9	6	18.8
7.0 - 7.9	5	15.6
8.0 - 8.9	8	25
9.0 - 9.9	4	12.5
10.0 - 10.9	3	9.4
11.0 - 11.9	1	3.1
≥ 12	0	0
Total	32	100

Fuente: Formulario aplicado a la población objeto de estudio.

Gráfico 2. Grosor endometrial al momento de la transferencia de embriones en la población objeto de estudio sobre Grado de compactación endometrial posterior a la administración de progesterona y su relación con transferencias exitosas de embriones congelados en pacientes sometidas a FIV/ICSI en el Instituto Vida. Noviembre 2019 - Abril 2020.



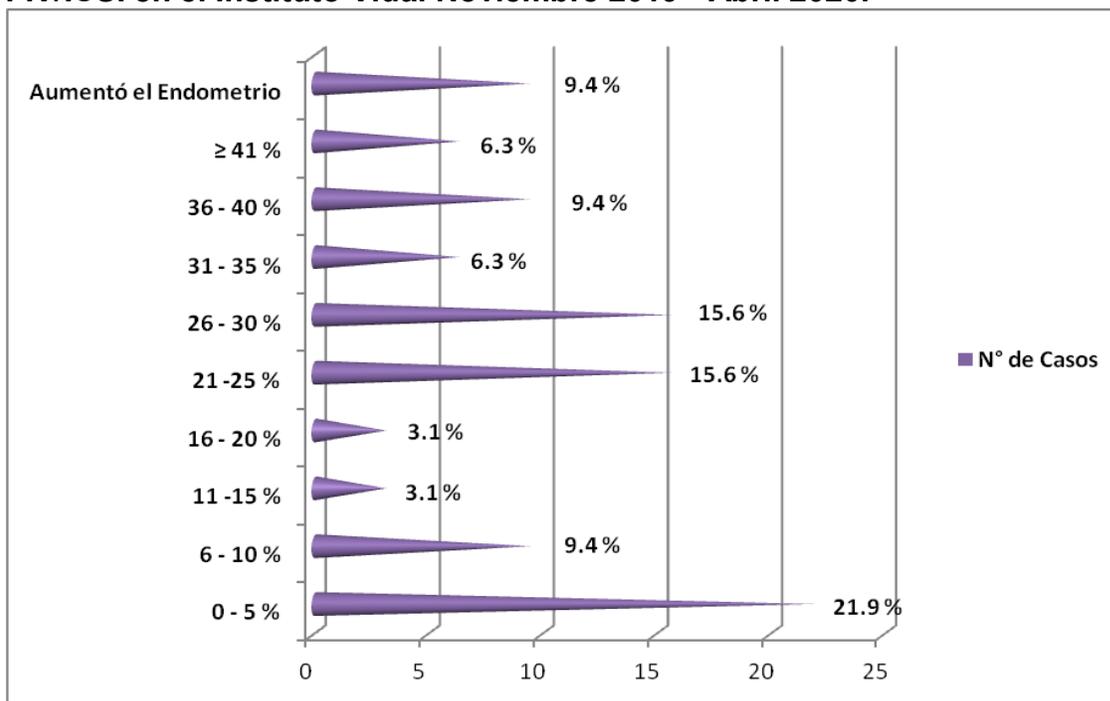
Fuente: Tabla 2.

Tabla 3. Compactación endometrial al momento de la transferencia de embriones en la población objeto de estudio sobre Grado de compactación endometrial posterior a la administración de progesterona y su relación con transferencias exitosas de embriones congelados en pacientes sometidas a FIV/ICSI en el Instituto Vida. Noviembre 2019 - Abril 2020.

Compactación del Endometrio (%)	N° de Casos	%
0 - 5	7	21.9
6 - 10	3	9.4
11 -15	1	3.1
16 - 20	1	3.1
21 -25	5	15.6
26 - 30	5	15.6
31 - 35	2	6.3
36 - 40	3	9.4
≥ 41	2	6.3
Aumentó el Endometrio	3	9.4
Total	32	100

Fuente: Formulario aplicado a la población objeto de estudio.

Gráfico 3. Compactación endometrial al momento de la transferencia de embriones en la población objeto de estudio sobre Grado de compactación endometrial posterior a la administración de progesterona y su relación con transferencias exitosas de embriones congelados en pacientes sometidas a FIV/ICSI en el Instituto Vida. Noviembre 2019 - Abril 2020.



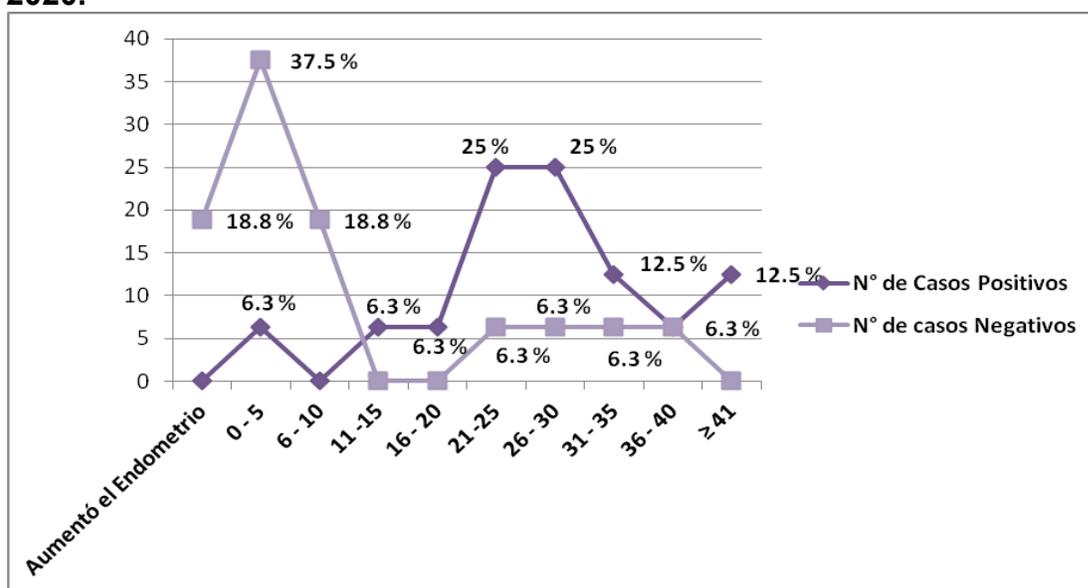
Fuente: Tabla 3.

Tabla 4. Relación de la compactación endometrial y el resultado de la prueba de embarazo en la población objeto de estudio sobre Grado de compactación endometrial posterior a la administración de progesterona y su relación con transferencias exitosas de embriones congelados en pacientes sometidas a FIV/ICSI en el Instituto Vida. Noviembre 2019 - Abril 2020.

Compactación del Endometrio (%)	N° de Casos Positivos	%	N° de casos Negativos	%
Aumentó el Endometrio	0	0	3	18.8
0 - 5	1	6.3	6	37.5
6 - 10	0	0	3	18.8
11 -15	1	6.3	0	0
16 - 20	1	6.3	0	0
21 -25	4	25	1	6.3
26 - 30	4	25	1	6.3
31 - 35	2	12.5	1	6.3
36 - 40	1	6.3	1	6.3
≥ 41	2	12.5	0	0
Total	16	100	16	100

Fuente: Formulario aplicado a la población objeto de estudio.

Gráfico 4. Relación de la compactación endometrial y el resultado de la prueba de embarazo en la población objeto de estudio sobre Grado de compactación endometrial posterior a la administración de progesterona y su relación con transferencias exitosas de embriones congelados en pacientes sometidas a FIV/ICSI en el Instituto Vida. Noviembre 2019 - Abril 2020.



Fuente: Tabla 4.

IV.2 DISCUSIÓN

El grosor endometrial más frecuente al inicio del tratamiento con progesterona fue de 8.0 – 8.9 milímetros (37.5%), seguido por el grosor de 10.0 – 10.9 milímetros (21.9%) datos que coinciden con la literatura que describen un endometrio entre 7 – 10 milímetros de grosor en la fase proliferativa, para favorecer a una implantación eficaz.

El grosor endometrial más frecuente al momento de la transferencia embrionaria fue de 8.0 – 8.9 milímetros (25%), seguido por el grosor de 6.0 – 6.9 milímetros (18.8%) y de 5.0 – 5.9 y 7.0 – 7.9 (ambos 15.6%) dejando en evidencia que la aplicación de la progesterona influye considerablemente en el grosor del endometrio, realizando una compactación para tener un ambiente más adecuado para la implantación.

El porcentaje de compactación endometrial más frecuente fue de 0-5 por ciento (21.9%), seguido de 16- 20 y 21 -25 por ciento (ambos con 15.6%), es un dato discordante que la mayoría de casos tuvieron poca compactación endometrial, sin embargo sirvió como predictor en nuestro estudio ya que en la mitad de los casos estudiados no fueron exitosos y tuvieron pruebas de embarazo negativas (50%).

La relación de pruebas de embarazo asociadas a la compactación endometrial se evidenció mayormente en los rangos de 21 – 25 y de 26 – 30 por ciento (ambas con 25%) esto coincide con el estudio de Vu et al. en 2019 que concluyó que una compactación de más de 20 por ciento se asocia a una tasa de embarazo de un 60 por ciento; y la relación de pruebas negativas asociadas a la compactación endometrial se evidenció mayormente en el rango de 0 – 5 por ciento, seguido por el rango de 6-10 por ciento o con aumento del grosor del endometrio (ambas con 18.8%), lo que también coincide con el estudio de Hass et al. que concluyó que aumentaba el grado de embarazo a mayor compactación endometrial.

IV.3 CONCLUSIÓN

El grosor endometrial más frecuente al inicio del tratamiento con progesterona fue de 8.0 – 8.9 milímetros (37.5%), seguido por el grosor de 10.0 – 10.9 milímetros (21.9%).

El grosor endometrial más frecuente al momento de la transferencia fue de 8.0 – 8.9 milímetros (25%), seguido por el grosor de 6.0 – 6.9 milímetros (18.8%) y de 5.0 – 5.9 y 7.0 – 7.9 (ambos 15.6%).

El porcentaje de compactación endometrial más frecuente fue de 0-5 por ciento (21.9%), seguido de 16- 20 y 21 -25 por ciento (ambos con 15.6%).

La relación de pruebas de embarazo asociadas a la compactación endometrial se evidenció mayormente en los rangos de 21 – 25 y de 26 – 30 por ciento (ambas con 25%) y la relación de pruebas negativas asociadas a la compactación endometrial se evidenció mayormente en el rango de 0 – 5 por ciento, seguido por el rango de 6-10 por ciento o con aumento del grosor del endometrio (ambas con 18.8%).

A mayor compactación endometrial, mejor pronóstico de resultado positivo en la prueba de embarazo posterior a la transferencia de embriones, siendo la compactación más óptima de 21 a 30 por ciento del grosor al momento de la aplicación de la progesterona.

IV.4 RECOMENDACIONES

A las Autoridades Sanitarias:

- Fomentar las investigaciones en el área de biología de la reproducción humana para poseer registros estadísticos accesibles a la comunidad médica.
- Instar a la capacitación continua de los especialistas para ampliar el acervo de técnicas en reproducción asistidas.

Al Instituto Vida:

- Dinamizar la captación de parejas con infertilidad y así contribuir a la labor social reproducción asistida.
- Continuar con la calidad en la prestación de servicios de salud al paciente asistido en el servicio de ginecología e infertilidad.

A las pacientes:

- Cumplir a cabalidad las indicaciones proporcionadas por el personal de salud, para disminuir y/o evitar la presencia de complicaciones y poseer tratamiento eficaz.

BIBLIOGRAFÍA

A meta-analysis of the relationship between endometrial thickness and outcome of in vitro fertilization cycles. **Momeni M, Rahbar MH, Kovanci E.** 2011, Journal of Human Reproduction Science, Vol. 4, págs. 130-7.

Álvarez-Plaza C, Selmouni F. Reproducción humana asistida. *Enfermería de la mujer.* España : Editorial Universitaria Ramón Areces, 2011, págs. 47-60.

Assessing receptivity in the endometrium: the need for a rapid, non-invasive test. **Edgell TA, Rombauts LJJ, Salamonsen LA.** 2013, Reprod Biomed Online, Vol. 27, págs. 486–496.

Both slowly developing embryos and a variable pace of luteal endometrial progression may conspire to prevent normal birth in spite of a capable embryo. **Franasiak JM, Ruiz-Alonso M, Scott RT, Simón C.** 2016, Fertil Steril, Vol. 105, págs. 861–866.

Bruna-Catalan I, Mojarra-Nadal J, Collado-Ramos O. *Guía 19. Estudio del fallo de implantación y sus posibles alternativas terapéuticas.* España : Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia y Sociedad Española de Fertilidad.

Combined analysis of endometrial thickness and pattern in predicting clinical outcomes of frozen embryo transfer cycles with morphological good-quality blastocyst: a retrospective cohort study. **Yang W, Zhang T, Li Z, Ren X, Huang B, Zhu G, Jin L.** 2018, Medicine, Vol. 97, pág. e9577.

Cryopreserved embryo transfer in an artificial cycle: is GnRH agonist down-regulation necessary? **van de Vijver A, Polyzos NP, Van Landuyt L, De Vos M, Camus M, Stoop D, Tournaye H, Blockeel C.** 2014, Reprod Biomed Online, Vol. 29, págs. 588–594.

Delaying the initiation of progesterone supplementation until the day of fertilization does not compromise cycle outcome in patients receiving donated oocytes: a randomized study. **Escribá M-J, Bellver J, Bosch E, Sánchez M, Pellicer A, Remohí J.** 2006, Fertil Steril, Vol. 86, págs. 92–97.

Embryo transfer strategy and therapeutic options in infertile patients with thin endometrium: a systematic review. **Ranisavljevic N, Raad J, Anahory T, Grynberg M, Sonigo C.** 11, 2019, Journal of Assisted Reproduction and Genetics, Vol. 36, págs. 2217-2231.

Endometrial Compaction (Decreased Thickness) in Response to Progesterone Results in Optimal Pregnancy Outcome in Frozen-Thawed Embryo Transfers. **Haas J, Smith R, Zilberberg E, Nayot D, Meriano J, Barzilay E, Casper RF.** 3, 2019, Fertil Steril, Vol. 112, págs. 593-509.

Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes. **Glujovsky D, Pesce R, Fiszbajn G, Sueldo C, Hart RJ, Ciapponi A.** 2010, Cochrane Database Syst Rev, pág. 1. no. CD006359.

Endometrial preparation: lessons from oocyte donation. **Younis JS, Simon A, Laufer N.** 1996, Fertil Steril, Vol. 66, págs. 873–884.

Endometrial thickness affects the outcome of in vitro fertilization and embryo transfer in normal responders after GnRH antagonist administration. **Wu Y, Gao X, Lu X, Xi J, Jiang S, Sun Y, et al.** 2014, Reprod Biol Endocrinol, Vol. 12, pág. 96.

Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. **Kasius A, Smit JG, Torrance HL, Eijkemans MJC, Mol BW, Opmeer BC, Broekmans FJM.** 2014, Human Reproduction, Vol. 20, págs. 530–541.

Endometrial thickness as a predictor of pregnancy outcomes in 10787 fresh IVF-ICSI cycles. **Yuan X, Saravelos SH, Wang Q, Xu Y, Li T-C, Zhou C.** 2016, *Reproduction BioMedicine Online*, Vol. 33, págs. 197-205.

Endometrial thickness of less than 7.5 mm is associated with obstetric complications in fresh IVF cycles: a retrospective cohort study. **Oron G, Hiersch L, Rona S, Prag-Rosenberg R, Sapir O, Tuttnauer-Hamburger M, Shufaro Y, Fisch B, Ben-Haroush A.** 2018, *Reprod BioMed Online*, Vol. 37, págs. 341-8.

Endometrial thickness on the day of embryo transfer is a poor predictor of IVF treatment outcome. **Griesinger G, Trevisan S, Cometti B.** 2018, *Human Reproduction*.

Extended estrogen administration for women with thin endometrium in frozen-thawed in-vitro fertilization programs. **Chen M-J, Yang J-H, Peng F-H, Chen S-U, Ho H-N, Yang Y-S.** 2006, *Journal of Assistance Reproduction and Genetic*, Vol. 23, págs. 337-42.

Factors influencing adverse perinatal outcomes in pregnancies achieved through use of in vitro fertilization. **Chung K, Coutifaris C, Chalian R, Lin K, Ratcliffe SJ, Castelbaum AJ.** 2006, *Fertil Steril*, Vol. 86, págs. 1634-41.

Fertilidad, Sociedad Española de. Fertilidad y reproducción asistida. [En línea] [Citado el: 19 de Abril de 2020.] https://www.sefertilidad.net/docs/pacientes/spr_sef_fertilidad.pdf.

Follicular and luteal phase endometrial thickness and echogenic pattern and pregnancy outcome in oocyte donation cycles. **Barker MA, Boehnlein LM, Kovacs P, Lindheim SR.** 2009, *Journal of Assistance Reproduction Genetic*, Vol. 26, págs. 243-9.

Frozen embryo transfer: a review on the optimal endometrial preparation and timing. **Mackens S, Santos-Ribeiro S, van de Vijver A, Racca A, Van Landuyt L, Tournaye H, Blockeel C.** 11, 2017, Human Reproduction, Vol. 32, págs. 2234-2242.

Frozen embryo transfer: a review on the optimal endometrial preparation and timing. **Mackens S, Santos-Ribeiro S, van de Vijver A, Racca A, Van Landuyt, Tournaye H, Blockeel C.** 11, 2017, Human Reproduction, Vol. 32, págs. 2234-42.

Impact of serum estradiol levels on the implantation rate of cleavage stage cryopreserved-thawed embryos transferred in programmed cycles with exogenous hormonal replacement. **Bocca S, Bondia Real E, Lynch S, Stadtmauer L, Beydoun H, Mayer J, Oehninger S.** 2015, J Assist Reprod Genet, Vol. 32, págs. 395–400.

Live birth after blastocyst transfer following only 2 days of progesterone administration in an agonadal oocyte recipient. **Theodorou E, Forman R.** 2012, Reprod Biomed Online, Vol. 25, págs. 355–357.

Low serum progesterone on the day of embryo transfer is associated with a diminished ongoing pregnancy rate in oocyte donation cycles after artificial endometrial preparation: a prospective study. **Labarta E, Mariani G, Holtmann N, Celada P, Remohi J, Bosch E.** 2017, Human Reproduction, Vol. 32, págs. 2437

Outcomes of natural cycles versus programmed cycles for 1677 frozenthawed embryo transfers. **Givens CR, Markun LC, Ryan IP, Chenette PE, Herbert CM, Schriock ED.** 2009, Reprod Biomed Online, Vol. 19, págs. 380–384.

Pharmacokinetics of percutaneous estradiol: a crossover study using a gel and a transdermal system in comparison with oral micronized estradiol. **Scott RT, Ross B, Anderson C, Archer DF.** 1991, *Obstet Gynecol*, Vol. 77, págs. 758–764.

Recent advances in understanding endometrial receptivity: molecular basis and clinical applications. **von Grothusen C, Lalitkumar S, Boggavarapu NR, Gemzell- Danielsson K, Lalitkumar PG.** 2014, *American Journal of Reproduction and Immunology* , Vol. 72, págs. 148–57.

Saber más sobre fertilidad y reproducción asistida. **Fertilidad, Sociedad Española de. Salud, Organización Mundial de la.** Glosario de terminología en Técnicas de Reproducción Asistida. [En línea] Red Latinoamericana de Reproducción Asistida, 2010. [Citado el: 19 de Abril de 2020.] https://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/art_terminology_es.pdf?ua=1.

The impact of a thin endometrial lining on fresh and frozen-thaw IVF outcomes: an analysis of over 40 000 embryo transfers. **Liu KE, Hartman M, Hartman A, Luo Z-C, Mahutte N.** 2018, *Human Reproduction*, Vol. 33, págs. 1883-8.

The impact of a thin endometrial lining on fresh and frozen-thaw IVF outcomes: an analysis of over 40 000 embryo transfers. **Liu KE, Hartman M, Hartman A, Luo ZC, Mahutte N.** 2018, *Human Reproduction*, Vol. 33, págs. 1883–8.

The impact of embryonic development and endometrial maturity on the timing of implantation. **Bergh PA, Navot D.** 1992, *Fertil Steril* , Vol. 58, págs. 537–42 .

The impact of endometrial thickness change after progesterone administration on pregnancy outcome in patients transferred with single frozen-thawed blastocyst. **Bu Z, Yang X, Song L, Kang B, Sun Y.** 99, 2019, *Reproductive Biology and Endocrinology*, Vol. 17, págs. 1-6.

The relationship between endometrial thickness and outcome of medicated frozen embryo replacement cycles. **El-Toukhy T, Coomarasamy A, Khairy M, Sunkara K, Seed P, Khalaf Y, Braude P.** 2008, Fertil Steril, Vol. 89, págs. 832–839.

The relationship between endometrial thickness and outcome of medicated frozen embryo replacement cycles. **El-Toukhy T, Coomarasamy A, Khairy M, Sunkara K, Seed P, Khalaf Y.** 2008, Fertil Steril, Vol. 89, págs. 832-9.

The use of vaginal ultrasound for monitoring endometrial preparation in a donor oocyte program. **Shapiro H, Cowell C, Casper RF.** 59, 1993, Fertil Steril, págs. 1055–8. .

Transferencia embrionaria: simplificando la complejidad. **López-Villaverde VC, Montero-Venegas L.** 2013, Revista Iberoamericana de Fertilidad, Vol. 30, págs. 3-22.

Understanding and improving endometrial receptivity. **Miravet-Valenciano JA, Rincon-Bertolin A, Vilella F, Simon C.** 2015, Current Opinion of Obstetrics and Gynecology, Vol. 27, págs. 187-92.

Uterine selection of human embryos at implantation. **Brosens JJ, Salker MS, Teklenburg G, Nautiyal J, Salter S, Lucas ES, Steel JH, Christian M, Chan Y-W, Boomsma CM.** 2014, Sci Rep, Vol. 4, pág. 3894.

Vitrified-warmed blastocyst transfer on the 5th or 7th day of progesterone supplementation in an artificial cycle: a randomised controlled trial. **van de Vijver A, Drakopoulos P, Polyzos NP, Van Landuyt L, Mackens S, Santos-Ribeiro S, Vloeberghs V, Tournaye H, Blockeel C.** 2017, Gynecol Endocrinol, págs. 1-4.

What is the optimal duration of progesterone administration before transferring a vitrified-warmed cleavage stage embryo? A randomized controlled trial. **van de Vijver A, Polyzos NP, Van Landuyt L, Mackens S, Stoop D, Camus M, De Vos M, Tournaye H, Blockeel.** 2016, Human Reproduction, Vol. 31, págs. 1097–1104.