



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

CLÍNICA DE REPRODUCCIÓN Y GENÉTICA AGN & ASOC.  
HOSPITAL ANGELES DEL PEDREGAL

**APLICACIÓN DE ESTRADIOL EN GEL EN CICLOS  
DE PREPARACIÓN ENDOMETRIAL PARA  
LA TRANSFERENCIA DE EMBRIONES**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:  
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

QUE PRESENTA LA:

DRA. MAYI MAYRET MESQUITI

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:

DR. ALFONSO J. GUTIÉRREZ NÁJAR

ASESOR DE TESIS:

DR. HÉCTOR SALVADOR GODOY MORALES



Hospital Angeles

MÉXICO, D. F.

AGOSTO 2008



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.

---

**Dr. ALFONSO GUTIERREZ NAJAR**  
**Profesor Titular del Curso de Especialización en**  
**Biología de la Reproducción Humana**  
**Director General de la Clínica en Reproducción y Genética**  
**Hospital Ángeles del pedregal.**

---

**Dr. HÉCTOR SALVADOR GODOY MORALES**  
**Asesor de Tesis en Área Clínica**  
**Médico Especialista en Biología de la Reproducción Humana**  
**Clínica de Reproducción y Genética**  
**Hospital Ángeles del Pedregal**

## **Dedicatoria**

**Gracias a mi familia, por la compañía, apoyo y amor que siempre me dan,  
A mi Madre, Padre, a mis hermanas: Gloris y Mine y mi único y gran sobrino  
Esteban y a tí que siempre estas cerca de mí para todo.**

**Al Doctor, maestro y amigo por sus conocimientos, ética, moral y por ser un  
gran ser humano.**

**A mis amigos, compañeros de especialidad, enfermeras y personal de la clínica  
que me brindó su apoyo, amistad, así como múltiples momentos inolvidables.**

### **Profesores**

**Dr. Alfonso Gutierrez Najar, Dr. Héctor Godoy S. Morales, Dra. Maria del  
Socorro Benavides, Dr. Luis Felipe Montaña Estrada  
Dra. Maria Elena González Panzzi,**

**Gracias**

**Mayi**

## ÍNDICE

<b>I.</b>	<b>RESUMEN</b>	.....	<b>5</b>
<b>II.</b>	<b>ABSTRACT</b>	.....	<b>6</b>
<b>III.</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b>	.....	<b>7</b>
<b>IV.</b>	<b>JUSTIFICACIÓN</b>	.....	<b>9</b>
<b>V.</b>	<b>MARCO REFERENCIAL</b>	.....	<b>10</b>
	<b>A. Preparación endometrial</b>	.....	<b>10</b>
	<b>B. Metabolismo de los estrógenos</b>	.....	<b>10</b>
	<b>C. Uso de agonistas de GnRH</b>	.....	<b>11</b>
	<b>D. Ultrasonido en técnicas de reproducción asistida</b>	.....	<b>11</b>
	<b>E. Ultrasonido en la Preparación endometrial</b>	.....	<b>12</b>
	<b>F. Luteinización prematura</b>	.....	<b>13</b>
	<b>G. Ovodonación</b>	.....	<b>13</b>
	<b>1. Indicaciones</b>	.....	<b>13</b>
	<b>2. Alteraciones genéticas</b>	.....	<b>14</b>
	<b>3. Ovodonadoras</b>	.....	<b>14</b>
	<b>H. Transferencia de embriones</b>	.....	<b>14</b>
	<b>I. Técnica de la transferencia de embriones</b>	.....	<b>14</b>
	<b>J. Transferencia guiada por ultrasonido</b>	.....	<b>15</b>
<b>VI.</b>	<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	.....	<b>16</b>
<b>VII.</b>	<b>OBJETIVO</b>	.....	<b>16</b>
<b>VIII.</b>	<b>HIPÓTESIS</b>	.....	<b>16</b>
<b>IX.</b>	<b>MATERIAL Y METODOS</b>	.....	<b>17</b>
<b>X.</b>	<b>RESULTADOS</b>	.....	<b>20</b>
<b>XI.</b>	<b>DISCUSIÓN</b>	.....	<b>41</b>
<b>XII.</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	.....	<b>44</b>
<b>XIII.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	.....	<b>45</b>

## **I. RESUMEN**

### **INTRODUCCIÓN**

En los programas de reproducción asistida, la adecuada preparación endometrial, la obtención de embriones de buena calidad y la correcta técnica de la transferencia son puntos clave para el éxito en los tratamientos de reproducción asistida. En el presente estudio se evaluaron los resultados obtenidos en 2 grupos de pacientes tratadas con 2 diferentes esquemas hormonales de estrógenos para la preparación endometrial para la transferencia de embriones (PE/TE). De los estudios realizados, uno de los parámetros más evaluados ha sido el grosor endometrial, sin embargo, el estándar de oro de la función endometrial es la tasa de embarazo.

### **MATERIAL Y METODOS**

Fueron evaluadas 250 pacientes de la clínica de reproducción y genética del Hospital Ángeles del Pedregal, a las cuales se les realizó ciclos de (PE/TE) con óvulos propios y donados, en ciclos en fresco y descongelados. Se formaron 2 grupos: el grupo de estudio se conformó por 174 pacientes (69.6%) las cuales recibieron estradiol por vía oral en dosis de 2 - 6 mg/día agregándose estradiol en gel en dosis de 1 y 2 grs al día (sandrena). El grupo control fue conformado por 76 pacientes (30.4%) las cuales recibieron únicamente estradiol por vía oral.

### **RESULTADOS**

Ambos grupos presentaron similitudes en cuanto a edad con una tendencia a mayor edad en el grupo de estudio. No se presentaron diferencias estadísticamente significativas de acuerdo al tipo y factor de infertilidad, patron endometrial, día del desarrollo embrionario de la transferencia, día del ciclo menstrual de la transferencia, número y calidad de los embriones transferidos, frecuencia de ovodonación y evolución del embarazo. La media del grosor endometrial del grupo control fue mayor que en el grupo de estudio ( $10.6 \pm 2.1$  mm VS  $9.6 \pm 1.7$ mm,  $P=0.001$ ). Se encontró una frecuencia mayor de buen grosor endometrial (7-13mm) en el grupo de estudio (94.3% VS 82.9%,  $P=0.001$ ). Al determinar las concentraciones séricas de estradiol el día de la transferencia se observaron niveles mayores en el grupo de estudio ( $422.79 \pm 254.32$  vs  $333.29 \pm 198.83$  pg/ml,  $P=0.006$ ). La frecuencia y porcentaje de embarazos fue mayor en el grupo de estudio (33.3% vs 23.7%,  $P=0.002$ ). El número de pacientes transferidas con descongelación de embriones fue mayor en el grupo de estudio (70.1% vs 60.5%,  $P=0.002$ ). El número de días en los que fue aplicado el estradiol en gel en el grupo de estudio fue de  $9.9 \pm 4.14$  días.

### **CONCLUSIONES**

El agregar estradiol en gel, comparado con el tratamiento convencional con estrógenos por vía oral, mejora la tasa de embarazo así como las concentraciones séricas de estradiol y grosor endometrial incrementando el número de pacientes que desarrollaron endometrios considerados como adecuados para la implantación (grosor endometrial de 7-13 mm), sin variaciones en el patrón endometrial, tasa de implantación ni de aborto. Existe un margen muy amplio, en cuanto a niveles de estradiol y grosor endometrial se refieren, dentro de los cuales, el endometrio logra una óptima capacidad de implantación en los ciclos de PE/TE.

Palabras claves: embrión, preparación endometrial, transferencia de embriones, implantación, grosor endometrial, patrón endometrial, estradiol sérico, ovodonación.

## II. ABSTRACT

### INTRODUCTION

The adequate endometrial preparation with exogenous steroids and a good quality of embryo transfer are key factors for the successful outcome in the endometrial preparation for embryo transfer. Different parameters have been studied to predict the ideal conditions in which implantation occurs. This study evaluated type and thickness of endometrium, serum concentrations of oestradiol previous to the day of embryo transfer as well as the results obtained in the two groups of patients with two different treatments of hormonal therapy with orally and transdermal oestrogens. One of the most common used parameters is endometrial thickness, however the gold standard of endometrial function is pregnancy rate.

### MATERIAL AND METHODS

250 patients from the reproduction and genetics clinic were evaluated in which cycles of endometrial preparation for embryo transfer with donated and own ovum were realized, in cycles with fresh or thaw embryos transfer. Of each group of patients, 174 patients (69.6%) formed the study group and were treated with oral oestradiol at dosage of 2-7mgs per day adding oestradiol gel at a dosage of 1-2 grs per day (sandrena). 76 patients (30.4%) formed the control group and received only oral oestradiol without gel oestradiol.

### RESULTS

Both groups presented similar results in age (with a tendency to older age in the study group of patients). There were no statistically significant differences between the 2 groups for type or infertility factor, pattern of endometrium, day of embryo development for transfer, day of menstrual cycle for embryo transfer, number and quality of transferred embryos, eggdonation frequency and evolution of pregnancy. The endometrial thickness average for the control group was larger than the study group ( $10.6 \pm 2.1$  mm vs  $9.6 \pm 1.7$ mm,  $P=0.001$ ). A mayor frequency of good endometrial thickness was found in the study group (range from 7-13mm) (94.3% VS 82.9%,  $P=0.001$ ). It was determined that the concentrations of serum oestradiol in the day of embryo transfer were superior in the study group ( $422.79 \pm 254.32$  vs  $333.29 \pm 198.83$  pg/ml,  $P=0.006$ ). The frequency and percentage of pregnancies was mayor in the study group (33.3% vs 23.7%,  $P=0.002$ ). The number of patients transferred with thaw embryos was superior in the study group (70.1% vs 60.5%,  $P=0.002$ ). The number of days in which oestradiol gel was applied in the study group was  $9.9 \pm 4.14$  days.

### CONCLUSIONS

The application of gel with oestradiol for the conventional treatment with oral estrogens increased the pregnancy rate, serum concentrations of oestradiol and in the endometrial thickness without influencing in the endometrial pattern; increasing the number of patients that developed endometrium considered suitable for implantation (endometrial thickness from 7-13 mm). It's use does not diminish the abortion rate nor does it improve the implantation rate. There is a wide margin regarding serum concentrations of oestradiol and endometrial tickness in which the endometrium achieves an optimal implantation capacity in the endometrial preparation cycles for embryo transfer.

Key words: embryo, endometrial preparation, embryo transfer, implantation, endometrial thickness, endometrial pattern, serum oestradiol, egg donation.

## **Aplicación de Estradiol en Gel en Ciclos de Preparación Endometrial Para la Transferencia de Embriones.**

### **III. INTRODUCCION**

Recientemente, se iniciaron estudios relacionados con los factores involucrados en la implantación de los embriones de humanos. Los estrógenos y la progesterona son cruciales para el desarrollo de la ventana de implantación e inducen la producción de moléculas (citocinas, factores de crecimiento, inmunomoduladores y glicoproteínas) que actúan en forma parácrina, facilitando la invasión e implantación del embrión. Debido a la complejidad de estos procesos, no se conoce aún el rol exacto de cada uno de estos factores y por lo tanto su aplicación terapéutica y diagnóstica en reproducción asistida (como los marcadores de receptividad endometrial y promotores de la implantación) se encuentra aún en investigación (1).

La introducción de nuevos medios de cultivo y la posibilidad de obtener embriones hasta etapa de blastocisto ha resultado en beneficios para la obtención de embriones capaces de lograr la implantación (2); desafortunadamente el conocimiento de las características endometriales para lograr un embarazo no ha progresado de la misma manera. El método tradicional para evaluar la receptividad endometrial involucra datos histológicos del endometrio (3). La utilidad de este test invasivo se restringe debido a su escaso valor predictivo.

Durante un ciclo menstrual el endometrio presenta cambios cíclicos preparándose para la implantación. En la fase folicular, los folículos producen cantidades cada vez mayores de estradiol induciendo cambios endometriales proliferativos. Posterior a la ovulación, el cuerpo lúteo secreta progesterona responsable de los cambios secretores endometriales. Si el embarazo no ocurre durante la ventana de implantación, el endometrio degenera una vez que el cuerpo lúteo desaparece (4).

#### **Preparación endometrial**

La adecuada preparación endometrial con esteroides exógenos al igual que la transferencia de embriones de buena calidad son puntos clave para el éxito del tratamiento(5). Diferentes hormonas han sido empleadas para las pacientes a quienes se les realiza preparación endometrial, inicialmente fueron empleados esteroides para simular un ciclo menstrual natural, seguidos de protocolos con aplicación de estradiol y progesterona. Actualmente se utilizan estos dos últimos en diferentes dosis y esquemas.

La preparación endometrial para la transferencia de embriones puede realizarse en forma natural sin tratamiento hormonal o mediante la administración de una terapia de reemplazo hormonal, utilizando valerianato de estradiol, con dosis y duración variables. La administración de estradiol debe iniciarse en el primer o segundo día del ciclo menstrual, en dosis crecientes de 2 mg/día hasta llegar a 8-12 mg/día o con dosis fijas de 8mg/día (6).

#### **Grosor endometrial.**

Uno de los parámetros más empleados para evaluar la respuesta endometrial en un ciclo de preparación endometrial para transferencia de embriones es el grosor endometrial sin embargo, el estándar de oro de la función endometrial es la tasa de embarazo (7). Los reportes en la literatura son controvertidos, confusos y difíciles de comparar debido a la falta de estandarización en los



mismos. La mayoría de los estudios se basan en el grosor endometrial previo a la implantación o en el día de la transferencia de embriones. En estudios de preparación endometrial la mayor parte de las pacientes tuvieron un grosor endometrial mayor a 8 mm considerándose esta medición adecuada para la transferencia de los embriones. En los resultados obtenidos vemos frecuentemente que el grosor endometrial no se relaciona con una mayor tasa de embarazo ni tampoco constituye un valor predictivo para lograr un embarazo <sup>(8)</sup>. En grupos de pacientes en protocolo de preparación endometrial para transferencia de embriones no se reportaron embarazos con grosores endometriales menores a 5 mm <sup>(9)</sup>.

### **Aplicación de Progesterona.**

En ciclos naturales la progesterona es secretada del ovario antes del pico de hormona luteinizante, estimulando la maduración del endometrio antes de la ovulación. En ciclos de reproducción asistida este efecto endometrial puede simularse utilizando un tratamiento con progesterona el día previo a la transferencia de embriones.

### **Generalidades ovodonación.**

Los resultados iniciales de la donación de óvulos fueron significativamente mejores que los obtenidos en ciclos de fertilización in Vitro. Explicándose que existe un efecto perjudicial de la fertilización in Vitro sobre la implantación de embriones probablemente secundario a las concentraciones suprafisiológicas de estrógenos posterior a una hiperestimulación ovárica controlada. La donación de ovocitos y embriones fue introducida en 1983 y se volvió en un corto periodo de tiempo un procedimiento común para una gran variedad de problemas reproductivos. En 1984, se reportó el primer nacimiento por donación de óvulos obtenidos por vía laparoscópica y fertilización in Vitro <sup>(10)</sup>. Posteriormente se introdujo la aspiración de los ovocitos por guía ultrasonográfica transvaginal reduciendo los costos y riesgos del mismo. Método exitoso con tasa acumulada de embarazo del 90% <sup>(5)</sup>.

### **Transferencia de embriones**

La transferencia de embriones representa la acción mecánica mediante la cual estos últimos, son depositados en el interior de la cavidad endometrial o en la luz de las trompas de Falopio, como último paso activo en un procedimiento de fertilización in vitro. Se ha planteado en los protocolos de preparación endometrial que los embriones deben ser transferidos entre el día 17-19 del ciclo (llamado “ventana de receptividad”), día 02, 03 o 05 postcaptura ovular.

El éxito en la implantación es un proceso interactivo entre el desarrollo del embrión y el endometrio durante la “ventana de implantación”. El uso de agonistas de GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas) en los protocolos de preparación endometrial para transferencia de embriones es un protocolo seguro y efectivo en las mujeres con transferencia de embriones criopreservados, con tasas de embarazo similares a las de los ciclos de transferencia en fresco de los embriones <sup>(11)</sup>.

## **V. JUSTIFICACION.**

En la PE/TE en humanos se requiere de la estimulación hormonal que se inicia con estrógenos seguido de la administración de progesterona, sin embargo las dosis, la duración y la vía de administración no han sido completamente definidas. La PE con estrógenos se puede realizarse mediante su administración por vía oral, cutánea y vaginal, sin embargo los resultados obtenidos en cuanto a desarrollo endometrial, tasa de embarazo, implantación y aborto se refieren, son controversiales.

Debido a los resultados obtenidos con la terapia convencional con estrógenos por vía oral, se han intentado utilizar otras alternativas terapéuticas.

Se ha reportado que el uso de los estrógenos transdérmicos preparan adecuadamente el endometrio detectándose bajas concentraciones séricas de estrógenos mientras que con la administración por vía oral, las concentraciones de estradiol son 10 veces mayores. Otros han demostrado que no existen efectos adversos endometriales cuando se tienen altas concentraciones séricas de estrógenos<sup>(12)</sup>.

Los estrógenos por vía oral y la progesterona por vía parenteral producen un efecto de retroalimentación negativa a nivel de hipotálamo e hipófisis lográndose la supresión de la función ovárica evitando así el pico prematuro de LH; algunos investigadores refieren que la administración de altas dosis de estrógenos evitan este pico prematuro de LH en los ciclos de PE/TE .<sup>(13)</sup>.

## V. MARCO REFERENCIAL

### A) Preparación endometrial

Diferentes hormonas han sido empleadas para las pacientes a quienes se les realiza preparación endometrial, inicialmente fueron empleados esteroides para simular un ciclo menstrual natural, seguidos de protocolos con aplicación de estradiol y progesterona. Actualmente se utilizan estos últimos en diferentes dosis y esquemas.

La PE/TE puede realizarse en forma natural sin tratamiento hormonal o mediante la administración de una terapia de reemplazo hormonal, utilizando valerianato de estradiol, las dosis del estrógeno y la duración de la fase folicular pueden variar considerablemente sin afectar los resultados.

### B) Metabolismo de los estrógenos

Los estrógenos para la preparación endometrial pueden ser utilizados en forma de tabletas orales, parches transdérmicos o anillos transvaginales. La administración oral de los estrógenos se expone al medio intestinal, donde una proporción de valerato de estradiol es convertido a estrona. El estrógeno es entonces transportado al hígado vía sistema porta donde ocurre la conversión de valerato de estradiol y estrona a estriol. A través de esta transformación se disminuye hasta un 30% de la viabilidad de los estrógenos circulantes debido a la rápida conjugación, produciéndose el 3- glucorónido-estrona. Este proceso de glucoronización convierte a los estrógenos en formas inactivas <sup>(14)</sup>.

Los estrógenos en parches o transdérmicos en comparación con la vía oral, evitan el paso intestinal o el primer paso en su metabolismo. La administración de estrógeno vía transdérmica produce valerato de estradiol: estrona ratio de 1.25, el cual es muy similar a lo observado en ciclos naturales, sin embargo se asocia a fluctuaciones en la concentración de los estrógenos. La vía transdérmica tiene la ventaja sobre la oral a que no se asocia con incrementos en las lipoproteínas séricas <sup>(6)</sup>. Los estrógenos transdérmicos preparan adecuadamente el endometrio con concentraciones séricas bajas de estrógenos debido a la falta de su primer paso por el hígado. Sin embargo las altas concentraciones de estrógenos séricos después de su administración presentan significancia clínica cuestionable.

La PE mediante la administración de estradiol debe iniciarse en el primer o segundo día del ciclo menstrual y puede administrarse en dosis crecientes de 2 mg/día hasta llegar a 8-12 mg/día o con dosis fijas de 8mg/día <sup>(6)</sup> estrógenos transdérmicos con dosis de 0.2-0.4 mg/día hasta la prueba de embarazo o en caso de sangrado previo <sup>(15)</sup>.

El tiempo de utilización de los estrógenos puede variar ampliamente con leves repercusiones clínicas aparentes. La aplicación desde 6-38 días de estrógeno previo a la administración de progesterona parece adecuada <sup>(16,17)</sup>. La mayoría de los programas recomiendan al menos de 12-14 días antes del inicio de la progesterona pero coinciden que, si es necesario prolongar los días de administración de estrógenos por la donadora, no existen efectos adversos aparentes. En cuanto al tiempo de administración no se han encontrado diferencias en las tasas de implantación entre una administración corta: 5-10 días o una larga: 21-45 días. Se ha demostrado que el estradiol sin oposición puede ser administrado al menos durante 65 días sin tener efectos negativos en la receptividad endometrial <sup>(18)</sup>.

Diversos estudios sugieren que existen diferentes patrones de crecimiento endometrial, siendo mayor en las fases tempranas del ciclo menstrual. Resultados sugieren que en diferentes esquemas de administración de estrógenos para crecimiento endometrial, al tercer día de la administración de estrógenos, se espera el 48% del grosor endometrial final y en el día 10 el 88%.

En ciclos naturales la progesterona es secretada del ovario antes del pico de hormona luteinizante, estimulando la maduración del endometrio antes de la ovulación. En ciclos de reproducción asistida este efecto endometrial puede simularse utilizando un tratamiento con progesterona el día previo a la transferencia de embriones. La receptora usualmente debe iniciar la progesterona en el día de la captura ovocitaria o 1 día previo a la misma, con una ventana de más o menos 48hrs. recomendando una dosis de 100 a 200 mg/día. La progesterona puede administrarse por vía intramuscular o vaginal, ésta última presenta concentraciones séricas entre 6 y 10 veces menores que la vía intramuscular <sup>(19)</sup>, sin embargo, a través del efecto del primer paso uterino, las concentraciones de progesterona en tejido endometrial, son hasta 10 veces mayores con la administración vaginal. Se recomienda que la administración de estradiol y progesterona se continúe durante las primeras doce semanas de la gestación, momento en el cual la placenta toma el soporte hormonal del embarazo.

### **C) Uso de agonistas de GnRH**

En las pacientes receptoras que tienen aún función ovárica se recomienda utilizar algún esquema de supresión hipofisaria siendo más comúnmente aceptado el protocolo largo con agonistas de GnRH (acetato de leuprolide) <sup>(20,21)</sup> con la finalidad de prevenir algún pico prematuro de LH <sup>(22)</sup> que induzca cambios en el endometrio y disminuya receptividad endometrial, continuándolo hasta el día de la captura ovular en la donadora, mientras que en las pacientes receptoras sin función ovárica, no se requiere de la utilización de análogos de GnRH <sup>(23)</sup>. La dosis utilizada de agonista de GnRH es de 1 mg Subcutáneo diariamente en el día 21 del ciclo menstrual previo, hasta el día de la captura de la donadora o 2-3 días previo a la transferencia en caso de descongelación de los embriones. Se ha sido descrito un efecto deletéreo sobre las tasas de fertilización y de embarazo <sup>(22, 24)</sup>. Sin embargo, otros han reportado similar tasa de implantación y de embarazo con agonistas de GnRH en las pacientes con función ovárica si se comparan con aquellas en menopausia. La principal limitación es el riesgo ocasionado por la exposición prolongada a altas dosis de estrógenos.

### **D) Ultrasonido en técnicas de reproducción asistida**

Las estructuras pélvicas pueden ser visualizadas mediante el uso tanto por el transductor abdominal o el transvaginal. El ultrasonido transabdominal tiene las desventajas de la incomodidad que presenta la paciente debido a la necesidad de tener la vejiga llena y la presión que se ejerce con el transductor abdominal sobre la misma, además de que el tejido celular subcutáneo puede originar artefactos y en ocasiones resulta imposible la visualización de las estructuras pélvicas.

Recientemente se ha preferido la visualización de las estructuras pélvicas mediante el transductor transvaginal (7MHz) brindando mejor resolución y mayor precisión en la medición de los diámetros foliculares y el grosor endometrial. El transductor transvaginal no requiere tener la vejiga llena y evita los artefactos del tejido adiposo abdominal <sup>(25,26)</sup>.

### **E) Ultrasonido en la preparación endometrial para la transferencia de embriones.**

Para la evaluación de las estructuras pélvicas habitualmente se inicia con visualización del útero el cual debe observarse en el plano longitudinal, identificando la longitud máxima del mismo desde el cérvix hasta el fondo así como la medición del grosor endometrial. Debe ponerse especial atención en el útero en busca de malformaciones uterinas, septos o pólipos endometriales, así como identificar a las pacientes con fibromas uterinos sobretodo los de localización submucosa o intramural debido a que pudieran asociarse a una disminución en la tasa de implantación (27).

Para la evaluación endometrial por ultrasonido en un ciclo de PE/TE, se han sugerido 2 parámetros a evaluar que son: el grosor y el patrón endometriales.

El grosor endometrial se define como la máxima distancia entre las interfases ecogénicas entre el miometrio y el endometrio medidas a través del plano del eje longitudinal central del útero. Esta medición constituye un parámetro ultrasónico fácil de evaluar y representa la actividad estrogénica. Para evaluar el patrón endometrial se observa el aspecto trilaminar o no del endometrio (tipo A o B) respectivamente.

El patrón endometrial se define como una ecogenicidad relativa entre el endometrio y el miometrio adyacente que se detecta en un corte longitudinal del útero. En principio la línea ecogénica central representa la cavidad uterina, las líneas externas representan la capa basal del endometrio o la interfase entre el endometrio y el miometrio. Las regiones relativamente hipocogénicas entre las 2 líneas externas y la línea central pueden representar la capa funcional del endometrio. Si las 3 regiones son claramente visibles, el endometrio se describe como trilaminar. Si el endometrio es más ecogénico y la línea central es irregular o no existe el endometrio se clasifica como no trilaminar. El grosor endometrial no necesariamente se relaciona con el patrón endometrial<sup>(5)</sup>. Es importante mencionar que diversos autores han reportado que un patrón endometrial no trilaminar no excluye embarazo y han sido reportados embarazos aunque con una menor frecuencia.

El objetivo del tratamiento hormonal es obtener un grosor endometrial antes de la transferencia de embriones de al menos 8 mm, e idealmente se recomienda la administración de al menos 14 días de estradiol previo al inicio de la progesterona, ya que una fase folicular muy corta se asocia a un incremento en las tasas de aborto<sup>(6)</sup>. En los resultados obtenidos vemos frecuentemente que el grosor endometrial no se relaciona con una mayor tasa de embarazo ni tampoco constituye un valor predictivo para lograr un embarazo<sup>(8)</sup>. Otros autores han reportado un incremento en la tasa de aborto en grupos de pacientes con endometrios menores a 6 mm o mayores a 13 mm. En un análisis retrospectivo se reportó una disminución en la tasa de implantación y embarazo además de un aumento en la tasa de embarazo en pacientes con endometrios mayores a 14 mm. En grupos de pacientes en protocolo de preparación endometrial para transferencia de embriones no se reportaron embarazos con grosores endometriales menores a 5 mm<sup>(9)</sup>.

En la literatura, se han reportado concentraciones de estradiol 10 veces mayores con la administración oral de estrógenos, demostrando que no existen efectos adversos endometriales con concentraciones de estradiol elevadas<sup>(12)</sup>. La mayoría de los protocolos de preparación endometrial para transferencia de embriones continúan prescribiendo estradiol por vía oral debido a sus resultados favorables sin efectos secundarios.

### **F) Luteinización prematura**

Existe una menor tasa de embarazo en pacientes con secreción alta de progesterona durante la fase folicular del ciclo (luteinización prematura) sin interferir sobre la calidad de los ovocitos ni de los embriones. La hipótesis que se ha planteado para explicar la menor tasa de embarazo es el posible efecto deletéreo de la progesterona sobre la receptividad endometrial. El repentino cambio secretor del endometrio causado por el pico prematuro de LH en pacientes con función ovárica conservada puede afectar la interacción del endometrio con el embrión. Se ha publicado, la presencia de endometrio de tipo secretor en 36.4% de biopsias endometriales previo a la administración exógena de progesterona.

### **G) Ovodonación.**

La donación de ovocitos y embriones fue introducida en 1983 y se volvió en un corto periodo de tiempo un procedimiento común para una gran variedad de problemas reproductivos. En 1984, se reportó el primer nacimiento por donación de óvulos obtenidos por vía laparoscópica y fertilización in Vitro <sup>(10)</sup>. Posteriormente se introdujo la aspiración de los ovocitos por guía ultrasonográfica transvaginal reduciendo los costos y riesgos del mismo.

Los resultados iniciales de la donación de óvulos fueron significativamente mejores a los obtenidos en ciclos de fertilización in Vitro realizados con óvulos propios, esto ha sido explicado por la hiperestimulación ovárica controlada y las concentraciones suprafisiológicas de los estrógenos produciéndose efectos negativos sobre la implantación.

Las mujeres con falla ovárica, las bajas respondedoras, falta de embarazo en múltiples ciclos previos de fertilización in Vitro, en los programas de preparación endometrial con transferencia de embriones o en pacientes con enfermedades genéticas <sup>(13)</sup>.

### **1) Indicaciones para la donación de óvulos y embriones**

Inicialmente se utilizó para aquellas pacientes con falla ovárica prematura, definida como una mujer de menos de 40 años con amenorrea persistente y elevación de gonadotropinas, afectando al 1% de la población femenina. La mayoría de los casos son de origen idiopático y alrededor del 20% se sospecha la naturaleza autoinmune debido a la coexistencia de enfermedades autoinmunes glandulares <sup>(28)</sup>. Si la falla ovárica prematura ocurre antes de los 30 años se debe solicitar un cariotipo en busca de un mosaico en cromosoma Y. La falla repetida en la fertilización in Vitro es común con una mala respuesta ovárica a las gonadotropinas <sup>(29)</sup>.

<b>Indicaciones para la donación de óvulos</b>
Falla ovárica prematura
Disgenesia gonadal
Falla repetida en la fertilización in Vitro
Menopausia natural
Alteraciones hereditarias

Las mujeres de edad avanzada (mayores de 40 años) tienen resultados favorables con la donación de ovocitos <sup>(30)</sup>. La reserva ovárica se evalúa mediante la determinación sérica de hormona folículo estimulante en 2º-3er día del ciclo menstrual <sup>(31)</sup>. Los valores mayores a 15 mUI/ml tienen un pronóstico bajo para lograr el embarazo en un tratamiento de fertilización in

Vitro. Otro marcador sérico utilizado es la determinación de estradiol sérico en día 2 ó 3 del ciclo <sup>(32)</sup>, valores mayores a 45 pg/ml son sugestivos de una baja tasa de embarazo y mayor a 75 pg/ml generalmente se asocia con falla. Es una indicación adicional debido a que la tasa de embarazo en estas pacientes después de fertilización in vitro y transferencia de embriones es menor cuando se compara con pacientes de la misma edad a las que se les realizó preparación endometrial con óvulos donados. La donación de óvulos para tratar la infertilidad en mujeres con menopausia fisiológica es muy efectiva para lograr el embarazo <sup>(30)</sup>.

Se ha descrito, que las pacientes en menopausia en protocolo de PE/TE, tienen mayor tasa de implantación y de embarazo que las mujeres con ciclos menstruales regulares, ya que en estas últimas se presenta frecuentemente luteinización prematura del endometrio por los picos de LH prematuro; exponiendo al endometrio a concentraciones de progesterona antes de tiempo.

## **2) Alteraciones genéticas y ovodonación.**

Menos controversial es la donación de óvulos en las enfermedades hereditarias como las ligadas al cromosoma X, alteraciones en autosomas o translocaciones, sin embargo; con el progreso en el diagnóstico preimplantación esta indicación disminuirá.

## **3) Ovodonadoras.**

Las ovodonadoras regularmente son mujeres con edades entre los 18-31 años de edad con historial médico completo, con historia reproductiva, sin uso de drogas ni exposición a químicos o radiación, con exploración física y ginecológica normal, sin historia familiar de enfermedades hereditarias o cromosómicas, cariotipo normal y con test de enfermedades de transmisión sexual negativo.

Es importante en la ovodonación, la sincronización entre las donadoras y las receptoras, teniendo diferentes alternativas ya sea con el uso de análogos de hormona liberadora de gonadotropinas, uso combinado de estrógenos y progestágenos previo al ciclo de preparación endometrial para la transferencia de embriones.

## **H) Transferencia de embriones**

La transferencia de embriones representa la acción mecánica mediante la cual el embrión se deposita en el interior de la cavidad endometrial o en la luz de las trompas de Falopio; como último paso activo en un procedimiento de fertilización in vitro. Se ha planteado en los protocolos de preparación endometrial que los embriones deben ser transferidos entre el día 17-19 del ciclo (llamado “ventana de receptividad”).

## **I) Técnica de la transferencia embrionaria**

Al tratarse de un procedimiento manual para conseguir un adecuado adiestramiento y, en consecuencia, unos resultados óptimos y consistentes requiere un tiempo de aprendizaje y cierto grado de experiencia. El objetivo final será realizar la transferencia con el menor trauma posible, ya que existen estudios que han demostrado que tras realizar maniobras traumáticas como la aplicación de la pinza Pozzi sobre el exocérnix para la tracción del mismo durante la canalización cervical, se produce un aumento sérico de oxitocina con efectos sobre la contractilidad uterina. También se ha descrito un aumento de la contractilidad uterina tras la transferencia de embriones ante manipulaciones cervicales agresivas, como las mencionadas anteriormente, o simplemente

ante contactos de la cánula de transferencia con el fondo uterino. Se ha responsabilizado a esta actividad contráctil miometrial tanto de los fallos repetidos de la implantación como del aumento de la incidencia de embarazos ectópicos, al poder movilizar los embriones hacia la vagina o hacia las trompas uterinas (35, 36-38).

#### **J) Transferencia guiada por ultrasonido**

La monitorización ecográfica durante el procedimiento de la TE constituye una práctica cada vez más generalizada, no cabe duda de que con la aplicación de esta tecnología y el aprovechamiento de la información que nos puede proporcionar podremos mejorar los resultados por una parte y también podremos mejorar nuestra impresión clínica acerca de la corrección en la ejecución de la transferencia de embriones (39-42). El uso de la ecografía para guiar y facilitar la transferencia de embriones fue propuesto por primera vez en 1984. La imagen ecográfica empleando una sonda transabdominal, apoyada por la repleción vesical como ventana ecográfica aporta datos importantes. A partir de un corte sagital del aparato genital nos dibuja el trayecto que debe de recorrer la cánula de transferencia antes de depositar los embriones, mostrando el canal endocervical, el orificio cervical interno, el ángulo de ante o retroflexión uterina, la línea endometrial y, finalmente, el fondo de la cavidad endometrial. Por otro lado nos va a permitir visualizar la cánula de transferencia durante todo su recorrido, especialmente cuando se emplean catéteres referenciados en su extremo distal con un punto de ecorrefringencia (43). La posibilidad de tener perfectamente ubicado el extremo distal de la cánula nos permitirá una mayor precisión al alojar los embriones en el tercio superior de la cavidad uterina, evitando los contactos de la cánula con el fondo uterino, que producen sangrado endometrial y un aumento de la contractilidad miometrial (44, 45) Por último, el control ecográfico del procedimiento nos permite una vez finalizada la transferencia de embriones, comprobar indirectamente la ubicación de los embriones a través de la ecorrefringencia de las burbujas de aire que acompañan a la embolada de transferencia (43).



## **VI. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Existen medicamentos hormonales que tengan mejores resultados que los obtenidos con el tratamiento convencional para la PE/TE, en la tasa de embarazo, implantación y de aborto?

## **VII. OBJETIVO**

Determinar si la aplicación del estradiol en gel, aunado al tratamiento convencional habitual con estrógenos por vía oral, mejora la tasa de implantación y de embarazo en pacientes en ciclos de PE/TE.

## **VIII. HIPÓTESIS**

Existen mejores tipo y grosor endometriales cuando se adiciona estradiol en gel a la terapia convencional para la PE/TE.

Las pacientes a las que se les agrega estradiol en gel al tratamiento habitual para la PE/TE presentan una mayor tasa de implantación y embarazo con una menor tasa de aborto.

Aplicar estradiol en gel a las pacientes en protocolo de PE/TE aumenta los niveles séricos de estradiol.

Adicionar soporte hormonal con estradiol en gel a las pacientes que se encuentran en protocolos de PE/TE, mejora la tasa de embarazo e implantación independientemente de la calidad de los embriones transferidos.

## X. MATERIAL Y MÉTODOS

Fueron evaluadas 250 pacientes de la clínica de reproducción y genética desde enero de 2004 hasta mayo de 2007 tomando en cuenta los ciclos de PE/TE realizados en la fecha señalada, con óvulos propios y donados, en ciclos con transferencia de embriones en fresco y descongelados.

Los siguientes parámetros fueron evaluados: edad, infertilidad primaria y secundaria, factor de infertilidad, medicamentos para la preparación endometrial, estradiol sérico, tipo y grosor del endometrio previo a la transferencia, uso de agonistas de GnRH, embriones transferidos, día de la transferencia de embriones, óvulos propios o donados, embriones transferidos en fresco o previa descongelación, ciclos previos, embarazo y evolución del mismo. Fueron excluidas las pacientes con enfermedades crónico degenerativas, las pacientes en las que se canceló la transferencia de embriones por falta de sobrevivencia de los embriones a la descongelación y aquellas en las que presentó sangrado previo a la transferencia de embriones.

Se formaron 2 grupos: el grupo de estudio se conformó por 174 pacientes (69.6%) en protocolo de PE/TE, mediante la administración de estradiol oral en dosis ascendente de 2 mg/día al inicio del ciclo hasta un máximo de 6 mg/día agregándose estradiol en gel en dosis de 1 y 2 grs. al día (sandrena). El grupo control fue conformado por 76 pacientes (30.4%) en protocolo de preparación endometrial con transferencia de embriones mediante la administración de estradiol vía oral bajo el mismo esquema utilizado en el grupo de estudio pero a quienes no se les aplicó estradiol en gel (Tabla 1).

Se evaluaron los expedientes de las pacientes en forma retrospectiva siendo un total de 250 pacientes en protocolo de PE/TE. La edad de las pacientes osciló entre 21 y 50 años con un promedio de 37.5 años. La evolución del ciclo fue obtenido de la hoja de seguimiento para pacientes en protocolo de PE/TE mediante determinaciones hormonales de estradiol sérico, basal y cada 3-4 días, así como la realización del ultrasonido transvaginal para evaluar tipo y grosor endometrial. Se agregó soporte hormonal con progesterona de 2-4 días previo a la transferencia de embriones y se continuó la medicación hasta la determinación hormonal de  $\beta$ HCG y en caso de embarazo hasta las 12 semanas de gestación.

Frecuencias y porcentajes del grupo en estudio y del grupo control

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Grupo estudio	174	30.4%
Grupo control	76	69.6%
Total	250	100%

### **Protocolo de las pacientes donadoras**

La edad de las pacientes ovodonadoras osciló entre 25-35 años. Fueron requisitos para ovodonación que la paciente contara con fertilidad comprobada, historial médico completo, que no utilice drogas, que no tuviera antecedente de exposición a químicos o radiación. Exploración física y ginecológica normal, sin historia familiar de enfermedades hereditarias o cromosómicas, cariotipo normal y con test de enfermedades de transmisión sexual negativo.

Mediante evaluación ultrasonográfica y de acuerdo al endometrio el día de la transferencia de embriones fue clasificado como buen endometrio aquel con apariencia trilaminar o tipo A.

Se analizaron las características endometriales de las pacientes el día en que fue realizada la transferencia de embriones a través de un transductor transvaginal, tomando como buen grosor endometrial los valores de entre 8-13 mm.

### **Uso de agonista de GnRH**

La aplicación del agonista de GnRH en fase lútea corta del ciclo previo se realizó a dosis de 1mg/día de acetato de leuprolide hasta el 2°-3er día del ciclo y posteriormente durante la preparación endometrial hasta el día de la captura ovular de la donadora o 2-3 días previo a la transferencia de embriones.

### **Evaluación de la calidad del embrión**

La evaluación del embrión durante sus etapas de división y su morfología utilizada fue la propuesta por Veeck (1999) quien estableció un sistema de asignación de grados dependiendo de la morfología durante la división embrionaria; siendo los preembriones que obtienen el puntaje más alto los seleccionados a transferir (35).

De acuerdo a la clasificación se le asigna un grado 1+ a un preembrión con blastómeros de igual tamaño, no fragmentados; un grado 2+ a un preembrión con blastómeros de igual tamaño y pocos fragmentos citoplasmáticos que cubren < 10% de la superficie del preembrión citoplasmáticos; grado 3+ a los preembriones con blastómeros de diferente tamaño y fragmentación citoplasmática variable y por último, se asigna un grado 4+ a los preembriones con blastómeros de igual o desigual tamaño y de moderada a significativa fragmentación citoplasmática cubriendo más del 10% de la superficie del preembrión y grado 5+ a un preembrión con algunas blastómeros de cualquier tamaño y una severa fragmentación cubriendo más del 50% de la superficie del preembrión.

Fue determinada la calidad de los embriones a transferir de acuerdo a las características morfológicas presentadas, calificándose como buenos embriones, según la clasificación del embrión de Veeck, los embriones 1+ y 2+ y no adecuados o malos los 3+, 4+ y 5+ (35). Determinando que una buena calidad embrionaria son aquellos preembriones con características 1+, 2+.

### **Clasificación morfológica del embrión de Veeck.**

<b>EVALUACION</b>	<b>CARACTERISTICAS MORFOLOGICAS</b>
<b>GRADO 1+</b>	Preembrión con blastómeros de igual tamaño, no fragmentos citoplasmáticos
<b>GRADO 2+</b>	Preembrión con blastómeros de igual tamaño y pocos fragmentos citoplasmáticos que cubren menos del 10% de la superficie del embrión
<b>GRADO 3+</b>	Preembrión con blastómeros de tamaño desigual y fragmentación citoplasmática variable.
<b>GRADO 4+</b>	Preembrión con blastómeros de igual y desigual tamaño y de moderada a significativa fragmentación citoplasmática cubriendo más del 10% de la superficie del preembrión.
<b>GRADO 5+</b>	Preembrión con algunas blastómeros de cualquier tamaño y una severa fragmentación cubriendo más del 50% de la superficie del preembrión.

Sistema de calificación del embrión por grados, dependiendo de sus características morfológicas, en donde el grado 1+ se considera una morfología perfecta, propuesta por Lucinda Veeck en 1999.

**Tabla. Grupo estudio / administración de estradiol en gel**

1.- Día del ciclo en que se inicio el estradiol en gel	F1: 55.7% (n=97) F0: 30.5% (n=53)
2.- Dosis diaria de estradiol en gel	D1: 83.9% (n= 146) D2: 16.1% (n= 28)
3.- Días de aplicación de estradiol en gel.	9.9 ± 4.1

Se formaron 4 grupos de entre las 174 pacientes que recibieron estradiol en gel dependiendo de la fase del ciclo en la que se inició el estradiol en gel.

- Fase del ciclo menstrual en el que se inició la aplicación de estradiol en gel, F0= DÍA 1-7 CICLO, F1= DIA 8-14 CICLO, F2= DIA 15-21 CICLO, F3= DIA 22-28 CICLO.
- Dosis diaria de estradiol en gel, D1= 1 gr. Cada 24 hrs, D2= 1 gr. Cada 12 hrs.
- Días de aplicación de estradiol en gel = número de días que recibieron estradiol en gel (media y desviación estándar).

**Se determinaron los siguientes parámetros en ambos grupos:**

- I. **Tasa de implantación:** No. de sacos gestacionales (USG)/ No. de embriones transferidos <sup>(1)</sup>.
- II. **Tasa de embarazo:** No. de pacientes con 1 o más sacos por USG/No. de ciclos con TE realizadas <sup>(1)</sup>.
- III. **Tasa de aborto:** No. de abortos menores a 20 semanas de gestación después de Frecuencia Cardiaca Fetal presente por ultrasonido/ No. de embarazadas <sup>(1)</sup>.

**ANALISIS ESTADISTICO**

La evaluación de los resultados se efectuó utilizando la prueba de T de Student´s para muestras no pareadas, utilizando el SPSS versión 12.0. Un valor de P < 0.05 fue considerado como estadísticamente significativo.

## X. RESULTADOS

Fueron analizados 250 expedientes clínicos así como las hojas de registro de los ciclos de PE/TE, con un total de 76 pacientes del grupo control, a quienes se les administró tratamiento convencional con estrógenos por vía oral únicamente y 174 pacientes del grupo de estudio, a quienes se les agregó, además del tratamiento previamente mencionado, estradiol en gel.

Las edades de ambos grupos fueron muy similares con una media de  $35.57 \pm 5.91$  años con una edad mínima de 23 y máxima de 50 años para el grupo control y de  $38 \pm 5.04$  años; con una mínima de 21 y máxima de 49 años en el grupo de estudio. El grupo de estudio presentó una población de pacientes de mayor edad con un valor de  $p=0.001$ . Tabla 1 y gráfica 1.

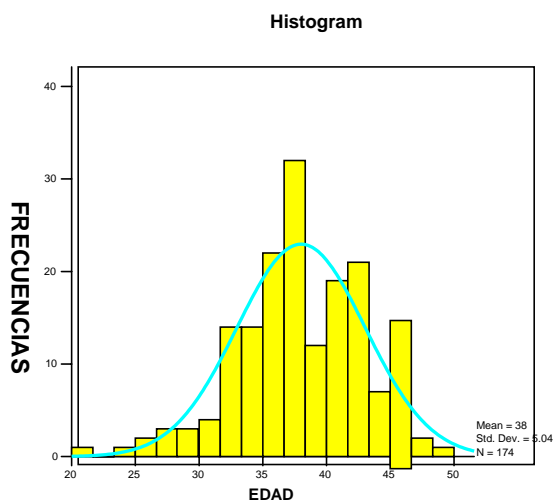
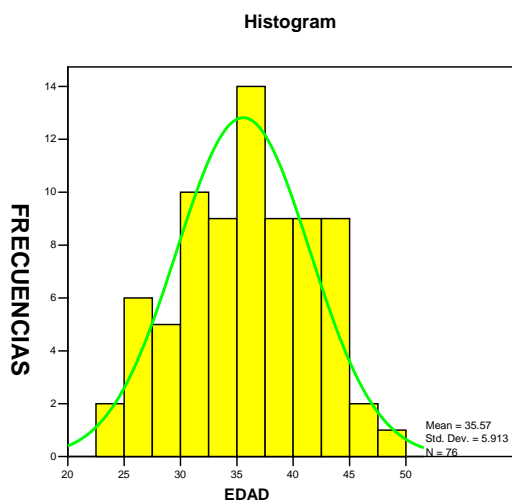
**Tabla y gráfica 1. Características generales de ambos grupos.**

### GRUPO CONTROL

EDAD	
n=	76
Media*	35.57
Desviación estándar*	5.913
Varianza	34.969
Rango	27
Mínimo	23
Máximo	50

### GRUPO ESTUDIO

EDAD	
n=	174
Media*	38.00
Desviación estándar*	5.040
Varianza	25.399
Rango	28
Mínimo	21
Máximo	49



\*  $P= 0.001$ .

### Pacientes con edad mayor o menor a 40 años

Se realizó una división para ambos grupos de la frecuencia de pacientes menores y mayores de 40 años encontrándose que en el grupo control las menores de 40 años correspondieron al 72.4% y las mayores de 40 años al 27.6%, mientras que en el grupo de estudio las menores de 40 años correspondieron al 62.1% y las mayores de 40 años al 37.9 %; encontrándose un porcentaje de pacientes mayores de 40 años en el grupo de estudio  $p=0.02$ . Tabla y gráfica 2.

**Tabla y gráfica 2. Frecuencia pacientes menores o mayores de 40 años.**

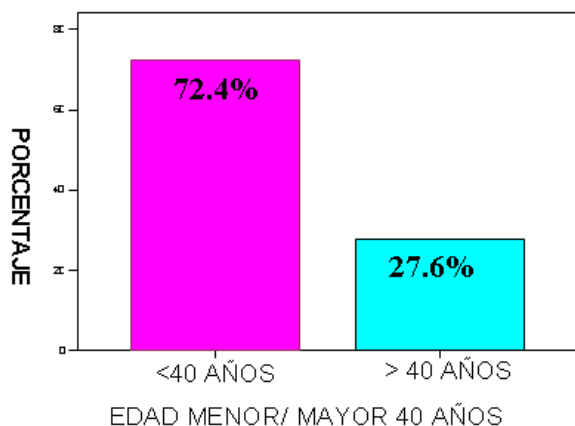
#### Grupo control

	Frecuencias	Porcentaje (%)
< 40 años	55	72.4
> 40 años	21	27.6
<b>Total</b>	<b>76</b>	<b>100</b>

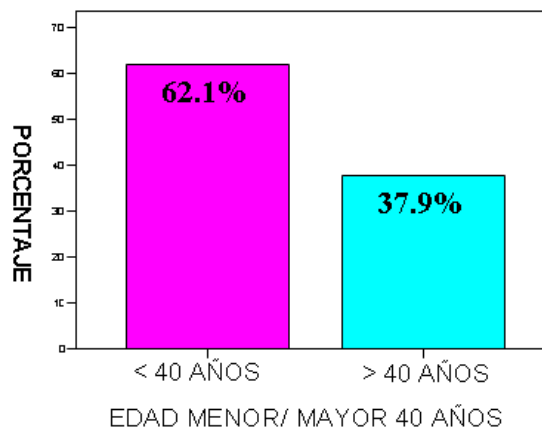
#### Grupo estudio

	Frecuencias	Porcentaje (%)
< 40 años	108	62.1
> 40 años	66	37.9
<b>Total</b>	<b>174</b>	<b>100</b>

#### Grupo control



#### Grupo estudio

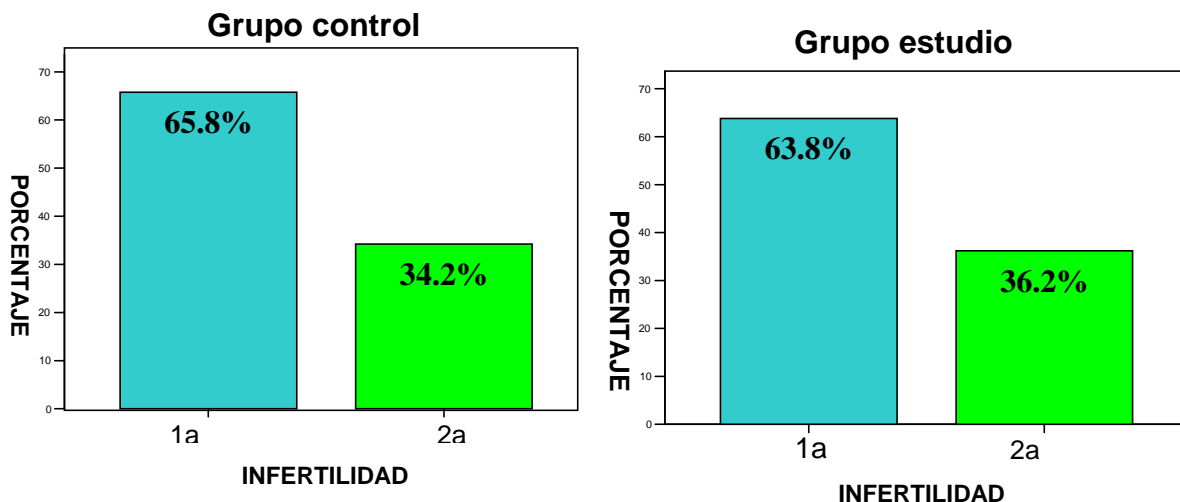


$P=0.02$

Si se estudian ambos grupos en relación al tipo de infertilidad que se presentó más frecuentemente tenemos que para el grupo control el 65.8% presentaron infertilidad primaria mientras que el 34.2% infertilidad secundaria. En el grupo de estudio el 63.8% tuvieron infertilidad primaria y el 36.2% infertilidad secundaria; sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos. Tabla y gráfica 3.

**Tabla y gráfica 3. Frecuencia de infertilidad primaria y secundaria.**

Infertilidad	Grupo control	Grupo estudio
1 <sup>a</sup>	50 (65.8%)	111 (63.8%)
2 <sup>a</sup>	26 (34.2%)	63 (36.2%)
Total	76 (100%)	174 (100%)

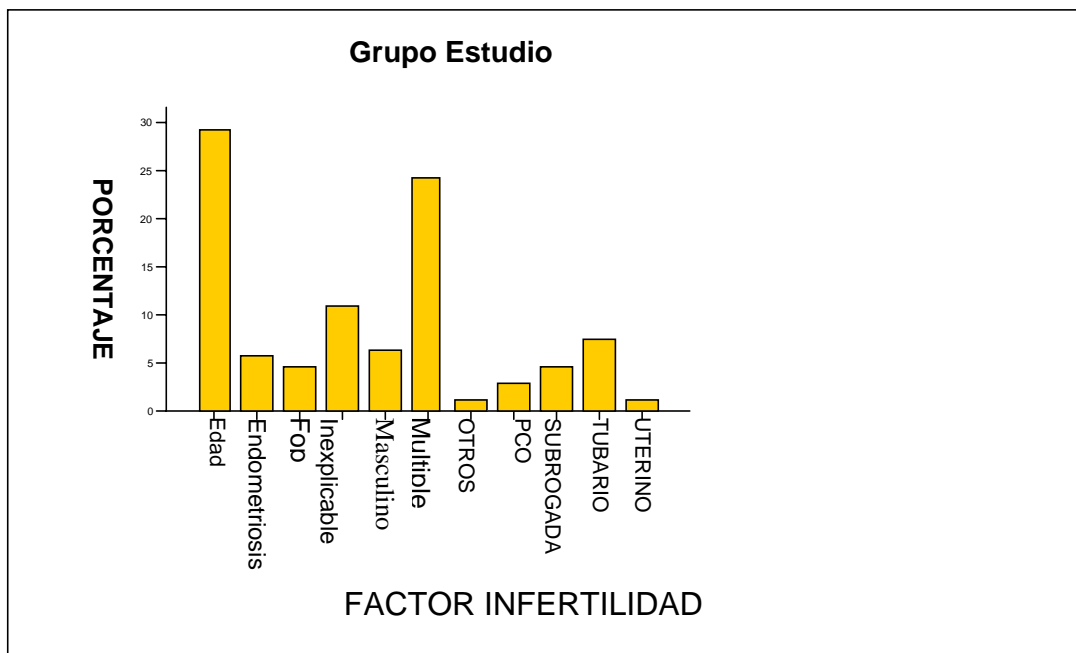
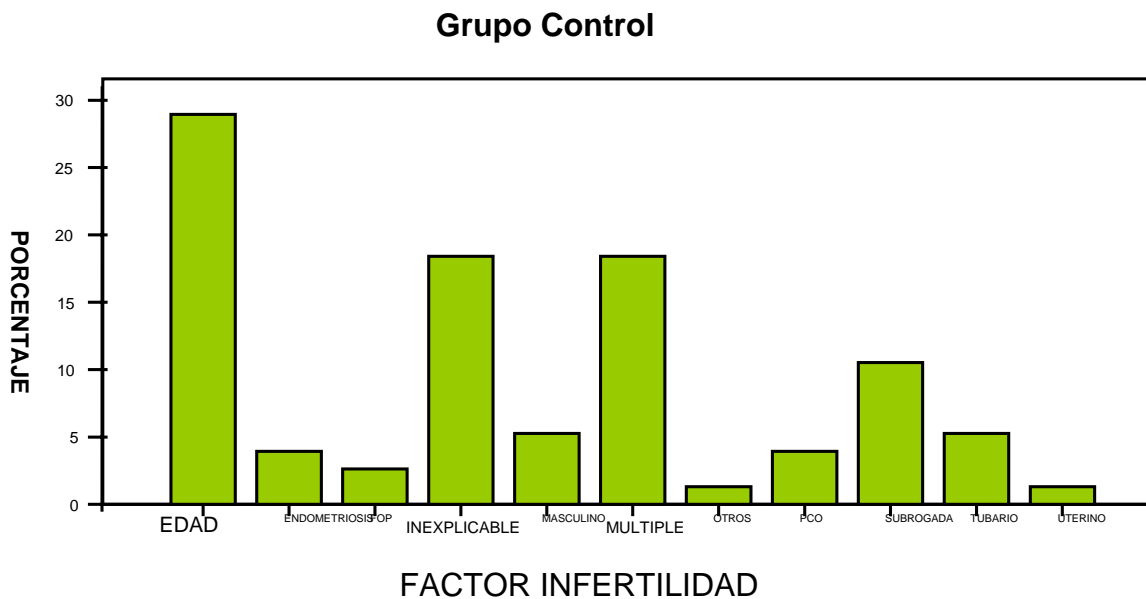


NS= No diferencias significativas.

Los factores de infertilidad que se presentaron con mayor frecuencia en ambos grupos fue la edad con 22 casos en el grupo control (28.9%) y de 46 en el grupo de estudio (26.4%). Sin diferencias estadísticamente significativas. Tabla y gráfica 4.

**Tabla y gráfica 4. Factores de infertilidad.**

Factor de Infertilidad	Grupo control N=76	Grupo estudio N=174
Edad *	22 (28.9%)	50 (28.7%)
Inexplicable	14 (18.4%)	19 (10.9%)
Múltiple	14 (18.4%)	46 (26.4%)
Tubario	4 (5.3%)	13 (7.5%)
Masculino	4 (5.3%)	11 (6.3%)



\*NS= no diferencias significativas.

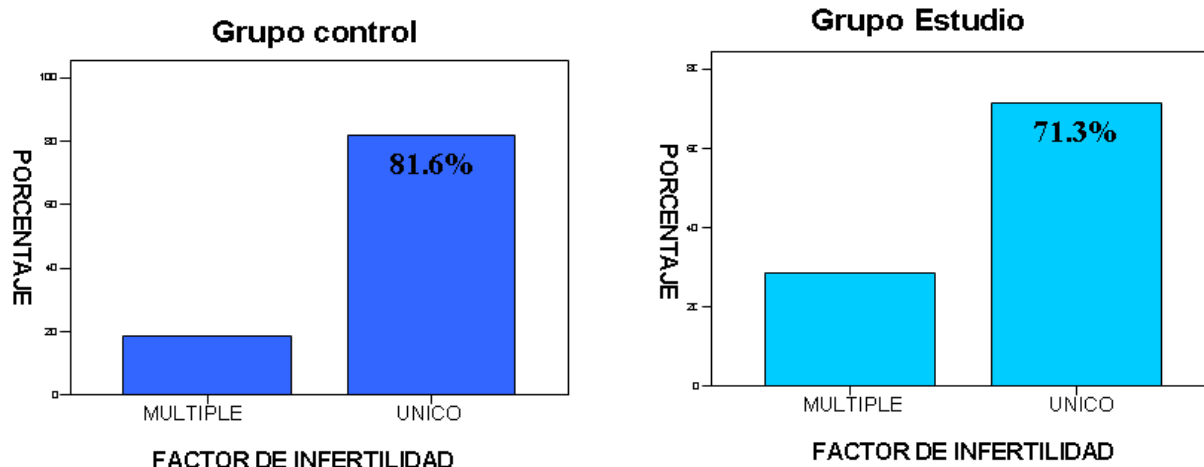
El 81.6% de las pacientes del grupo control y 71.3% de las del grupo en estudio presentaron 1 sólo factor de infertilidad, con un mayor porcentaje de factor único en las pacientes del grupo control P=0.02. Tabla y gráfica 5.



**Tabla y gráfica 5. Factor de infertilidad único o múltiple.**

	Grupo Control (n=76)	Grupo Estudio (n=174)
Factor único*	62 (81.6%)	124 (71.3%)
Factor Múltiple	14 (18.4%)	50 (28.7%)

**P=0.002**

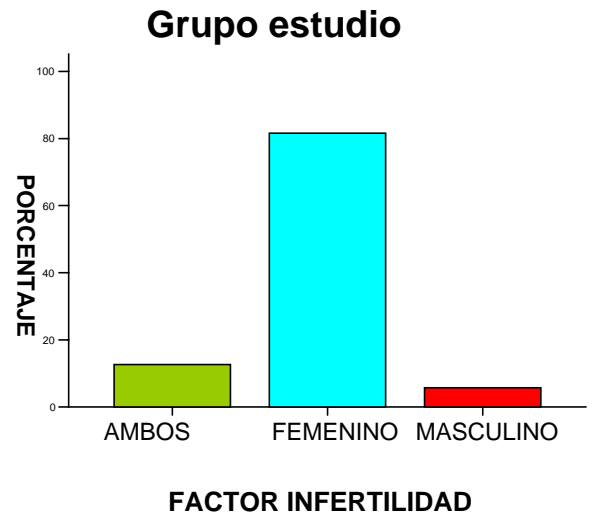
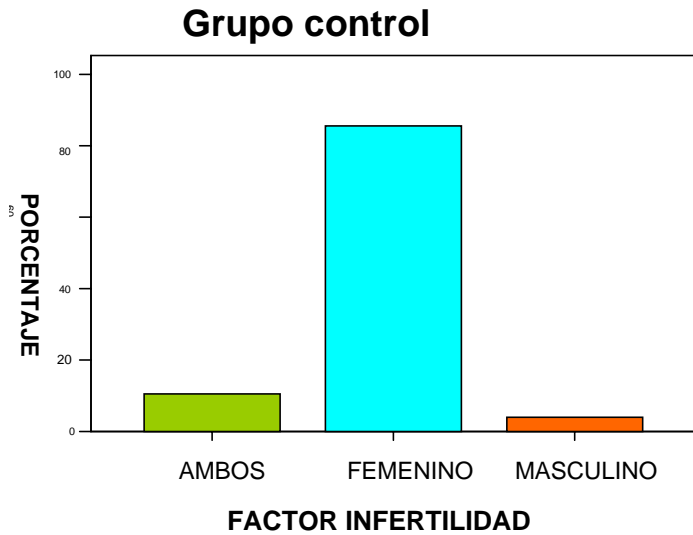


Tanto en el grupo control como en el estudio el factor femenino aislado estuvo presente hasta en el 81.6 % de las pacientes y en el 85.5% de las del grupo control, sin existir diferencias significativas para esta característica evaluada. Tabla y gráfica 6.

**Tabla y grafica 6. Frecuencia de factor femenino, masculino o ambos.**

	Grupo Control n=76	Grupo Estudio n=174
Factor Femenino*	65 (85.5%)	142 (81.6%)
Factor masculino	3 (3.9%)	10 (5.7%)
Ambos (Femenino y masculino)	8 (10.5%)	22 (12.6%)
Total	76 (100%)	174 (100%)

\*NS= sin diferencias estadísticamente significativas.

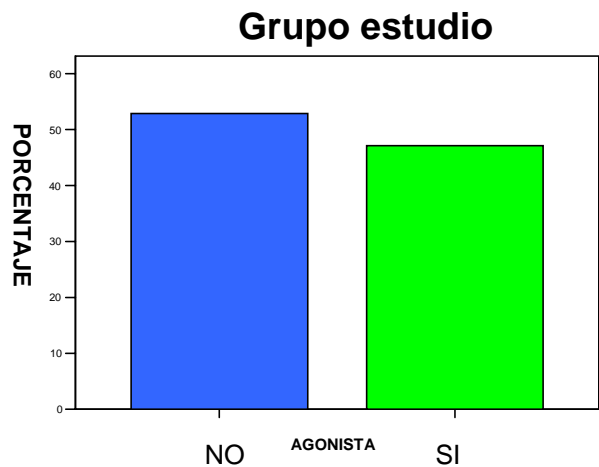
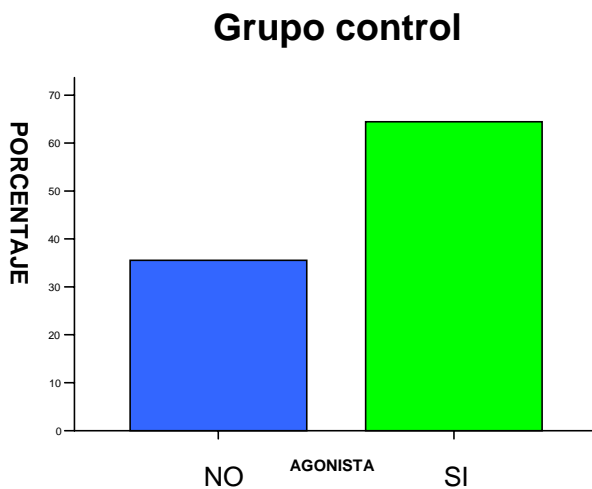


El Uso de Agonista de GnRH en protocolo de fase lútea corta mediante la administración diaria del medicamento (LUCRIN) se utilizó con mayor frecuencia en las pacientes del grupo control que en las del grupo estudio (64.5% VS 47.1%  $p < 0.001$ ) tabla y gráfica 7.

**Tabla y gráfica 7. Frecuencias y porcentajes del uso de agonista de GnRH.**

	Grupo control	Grupo estudio
<b>Agonista GnRH*</b>	<b>49 (64.5%)</b>	<b>82 (47.1%)</b>

**\*P=0.001**

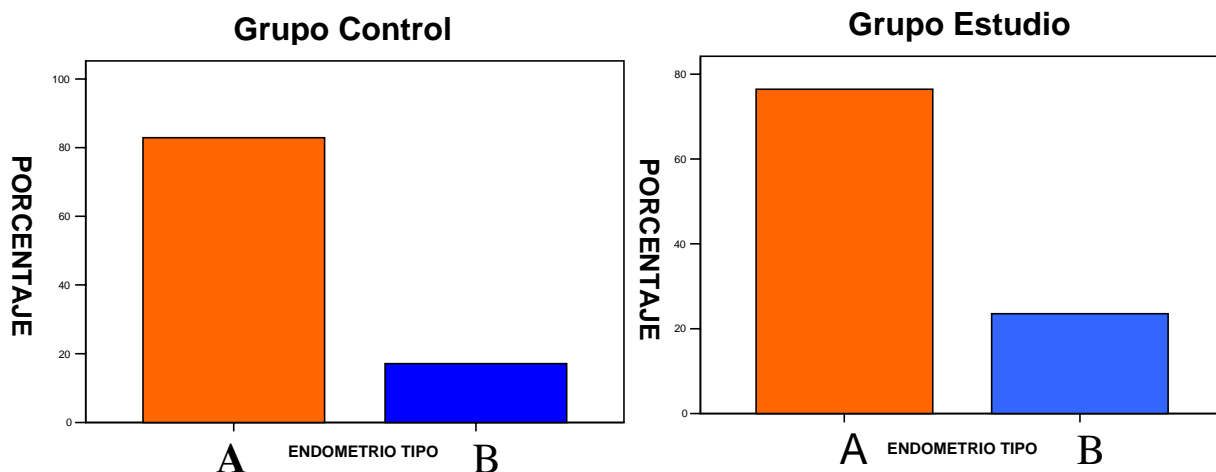


De acuerdo a la evaluación del aspecto ultrasonográfico del endometrio el 82.9% correspondió al tipo A mientras que el restante 17.1% a tipo B. En el grupo de estudio el 76.4% se clasificó como A y el otro 23.6% como B, sin diferencias significativas para ambos grupos. Tabla y gráfica 8.

**Tabla y gráfica 8. Características del endometrio evaluadas por ultrasonido transvaginal.**

	<b>Grupo control n=76</b>	<b>Grupo Estudio n=174</b>	<b>P</b>
<b>Endometrio tipo:</b>			
<b>A</b>	<b>63 (82.9%)</b>	<b>133 (76.4%)</b>	<b>NS</b>
<b>B</b>	<b>13 (17.1%)</b>	<b>41 (23.6%)</b>	<b>NS</b>
<b>Total</b>	<b>76 (100%)</b>	<b>174 (100%)</b>	

NS= Sin diferencias estadísticamente significativas.



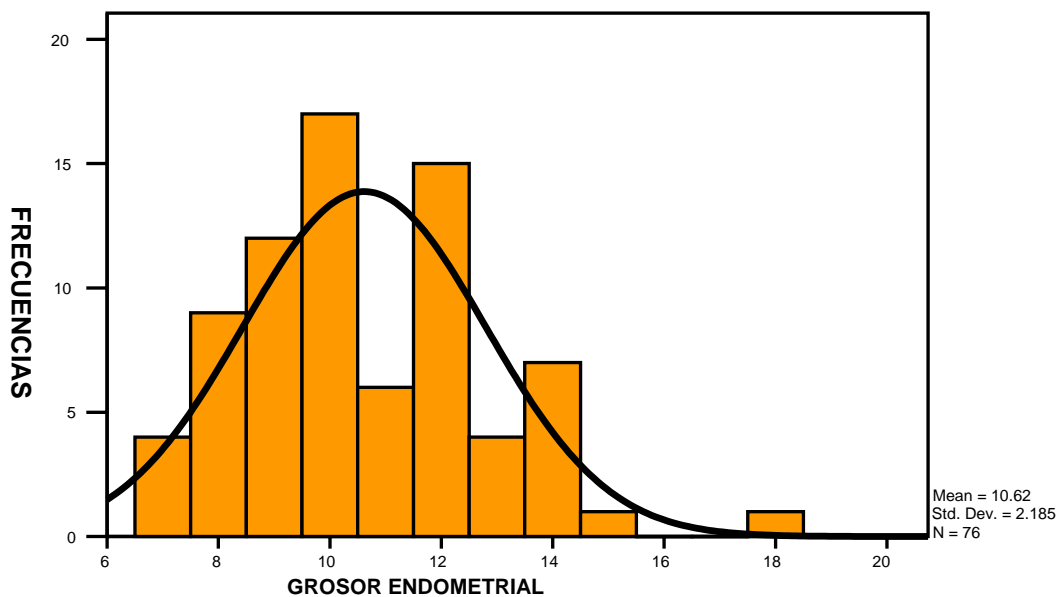
De acuerdo a las mediciones del grosor endometrial para ambos grupos, la media del grosor endometrial del grupo control fue de  $10.6 \pm 2.1$  mm y para el grupo en estudio fue de  $9.6 \pm 1.7$  mm. Con una media y desviación estándar mayor para el grupo control ( $P=0.001$ ). (tabla y gráfica 9 )

**Tabla y gráfica 9. Grosor endometrial en milímetros**

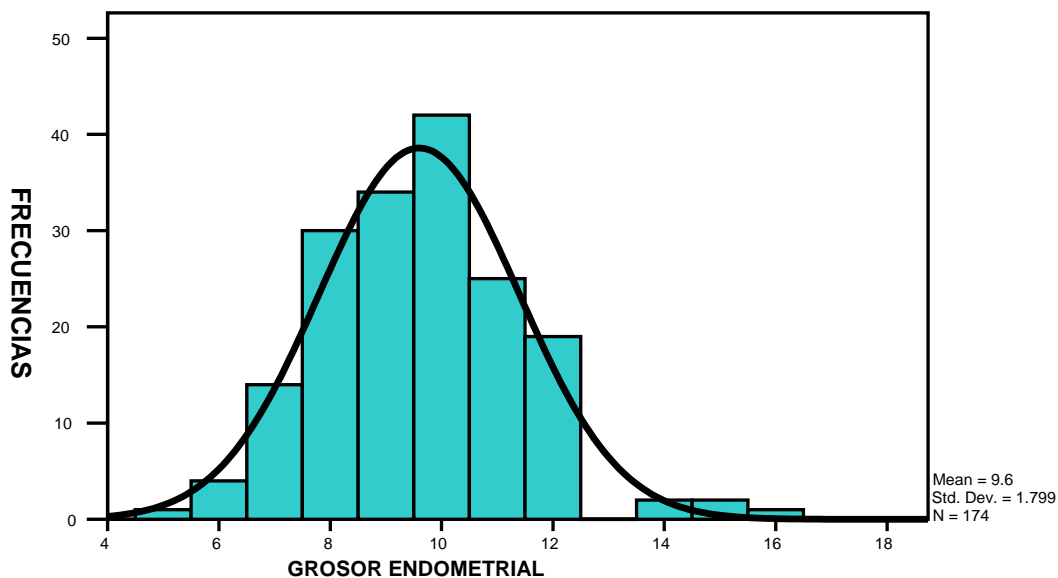
Valor en mm.	Grupo control n= 76	Grupo estudio n=174
Media*	10.6	9.6
Desviación estándar*	2.1	1.7
Varianza	4.7	3.2
Rango	11	11
Mínimo	7	5
Máximo	18	16

P=0.001

### Grupo Control



### Grupo Estudio

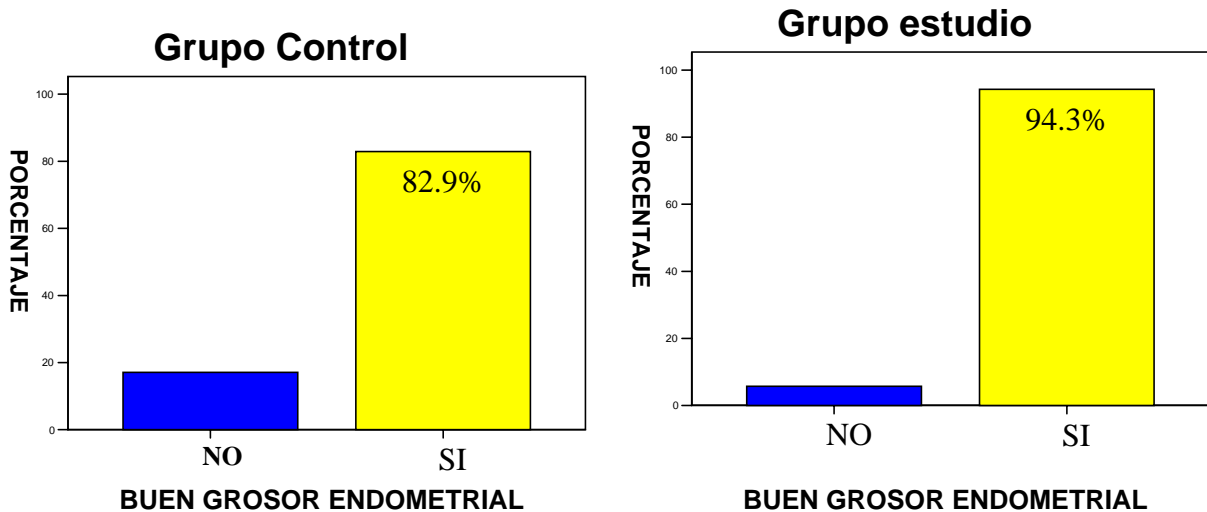


Para evaluar un buen grosor endometrial, se tomó como parámetro un endometrio con mediciones de entre 7 – 13 mm medido por ultrasonido transvaginal previo a la transferencia de embriones. Con una frecuencia de buen grosor endometrial en el 82.9% de las pacientes del grupo control en comparación con 94.3 % del grupo de estudio (P=0.001) Tabla y gráfica 10.

**Tabla y gráfica 10. Buen grosor endometrial**

	<b>Grupo Control n=76</b>	<b>Grupo Estudio n=174</b>	<b>P</b>
<b>Grosor endometrial de 7-13mm</b>	63 (82.9%)	164 (94.3%)	P=0.001

Del total de embarazos, 4 de ellos fueron con endometrios de 7 mm y 1 de 6 mm, todos con evolución normal del embarazo.

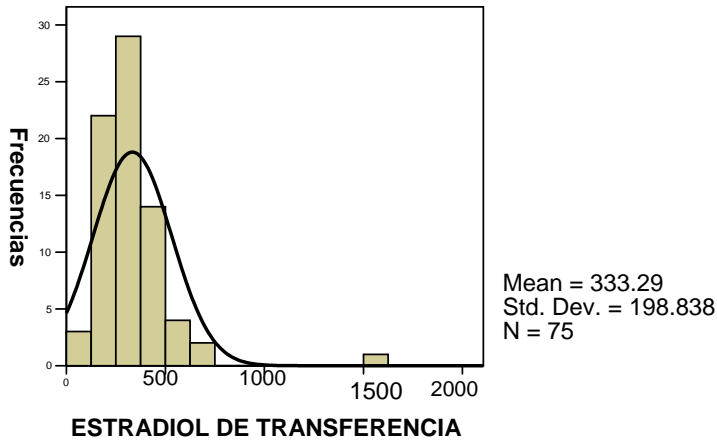


Al determinar las concentraciones séricas de estradiol el día de la transferencia y comparar ambos grupo se observó que para el grupo control la media fue de  $333.29 \pm 198.83$  pg/ml de estradiol y para el grupo en estudio fue significativamente mayor,  $422.79 \pm 254.32$  pg/ml de estradiol (P=0.006), Tabla y gráfica 11.

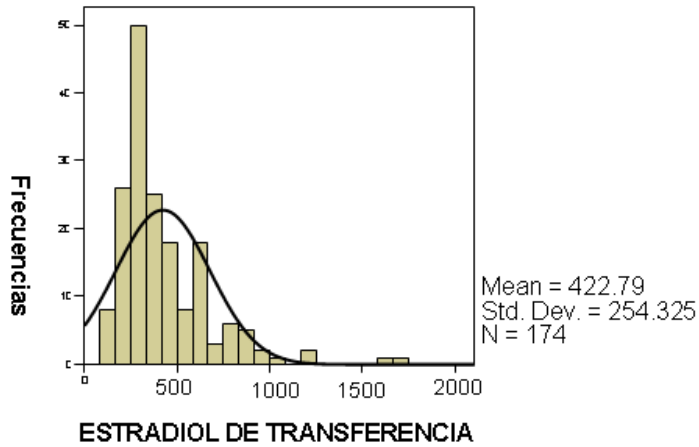
**Tabla y gráfica 11. Concentraciones séricas de estradiol determinados el día de la transferencia de embriones.**

<b>Valor en pg/ml.</b>	<b>Grupo control n= 75</b>	<b>Grupo estudio n=174</b>	<b>P</b>
<b>Media *</b>	333.29	422.79	P<0.01
<b>Desviación estándar*</b>	198.83	254.32	
<b>Rango</b>	1550	1631	
<b>Mínimo</b>	71	111	
<b>Máximo</b>	1621	1742	

### Grupo control



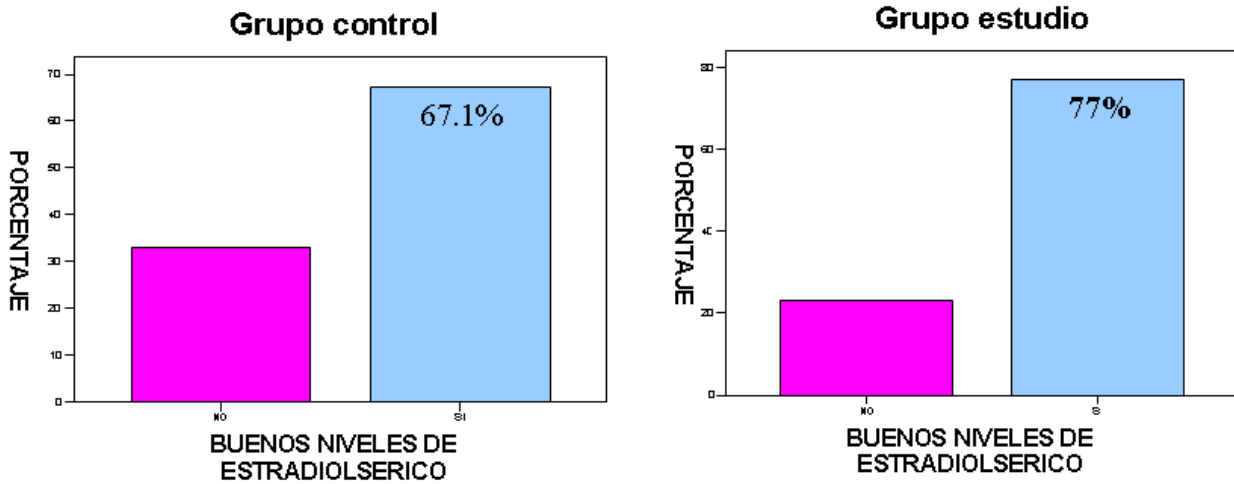
### Grupo Estudio



Se obtuvieron las cifras del estradiol sérico el día de la transferencia de embriones y se estableció un rango, de acuerdo a lo reportado por otros centros de reproducción asistida, dentro del cual el valor de estradiol pudiera ser considerado adecuado. Los valores de estradiol seleccionados fueron de entre 250-800pg/ml. Para el grupo control, el porcentaje de pacientes con un nivel óptimo de estradiol fue del 67.1% mientras que para el grupo en estudio fue del 77%; siendo significativamente mayor en el grupo de estudio (P=0.002) Tabla y gráfica 12.

**Tabla y gráfica 12. Niveles de estradiol adecuados**

	Grupo control	Grupo estudio	P
Estradiol 250-800 pg/ml.	51 (67.1%)	134 (77%)	P=0.002

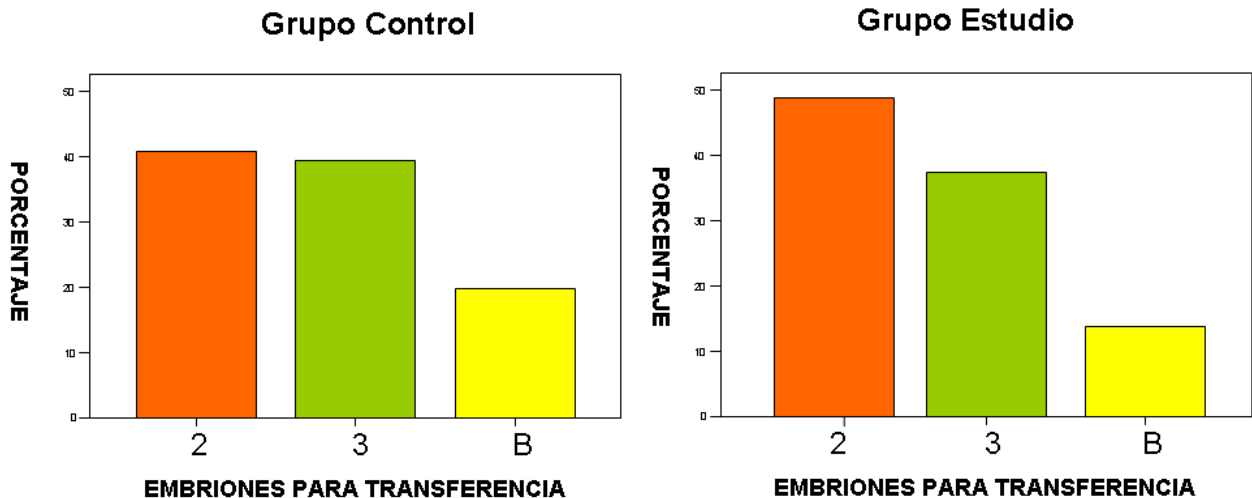


Se evaluaron los embriones de acuerdo al día en que fueron transferidos, siendo la mayoría de ellos transferidos en día 2 y 3 de desarrollo. En el grupo control el 40.8% de los embriones fueron transferidos en día 2 y 39.5% en día 3 mientras que el grupo de estudio fueron transferidos el 48.9% en día 2 y el 37.4% en día 3. No se demostraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la fase del desarrollo en que fueron transferidos los embriones Tabla y gráfica 13.

**Tabla y gráfica 13. Frecuencia y porcentaje de embriones transferidos.**

	Grupo control n=76	Grupo estudio n=174	p
<b>Embriones en día 2.*</b>	31 (40.8%)	85 (48.9%)	NS
<b>Embriones en día 3.*</b>	30 (39.5%)	65 (37.4%)	NS
<b>Embriones en blastocisto*</b>	15 (19.7%)	24 (13.8%)	NS

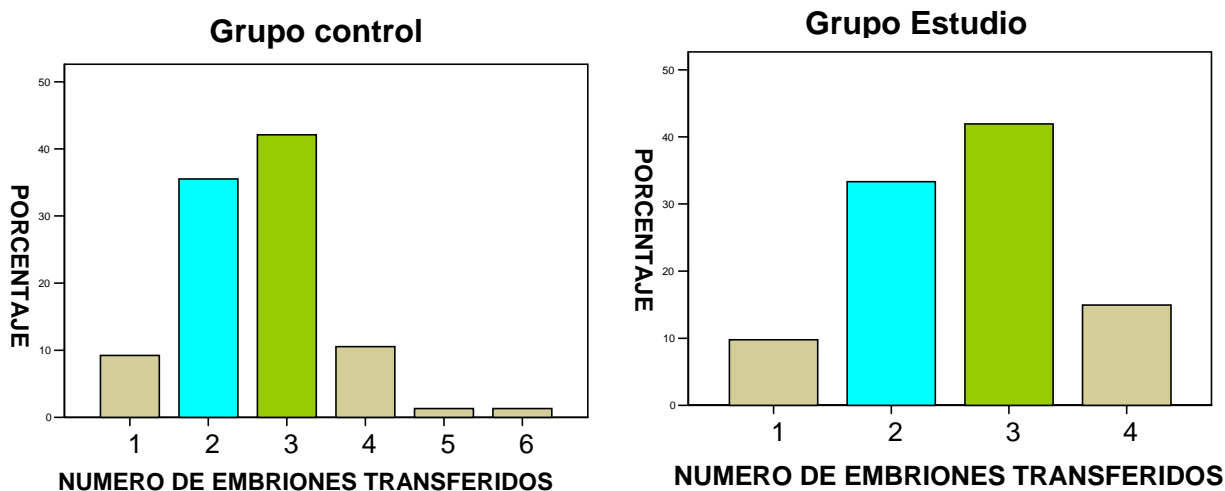
\* NS= No diferencias estadísticamente significativas.



Si consideramos el número de embriones transferidos por paciente, en el grupo control se transfirieron 3 embriones en 32 pacientes (42.1%) comparado con 73 pacientes (42%) en el grupo de estudio. No se presentaron diferencias estadísticamente significativas de acuerdo al número de embriones transferidos por paciente en ambos grupos. Tabla y gráfica 14.

**Tabla y gráfica 14. Número de embriones transferidos por paciente.**

Numero de embriones transferidos por paciente	Grupo control n=76	Grupo estudio n= 174	P:
1	7 (9.2%)	17 (9.8%)	P > 0.05
2	27 (35.5%)	58 (33.3%)	
3	32 (42.1%)	73 (42%)	
4	8 (10.5%)	26 (14.9%)	
5	1 (1.3%)	0	
6	1 (1.3%)	0	



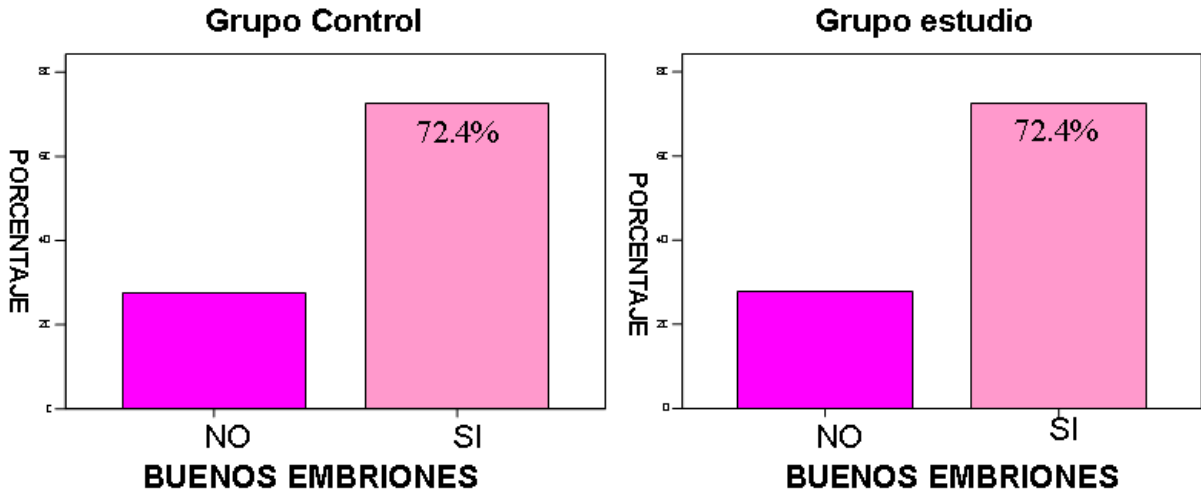
Dentro del grupo control de pacientes, el 72.4%, al igual que en el grupo de estudio, se transfirieron al menos 1 embrión de buena calidad de acuerdo a la clasificación de Veeck (35). No se presentaron diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos. Tabla y gráfica 15.

**Tabla y gráfica 15.- Número de pacientes con al menos 1 embrión transferido de buena calidad.**

	Grupo Control n=76	Grupo estudio n=174	P
<b>Al menos 1 embrión transferido de buena calidad</b>	55 (72.4%)	126 (72.4%)	NS

NS= Sin diferencias estadísticamente significativas.

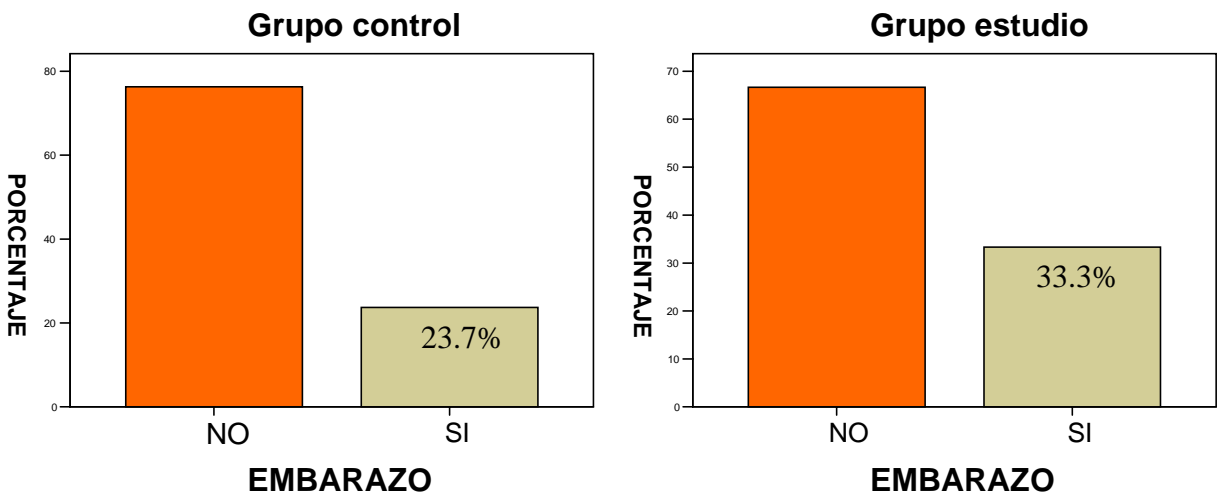




Determinando la frecuencia y porcentaje de embarazos en cada grupo, se identificó en el grupo control un 23.7% de embarazos comparado con 33.3% del grupo en estudio; encontrándose una mayor frecuencia de embarazos en el grupo de estudio,  $P=0.002$ . Tabla y gráfica 16.

**Tabla y gráfica 16. Frecuencia de embarazo**

	Grupo control n=76	Grupo estudio n= 174	p
<b>Embarazo</b>	<b>18 (23.7%)</b>	<b>58 (33.3%)</b>	<b>P = 0.002</b>



De los embarazos logrados y de acuerdo al número de sacos identificados por ultrasonido en cada paciente se determinó si estos embarazos eran: únicos, gemelares, múltiples o ectópicos, encontrándose que en el grupo de estudio se presentaron embarazos únicos hasta en el 89.6% comparado con 66.6% de las del grupo control  $P= 0.001$ . Tabla 17.

**Tabla 17. Número de sacos por USG, frecuencias de embarazo único, gemelar, múltiple o ectópicos.**

	<b>Grupo control n=76</b>	<b>Grupo estudio n=174</b>	<b>P</b>
<b>No. sacos USG</b>	<b>26</b>	<b>64</b>	
<b>Embarazos:</b>			
<b>Únicos</b>	<b>12 (66.6%)</b>	<b>52 (89.6%)</b>	<b>P=0.001</b>
<b>Gemelos</b>	<b>4 (22.2%)</b>	<b>4 (6.8%)</b>	<b>P=0.001</b>
<b>Trillizos</b>	<b>2 (11.11%)</b>	<b>1 (1.7%)</b>	<b>P=0.001</b>
<b>Ectópicos</b>	<b>0</b>	<b>1 (1.7%)</b>	<b>NS</b>

NS= Sin diferencia estadísticamente significativa.

Para evaluar el efecto del medicamento una vez ocurrido el embarazo se recopilaron los datos relacionados a la evolución del embarazo. En el grupo control la evolución del embarazo fue normal en el 83.3% comparado con el 82.7% del grupo en estudio, tampoco se encontraron diferencias en las frecuencias de aborto en ambos grupos, siendo del 16.7 % para el grupo control y del 15.5% para el grupo en estudio. Tabla 18.

**Tabla 18. Evolución del embarazo**

<b>Evolución del embarazo</b>	<b>Grupo control n=76</b>	<b>Grupo estudio n=174</b>	<b>P</b>
<b>Normal</b>	<b>15 (83.3%)</b>	<b>48 (82.7%)</b>	<b>NS</b>
<b>Aborto</b>	<b>3 (16.7%)</b>	<b>9 (15.5%)</b>	<b>NS</b>
<b>Ectópico</b>	<b>0</b>	<b>1 (1.7%)</b>	<b>NS</b>
<b>Total</b>	<b>18 (100%)</b>	<b>58 (100%)</b>	

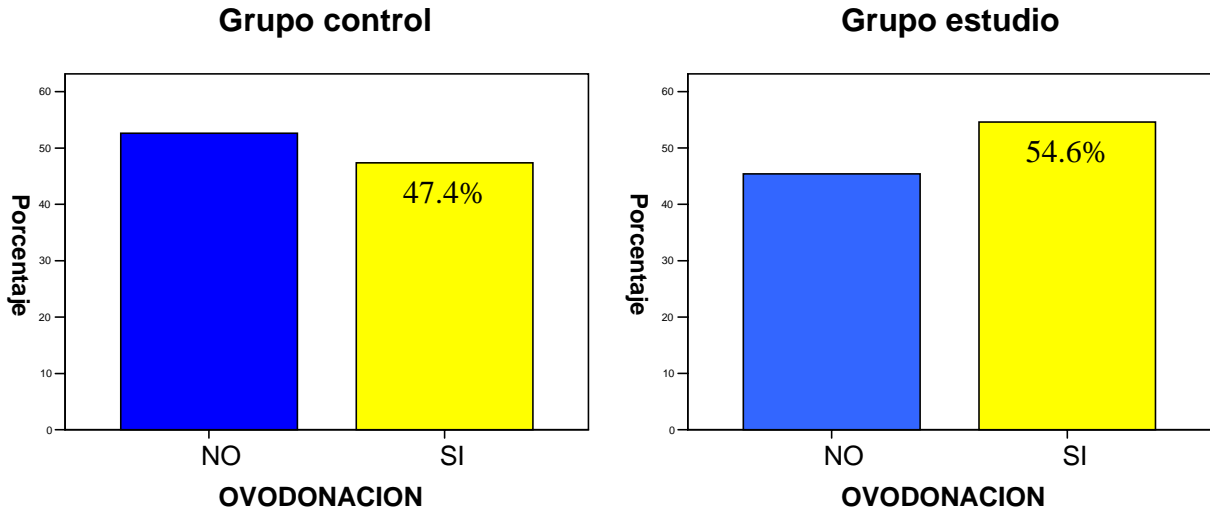
NS= Sin diferencias estadísticamente significativas.

Dentro de los parámetros evaluados se consideró el número de pacientes que requirieron de ovodonación para los ciclos de preparación endometrial para transferencia de embriones, encontrándose que la ovodonación se llevó a cabo en el 47.4% de las pacientes del grupo control y en el 54.6% de las del grupo en estudio; no existiendo diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos. Tabla y gráfica 19.

**Tabla y gráfica 19. Frecuencias de ciclos con ovodonación.**

	<b>Grupo control n=76</b>	<b>Grupo estudio n=174</b>	<b>P</b>
<b>Ciclos PE/TE con ovodonación</b>	<b>36 (47.4%)</b>	<b>95 (54.6%)</b>	<b>NS</b>

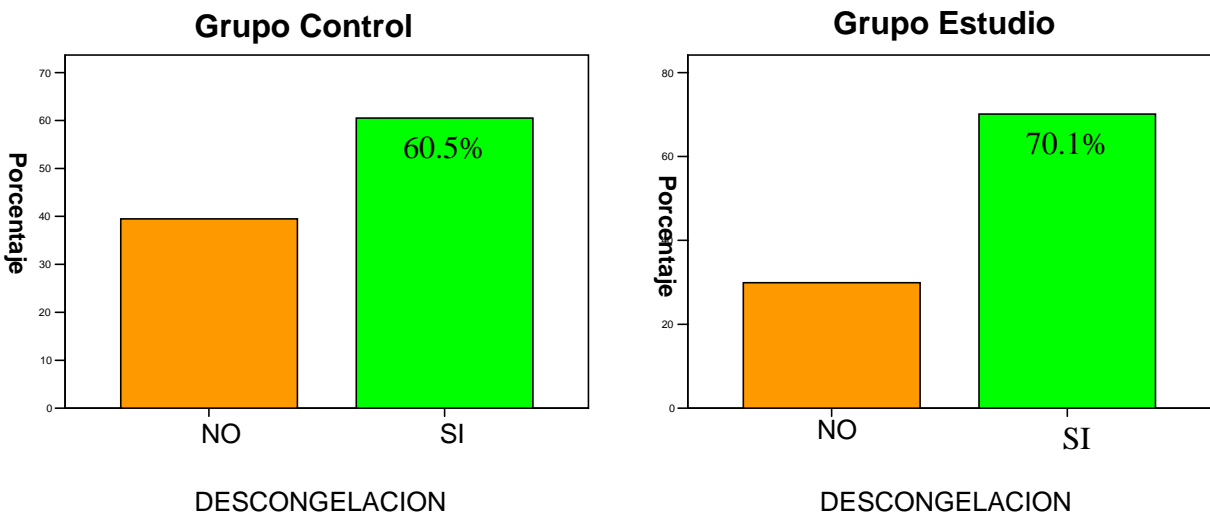
NS= Sin diferencias estadísticamente significativas.



Fueron identificadas las pacientes a las que se les realizó el ciclo de preparación endometrial con descongelación de embriones para su transferencia siendo del 60.5% en el grupo control y de 70.1% en el grupo de estudio; siendo mayor el porcentaje de embriones transferidos previa descongelación para el grupo en estudio (P=0.002). Tabla y gráfica 20.

**Tabla y gráfica 20. Frecuencias de ciclos de preparación endometrial para transferencia de embriones previa descongelación.**

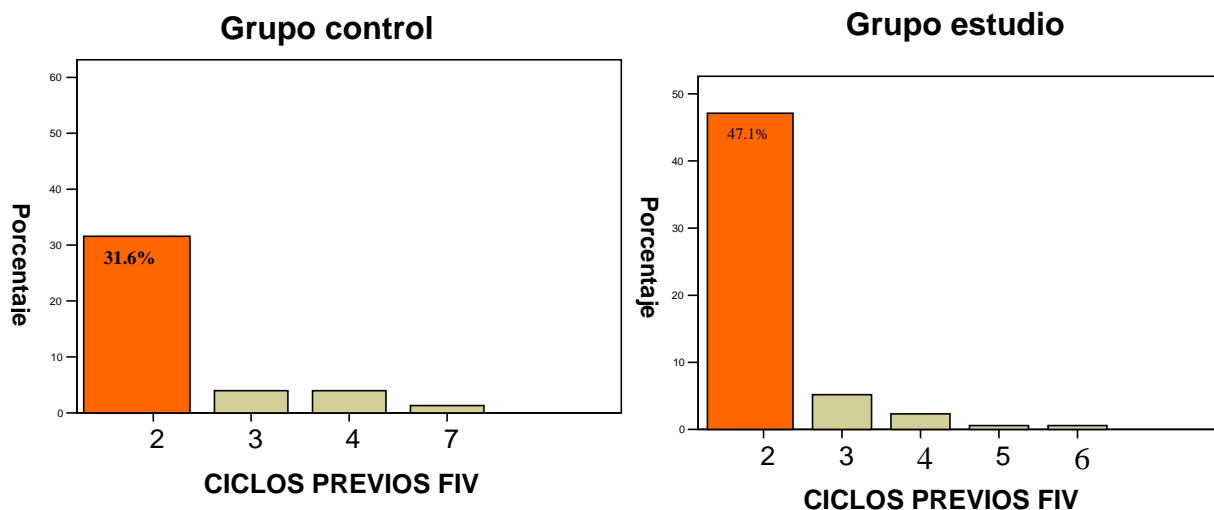
	<b>Grupo control n=76</b>	<b>Grupo estudio n=174</b>	<b>P</b>
<b>Ciclos PE/TE con descongelación</b>	<b>46 (60.5%)</b>	<b>122 (70.1%)</b>	<b>P= 0.002</b>



Se estudiaron los ciclos de ambos grupos determinando si se trataba del primer ciclo de preparación endometrial para transferencia de embriones o ya contaban con ciclos previos realizados, En el grupo control en el 59.2% de las pacientes se trataba de su primer ciclo en comparación con el 44.3% de las pacientes del grupo de estudio (P=0.001). De las pacientes que contaban con ciclos previos en la mayoría de ellas se trataba del segundo ciclo en el 31.6% de las pacientes del grupo control comparados con el 47.1% de las del grupo de estudio P=0.001. Tabla y gráfica 21.

**Tabla y gráfica 21. 1er ciclo o ciclos previos de preparación endometrial para transferencia de embriones.**

	<b>Grupo control n=76</b>	<b>Grupo estudio n=174</b>	<b>P</b>
<b>1er ciclo de PE/TE</b>	<b>45 (59.2%)</b>	<b>77 (44.3%)</b>	<b>P=0.001</b>
<b>Número de ciclos de PE/TE:</b>			
• 2°	<b>24 (31.6%)</b>	<b>82 (47.1%)</b>	<b>P=0.001</b>
• 3°	<b>3 (3.9%)</b>	<b>9 (5.2%)</b>	<b>NS</b>
• 4°	<b>3 (3.9%)</b>	<b>4 (2.3%)</b>	<b>NS</b>

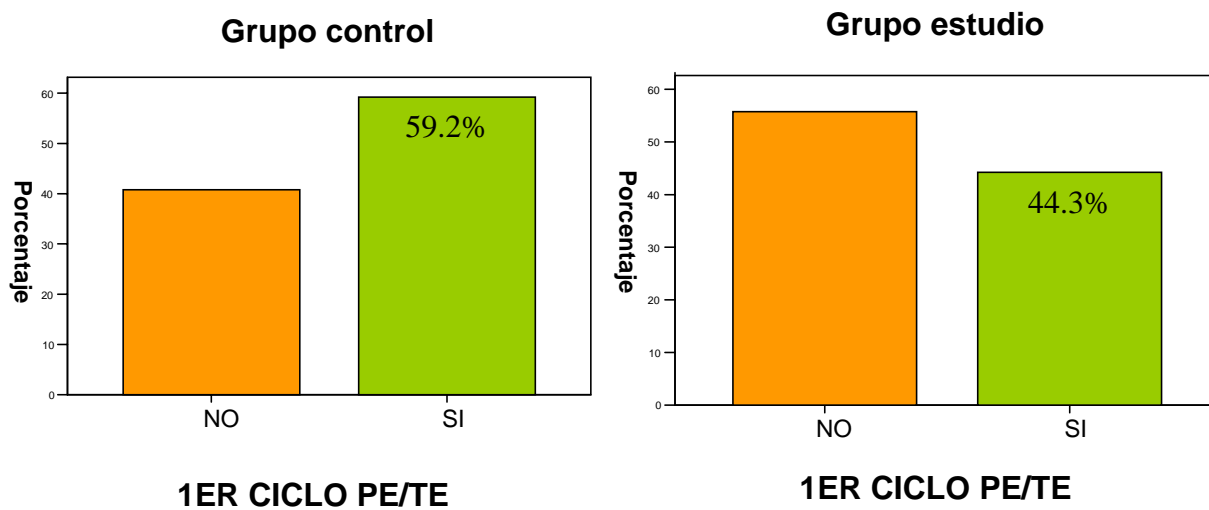
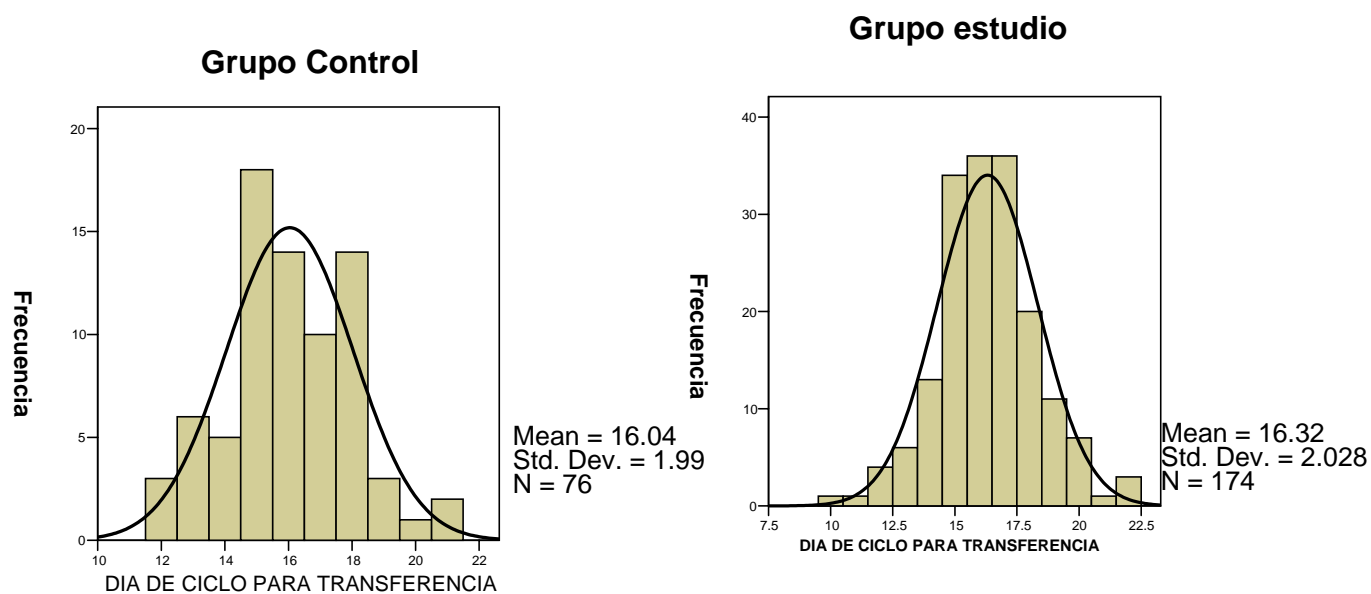


Considerando el día del ciclo menstrual en que fue realizada la transferencia de embriones se observó que no existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Para el grupo control fue de  $16.04 \pm 1.9$  mientras que para el grupo de estudio fue de  $16.32 \pm 2.0$ . Tabla y gráfica 22.

**Tabla y gráfica 22. Día del ciclo en que se realizó la transferencia de embriones.**

Día del ciclo de la transferencia de embriones	Grupo control n=76	Grupo estudio n=174	P
Media*	16.04	16.32	NS
Desviación Estándar*	1.9	2.0	NS
Rango	9	12	
Mínimo	12	10	
Máximo	21	22	

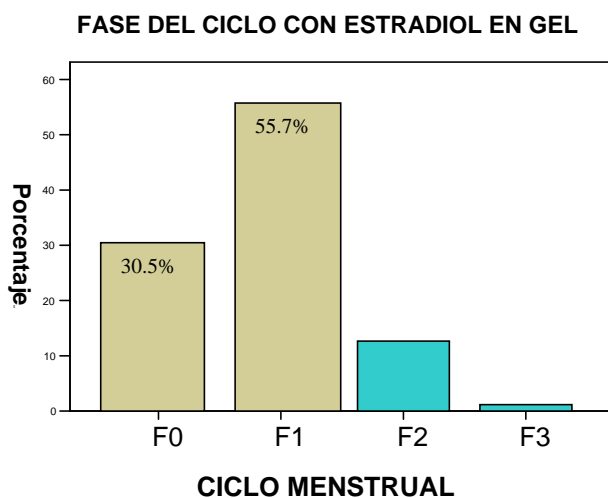
NS= Sin diferencias estadísticamente significativas.



La aplicación de estradiol en gel para el grupo de estudio se realizó de la siguiente manera: se formaron 4 grupos de acuerdo a los días del ciclo en los cuales se inició la administración del medicamento. F0: correspondió a los primeros 7 días del ciclo menstrual, F1 del 8° al 14° día del ciclo, F2 a la administración del día 15° al 21° del ciclo y F3 a la administración a partir del 22° al 28° día del ciclo. De acuerdo a esta clasificación 97 pacientes (55.7%) se administró en F1 seguido de la administración en F0 en 53 pacientes (30.5%).

**Tabla y gráfica 23. Frecuencias de aplicación de estradiol en gel de acuerdo a la fase del ciclo menstrual en el que fue aplicado.**

Estradiol en gel	Frecuencias y porcentajes
F0	53 (30.5%)
F1	97 (55.7%)
F2	22 (12.6%)
F3	2(1.1%)
<b>Total</b>	174 (100%)

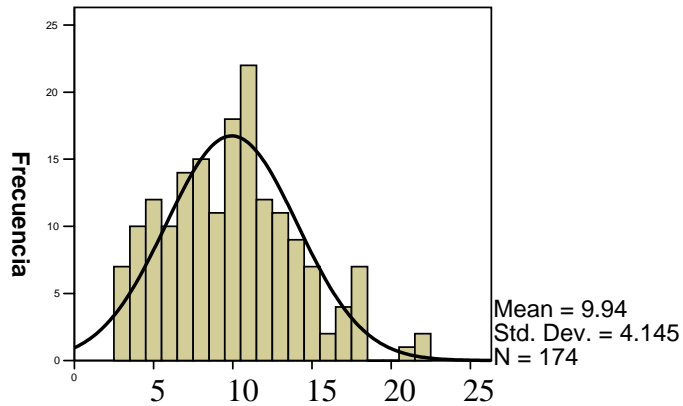


Numero de días en los que fue aplicado el estradiol en gel en el grupo de estudio. La media calculada fue de  $9.9 \pm 4.14$  días, con un rango de 19 días, el mínimo de días en que se utilizó fue de 3 y el máximo de 22 días. Tabla y gráfica 24.

**Tabla y gráfica 24. Número de días en que se aplicó estradiol en gel en las pacientes del grupo de estudio.**

n= 174	NÚMERO DE DÍAS DE APLICACIÓN DE ESTRADIOL EN GEL
MEDIA	9.9
DESVIACION ESTANDAR	4.14
RANGO	19
MINIMO	3
MAXIMO	22

### Grupo estudio



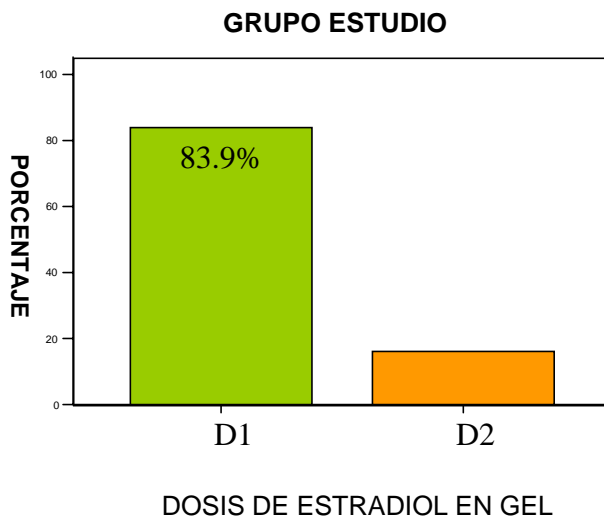
DÍAS DE APLICACION DE ESTRADIOL EN GEL

Las dosis del estradiol en gel que fueron utilizadas fueron las siguientes:

- D1: 1 gr. cada 24 hrs.
- D2: 1 gr. cada 12 hrs.

**Tabla y gráfica 25. Dosis de estradiol en gel utilizado en el grupo de estudio.**

Dosis de estradiol en gel	Frecuencia
<b>D1</b>	146 (83.9%)
<b>D2</b>	28 (16.1%)
<b>Total</b>	174 (100%)



**Tabla 26. Aplicación de estradiol en gel en el grupo de estudio.**

Día del ciclo en que inicio sandrena	F1: 55.7% F0: 30.5%
Dosis diaria de sandrena	D1: 83.9% D2: 16.1%
Días de aplicación de sandrena	9.9 ± 4.1



**Tabla 27. Resumen de frecuencias y porcentajes en ambos grupos.**

	<b>Grupo control n= 76</b>	<b>Grupo estudio n= 174</b>	<b>p</b>
Edad	35.57 ± 5.9	38± 5.04	<b>P=0.001</b>
Mayores de 40 años	27.6% (n=21)	37.9% (n=66)	<b>P=0.02</b>
Infertilidad 1 <sup>a</sup>	65.8% (n=50)	63.8% (n=111)	NS
Factor de infertilidad (edad)	28.9% (n=22)	26.4% (n=46)	NS
Factor único infertilidad	81.6% (n=62)	71.3% (n=124)	<b>P=0.02</b>
Factor múltiple de infertilidad	18.4% (n=14)	28.7% (n=50)	<b>P=0.02</b>
Factor infertilidad femenino	85.5% (n= 65)	81.6% (n=142)	NS
Factor infertilidad masculino	3.9% (n=3)	5.7% (n= 10)	NS
Factor infertilidad masculino/ femenino	10.5% (n=8)	12.6% (n=22)	NS
<b>Agonista de GnRH<sup>a</sup></b>	<b>64.5% (n=49)</b>	<b>47.1% (n=82)</b>	<b>P=0.001</b>
Endometrio A	82.9% (n=63)	76.4% (n=133)	NS
Endometrio B	17.1% (n=13)	23.6% (n=41)	NS
Grosor endometrial	<b>10.6 ± 2.1</b>	<b>9.6 ± 1.7</b>	<b>P=0.0001</b>
<b>Buen grosor endometrial<sup>b</sup></b>	<b>82.9% (n= 63)</b>	<b>94.3% (n=164)</b>	<b>P=0.001</b>
<b>Estradiol sérico</b>	<b>333.2 ± 198.8</b>	<b>422.7 ± 254.3</b>	<b>P=0.006</b>
Adecuado nivel estradiol	67.1% (n=51)	77% (n=134)	<b>P=0.002</b>
Día de embriones para transferencia:			
2° día	40.8% (n=31)	48.9% (n=85)	NS
3er día	39.5% (n=30)	37.4% (n=65)	NS
5° día	19.7% (n=15)	13.8% (n=24)	NS
No. de embriones transferidos:			
Tres	42.1% (n=32)	42% (n= 73)	NS
Dos	27% (n= 35)	33.3% (n= 58)	NS
Embriones transferidos buena calidad	72.4% (n=55)	72.4% (n=126)	NS
Embarazadas	23.7% (n=18)	33.3% (n=58)	<b>P=0.02</b>
<b>Embarazos únicos<sup>a</sup></b>	<b>66.6% (n=12)</b>	<b>89.6% (n=52)</b>	<b>P=0.001</b>
Embarazos gemelares	22.2% (n=4)	6.8% (n= 4)	<b>P=0.001</b>
Embarazo múltiple	11.2% (n=2)	1.7% (n=1)	<b>P=0.001</b>
Embarazo ectópico	0	1.7% (n=1)	NS
Evolución normal embarazo	88.9% (n=16)	84.4% (n= 49)	NS
Abortos	11.1% (n=2)	13.7% (n=8)	NS
Ciclos con ovodonación	47.4% (n=36)	54.6% (n=95)	NS
Embriones transferidos descongelados	60.5% (n=46)	70.1% (n=122)	<b>P=0.002</b>
<b>1er ciclo de transferencia de embriones<sup>a</sup></b>	<b>59.2% (n=45)</b>	<b>44.3% (n=77)</b>	<b>P=0.001</b>
Ciclos previos PE/TE:			
Segundo ciclo	16± 1.9	16± 2.0	NS
Día del ciclo de la TE	23.7%	33.3%	<b>P=0.002</b>
Tasa de embarazo	13%	14%	NS
Tasa de implantación	11.1%	13.7%	NS
Tasa de aborto			

Nota: los valores están calculados de acuerdo a la media y la desviación estándar o en porcentajes como se muestra. NS= sin diferencia estadísticamente significativa.

## XI. DISCUSIÓN

Uno de los parámetros más empleados para evaluar la respuesta endometrial en un ciclo de PE/TE, es el grosor endometrial, sin embargo, el estándar de oro de la función endometrial es la tasa de embarazo. Los reportes en la literatura son controvertidos, confusos y difíciles de comparar debido a la falta de estandarización en los mismos. En los resultados obtenidos vemos frecuentemente que el grosor endometrial no se relaciona con una mayor tasa de embarazo.

La mayoría de los autores coinciden que en los ciclos realizados con óvulos donados, existe una mayor tasa de embarazo. En un estudio multicéntrico en el que fueron evaluadas 4400 ciclos de preparación endometrial con donadoras se reportaron tasas de embarazo mayores cuando los ovocitos se obtenían de donadoras jóvenes voluntarias (29%), mientras que si eran obtenidos de pacientes infértiles que compartían óvulos, las tasas de embarazo eran menores (18%). (21)

La donación de ovocitos se ha asociado con tasas de embarazo muy semejantes, independientemente de la indicación del tratamiento, incluyendo fallas repetidas en ciclos de FIV-TE o endometriosis severa, (17, 20). Se han descrito observaciones interesantes en cuanto a los resultados en programas de donación ovocitaria; reportes en la literatura mencionan mejores tasas de embarazo en pacientes agonadales o postmenopáusicas, que en las mujeres con función ovárica íntegra. Se ha sugerido que la amenorrea, o un periodo de reposo a nivel endometrial, le permite al endometrio recuperar su capacidad de implantación (17, 22, 23).

Diversos autores han analizado los resultados en programas de donación de acuerdo a la edad de las pacientes, y en los diferentes estudios ha quedado perfectamente demostrado que las tasas de embarazo no dependen de la edad de la receptora, y que la receptividad uterina puede extenderse por 10-20 años más allá de la menopausia natural, reportándose tasas de embarazo entre un 25 a 50% en mujeres entre 40 y 50 años de edad. (15, 24, 25)

La mayoría de los estudios que se refieren a la PE/TE han reportado embarazos diferentes grosores endometriales, sin embargo; con una medida por debajo de 6 mm resulta poco frecuente; esto coincide con los resultados del presente estudio. Se han reportado que el grosor endometrial mayor a 13 mm se relaciona también con menor tasa de embarazo.

Estudios han reportado adecuadas tasas de implantación y embarazo sin incremento en la tasa de aborto con endometrios <7mm (1). Nosotros obtuvimos 4 pacientes embarazadas con endometrios de 7 mm y 1 con endometrio de 6 mm, todas con evolución normal del embarazo.

Otros autores han reportado un incremento en la tasa de aborto en grupos de pacientes con endometrios menores a 6 mm o mayores a 13 mm. En grupos de pacientes en protocolo de preparación endometrial para transferencia de embriones no se reportaron embarazos con grosores endometriales menores a 5 mm (48); nosotros tampoco tuvimos embarazos en este grupo de pacientes.

Algunos autores han planteado que el grosor endometrial no constituye un valor predictivo para lograr un embarazo <sup>(47)</sup>. Algunos estudios han evaluado el grosor endometrial como un predictor de embarazo con donación de óvulos (55,56); nosotros no encontramos relación del grosor endometrial y mayor tasa de embarazo.

Diferentes esquemas de tratamiento hormonal han sido probados; no encontrándose relación alguna entre: grosor endometrial, dosis de tratamiento hormonal con estrógenos y con las concentraciones séricas de estradiol obtenidas previo a la transferencia. Investigadores han reportado, al igual que lo encontrado en el presente estudio, que no existe correlación entre los niveles sanguíneos de estradiol y el grosor endometrial.

El grosor endometrial no necesariamente se relaciona con el patrón endometrial. Es importante mencionar que diversos autores han reportado que un patrón endometrial no trilaminar no excluye embarazo y han sido reportados embarazos aunque con una menor frecuencia; nosotros coincidimos con estas observaciones.

Algunos resultados han documentado que la administración de estradiol por 6 a 11 días para ciclos de preparación endometrial tienen mayor tasa de embarazo, así como la administración por más de 11 días reduce la tasa. En la población estudiada la mayoría correspondió a la aplicación de estradiol durante 8-14 días.

Existen reportes de que la utilización del análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas no presenta diferencias significativas con y sin su utilización, tanto en grosor endometrial, niveles séricos de estradiol, ni sobre la tasa de embarazo. Aunque nuestro grupo de estudio y control presentó diferencias estadísticamente significativas en número de pacientes en las que se utilizaron los agonistas de GnRH; siendo mayor en el grupo control, en este último se presentó menor tasa de embarazo, menores niveles séricos de estradiol y mayor grosor endometrial comparado con el grupo de estudio.

Los reportes en la literatura mencionan que no existen diferencias en el grosor endometrial de pacientes que recibieron agonistas de hormona liberadora de gonadotropinas comparadas con las pacientes en menopausia que no recibieron los agonistas de GnRH. Tampoco se han reportado diferencias en las concentraciones séricas de estradiol entre las pacientes que recibieron agonistas de hormona liberadora de gonadotropinas comparadas con las que no se les administró. Nosotros obtuvimos menores niveles de estradiol sérico en las pacientes del grupo control (grupo de pacientes con mayor porcentaje de aplicación de agonistas de GnRH comparado con el grupo de estudio).

En las pacientes con preparación endometrial para la transferencia de embriones se han encontrado una similar tasa de implantación y de embarazo en las pacientes con función ovárica conservada que usaron agonistas de GnRH comparadas con las pacientes en menopausia que no recibieron agonistas de GnRH.

A pesar de que se reportan en la literatura que la utilización de los estrógenos transdérmicos preparan adecuadamente al endometrio por sus concentraciones séricas bajas de estrógeno debido a la falta del primer paso por el hígado; nosotros detectamos niveles sanguíneos mayores con su uso.

La administración de estrógeno vía transdérmica produce un ratio de estrona ratio de 1.25, el cual es muy similar a lo observado en ciclos naturales, sin embargo se asocia a fluctuaciones en la concentración de los estrógenos. Tiene la ventaja sobre la oral a que no se asocia con incrementos en las lipoproteínas séricas <sup>(5)</sup>.

La administración transdérmica en comparación con la vía oral no presenta mayores tasas de embarazo <sup>(5)</sup> esto no coincide con lo observado en el presente estudio. Se han reportado concentraciones de estradiol 10 veces mayores con la administración oral de los mismos, nosotros obtuvimos resultados diferentes. A pesar de que algunos autores han reportado resultados no favorables con altas concentraciones séricas de estradiol, otros investigadores señalan que no existen efectos adversos endometriales <sup>(57)</sup>. Nosotros obtuvimos mayores tasas de embarazo con mayores niveles sanguíneos de estradiol.

En la mayoría de los protocolos de preparación endometrial para la transferencia de embriones continúan prescribiendo estradiol por vía oral debido a sus resultados favorables sin efectos secundarios.

Existe una mayor tasa de embarazo que depende de los mayores niveles sanguíneos con el uso de estradiol en gel y que no necesariamente induce mayor grosor endometrial o mejoría del patrón endometrial en donde, probablemente, se inducen factores locales de señalización adecuados para la implantación de los embriones.

## **XII. CONCLUSIONES**

El agregar estradiol en gel al tratamiento convencional con estrógenos por vía oral mejora la tasa de implantación y de embarazo en pacientes sometidas a preparación endometrial para la transferencia de embriones.

El uso de estradiol en gel incrementa los niveles sanguíneos de estradiol, el grosor endometrial sin mejoría del patrón endometrial.

El aplicar estradiol en gel, no modifica las tasas de aborto o implantación en las pacientes en protocolo de PE/TE.

Existe un margen muy amplio, en cuanto a niveles de estradiol y grosor endometrial se refieren, en el cual, el endometrio tiene capacidad de implantación adecuada, en los ciclos de PE/TE..

### **XIII. BIBLIOGRAFÍA**

1. Reis S, Garcia JA. Clinical factors affecting endometrial receptiveness in oocyte donation cycles. *Fertil Steril* 2008; 89: 491-499.
2. Gardner DK, Vella P, Lane M, et al. Culture and transfer of human blastocysts increases implantation rates and reduces the need for multiple embryo transfers, *Fertil Steril* 1998; 69: 84-8.
3. Noyes RW, Hertig AT, Rock J Dating the endometrial biopsy. *Fertil Steril* 1997; 1:23.
4. Kovacs P, Matyas Sz. The effect of endometrial thickness on IVF/ICSI outcome. *Hum Reprod* 2003; 18: 2337-2341.
5. Remohí J, Ardiles G. Endometrial Thickness and serum oestradiol concentrations as predictors of outcome in oocyte donation. *Hum reprod* 1997; 12: 2271-2276.
7. Brooks A, Johnson M. Endometrial thickness: individual and mean growth profiles for different hormone replacement regimens. *Hum Reprod* 1996; 11: 2724-2731.
8. Glissant A, de Mouzon J, Frydman R. Ultrasound study of the endometrium during in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 1985; 44: 786-90.
9. Fleischer AC, Herbert CM, Sacks GA, et al. Sonography of the endometrium during conception and nonconception cycles of in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 1986; 46:442-7.
10. Lutjen P, Trounson A, Leeton J, et al. The establishment and maintenance of pregnancy using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure. *Nature* 1984; 307:174-5.
11. Tarek A, Gelbaya. Cryopreserved-thawed embryo transfer in natural or down-regulated hormonally controlled cycles: a retrospective study. *Fertil Steril* 2006; 85: 603-609.
12. de Ziegler D. Hormonal control of endometrial receptivity. *Hum Reprod* 1995; 10: 4-7.
13. Ben N, Shulman A. Induction of artificial endometrial cycles with s.c. oestrogen implants and injectable progesterone in in-vitro fertilization treatment with donated oocytes: a preliminary report. *Hum Reprod* 1997; 12: 2267-2270.
14. Devroey P, Pados G. Preparation of endometrium for egg donation. *Hum Reprod* 1998; 4: 856-861.
15. Reis S, Troncoso C. Age and uterine receptiveness: Predictng the outcome of oocyte donation cycles. *J. Clin Endocrinol Metab*, 2005; 90: 4399- 4404.

16. Serhal PF; Craft IL. Ovum donation- A simplified approach fertile steril 1987; 48: 265-9.
17. Younis JS, Mordel N, Ligovetzky G, et al. The effect of prolonged artificial follicular phase on endometrial development in an oocyte donation program. *J In vitro fert Embryo transf* 1991;8: 84-8.
18. Nvot D, Bergh PA Williams M, Garriosi GJ Guzman L, Sandler B. An insight into early reproductive processes through the in vivo model of ovum donation. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 408-14.
19. Penzias AS. Luteal Phase Support *Fertil Steril* 2002; 72: 318-23.
20. Söderström-Antilla V, Foudila T, Houatta O. Oocyte donation in infertility treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 89: 191-9.
21. Kably A, Ruiz AJ, BApstista PA, Serukke T, Quesnel GBC. Uso de antagonista de GnRH (cetorelix) en reproduccion asistida: primer reporte en la literatura mexicana. *Ginec Obstet Mex* 2002; 70: 424-30.
22. Fleming R, Coutts JR. Induction of multiple follicular growth in normally menstruating women with endogenous gonadotropin suppression. *Fertil Steril* 1986: 45: 226-30.
23. Janssens RM Lambalk CB, Vermeiden JP, et al. Dose-finding study of triptorelin acetate for prevention of a premature LH surge in IVF: a prospective, randomized, double-blind, placebo controlled study. *Hum Reprod* 2000; 15: 2333-40.
24. Loumaye E. The control of endogenous secretion of LH by gonadotrophin- releasing hormone agonists during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 1990; 5: 357-76.
25. Andreotti RF, Thompson GH, Janowitz W et al. Endovaginal and transabdominal sonography of ovarian follicles. *J Ultrasound Med* 1989;8: 555-60.
26. Yee B. Barnes RB, Vargyas JM Marrs RP. Correlation of transabdominal and transvaginal ultrasound measurements of follicle size and number with laparoscopic findings for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1987; 47: 828-32.
27. Eldar- Geva T, Meagher S, Healey DL et al. Effect of intramural, subserosal, and submucosal uterine fibroids on the outcome of assisted reproductive treatment. *Fertil Steril* 1998; 70: 687-91.
28. Coulam CB. Premature gonadal Failure. *Fertil Steril* 1982; 38: 645-55.
29. Centers for disease control Control and prevention, 2000. Assisted Reproductive Technology Succes Rates. Department of Health and Human Services. December 2002.
30. Sauer MV, Paulson RJ, Lobo RA. A preliminary report on oocyte donation extending reproductive potencial to women over 40. *N Engl J Med* 1990; 323:1157-60.

31. Scott RT, Toner JP, Muasher SJ, et al Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1989; 51: 651-4.
32. Licciardi FL, Liu HC, Rosenwaks Z. Day 3 estradiol serum concentrations are prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1995; 64: 991-4.
33. Antinori S. Versaci C. Gholami GH, et al. Oocyte donation in menopausal women. *Hum Reprod* 1993; 8: 1487-90.
34. Shapiro H. Cowell C. Casper RF, The use of vaginal ultrasound for monitoring endometrial preparation in donor oocyte program. *Fertil Steril* 1993; 59: 1055-8.
35. Fanchin R. Righini C, Olivennes F, et al. Uterine contractions at the time of embryo transfer alter pregnancy rates after in-vitro fertilization. *Hum reprod* 1998; 13: 1968-1974.
36. Lesny P, Killick SR, Fetlow RL, et al. Embryo transfer can we learn anything new from the observation of functional zone contractions?
37. Lesny P, Killick SR, Robinson J, et al. Transcervical embryo transfer as a risk factor for ectopic pregnancy *fertil Steril* 1999 (2); 72: 305-309.
38. Groutz A Youel J, lessing J, et al, cervical dilatation during ovum pick-up in patients with cervical stenosis effect on pregnancy outcome in an in vitro fertilization embryo transfer program. *Fertil Steril* 1997; 67: 909-911.
39. Kan AK, Abdalla HI, Gafar AH, et al. Embryo transfer: ultrasound-guided versus clinical touch. *Hum reprod*, 1999; 14(5): 1259-1261.
40. Liclheim SR, Cohen MA, and Sauer MV, Ultrasound guided embryo transfer significantly improves pregnancy rates in women undergoing oocyte donation. *Int J Gynaecol Obstet*, 1999; 66(3): 281-284.
41. broussin B, Jayot S, Subtil D, et al. Difficult embryo transfer: contribution of echography. *Contracept fertl sex*, 1998; 26(7-8): 492-497.
42. Prapas Y, Prapas N, Hatsiparasido UA; et al. The echoguide embryo transfer maximizes the IVF results. *Acta Eur. Fertil*, 1995; 26: 113-115.
43. Letterie GS, Marshall L and Angle M. A new coaxial catheter system with an echodense tip for ultrasonographically guided embryo transfer. *Fertil Steril* 1999, 72: 266-268.
44. Woolcott R, Stanger J. Potentially important variables identified by transvaginal ultrasound-guided embryo transfer. *Hum Reprod*, 1997; 12: 963-966.
45. Jones H, Acosta A, García J, et al. On the transfer of conceptuses from oocytes fertilized in vitro. *Fertil Steril*, 1983; 39:241-243.