



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina

---

---

---

Instituto para el Estudio de la Concepción Humana  
Centro de Fertilidad – IECH

## CORRELACIÓN DE LA COMPACTACIÓN ENDOMETRIAL Y LA TASA DE EMBARAZO EN TRANSFERENCIA DE EMBRIONES VITRIFICADOS.

**TESIS**

para obtener el título de sub-especialista en  
**Biología de la Reproducción Humana**

**PRESENTA**

Dr. Mario Alfonso Patrón Vázquez

**DIRECTOR DE TESIS**

Dr. José Iram Obeso Montoya



Monterrey, Nuevo León  
2021



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.

## Agradecimientos

Gracias a Dios y a la Virgen María por permitirme llegar a este punto de mi vida y poder ser instrumento de su voluntad para ayudar a las parejas en el sacramento de la familia.

Gracias a mi abuelo Cipriano, que dejó este mundo terrenal hace 14 años, pero fue suficiente para inculcarme el amor por esta profesión; sé que si alguien fuese el más orgulloso de donde estoy el día de hoy, sería sin lugar a duda mi abuelo.

Gracias a mi esposa Denisse y a mi hija Renata por ser mi apoyo emocional incondicional para superarme y dar lo mejor de mí todos los días, que, aunque el camino no ha sido fácil ni rápido, sé que tenemos mucho camino aún por recorrer y juntos llegaremos muy lejos.

Gracias a mi papá Alfonso, a mi mamá María y a mis hermanos Rodrigo y Mauricio, por sembrar las bases en mí desde pequeño para poder llegar hasta donde estoy el día de hoy, por nunca dudar de mi capacidad, de mis decisiones y sobretodo de mis sueños, gracias por apoyarme siempre.

Gracias al Dr. Pedro Galache por ver a través de mis ojos una persona con vocación hacia esta rama de la medicina tan gratificante que es la Reproducción Humana, por enseñarme a siempre dar todo para el beneficio de las pacientes, para no abandonarlas y ser apoyo emocional durante el caminar de las parejas.

Gracias a los Dres. Roberto Santos, Iram Obeso, Julio Rosales, Alberto Dávila, Ashanti Aguilar, Pablo Díaz y a todos los doctores que de alguna manera forman parte académica del Centro de Fertilidad IECH, por ser pieza clave en mi formación y por siempre estar ahí para compartirme sus conocimientos.

Gracias a mis colegas, compañeros de residencia, por hacer de estos dos años un semillero de amistad y compañerismo que se mantendrá toda la vida.

## Referentes Responsables

**Título:**

Correlación de la compactación endometrial y la tasa de embarazo en curso en transferencia de embriones vitrificados.

**Director de tesis:** Dr. José Iram Obeso Montoya

**Autor:** Mario Alfonso Patrón Vázquez

**Titular de sub-especialidad en Biología de la Reproducción Humana:**

Dr. Pedro Galache Vega

**Coordinador de Enseñanza de sub-especialidad en Biología de la Reproducción Humana:**

Dr. Julio César Rosales de León

**Institución académica:** Universidad Nacional Autónoma de México

**Institución sede:** Instituto para el Estudio de la Concepción Humana, Monterrey, Nuevo León, México

# Índice

1.1	Resumen .....	5
1.2	Abstract .....	6
2.	Introducción.....	7
3.	Marco Teórico.....	8
4.	Planteamiento de la Investigación y su contexto .....	11
5.	Justificación .....	13
4.	Hipótesis .....	14
4.1	Hipótesis General (alternativa).....	14
4.2	Hipótesis Nula .....	14
5.	Objetivo general .....	15
5.1	Objetivos específicos .....	15
6.	Material y métodos.....	16
6.1	Tipo de estudio:.....	16
6.2	Operacionalización de las variables .....	16
6.3	Estrategia experimental.....	20
6.4	Población .....	20
6.5	Universo de trabajo.....	20
6.6	Tamaño de muestra .....	20
6.7	Selección de la muestra .....	20
6.7.1	Criterios de inclusión.....	20
6.7.2	Criterios de exclusión.....	20
6.7.3	Criterios de eliminación.....	21
6.8	Medición endometrial .....	21
6.9	Análisis estadístico.....	21
6.10	Consideraciones éticas .....	22
6.11	Recolección de los datos.....	22
6.12	Valores hormonales.....	22
6.13	Cronograma de actividades.....	23
7.	Resultados .....	24
8.	Discusión .....	28
9.	Conclusión.....	31
10.	Bibliografía.....	32
11.	Anexos.....	35

## 1.1 Resumen

### **Correlación de la compactación endometrial y la tasa de embarazo en transferencia de embriones vitrificados.**

Dr. Mario Alfonso Patrón Vázquez

**Introducción:** La función clave del endometrio es implantar al embrión y nutrirlo para asegurar el embarazo. Paradojicamente, el endometrio es refractario a la implantación embrionaria durante todo el ciclo menstrual, excepto, por una ventana estrecha conocida como ventana de implantación. Para que se pueda expresar adecuadamente la ventana de implantación, tiene que haber previamente una acción estrogénica y progestacional sobre el endometrio. Esta acción hormonal se puede cuantificar indirectamente con la medición del grosor endometrial al final de la fase folicular. Recientemente, se ha descrito que el cambio en el grosor endometrial al final de la fase folicular y el día de la transferencia embrionaria (compactación endometrial) tiene una relación inversa con la tasa de embarazo en curso.

**Objetivo:** Determinar si el porcentaje de compactación endometrial, obtenido entre el día previo al inicio de la progesterona y el día de la transferencia embrionaria, en ciclos de sustitución endometrial, tiene una correlación con la tasa de embarazo.

**Material y Métodos.** Estudio prospectivo, longitudinal y observacional de pacientes bajo sustitución hormonal con transferencia embrionaria en el Centro de Fertilidad IECH Monterrey, NL., entre julio de 2020 y enero de 2021, el tamaño de la muestra fue determinado por conveniencia. Se analizaron pacientes entre 18 y 50 años, con transferencia de blastocisto en día 5 o 6 en las que se tuvo un grosor mínimo endometrial al final de la fase proliferativa  $\geq 7$  mm.

**Resultados.** Se analizaron 62 pacientes, posterior a la firma de consentimiento informado, comparando 2 grupos dependiendo de la compactación endometrial mayor y menor al 10%, sin encontrar diferencias significativas en la tasa de embarazo con un 57.7% para el grupo  $>10\%$  y 58.3% para el  $<10\%$ . No se encontró correlación entre la compactación endometrial y los resultados obstétricos ( $p>0.728$ ), tampoco con el nivel de progesterona sérica previa transferencia del embrión ( $p>0.999$ ).

**Conclusión.** No se demostró diferencia en la tasa de embarazo de acuerdo con el porcentaje de compactación endometrial en la población estudiada del IECH, sin embargo, se propone continuar con el estudio para aumentar la población de estudio.

**Palabras clave:** FIV, compactación endometrial, transferencia de embriones vitrificados.

## 1.2 Abstract

### **Correlation of endometrial compaction and pregnancy rate in vitrified embryo transfer.**

Dr. Mario Alfonso Patrón Vázquez

**Introduction:** The key function of the endometrium is to implant the embryo and nourish it to ensure pregnancy. Paradoxically, the endometrium is refractory to embryonic implantation throughout the menstrual cycle, except for a narrow window known as the implantation window. In order for the implantation window to be adequately expressed, there must be an estrogenic and progestational action on the endometrium previously. This hormonal action can be indirectly quantified by measuring endometrial thickness at the end of the follicular phase. Recently, the change in endometrial thickness at the end of the follicular phase and on the day of embryo transfer (endometrial compaction) has been reported to have an inverse relationship with the ongoing pregnancy rate.

**Objective:** To determine if the percentage of endometrial compaction, obtained between the day before the start of progesterone and the day of embryo transfer, in endometrial replacement cycles has a correlation with the pregnancy rate.

**Material and methods.** Prospective, longitudinal and observational study of patients undergoing hormone replacement with embryo transfer at the IECH Monterrey Fertility Center, NL., Between July 2020 and January 2021, the sample size was determined by convenience. Patients between 18 and 50 years of age were analyzed, with blastocyst transfer on day 5 or 6 in whom there was a minimum endometrial thickness at the end of the proliferative phase  $\geq 7$  mm.

**Results.** After signing the informed consent, 62 patients were analyzed, comparing 2 groups depending on endometrial compaction greater and less than 10%, without finding significant differences in the pregnancy rate with 57.7% for the group  $>10\%$  and 58.3% for  $<10\%$ . No correlation was found between endometrial compaction and obstetric results ( $p > 0.728$ ), nor with the level of serum progesterone after embryo transfer ( $p > 0.999$ ).

**Conclusion.** No difference was demonstrated in the pregnancy rate according to the percentage of endometrial compaction in the IECH study population, however, it is proposed to continue with the study to increase the study population.

**Key words:** IVF, endometrial compaction, vitrified embryo transfer.

## 1. Introducción

La implantación embrionaria es un proceso complejo que involucra una comunicación óptima entre el embrión y el endometrio materno. En los seres humanos, la "ventana de implantación", es el momento en el que el endometrio tiene la mejor capacidad durante la cual el trofoectodermo del blastocisto puede adherirse a las células epiteliales endometriales y, posteriormente, proceder a invadir el estroma y la vasculatura endometrial, ocurriendo durante un corto período de tiempo alrededor de los días 22-24 de un período, en promedio, de 28 días de duración; <sup>1</sup> producto de una serie de eventos hormonales donde el estrógeno (E) estimula la proliferación endometrial e induce receptores de progesterona (P). <sup>8</sup>

Durante décadas, ha continuado la búsqueda sobre la relación entre el grosor del endometrio medido por ultrasonido y sus resultados en el embarazo clínico. <sup>3</sup> Numerosos estudios han observado que el endometrio delgado tiene efectos negativos sobre la implantación y el embarazo en el tratamiento de fertilización in vitro (FIV), el mecanismo sigue sin comprenderse apropiadamente. <sup>11</sup>

En condiciones fisiológicas, la receptividad endometrial se refiere principalmente a la capacidad del endometrio para aceptar embriones cuando la ventana de implantación está abierta, que es alrededor de 7 días después de la ovulación en el ciclo menstrual natural. En los pacientes que se someten a un tratamiento de FIV, el día de la transferencia embrionaria generalmente se considera como la ventana de implantación. Por lo tanto, es razonable creer que la condición del endometrio el día de la transferencia, pero no el día de la administración de la gonadotropina coriónica humana (hCG) o la administración de progesterona (ambos son al menos 3-5 días antes de la transferencia de embriones), es más representativa de la receptividad endometrial.



## 2. Marco Teórico

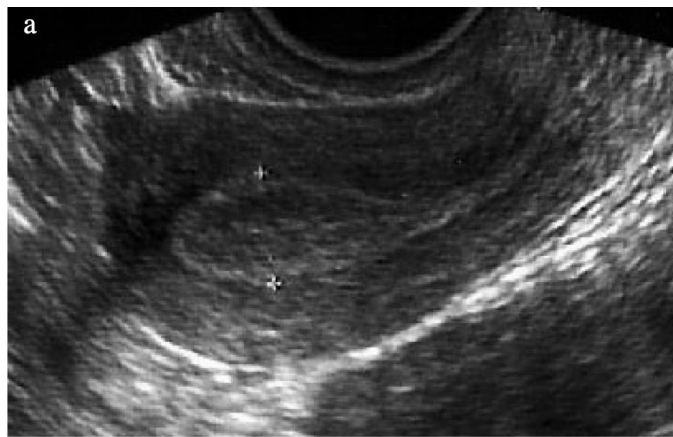
El desarrollo y la mejora continua en los métodos de criopreservación han ayudado a optimizar la eficiencia de la FIV; <sup>9</sup> gracias a la vitrificación, hoy en día la transferencia de embriones congelados-descongelados (FET) constituye una de las técnicas más utilizadas para transferencias de embriones en las clínicas de reproducción asistida. <sup>13</sup>

En los ciclos de transferencia de embriones congelados (FET), no se ha establecido un protocolo ideal para realizar la preparación endometrial. <sup>4</sup> Se han descrito diferentes estrategias de preparación endometrial; un ciclo puramente natural (NC) con detección del pico de LH en sangre u orina; un ciclo modificado natural (NMC) en el que se administra hCG para programar la transferencia de embriones en lugar de medir la LH; terapia de reemplazo hormonal (TRH) o ciclo artificial con estradiol (E2) y progesterona (P4), con o sin análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH); y, finalmente, ciclos estimulados con bajas dosis de gonadotropinas. <sup>2</sup>

Dentro de las estrategias más empleadas, la administración de estrógeno y progesterona se utilizan de forma secuencial para sincronizar la transferencia de embriones con la ventana de implantación endometrial. En la fase inicial, con el uso exclusivo de estrógeno, el endometrio tiende a engrosarse, además de suprimir el desarrollo folicular; posteriormente, la progesterona se inicia 5 días antes de la transferencia de embriones programada, y es en esta fase en la que ocurre cambios en el grosor endometrial propios de la fase secretora. <sup>5</sup> A diferencia de la progesterona, la duración de la suplementación con estrógenos antes de la transferencia embrionaria, que determina la duración de la fase proliferativa, puede presentar variaciones en su uso de acuerdo con la tasa de engrosamiento endometrial. <sup>12</sup>

## Ultrasonido y endometrio.

Con el uso del ultrasonido transvaginal (endocavitario), se observa el endometrio como una sola línea delgada inmediatamente después de la menstruación; luego, este se expande bajo la influencia del estrógeno en la fase folicular del ciclo hasta el típico aspecto hipoeoico trilaminar, también conocido en la literatura medica como el patrón A (*Figura a*). Después de la ovulación, hay un pequeño aumento de tamaño. El cambio a un estado secretor se caracteriza por un aumento de la ecogenicidad que comienza en la periferia del endometrio y progresa hacia la línea media durante un período de 24 a 48 h, también conocido como patrón B. El endometrio lúteo maduro parece homogéneo e hiperecoico en comparación con el miometrio, conocido como el patrón C (*figura b*).<sup>15</sup>



*Figura a.*

Cambios temporales en la apariencia del endometrio como se ve por ultrasonido a lo largo del ciclo ovárico. El doble ancho del endometrio está marcado por entre los calipers; obsérvese la delgada zona de unión hipoeoica que rodea al endometrio. Los estudios histológicos muestran que se trata de tejido miometrial compactado. (a) endometrio trilaminar como se ve al final de la fase folicular.<sup>6</sup>



*Figura b.*

Ultrasonido transvaginal donde se observa el endometrio lúteo visto aproximadamente en el momento en que se produciría normalmente la implantación. <sup>6</sup>

### 3. Planteamiento de la Investigación y su contexto

Se cree que ocurre un endometrio receptivo durante la ventana de implantación alrededor de los días 20-24 de un ciclo natural, hasta el momento, no se ha dilucidado la fecha en el ciclo ovárico, su duración y sus bases moleculares. En el ciclo endometrial estimulado, donde se intenta mimetizar los tiempos de un ciclo natural con estrógeno y progesterona, se presenta la toma de decisión de definir cuando realizar la transferencia del embrión congelado y en donde en muchas de las ocasiones no se obtienen los resultados deseados por falta de marcadores auxiliares en la toma de ésta.

Con el objetivo de obtener mejores resultados en tratamientos de alta complejidad, específicamente en transferencias de embriones congelados, se han propuesto diferentes marcadores para la evaluación de la receptividad endometrial. Se ha propuesto el estudio de la apariencia morfológica del endometrio, marcadores bioquímicos de receptividad y micromatrices de genes para encontrar el momento de la ventana de implantación; el problema con estos marcadores es que en su mayoría son invasivos, además que los resultados deben extrapolarse a ciclos posteriores en el que se producirá realmente la transferencia de embriones.

Por lo antes descrito, la ecografía al ser una herramienta diagnóstica no invasiva, sencilla y que presenta la ventaja que puede utilizarse en el ciclo menstrual de interés, es la principal alternativa para el estudio de la receptividad endometrial.

Esta bien demostrado en múltiples estudios que el punto de corte de 7 mm en el grosor endometrial el día previo al inicio de la progesterona, es a partir del cual, valores inferiores al mismo, reducen drásticamente la tasa de embarazo.<sup>10</sup>

A diferencia de lo anterior, y partiendo de la idea de que el grosor endometrial en el día de la transferencia embrionaria representaría, al menos en teoría, mejor la

condición receptiva del endometrio, no se ha logrado demostrar en los estudios actuales cuando se analiza como un valor aislado.

Recientemente, se ha hablado de compactación endometrial -diferencia entre el grosor endometrial el día previo al inicio de la progesterona y el día de la transferencia embrionaria- como un marcador más representativo de la receptividad endometrial, a diferencia de cuando se estudian los dos valores por separado, generándonos la siguiente pregunta de investigación:

¿La compactación endometrial se correlaciona con mejores tasas de embarazo en pacientes atendidas en el centro de fertilidad IECH entre julio de 2020 y enero de 2021 sometidas a ciclos de sustitución hormonal con transferencia de embrión(es)?

## 4. Justificación

Es necesario realizar estudios que busquen establecer la mejor estrategia para conseguir mejores tasas de recién nacidos, en transferencia de embriones congelados. Con dicho objetivo se debe de hacer una búsqueda de las variables que estén correlacionadas con un endometrio receptivo durante la ventana de implantación.

El uso de la ultrasonografía como herramienta diagnóstica pudiera brindar información específica que pueda utilizarse como marcador en la toma de decisiones en los tratamientos de alta complejidad. Estos marcadores están relacionados con los patrones endometriales y las mediciones del engrosamiento de este; aunado a la determinación del tiempo apropiado del uso de estrógenos en un ciclo estimulado previa transferencia embrionaria.

El análisis de las transferencias de embriones congelados en el Centro de Fertilidad – IECH, conseguiría darnos la información necesaria para la implementación de nuevos protocolos y la determinación de marcadores ultrasonográficos con el objetivo de mejorar la tasa de nacidos vivos en estos tratamientos.

## 4. Hipótesis

El porcentaje de compactación endometrial tiene una correlación con una mayor tasa de embarazo.

### 4.1 Hipótesis General (alternativa)

- El porcentaje de compactación endometrial tiene una correlación con la tasa de embarazo.

### 4.2 Hipótesis Nula

- El porcentaje de compactación endometrial NO tiene una correlación con la tasa de embarazo.

## 5. Objetivo general

Determinar si el porcentaje de compactación endometrial, obtenido entre el día previo al inicio de la progesterona y el día de la transferencia embrionaria, en ciclos de sustitución endometrial, tiene una correlación con la tasa de embarazo.

### 5.1 Objetivos específicos

- Correlacionar el porcentaje de compactación endometrial con la tasa de embarazo.
- Correlacionar el porcentaje de compactación endometrial con los resultados obstétricos (frecuencia cardíaca positiva a las 12 semanas de gestación).
- Correlacionar el nivel de progesterona sérica, previa transferencia embrionaria, con la tasa de nacidos vivos.



## 6. Material y métodos

### 6.1 Tipo de estudio:

Estudio observacional, longitudinal, prospectivo.

Según intervención: Observacional.

Según el número de mediciones: Longitudinal.

Según la relación cronológica: Prospectivo.

### 6.2 Operacionalización de las variables

<b>VARIABLES DEMOGRÁFICAS</b>					
<b>VARIABLES</b>	<b>CLASIFICACIÓN</b>			<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>ESCALA DE MEDICIÓN</b>
	<b>TIPO</b>	<b>NATURALEZA</b>	<b>ESCALA</b>		
<b>Edad</b>	Numérica	Cuantitativa	Razón continua	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento	Años
<b>VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS</b>					
<b>Peso</b>	Numérica	Cuantitativa	Razón continua	Masa del cuerpo en kilogramos	kg
<b>Talla</b>	Numérica	Cuantitativa	Razón continua	Estatura de una persona	cm
<b>IMC</b>	Numérica	Cuantitativa	Razón continua	Razón matemática que asocia la masa y la talla de un individuo	kg/m <sup>2</sup>
<b>VARIABLES PATOLÓGICAS</b>					
<b>Antecedentes Patológicos</b>	Categórica	Cualitativa	Nominal	Diagnóstico previo de alguna enfermedad	Diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica,

					hipotiroidismo, inmunológico, otros.
<b>Esterilidad</b>	Categórica	Cualitativa	Nominal	Tipo de esterilidad	Primaria o secundaria
<b>Tiempo de esterilidad</b>	Numérica	Cuantitativa	Razón continua	Tiempo transcurrido con relaciones sexuales frecuentes y sin protección regular, sin conseguir un embarazo	Años
<b>Diagnóstico de esterilidad</b>	Categórica	Cualitativa	Nominal	Causa de esterilidad.	Inexplicable, edad/baja reserva ovárica, factor tubárico, endometriosis, factor masculino, síndrome de ovario poliquístico, otros.
<b>VARIABLES DE ESTIMULACIÓN OVÁRICA</b>					
<b>Días de fase estrogénica</b>	Numérica	Cuantitativa	Razón discreta	Número de días en el ciclo endometrial bajo estimulación con estradiol.	Días
<b>Tipo de estradiol</b>	Categórica	Cualitativa	Razón dicotómica	Estradiol administrado.	Primogyn, Oestrogel, Sandrena, Evorel
<b>Vías de administración de estradiol</b>	Categórica	Cualitativa	Razón dicotómica	Vía de administración utilizada de estradiol.	Intramuscular, vaginal u oral.

<b>Dosis de estradiol administrado</b>	Numérica	Cuantitativa	Razón discreta	Cantidad de estradiol empleado en la estimulación endometrial.	mg.
<b>Valores de progesterona sérica (FET)</b>	Numérica	Cuantitativa	Razón discreta	Nivel de progesterona sérica el día previo a la transferencia.	ng/ml.
<b>Tipo de progesterona</b>	Categórica	Cualitativa	Razón dicotómica	Tipo de progesterona administrado.	Geslutin, cuerpo amarillo fuerte, endometrin o gestageno
<b>Vía de administración de la progesterona</b>	Categórica	Cualitativa	Razón dicotómica	Vía de administración utilizada de estradiol.	Intramuscular, vaginal u oral.
<b>Dosis de progesterona empleada</b>	Numérica	Cuantitativa	Razón discreta	Cantidad de progesterona empleado en la estimulación endometrial.	mg.
<b>Horas de fase progesterona</b>	Numérica	Cuantitativa	Razón discreta		mg.
<b>VARIABLES DE COMPACTACIÓN ENDOMETRIAL</b>					
<b>Grosor endometrial (D+0)</b>	Numérica	Cuantitativa	Razón discreta	Medición ultrasonográfica del grosor endometrial por vía endovaginal en el día último de la fase estrógenica.	mm.

<b>Grosor endometrial (ET)</b>	Numérica	Cuantitativa	Razón discreta	Medición ultrasonográfica del grosor endometrial por vía endovaginal en el día de la transferencia embrionaria.	mm.
<b>Porcentaje de compactación</b>	Numérica	Cuantitativa	Razón discreta	Diferencia de longitud del grosor endometrial entre el día final de la fase estrogénica y el del día de la transferencia embrionaria.	%
<b>VARIABLES OBSTÉTRICAS</b>					
<b>PIE</b>	Numérica	Cuantitativa	Razón dicotómica	Prueba inmunológica de embarazo cualitativa positiva.	Sí, no
<b>FCF- 12 SDG</b>	Numérica	Cuantitativa	Razón dicotómica	Presencia de frecuencia cardiaca fetal evaluada por ultrasonido a las 12 semanas de gestación.	Sí, no
<b>Aborto</b>	Numérica	Cuantitativa	Razón dicotómica	Pérdida de vitalidad fetal evaluada por ultrasonido.	Sí, no

### 6.3 Estrategia experimental

### 6.4 Población

Mujeres de 18 a 50 años del Centro de Fertilidad – IECH.

### 6.5 Universo de trabajo

Pacientes que inicien un ciclo de sustitución hormonal con transferencia embrionaria en el Centro de Fertilidad – IECH Monterrey, NL.

### 6.6 Tamaño de muestra

Muestreo establecido por conveniencia.

### 6.7 Selección de la muestra

#### 6.7.1 Criterios de inclusión

- Pacientes entre 18 y 50 años.
- Transferencia de blastocisto en día 5 o 6 de desarrollo embrionario.
- Transferencia en día 5 o 6 de estímulo con progesterona.
- Ciclo con sustitución hormonal.
- Grosor endometrial previo al inicio de la progesterona de  $\geq 7$ mm.
- Medición del grosor endometrial por ultrasonido endovaginal.
- Medición del final de la fase de solo estrógenos no mayor a 48 horas previo al inicio de la progesterona.

#### 6.7.2 Criterios de exclusión

- Transferencia de un embrión distinto a un día 5 o 6 de desarrollo embrionario.
- Transferencia en un día distinto al día 5 o 6 de progesterona.

- Ciclo natural, natural modificado o con estimulación ovárica leve.
- Grosor endometrial previo al inicio de la progesterona de <7mm.
- Medición del grosor endometrial por ultrasonido pélvico.
- Medición endometrial del final de la fase de solo estrógenos con una diferencia mayor a 48 horas previo al inicio de la progesterona.

### 6.7.3 Criterios de eliminación

- Falta de alguna de las dos mediciones ultrasonográficas endovaginales.
- Pérdida en el seguimiento de las pacientes con prueba de embarazo positiva, hasta las 12 semanas de embarazo.

## 6.8 Medición endometrial

Las mediciones ultrasonográficas se realizaron por vía endovaginal para la medición del grosor endometrial, en dos ocasiones: al final de la fase estrogénica con una ventana no mayor a 48 horas hasta el inicio de la progesterona, y el día de la transferencia embrionaria previo a la misma.

## 6.9 Análisis estadístico

La comparación de variables continuas entre los dos grupos se realizó mediante la prueba t de Student. Se utilizó Chi-cuadrado para la comparación de variables categóricas. Se realizó análisis de Fisher para evaluar la correlación ente la compactación endometrial, los niveles de progesterona sérica y los resultados obstétricos. Se consideró una  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo.

## 6.10 Consideraciones éticas

El presente estudio se ajustó a los principios éticos de la Declaración de Helsinki y sus desarrollos ulteriores y a los principios de las buenas prácticas clínicas. Así mismo, está en concordancia con las normas establecidas en la Ley General de Salud.

El protocolo fue presentado y autorizado por el Comité de Investigación del Centro de Fertilidad – IECH y se requirió la firma del consentimiento informado por parte de los participantes, al aceptar formar parte del estudio.

## 6.11 Recolección de los datos.

Se realizó una base de datos en Excel® en donde se capturó toda la información. Los datos demográficos, los antecedentes y el manejo médico de la paciente se recabaron por interrogatorio directo y revisión de expedientes médicos.

El seguimiento de la prueba de embarazo y vitalidad a las 12 semanas se realizó por medio de un interrogatorio directo al médico titular de la paciente.

## 6.12 Valores hormonales

La medición de la progesterona sérica se utilizó el equipo Roche® COBAS ® por medio de Inmunoensayo de Electroquimioluminiscencia (ECLIA) y se reportaron los valores en ng/ml. El resto de los valores hormonales fue obtenido del expediente clínico.

### 6.13 Cronograma de actividades

	<b>Mayo-20</b>	<b>Junio-20</b>	<b>Julio-20</b>	<b>Ag-20</b>	<b>Sept.-20</b>	<b>Oct.-20</b>	<b>Nov.-20</b>	<b>Dic.-20</b>	<b>Enero-21</b>	<b>Feb.-21</b>
Revisión Bibliográfica	X									
Diseño del Protocolo	X	X								
Aprobación del Protocolo		X								
Comité de Bioética		X								
Recolección de Datos			X	X	X	X	X	X	X	
Avances de Tesis								X		
Análisis de Datos										X
Presentación de Tesis										X



## 7. Resultados

Se estudiaron un total de 62 pacientes que cumplieron los criterios de selección, de los cuales se dividieron en 2 grupos dependiendo del punto de cohorte de compactación endometrial, menor y mayor al 10%. El grupo de participantes con compactación mayor al 10% se conformó de 26 mujeres, mientras que 36 mujeres conformaron el grupo de compactación menor al 10%. No se establecieron diferencias entre las variables demográficas y las variables de estimulación endometrial como se puede apreciar en la tabla 1.

Tabla 1. Variables demográficas y estimulación endometrial (n=62).

Variables	Compactación >10% Mediana n =26	Compactación <10% Mediana n= 36	Valor de p
Edad	36.5	36	0.6389
IMC	25.28	27.6	0.1777
Días fase estrogénica	11.5	11	0.9877
Dosis de estradiol	6	6	0.5646
Dosis de progesterona	800	800	0.3942

El tipo de progesterona que mas se empleó fue la micronizada en ambos grupos, y de esta la más común fue la presentación de cápsula blanda (Geslutin®) como se aprecia en la figura 1. Se encontró que para el grupo de compactación mayor al 10%, la infertilidad secundaria era la principal causa de tratamiento de reproducción, a diferencia del grupo de compactación menor al 10%, donde la infertilidad primaria era la principal causa, como se muestra en la figura 2. No se encontró diferencia significativa para la mediana de años de infertilidad ( $p= 0.7079$ ) con 4.5 años para

el grupo de compactación mayor al 10% y 5 años para el grupo con menor compactación.

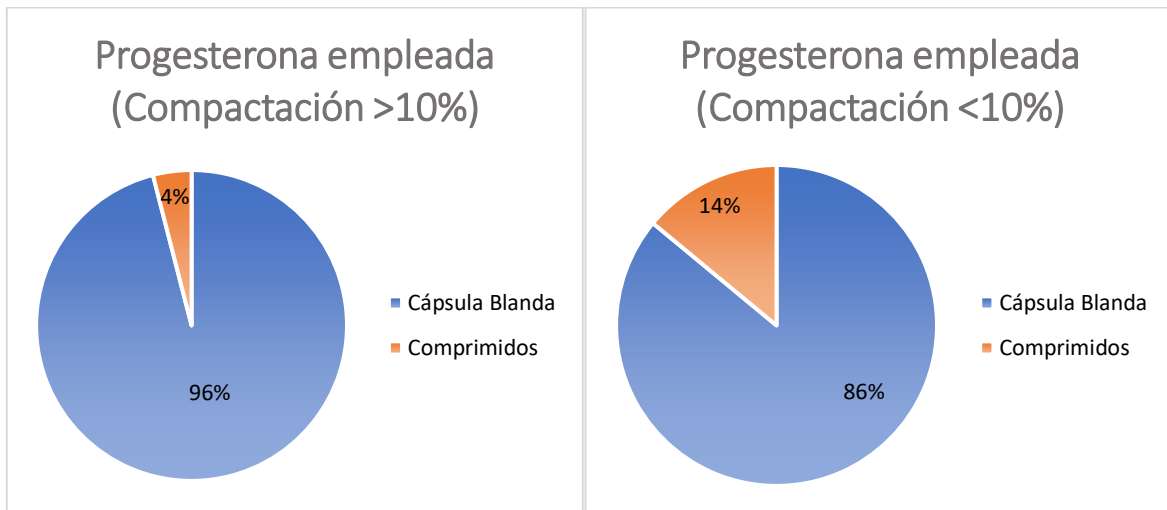


Figura 1. Progesterona empleada y compactación endometrial (n=62).

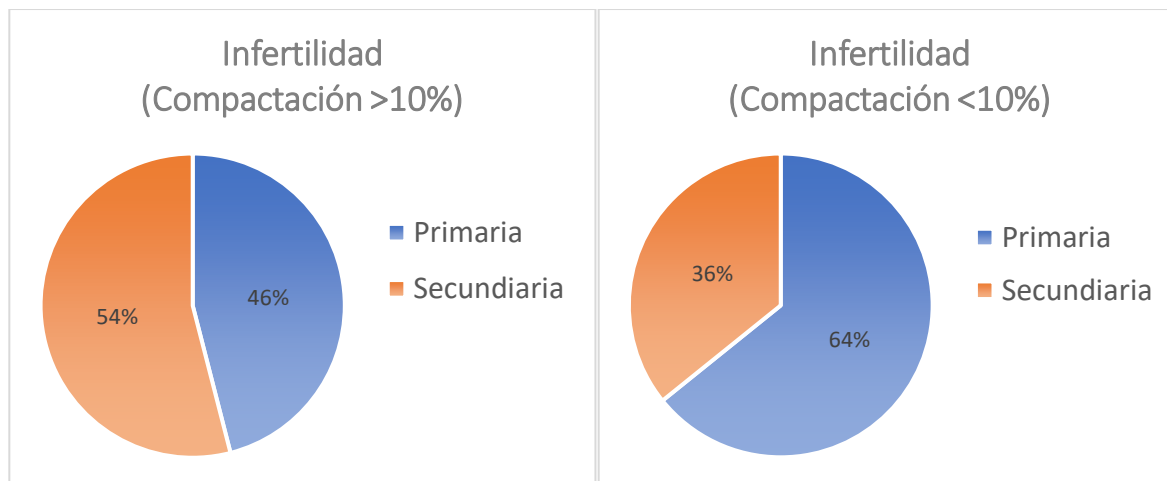


Figura 2. Infertilidad y compactación endometrial (n=62).

Como se observa en la figura 3, la edad y baja reserva ovárica fue el principal factor de infertilidad que se presentó en ambos grupos, con el 46% para el grupo de compactación mayor al 10% y 54% para el grupo de menor compactación; continuando en frecuencia de presentación con el factor tubárico y el multifactorial como las causas que se identificaron para ambos grupos.

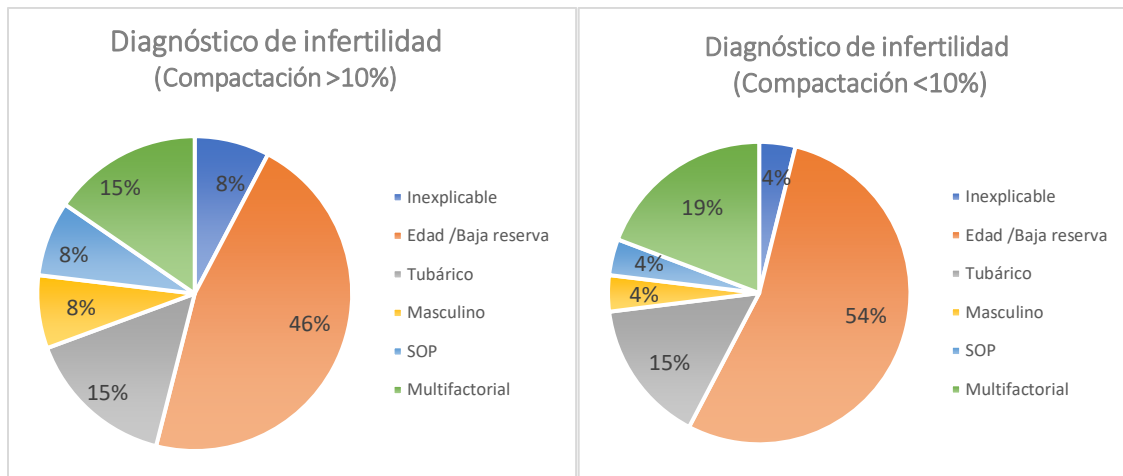


Figura 3. Causa de infertilidad y compactación endometrial (n=62).

El endometrio medido por ultrasonido transvaginal en el día+0 mostró diferencias entre ambos con una significativa ( $p < 0.040$ ) al igual que el endometrio medido al momento de la transferencia del embrión ( $p < 0.0001$ ) como se puede apreciar en la tabla 2; el resto de las variables endometriales no mostró diferencia para ambos grupos.

Tabla 2. Variables endometriales y embarazo

	Compactación >10%	Compactación <10%	Valor de p
	Media (n =26)	Media (n= 36)	
Endometrio mm (D+0)	9.8	9	0.040*
Horas fase progesterona	120	120	0.6736
Progesterona FET ng/mL.	17.1	16.05	0.6683
Endometrio mm (FET)	8.15	9.8	<0.0001*
% Compactación	14.79	-6.16	<0.0001*
Embarazo	21/36 (57.7)	15/26 (58.3)	>0.999

Al realizar el análisis para tasas de embarazo, no se encontró diferencia para diferentes grupos, encontrando una 57.7% de positividad para el grupo de compactación mayor al 10% y 58.3% para el grupo de menor compactación.

Tabla 3. Compactación endometrial y resultados obstétricos.

	Aborto (n=11)	Embarazo en curso (n=25)	Valor de p
Compactación >10%	4	11	>0.7288
Compactación <10%	7	14	

Tabla 4. Progesterona y prueba inmunológica de embarazo.

	PIE Positivo (n=35)	PIE Negativo (n=26)	Valor de p
Progesterona >10 ng/mL.	30	22	>0.999
Progesterona <10 ng/mL.	5	4	

Se realizó un análisis de Fisher, para evaluar la compactación endometrial y los resultados obstétricos, con un nivel de cohorte de 10, sin encontrar diferencias significativas para ambos grupos como se presenta en la tabla 3.

Los niveles de progesterona sérica previa transferencia de embrión congelado no se correlacionó con la positividad de la prueba inmunológica de embarazo, al realizar un análisis de Fisher, como se observa en la tabla 4.

## 8. Discusión

La población estudiada presentó una mediana de 36 años, mostrando un estado de nutrición con sobrepeso, con una mediana del IMC de 26.45. Ambos grupos se establecieron con el punto de cohorte de 10% para compactación endometrial, no mostrando diferencias en la edad, el índice de masa corporal, los días de fase estrogénica y las dosis de estradiol y progesterona empleados.

Cuando se determinó el tipo de infertilidad para ambos grupos, las participantes con compactación menor al 10% presentaron el 64% de infertilidad secundaria, en contraste con el grupo de compactación mayor al 10% donde en su mayoría con el 54% presentó una infertilidad secundaria. Para ambos grupos no se encontró una diferencia en la cantidad de tiempo con infertilidad con una mediana de 4.5 años.

Al identificar las causas de infertilidad de pacientes que se sometieron a tratamiento de alta complejidad con transferencia de embriones vitrificados, la edad y la baja reserva, fue la causa principal para ambos grupos de compactación con un 45% para la compactación endometrial mayor al 10% y 54% para el grupo de compactación endometrial menor al 10%. El origen multifactorial, el factor tubárico y el síndrome de ovario poliquístico, fueron las etiologías con mayor frecuencia de causa de infertilidad. El factor masculino y el síndrome de ovario poliquístico son las patologías menos prevalentes como agentes etiológicos únicos identificados de infertilidad. Jinge Ye y colaboradores estudiando 4465 casos de mujeres infértiles de forma retrospectiva, observaron que el factor femenino fue el diagnóstico de infertilidad con un 55% a diferencia del factor masculino con un 13%.<sup>14</sup>

Al realizar la evaluación de la compactación endometrial con el ultrasonido transvaginal en el día 0, el grupo de compactación mayor del 10% presentó una media de 9.8 mm con diferencia estadística con el otro grupo con una media de 9 mm ( $p=0.040$ ). Ambos grupos se realizaron la transferencia a los 5 días de uso de progesterona y los valores de la misma hormona de forma sérica, para el día de la

transferencia, no mostraron diferencia para ambos grupos con un 17.1ng/mL., para el grupo de compactación endometrial mayor a 10% y de 16.05 ng/mL. para el grupo de compactación menor al 10% ( $p=0.6683$ ).

Es interesante destacar que ambos grupos presentaron un grosor endometrial distinto al final de la estimulación con progesterona, previa transferencia del embrión, con 8.15 mm para el grupo mayor al 10% de compactación y 9.8 mm para el grupo menor al 10% de compactación ( $p<0.0001$ ), concordando con la creencia que la falla de compactación endometrial pudiera estar causada por una respuesta inadecuada a la progesterona. <sup>16</sup>

No se logró diferencias al comparar entre grupos de compactación endometrial, en la tasa de embarazo en las transferencias analizadas en este estudio, sin embargo, Jigal Haas y colaboradores han demostrado que las pacientes cuyo endometrio se compacta (adelgaza) después de la administración de progesterona tienen una tasa de embarazo en curso significativamente más alta con FET que las pacientes cuyo endometrio se vuelve más grueso o no cambia. <sup>5</sup>

K. Liu y colaboradores observaron que la tasa de embarazo clínico y nacidos vivos disminuyen a medida que el grosor del endometrio disminuye por debajo de 8 mm en la ET-FIV fresca y por debajo de los 7 mm en los ciclos de transferencia de embriones congelados. <sup>10</sup>

No se encontró correlación entre la compactación endometrial y los resultados obstétricos, aborto y embarazo en curso, similar a los resultados encontrados en el estudio de Jing Ye y colaboradores, quienes evaluaron si el cambio del grosor del endometrio, en respuesta a la progesterona, tenía un efecto sobre los resultados del embarazo en los ciclos de transferencia de embriones congelados-descongelados; la diferencia de análisis realizado, es que su estudio incluía el estudio de pacientes sometidos a transferencia en ciclos naturales. <sup>14</sup>

E. Labarta y colaboradores demostraron que pacientes con progesterona sérica <9,2 ng/ml en el día de la transferencia embrionaria tenían una tasa de nacidos vivos en curso significativamente menor; <sup>7</sup> el análisis realizado para buscar esta correlación en éste estudio, evaluando la progesterona con un punto de cohorte de 10, no mostró correlación con la tasa de nacidos vivos en nuestra población.

## 9. Conclusión

Se realizó el análisis 62 transferencias de embriones congelados buscando el objetivo de determinar si el porcentaje de compactación endometrial, obtenido entre el día de la transferencia embrionaria y el día previo al inicio de la progesterona, tenían una correlación con la tasa de embarazo. Sin embargo, a pesar de la ventaja del presente estudio, de la homogenización de la suplementación con estrógeno y progesterona, además de las variables demográficas para la comparación de grupos; la limitante del tamaño de muestra tan pequeño que se consiguió parece ser que fue determinante al no encontrar los resultados que se hipotetizaban.

Por lo antes descrito, se propone continuar con este estudio, aumentando el tamaño de muestra, para generar conclusiones apropiadas a nuestra población y manejo de transferencia de embriones congelados.



## 10. Bibliografía

- 1 Paul A. Bergh, and Daniel Navot, 'The Impact of Embryonic Development and Endometrial Maturity on the Timing of Implantation\*\*Presented at the 46th Annual Meeting of the American Fertility Society, Washington, Dc, October 15 to 18, 1990', *Fertility and Sterility*, 58 (1992), 537-42.
- 2 M. Cerrillo, L. Herrero, A. Guillén, M. Mayoral, and J. A. García-Velasco, 'Impact of Endometrial Preparation Protocols for Frozen Embryo Transfer on Live Birth Rates', *Rambam Maimonides Med J*, 8 (2017).
- 3 Georg Griesinger, Silvia Trevisan, and Barbara Cometti, 'Endometrial Thickness on the Day of Embryo Transfer Is a Poor Predictor of Ivf Treatment Outcome', *Human reproduction open*, 2018 (2018), hox031-hox31.
- 4 E. R. Groenewoud, A. E. Cantineau, B. J. Kollen, N. S. Macklon, and B. J. Cohlen, 'What Is the Optimal Means of Preparing the Endometrium in Frozen-Thawed Embryo Transfer Cycles? A Systematic Review and Meta-Analysis', *Hum Reprod Update*, 19 (2013), 458-70.
- 5 J. Haas, R. Smith, E. Zilberberg, D. Nayot, J. Meriano, E. Barzilay, and R. F. Casper, 'Endometrial Compaction (Decreased Thickness) in Response to Progesterone Results in Optimal Pregnancy Outcome in Frozen-Thawed Embryo Transfers', *Fertil Steril*, 112 (2019), 503-09.e1.
- 6 S. R. Killick, 'Ultrasound and the Receptivity of the Endometrium', *Reprod Biomed Online*, 15 (2007), 63-7.
- 7 E Labarta, G Mariani, N Holtmann, P Celada, J Remohí, and E Bosch, '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', *Human Reproduction*, 32 (2017), 2437-42.
- 8 B. A. Lessey, A. P. Killam, D. A. Metzger, A. F. Haney, G. L. Greene, and K. S. McCarty, Jr., 'Immunohistochemical Analysis of Human Uterine Estrogen

- and Progesterone Receptors Throughout the Menstrual Cycle', *J Clin Endocrinol Metab*, 67 (1988), 334-40.
- 9 J. Liebermann, J. Dietl, P. Vanderzwalmen, and M. J. Tucker, 'Recent Developments in Human Oocyte, Embryo and Blastocyst Vitrification: Where Are We Now?', *Reprod Biomed Online*, 7 (2003), 623-33.
- 10 K. E. Liu, M. Hartman, A. Hartman, Z. C. Luo, and N. Mahutte, 'The Impact of a Thin Endometrial Lining on Fresh and Frozen-Thaw Ivf Outcomes: An Analysis of over 40 000 Embryo Transfers', *Hum Reprod*, 33 (2018), 1883-88.
- 11 G. Oron, L. Hirsch, S. Rona, R. Prag-Rosenberg, O. Sapir, M. Tuttnauer-Hamburger, Y. Shufaro, B. Fisch, and A. Ben-Haroush, 'Endometrial Thickness of Less Than 7.5 Mm Is Associated with Obstetric Complications in Fresh Ivf Cycles: A Retrospective Cohort Study', *Reprod Biomed Online*, 37 (2018), 341-48.
- 12 L. Sekhon, J. Feuerstein, S. Pan, J. Overbey, J. A. Lee, C. Briton-Jones, E. Flisser, D. E. Stein, T. Mukherjee, L. Grunfeld, B. Sandler, and A. B. Copperman, 'Endometrial Preparation before the Transfer of Single, Vitrified-Warmed, Euploid Blastocysts: Does the Duration of Estradiol Treatment Influence Clinical Outcome?', *Fertil Steril*, 111 (2019), 1177-85.e3.
- 13 E. Stehlik, J. Stehlik, K. P. Katayama, M. Kuwayama, V. Jambor, R. Brohammer, and O. Kato, 'Vitrification Demonstrates Significant Improvement Versus Slow Freezing of Human Blastocysts', *Reprod Biomed Online*, 11 (2005), 53-7.
- 14 Jing Ye, Jie Zhang, Hongyuan Gao, Yanwen Zhu, Yao Wang, Renfei Cai, and Yanping Kuang, 'Effect of Endometrial Thickness Change in Response to Progesterone Administration on Pregnancy Outcomes in Frozen-Thawed Embryo Transfer: Analysis of 4465 Cycles', *Frontiers in Endocrinology*, 11 (2020).
- 15 J. Zhao, Q. Zhang, Y. Wang, and Y. Li, 'Endometrial Pattern, Thickness and Growth in Predicting Pregnancy Outcome Following 3319 Ivf Cycle', *Reprod Biomed Online*, 29 (2014), 291-8.

- 16 E. Zilberberg, R. Smith, D. Nayot, J. Haas, J. Meriano, E. Barzilay, and R. F. Casper, 'Endometrial Compaction before Frozen Euploid Embryo Transfer Improves Ongoing Pregnancy Rates', *Fertil Steril*, 113 (2020), 990-95.

## 11. Anexos

### CARTA CONSENTIMIENTO VOLUNTARIO

**Título de Protocolo:**

Compactación endometrial como predictor de embarazo en ciclos de transferencia de embriones vitrificados (FET).

**Investigador Principal:**

Dr. Mario Alfonso Patrón Vázquez

**Asesor de Investigación:**

Dr. José Iram Obeso Montoya

**Nombre**

del

**Paciente:** \_\_\_\_\_

A Usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como Consentimiento Informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que ayude a aclarar sus dudas al respecto. Una vez que haya comprendido el estudio y su usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento.

#### 1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

La medición del grosor del endometrio es una practica rutinaria en los centros de fertilidad a nivel mundial para conocer el estado en ese momento del endometrio. Si el endometrio se encuentra con un grosor adecuado, se puede tener más probabilidades de quedar embarazada.

De esta forma, el objetivo de esta medición comparativa es saber si la diferencia entre estas dos mediciones refleja mejor el estado del endometrio comparado con una solo medición.

Es importante saber, que esta medición comparativa es una práctica novedosa ya puesta en práctica en Estados Unidos desde hace un par de años, mostrando una relación positiva de los resultados de esta medición con el número de embarazos en su población. Al momento no existe algún estudio en México que ponga en práctica esta técnica no invasiva.

#### 2. OBJETIVO DEL ESTUDIO.

A Usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivo principal el de obtener una medición mas asertiva para obtener un mayor número de embarazos en las pacientes que se someten a este protocolo de fertilidad.

#### 3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO.

Obtendrá el beneficio de contribuir a la ciencia para que en un futuro usted y otros pacientes puedan ser clasificados con esta medición de una forma mucho mas sensible y específica.

#### 4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO.

En caso de aceptar participar en el estudio, se le realizará una medición del endometrio por medio de un ultrasonido vía vaginal previo a la transferencia embrionaria.

#### 5. RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO.

Al momento de la realización del ultrasonido vía vaginal, pudiera presentar una sensación de incomodidad igual a los ultrasonidos que se realizaron en los monitoreos. La frecuencia con la que se presenta estas molestias son muy bajas y en la mayoría de los casos no genera ninguna molestia.

#### 6. ACLARACIONES.

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.

- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.
- Si decide participar en el estudio, puede retirarse en el momento que lo desee, aún y cuando el Investigador responsable no se lo solicite, pudiendo informar o no, la razón de su decisión, la cuál será respetada en su integridad.
- No recibirá pago por su participación.
- La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.
- Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la carta de consentimiento informado voluntario, que forma parte de este documento.

**7. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.**

Yo, \_\_\_\_\_, he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este Estudio de Investigación.

_____ Firma del participante	Fecha
_____ Testigo 1	Fecha
_____ Testigo 2	Fecha

**Esta parte debe ser completada por el Investigador o su representante:**

He explicado al Sr. (a): \_\_\_\_\_ la naturaleza y los propósitos de la Investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en medida de lo posible y he preguntado si tienen alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

\_\_\_\_\_  
Firma del Investigador  
Fecha: \_\_\_\_\_  
Datos para su localización \_\_\_\_\_  
Correo electrónico: \_\_\_\_\_  
Celular: \_\_\_\_\_