



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CENTRO MÉDICO PUERTA DE HIERRO

IMPACTO DE NIVELES DE ESTRADIOL EN RESULTADO
DE TRANSFERENCIA DE EMBRIONES CONGELADOS

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL:

TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

BIOLOGÍA DE
LA REPRODUCCIÓN HUMANA

PRESENTA:

DRA. MELISSA ITZEL VILLAGÓMEZ ALEMÁN



ASESOR DE TESIS:
DR. EFRAÍN PÉREZ PEÑA

JEFE DE ENSEÑANZA:
DR. ERNESTO PÉREZ LUNA

ZAPOPAN, JALISCO, MÉXICO

2022



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:

Primeramente, a Dios por haberme permitido llegar hasta aquí y no dejarme rendir.

A mis padres y mi familia por su apoyo incondicional y por acompañarme en cada uno de mis logros.

A mis profesores: el Dr. Efraín Pérez Peña por haber confiado en mí y por ser un excelente médico y maestro, a la Dra. Kahiry Ledezma, al Dr. Ernesto Pérez Luna y al Dr. Francisco Lizárraga por cada una de sus enseñanzas y su paciencia.

A todos los miembros del Instituto Vida, porque juntos podemos lograr grandes cosas.

A mis amigos y compañeros, por las palabras de apoyo, las risas y el gran equipo que formamos durante estos dos años.

ÍNDICE

1. RESUMEN	4
2. INTRODUCCIÓN	6
3. MARCO TEÓRICO	7
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	14
6. HIPÓTESIS	14
7. JUSTIFICACIÓN	14
8. OBJETIVO PRIMARIO	15
9. OBJETIVOS SECUNDARIOS	15
10. MATERIAL Y MÉTODOS	16
Criterios de inclusión	16
Criterios de exclusión.....	16
Preparación endometrial.....	17
Blastocistos.....	17
Transferencia embrionaria.....	18
Prueba de embarazo	18
Resultados	18
Tabla operacional de variables.....	19
Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información	20
11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	20
12. CONSIDERACIONES ÉTICAS	21
13. CONSENTIMIENTO INFORMADO	21
14. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	21
15. RESULTADOS	21
13.1 Características clínicas y demográficas	21
13.2 Resultados primarios y secundarios.....	23
16. DISCUSIÓN	30
17. CONCLUSIONES	33
18. REFERENCIAS	33

RESUMEN

Objetivo: Determinar si existe relación entre los niveles de estradiol el día de inicio de la progesterona y el resultado posterior a la transferencia de embriones congelados, en cuanto a embarazo clínico, bioquímico y aborto.

Metodología: Estudio retrospectivo, transversal y observacional realizado en el Instituto Vida de Guadalajara, Jalisco, México en el período de septiembre de 2021 a julio de 2022.

Se incluyeron 42 pacientes con infertilidad primaria o secundaria con expediente completo, útero normal en histerosalpingografía, histerosonografía o ultrasonido, y que fueron sometidas a transferencia de 1 o 2 blastocistos autólogos descongelados (TEC) de día 5 o 6 de buena calidad, previa preparación endometrial artificial con estrógenos vía oral, tópica y/o vaginal y suplementación con progesterona intramuscular y/o vaginal.

Resultados: No se observó diferencia estadísticamente significativa respecto a los resultados posteriores a la transferencia como embarazo clínico, bioquímico o aborto con respecto a los niveles de estradiol medidos el día de inicio de la progesterona ($p=0.402$). Tampoco se observó relación del grosor endometrial con estos resultados ($p=0.711$). Los factores más contribuyentes a un resultado exitoso fueron la ausencia o un menor número de ciclos previos de TEC ($p=0.057$) y una calidad excelente en los blastocistos transferidos ($p=0.057$).

Conclusiones: Los niveles de estradiol el día de inicio de progesterona, no mostraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a resultados de embarazo, embarazo bioquímico o aborto en transferencias de embriones congelados. Este estudio sugiere que no existe evidencia que justifique la medición de niveles de estradiol el día de inicio de la progesterona para la toma de decisiones antes de la transferencia.

Palabras clave: niveles de estradiol, fertilización in vitro, ciclo artificial, transferencia de embriones congelados, resultados de transferencia, embarazo.

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to determine if there is a relationship between estradiol levels on the day of initiation of progesterone and the outcome after the transfer of frozen-thawed embryos, in terms of clinical and biochemical pregnancy and abortion.

Methods: Retrospective, cross-sectional and observational study carried out at the Instituto Vida de Guadalajara, Jalisco, Mexico from September 2021 to July 2022.

There were included 42 patients with primary or secondary infertility with a complete medical record, normal uterus in hysterosalpingography, hysterosonography or ultrasound, and who underwent to a transfer of 1 or 2 good quality frozen-thawed autologous blastocysts (FET) from day 5 or 6, prior endometrial preparation with artificial oral, topical and/or vaginal estrogens and supplementation with intramuscular and/or vaginal progesterone.

Results: No statistically significant difference was observed regarding post-transfer outcomes such as clinical, biochemical, or abortion pregnancy with respect to estradiol levels measured on the day progesterone was started ($p=0.402$). There was also no relationship between endometrial thickness and these results ($p=0.711$). The most contributing factors to a successful outcome were the absence or fewer previous cycles of FET ($p=0.057$) and excellent quality of the transferred blastocysts ($p=0.057$).

Conclusions: Estradiol levels on the day of initiation of progesterone did not show statistically significant differences in terms of pregnancy outcomes, biochemical pregnancy or abortion in frozen embryo transfers. This study suggests that there is no evidence to justify measuring estradiol levels on the day of starting progesterone for decision making before transfer.

Keywords: estradiol levels, in vitro fertilization, artificial cycle, frozen embryo transfer, transfer results, pregnancy.

INTRODUCCIÓN

Los ciclos artificiales de preparación endometrial con sustitución de estradiol y progesterona son cada vez más utilizados, debido al auge que ha tenido en los últimos años la transferencia de embriones congelados.

Esto debido a la mejora en las técnicas de vitrificación, así como las ventajas que ofrece al disminuir el riesgo de hiperestimulación ovárica de un ciclo en fresco al usar agonistas de GnRH para el disparo, así como evitar los efectos deletéreos de los niveles altos de estradiol sobre el endometrio.

Hasta el momento, no existe un esquema ideal de preparación endometrial, y varían en cuanto a dosis y forma de administración tanto del estrógeno como de la progesterona.

En nuestra experiencia, el estradiol oral y tópico aunado al uso de progesterona intramuscular y vaginal nos ha otorgado buenos resultados.

Sobre los niveles séricos óptimos de los niveles de estradiol al momento de inicio de la progesterona, existen estudios con resultados variables. Existen estudios que afirman que niveles muy bajos o altos de estradiol, se asocian con malos resultados posteriores a la transferencia, como menores tasas de implantación y mayores tasas de aborto, aunque otros no han encontrado estas correlaciones.

Por lo anterior, el objetivo de este estudio es determinar si en nuestra población existe un valor óptimo de estradiol con el cual se observan mayores tasas de embarazo, así como mayores probabilidades de obtener un recién nacido vivo.

MARCO TEÓRICO

Los ciclos de transferencia de embriones congelados (TEC) están aumentando en parte debido a la mejora de las técnicas de criopreservación, la transferencia de un solo embrión y la criopreservación de embriones sobrantes, así como un método para disminuir el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO).¹

La evidencia actual sugiere que las tasas de embarazo son más altas con TEC que con transferencias de embriones en fresco (TEF), aunque se ha encontrado que las tasas acumuladas de embarazo en 1 año son similares entre ambas.²

En cuanto a diferencias en resultados obstétricos entre transferencias en fresco y de embriones congelados, existen estudios como el de Roque et. al.³ que evaluó hipertensión inducida por el embarazo (PIH), preeclampsia, placenta previa y placenta acreta. Se encontró un aumento en el riesgo de complicaciones obstétricas en embarazos resultantes de TEC en PIH, preeclampsia y placenta acreta. No hubo diferencias significativas entre los grupos con relación a placenta previa, por lo que concluyen que no debe ofrecerse a todas las pacientes, sino únicamente a aquellas con una indicación clara y que se puedan beneficiar de esta estrategia.³

La preparación óptima de un endometrio es un requisito previo para la implantación exitosa en ciclos de TEC. En la transferencia de embriones congelados, el endometrio se prepara en forma de ciclos naturales o ciclos artificiales. Este tipo de ciclos requieren una sincronización perfecta entre el endometrio y la etapa de desarrollo del embrión. Para lograr esto, se han descrito una variedad de regímenes los cuales varían en la dosis y vía de administración de estradiol y progesterona.

En pacientes con un ciclo menstrual regular, la transferencia de un embrión criopreservado se puede realizar con éxito en un ciclo natural basado en la detección del pico de LH que precede a la ovulación (mediante el monitoreo de LH en suero o en orina) o al desencadenar la ovulación con HCG.⁴

Es una opción atractiva debido a que no existe intervención hormonal, pero requiere un control exhaustivo de los eventos periovulatorios y hay cancelaciones ocasionales debido a la falta de ovulación.⁵

Por otro lado, el uso de ciclos programados con reemplazo hormonal exógeno brinda una alternativa más programable y se puede realizar tanto en mujeres ovulatorias como anovulatorias, aunque tiene la desventaja de usar medicación adicional y cancelaciones esporádicas por ovulación no deseada.⁵

En el estudio de Mackens et al.⁶ se realizó una revisión de la literatura, y se encontró que los ciclos naturales son superiores a la terapia de reemplazo hormonal (TRH), aunque hace falta investigación que compare tanto los resultados del embarazo como los neonatales entre estos. Además, se han asociado los ciclos de TRH con una mayor tasa de pérdida temprana del embarazo.⁶

Con resultados discrepantes al anterior, de acuerdo a una revisión de Cochrane, se demostró que estos regímenes producen resultados similares. Además de que las tasas de embarazo en ciclos artificiales son comparables con las que se logran en un ciclo natural.⁷

En un ciclo menstrual normal, se requieren progesterona (P4) y estrógeno (estradiol E2) en el endometrio en la fase folicular para la maduración del endometrio. Los niveles de estrógeno en los ciclos naturales aumentan gradualmente y permanecen por encima de 200 pg/ml durante al menos 50 h, y se desencadena un aumento repentino de la hormona luteinizante (LH). Posteriormente, los niveles de estrógeno descienden tras alcanzar 300-400 pg/ml en la fase de ovulación. En los ciclos artificiales o de reemplazo hormonal, imitamos este ciclo natural mediante el uso de un régimen intensificado.⁸

Las acciones secuenciales de E2 y P4 son suficientes para impulsar un endometrio altamente receptivo en humanos. Los mecanismos por los que actúan los estrógenos y la P4 son muy complejos e implican a múltiples receptores nucleares, así como a los receptores de membrana recientemente descritos.⁵

Los estrógenos más utilizados son los orales y transdérmicos, sin embargo, la vía de administración modifica la biodisponibilidad de esta hormona. El estrógeno oral es un estrógeno más débil, ya que se transforma en estrona durante el metabolismo de primer paso en el hígado y el intestino. Este primer paso es menor para los estrógenos transdérmicos.⁸

El estrógeno es fundamental para la receptividad endometrial y la remodelación de las arterias espirales del miometrio y el desarrollo de la placenta; aunque algunos estudios han demostrado que los niveles elevados de E2 pueden disminuir la receptividad endometrial.⁹ El mecanismo por el cual hacen esto, sería al disminuir el flujo sanguíneo uterino evitando la

implantación y la invasión del trofoblasto, además de que suprimen la expresión de genes necesarios para la implantación.⁸

Aunado a esto, los niveles elevados de E2 durante los ciclos frescos de FIV se han relacionado con una mayor incidencia de resultados adversos del embarazo, incluida la preeclampsia y la restricción del crecimiento intrauterino, así como recién nacidos con bajo peso al nacer, además de disminuir las tasas de embarazo.^{10, 11}

Sin embargo, existen estudios limitados sobre el efecto de los niveles de estrógeno en la transferencia de embriones congelados.⁸

Cuando se prepara el endometrio en ciclos artificiales, se pueden usar agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) para la supresión del ciclo o solo se pueden administrar de forma exógena estrógeno y progesterona sin agonistas de GnRH. Algunos estudios han informado que no hay diferencia entre las tasas de embarazo en ciclos con y sin agonistas de GnRH.⁸

En cuanto al momento de la transferencia de embriones, se propone iniciar la ingesta de progesterona el día teórico de la recuperación de ovocitos en ciclos de reemplazo hormonal y realizar la transferencia de blastocistos en hCG + 7 o LH + 6 en ciclos naturales modificados o verdaderos, respectivamente.⁶

Otro factor por considerar es el de la ventana de implantación ya que existe una fuerte evidencia de que existe una ventana temporal de máxima receptividad endometrial. Aunque todavía no hay pleno acuerdo en cuanto al momento exacto de la implantación del embrión en humanos, los estudios clínicos sugieren que la ventana se confina a los días 20 a 24 de un ciclo ovulatorio. Los datos obtenidos en reproducción asistida han demostrado que el momento óptimo para la transferencia de embriones es ≤ 3 días, en la llamada 'ventana de receptividad'.⁵

Tanto la evaluación del endometrio como los niveles hormonales el día de inicio de la progesterona, son los principales parámetros para tener en consideración antes de una transferencia.

Sobre el grosor endometrial, está establecido en diversos estudios como el de El-Toukhy et al.¹² que un grosor endometrial el día de inicio de la progesterona < 7 mm y > 14 mm se relaciona con menores tasas de embarazo. Sin embargo, en este estudio se encontró que las mayores tasas de implantación, embarazo clínico, embarazo en curso y nacido vivo se

lograron en ciclos en los que el grosor endometrial era de 9 a 14 mm, en comparación con aquellas en las que el grosor era de 7-8 mm.¹²

La evaluación de la progesterona (P4) proliferativa tardía, es comúnmente medida y es probablemente más confiable para detectar la ovulación de escape; sin embargo, la necesidad real de la medición y su impacto en el resultado final es discutible, ya que la ovulación de escape es rara, incluso en ciclos artificiales sin regulación a la baja con agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) [1,9% según van de Vijver⁴].

También se han investigado los niveles séricos de E2 en fase proliferativa en ciclos artificiales para FET, ya que podrían tener un impacto en la receptividad endometrial: los estrógenos estimulan la proliferación endometrial e inducen la expresión de receptores de progesterona endometriales que son necesarios para la implantación de un embrión transferido.⁴

Estudios como el de Garimella et al.², realizado en 509 ciclos de transferencia de embriones congelados encontraron que los niveles de E2 deben ser monitoreados y mantenidos en el rango de 100 a 500 pg/mL, sin embargo, concluyen que se requieren estudios prospectivos más amplios para evaluar el riesgo de abortos espontáneos en ciclos con niveles extremos de E2 (<100 pg/mL y >500 pg/mL).

Existen otros estudios como el de Celik et al.¹³ que difieren de estos hallazgos. Este fue un estudio realizado en 468 pacientes con infertilidad inexplicable o factor tubárico sometidas a la primera transferencia de un blastocisto vitrificado. Las pacientes se estratificaron en cuatro grupos según percentiles de concentración sérica de estradiol el día del inicio de la progesterona: Grupo 1 (<percentil 25), Grupo 2 (percentil 25–50), Grupo 3 (percentil 51–75) y Grupo 4 (percentil >75). El resultado primario fue la tasa de nacidos vivos y los resultados secundarios fueron la implantación, el embarazo clínico y las tasas de embarazo múltiple.

Se encontraron tasas de nacidos vivos similares, de 51,6%, 55,1%, 54,9% y 56,4% para los grupos 1, 2, 3 y 4, respectivamente. Los grupos también mostraron tasas similares de implantación y embarazo clínico. Por lo que concluyeron que la monitorización de la concentración sérica de estradiol justo antes de la administración de progesterona no parece ser predictiva de las tasas de nacidos vivos después de una preparación endometrial artificial. Lo cual no apoya la práctica de monitorear la concentración sérica de estradiol para tomar

decisiones, sino basarse en las características de imagen del endometrio junto con la concentración sérica de progesterona antes del inicio de la progesterona.¹³

Otro estudio que demostró que no existe un efecto significativo del estradiol es el de Ozdemir et al.⁸, realizado en 130 pacientes con infertilidad inexplicable, 20 pacientes con baja reserva ovárica y 54 pacientes con factor masculino. En este estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de estradiol de los grupos de las pacientes embarazadas y no embarazadas ($p = 0,273$, $p = 0,219$). Tampoco hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la tasa de aborto ($p = 0,722$).

El estudio de Mackens et al.¹⁴ evaluó 1222 ciclos de transferencia de embriones congelados con preparación endometrial artificial. Clasificó los niveles de estradiol en 3 grupos de acuerdo con los siguientes percentiles p10 ($E2 < 144$ pg/ml; $n = 124$), p11-p90 ($E2$ de 145 a 438 pg/ml; $n = 977$) y $>p90$ ($E2 > 439$ pg/ml; $n = 121$). El resultado primario fue la tasa de nacidos vivos.

El nivel de E2 circulante en la fase de proliferación tardía no mostró diferencias significativas en términos de nacidos vivos después de FET. Por lo que su uso para toma de decisiones como aumento de dosis, prolongación del ciclo o cancelación es cuestionable.¹⁴

El estudio de Li et al.¹⁵ evaluó el impacto del estradiol y la progesterona en transferencias de embriones de día 3 y en etapa de blastocisto. En cuanto a transferencias de embriones de día 3, los niveles de E2 en el día de inicio de progesterona fueron significativamente más bajos en el grupo de embarazo en curso/nacido vivo (OP/LB) que en el grupo sin OP/LB ($214,75 \pm 173,47$ vs. $253,20 \pm 203,30$ pg/ml; $P = 0,023$). Además, hubo tendencias a la baja en las tasas de implantación, embarazo clínico y OP/LB con niveles crecientes de E2.

Mientras que, en las transferencias de embriones en estadio de blastocisto, tales tendencias no se observaron y los niveles de E2 no tuvieron una diferencia significativa entre el grupo de OP/LB y el grupo sin OP/LB ($201,66 \pm 182,14$ frente a $197,89 \pm 212,83$ pg/ml; $P = 0,884$). Los resultados sugieren que los niveles elevados de E2 del día de inicio de progesterona pueden afectar negativamente los resultados del embarazo durante las transferencias de embriones en etapa de día 3. Sin embargo, no es necesario monitorear los niveles de E2 cuando se transfieren blastocistos en ciclos de TEC artificiales.¹⁵

Otro estudio que no mostró diferencias significativas fue el de He et al.¹⁶ En este estudio se midieron los niveles de estradiol el día de la transferencia de embriones. Se dividieron los

ciclos en dos grupos: grupo con E2 alto (>150 pg/ml) y grupo con E2 bajo (\leq 150 pg/ml), y se evaluaron resultados de transferencias tanto de embriones de día 3 como de día 5. No se encontraron diferencias significativas en la tasa de embarazo clínico entre los grupos de E2 alto y el de E2 bajo en ambos subgrupos de transferencia de embriones del día 3 o día 5 ($P>0,05$). Por lo que concluyen que la concentración sérica de E2 el día de la transferencia de embriones no puede servir como indicador para predecir los resultados de los ciclos FET artificiales. ¹⁶

Existen resultados interesantes como el publicado por Beck et al. ¹⁷ en 2021 en el que se evaluaron 1344 ciclos de preparación endometrial artificial con hemihidrato de estradiol (Estrofem, 2 mg/8 h) y progesterona vaginal (Endometrin 100 mg/8 h), ovocitos autólogos y transferencias de embriones en día 3. En este estudio se midieron niveles séricos de progesterona y estradiol 14 días después de la transferencia de embriones congelados, y se clasificaron en cuartiles, posteriormente se correlacionaron con la tasa de nacidos vivos.

Se encontró que la tasa de nacidos vivos fue significativamente menor en los ciclos en los que el nivel de progesterona estaba por debajo de 10,9 ng/ml o el nivel de estradiol estaba por debajo de 188,2 pg/ml. ¹⁷

Cuando los niveles de progesterona y estradiol estaban en los cuartiles inferiores, la tasa de nacidos vivos fue mínima, por lo que sugieren medir los niveles de progesterona y estradiol y ajustar el tratamiento. ¹⁷

Otro estudio realizado en embriones de día 3 es el de Bocca et al. ⁵ el cual tenía como objetivo investigar el impacto de los niveles séricos de estradiol (E2) en la fase folicular tardía en cuanto a resultados de implantación y embarazo, posterior a transferencia de embriones descongelados de día 3 en ciclos con reemplazo hormonal exógeno. Se concluyó que ni el E2 sérico de la fase folicular tardía ni la relación E2/P4 temprana, fueron capaces de predecir la implantación o el resultado del embarazo.

La realización de un estudio genético al blastocisto a transferir, como lo es el PGT-A, puede aumentar la tasa de implantación. En el estudio realizado por Boynukalin et al. ¹⁸, se minimizó el sesgo que pueden tener las aneuploidias al afectar la tasa de implantación y recién nacido vivo, transfiriendo sólo un blastocisto euploide.

Encontraron que los factores más contribuyentes en la tasa de implantación fueron el índice de masa corporal (IMC), el día de la biopsia de trofoectodermo y el número de abortos previos.¹⁸

Cuando el día de la biopsia del ET del blastocisto se cambió del día 5 al día 6, la probabilidad de tener un nacido vivo disminuyó (OR: 0,336, IC 95% 0,189-0,598, $p < 0,001$). Además, a medida que aumentaba el número de abortos espontáneos, disminuía la tasa de nacidos vivos. Así, a mayor número de abortos espontáneos, disminuye la probabilidad de tener un nacido vivo (OR: 0,733, IC 95% 0,594-0,906, $p = 0,004$). Cuando se tomó en consideración el IMC de un paciente, se mostró que un aumento de una unidad en el valor del IMC disminuyó la probabilidad de tener un nacido vivo en 0,211 (OR: 0,789, IC 95% 0,734-0,848, $p < 0,001$).¹⁸

Sobre el índice de masa corporal, existen resultados inciertos sobre si la obesidad tiene efectos negativos sobre los eventos de implantación y postimplantación y sobre la calidad de ovocitos y embriones. Un estudio publicado por Boots et al.¹⁹ indica que existen cambios endometriales asociados con la obesidad, como la morfología endometrial, los receptores de esteroides o poblaciones de leucocitos, los cuales pueden tener un efecto perjudicial sobre la receptividad endometrial.

Sobre la velocidad del desarrollo del embrión hasta la etapa de blastocisto, existen resultados ambiguos. Ésta podría reflejar no el estado de euploidía, sino la salud metabólica de un embrión en desarrollo. Este estudio confirma que el momento de la blastulación de un embrión euploide influye en la tasa de nacidos vivos.¹⁸

La causa del aborto espontáneo es multifactorial, con causas genéticas, anatómicas, infecciosas, inmunológicas y endocrinas. Por lo que cualquiera de estos factores puede tener un efecto deletéreo en la tasa de nacidos vivos.¹⁸

Otro estudio que incluyó la transferencia de un blastocisto euploide fue el de Haddad et al.²⁰ cuyo objetivo fue determinar si los niveles de estradiol antes de la transferencia en ciclos de TEC que estaban por encima o por debajo del rango fisiológico habitual (300-500 pg/mL) afectarían los resultados del embarazo.

Se dividieron a las pacientes en tres grupos, el grupo A con niveles de E2 inferiores a 300 pg/ml, el grupo B con niveles de E2 entre 300 y 500 pg/ml y el grupo C con niveles superiores a 500 pg/ml. La tasa de nacidos vivos fue significativamente mayor en el grupo B en

comparación con el grupo A y el grupo C (63,4% en el grupo B vs. 42,3% y 48,6% en los grupos A y C, respectivamente, $p=0,03$).²⁰

Estos resultados inconsistentes pueden deberse a los diferentes regímenes utilizados (p. ej., regulación a la baja del agonista de GnRH, control de los niveles de estradiol y ajuste de la dosis o cancelación del ciclo con niveles bajos). También es importante tener en cuenta que los niveles de estradiol y progesterona no son variables independientes, sino que los niveles adecuados de estrógeno aumentan la absorción vaginal de progesterona, lo que oscurece aún más el panorama.¹⁷

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

No existe en la actualidad un valor óptimo de estradiol, medido el día de inicio de la progesterona, que se relacione con mejores tasas de embarazo en transferencias de embriones congelados.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Los niveles de estradiol <100 pg/ml o >400 pg/ml medidos el día de inicio de la progesterona, son perjudiciales en el resultado de la transferencia de embriones congelados?

HIPÓTESIS

Los niveles de estradiol <100 pg/ml o >400 pg/ml medidos el día de inicio la progesterona se relacionan con mal pronóstico después de una transferencia de embriones congelados.

JUSTIFICACIÓN

Existen múltiples factores que influyen el resultado de una transferencia embrionaria.

Es bien sabido que uno de los más importantes es la calidad del blastocisto a transferir, así como la técnica y eficiencia de la transferencia. Sin embargo, los niveles hormonales en el momento o los días previos a la transferencia son un factor igualmente determinante para lograr la implantación y el establecimiento del embarazo.

La progesterona es una de las hormonas que mayormente se ha estudiado, midiéndose el día previo o el día de la transferencia, coincidiendo en la mayoría de los estudios que niveles <10 ng/ml se asocian con peor pronóstico en cuanto a tasas de embarazo y nacidos vivos.

Sin embargo, los niveles séricos muy bajos o elevados de estradiol pudieran tener un papel igualmente perjudicial en las tasas de embarazo.

Por tal motivo, la importancia de este estudio es determinar si en las pacientes estudiadas, existió una influencia positiva o negativa de estos valores, así como conocer si existe un valor óptimo de estradiol. Cuestiones a considerar en la toma de decisiones sobre si continuar con la transferencia o la cancelación del ciclo.

OBJETIVO PRIMARIO

Determinar si existe relación entre los niveles de estradiol el día de inicio de la progesterona y el resultado posterior a la transferencia de embriones congelados, en cuanto a embarazo clínico, bioquímico y aborto.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Correlacionar grosor endometrial y días de preparación endometrial con resultados de embarazo
- Correlacionar la dosis de estradiol con niveles séricos y grosor endometrial
- Correlacionar IMC con niveles séricos de estradiol y grosor endometrial
- Determinar la influencia de los días de preparación endometrial y dosis en los niveles de estradiol
- Calcular tasa de embarazo de ciclos de TEC
- Determinar causa más frecuente de infertilidad en las pacientes del Instituto Vida Guadalajara

- Determinar los factores contribuyentes al éxito de la transferencia

MATERIAL Y MÉTODOS

Es un estudio retrospectivo, transversal y observacional realizado en el Instituto Vida de Guadalajara, Jalisco, México en el período de septiembre de 2021 a julio de 2022.

Se revisaron los expedientes clínicos de las pacientes sometidas a transferencia de embriones durante este periodo.

Se incluyeron un total de 42 pacientes, quienes reunieron los criterios de inclusión y que contaban con expediente clínico completo.

No se realizó cálculo del tamaño de la muestra ya que quedó calculada de acuerdo a la temporalidad del estudio.

Criterios de inclusión

Pacientes con infertilidad primaria o secundaria del Instituto Vida de Guadalajara, con expediente completo, con útero normal en histerosalpingografía, histerosonografía o ultrasonido, quienes fueron sometidas a transferencia de 1 o 2 blastocistos autólogos descongelados de día 5 o 6 de buena calidad. En quienes se realizó preparación endometrial artificial con estrógenos vía oral, tópica y/o vaginal y suplementación con progesterona intramuscular y/o vaginal.

Estos criterios de inclusión se establecieron con el fin de controlar el útero (normalidad) y embrionario (número y calidad de los embriones transferidos), con el fin de optimizar el análisis del impacto de esteroides séricos individuales variables sobre los resultados clínicos.

Criterios de exclusión

- Pacientes con gametos o embriones donados
- Transferencias en fresco
- Transferencias de embriones de día 3
- Preparación endometrial con ciclo natural

- Preparación endometrial con ciclo natural modificado (utilizando letrozol, citrato de clomifeno o gonadotropinas)
- Pacientes con blastocistos con estudio genético (PGT-A o PGT-M)
- Pacientes con expediente incompleto

La razón para usar estos criterios de exclusión fue minimizar los posibles factores de confusión que podrían haber dado lugar a una interpretación errónea de los resultados.

Preparación endometrial

Se citó a las pacientes en 2º o 3º día de menstruación para iniciar preparación endometrial con estradiol oral (Primogyn ® BAYER, tópico (Sandrena ® Schering Plough o Lenzetto ® Gedeon Richter) y/o vaginal (con dosis desde 6 a 14 mg) dependiendo del caso particular y de la respuesta previa al mismo.

Se les citó nuevamente para revisión endometrial entre el día 10-12 del ciclo, si se encontraba grosor endometrial >7 mm y un endometrio trilaminar, se solicitaban niveles séricos de estradiol y progesterona ese día para determinar si era posible iniciar la impregnación con progesterona.

Blastocistos

Después de 5 días de impregnación con progesterona, se programó la transferencia de 1 o 2 blastocistos de día 5 o 6. La puntuación de blastocistos se realizó el día 5/6 de acuerdo con Gardner et. al ²¹ que se basa en el grado de expansión del blastocele, características celulares de la masa celular interna y células de trofoectodermo. Las calidades de blastocistos transferidos fueron categorizadas en 3 grupos nombrados como excelente, buena y regular calidad. Dentro del grupo de excelente se incluyeron a los blastocistos con calidad 3AA y 4AA. Dentro del grupo de buena calidad se incluyeron a los 2BB, 3BB, 4BB y 6BB y en los de regular calidad se incluyeron a las mórulas compactas (MC).

Transferencia embrionaria

La transferencia embrionaria se realizó por alguno de los tres médicos adscritos del Instituto Vida, ginecólogos con subespecialidad en Biología de la Reproducción, todos con experiencia mayor a 10 años.

El procedimiento se realizó con la paciente con vejiga llena, utilizando catéter blando Frydman® o Kitazato® y con el uso de ultrasonido pélvico para guiar la transferencia.

Prueba de embarazo

Catorce días posteriores a la transferencia, se realizó una cuantificación de Beta-HGC en sangre y se consideró positiva cuando ésta tenía un valor >100 mUI/ml.

Resultados

Las medidas de resultado fueron el embarazo clínico, bioquímico y tasa de aborto espontáneo.

El embarazo clínico fue la evidencia ecográfica de al menos una actividad cardíaca fetal intrauterina a las 7 semanas de gestación. El embarazo bioquímico fue la ausencia de un saco gestacional intrauterino en la ecografía a pesar de aumentar la concentración sérica de Beta-HCG. El aborto espontáneo se definió como la pérdida del embarazo antes de las 20 semanas de gestación.

Tabla operacional y definición de variables

CLASIFICACIÓN	NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	FUENTE	UNIDAD DE MEDICIÓN
CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS	Edad	Cuantitativa discreta	Expediente clínico	No. de años desde el nacimiento
	Índice de masa corporal	Cuantitativa continua	Expediente clínico	kg/m ²
	Tipo de infertilidad	Cualitativa dicotómica	Expediente clínico	Primaria/secundaria
	Transferencias previas	Cuantitativa discreta	Expediente clínico	No. de transferencias
	Indicación de FIV	Cualitativa nominal	Expediente clínico	Factor masculino Factor tuboperitoneal Endometriosis Falla a baja complejidad Más de 1 indicación
PREPARACIÓN ENDOMETRIAL	Días de preparación endometrial	Cuantitativa discreta	Expediente clínico	Días
	Dosis de estradiol	Cuantitativa discreta	Expediente clínico	mg
	Grosor endometrial	Cuantitativa continua	Expediente clínico	mm
NIVELES HORMONALES	Estradiol	Cuantitativa continua	Expediente clínico	pg/ml
	Progesterona	Cuantitativa continua	Expediente clínico	ng/ml

TRANSFERENCIA	No. de blastocistos transferidos	Cuantitativa discreta	Expediente clínico	Blastocisto
	Calidad	Cualitativa nominal dicotómica	Expediente clínico	Regular
				Buena
Excelente				
Beta-HCG	Cualitativa dicotómica	Expediente clínico	Positiva/Negativa	
Resultado de la transferencia	Cualitativa nominal	Expediente clínico	No embarazo	
			Embarazo	
			Aborto	
			Bioquímico	

Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información

Revisión de expediente clínico de las pacientes del Instituto Vida Guadalajara.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

De acuerdo a su distribución y tipo, las variables se reportaron como media \pm desviación estándar o mediana con rangos y porcentajes (%) según corresponda. La comparación entre variables cualitativas se realizó mediante la prueba de X² o la prueba exacta de Fisher. Para la comparación de las variables cuantitativas con distribución normal se realizó mediante las pruebas de t de Student y ANOVA. Todos los datos fueron analizados usando el software SPSS 24.0 (SPSS Inc. Chicago, IL) considerando un nivel de dos colas de $P < 0.05$ para ser estadísticamente significativo para el análisis.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El registro de expedientes clínicos se realizó únicamente con fines de investigación. En todo momento se respetó la autonomía y confidencialidad de las pacientes. Se contó con la aprobación de los Comités de Investigación y de Ética del Instituto Vida Guadalajara.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

No se requirió la firma de consentimiento informado específico para la participación en el estudio. Las pacientes firmaron el consentimiento de autorización del tratamiento de reproducción asistida, así como el aviso de privacidad del Instituto. Con la firma del último se autoriza el uso de sus datos para fines estadísticos, académicos y/o investigación, cuidando que el paciente no sea identificado.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad Fecha	
Búsqueda de información	Noviembre – diciembre 2021
Diseño del proyecto de investigación	Enero – marzo 2022
Evaluación por comités	Junio 2022
Recolección de datos	Enero – Julio 2022
Análisis de resultados	Julio 2022

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS

El grupo de estudio estuvo constituido por 42 pacientes cuya edad media fue de 35.4 \pm 3.8 años con edad mínima de 25 años y máxima de 43. La media del IMC de las pacientes fue de 23.9 \pm 3.7.

Sobre el tipo de infertilidad, predominó la infertilidad secundaria sobre la primaria con un 52.4% comparado con un 47.6%.

Sobre las indicaciones de FIV, la más común fue el factor masculino (57%), seguido de más de una causa de infertilidad (26.2%). Las causas menos frecuentes fueron factor tuboperitoneal (7.1%), endometriosis 7.1% y falla a baja complejidad (7.1%).

De acuerdo con la preparación endometrial, la media de días de preparación antes de inicio de progesterona fueron 11.3 ± 2.97 , la dosis media de estradiol fue de 7.1 ± 1.57 mg y la media del grosor endometrial alcanzado el día de inicio de la progesterona fue de 8.9 ± 1.42 mm.

Con respecto a los niveles hormonales, la media de estrógenos fue de 485.3 ± 447.9 pg/mL y la progesterona fue de 0.26 ± 0.19 (ng/mL).

Sobre la transferencia embrionaria, la media de embriones transferidos fue de 1.5 ± 0.5 (1, 1 – 2) y en 40 pacientes (95%) se transfirió al menos un embrión de buena calidad.

La tasa de embarazos fue de 13 (31%).

Las características clínicas y demográficas se enlistan en la Tabla 1.

Característica	N=42
Edad (años)	35.4 ± 3.8
IMC (kg/m ²)	23.9 ± 3.7
Tipos de infertilidad	
Primaria	47.6%
Secundaria	52.4%
Indicación de FIV	
Factor masculino	52.4%
Más de una causa	26.2%
Factor tuboperitoneal	7.1%
Endometriosis	7.1%
Falla a baja complejidad	7.1%
Preparación endometrial	

Días de preparación endometrial antes de progesterona	11.3 ± 2.97
Dosis de estradiol (mg)	7.1 ± 1.57
Grosor endometrial (mm)	8.9 ± 1.42
Niveles hormonales	
Estrógenos (pg/mL)	485.3 ± 447.9
Progesterona (ng/mL)	0.26 ± 0.19
Transferencia embrionaria	
Número de embriones transferidos, media ± D.E. (Me, RIQ)	1.5 ± 0.5 (1, 1 – 2)
Al menos un embrión de buena calidad transferido, n (%)	40 (95%)
Tasa de embarazos, n (%)	13 (31%)

Tabla 1. Características clínicas y demográficas

IMC: índice de masa corporal. FIV: fertilización in vitro. RIQ: Rango inter-cuartil.

RESULTADOS PRIMARIOS Y SECUNDARIOS

No se observó diferencia estadísticamente significativa respecto a los resultados posteriores a la transferencia como embarazo clínico, bioquímico o aborto con respecto a los niveles de estradiol medidos el día de inicio de la progesterona ($p=0.402$). Tampoco se observó relación del grosor endometrial con estos resultados ($p=0.711$).

En cuanto a los días de preparación endometrial, se observó una tendencia de una menor probabilidad de embarazo asociada a un menor número de días de preparación ($p=0.151$) (Figura 2).

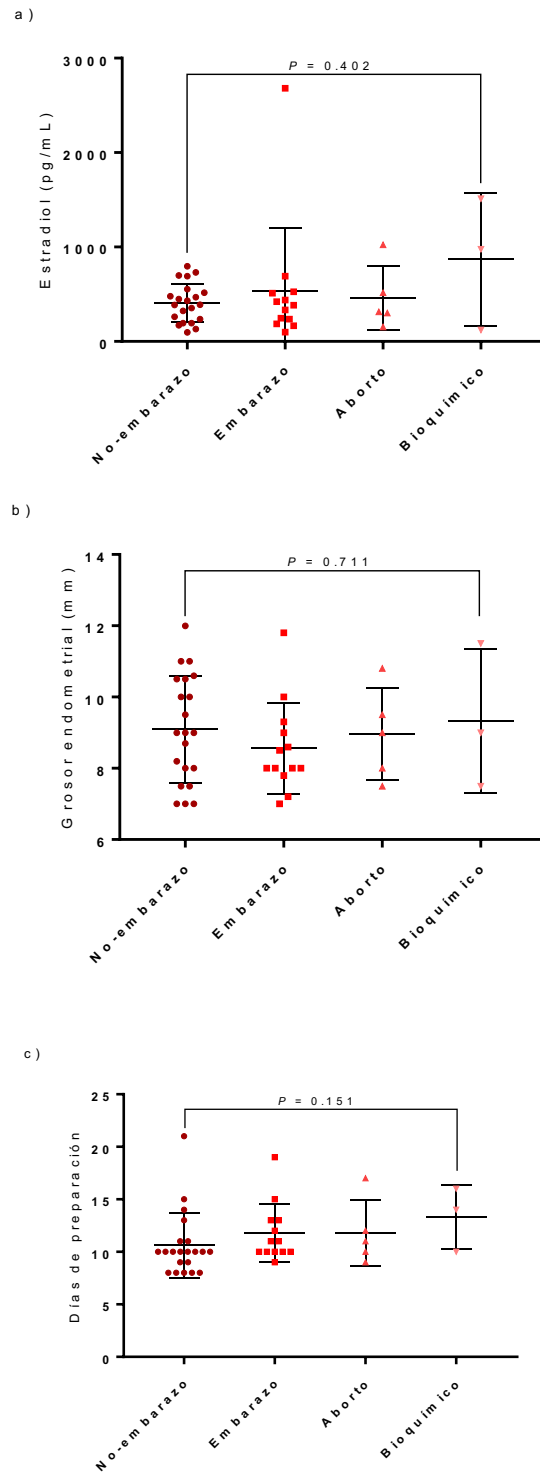


Figura 2. Resultado vs a) niveles de estradiol; b) grosor endometrial y c) días de preparación endometrial.

Se encontró correlación positiva entre la dosis diaria de estradiol con la concentración de estradiol ($p < 0.001$). Igualmente, se encontró una correlación positiva de la progesterona con la edad de la paciente ($p = 0.007$), así como una correlación negativa de la dosis diaria de estradiol con el grosor endometrial ($p = 0.002$). Sin embargo, no se observó correlación del estradiol, progesterona ni de la dosis de estradiol con el grosor endometrial (Figura 3).

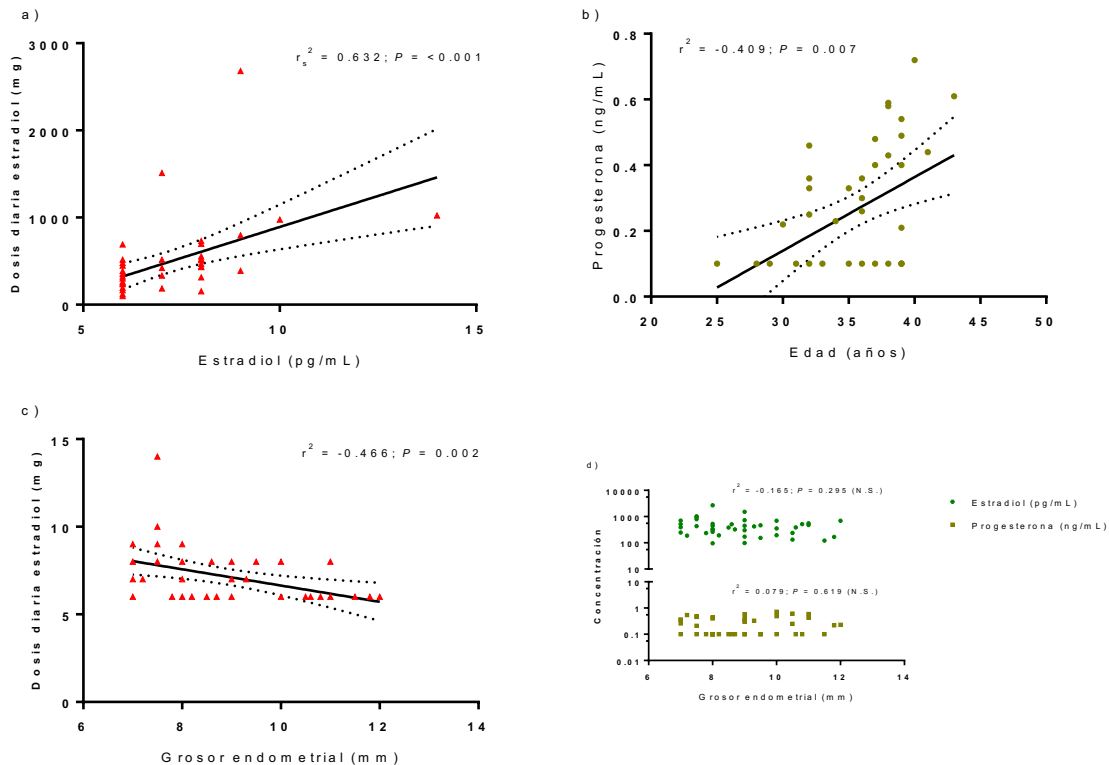


Figura 3. Correlaciones entre los niveles hormonales y el grosor endometrial

Al correlacionar la relación del IMC con las diferentes variables, se encontraron correlaciones bajas del IMC con la edad ($p = 0.013$) y los niveles de progesterona ($p = 0.015$), sin embargo; no se encontró correlación del IMC con el estradiol ($p = 0.677$) ni el grosor del endometrio ($p = 0.825$) (Figura 4).

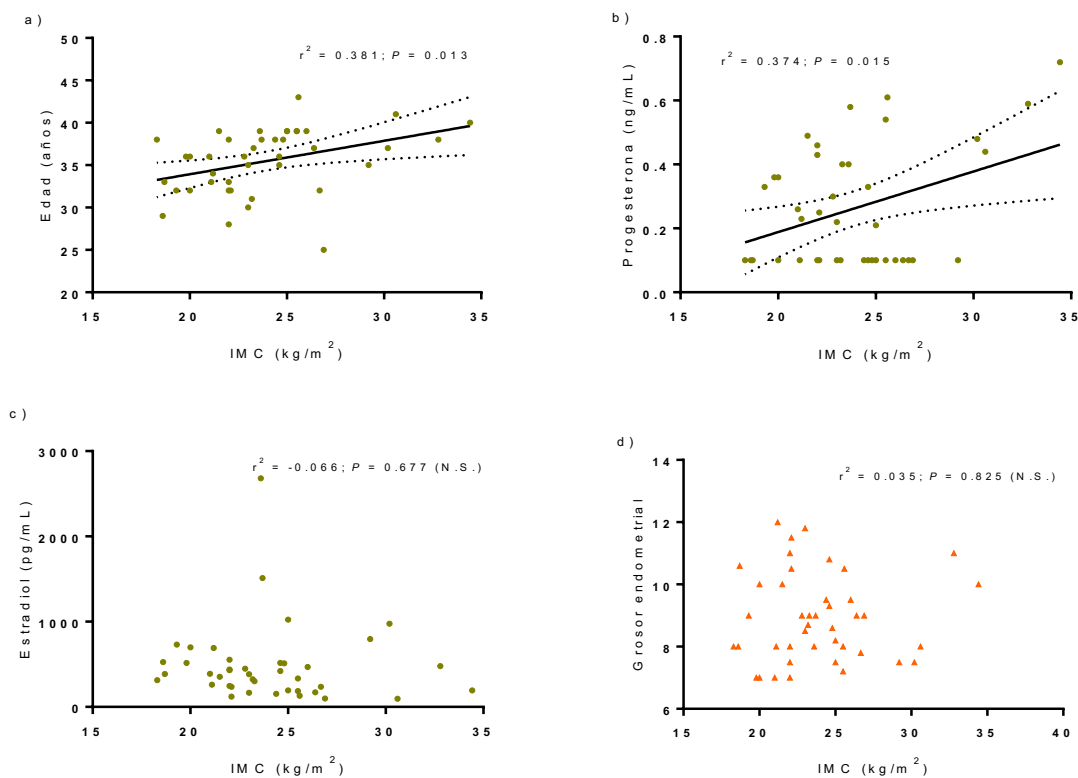


Figura 4. Correlaciones del IMC con la edad, niveles hormonales y grosor endometrial

Al analizar la influencia de los días de preparación endometrial en los niveles hormonales, el grosor endometrial y la dosis de estradiol administrada, se observó una correlación positiva media entre los días de preparación con la dosis de estradiol ($p=0.011$) y las concentraciones de estradiol ($p=0.011$), así como negativa con la progesterona ($p=0.009$) y el grosor endometrial ($p=0.012$) (Figura 5).

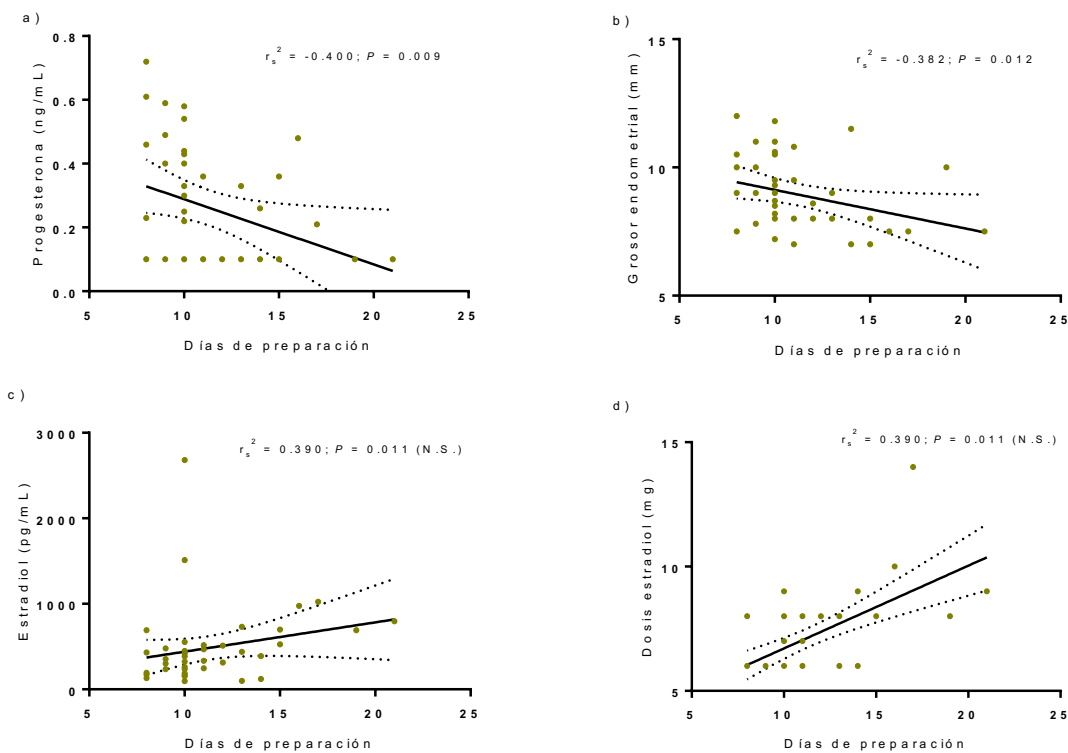


Figura 5. Correlaciones de los días de preparación endometrial con niveles hormonales y grosor endometrial

▪ **Tipo y causas de infertilidad**

La infertilidad secundaria fue la más frecuente en el grupo de estudio (Figura 6), siendo más jóvenes las que presentan infertilidad primaria ($p < 0.001$) (Figura 7).

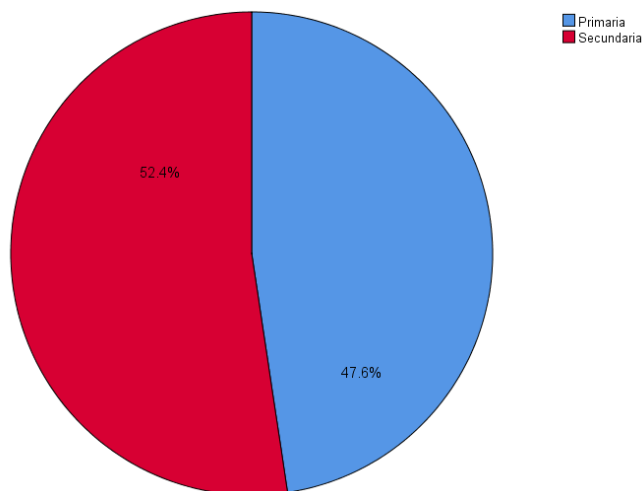


Figura 6. Proporción de tipo de infertilidad

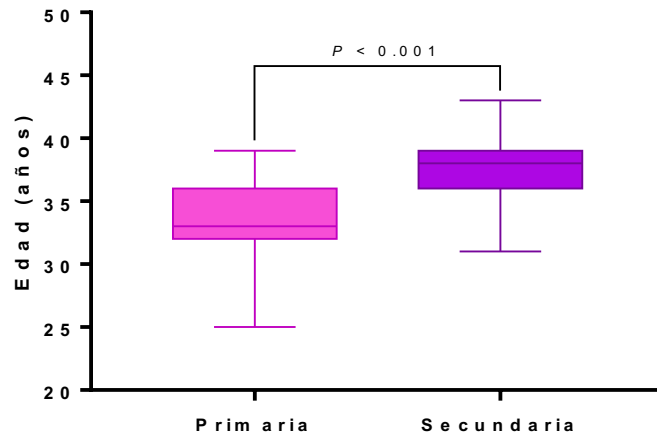


Figura 7. Diferencia de edad entre tipo de infertilidad

La indicación más frecuente de FIV fue el factor masculino (52.5%), seguido de causas múltiples (26.2%) (Figura 8).

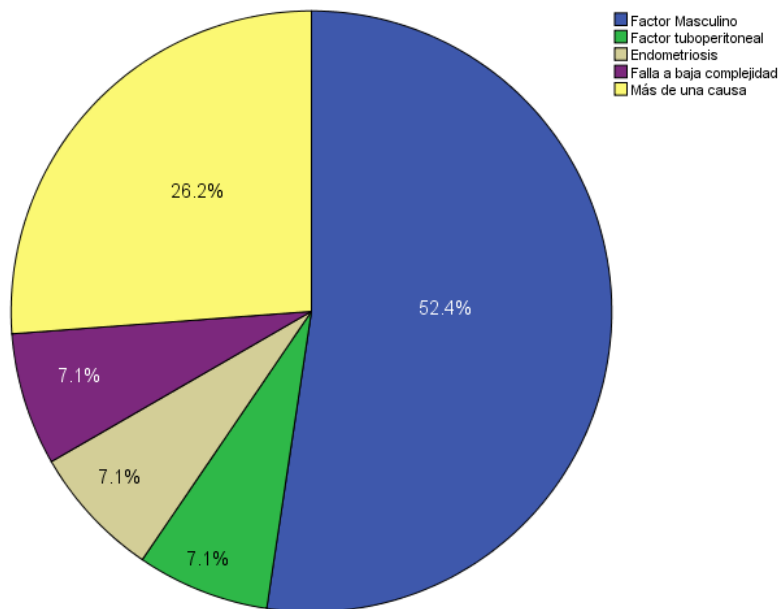


Figura 8. Causas de infertilidad

- Factores contribuyentes al éxito de la transferencia

No se observó diferencia en el éxito del resultado respecto al número de blastos transferidos ($p=0.528$) (Figura 9), sin embargo; se observó una tendencia a mayor tasa de éxito cuando los blastos presentan una calidad excelente ($p=0.057$) (Figura 10).

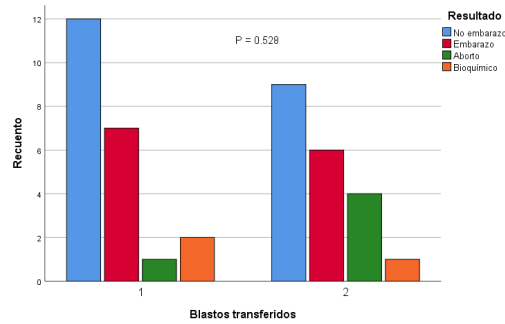


Figura 9. Resultado respecto a número de blastos transferidos

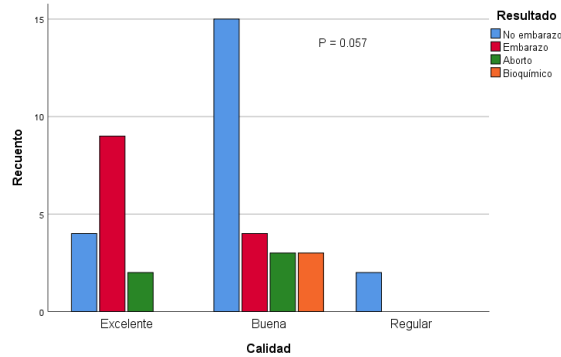


Figura 10. Resultado respecto a la calidad de blastos transferidos

Con respecto a la influencia del número de TEC previas, se observó una tendencia a mayor éxito (embarazos) con la ausencia o un menor número de ciclos previos de TEC ($p=0.057$) (Figura 11).

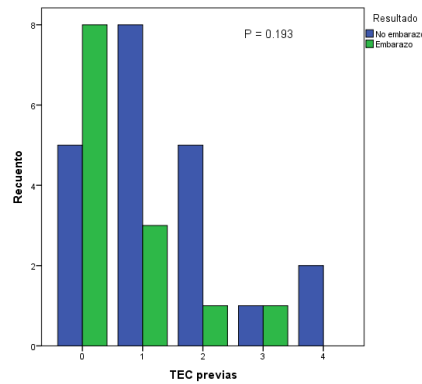


Figura 11. Proporción de número de ciclos respecto a los resultados

DISCUSIÓN

Los ciclos artificiales de preparación endometrial con sustitución de estradiol y progesterona son cada vez más utilizados, debido al auge que ha tenido en los últimos años la transferencia de embriones congelados.

La preparación óptima de un endometrio es un requisito previo para la implantación exitosa en ciclos de TEC. En éstas, el endometrio se prepara en forma de ciclos naturales o ciclos artificiales, los cuales requieren una sincronización perfecta entre el endometrio y la etapa de desarrollo del embrión.

En los ciclos artificiales o de reemplazo hormonal, imitamos el ciclo natural de ovulación de la mujer mediante el uso de un régimen intensificado.⁸ Para lograr esto, se han descrito una variedad de regímenes los cuales varían en la dosis y vía de administración de estradiol y progesterona.

De acuerdo con una revisión de Cochrane, se demostró que estos regímenes producen resultados similares, además de que las tasas de embarazo en ciclos artificiales son comparables con las que se logran en un ciclo natural.⁷

En ciclos de reemplazo hormonal, tanto la evaluación del endometrio como los niveles hormonales el día de inicio de la progesterona, son los principales parámetros para tener en consideración antes de una transferencia.

Existen múltiples estudios que han evaluado el impacto de los niveles de progesterona el día previo o el día de la transferencia. Sin embargo, en relación al impacto de los niveles de estradiol en los resultados de una transferencia, han habido resultados inconsistentes.

Estas discrepancias pueden deberse a los diferentes regímenes utilizados (p. ej., regulación a la baja del agonista de GnRH, control de los niveles de estradiol y ajuste de la dosis o cancelación del ciclo con niveles bajos). También es importante tener en cuenta que los niveles de estradiol y progesterona no son variables independientes, sino que los niveles adecuados de estrógeno aumentan la absorción vaginal de progesterona, lo que oscurece aún más el panorama.¹⁷

Algunos estudios apoyan la monitorización de los niveles de E2 previo a una transferencia de embriones congelados como son el de Garimella et al.,² el cual establece que los niveles de E2 deben ser mantenidos en el rango de 100 a 500 pg/mL o el de Fritz et al.⁹ que encontró mayores tasas de embarazo cuando la medición promedio de estradiol se encontraba en niveles entre 135–214 pg/ml.

El estudio de Beck et al.¹⁷ evaluó resultados de transferencias de embriones en día 3 y los correlacionaron con la tasa de nacidos vivos. Se encontró que la tasa de nacidos vivos fue significativamente menor en los ciclos en los que el nivel de estradiol estaba por debajo de 188,2 pg/ml.¹⁷

En el estudio Haddad et al.²⁰ se evaluaron transferencias de blastocistos euploides y se dividieron a las pacientes en tres grupos. La tasa de nacidos vivos fue significativamente mayor en el grupo B (entre 300 y 500 pg/ml) en comparación con el grupo A y el grupo C (<300 pg/ml y >500 pg/ml respectivamente).²⁰

El estudio de Li et al.¹⁵ evaluó el impacto del estradiol y la progesterona en transferencias de embriones de día 3 y en etapa de blastocisto. En cuanto a transferencias de embriones de día 3, hubo tendencias a la baja en las tasas de implantación, embarazo clínico y OP/LB con niveles crecientes de E2. Mientras que en las transferencias de embriones en estadio de blastocisto, tales tendencias no se observaron y los niveles de E2 no tuvieron una diferencia significativa.

Estudios con hallazgos discordantes a los anteriores son el de Celik et al.,¹³ el cual estratificó a las pacientes en cuatro grupos según percentiles de concentración sérica de estradiol el día del inicio de la progesterona: Grupo 1 (<percentil 25), Grupo 2 (percentil 25–50), Grupo 3

(percentil 51–75) y Grupo 4 (percentil >75). Se encontraron tasas de nacidos vivos similares para todos los grupos, así como tasas similares de implantación y embarazo clínico.

Otros estudios que demostró que no existe un efecto de los niveles de estradiol son los de Ozdemir et al.⁸ y Mackens et al.¹⁴, en los cuales no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de la hormona entre los grupos de las pacientes que lograron y no lograron el embarazo.

El estudio de Bocca et al.⁵ evaluó los resultados de implantación y embarazo, posterior a transferencia de embriones descongelados de día 3 y los niveles de E2 no fueron capaces de predecir la implantación o el resultado del embarazo.

Otro estudio que no mostró diferencias significativas fue el de He et al.¹⁶ En este estudio se midieron los niveles de estradiol el día de la transferencia de embriones de día 3 y 5. No se encontraron diferencias significativas en la tasa de embarazo clínico entre los grupos de E2 alto (>150 pg/ml) o bajo (\leq 150 pg/ml).¹⁶

Con respecto a la información existente, existen múltiples factores que pueden influir en los resultados de la transferencia, siendo los más importantes la calidad embrionaria, el grosor del endometrio y la eficiencia de la transferencia.

Medir los niveles de estradiol, si bien pueden orientarnos sobre la absorción del mismo y hacer aumentos en las dosis, no se ha visto que tengan algún significado predictor de embarazo, por lo que no está recomendado que sea usado en la toma de decisiones.

Este estudio realizado en población mexicana presentó algunas limitaciones. El primero es su diseño retrospectivo; por lo tanto, un cierto riesgo de sesgo era inevitable. En segundo lugar, este estudio no observó otros resultados clínicos, como la tasa de nacidos vivos, ya que algunas pacientes se encontraban aún embarazadas en el momento de la recolección de la información.

Finalmente, el estudio está restringido a una determinada población étnica de pacientes y los datos están relacionados con las prácticas clínicas y de laboratorio de una unidad y las conclusiones pueden reflejar los resultados finales de estas prácticas.

Otra de las limitantes de este estudio fue la heterogeneidad en los esquemas de estradiol utilizados, ya que, aunque el más utilizado fue el esquema de 6 mg de valerato de estradiol al día, en algunos casos, se adicionaron preparaciones tópicas o vaginales para incrementar la absorción de mismo y mejorar el grosor endometrial.

Un factor que podría confundir el resultado del nivel sérico de estradiol es la vía de administración de este, ya que la administración oral disminuye hasta el 40% la absorción por el primer paso de metabolismo hepático, mientras que la absorción tópica evita esto, y la administración vaginal puede tener absorción muy alta a nivel local, pero muy baja a nivel sérico.

Por lo que se necesitan más estudios para determinar la preparación óptima del endometrio en ciclos artificiales que den como resultado niveles de E2 y relación de E2/P4 adecuados para lograr la máxima receptividad e implantación. También queda por determinar si dicho protocolo se podrá adaptar a todas las pacientes o si la adaptación individual podría ser más apropiada.

CONCLUSIONES

Los niveles de estradiol el día de inicio de progesterona, no mostraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a resultados de embarazo, embarazo bioquímico o aborto en transferencias de embriones congelados.

De acuerdo a este estudio, no existe evidencia que justifique la medición de niveles de estradiol el día de inicio de la progesterona para la toma de decisiones antes de la transferencia. Los factores que más influyeron en la tasa de embarazo fueron la calidad del blastocisto y un menor número de transferencias previas.

Se requieren estudios con una mayor población y utilizando un mismo esquema de estradiol, que pueda eliminar el sesgo de los diferentes esquemas y vías de administración del mismo, además de estudios a largo plazo sobre el desenlace del embarazo y la obtención de un recién nacido vivo.

REFERENCIAS

1. Groenewoud, E. R., Cantineau, A. E. P., Kollen, B. J., Macklon, N. S., & Cohlen, B. J. (2013). What is the optimal means of preparing the endometrium in frozen-thawed embryo transfer cycles? A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 19(5), 458–470. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt030>

2. Garimella, S., Karunakaran, S., & Gedela, D. R. (2021). Does serum estrogen level have an impact on outcomes in hormonal replacement frozen-warmed embryo transfer cycles? *Gynecological Endocrinology: The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 37(10), 891–894. <https://doi.org/10.1080/09513590.2021.1892631>
3. Roque, M., Valle, M., Sampaio, M., & Geber, S. (2018). Obstetric outcomes after fresh versus frozen-thawed embryo transfers: A systematic review and meta-analysis. *JBRA Assisted Reproduction*, 22(3), 253–260. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20180049>
4. van de Vijver, A., Polyzos, N. P., Van Landuyt, L., De Vos, M., Camus, M., Stoop, D., Tournaye, H., & Blockeel, C. (2014). Cryopreserved embryo transfer in an artificial cycle: is GnRH agonist down-regulation necessary? *Reproductive Biomedicine Online*, 29(5), 588–594. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.08.005>
5. Bocca, S., Real, E. B., Lynch, S., Stadtmauer, L., Beydoun, H., Mayer, J., & Oehninger, S. (2015). Impact of serum estradiol levels on the implantation rate of cleavage stage cryopreserved-thawed embryos transferred in programmed cycles with exogenous hormonal replacement. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 32(3), 395–400. <https://doi.org/10.1007/s10815-014-0402-1>
6. Mackens, S., Santos-Ribeiro, S., van de Vijver, A., Racca, A., Van Landuyt, L., Tournaye, H., & Blockeel, C. (2017). Frozen embryo transfer: a review on the optimal endometrial preparation and timing. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 32(11), 2234–2242. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex285>
7. Ghobara, T., Gelbaya, T. A., & Ayeleke, R. O. (2017). Cycle regimens for frozen-thawed embryo transfer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7(7), CD003414. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003414.pub3>
8. Özdemir, A. Z., Karli, P., & Gülümser, Ç. (2022). Does high estrogen level negatively affect pregnancy success in frozen embryo transfer? *Archives of Medical Science: AMS*, 18(3), 647–651. <https://doi.org/10.5114/aoms.2020.92466>
9. Fritz, R., Jindal, S., Feil, H., & Buyuk, E. (2017). Elevated serum estradiol levels in artificial autologous frozen embryo transfer cycles negatively impact ongoing

- pregnancy and live birth rates. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 34(12), 1633–1638. <https://doi.org/10.1007/s10815-017-1016-1>
10. Farhi, J., Ben-Haroush, A., Andrawus, N., Pinkas, H., Sapir, O., Fisch, B., & Ashkenazi, J. (2010). High serum oestradiol concentrations in IVF cycles increase the risk of pregnancy complications related to abnormal placentation. *Reproductive Biomedicine Online*, 21(3), 331–337. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2010.04.022>
 11. Imudia, A. N., Awonuga, A. O., Doyle, J. O., Kaimal, A. J., Wright, D. L., Toth, T. L., & Styer, A. K. (2012). Peak serum estradiol level during controlled ovarian hyperstimulation is associated with increased risk of small for gestational age and preeclampsia in singleton pregnancies after in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 97(6), 1374–1379. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.03.028>
 12. El-Toukhy, T., Coomarasamy, A., Khairy, M., Sunkara, K., Seed, P., Khalaf, Y., & Braude, P. (2008). The relationship between endometrial thickness and outcome of medicated frozen embryo replacement cycles. *Fertility and Sterility*, 89(4), 832–839. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.04.031>
 13. Celik, C., Asoglu, M. R., Karakis, L. S., Findikli, N., Gultomruk, M., Cavkaytar, S., & Bahceci, M. (2019). The impact of serum oestradiol concentration prior to progesterone administration on live birth rate in single vitrified-warmed blastocyst transfer cycles. *Reproductive Biomedicine Online*, 39(6), 1026–1033. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.08.009>
 14. Mackens, S., Santos-Ribeiro, S., Orinx, E., De Munck, N., Racca, A., Roelens, C., Popovic-Todorovic, B., De Vos, M., Tournaye, H., & Blockeel, C. (2020) Impact of serum estradiol levels prior to progesterone administration in artificially prepared frozen embryo transfer cycles. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 255. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00255>
 15. Li, Q., Ruan, L., Zhu, L., Yang, Z., Zhu, M., & Luo, Y. (2022). Elevated estradiol levels in frozen embryo transfer have different effects on pregnancy outcomes depending on the stage of transferred embryos. *Scientific Reports*, 12(1), 5592. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09545-7>
 16. He, W., Lv, J., Lin, H., Ou, J., Tao, X., Xing, W., & Cai, L. (2018). *Are the estrogen levels on the day of frozen-thawed embryo transfer related to the outcomes in*

hormonal replacement treatment cycles? E-Century.Us. <https://e-century.us/files/ijcem/11/7/ijcem0064294.pdf>

17. Beck-Fruchter, R., Nothman, S., Baram, S., Geslevich, Y., & Weiss, A. (2021). Progesterone and estrogen levels are associated with live birth rates following artificial cycle frozen embryo transfers. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 38(11), 2925–2931. <https://doi.org/10.1007/s10815-021-02307-w>
18. Boynukalin, F. K., Gultomruk, M., Cavkaytar, S., Turgut, E., Findikli, N., Serdarogullari, M., Coban, O., Yarkiner, Z., Rubio, C., & Bahceci, M. (2020). Parameters impacting the live birth rate per transfer after frozen single euploid blastocyst transfer. *PloS One*, 15(1), e0227619. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227619>
19. Boots, C. E., Bernardi, L. A., & Stephenson, M. D. (2014). Frequency of euploid miscarriage is increased in obese women with recurrent early pregnancy loss. *Fertility and Sterility*, 102(2), 455–459. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.05.005>
20. Haddad, M., Shah, N., Setton, R., Rosenwaks, Z., & Spandorfer, S. (2020). Peak estradiol levels in euploid frozen-thawed embryo transfer cycles are associated with live birth rate. *Fertility and Sterility*, 113(4), e9. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.02.025>
21. Gardner, D. K., Lane, M., Stevens, J., Schlenker, T., & Schoolcraft, W. B. (2000). Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer. *Fertility and Sterility*, 73(6), 1155–1158. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(00\)00518-5](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(00)00518-5)