



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE GUERRERO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO DE REPRODUCCIÓN Y GINECOLOGÍA DE
ACAPULCO**

**“COMPARACIÓN DE DOS PROTOCOLOS PARA
PREPARACIÓN ENDOMETRIAL EN UN PROGRAMA
DE CONGELAR TODO: VÍA ORAL vs. COMBINADO
EN UN CENTRO DE TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN
ASISTIDA”**

TESIS

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

PRESENTA

DRA. LAURA ALEJANDRA GONZÁLEZ GARCÍA

DIRECTOR DE TESIS

DR. ADÁN OLIVEROS CEBALLOS

ASESORES

DR. GIBERT MAZA RAMOS

DR. JULIO CÉSAR PEÑA GUTIÉRREZ

M. EN C. IRVING NOÉ MARCIAL ROMÁN

LIC. CASANDRA DÍAZ CISNEROS

NÚMERO DE REGISTRO

12CHB00720150205

ACAPULCO, GUERRERO FEBRERO 2026

CARTA DE CESIÓN DE DERECHOS DE DIFUSIÓN

Se firma la presente en la ciudad de Arapulco de Juárez, Guerrero, México, a los 01 días del mes de Diciembre del año 2025.

El que suscribe Laura Alejandra González García autor(es) del trabajo escrito (obra intelectual), en su formato de Tesis de Especialidad con el título

Comparación de dos protocolos para preparación endometrial en un programa de Congelar todo - vía oral vs combinado en un centro de técnicas de reproducción asistida.

Por medio de la presente con fundamento en lo dispuesto en los artículos 5, 18, 24, 25, 27, 30, 32 y 148 de la Ley Federal de Derechos de Autor; manifiesto mi autoría intelectual y originalidad de la obra mencionada.

Así mismo: (Elegir A), B) o C))

A). Expreso mi conformidad de **ceder los derechos de difusión y autorizo difundir esta obra en el Repositorio Institucional de la Universidad Autónoma de Guerrero a partir de la fecha**, de conformidad con los artículos 13, 14, 15 y 16 de la Ley Orgánica de Universidad Autónoma de Guerrero número 178, para su difusión con fines académicos, de investigación, tecnológicos, históricos, artísticos, sociales, científicos u otra manifestación de la cultura, el cual se podrá realizar a nivel nacional e internacional, de manera parcial o total a través de cualquier medio de información que sea susceptible para ello, en una o varias ocasiones, así como en cualquier soporte documental.

B). Pido un periodo de dos años de resguardo a partir de la fecha, **y acepto difundir en el Repositorio Institucional de la Universidad Autónoma de Guerrero únicamente la portada y el abstract**, ya que el presente trabajo tendrá un subproducto que amerita un proceso de protección intelectual-industrial, aceptando su difusión a partir del día _____ del mes de _____ del año _____, sin previo aviso, a favor de la Universidad Autónoma de Guerrero, de acuerdo al inciso A)

C). Pido un periodo de un año de resguardo a partir de la fecha, **y acepto difundir en el Repositorio Institucional de la Universidad Autónoma de Guerrero únicamente la portada y el abstract**, ya que el presente trabajo tendrá un subproducto que amerita un proceso de protección intelectual-industrial, aceptando su difusión a partir del día _____ del mes de _____ del año _____, sin previo aviso, a favor de la Universidad Autónoma de Guerrero, de acuerdo al inciso A)

Entiendo además que, si necesito incrementar el periodo de resguardo, renovaré la presente carta, dos meses antes que concluya el tiempo solicitado en los incisos B o C.

Lo anterior no genera vinculación obligatoria para la Universidad Autónoma de Guerrero, por tanto, la institución universitaria podrá o no ejercer los derechos cedidos.

Se prohíbe la reproducción total o parcial de este documento sin autorización expresa, así como su uso indebido y/o su exhibición o comunicación a terceros.

Laura Alejandra González García
Nombre y firma del autor Vo. Bo.

[Firma]
Director-Tutor

Declaración de Autenticidad y No Plagio

Grado Académico: Nivel del Posgrado

Por el presente documento, yo Laura Alejandra González García con número de matrícula: 24790235, egresado del (a) Nombre del Posgrado Especialidad en Biología de la Reproducción humana

informo que he elaborado el Trabajo de Investigación en formato de: Tesis, Artículo, denominado:

-Comparación de dos protocolos para preparación endometrial en un programa de congelar todo: vía oral vs combinado en un centro de técnicas de reproducción asistida.

para obtener el Grado Académico de (Nombre del Grado del Posgrado)

Especialidad en Biología de la reproducción humana

Declaro que este trabajo ha sido desarrollado íntegramente por el(la) autor(a) que lo suscribe y afirmo, que no existe plagio de ninguna naturaleza. Así mismo, dejo constancia de que las citas de otros autores han sido debidamente identificadas en el trabajo, por lo que no se ha asumido como propias las ideas vertidas por terceros, ya sea de fuentes encontradas en medios escritos o en Internet.

Así mismo, afirmo que soy responsable de todo su contenido y asumo, como autor(a), las consecuencias ante cualquier falta, error u omisión de referencias en el documento. Sé que este compromiso de autenticidad y no plagio puede tener connotaciones éticas y legales.

Por ello, en caso de incumplimiento de esta declaración, me someto a lo dispuesto en las normas académicas que dictamine la Universidad Autónoma de Guerrero y las leyes que para el presente apliquen.

Chilpancingo, Guerrero, México, 01 de Diciembre de 2025

Sustentante
Laura Alejandra González García
Matrícula y Nombre completo del Autor


Vo. Bo.

[Firma]
Nombre completo del Director(tesis)

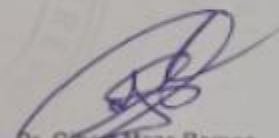
ACTA DE APROBACIÓN DE TESIS

En la Ciudad y puerto de Acapulco, Guerrero, siendo el día veinticuatro de noviembre de dos mil veinticinco, los integrantes del Jurado de Tesis, nombrados por la Academia de Posgrado, manifiestan que una vez que revisaron el escrito completo de la tesis "COMPARACIÓN DE DOS PROTOCOLOS PARA PREPARACIÓN ENDOMETRIAL EN UN PROGRAMA DE CONGELAR TODO: VÍA ORAL vs COMBINADO EN UN CENTRO DE TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA" presentada por la C. DRA. LAURA ALEJANDRA GONZÁLEZ GARCÍA para obtener el **Diploma de Especialidad en Biología de la Reproducción Humana**, a través de ésta expresan su **APROBACIÓN DE LA TESIS**, autorizan el envío de la tesis, y aceptan que en cuanto se haya cumplido con los requisitos señalados en el Reglamento Escolar Vigente de la Universidad Autónoma de Guerrero, se proceda a la presentación del Examen de Grado.


El Jurado de Tesis




Dr. Adán Cerveros Ceballos
Director de Tesis



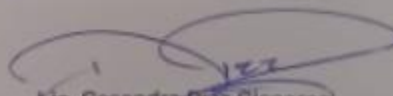
Dr. Gilbert Maza Ramos
Asesor



Dr. Julio César Peña Gutiérrez
Asesor



M. en C. Irving Noé Marcial Román
Asesor



Lic. Casandra Briz Cisneros
Asesora

Comité de Bioética Hospitalaria (CHB) CONBIOETICA12CHB00720150205
Instituto de Reproducción y Ginecología de Acapulco
Acapulco de Juárez, Guerrero
17 octubre 2025

Estimada Dra. Laura Alejandra González García

Por medio de la presente, el Comité de Bioética Hospitalaria del Instituto de Reproducción y Ginecología de Acapulco le informa que, luego de la revisión minuciosa de la tesis y los documentos relacionados, se ha decidido aprobar su propuesta de investigación con el tema: **“Comparación de dos protocolos para preparación endometrial en un programa de congelar todo: vía oral vs combinado en un centro de técnicas de reproducción asistida”**.

Durante el proceso de evaluación, el Comité consideró que la estructura del estudio, su enfoque retrospectivo, la definición clara de su población de estudio y los criterios de inclusión y exclusión, así como el cálculo del tamaño muestral, se encuentran alineados con los principios metodológicos aceptados en la investigación clínica. Asimismo, se valoró que la comparación entre protocolos de preparación endometrial se fundamenta en parámetros clínicos objetivos y relevantes para la práctica médica en el ámbito de la reproducción asistida.

Desde el punto de vista ético, se consideró apropiada la utilización de fuentes secundarias (expedientes clínicos) para el análisis de datos, en tanto que se garantiza la confidencialidad de la información y el resguardo adecuado de los datos personales, de conformidad con la normatividad vigente. Al no implicar intervención directa ni riesgos para los pacientes, el Comité determinó que no se requiere consentimiento informado individual para este tipo de estudio retrospectivo.

Se constató, además, que los objetivos de la investigación están alineados con los principios fundamentales de la bioética: autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia, y que el protocolo contempla mecanismos adecuados para el manejo ético y responsable de la información.



Por lo anterior, este Comité aprueba formalmente el inicio del estudio, bajo el compromiso de que se respetarán las condiciones planteadas en el protocolo y que cualquier modificación sustancial será notificada oportunamente. Asimismo, se solicita que los informes de seguimiento y resultados finales sean remitidos conforme a los lineamientos establecidos.

Reconocemos y valoramos su interés por desarrollar investigaciones que aporten al conocimiento científico y al mejoramiento de la práctica clínica en el campo de la reproducción humana asistida. Le deseamos el mayor de los éxitos en el desarrollo de su proyecto.

Atentamente,



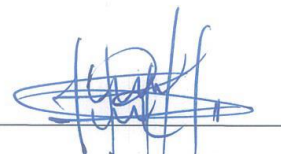
Dr. Adán Oliveros Ceballos

Director



Psic. Casandra Díaz Cisneros

Presidente del CHB



M.C Irving Noé Marcial Román

Vocal secretario CHB





**COMPARACIÓN DE DOS PROTOCOLOS PARA PREPARACIÓN
ENDOMETRIAL EN UN PROGRAMA DE CONGELAR TODO: VÍA ORAL vs.
COMBINADO EN UN CENTRO DE TÉCNICAS DE REPRODUCCION
ASISTIDA**

ÍNDICE

RESUMEN.....	11
INTRODUCCIÓN.....	12
MARCO TEÓRICO	13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	17
JUSTIFICACIÓN	18
OBJETIVO GENERAL.....	19
OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	19
HIPÓTESIS	20
MATERIAL Y MÉTODOS	21
DISEÑO DEL ESTUDIO	21
POBLACIÓN Y MUESTRA.....	21
PROCESO GENERAL.....	23
VARIABLES.....	28
OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	28
CRONOGRAMA	30
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	30
ASPECTOS ÉTICOS	31
RESULTADOS.....	32
DISCUSIÓN.....	46
CONCLUSIÓN	48
FONDOS	49
CONFLICTOS DE INTERÉS	49
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	50

LISTAS

Lista de tablas

Número	Título	Página
Tabla 1.	Tabla de distribución de variables por grupo	26
Tabla 2.	Distribución de frecuencia de diagnóstico femenino	27
Tabla 3.	Distribución de frecuencia de diagnóstico masculino	27
Tabla 4.	Distribución de frecuencias de parámetros de laboratorio	29
Tabla 5.	Estadísticos descriptivos de perfil hormonal femenino (TSH, PRL, HOMA)	29
Tabla 6.	Estadísticos descriptivos de perfil hormonal femenino (FSH, LH, ESTRADIOL, HAM)	30
Tabla 7.	Distribución de valores en mediciones de grosor endometrial	30
Tabla 8.	Resultados Prueba U de Mann-Whitney para grosor endometrial	31
Tabla 9.	Resultados Prueba U de Mann-Whitney resultados reproductivos	33
Tabla 10.	Relación entre protocolo de preparación endometrial, embarazo bioquímico y clínico	34

Lista de cuadros

Número	Título	Página
Cuadro 1.	Operacionalización de variables	23

Lista de gráficos

Número	Título	Página
Gráfica 1.	Distribución IMC por grupo de estudio	28
Gráfica 2.	Distribución rango edad por grupo de estudio	28
Gráfica 3.	Progresión de grosor endometrial por grupos	31
Gráfica 4.	Barras de error representando mediana de mediciones endometriales	32
Gráfica 5.	Distribución de embriones transferidos por grupo	32
Gráfica 6.	Distribución de embriones implantados por grupo	33

Gráfica 7. Distribución de embarazo bioquímico por grupo	33
Gráfica 8. Distribución de embarazo clínico por grupo	34
Gráfica 9. Distribución de aborto por grupo	35

Lista de figuras

Número	Título	Página
Figura 1.	Fórmula para cálculo del tamaño de la muestra	17
Figura 2.	Esquema grupos de estudio	18
Figura 3.	Esquema de preparación endometrial Grupo A	19
Figura 4.	Esquema de preparación endometrial Grupo B	20
Figura 5.	Cronograma	25

Lista de abreviaturas

BRO: Baja reserva ovárica

E1: Estrona

E1S: Sulfato de estrona

E2: Estradiol

FIV: Fertilización *in vitro*

FOP: Falla ovárica prematura

FSH: Hormona folículo estimulante

GnRH: Hormona liberadora de gonadotropina

HAM: Hormona antimulleriana

HOMA: Índice de Homa, "*homeostatic model assessment*"

IMC: Índice de masa corporal

LH: Hormona luteinizante

OTB: Oclusión tubárica bilateral

PRL: Prolactina

RI: Resistencia a la insulina

SOP: Síndrome de ovario poliquístico

TSH: Hormona estimulante del tiroides

USG TV: Ultrasonido transvaginal

RESUMEN

Objetivo: Comparar el grosor endometrial y los resultados reproductivos entre dos protocolos de preparación endometrial para transferencia de embriones congelados: estrógenos por vía oral vs protocolo combinado.

Introducción: La adecuada preparación endometrial es fundamental para la transferencia de embriones congelados, donde se busca alcanzar un endometrio receptivo $\geq 7-8$ mm con morfología trilaminar. Aunque la vía oral de estrógenos es la más utilizada, la vía transdérmica podría ofrecer perfiles hormonales más estables y menos efectos adversos.

Material y Métodos: Estudio analítico, retrospectivo y longitudinal realizado en IREGA-Acapulco (marzo 2024 – febrero 2025). Se incluyeron 166 pacientes, asignadas a dos grupos: protocolo oral o combinado. Se realizaron tres mediciones ultrasonográficas del grosor y morfología endometrial. Se evaluaron embarazo bioquímico, clínico, implantación y aborto. Se utilizó prueba U de Mann-Whitney.

Resultados: No hubo diferencias significativas en el grosor endometrial en ninguna de las tres mediciones ($p > 0.05$). El embarazo clínico fue mayor en el grupo oral ($p = 0.039$), pero también presentó más abortos (9 vs 1; $p = 0.009$). No hubo diferencias significativas en embarazo bioquímico ni en implantación.

Discusión: La similitud en el grosor endometrial coincide con estudios previos que muestran eficacia comparable entre ambas vías. La mayor tasa de aborto en el grupo oral podría estar relacionada con variaciones metabólicas derivadas del primer paso hepático, sugiriendo que el esquema combinado podría generar un ambiente endometrial más estable para el mantenimiento del embarazo temprano.

Conclusiones: Ambos protocolos son eficaces para lograr grosor endometrial adecuado. Aunque la adición de estrógeno transdérmico no mejora el grosor, podría ofrecer ventajas clínicas por su menor tasa de aborto.

Palabras clave: preparación endometrial, estrógenos, vía transdérmica, transferencia embrionaria, FIV, freeze-all.

ABSTRACT

Objective: To compare endometrial thickness and reproductive outcomes between oral estrogen and combined endometrial preparation protocols for frozen embryo transfer.

Introduction: Endometrial preparation is essential for achieving optimal receptivity before frozen embryo transfer. Although oral estrogen is widely used, transdermal administration may provide more stable hormone levels and fewer systemic effects.

Materials and Methods: Analytical, retrospective longitudinal study conducted at IREGA-Acapulco (March 2024–February 2025). A total of 166 patients were assigned to an oral or combined protocol. Endometrial thickness was measured at three time points, and reproductive outcomes (biochemical pregnancy, clinical pregnancy, implantation, miscarriage) were evaluated. Mann–Whitney U test was used.

Results: No significant differences were found in endometrial thickness across the three evaluations ($p > 0.05$). Clinical pregnancy was higher in the oral group ($p = 0.039$), but miscarriage was more frequent (9 vs. 1; $p = 0.009$). No differences were observed in biochemical pregnancy or implantation.

Discussion: Findings support similar endometrial growth between protocols, aligning with previous reports. The higher miscarriage rate in the oral group may reflect metabolic variability from hepatic first-pass metabolism, whereas the combined protocol may create a more stable endometrial environment.

Conclusions: Both protocols effectively achieve adequate endometrial thickness. Although the combined protocol does not increase thickness, it may offer clinical benefits by reducing miscarriage rates.

Keywords: endometrial preparation, transdermal estrogen, frozen embryo transfer, IVF, freeze-all.

INTRODUCCIÓN

La infertilidad representa un problema de salud a nivel mundial, se estima que en el mundo alrededor de 48.5 millones de parejas entre 20 y 44 años no pudieron conseguir un embarazo, entre ellas, 19.2 millones no pudieron lograrlo por primera vez y 29.3 millones no pudieron conseguirlo de nuevo por lo que ha ido en incremento en los últimos años, lo que lleva a un aumento en el uso de técnicas de reproducción asistida. (1) Existiendo la alternativa de congelar todos los embriones y transferencia en ciclo diferido, una de las principales estrategias que se implementan, ameritando de esta manera implementar protocolo de preparación endometrial, buscando de manera farmacológica propiciar el desarrollo de características morfológicas óptimas como lo son el grosor endometrial y la morfología observada al ultrasonido, buscando la coincidencia con la ventana de implantación y la transferencia de embriones, para sincronizar el momento en el que el endometrio tiene una mayor capacidad para sustentar las interacciones endometrio-trofoblasto, presentándose de manera natural en mujeres con ciclos regulares alrededor del día 22-24 del ciclo menstrual en aquellas mujeres con ciclo menstrual con una duración de 28 días. (2)

Dentro de los protocolos de preparación endometrial destaca la terapia de sustitución hormonal para transferencia de embriones congelados, teniendo claras ventajas sobre otras estrategias, como lo son disminuir la variabilidad interciclo, la cantidad de visitas médicas en las cuales se realiza ultrasonido y monitoreo hormonal y proporciona flexibilidad para planear la transferencia embrionaria. (3), no así en los ciclos con transferencia de embriones en donde se depende del grosor endometrial logrado mediante la estimulación ovárica al día del disparo (4). Siendo de vital importancia lograr un grosor endometrial óptimo según sea el protocolo para así mejorar las tasa de embarazo y recién nacido vivo(5). Se han descrito diferentes vías de administración para la administración de estrógenos como lo son la vía oral, la vía transdérmica e incluso la vía vaginal, así como diferentes protocolos de dosificación (Dosis fija, dosis escalonada), es un tema de discusión la vía de

administración óptima, (6) con objetivo de disminuir los efectos secundarios propios de la ingesta de estrógenos, así como buscar la dosis óptima para lograr el grosor endometrial deseado con la morfología óptima en la menor cantidad de días, típicamente la administración de estrógenos se otorga por 2 semanas tratando de simular el ciclo natural, iniciando la administración de progesterona al alcanzar un endometrio de más de 7-8 mm. (3). Ya que se ha visto, que con un endometrio menor de 7 mm en el día de la administración de la maduración final ovocitaria en transferencias en fresco o el día de inicio de administración de progesterona en ciclos con embriones vitrificados, tiene una relación inversamente proporcional con la tasa de embarazo, llegando a reportarse tasa de embarazo con endometrio menor de 7 mm de 28.5% contrastando con la tasa de embarazo de 51.3% en endometrio mayor de 14 mm. (3) Además se ha observado que en pacientes mayores de 40 años de edad, es menos probable que desarrollen un grosor endometrial mayor de 8 mm en ciclos de transferencia de embriones en fresco. (2)

MARCO TEÓRICO

La preparación endometrial es un paso fundamental en el tratamiento de fertilización *in vitro* especialmente en protocolos de congelar todo, por lo que la búsqueda de un protocolo óptimo, de bajo costo, con mínimos efectos secundarios es esencial para lograr buenos resultados en el tratamiento. Se considera como requisito mínimo para comenzar a considerar un endometrio receptivo un endometrio trilaminar con >7 mm de grosor, ya que se ha visto que la transferencia de embriones congelados disminuye drásticamente con un grosor endometrial < 7 mm (2)

A lo largo del tiempo se han comparado múltiples esquemas de preparación endometrial con la administración de estrógenos exógenos cada una con sus propias ventajas y desventajas, siendo la más estudiada la vía oral, sin embargo la vía transdérmica representa una ventana de oportunidad, ofreciendo una administración amigable para la paciente, menos invasiva, menos efectos gastrointestinales y con

la ventaja de saltar el primer paso de metabolismo hepático, dentro de sus desventajas se encuentra la posible irritación cutánea, la limitación de opciones farmacéuticas y la consternación acerca de una absorción inconsistente (3) Los efectos sistémicos y metabólicos de administración vía oral de estrógenos es otro punto importante, ya que el riesgo cardiovascular, tromboembólico, los efectos en el perfil lipídico y su papel en el cáncer de mama, son cuestiones a considerar durante la administración de estrógenos exógenos vía oral, siendo la vía transdérmica una opción sustentable para disminuir los efectos negativos de la administración vía oral. (7)

Es importante dilucidar las equivalencias en cuanto a la administración de estrógenos vía oral en comparación con la vía transdérmica. En un estudio reciente realizado en Brasil se comparó el impacto del uso de la vía transdérmica vs la vía oral, con una muestra de 88 pacientes de las cuales el primer grupo de 44 recibieron dos aplicaciones vía transdérmica de 0.75 mg estradiol hemihidrato de estradiol cada 8 horas y el segundo grupo de 44 pacientes recibió valerato de estradiol 6-8 mg vía oral al día, sin encontrarse diferencia estadística significativa (8), siendo una de las principales fortalezas de este estudio la falta de referencias nacionales.

Durante la última década, la aplicación de ciclos de tratamiento de transferencia de embriones congelados-descongelados ha aumentado sustancialmente. La terapia de reemplazo hormonal y el ciclo natural son dos métodos populares para preparar el endometrio. La terapia de reemplazo hormonal ahora se utiliza a discreción de los médicos porque es fácil coordinar el momento de la descongelación y transferencia de embriones con los cronogramas del laboratorio de fertilización *in vitro*, los médicos tratantes y la paciente. Sin embargo, los resultados actuales sugieren que establecer un embarazo en ausencia de un cuerpo lúteo como resultado de la anovulación puede plantear riesgos maternos y fetales significativos. (9)

A pesar del aumento de la transferencia de embriones congelados el protocolo de preparación óptimo del endometrio sigue siendo un tema de debate (10). Los protocolos disponibles son (11):

- i) Ciclo natural verdadero con/sin soporte de fase lútea
- ii) Ciclo natural modificado con/sin soporte de fase lútea
- iii) Ciclo con reemplazo hormonal con o sin supresión de análogos de la hormona liberadora de gonadotropina
- iv) Estimulación ovárica leve utilizando gonadotropinas, citrato de clomifeno o letrozol

La ausencia de un cuerpo lúteo en estos ciclos, que es una fuente importante de sustancias vasoactivas y por lo tanto responsable de la correcta adaptación cardiovascular y renal materna al inicio del embarazo, es la causa subyacente de un mayor riesgo materno-fetal (10)

En un ciclo programado la preparación y receptividad del endometrio se logra mediante una administración consecutiva de estrógeno y progesterona para simular el ciclo menstrual natural. Este método de preparación se desarrolló históricamente para pacientes que presentaban insuficiencia ovárica en el contexto de un programa de donación de ovocitos, pero ahora se ha convertido en el protocolo más utilizado para asegurar la preparación del endometrio antes de la transferencia de embriones con fines reproductivos debido a su monitoreo mínimo del ciclo y su fácil programación (12)

Administración de estrógenos

El tratamiento con E2 (estradiol) oral se inicia el primer, segundo o tercer día del ciclo para preparar el endometrio y suprimir el crecimiento folicular espontáneo. El estradiol se administra en una dosis fija constante (6 mg diarios) o incrementando la dosis de manera secuencial; aunque se han utilizado muchos regímenes para el aumento de E2, el más comúnmente utilizado es 2 mg/día durante los días 1-7, 4 mg/día durante los días 8-12, 6 mg/día durante los días 13 hasta la transferencia de embriones (13) En términos de estrógenos, se puede utilizar E2 natural y sintético, pero nuevamente, hasta donde sabemos, ningún ensayo comparó estas dos formas

de uso de E2. Se pueden utilizar diferentes vías, incluida la oral (estradiol sincronizado o valerato de estradiol), vaginal (valerato de estradiol) o transdérmica (gel de estradiol), para la administración de E 2 (14)

En un ciclo natural, la producción de estrógeno se lleva a cabo por medio de las células de la granulosa en respuesta a la estimulación de las gonadotropinas endógenas o exógenas.

Tras la administración de estrógenos vía oral, este se metaboliza en la mucosa intestinal y en el hígado, donde se convierte en estrona (E1) y sulfato de estrona (E1S), llegando a presentar niveles de E1 de tres a seis veces superiores a los de E2 (18). La estrona es un estrógeno débil con menor afinidad de unión a los receptores de estrógeno alfa y beta, el E2, E1 y E1S son convertidos por la 17β E2-deshidrogenasa, la sulfotransferasa y la arilsulfatasa, alcanzando así niveles normales de E2 circulante, con concentraciones de estrona de 3-6 veces mayores en comparación con estradiol (17). Con la vía transdérmica se puede saltar el primer paso de metabolismo hepático, siendo a cantidad considerablemente menor del E2 absorbido que se convierte en E1, con proporciones E1/E2 de 1:2. El estradiol penetra a través del estrato córneo en pocos minutos y durante las horas siguientes se difunde a través de la epidermis hasta el plexo capilar de la dermis. Una parte importante del estradiol se almacena en el estrato córneo, cuyo contenido de agua aumenta con el tratamiento. Dependiendo del gradiente de concentración entre el estrato córneo y la sangre, el estradiol se difunde continuamente desde la capa córnea a la circulación y aproximadamente el 10 % de la dosis se encuentra en circulación. (17) Estas conversiones tienen lugar no solo en el hígado, sino también en el endometrio.

La evaluación del endometrio se lleva a cabo mediante ultrasonido, siendo una medida igual o mayor de 7 mm considerada como el punto de corte para la receptividad endometrial, llegando a cancelarse transferencias de embriones si no se cumple este objetivo. (15)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En 2014 se registraron en México un total de 9,221 procedimientos por medio de las diferentes técnicas de reproducción asistida (1) por lo que, a nivel nacional, México enfrenta desafíos en la investigación y tratamiento de la infertilidad, por lo que se han implementado diferentes estrategias con el fin de mejorar los resultados reproductivos, siendo uno de ellos el protocolo de vitrificar todos los embriones o también llamado freeze-all. El protocolo de congelar todos los embriones ha cobrado relevancia en los últimos años debido a que ha disminuido los casos de hiperestimulación ovárica, asimismo permitiendo llevarse a cabo biopsia embrionaria y posterior estudio genético preimplantacional y evitando la asincronía endometrial, que puede ocurrir en una transferencia de embriones en fresco (16), por lo que este procedimiento de vitrificación de todos los embriones lleva a mejores resultados, siendo una de las principales estrategias implementadas en programas de fertilización *in vitro* (FIV) en el Instituto de reproducción y ginecología de Acapulco, Guerrero (IREGA).

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿La adición de estrógenos transdérmicos al protocolo de preparación endometrial con estrógenos vía oral aumenta el grosor endometrial en mujeres sometidas a preparación endometrial para transferencia embrionaria en un protocolo de congelar todo, en comparación con estrógenos vía oral solamente?

JUSTIFICACIÓN

Es de vital importancia poder implementar métodos con los que se pueda sincronizar el endometrio con el estadio embrionario, buscando que se obtenga un endometrio óptimo previa transferencia de embriones, en el menor tiempo posible maximizando la receptividad endometrial y limitando la exposición a estrógenos exógenos, debido a los múltiples efectos secundarios que pueden presentar las pacientes como lo son efectos gastrointestinales y cefalea poniendo en riesgo de cancelación dicho ciclo de preparación debido a los efectos secundarios e incluso la misma salud de la paciente,

La vía oral es la más popular, sin embargo, la vía transdérmica se percibe menos invasiva que las vías intramuscular, subcutánea y vaginal.

Además, cuenta con diferentes ventajas sobre el resto de las vías de administración como lo son: una relación estradiol-estróna fisiológica al eludir el tracto intestinal y biliar y evita el metabolismo de primer paso en el hígado. (17)

Es fundamental destacar la importancia de llevar a cabo una preparación endometrial optima, ya que el grosor endometrial está asociado a la tasa de embarazo, tomando en consideración el grosor endometrial y la morfología para a la sincronización del endometrio con el estadio del embrión vitrificado determinara el éxito del tratamiento, por lo que poder transferir embriones en el momento de máxima receptividad endometrial será clave para el futuro de la paciente. La motivación del estudio es valorar si la adición de un estrógeno transdérmico al protocolo de estrógenos vía oral, mejora el grosor endometrial >7 mm.

OBJETIVO GENERAL

- Comparar el grosor endometrial en el protocolo de preparación endometrial de estrógenos con vía oral vs protocolo combinado para transferencia de embriones congelados.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Describir los datos demográficos de los grupos de estudio
- Comparar tasa de implantación, tasas de embarazo bioquímico, tasas de embarazo clínico y aborto

HIPÓTESIS

Hipótesis alterna:

La adición de estrógenos transdérmicos en el protocolo de preparación endometrial con estrógenos vía oral mejora el grosor endometrial.

Hipótesis nula:

La adición de estrógenos transdérmicos en el protocolo de preparación endometrial con estrógenos vía oral no mejora el grosor endometrial.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se buscó comparar ambos protocolos y se decidió tomar un enfoque analítico, cuantitativo, retrospectivo y longitudinal, tomando en consideración las pacientes que acudieron a inicio de preparación endometrial para transferencia de embriones congelados al Instituto de Reproducción y Ginecología de Acapulco del 01 Marzo 2024 a 28 de Febrero del 2025. El estudio contó con la aprobación del Comité de Ética del Instituto, con el número de registro 12CHB00720150205.

POBLACIÓN Y MUESTRA

POBLACIÓN:

La población de estudio incluyó las pacientes con infertilidad que fueron atendidas en IregA-Acapulco que participaron en el programa de técnicas de reproducción asistida en el periodo del 01 Marzo 2024 a 28 de Febrero del 2025

MUESTRA:

Se seleccionaron los expedientes por conveniencia, con el criterio de incluir pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión predefinidos

Cálculo del tamaño de la muestra

Se realizó el cálculo del tamaño muestral basado en la fórmula para comparar promedios en variables categóricas en dos grupos. Tomando como valores de referencia el error tipo I o alfa al 5% y el error tipo 2 o beta en 20%. Arroja como resultado un marco muestral de 83 pacientes por grupo.

Donde n es el tamaño de la muestra de cada grupo, α es el error tipo 1, $1-\alpha/2$ el nivel de confianza a dos colas, $Z_{1-\alpha/2}$ el valor tipificado, β el error tipo 2, Z_1 es el valor tipificado, $1-\beta$ es el poder estadístico, $Z_{1-\beta}$ el valor tipificado, S_1 la varianza

del primer grupo, S2 la varianza del segundo grupo y X1-X2 la diferencia propuesta.

$$n = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 * (S_1^2 + S_2^2)}{(X_1 - X_2)^2}$$

Imagen 1. Fórmula para cálculo del tamaño de la muestra

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Pacientes en protocolo de preparación endometrial con embriones congelados
- Pacientes en ciclo de preparación endometrial con embriodonación
- Pacientes en protocolo de útero subrogado
- Pacientes con antecedente de histeroscopia sin alteraciones

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Miomatosis uterina clasificación FIGO 0-3 o mayores de 4 cm
- Enfermedad tiroidea descontrolada
- Hiperprolactinemia sin tratamiento
- Síndrome de Asherman
- PCR infeccioso positivo
- Pacientes en protocolo de transferencia de embriones en fresco

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes las cuales se canceló ciclo de preparación endometrial
- Pacientes las cuales no se aplicaron/consumieron medicamento

PROCESO GENERAL

Se realizaron 3 mediciones de grosor endometrial basal y previo al inicio de la administración de progesterona, se agregó como valoración de la morfología endometrial (A, B y C)

Este esquema permite obtener datos medibles y precisos con el fin de realizar un análisis estadístico que permita comparación entre grupos. Esto con el objetivo de determinar la relación entre el crecimiento endometrial en milímetros y la vía de administración de estrógenos exógenos.

Además, permitió dilucidar los resultados reproductivos entre el protocolo de administración de estrógenos vía oral en comparación con el protocolo combinado de administración de estrógenos vía oral más vía transdérmica con el embarazo clínico y bioquímico.

Se pretendió buscar la relación entre las variables ya descritas, así como también, poder describir datos demográficos de las pacientes que se encuentran en un tratamiento de reproducción asistida, para poder determinar la relación entre la edad materna con la tasa de embarazo clínico y la influencia del IMC en los resultados correspondientes a la preparación endometrial.

Al utilizar este enfoque descriptivo-relacional podremos visualizar la interacción de las diferentes variables y cómo se comportan dentro de los protocolos de preparación endometrial para obtener un resultado positivo de embarazo.

El diseño de la investigación es un estudio retrospectivo, se analizaron dos grupos de expedientes en donde el grupo control corresponderá a las pacientes en protocolo de preparación endometrial con administración de estrógenos exógenos vía oral y el grupo de intervención corresponderá aquellas pacientes en preparación endometrial con tratamiento con administración de estrógenos vía oral más vía

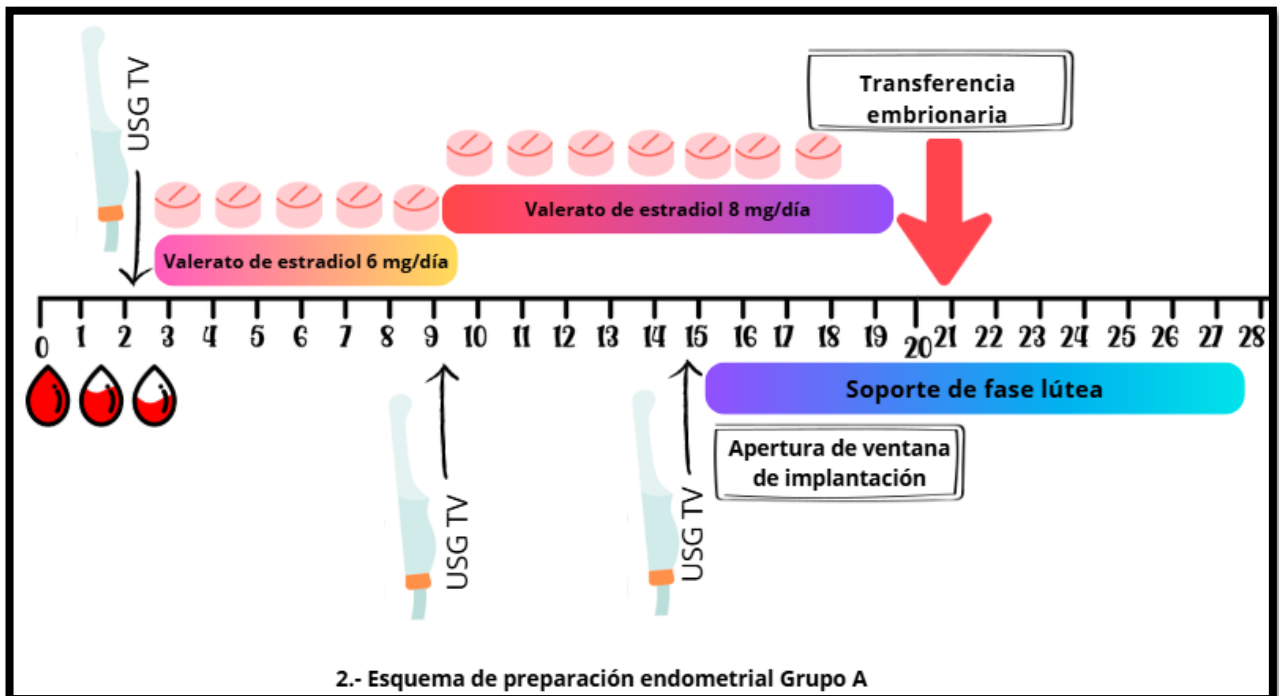
transdérmica.

Se revisaron expedientes de manera digital y en físico para la obtención de los datos requeridos para el análisis estadístico, por lo que no amerita consentimiento informado.

Se compararon las exploraciones ultrasonográficas basal previo al inicio de administración de estrógenos y en el día de inicio de la administración de progesterona.

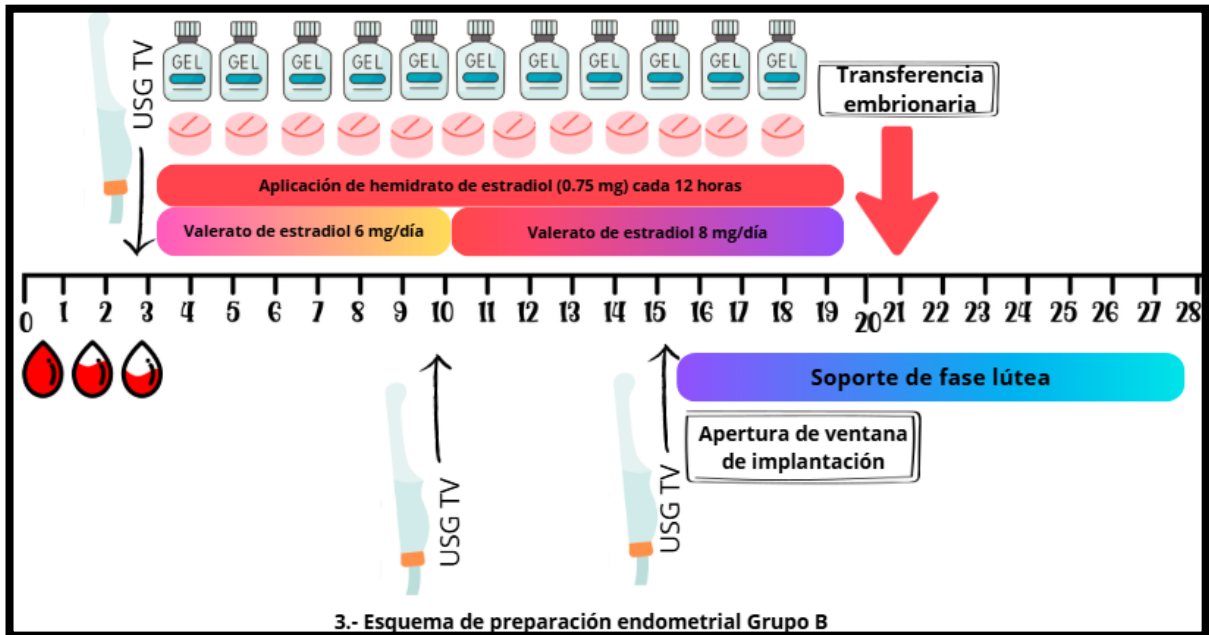


1.- Esquema grupos de estudio



Grupo A:

Pacientes en protocolo de preparación endometrial con administración de **estrógenos exógenos vía oral**. Con un esquema de administración a base de Valerato de estradiol 2 mg (Primogyn, ® Bayer) una tableta vía oral cada 8 horas del día 1° al 7° de preparación endometrial, continuando con 2 tabletas (4mg) cada 12 horas del día 8°, ajustando según dosis respuesta, continuando esquema de administración hasta la sexta semana de gestación.



Grupo B:

Pacientes en protocolo de preparación endometrial con administración combinada de **estrógenos exógenos vía oral y vía transdérmica** con un esquema de administración del 1° al 7° día de preparación endometrial con valerato de estradiol 2 mg (Primogyn, ® Bayer) una tableta vía oral cada 8 horas, continuando con 2 tabletas (4mg) cada 12 horas del día 8° hasta la prueba de embarazo, acompañado de 1 aplicación (0.75 mg) vía transdérmica de hemihidrato de estradiol (Oestrogel ® Besins) cada 12 horas desde el 1° día de preparación endometrial hasta la sexta semana de gestación.

Se realizó seguimiento de preparación endometrial con 3 evaluaciones ultrasonográficas por medio de ecografía endovaginal con transductor endocavitario de 8,5 Mega Hertz (Voluson S10 GE HealthCare ®), con medición del grosor endometrial y evaluación de la morfología (A, B y C) La primera evaluación se llevó a cabo en el día dos o tres de ciclo menstrual previo inicio de administración de estrógenos exógenos, la segunda en el día 8vo de preparación endometrial y la tercera evaluación el día de la administración de progesterona.

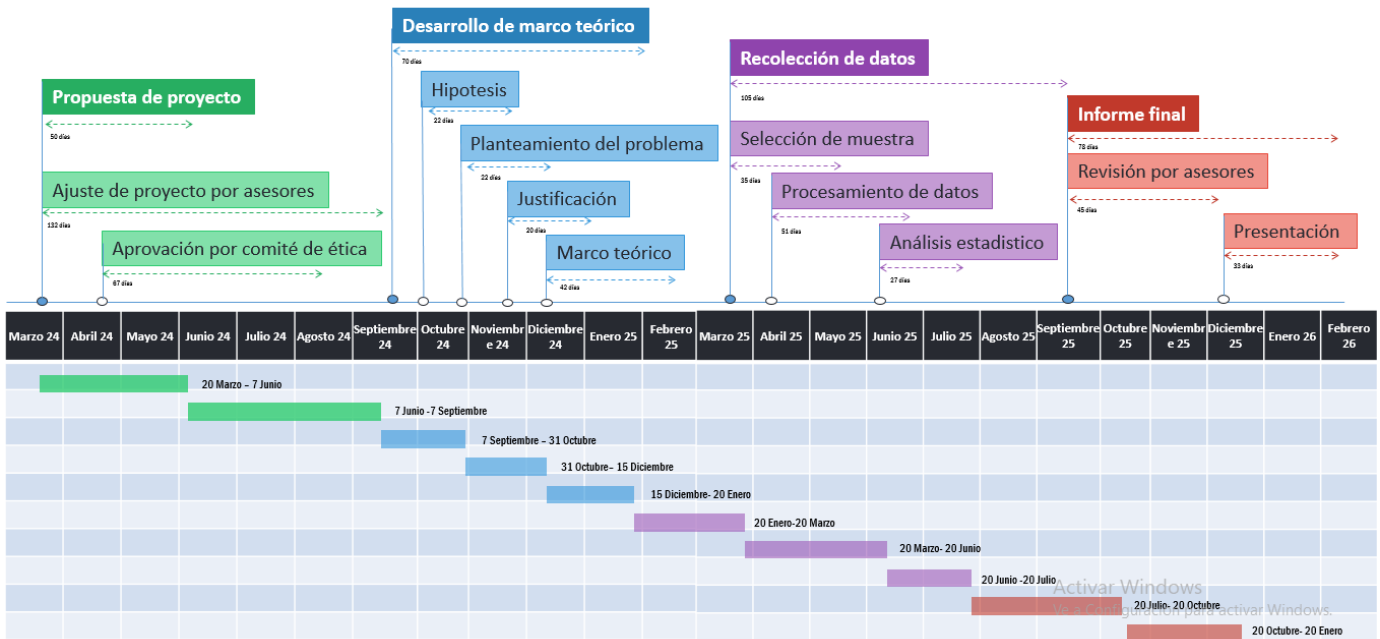
A todas las pacientes se les administró soporte de fase lútea estandarizado y se les realizó transferencia de embriones desvitrificados en día 5, de manera individualizada.

VARIABLES

Operacionalización de variables					
Variable	Definición	Dimensiones	Indicador	Instrumento	Rangos
Edad	Tiempo transcurrido desde nacimiento a momento determinado	Rango de edad	Distribución etaria	Registro medico/Historia clínica	18-25 años 26-34 años >35 años
IMC	Relación entre el peso corporal y la estatura	Peso (kg)/ Estatura ² (m ²)	Efecto del IMC en la preparación endometrial	Bascula y estadiómetro	Bajo peso Normal Sobrepeso Obesidad Grado I Obesidad Grado II Obesidad Grado III
Grosor endometrial	Medición del endometrio en plano sagital a 1 cm del fondo uterino	Milímetros	Preparación endometrial	Ultrasonido Voluson S10 8,5 Mega Hertz	< 7mm 7.1-9 mm 9.1-12 mm >12.1 mm
Morfología endometrial	Patrón visualizado en corte sagital	Tipo A: Menstrual Tipo B: Secretor Tipo C: Trilaminar	Morfología endometrial	Ultrasonido Voluson S10 8,5 Mega Hertz	Tipo a, b y c
Estradiol basal	Determinación hormonal sérica	mUI/ml	Estado hormonal	Inmunoensayo	27-161 pg/ml
Hormona luteinizante basal	Determinación hormonal sérica	mUI/ml	Estado hormonal	Inmunoensayo	2-10 mUI/ml
Hormona folículo estimulante basal	Determinación hormonal sérica	mUI/ml	Estado hormonal	Inmunoensayo	2.5-9 mUI/ml
Prolactina sérica basal	Determinación hormonal sérica	mUI/ml	Estado hormonal	Inmunoensayo	0-25 ng/ml
Hormona estimulante de la tiroides sérica basal	Determinación hormonal sérica	mUI/ml	Estado hormonal	Inmunoensayo	0.2-4.5 UI/ml
Hormonal antimulleriana	Determinación hormonal sérica	ng/ml	Reserva ovárica	Inmunoensayo	> 1.1 ng/ml

Índice de Homa	Producto de la glucosa e insulina entre la constante 405	Índice	Resistencia a la insulina		> 2.5
Embarazo clínico	Gestación confirmada por sonografía	Presencia de saco gestacional	Embarazo	Ultrasonido Voluson S10	Si No
Embarazo bioquímico	Gestación confirmada por análisis sanguíneo	Cuantificación de gonadotropina coriónica humana	Embarazo	Inmunoensayo	<25 mUI/ml >25 mUI/ml
Tasa de implantación	Porcentaje de embriones transferidos al útero que resultan en un embarazo	Número de embriones transferidos / número de sacos gestacionales visibles	Implantación	Ultrasonido Voluson S10	
Tasa de aborto espontáneo	Porcentaje de pérdida del embarazo de manera espontánea antes de las 20 semanas	Expulsión del producto de la gestación, modificaciones cervicales, datos de embarazo no viable al ultrasonido	Aborto	Ultrasonido Voluson S10 Inmunoensayo gonadotropina coriónica humana	<25 mUI/ml >25 mUI/ml

CRONOGRAMA



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó prueba de hipótesis a una cola ya que se decidió buscar el incremento de grosor endometrial con la adición de un estrógeno transdérmico al protocolo de estrógenos vía oral en comparación con el grupo estrógenos vía oral. Para eso se realizó análisis comparativo bivariado por medio del análisis estadístico con SPSS para asegurar la precisión y validez de los resultados. En primer lugar, se llevó a cabo un análisis descriptivo de las variables sociodemográficas y clínicas, donde se calcularán medidas de tendencia central (media, mediana) y dispersión (desviación estándar) para variables cuantitativas, y frecuencias y porcentajes para variables cualitativas.

Posteriormente, se efectuó un análisis inferencial para identificar relaciones significativas entre las variables.

ASPECTOS ÉTICOS

La infertilidad es un problema de salud multifactorial, el cual debe ser abordado de la misma manera con un equipo multidisciplinario, por lo que se debe garantizar el bienestar de los pacientes por lo que se seguirán las normativas del comité de ética del Comité de Ética de Investigación de IREGA, Guerrero, y se asegurará que el proyecto cumpla con las directrices internacionales para investigaciones con seres humanos. Se seguirán las directrices establecidas en la declaración de Helsinki en 1975 como lo son el respeto por la dignidad y los derechos del individuo y la evaluación rigurosa de los riesgos y beneficios de la investigación. Asimismo, el proyecto se llevó a cabo conforme a lo dispuesto en el Título Quinto, Capítulo I, Artículo 100 de la Ley General de Salud, en donde se establece que toda investigación en seres humanos debe mantener la confidencialidad de los participantes y velar por su dignidad, derechos y bienestar por encima de cualquier interés científico o social.

De acuerdo con la clasificación establecida por el Artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, esta investigación se considera sin riesgo, ya que se trata de un estudio retrospectivo basado en revisión de expedientes clínicos sin intervención directa sobre los sujetos.

Dentro del programa de reproducción asistida se incluyen procedimientos que implican manipulación de embriones y gametos de origen humano (como la congelación y descongelación de semen, ovocitos y embriones, cultivo embrionario fertilización y transferencia embrionaria), estas intervenciones se realizaron como parte del tratamiento habitual de las pacientes y no con fines de investigación, por lo que no representan un riesgo adicional ni modificaron la atención médica establecida. Los datos obtenidos fueron tratados con confidencialidad y anonimato.

RESULTADOS

Se ejecutó prueba de Kolmogórov-Smirnov para demostrar distribución normal de los datos, resultando un valor de p: 0.00003, lo que indicó una diferencia con respecto a una distribución normal de los datos, por lo tanto se decidió utilizar el equivalente de prueba de no paramétrica con U Mann-Whitney.

En la tabla 1. Se muestra la distribución de frecuencias para los grupos, mostrando la mínimo, máximo y mediana correspondiente.

Tabla 1. Tabla de distribución de variables por grupo					
Variable	Protocolo	N	Mínimo	Máximo	Mediana
Edad	ORAL	83	25	49	37
	COMBINADO	83	23	51	37
IMC	ORAL	83	17	46	26
	COMBINADO	83	16	41	27
Duración infertilidad	ORAL	83	1	25	5
	COMBINADO	83	1	25	7

IMC: Índice de masa corporal

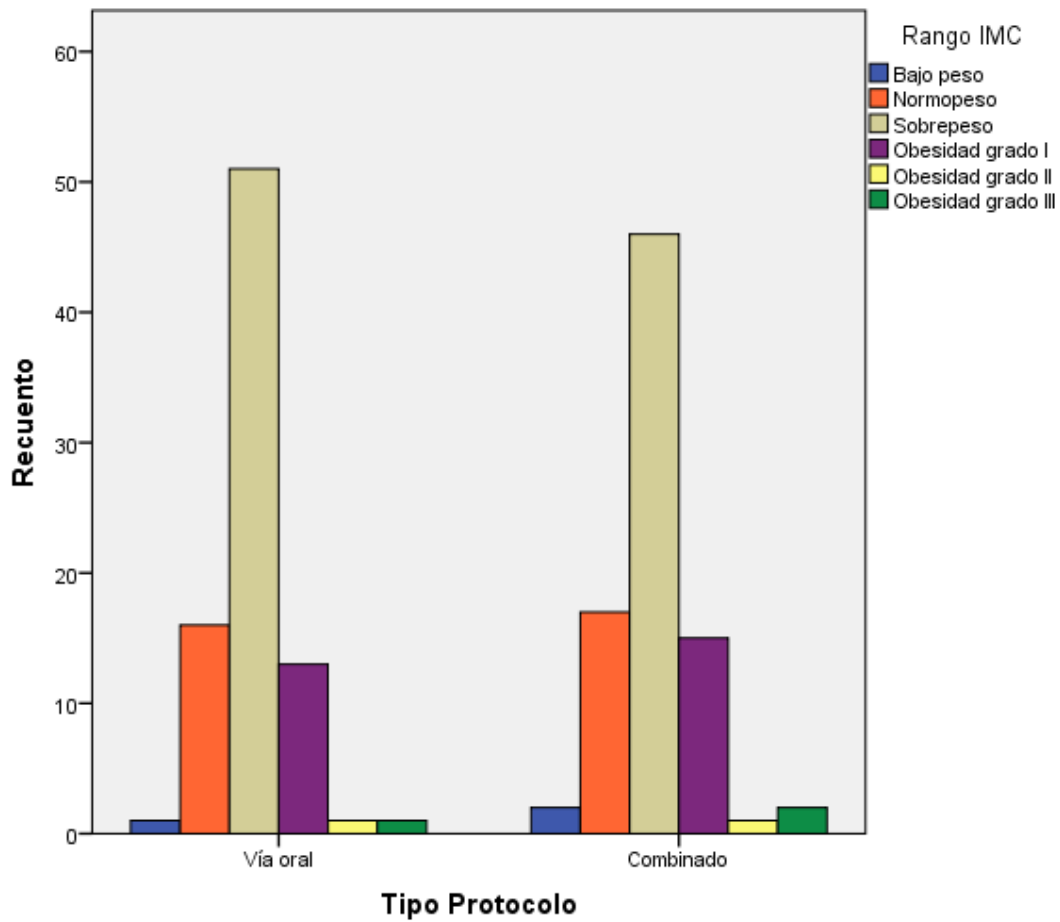
En la tabla 2. Se visualizan la distribución de diagnósticos en el total de la muestra, detectando 213 diagnósticos en las 166 pacientes mujeres. Destacando como el más frecuente la baja reserva ovárica (BRO) con un total de 56 casos, representando el 26.3%, seguido por el síndrome de ovario poliquístico (SOP) con 28 casos, representando el 13.%. y el hipotiroidismo con 24 casos siendo el 11.3%.

Tabla 2. Distribución de frecuencia de diagnóstico femenino		
Diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje
BRO	56	26.3
SOP	28	13.1
Hipotiroidismo	24	11.3
RI	18	8.5
OTB	15	7.0
Adenomiosis	13	6.1
Miomatosis	13	6.1
Pólipos	10	4.7
Endometriosis	8	3.8
Hidrosalpinx	8	3.8
FOP	5	2.3
Itsmocele	5	2.3
Hiperprolactinemia	3	1.4
Síndrome de Turner	2	0.9
Ureaplasma	2	0.9
Endometritis	1	0.5
Micoplasma	1	0.5
Tabique	1	0.5
Total	213	100.0
BRO: baja reserva ovárica, SOP: Síndrome de ovario poliquístico, RI: resistencia a la insulina, OTB: oclusión tubárica bilateral, FOP: falla ovárica prematura		

De manera similar se muestra en la tabla 3. La distribución de diagnósticos en el total de la muestra del factor masculino, destacando entre ellos la Normozoospermia como el más prevalente, representando el 77.71% de la muestra.

Tabla 3. Distribución de frecuencia de diagnóstico masculino		
Diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje
Normozoospermia	129	77.71
Teratozoospermia	12	7.23
Astenoteratozoospermia	7	4.22
Oligoastenoteratozoospermia	6	3.61
Azoospermia	4	2.41
Oligoastenoteratozoospermia	2	1.20
Vasectomía	2	1.20
Necrozoospermia	1	0.60
Astenonecroteratozoospermia	1	0.60
Oligoteratozoospermia	1	0.60
Oligozoospermia	1	0.60
Total	166	100.0

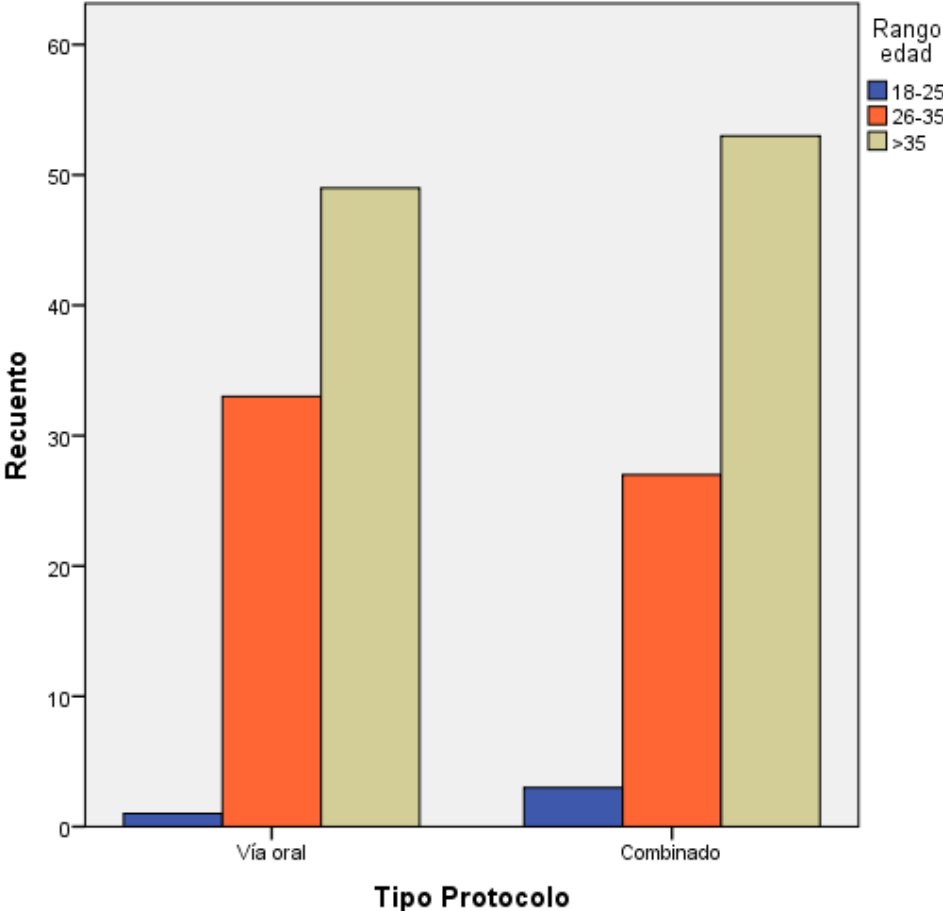
En la gráfica 1 se muestra a distribución de frecuencia de la variable IMC con respecto a grupo de estudio siendo en ambos grupos más prevalente el sobrepeso, con 51 pacientes en el grupo vía oral y 46 en grupo combinado.



Gráfica 1. Distribución IMC por grupo de estudio

IMC: Índice de masa corporal

En la gráfica 2 se muestra a distribución de frecuencia de la variable rango de edad con respecto a grupo de estudio siendo en ambos grupos más prevalente el grupo de pacientes > 35 años en ambos grupos, con 49 y 52 pacientes respectivamente.



Gráfica 2. Distribución rango edad por grupo de estudio. (Edad en años)

En la Tabla 4. Se visualizan la distribución de los parámetros de laboratorio basales del conjunto de las 166 pacientes.

Tabla 4. Distribución de frecuencias de parámetros de laboratorio			
	Mediana	Mínimo	Máximo
HAM (ng/ml)	0.8	0.0	6.0
FSH (mUI/ml)	6.7	2.0	66.0
LH (mUI/ml)	3.9	0.1	43.0
Estradiol (pg/ml)	34.0	2.0	512.0
TSH (UI/ml)	1.6	0.5	9.0
PRL (ng/ml)	16.2	1.0	54.0
Glucosa (mg/dl)	90.7	62.0	229.0
Insulina (UI/ml)	10.8	2.0	34.0
Índice de HOMA	1.3	0.5	11.0

HAM: Hormona antimulleriana, FSH: Hormona folículo estimulante, LH: Hormona luteinizante, TSH: Hormona estimulante del tiroides, PRL: Prolactina, HOMA: Índice de Homa, "homeostatic model assessment".

En la tabla 5 y 6 se muestran los parámetros hormonales por grupo de estudio, destacando como mediana para índice de Homa 2.08 y 1.98 para el grupo vía oral y combinado respectivamente.

Tabla 5. Estadísticos descriptivos de perfil hormonal femenino						
	TSH (UI/ml)		PRL (ng/ml)		HOMA	
Protocolo	ORAL	COMBINADO	ORAL	COMBINADO	ORAL	COMBINADO
N	83.00	83.00	83.00	83.00	83.00	83.00
Mediana	1.6	1.6	16.3	16.2	1.5	1.3
Mínimo	0.4	0.05	6.25	9.60	2.08	1.98
Máximo	9.2	4.0	0.73	1.13	0.23	.21

TSH: Hormona estimulante del tiroides, PRL: Prolactina., HOMA: Índice de Homa, "homeostatic model assessment".

Tabla 6. Estadísticos descriptivos de perfil hormonal femenino								
	FSH (mUI/ml)		LH (mUI/ml)		ESTRADIOL (pg/ml)		HAM (ng/ml)	
Protocolo	ORAL	COMBINADO	ORAL	COMBINADO	ORAL	COMBINADO	ORAL	COMBINADO
N	83.00	83.00	83.00	83.00	83.00	83.00	83.00	83.00
Mediana	6.7	6.5	4.5	3.7	32.5	35	0.8	0.6
Mínimo	2.0	2.09	0.1	0.3	2.4	11.7	0.02	0.02
Máximo	34.5	17.1	41.3	18.8	200	200	6.5	6.5

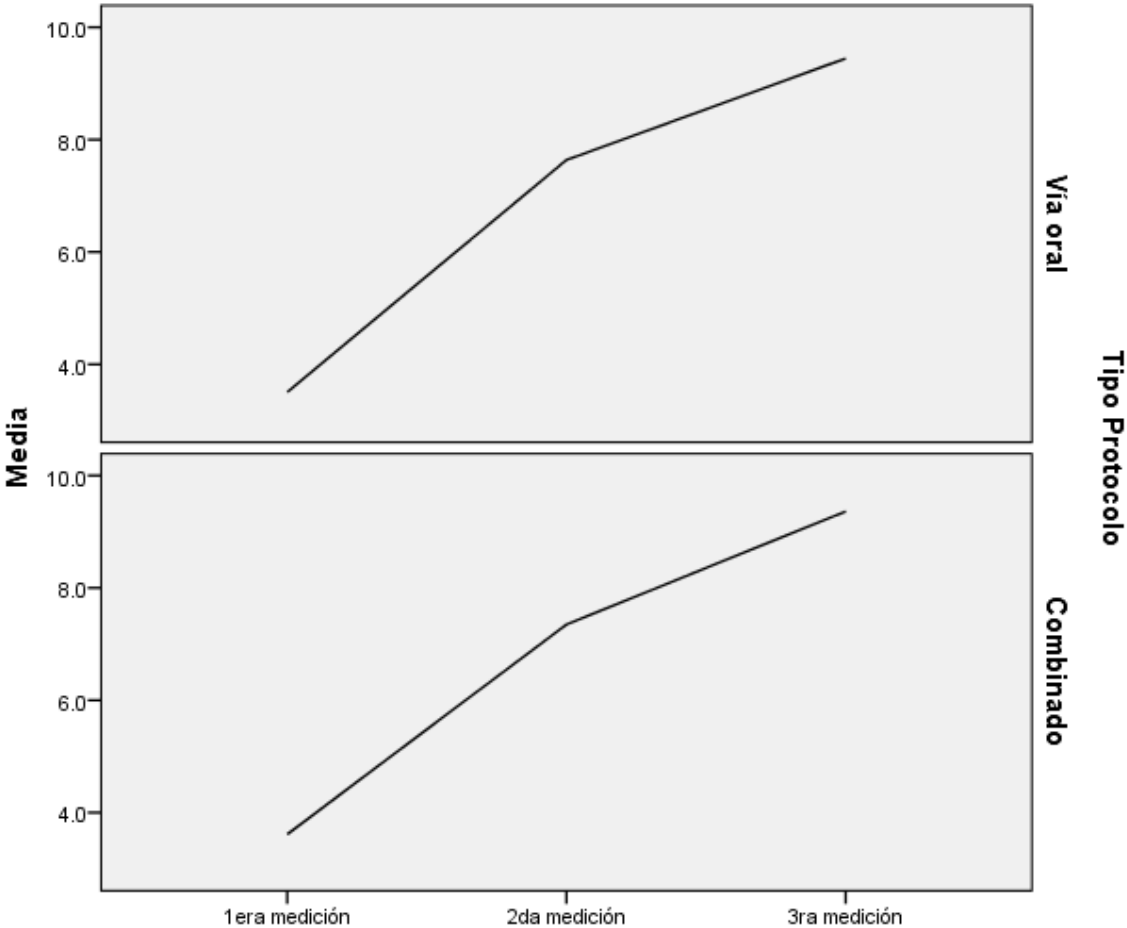
HAM: Hormona antimulleriana, FSH: Hormona folículo estimulante, LH: Hormona luteinizante

También destaca la mediana de hormona antimulleriana para ambos grupos, siendo de 0.8 y 0.6 ng/ml

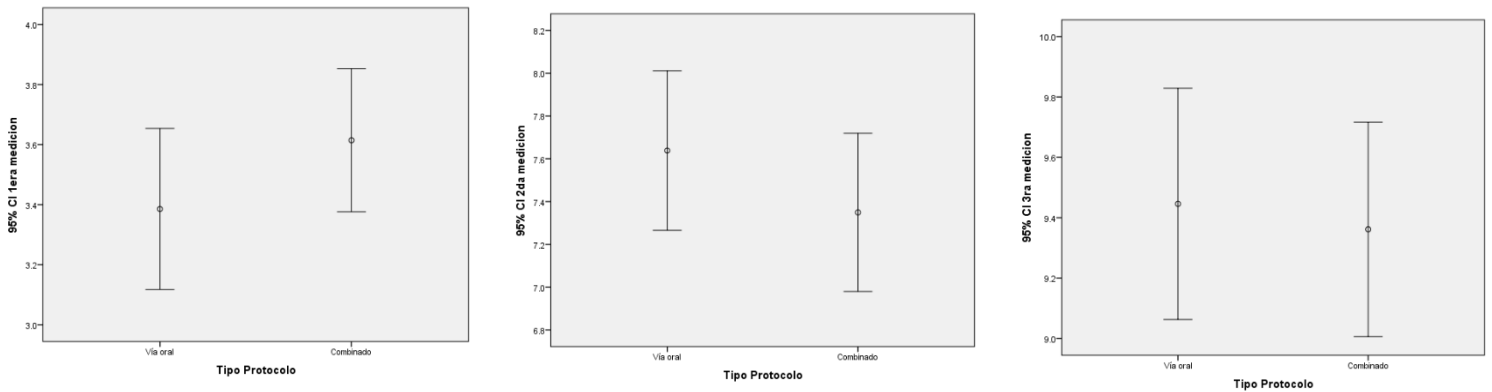
En la tabla 7. Se muestran la distribución de medias para cada medida del endometrio, así como valores máximos y mínimos por grupos.

Tabla 7. Distribución de valores en mediciones de grosor endometrial.					
Tipo Protocolo		Días Preparación endometrial	1era medición (mm)	2da medición (mm)	3ra medición (mm)
Vía oral	Mediana	11.0	3.0	8.0	9.0
	Mínimo	6.0	1.0	4.0	6.0
	Máximo	19.0	7.0	13.0	15.0
Combinado	Mediana	11.0	4.0	7.0	9.0
	Mínimo	6.0	2.0	4.0	6.0
	Máximo	20.0	8.0	11.0	15.0
Total	Mediana	11.0	4.0	7.0	9.0
	Mínimo	6.0	1.0	4.0	6.0
	Máximo	20.0	8.0	13.0	15.0

En la Gráfica 3. Se muestra la progresión por grupo de el grosor endometrial tras las tres mediciones de grosor endometrial demostrando progresión similar.



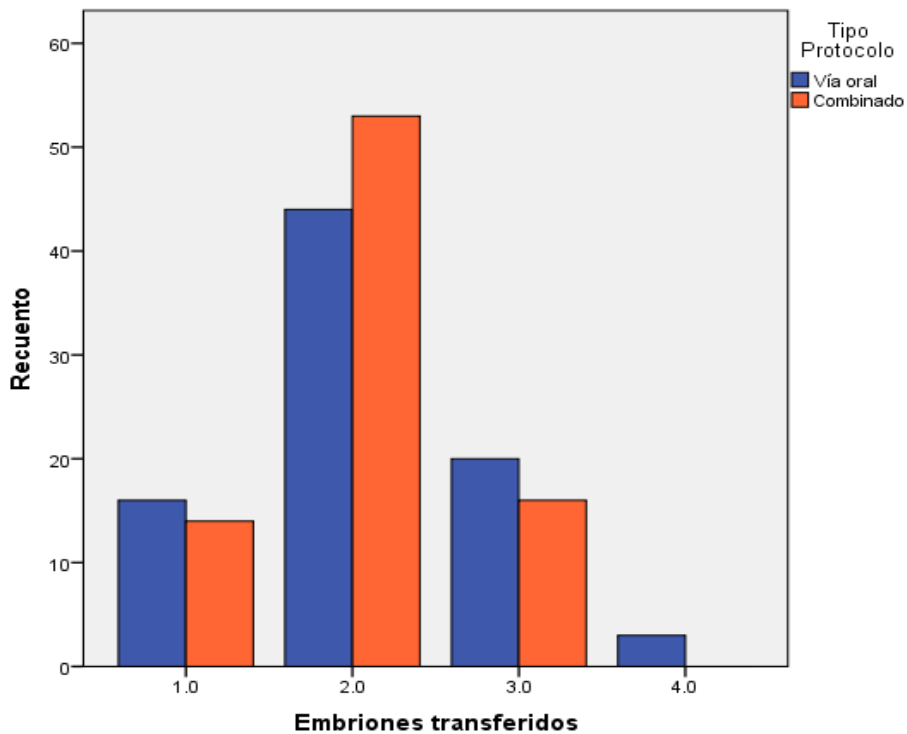
Gráfica 3. Progresión de grosor endometrial por grupos



Gráfica 4. Barras de error representando mediana de mediciones endometriales.

En la gráfica 4 podemos observar las barras de error respecto a las 3 mediciones de endometrio, teniendo todas misma longitud, demostrado misma cantidad de muestra y con medias equiparables entre los grupos.

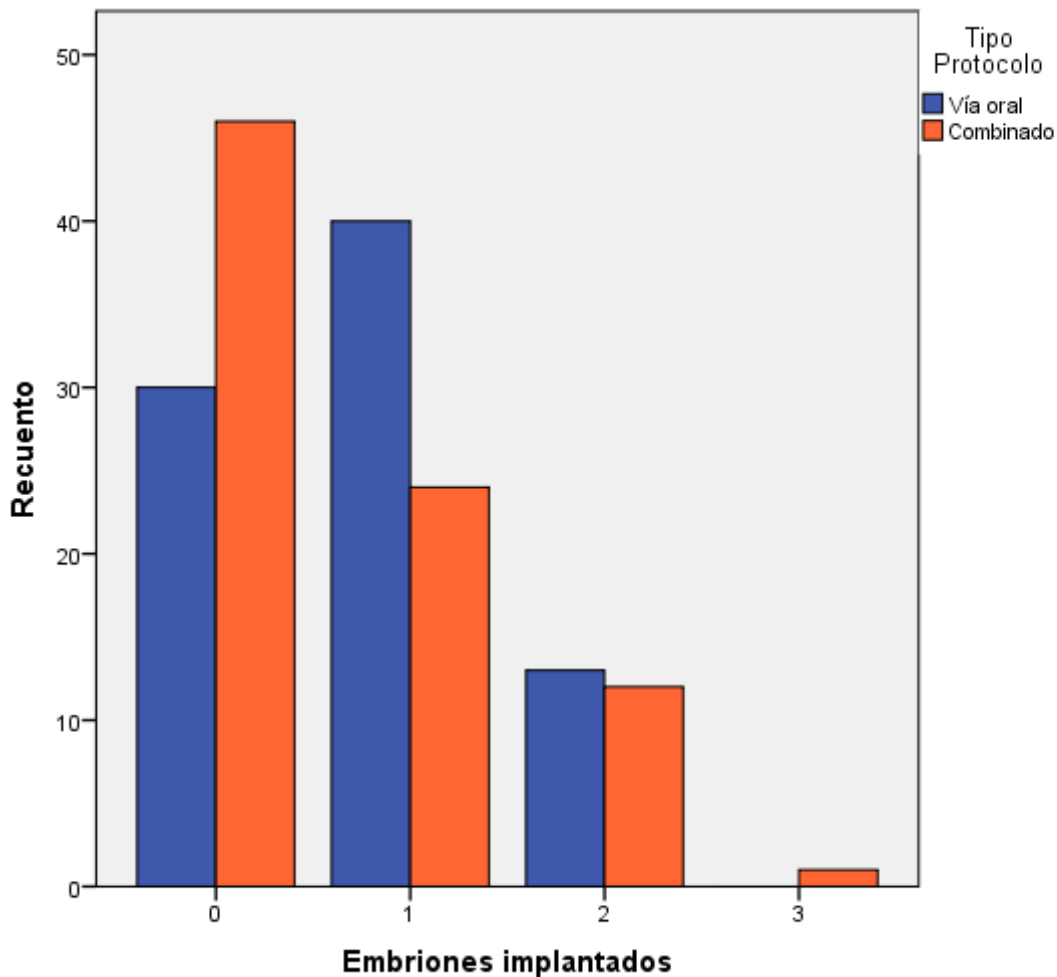
No se encontraron diferencias estadísticamente significativa entre ambos grupos en las 3 mediciones de endometrio.



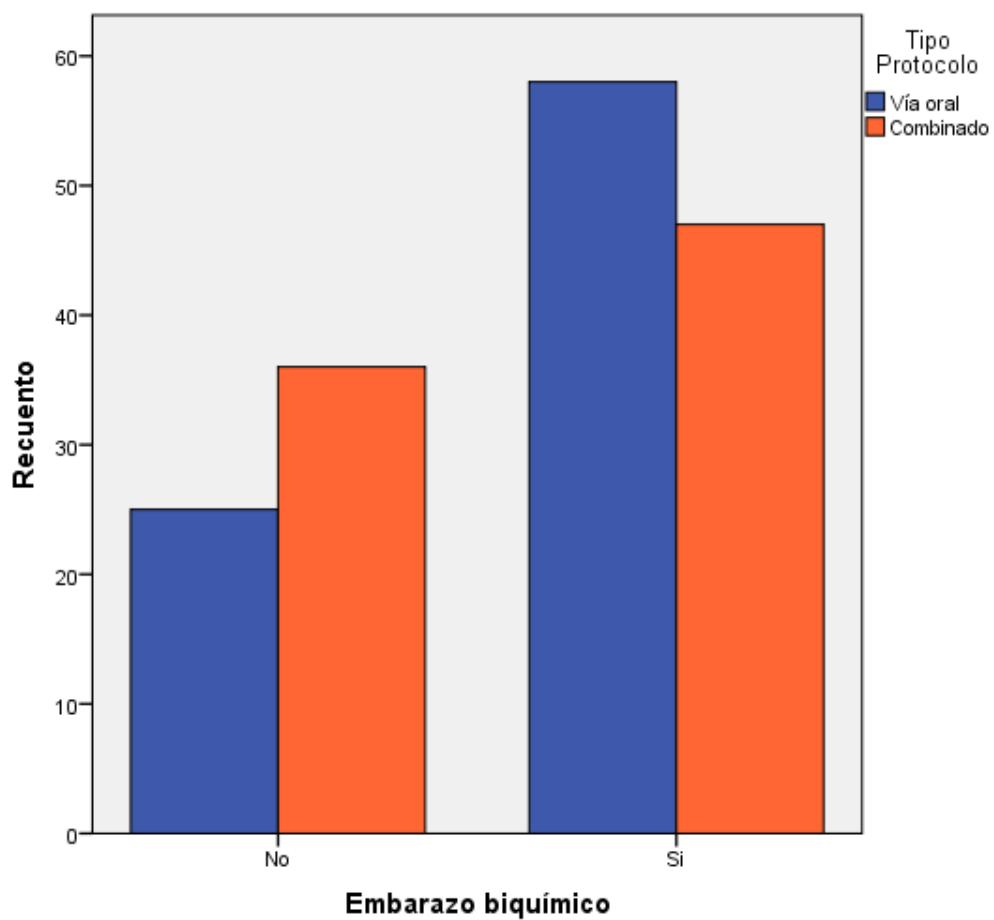
Gráfica 5. Distribución de embriones transferidos por grupo

En cuanto a la cantidad de embriones transferidos, se visualizan en el gráfico 5., siendo mucho más prevalente la transferencia doble de embriones con 44 y 53 casos para el grupo vía oral y combinado respectivamente, asimismo se reportaron 20 y 16 casos de transferencia triple y solo un caso de transferencia cuádruple en el protocolo de vía oral.

En cuanto a la implantación embrionaria, podemos visualizar su distribución en la gráfica 6. Se reporta implantación de embrión único como en 40 casos del grupo de vía y 24 casos en el grupo de combinado, de manera similar se reportó implantación doble en 13 casos en el grupo de vía oral y 12 casos en el grupo combinado, y solo una implantación triple en el grupo combinado.



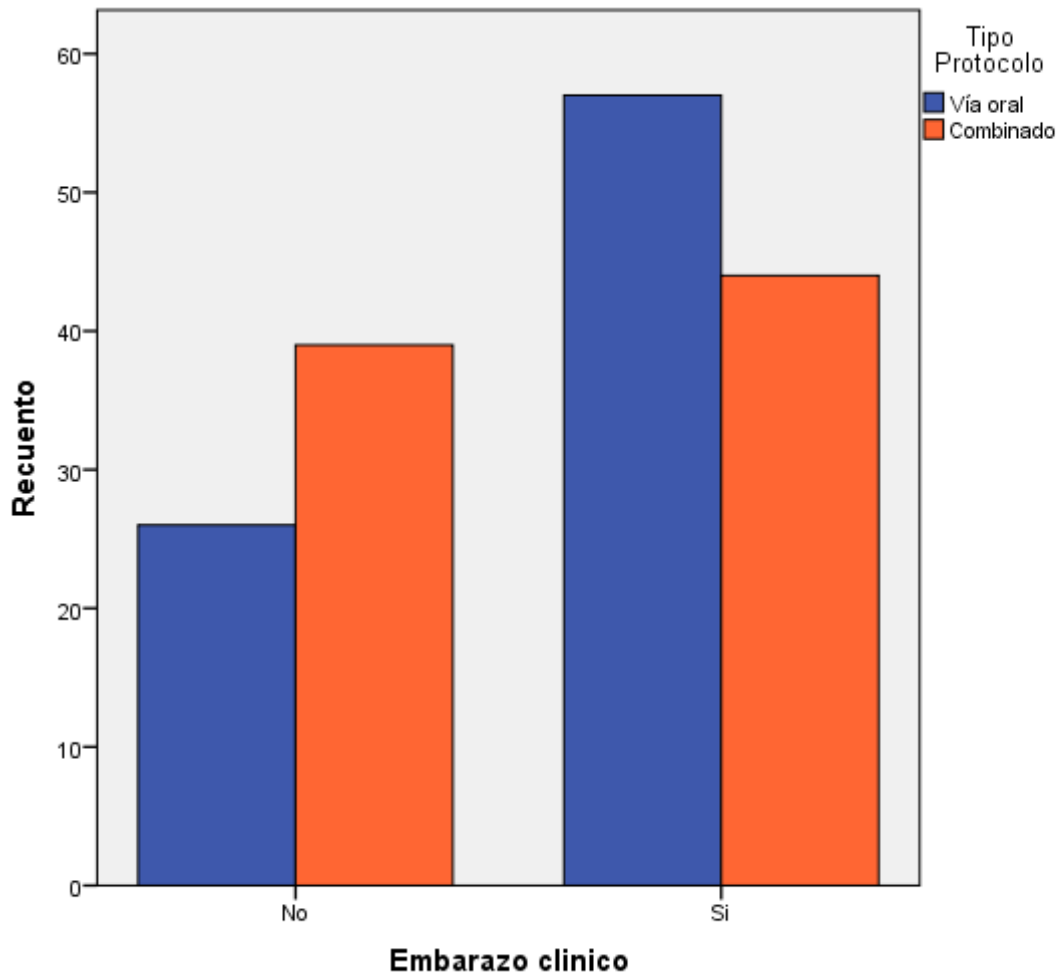
Gráfica 6. Distribución de embriones implantados por grupo



Gráfica 7. Distribución de embarazo bioquímico por grupo

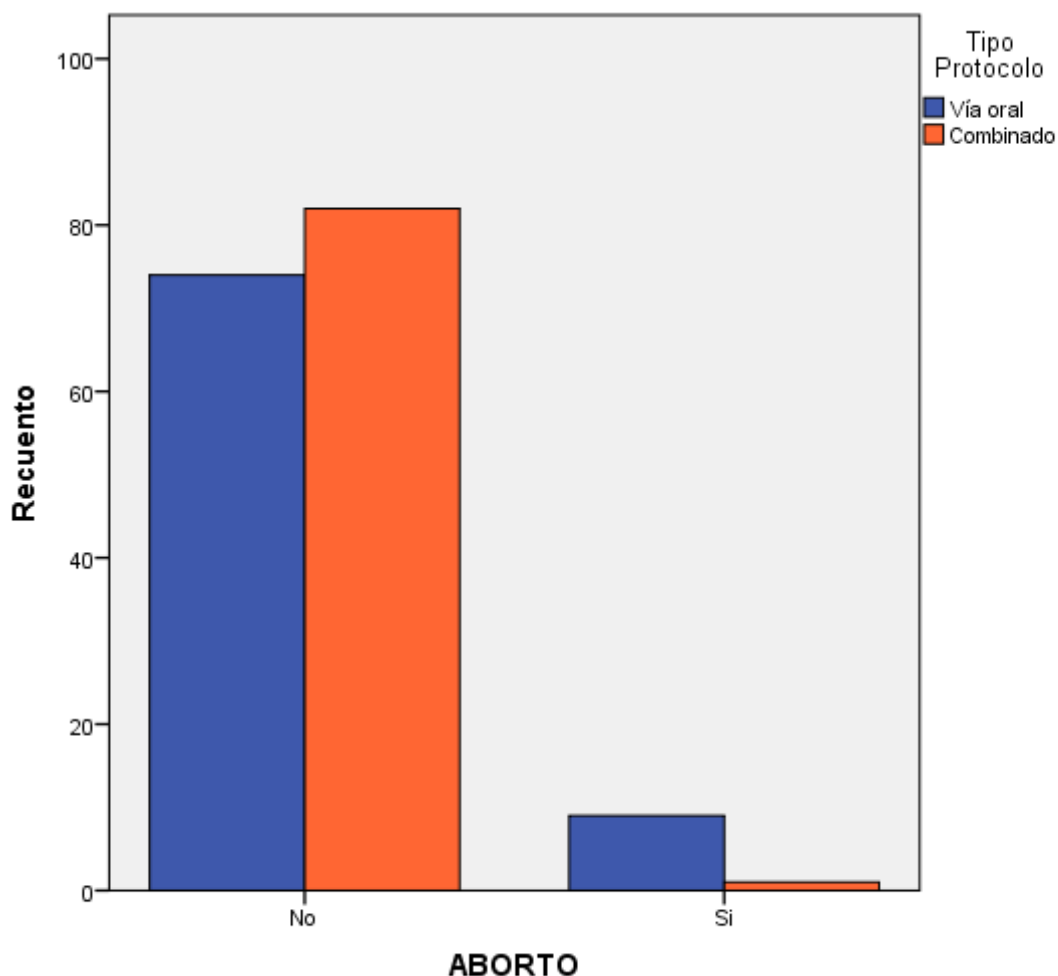
En cuanto al embarazo bioquímico, se visualiza en la gráfica 7 la totalidad de embarazo bioquímico en el grupo vía oral siendo de 58 casos y 47 casos en el grupo combinado.

En la gráfica 8, se muestra la distribución de embarazo clínico, siendo un total de 57 embarazos en el grupo vía oral y 44 en el grupo combinado.



Gráfica 8. Distribución de embarazo clínico por grupo

En la gráfica 9 se visualiza la distribución de frecuencia de aborto para ambos grupos, siendo más frecuente en el grupo de vía oral con 9 casos en comparación al grupo combinado con un solo caso.



Gráfica 9. Distribución de aborto por grupo

Como se muestra en la tabla 8, en el análisis del grosor endometrial mediante la prueba U de Mann-Whitney, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en ninguna de las mediciones realizadas, por lo que estos resultados sugieren que el espesor del endometrio se mantuvo comparable entre los grupos a lo largo de las distintas evaluaciones.

Tabla 8. Resultados Prueba U de Mann-Whitney para grosor endometrial			
	1era medición	2da medición	3ra medición
p=	0.147	0.251	0.866

En cuanto a los resultados reproductivos encontramos una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la tasa de embarazo clínico con una relación favorable al grupo vía oral con un valor de p: 0.039, en contraparte encontramos una diferencia significativa en cuanto a la tasa de aborto, con una mayor cantidad de perdidas gestacionales en el grupo vía oral, favoreciéndose el grupo combinado con un valor p: 0.009

Tabla 9. Resultados Prueba U de Mann-Whitney resultados reproductivos					
	Embriones transferidos	Embriones implantados	Embarazo bioquímico	Embarazo clínico	Aborto
p=	0.469	0.052	0.077	0.039	0.009

En cuanto a la comparación del embarazo bioquímico y embarazo clínico podemos observar en la tabla 10.

Tabla 10. Relación entre protocolo de preparación endometrial, embarazo bioquímico y clínico					
	Presente o ausente	Número de pacientes	Protocolo de preparación endometrial	Número de pacientes	Valor de p
Embarazo bioquímico	NO	61	Vía oral	NO: 25 SI: 58	0.077
	SI	105	Combinado	NO: 36 SI: 47	
Embarazo clínico	NO	65	Vía oral	NO: 26 SI: 57	0.039
	SI	101	Combinado	NO: 39 SI: 44	
Aborto	NO	156	Vía oral	NO: 74 SI: 9	0.009
	SI	10	Combinado	NO: 82 SI: 1	

De las 105 pacientes presentaron embarazo bioquímico, siendo un total de 58 pacientes las que presentaron embarazo bioquímico en el protocolo vía oral y 47 pacientes en el protocolo combinado con un valor de p de 0.07, de igual manera se muestra los resultados respecto a embarazo clínico 101 pacientes del total presentaron embarazo clínico, siendo 51 pacientes del protocolo vía oral y 44 pacientes del protocolo combinado, con un valor de p de 0.39.

De esta manera observamos 10 pacientes que presentaron aborto, siendo 9 pacientes del protocolo vía oral y una paciente del protocolo combinado, con un valor de p de 0.009.

DISCUSIÓN

Cuando se realiza un ciclo de preparación endometrial con sustitución hormonal para una transferencia de embriones congelados, se espera que posterior a la administración de estrógenos se alcance un grosor endometrial de mínimo 8 mm para poder proceder con la administración secuencial de progesterona y así sincronizar el desarrollo endometrial con el desarrollo embrionario. (18) Dentro del presente trabajo objetivo principal fue estimar si la adición de estrógenos transdérmicos mejoraba el grosor endometrial y los resultados reproductivos en comparación con el protocolo de administración exclusiva de estrógenos vía oral. Por lo que se comparó dos protocolos de preparación endometrial en ciclos de transferencia de embriones congelados: uno con administración exclusiva de estrógenos por vía oral y otro con un esquema combinado (vía oral y vía transdérmica).

Dentro de los resultados se observó que la mediana de días de preparación endometrial en ambos protocolos fue comparable entre ambos protocolos, siendo de 11 días, en cuanto a la progresión del grosor endometrial a lo largo del tratamiento, con ambos con ambos protocolos fue equiparable, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en las tres

mediciones realizadas. Estos hallazgos concuerdan con lo reportado por Carvalho et al. en un estudio en el 2024, quienes tampoco encontraron diferencias relevantes entre el uso de estradiol transdérmico y oral en la preparación endometrial para transferencia de embriones congelados. (19)

En cuanto a los resultados reproductivos, los hallazgos mostraron una tasa de embarazo clínico significativamente mayor en el grupo con estrógenos orales, aunque también una mayor tasa de aborto en este mismo grupo. Aunque también se evidenció el aumento de la tasa de embarazo clínico podría interpretarse como una ventaja del esquema oral, lleva en contra peso la tasa más alta de aborto, lo cual podría explicarse por el posible efecto relacionado con el metabolismo hepático de primer paso de los estrógenos orales.(18)

La diferencia en la tasa de aborto en ambos protocolos a favor del grupo combinado podría indicar un metabolismo, farmacodinamia y farmacocinética más estable, influyendo de esta manera en el endometrio, volviéndolo más estable y con una mejor calidad en cuanto a mantenimiento del embarazo temprano en curso. Tomando en cuenta que la tasa general de aborto en la población es del 15%, en nuestro estudio presentamos una tasa general de 16.6% siendo comparable a la reportada en diversa bibliografía. (20)

Estos hallazgos plantean la posibilidad de que los beneficios de la aplicación de estrógenos transdérmicos, estén relacionados con aspectos funcionales y metabólicos más que en sí mismo de morfología y grosor endometrial, de esta forma sugiere que el grosor endometrial responde de manera similar a la aplicación de estrógenos independientemente de la vía de administración siempre que se alcance una concentración sérica adecuada y un tiempo suficiente de exposición hormonal.(19) Sin embargo, los niveles inadecuados de estradiol en el embarazo temprano después de la transferencia de embriones congelados pueden conducir a una invasión anormal del trofoblasto, remodelación de la arteria espiral alterada y disfunción de las células del trofoblasto. (21)

Entre las fortalezas de este estudio encontramos el tamaño muestral, así como medianas similares entre ambos grupos de estudio, sin embargo, dentro de las limitaciones, encontramos que es un estudio retrospectivo y con distribución no paramétrica de las variables, por lo que sería conveniente realizar estudios prospectivos, controlados y aleatorizados, de muestras más amplias que favorezcan extender los resultados a la población general.

CONCLUSIÓN

En este estudio el grosor endometrial a largo de las tres mediciones durante el tratamiento fue similar en ambos grupos, sin diferencia estadísticamente significativa en ambos, lo que sugiere que ambas estrategias son igualmente eficaces para lograr el desarrollo endometrial adecuado previa aplicación de progesterona. Igualmente se mostró una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de embarazo clínico en el protocolo de administración vía oral, siendo acorde con la mayor prevalencia de aborto en el mismo grupo comparación con el protocolo combinado. Sin diferencias estadísticamente significativas en el resto de los resultados reproductivos, por lo que la adición de estrógeno transdérmico no mejoró significativamente el grosor endometrial, pudiera llegar a aportar beneficios clínicos al reducir los efectos secundarios y mantener un ambiente endometrial más estable con menores tasas de aborto. Por lo que en conclusión la adición de estrógenos transdérmicos no mejora el grosor endometrial pero, sin embargo debido a el beneficio clínico de menores tasas de aborto, se podría considerar su uso complementario.

Se requieren más estudios prospectivos, clínicos, controlados y aleatorizados, con un diseño metodológico riguroso, para evaluar el efecto de la adición de estrógenos transdérmicos. Por ello, se deja abierta la posibilidad de que futuros investigadores amplíen el tamaño de muestra con el fin de extrapolar los resultados a la población general.

FONDOS

Esta investigación no recibió financiación externa.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. *PLoS Med*. diciembre de 2012;9(12).
2. Casper RF, Yanushpolsky EH. Optimal endometrial preparation for frozen embryo transfer cycles: Window of implantation and progesterone support. Vol. 105, *Fertility and Sterility*. Elsevier Inc.; 2016. p. 867–72.
3. Lawrenz B, Coughlan C, Melado L, Fatemi HM. The ART of frozen embryo transfer: back to nature! Vol. 36, *Gynecological Endocrinology*. Taylor and Francis Ltd; 2020. p. 479–83.
4. Bu Z, Sun Y. The impact of endometrial thickness on the day of human chorionic gonadotrophin (hCG) administration on ongoing pregnancy rate in patients with different ovarian response. *PLoS One*. el 1 de diciembre de 2015;10(12).
5. Liu KE, Hartman M, Hartman A, Luo ZC, Mahutte N. The impact of a thin endometrial lining on fresh and frozen-thaw IVF outcomes: An analysis of over 40 000 embryo transfers. *Human Reproduction*. el 1 de octubre de 2018;33(10):1883–8.
6. Mackens S, Santos-Ribeiro S, van de Vijver A, Racca A, Van Landuyt L, Tournaye H, et al. Frozen embryo transfer: A review on the optimal endometrial preparation and timing. *Human Reproduction*. el 1 de noviembre de 2017;32(11):2234–42.
7. Simon JA, Laliberté F, Duh MS, Pilon D, Kahler KH, Nyirady J, et al. Venous thromboembolism and cardiovascular disease complications in menopausal women using transdermal versus oral estrogen therapy. *Menopause*. el 1 de junio de 2016;23(6):600–10.
8. Carvalho MOC, Lima SMRR, Glina CG, de Oliveira Tso L, Romano RS, Glina S, et al. A randomized clinical trial of transdermal (gel) versus oral estrogen for endometrial preparation in frozen embryo transfer cycle. *Rev Assoc Med Bras*. 2024;70(5).
9. Zhang Y, Fu X, Gao S, Gao S, Gao S, Ma J, et al. Preparation of the endometrium for frozen embryo transfer: an update on clinical practices. Vol. 21, *Reproductive Biology and Endocrinology*. BioMed Central Ltd; 2023.
10. Roelens C, Blockeel C. Impact of different endometrial preparation protocols before frozen embryo transfer on pregnancy outcomes: a review. *Fertil Steril [Internet]*. el 1 de noviembre de 2022 [citado el 24 de julio de 2024];118(5):820–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36273850/>
11. Mumusoglu S, Polat M, Ozbek IY, Bozdog G, Papanikolaou EG, Esteves SC, et al. Preparation of the Endometrium for Frozen Embryo Transfer: A Systematic Review. Vol. 12, *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A.; 2021.
12. Von Versen-Hoynck F, Narasimhan P, Selamet Tierney ES, Martinez N, Conrad KP, Baker VL, et al. Absent or excessive corpus luteum number is associated with altered maternal vascular health in early pregnancy. *Hypertension*. el 1 de marzo de 2019;73(3):680–90.
13. Madero S, Rodriguez A, Vassena R, Vernaev V. Endometrial preparation: Effect of estrogen dose and administration route on reproductive outcomes in oocyte donation cycles with fresh embryo transfer. *Human Reproduction*. el 1 de agosto de 2016;31(8):1755–64.
14. Glujovsky D, Pesce R, Sueldo C, Quinteiro Retamar AM, Hart RJ, Ciapponi A. Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes. Vol. 2020, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2020.
15. Hofmann GE, Thie J, Richard Scott MdT, Navot D. Endometrial thickness is predictive of histologic endometrial maturation in women undergoing hormone replacement for ovum donation*. Vol. 66, *American Society for Reproductive Medicine*. 1996.
16. Atkinson M, Crittenden J, Smith H, Sjoblom C. Retrospective cohort study on preparation regimens for frozen embryo transfer. *Reproduction and Fertility*. el 1 de octubre de 2021;2(4):308–16.
17. Paulson RJ. Hormonal induction of endometrial receptivity. *Fertil Steril [Internet]*. 2011;96(3):530–5.

18. Kuhl H. Pharmacokinetics of oestrogens and progestogens. *Maturitas* [Internet]. 1990;12(3):171–97. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0378-5122\(90\)90003-o](http://dx.doi.org/10.1016/0378-5122(90)90003-o)
19. Díaz Spíndola, P., Vital Reyes, S., Luna Rojas, M., Tlapanco Vargas, R., Fraustro Ávila, E., & Ayala Aguilera, F. (2023). Consenso nacional de preparacion endometrial para transferencia de embrion congelado (fet). *Congreso mexicano de la asociación mexicana de medicina de la reproduccion acapulco guerrero*.
20. Hugh S., T., Lubna, P., & Emre, S. (2020). *Speroff's clinical gynecologic endocrinology and infertility*.
21. Zaat TR, Kostova EB, Korsen P, Showell MG, Mol F, van Wely M. Obstetric and neonatal outcomes after natural versus artificial cycle frozen embryo transfer and the role of luteal phase support: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2023;29(5):634–54