



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina / División de Estudios de Posgrado

HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

CLÍNICA DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA HISPAREP

“Estudio comparativo en los diferentes tipos de preparación endometrial para transferencia de embriones vitrificados”

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

PRESENTA:

DRA. NATYELI BAHENA ESPINOZA

DR. SERGIO TÉLLEZ VELASCO

DIRECTOR DE TESIS

DR. CARLOS G. SALAZAR LÓPEZ ORTIZ

PROFESOR TITULAR

CIUDAD DE MÉXICO

2016



HOSPITAL ESPAÑOL



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Estudio comparativo en los diferentes tipos de preparación endometrial para transferencia de embriones vitrificados

TIPO DE INVESTIGACION: CLINICA SOCIO – EPIDEMIOLOGICA

INVESTIGADORES

- **Investigador Principal**
Dra. Natyeli Bahena Espinoza
RVI Curso de Subespecialidad
Biología de la Reproducción Humana
natyeli_b@hotmail.com
Firma

- **Investigador Asociado**
Dr. Sergio Tellez Velasco
Pofesor adjunto de curso de subespecialidad
Biología de la Reproducción Humana
sergiotellezv@yahoo.com.mx
Firma

- **Investigador Asociado**
Dr. Carlos Salazar López Ortiz
Profesor titular de curso de subespecialidad
Biología de la Reproducción Humana
drsalazar15@gmail.com
Firma

- **Investigador Asociado**
M. en C. Pedro Cuapio Padilla
Biologo Laboratorio de Andrología
cuapiopp@yahoo.com.mx
Firma

SEDE

Servicio de Biología de la Reproducción Humana
Clínica Reproducción Asistida HISPAREP
Hospital Español

ANTECEDENTES

La transferencia embrionaria intrauterina es el proceso mediante el cual se depositan en el útero de la mujer los embriones generados en el laboratorio de fecundación in vitro (FIV). La transferencia embrionaria (TE) debe constituir un procedimiento muy suave e indoloro para la paciente, sin complicaciones que pudieran alterar el laborioso proceso de obtención de embriones viables. La tasa de embarazo por embrión transferido depende de múltiples factores que incluyen la calidad embrionaria, la receptividad endometrial y la técnica de transferencia. Existen diferentes tipos de transferencia como son: transferencia intrauterina, intratubárica y transmiometrial. Sin embargo la más utilizada en la actualidad es la transferencia intrauterina, la técnica es sencilla y de mayor éxito, en la cual se depositan los embriones a través de la vagina canalizando el cérvix uterino hasta llegar al tercio superior de la cavidad endometrial.¹

Existen diferentes tipos de preparación endometrial, entre los cuales se encuentra el ciclo natural, ciclo modificado.

El ciclo natural se realiza cuando la mujer conserva la función ovárica normal.¹ En un ciclo natural la transferencia de embriones congelados, se realiza detectando la ovulación el cual es un marcador para realizar la transferencia, y mediante ecografía vaginal y estradiol sérico, el día de la ovulación se estima en base a la detección del pico de LH o después provocando la ovulación del folículo dominante utilizando gonadotropina coriónica humana.² Cuando se encuentra un folículo mayor o igual de 18 mm de diámetro medio, se aplica 250 microgramos de hCG recombinante, y el tercer día posterior al disparo comienza la administración de progesterona vaginal 400 mg/día, para posterior transferencia de embrión en día 3 o 5.¹

Preparación endometrial en ciclo sustituido o artificial para transferencia de embriones congelados, se simula un ciclo natural con la administración de estrógeno durante la fase folicular, provocando una proliferación endometrial y suprimiendo la formación de un folículo dominante, Se agrega progesterona para la fase secretora para planear la desvitrificación y transferencia embrionaria.² En pacientes sin función ovárica y generalmente en ciclos de donación ovocitaria se realizan, de manera habitual, con terapia hormonal sustitutiva, independientemente de la función ovárica de la receptora. En mujeres con función ovárica

tenemos que suprimir la función ovárica para tener el control del ciclo evitando una ovulación prematura y consecuentemente la acción de la progesterona sobre el endometrio antes de la planificación, se puede suprimir la función ovárica de diferentes formas:

- Uso de antagonistas de la GnRH desde el primer día del ciclo
- Uso de agonista de GnRH en la fase lútea del ciclo previo alrededor del día 22 del ciclo

Sin embargo la supresión completa no esta garantizada, por lo que está reportado un 5 % de cancelación de ciclo por desarrollo de un folículo dominante.²

La preparación estrogénica se pueden utilizar por diferentes vías como vía oral, cutánea o vaginal , de estas las más utilizadas son la vía oral con Valerianato de estradiol 6 mg/día y la vía cutánea vía 6 mg dos veces por semana. La duración de la fase estrogénica es aproximadamente de 8 a 10 días, y la dosis vía oral de 6 mg/día y la dosis cutánea de 2 parches cada 72 – 48 hrs.¹

Posteriormente se realiza un control ecográfico a partir de 7 – 8 días desde el principio de la preparación de estrógenos y se analiza el espesor en milímetros, el cual tiene que estar entre 5 – 15 mm, con un patrón trilaminar (en caso de no ser trilaminar se cancela). No es necesaria de forma rutinaria la determinación del estradiol sérico. En caso de presentar sangrado durante la fase estrogénica se recomienda cancelar ciclo.¹

La administración de progesterona puede ser progesterona micronizada por vía oral o intravaginal (800 mg/día), oleosa por vía intramuscular (100 mg/día) o en supositorios vaginales o pesarios (25-100 mg/día). La progesterona se debe iniciar el día de la aspiración ovocitaria y por 3 a 5 días dependiendo del estadio embrionario.¹ Es esencial para el éxito de la implantación un endometrio óptimo. En general se considera que un endometrio por ultrasonido de 7 mm es el grosor mínimo requerido para una adecuada implantación. Un endometrio más grueso (9-14 mm) esta asociado con mayores tasas de éxito de implantación que un endometrio más delgado (7-8 mm).³

Existen diferentes factores que pueden influir en el éxito de una transferencia como lo son, la experiencia del médico que realiza la transferencia embrionaria, el tipo de catéter, presencia de sangre, presencia de moco cervical, repetición de la transferencia por embrión retenido en la cánula, visualización del trayecto del paso del catéter por ecografía, repleción de la vejiga urinaria ayuda a que el trayecto de la transferencia sea rectilíneo por lo tanto facilita la inserción, presencia de una transferencia difícil, reposo postransferencia no existe evidencia científica que justifique esta idea y el uso profiláctico de antibióticos reduciendo la contaminación del catéter.¹

Además de la calidad y la sobrevivencia de los embriones, el éxito de una transferencia de embriones vitrificados depende de la receptividad endometrial al momento de la transferencia. Diferentes regimenes se han usado para la preparación endometrial. La eficacia de cada uno de estos han sido ampliamente debatidos y controversiales. Algunos grupos reportan

resultados superiores con ciclos naturales, mientras que los ciclos artificiales son aplicados en pacientes con ciclos irregulares, y para poder realizar una transferencia programada. Sin embargo los protocolos para transferencia de embriones vitrificados no han sido estandarizados y son dependientes de las preferencias del paciente, de la opinion del médico y de la accesibilidad de los costos.³

Como se ha revisado en la literatura se han propuesto diferentes esquemas de preparación endometrial con el fin de proveer un óptimo ambiente endometrial para la implantación, y para sincronizar el endometrio con el día de desarrollo embrionario.²

En este trabajo vamos a establecer tres grupos de estudio.

- El primero utilizando un ciclo natural para preparación endometrial detectando la ovulación mediante ecografía vaginal y detectando el pico de LH sérico, provocando o no la ruptura folicular mediante el uso de gonadotropina corionica humana .
- El segundo un ciclo natural modificado en donde se agrega estradiol para la fase folicular y progesterona para la fase secretora.
- Y el tercer grupo un ciclo artificial en donde consideramos a las pacientes que fueron sometidas a supresión ovárica para mayor control y evitando una ovulación prematura. El esquema establecido en este grupo fue la apliación de análogos de la GnRH en la fase lutea del ciclo previo día 21.

MARCO DE REFERENCIA

Hace más de 30 años desde que se reportó el éxito de la criopreservación y descongelación de embriones posterior a ciclos de FIV/ICSI. Desde entonces ha sido de gran impacto en las técnicas de reproducción asistida. En los últimos años se ha propuesto el congelar todos los embriones como estrategia para reducir el riesgo de complicaciones como síndrome de hiperestimulación ovárica, y complicaciones perinatales. Se realizó un estudio prospectivo randomizado controlado denominado ANTARTICA, llevado a cabo de Febrero del 2009 a Abril del 2014, que incluyó 1032 pacientes, de las cuales 959 fueron candidatas para el análisis. El principal objetivo de este estudio fue analizar los resultados de recién nacido, embarazo clínico, causas de cancelación y grosor endometrial, así como costo beneficio de los diferentes esquemas de preparación endometrial. Realizado en los países bajos, incluyeron pacientes de 18 a 40 años, con ciclos regulares y transferencia de embriones vitrificados. En este estudio se eliminaron pacientes con anomalías uterinas, con contraindicación para el uso de los medicamentos o pacientes que fueron sometidas a transferencia de embriones vitrificados de ovocitos donados. Y los resultados reportaron una tasa de embarazo clínico del 23.9 % en ciclos naturales modificados y del 22.1 % en ciclos artificiales, una tasa de embarazo en curso de 14.5% en ciclo natural modificado y de 13.2% en ciclo artificial, y una tasa de recién nacido

vivo de 14.5 % en ciclo natural modificado y de 12.1 % en ciclo artificial, sin diferencias significativas en los diferentes tipos de preparación endometrial . En cuanto a ciclos cancelados fueron un total de 225 de los cuales 101 fue de ciclos naturales modificados y 124 de ciclos artificiales, las causas más frecuentes fue una inadecuada sobrevivencia del embrión, grosor endometrial insuficiencia en el 3 % de los casos de ciclos naturales modificados y del 29.8% de ciclos artificiales. Por lo que en este trabajo se concluye que no hay diferencia significativa entre estos dos esquemas de preparación endometrial, costo beneficio es comparable en ambos metodos, sin embargo fueron cancelados más ciclos por grosor endometrial insuficiente en ciclos artificiales.²

En otro estudio retrospectivo de cohorte realizado en “Center for Reproductive Medicine in the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Henan, China” entre Enero 2012 y Julio 2013 realizado para comparar la tasa de recién nacido vivo y los resultados perinatales entre un ciclo natural y uno artificial para transferencia de embriones vitrificados en día 3, se incluyeron un total de 1482 ciclos para analizar de los cuales el 29 % fueron ciclos naturales, el 9 % con inducción al a ovulación, el 53% ciclos artificiales y el 9 % ciclos artificiales con agonistas de la GnRH. No hubo diferencias significativas en la tasa embarazo clínico, aborto temprano, ectópico y embarazos múltiples, entre los diferentes grupos de preparación endometrial. Sin embargo la tasa de implantación fue significativamente más alta en el grupo de pacientes con ciclo natural comparada con los del grupo de ciclos artificiales (31.9 % vs. 27.1%) e inclusive la tasa de embarazo en curso fue significativamente más alta en los ciclos naturales que en ciclos artificiales (43.8% vs. 30.2%). La edad, hormonas basales e índice de masa corporal no tienen una asociación independiente con la tasa de recién nacido vivo. La duración de la infertilidad fue asociada negativamente y redujo la tasa de recién nacido vivo, mientras que el número de embriones transferidos y el grosor endometrial fue asociada positivamente con la tasa de recién nacido. Por lo que en este estudio se demostró que la tasa de embarazo y los resultados perinatales fueron más favorables en los ciclos naturales, incluyendo mayor tasa de implantación, embarazo en curso, y recién nacido vivo. En cuanto al grosor endometrial a pesar de que este estudio demostró en todos los grupos un grosor endometrial satisfactorio, se observó que en el grupo de preparación con ciclo natural tuvo endometrio significativamente más grueso.³

En otro estudio realizado en el Hospital Europeo de Medicina Reproductiva en Roma, Italia, de Febrero de 2015 a Septiembre del 2015, con el objetivo de evaluar dos metodos de preparación endometrial de embriones vitrificados en blastocisto unicos y euploides. Un grupo con preparación de ciclo natural modificado con maduración ovocitaria final utilizando gonadotropia corionica humana y otro con ciclo artificial con supresión pituitaria mediante aplicación de agonistas de la GnRH. Con un total de 236 pacientes, de las cuales 118

recibieron ciclo natural y 118 ciclo artificial. El objetivo principal fue evaluar la tasa de embarazo clínico y de implantación, y como objetivos secundarios analizar costo beneficio en términos de costo de medicamento y numero de visitas, y además el estrés psicologico causado por el tratamiento. En los resultados no hubo diferencia significativa en la tasa de embarazo clínico, de implantación y de aborto entre los dos grupos de estudio. Por lo que concluyeron que en el caso de transferencia de embrión único eupoloide vitrificado, ambos protocolos tienen los mismos resultados en cuanto a tasa de embarazo, de implantación, costo beneficio y conformidad de la paciente.⁴

En la actualidad no existe suficiente información basada en evidencia para estandarizar esquemas de preparación endometrial para transferencia de embriones vitrificados, como podemos observar en la literatura revisada, cada grupo utiliza esquemas diferentes, de acuerdo a la propia experiencia, o a la decisión de la paciente.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cual es el mejor esquema de preparación endometrial para la transferencia de embriones vitrificados?

JUSTIFICACION

Conocer los diferentes tipos de preparación endometrial para transferencia de embriones vitrificados, y analizar los resultados de crecimiento endometrial y tasa de implantación, para así determinar cual es el mejor esquema de preparación en cada paciente. Ya que en la actualidad no existen esquemas de tratamientos estandarizados.

OBJETIVO

Determinar el mejor esquema de preparación endometrial para transferencia de embriones vitrificados, analizando resultados de crecimiento endometrial y tasa de implantación, para poder elegir el mejor esquema en cada paciente de acuerdo a las diferentes variables.

DISEÑO

Comparativo, analítico, retrospectivo, lineal.

MATERIAL Y METODO

- **Universo del estudio:** base de datos de pacientes con preparación endometrial para transferencia de embriones, en la clínica de reproducción asistida HISPAREP, Hospital Español de México. De Enero 2010 a Junio 2016
- **Tamaño de la muestra:**
- **Criterios de selección:**
 - **Criterios de inclusión:** pacientes con preparación endometrial incluida en la base de datos, con información completa, en la clínica de reproducción asistida HISPAREP.
 - **Criterios de exclusión:** Pacientes que no terminen el tratamiento establecido, o no se tenga información completa del esquema de preparación endometrial así como de los resultados
- **Descripción de procedimientos**

Se analiza la base de datos de pacientes con preparación endometrial para transferencia de embriones vitrificados de la clínica de reproducción asistida HISPAREP. Se realizaron los grupos necesarios, así como el uso de gráficas y tablas para el análisis de los resultados
- **Hoja de captura de datos**

Registro	Tipo de Preparación Endometrial	Agonist de GnRH	IMC	No. Embriones transferidos	Estadio embrionario	Grosor endometrial al día de la transferencia	Distancia de transferencia	Resultado de B-hCG	Presencia de Sangre gestacional

VALIDACION DE DATOS

Se utilizará estadística analítica: análisis de varianza ANOVA y estudio comparativo múltiple Tukey - Kramer

PRESENTACION DE RESULTADOS

Se analizó la base de datos de la clínica de reproducción asistida HISPAREP del Hospital Español de México, de Enero del 2010 a Junio 2016. Se realizaron 3 grupos de la siguiente manera

- Grupo A – Preparación endometrial con ciclo artificial.
- Grupo B – Preparación endometrial con ciclo natural modificada
- Grupo C – Preparación endometrial con ciclo natural

Se realizó una análisis estadístico mediante el programa GraphPad con un análisis de varianza ANOVA, en donde se compararon los tres grupos de ciclos de preparación endometrial y sus tasas de embarazo, resultando un valor de P de 0.7368 considerado como no significativo. Por lo que no existe diferencia significativa entre la preparación endometrial de cada uno de los grupos y la tasa de embarazo. (Tabla1)

En el grupo A se analizó una muestra de 101 ciclos con una media de 48.2 y una desviación estandar de 33.6 (DE), en el grupo B un total de 17 ciclos con una media de 48.03 y una DE de 35.7 y en el grupo C un total de 25 casos con una media de 54.6 y una DE de 50.1.

Tabla 1.

Group	KS	P Value	Passed normality test?
Artificial	0.2224	<0.0001	No
Natural Modific	0.2429	0.0088	No
Natural	0.1823	0.0316	No

Se realizó otro analisis estadístico para comparar los diferentes tipos de preparación endometrial y el grosor endometrial para el día de la transferencia. En el grupo A se analizaron un total de 50 ciclos con una media de 11.26 y una DE de 1.6, el grupo B un total de 25 ciclos con una media de 10.7 y una DE de 1.09 y el grupo C con un total de 55 ciclos con una media de 10.3 y una DE de 1.4.

Se realizó un estudio de comparación múltiple de Tukey-Kramer para el análisis de varianza encontrando un valor P de 0.0070 considerado como muy significativo. En donde podemos observar en la siguiente tabla que en el ciclo de natural y natural modificado si existe diferencia significativa en cuanto a grosor endometrial en comparación con un ciclo artificial. Con un intervalo de confianza del 95 %. Tabla 2.

Tabla 2.

Comparison	Mean Difference	q	P value
Artificial vs Natural Modific	0.8276	3.686	* P<0.05
Artificial vs Natural	0.7417	3.914	* P<0.05
Natural Modific vs Natural	-0.08591	0.3781	ns P>0.05

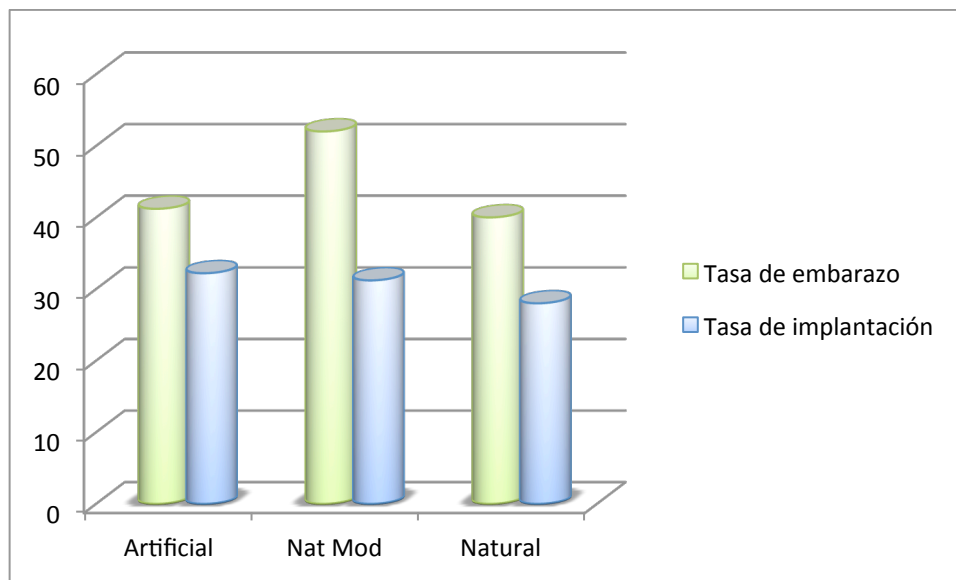
Difference	Mean Difference	95% Confidence Interval From	To
------------	-----------------	------------------------------	----

Con los resultados obtenidos también se pudo analizar la tasa de embarazo de cada uno de los grupos. Encontrando lo siguiente: (Tabla 3 y Gráfica 1)

Tabla 3.

Preparación Endometrial	Tasa de embarazo (%)	Tasa de implantación (%)
Artificial	41.2	32.2
Natural Modificado	52	31.2
Natural	40	28

Gráfica 1.



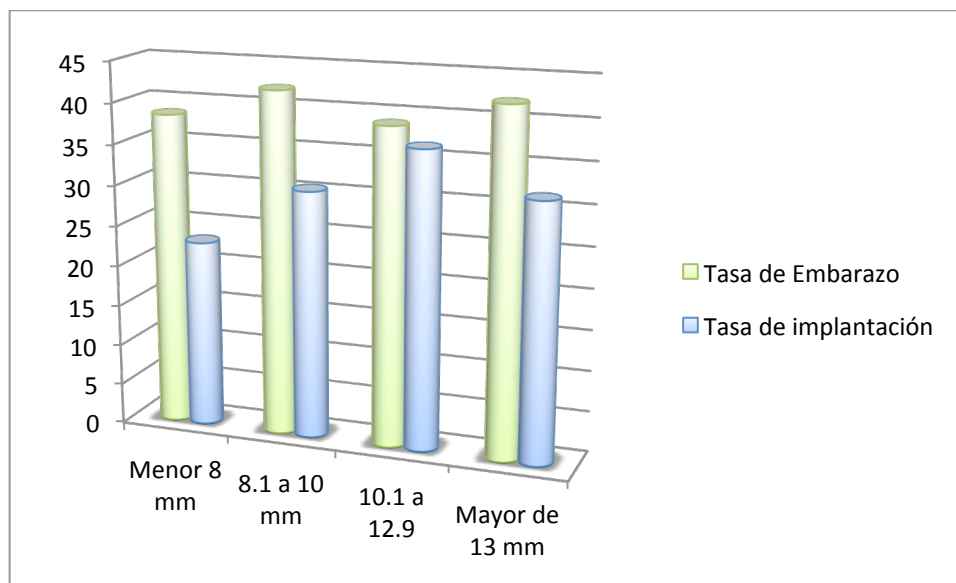
Analizamos cada uno de los grupos para identificar el grosor endometrial y la tasa de embarazo e implantación en cada uno de estos, donde obtuvimos los siguientes resultados.

Grupo A. Preparación endometrial con ciclo artificial. (Tabla 4 y Gráfica 2)

Tabla 4.

Grupo A. Artificial		
Endometrio	Tasa de Embarazo (%)	Tasa de implantación(%)
Menor 8 mm	38.4	23
8.1 a 10 mm	42.1	30.4
10.1 a 12.9	38.8	36.4
Mayor de 13 mm	42.1	31.5

Gráfica 2.

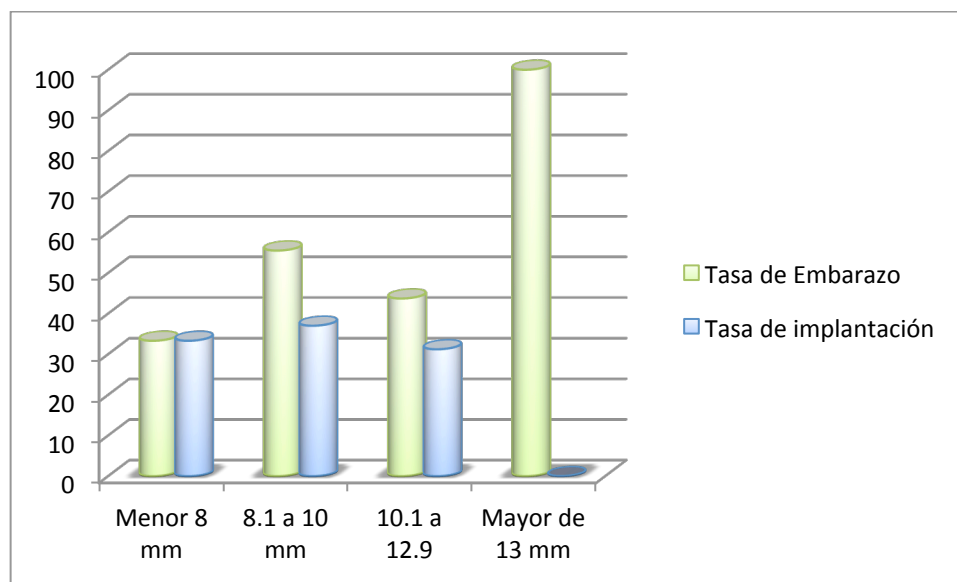


Grupo B. Preparación endometrial con ciclo natural modificado. (Tabla 5 y Gráfica 3)

Tabla5.

Grupo B. Natural Modificado		
Endometrio	Tasa de Embarazo (%)	Tasa de implantación (%)
Menor 8 mm	33.3	33.3
8.1 a 10 mm	55.5	37
10.1 a 12.9	43.7	31.2
Mayor de 13 mm	100	0

Gráfica 3.

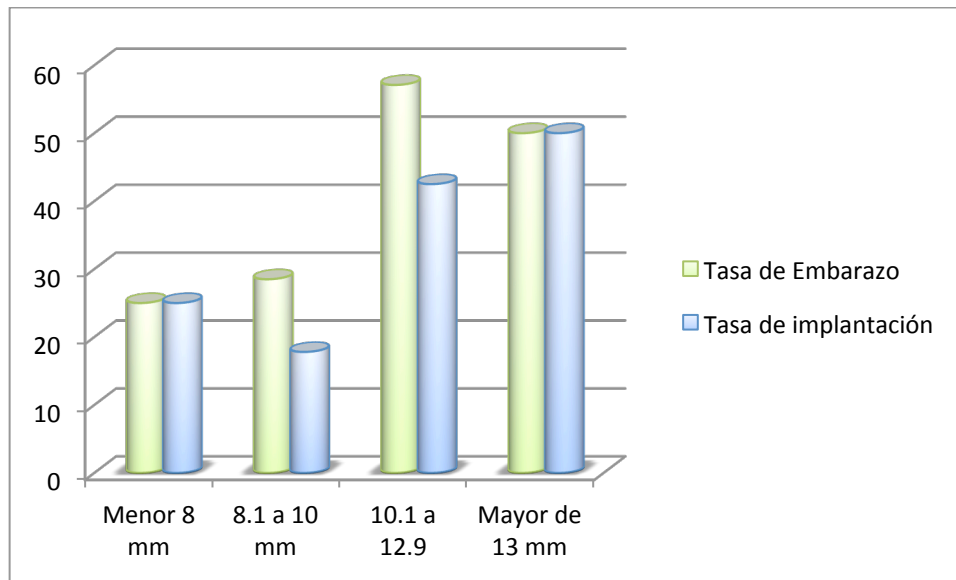


Grupo C. Preparación endometrial con ciclo natural. (Tabla 6 y Gráfica 4)

Tabla 6.

Grupo C. Natural		
Endometrio	Tasa de Embarazo (%)	Tasa de implantación (%)
Menor 8 mm	25	25
8.1 a 10 mm	28.5	17.8
10.1 a 12.9	57.1	42.5
Mayor de 13 mm	50	50

Gráfica 4.



CONCLUSIONES

En el primer análisis estadístico pudimos concluir que no existe diferencia significativa entre los grupos estudiados, teniendo la misma tasa de embarazo en cada uno, sin embargo en cuanto a grosor endometrial se obtiene mayor grosor endometrial en ciclos naturales y naturales modificados en comparación con el ciclo artificial, teniendo diferencia significativa. Lo cual es comparable con lo revisado en la literatura, en donde solo en una revisión se encontro mejores tasas de implantación y embarazo en ciclos naturales y modificados, sin embargo en las demás revisiones concuerdan con este trabajo en donde no hay diferencia significativa entre los diferentes tipos de preparación endometrial.

También se pudo observar que existe mayor tasa de embarazo en los ciclos naturales modificados en comparación con el natural y artificial, sin embargo la tasa de implantación fue mayor en los ciclos artificiales.

Analizando cada uno de los grupos el grosor endometrial y la tasa de embarazo e implantación pudimos observar que en el grupo A de ciclos artificiales se obtuvo mayor tasa de embarazo en endometrios de 8 a 10 mm de grosor, sin embargo la tasa de implantación fue mayor en endometrios de 10 a 12 mm de grosor. En el grupo B de ciclos naturales modificados se observa la mayor tasa de embarazo e implantación en endometrios de 8 a 10 mm de grosor, y en el grupo C de ciclos naturales se vio mayor tasa de implantación en endometrios mayores

de 13 mm sin embargo por el número de ciclos que se evaluaron no es algo confiable, y se vio seguido la mayor tasa de implantación y embarazo en endometrios de 10 a 12 mm de grosor.

En este trabajo se puede concluir que no existe diferencia significativa entre los diferentes tipos de preparación endometrial, sin embargo el grosor endometrial se ve favorecido en ciclos naturales modificados y naturales, y que este es uno de los principales factores de éxito de la transferencia de embriones vitrificados.

Se requiere de más estudios y prospectivos para poder hacer una mejor evaluación y lograr hacer esquemas estandarizados para cada paciente.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. REMOHÍ, BELLVER, MATORRAS. MANUAL PRÁCTICO DE ESTERILIDAD Y REPRODUCCIÓN HUMANA ASPECTOS CLÍNICOS. EDIT. PANAMERICANA. 4ª EDICIÓN
2. ARTICULO : E. R. GROENEWOUD, B. J. COHLEN, A. AL-ORAIBY. A RANDOMIZED CONTROLLED, NON – INFERIORITY TRIAL OF MODIFIED NATURAL VERSUS ARTIFICIAL CYCLE FOR CRYO – THAWED EMBRYO TRANSFER. HUMAN REPRODUCTION, VOL. 31, NO. 7 PP. 1483 – 1492, 2016
3. YICHUN GUAN, HONGFANG FAN, AARON K. STYER. A MODIFIED NATURAL CYCLE RESULTS IN HIGHER LIVE BIRTH RATE IN VITRIFIED-THAWED EMBRYO TRANSFER FOR WOMEN WITH REGULAR MENSTRUATION. SYSTEMS BIOLOGY IN REPRODUTIVE MEDICINE. 2016
4. ERMANNO GRECO, KATARZYNA LITWICKA, CRISTIANA ARRIVI. THE ENDOMETRIAL PREPARATION FOR FROZEN – THAWED EUPLOID BLASTOCYST TRANSFER: A PROSPECTIVE RANDOMIZED TRIAL COMPARING CLINICAL RESULTS FROM NATURAL MODIFIED CYCLE AND EXOGENOUS HORMONE STIMULATION WITH GNRH AGONIST. J ASSIST REPROD GENET (2016) 33: 873-884