



Consenso Nacional de Preparación Endometrial para Transferencia de embrión criopreservado

Congreso Mexicano de la Asociación Mexicana de Medicina de la Reproducción
Acapulco, Guerrero, 19 de julio de 2023

Pablo Díaz Spíndola,¹ Víctor Saúl Vital Reyes,² Rosa Martha Luna Rojas,³ Rubén Tlapanco Vargas,⁴ Elizabeth Fraustro Ávila,⁵ Fernando Ayala Aguilera,⁵ José María Mojarra Estrada,⁶ Carlos Gerardo Salazar López-Ortiz,⁷ Daniel Humberto Méndez Lozano,⁵ Ernesto Rodríguez Juárez,⁸ Claudio Badillo Barradas,⁹ Jorge Alejandro Michel Vergara,¹⁰ Gian Carlo Di Renzo,¹¹ Diana Mejía Morales,¹² Eugenio Ríos Noyola¹³

Resumen

La transferencia de embriones criopreservados se ha consolidado como una estrategia en los programas de fertilización in vitro, sustentada en la vitrificación y la estrategia *freeze-all*. El éxito de este último paso depende de la sincronización precisa entre el endometrio receptivo y el embrión. Existen múltiples protocolos para la preparación endometrial que permiten individualizar cada caso, dependiendo de las condiciones de cada paciente, entre ellas: el ciclo natural y el ciclo natural modificado, el ciclo artificial o sustituido y los ciclos de estimulación ovárica leve. Cada esquema tiene ventajas y limitaciones: el ciclo natural, el natural modificado y el estimulado permiten la formación de cuerpo lúteo con potenciales ventajas obstétricas, aunque requieren monitoreo estricto. El ciclo artificial ofrece mayor flexibilidad y comodidad, pero se asocia con la ausencia de cuerpo lúteo y mayor riesgo de complicaciones hipertensivas y perinatales. A pesar del incremento de la transferencia de embriones criopreservados, aún no se ha establecido el protocolo ideal; por ello, se requieren estudios prospectivos y aleatorizados que comparen de manera robusta estas modalidades con el fin de optimizar los desenlaces reproductivos y obstétricos.

PALABRAS CLAVE: Transferencia; embriones criopreservados; fertilización in vitro; vitrificación; sincronización; endometrio receptivo; embrión; preparación endometrial; ciclo natural modificado.

¹ Profesor adjunto de Biología de la Reproducción Humana UNAM, IECH, Monterrey, Nuevo León.

² Red Crea Fertilidad, Ciudad de México..

³ Reproductive Medicine Associates México, Ciudad de México.

⁴ Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Ciudad de México.

⁵ TecSalud-CREASIS, Monterrey, Nuevo León.

⁶ Unidad de Reproducción Asistida, Hermosillo, Sonora.

⁷ Clínica HISPAREP, Hospital Español, Ciudad de México.

⁸ Hospital General Regional 1, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad Obregón, Sonora.

⁹ Salud para la Mujer Tuxpan, Ciudad de México..

¹⁰ Centro de fertilidad Cerfertil, Guadalajara, Jalisco.

¹¹ Preis School, Italia.

¹² Directora médica y de Marketing BESINS, Ciudad de México.

¹³ Gerente BESINS, Ciudad de México.

Este artículo debe citarse como: Díaz Spíndola P, Vital Reyes VS, Luna Rojas RM, Tlapanco Vargas R, Fraustro Ávila E, Ayala Aguilera F, Mojarra Estrada JM, Salazar López-Ortiz CG, Méndez Lozano DH, Rodríguez Juárez E, Badillo Barradas C, Michel Vergara JA, Di Renzo GC, Mejía Morales D, Ríos Noyola E. Consenso Nacional de Preparación Endometrial para Transferencia de embrión criopreservado. *Reproducción (México)* 2025; 16: 1-9.

ANTECEDENTES

La transferencia de embriones criopreservados (*frozen embryo transfer*; FET) es una técnica ampliamente practicada en protocolos de reproducción asistida. Consiste en la transferencia de embriones previamente congelados, almacenados mediante un proceso de vitrificación en nitrógeno líquido.¹ La preparación del endometrio para la transferencia de embriones criopreservados en ciclos de fertilización in vitro es fundamental para lograr una adecuada implantación del embrión.^{2,3}

Esa tendencia creciente se debe, sobre todo, a la aplicación de protocolos de hiperestimulación ovárica, transferencia electiva de un solo embrión, aplicación de la técnica de vitrificación para la criopreservación y la estrategia de vitrificar todo o *freeze-all*, basada en la transferencia de embriones en un ciclo posterior a la estimulación ovárica. Para que la transferencia de embriones pueda tener éxito, se requiere de una precisa sincronización entre un endometrio receptivo y un embrión listo para implantarse.^{1,2}

Los protocolos actuales de preparación del endometrio son:³

- Ciclo natural y natural modificado.
- Ciclo artificial o sustituido con terapia de reemplazo hormonal.
- Estimulación ovárica leve.
 - Citrato de clomifeno.
 - Letrozol.
 - Hormona folículo estimulante.

Ciclo natural

En el ciclo natural la preparación del endometrio se lleva a cabo por la producción endógena de estrógenos derivados del crecimiento folicular y, posterior a ello, la producción de progesterona a cargo del cuerpo lúteo. La principal limitación de este protocolo es la ovulación espontánea,

ya que altera el momento de la transferencia embrionaria según la sincronía con la ventana de implantación endometrial.⁴

En algunos casos se indica gonadotropina coriónica, denominada protocolo de ciclo natural modificado, con el fin de tener mayor flexibilidad y control de las revisiones clínicas para la medición del endometrio y folículos, y del día de la transferencia. Este protocolo es aplicable a pacientes con ciclos regulares.⁴

Cómo se lleva a cabo el ciclo natural: la fase de proliferación requiere determinaciones hormonales de progesterona en la que hay una elevación inicial seguida del pico de LH (elevación de al menos 180% del nivel basal) y caída de las concentraciones de estradiol. La evaluación ecográfica incluye el crecimiento folicular, grosor endometrial y su aspecto.⁴

Para inducir la ovulación de forma controlada, se administra hCG cuando el folículo dominante mide 16-17 mm en el ciclo natural modificado. La medición de LH sérica ayuda a descartar picos endógenos previos y así optimizar la intervención, reduciendo el riesgo de ovulación espontánea.⁴

Dos estudios aleatorizados no encontraron diferencias claras en las tasas de embarazo al usar o no hCG. Fatemi y colaboradores reportaron menores tasas con hCG (14.3% vs 31.4%) respecto de ciclos naturales, aunque el momento de la transferencia es un factor a considerar en ese estudio.⁴

La deficiencia de fase lútea se caracteriza por concentraciones de progesterona sérica inferiores a 10 ng/mL en la fase lútea media. Según la ASRM, una fase lútea clínica dura, aproximadamente, 10 días, aunque otras definiciones consideran ≤ 11 o ≤ 9 días. Estudios recientes indican que, en ciclos naturales con transferencia de embriones desvitrificados, la suplementación con progesterona aumenta las tasas de embarazo



clínico y nacidos vivos respecto de ciclos sin suplementación.

El soporte de fase lútea, basado en determinaciones de progesterona el día previo a la transferencia embrionaria, siempre debe individualizarse. El punto de corte debe ser mayor a 10 ng/mL porque se ha observado que la tasa de recién nacidos vivos es significativamente menor cuando las concentraciones de progesterona son inferiores a 10 ng/mL.

Ventajas

- Se desarrolla un cuerpo lúteo.
 - Se preserva la producción de relaxina y de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).
- Disminuye el riesgo de preeclampsia y de restricción del crecimiento intrauterino.
- No se requiere indicar estrógeno exógeno.
- La tasa de embarazo, al menos, no es inferior a la del ciclo artificial.
- Mejor calendarización comparada con el ciclo natural total.
- Disminuye la posibilidad de que se produzca un pico prematuro de LH en comparación con el ciclo natural total.

Desventajas

- Producción variable de estradiol.
- No se recomienda a pacientes con ciclos irregulares.
- Posibilidad de que no se desarrolle el folículo.
- Falta de garantía de conseguir concentraciones adecuadas de progesterona.
- Discutible en pacientes con endometriosis ovárica.

Indicaciones

- Pacientes con ciclos menstruales regulares.

- Contraindicación para uso de estrógenos.

Contraindicaciones

- Pacientes con ciclos irregulares.
- Pacientes sin posibilidad de asistir al monitoreo folicular-endometrial de manera estricta.

Inicio de determinaciones hormonales

- Hormona luteinizante, progesterona y estradiol cuando un folículo haya alcanzado 16 mm.

Progesterona exógena

- Cuando las concentraciones de progesterona sérica sean inferiores a 10 ng/mL el día a la transferencia embrionaria.

Medición de la progesterona: si el día previo a la transferencia debe ser mayor a 10 ng/mL.

Día de la transferencia (embriones en etapa de blastocisto)

Para evitar una asincronía entre el embrión y el endometrio Mackens y colaboradores proponen la siguiente estrategia en cuanto al momento ideal para llevar a cabo la transferencia embrionaria:⁶

- Ciclos naturales:* transferir enseguida del pico espontáneo de LH, sumando 1 día a la edad del embrión. En embriones de tres días, la transferencia se hará cuatro días después del pico de LH y para los embriones en estadio de blastocisto seis días después.
- Ciclos naturales modificados:* transferir luego de la administración de hCG, sumando dos días a la edad del embrión. En embriones de tres días transferir cinco días después y en blastocistos, transferir siete días después.

Protocolo

1. Medición basal de estradiol, progesterona y LH sanguíneas en día dos del ciclo.
2. Practicar un ultrasonido basal el día dos del ciclo.
3. Seguimiento de mediciones de estradiol, progesterona y LH sanguíneas en día ocho del ciclo.
4. Seguimiento el día ocho del ciclo.
5. Aplicación de hCG recombinante o urinaria al encontrar los dos siguientes criterios:
6. Un folículo dominante de al menos 14, sugerido entre 17 y 20.
7. Grosor endometrial de al menos 7 mm con patrón trilaminar.
8. En embriones congelados en día 5 transferir hCG el día +7.
9. Medición de las concentraciones de progesterona el día de la transferencia de embriones o el día previo.
10. Si las concentraciones de progesterona son menores a 10 ng/mL indicar un suplemento con diferentes fórmulas de progestágenos administrados por vía intramuscular u oral y continuarlos hasta la semana 10 a 12.
11. A partir de las 36 horas posteriores a la aplicación de hCG iniciar el suplemento de progesterona.
12. Suplementar progesterona por vía vaginal con 400 mg cada 12 horas.
13. Determinar las concentraciones séricas de hCG entre el día 9 a 12. **Figuras 1 y 2**

Ciclo artificial o sustituido con terapia de reemplazo hormonal

La finalidad de la preparación endometrial con terapia de reemplazo hormonal es mimetizar la fisiología del ciclo menstrual mediante la administración de estrógenos y progesterona.

En la actualidad es el protocolo más utilizado en el mundo. Su preferencia se debe a la co-

modidad para la paciente y el médico pues requiere un monitoreo menos estricto y cuenta con una mayor accesibilidad para programar la transferencia.^{3,4,5,9}

La desventaja principal es la ausencia de cuerpo lúteo porque al administrar estrógenos se inhibe el desarrollo folicular y, por consiguiente, la ovulación. En los estudios recientes se demuestra la importancia del cuerpo lúteo, no solo en la liberación de progesterona, sino también de factores vasoactivos que permiten una adecuada adaptación cardiovascular materna.^{3,4,5,9}

Estrógenos

La preparación endometrial se inicia con la administración de estrógenos el primero, segundo o tercer día del ciclo para mimetizar la fase proliferativa del ciclo menstrual y suprimir el desarrollo folicular. Puede administrarse una dosis continua de estradiol de 6 mg al día o una dosis ascendente. Las tasas de nacido vivo han demostrado ser similares en ambos.^{1,2}

Está demostrado que la duración de la administración de estrógenos puede ajustarse sin afectar la receptividad del endometrio. Si bien se requieren más estudios para determinar el periodo máximo de administración de los estrógenos, se sugiere no sobrepasar los 36 días porque la exposición endometrial prolongada a estrógenos podría influir, potencialmente, en la expresión génica endometrial y en la ventana de implantación endometrial.¹⁰

Progesterona

En el ciclo hormonal sustituido, la suplementación con progesterona es de vital importancia porque al no contar con un cuerpo lúteo se carece de la secreción de progesterona endógena.^{2,3,4,8} Hay estudios que demuestran menores tasas de embarazo en pacientes con concentraciones séricas de progesterona inferiores a 10

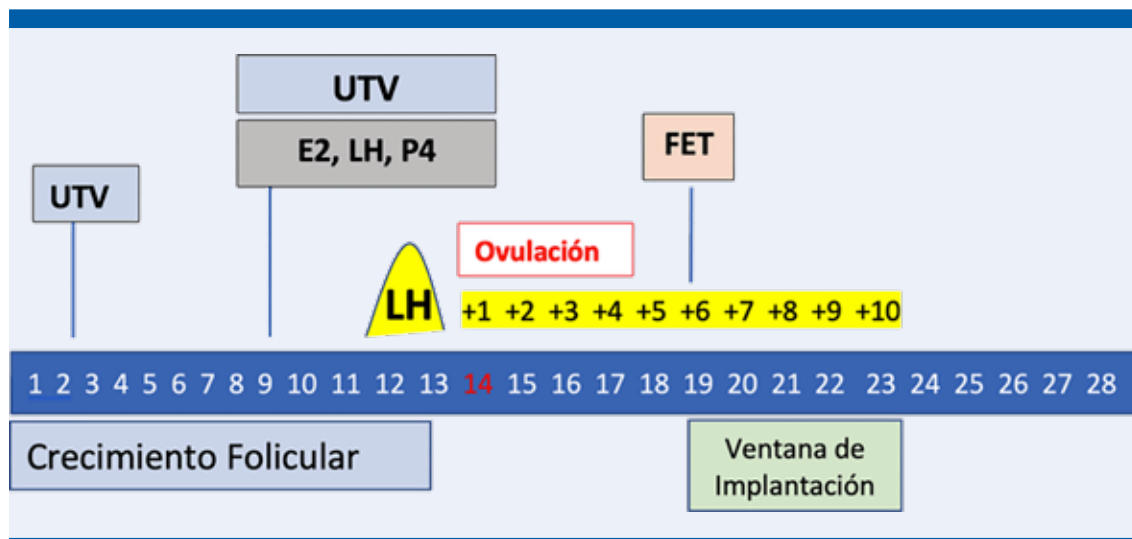


Figura 1. Protocolo de preparación endometrial para transferencia de embriones criopreservados en ciclo natural. Se muestra la fase de crecimiento folicular, el pico de LH y la ovulación, así como la numeración de los días posteriores a esta (+1, +2, +3, etc.), que permiten determinar la sincronización embrión – endometrio.

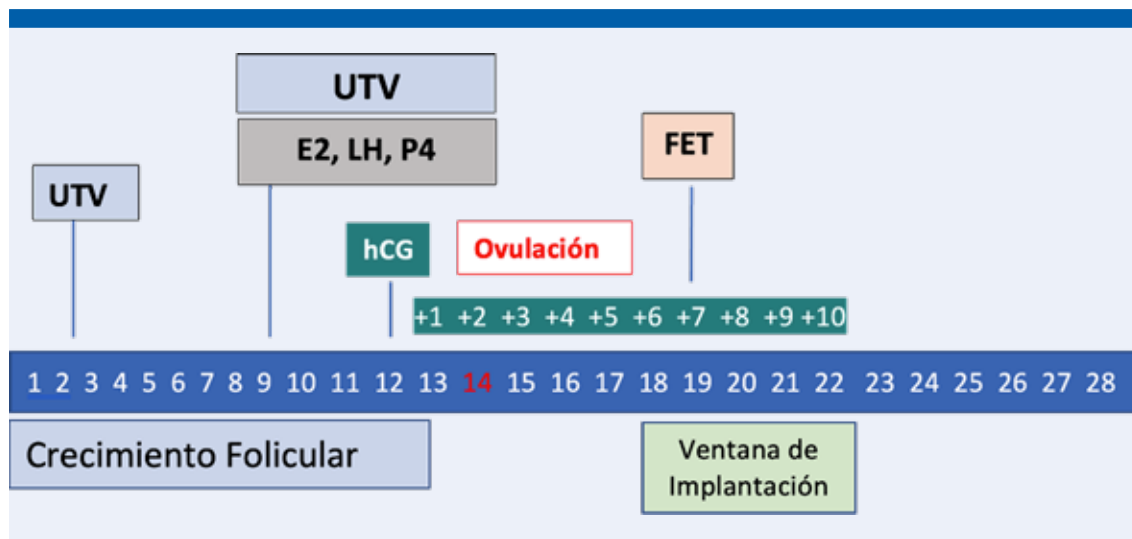


Figura 2. Protocolo de preparación endometrial para transferencia de embriones criopreservados en ciclo natural modificado. La administración de hCG permite inducir la ovulación de manera controlada, lo que facilita la sincronización del desarrollo endometrial.

mg/dL. Así mismo, se ha reportado un efecto negativo en pacientes con concentraciones de progesterona mayores de 30 ng/dL.^{11,12} La progesterona puede administrarse por vía intramuscular, subcutánea, oral o vaginal. Sin embargo, las vías más comúnmente utilizadas son la intramuscular y vaginal.³

Agonistas de GnRH

Si bien en los ciclos artificiales los agonistas de la GnRH no han mostrado resultados favorables en cuanto a tasa de nacidos vivos en pacientes con adecuada reserva ovárica y con ciclos regulares, en algunos ensayos se han encontrado resultados favorables para trastornos específicos: falla recurrente en la implantación, síndrome de ovario poliquístico, infertilidad por factor masculino y endometriosis.

Indicaciones: a pacientes sin función ovárica, insuficiencia ovárica primaria, edad mayor de 38 años, IMC mayor de 35, obesidad o síndrome de ovario poliquístico.

Segunda línea de tratamiento

Protocolo

1. Practicar una histerosonografía previa.
2. Indicar el ultrasonido basal, en espera de encontrar que el endometrio mida menos de 5 mm.
3. Iniciar con 2 mg de valerianato de estradiol.
 - a. Escalado 2 mg.
 - b. Continuo 6 mg.
 - c. Otras vías de administración transcutánea.
4. Cuando el endometrio mide más de 7 mm trilaminar hipocogénico.
 - a. Determinación del estradiol y progesterona en día 10.
 - i. Concentraciones de estradiol mayores de 150 pg.
 - ii. Concentraciones de progesterona menores a 1 ng/dL.
5. Progesterona micronizada 800 mg diarios.
6. El día de la transferencia determinar que las concentraciones de progesterona sean mayores de 10 ng/dL.
7. Continuar con el estradiol a dosis de 6-8 mg.
8. Administrar 800 mg de progesterona hasta la semana 12.
9. Aspirina 100 a 150 mg a la semana semana.
10. Indicar 4000 UI al día de vitamina D o 100,000 UI mensuales.

Escenarios especiales

En pacientes con insuficiencia venosa importante administrar estrógenos por vía transdérmica.

Figura 3

Ciclo de estimulación ovárica

Consiste en propiciar el crecimiento folicular mediante la administración exógena de inductores de la ovulación: citrato de clomifeno, letrozol o gonadotropinas, seguido de la administración de hCG.

Ciclo estimulado: es la segunda opción para pacientes en quienes no se consigue un desarrollo endometrial adecuado (endometrio resistente) en ciclo natural u hormonalmente preparado.

Desarrollo endometrial adecuado, al menos de 7 mm, con patrón trilaminar.

Letrozole. Se prefiere en vez del citrato de clomifeno para inducir la ovulación.

- 2.5 a 5 mg durante 5 días, a partir del día 2 a 3 del ciclo.
- Revisión a los 5 días después de la última dosis de letrozol.
- Evaluar el disparo con hCG con folículo de 17 a 20 mm.
- Transferir + 7 días posdisparo.

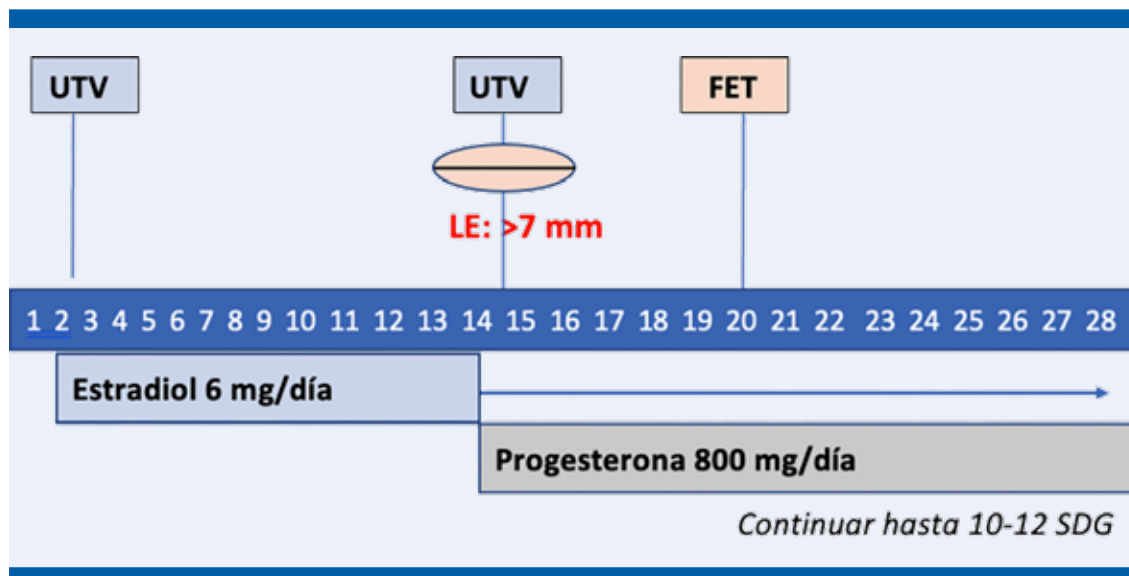


Figura 3. Protocolo de preparación endometrial para transferencia de embriones criopreservados en ciclo de TRH. El inicio de terapia de estrógeno en día 2 o 3 del ciclo continuo permite crecimiento endometrial. Por medio de monitoreo ultrasonográfico al identificar patrón trilaminar y grosor mayor a 7 mm se inicia con progesterona a dosis altas.

Ventajas

- Existencia de cuerpo lúteo.
- Flexibilidad y seguridad.
- No requiere monitoreo estrecho ni medición sérica de estradiol.
- Sin efectos secundarios.

Desventajas

- Costo.

FSHr (folitropina recombinante) en pacientes sin respuesta al letrozol

- Determinar la dosis con base en la reserva ovárica (HAM, CBFA) (menos de 100 UI).
- Monitorizar con ultrasonido y estradiol sérico, como en los ciclos de baja complejidad.
- Disparo con folículo dominante entre 17 a 18 mm.

Ventajas

- Mejor respuesta en pacientes con resistencia a los inductores de la ovulación orales.

Desventajas

- Costo.
- Riesgo de concentraciones suprafisiológicas de estrógeno.
- Menos amigable.
- Requiere monitoreo estrecho con ultrasonido y mediciones hormonales séricas.

Citrato de clomifeno

- No se recomienda su indicación como inductor de ovulación, por el efecto negativo en el endometrio.

Luego del disparo (día 0) agregar en día +2, 200 mg de progesterona vaginal micronizada cada 12 horas y 2 mg de estradiol cada 12 horas.

En día +6 medir las concentraciones de progesterona y evaluar si debe o no agregarse progesterona intramuscular, subcutánea u oral si las concentraciones son inferiores a 10 ng/mL.

¿Medición de las concentraciones de progesterona posterior a la transferencia (día+9)?

Evaluar la suplementación con progesterona administrada por vía intramuscular, subcutánea u oral. **Figura 4**

CONCLUSIONES

A pesar del aumento exponencial en los últimos años de la transferencia de embriones congelados, aún continúa la búsqueda del mejor protocolo de preparación endometrial. En la actualidad, los ciclos naturales y hormonalmente sustituidos son los más utilizados; sin embargo, se han reportado desenlaces obstétricos desfavorables para los ciclos sustituidos porque, al no haber desarrollo de cuerpo lúteo, se relacionan con un aumento en el riesgo de trastornos hipertensivos del embarazo, parto pretérmino,

y otros. Los ciclos estimulados y naturales parecieran ser una opción viable para la preparación endometrial porque tienen la ventaja de mantener un cuerpo lúteo. Desde luego, hacen falta más ensayos clínicos aleatorios, debidamente diseñados y potentes, que comparen diferentes protocolos de preparación del endometrio para la transferencia de embriones criopreservados y, así, lograr encontrar el mejor de ellos.

REFERENCIAS

1. Zegers-Hochschild F, Crosby JA, Musri C, de Souza MCB, et al. Celebrating 30 years of ART in Latin America; and the 2018 report. *RBMO* 2021; 43 (3): 475-90. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.05.019>
2. Roelens C, Blockeel C. Impact of different endometrial preparation protocols before frozen embryo transfer on pregnancy outcomes: A review. *Fertility and Sterility* 2022; 118 (5): 820-27. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.09.003>
3. Mumusoglu S, Polat M, Ozbek IY, Bozdag G, et al. Preparation of the Endometrium for Frozen Embryo Transfer: A Systematic Review. *Front Endocrinol* 2022; 13, 805794. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.688237>
4. Roelens C, Blockeel C. Impact of different endometrial preparation protocols before frozen embryo transfer on pregnancy outcomes: a review. *Fertility and sterility* 2022; 118 (5): 820-27. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.09.003>

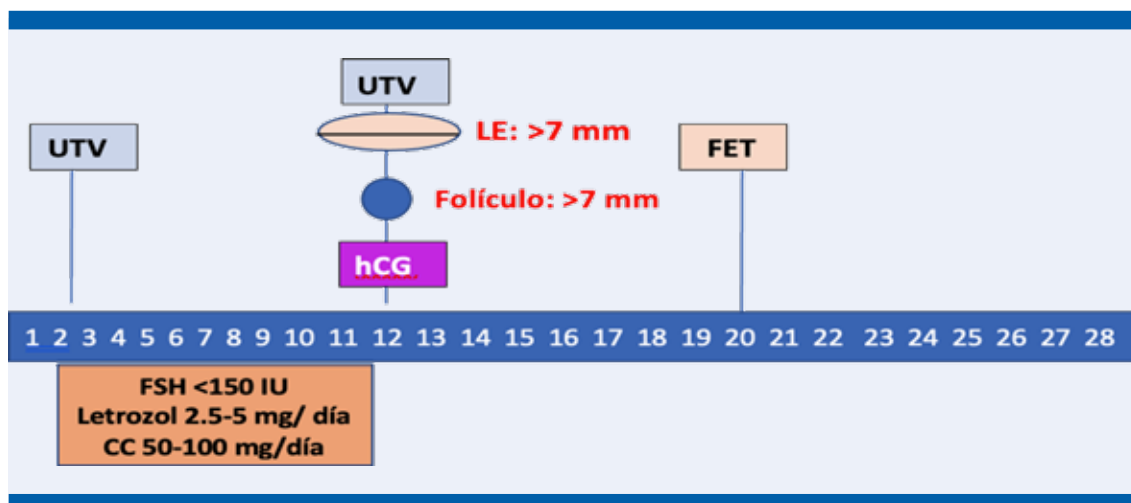


Figura 4. Protocolo de preparación endometrial para transferencia de embriones criopreservados en ciclo de estimulación ovárica o ciclo estimulado. Se inicia con protocolo de estimulación a dosis baja en día 2 o 3. Con inducción de ovulación.



5. Mizrachi Y, Horowitz E, Ganer Herman H, Farhi J, et al. Should women receive luteal support following natural cycle frozen embryo transfer? A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update* 2021; 27 (4): 643-50. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmab011>
6. Labarta E, Mariani G, Holtmann N, Celada P, et al. Low serum progesterone on the day of embryo transfer is associated with a diminished ongoing pregnancy rate in oocyte donation cycles after artificial endometrial preparation: A prospective study. *Hum Reprod* 2017; 32 (12): 2437-42. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex310>
7. Gaggiotti-Marre S, Martinez F, Coll L, et al. Low serum progesterone the day prior to frozen embryo transfer of euploid embryos is associated with significant reduction in live birth rates. *Gynecol Endocrinol* 2019; 35 (5): 439-42. <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1534952>
8. Wu H, Zhou P, Lin X, Wang S, et al. Endometrial preparation for frozen-thawed embryo transfer cycles: a systematic review and network meta-analysis. *JARG* 2021; 38 (8): 1913-26. <https://doi.org/10.1007/s10815-021-02125-0>
9. Bortoletto P, Prabhu M, Baker VL. Association between programmed frozen embryo transfer and hypertensive disorders of pregnancy. *OB-GYN* 2022; 118 (5). <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.07.025>