



# Resultados reproductivos con preparación de ciclo artificial frente a ciclo estimulado con letrozol

## Reproductive outcomes with artificial cycle preparation versus a cycle stimulated with letrozole.

Alexia Priscila Maldonado Polanco,<sup>1</sup> Jaime Arturo Escárcega Preciado<sup>2</sup>

### Resumen

**OBJETIVO:** Comparar los desenlaces reproductivos de los ciclos de transferencia de embriones congelados preparados mediante ciclo artificial y ciclo estimulado con letrozol.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio observacional, retrospectivo, analítico y comparativo tipo cohorte. La unidad de análisis fue el ciclo de transferencia. Se incluyeron ciclos con al menos un blastocisto disponible, preparados mediante ciclo artificial o estimulado con letrozol. Parámetros de estudio: comparación de las características basales, variables hormonales durante la preparación y desenlaces reproductivos. Se aplicaron pruebas estadísticas conforme a la distribución de las variables y regresión logística binaria ajustada por edad de la madre, calidad embrionaria, cantidad de blastocistos transferidos y transferencia de embrión euploide confirmada por una prueba genética preimplantacional para aneuploidias.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 44 ciclos, con al menos un blastocisto disponible, preparados mediante ciclo artificial (n = 22) o estimulado con letrozol (n = 22). No se observaron diferencias significativas en edad, peso o talla. La progesterona un día previo a la transferencia fue mayor con letrozol ( $p = 0.001$ ). No se identificaron diferencias significativas en embarazo clínico, recién nacido vivo, pérdida gestacional ni tasa de implantación. A pesar de las diferencias hormonales y basales entre los grupos, ambos esquemas consiguieron resultados reproductivos comparables, lo que sugiere que la preparación endometrial puede individualizarse sin afectar la eficacia clínica.

**CONCLUSIONES:** El tipo de preparación endometrial en esta cohorte no se asoció de manera independiente con los resultados reproductivos en ciclos de transferencia de embriones congelados.

**PALABRAS CLAVE:** Transferencia de embriones; ciclos artificiales programados; blastocistos; pruebas genéticas; estimulación ovulatoria fisiológica; embarazo con nacido vivo; preparación endometrial; ciclo artificial; letrozol.

### Abstract

**BACKGROUND:** Endometrial preparation for frozen embryo transfer cycles can be achieved using programmed artificial cycles or more physiological ovulatory stimulation protocols, such as those based on letrozole. There is no definitive consensus regarding the superiority of one protocol over another for optimizing reproductive outcomes.

**MATERIALS AND METHODS:** This observational, retrospective, analytical cohort study evaluated frozen embryo transfer cycles, with each transfer cycle considered the unit of analysis. A total of 44 cycles with at least one available blastocyst were included and prepared either with an artificial cycle (n = 22) or a letrozole-stimulated ovulatory cycle (n = 22). Baseline characteristics, hormonal parameters during preparation, and reproductive outcomes were compared. Statistical analyses were performed according

<sup>1</sup> Médico residente del segundo año de Biología de la Reproducción Humana, Universidad Autónoma de Chihuahua.

<sup>2</sup> Biólogo de la reproducción humana, profesor titular de biología de la reproducción humana, Universidad Autónoma de Chihuahua.

Hospital Star Médica, Centro de Fertilidad de Chihuahua Gestare Star Médica, Chihuahua, Chih.

**Recibido:** 15 de julio 2025

**Aceptado:** 14 de noviembre 2025

### Correspondencia

Alexia Priscila Maldonado Polanco  
dra.alexiamaldonadop@outlook.com

**Este artículo debe citarse como:** Maldonado-Polanco AP, Escárcega-Preciado JA. Resultados reproductivos con preparación de ciclo artificial frente a ciclo estimulado con Letrozol. Reproducción (México) 2026; 17: 1-10.

to data distribution, and binary logistic regression was used adjusting for maternal age, embryo quality, number of blastocysts transferred, and transfer of a euploid embryo confirmed by preimplantation genetic testing for aneuploidy.

**RESULTS:** No significant differences were observed in age, weight, or height between groups. Progesterone levels one day prior to embryo transfer were significantly higher in the letrozole group ( $p = 0.001$ ). No significant differences were found in clinical pregnancy, live birth, pregnancy loss, or implantation rate. Despite hormonal and baseline differences between groups, both preparation strategies achieved comparable reproductive outcomes, suggesting that endometrial preparation can be individualized without compromising clinical effectiveness.

**CONCLUSIONS:** In this cohort, the type of endometrial preparation was not independently associated with reproductive outcomes in frozen embryo transfer cycles.

**KEYWORDS:** Embryo transfer; Programmed artificial cycles; Blastocysts; Genetic testing; Physiological ovulatory stimulation; Pregnancy live birth; Endometrial preparation; Artificial cycle; Letrozole.

## ANTECEDENTES

La infertilidad afecta alrededor del 15% de las parejas en edad reproductiva; de ellas, más de la mitad recurrirá, eventualmente, a técnicas de reproducción asistida, ello a pesar de que las tasas de embarazo siguen siendo limitadas, en particular en mujeres mayores de 40 años.<sup>1</sup> La decisión de continuar con ciclos adicionales de estimulación ovárica o proceder a la fertilización in vitro depende de múltiples factores clínicos y personales, entre ellos la edad, la reserva ovárica, el costo y la tolerancia al riesgo.

El éxito de los ciclos de fertilización in vitro y transferencia embrionaria depende, fundamentalmente, de la calidad embrionaria y de la receptividad endometrial.<sup>2</sup> Se estima que hasta dos tercios de las fallas en la implantación se deben a alteraciones en la receptividad endometrial, proceso que ocurre durante un intervalo (ventana de implantación).<sup>3,4,5</sup>

La introducción de la vitrificación ha incrementado de forma significativa los ciclos de transferencia de embriones congelados por-

que mejoran la supervivencia del embrión y permiten la congelación total, la disminución del síndrome de hiperestimulación ovárica y la optimización del entorno endometrial.<sup>1,6</sup> No obstante, persiste la controversia respecto del protocolo óptimo de preparación endometrial para maximizar los desenlaces reproductivos y minimizar las complicaciones obstétricas.<sup>6,7</sup>

Los principales esquemas de preparación endometrial incluyen: ciclos artificiales, naturales y modificados. Los ciclos artificiales, basados en la administración secuencial de estrógeno y progesterona, permiten una programación precisa pero carecen de cuerpo lúteo funcional, lo que se ha asociado con un mayor riesgo de trastornos hipertensivos del embarazo, alteraciones en la placentación y eventos tromboembólicos.<sup>6-10</sup> En contraste, los ciclos naturales y los estimulados con letrozol conservan la producción endógena de progesterona y la formación de cuerpo lúteo, lo que se ha relacionado con perfiles hormonales más fisiológicos y mejores desenlaces materno-neonatales.<sup>11,12</sup> El letrozol, inhibidor de la aromataasa de tercera generación, favorece los ciclos monoovulatorios sin antagonizar los re-



ceptores endometriales de estrógeno, con mejora de la receptividad endometrial y disminución del riesgo de hiperestimulación ovárica.<sup>13,14,15</sup>

Los estudios recientes sugieren que los ciclos de transferencia embrionaria, preparados con letrozol, se asocian con mayores tasas de embarazo clínico, nacidos vivos y menor tasa de aborto espontáneo en comparación con ciclos naturales o artificiales, además de mejoras en marcadores moleculares y hemodinámicos de receptividad endometrial.<sup>16-19</sup> Sin embargo, la evidencia sigue siendo dispar y no existe consenso definitivo acerca de la superioridad de un esquema en lugar de otro.<sup>20,21,22</sup> Por lo anterior, el objetivo del estudio fue: comparar los desenlaces reproductivos de los ciclos de transferencia de embriones congelados preparados mediante ciclo artificial y ciclo estimulado con letrozol.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo, analítico y comparativo, tipo cohorte, efectuado de marzo de 2024 a diciembre de 2025 en el centro de reproducción asistida Gestare Star Médica Chihuahua. Parámetros de estudio: ciclo artificial y ciclo estimulado con letrozol. La elección del esquema de preparación endometrial se hizo con apego a criterios clínicos individuales. El ciclo artificial se indicó, sobre todo, a pacientes con baja reserva ovárica, irregularidad menstrual significativa, o cuando se requería programación estricta de la transferencia. El ciclo estimulado con letrozol se utilizó en pacientes con ciclos ovulatorios para permitir el desarrollo folicular.

Se consideraron criterios endometriales adecuados: grosor endometrial mayor de 7 mm con patrón trilaminar y ausencia de líquido intracavitario. La unidad de análisis correspondió a cada ciclo de transferencia embrionaria.

*Criterios de inclusión:* pacientes en edad reproductiva idóneas para transferencia embrionaria

con al menos un blastocisto disponible, con preparación endometrial mediante ciclo artificial o ciclo estimulado con letrozol. *Criterios de exclusión:* pacientes con expedientes clínicos incompletos, respuesta ovárica inadecuada o falta de desarrollo endometrial adecuado, ausencia de embriones viables para transferencia, protocolo incompleto de preparación del endometrio y cambios no protocolizados de medicamentos.

El cálculo de poder estadístico *post hoc* se efectuó para la variable principal (embarazo clínico). El tamaño del efecto fue 0.28 con 22 ciclos por grupo y tasas observadas de 31.8% en el ciclo artificial y 45.5% en el ciclo estimulado con letrozol; con alfa de 0.05, el poder aproximado fue 15%, por lo que los resultados se interpretaron como exploratorios y con capacidad limitada para detectar diferencias pequeñas a moderadas.

A todas las pacientes se les hizo una evaluación hormonal basal entre los días 1 y 3 del ciclo menstrual que incluyó: hormona antimülleriana, hormona folículo estimulante y hormona luteinizante, con el propósito de valorar la reserva ovárica y las características clínicas relevantes para la preparación. Se midieron las concentraciones de la hormona estimulante de tiroides. Cuando fueron mayores de 2.5 miliunidades internacionales por litro se indicó levotiroxina con ajustes hasta alcanzar valores menores a 2.5 previo al inicio del protocolo.

### Grupo 1: ciclo artificial

Se administraron 2 mg de valerato de estradiol (Primogyn® 2 mg; Bayer) por vía oral los días 2 a 4 del ciclo, una tableta cada 12 horas; días 5 a 7, una tableta cada 8 horas; a partir del día 8, una tableta cada 6 horas de forma continua. Se dio seguimiento ecográfico y bioquímico los días 8 y 12 del ciclo, con determinación de las concentraciones de estradiol sérico y medición del grosor endometrial en el día 12. Con criterios endometriales adecuados, la fase progestacional

se inició con 200 mg de progesterona micronizada (Gestageno® 200 mg; Exeltis) cada 12 horas por vía vaginal más gel de progesterona al 8% (Crinone® gel 8%; Merck) cada 24 horas por la misma vía. La progesterona se inició 120 horas antes de la transferencia embrionaria. Si la progesterona iniciaba el día 12, la transferencia se efectuaba el día 17; si iniciaba el día 14, se llevaba a cabo el día 19. Un día antes de la transferencia se cuantificaron las concentraciones de progesterona sérica.

### **Grupo 2: ciclo estimulado con letrozol**

Se administraron 5 mg al día de letrozol (Femara® 2.5 mg; Novartis) y 5 mg al día (dos tabletas de 2.5 mg) del día 2 al 6 del ciclo. El monitoreo folicular se efectuó los días 8 y 10 del ciclo, con determinación de estradiol y progesterona séricos en el día 10; además, se registró el tamaño folicular. El día 12 del ciclo se aplicó gonadotropina coriónica humana recombinante (Ovidrel® 250 mcg; Merck).

La administración de gonadotropina coriónica humana recombinante se indicó cuando el folículo dominante alcanzó un diámetro mayor a 17 a 18 mm y el endometrio mostraba características adecuadas.

El soporte con 200 mg de progesterona micronizada cada 12 horas, por vía vaginal, se inició a las 36 horas del día 14 (Gestageno® 200 mg; Exeltis) más gel de progesterona al 8% (Crinone®, gel 8%; Merck) cada 24 horas por la misma vía. El inicio del soporte ocurrió 120 horas antes de la transferencia, por lo que ésta se programó para el día 19. Un día antes de la transferencia se solicitó la cuantificación de las concentraciones de progesterona sérica. En ambos grupos, previo a la transferencia embrionaria, si la progesterona sérica era menor a 10 Ng/mL, se añadieron 50 mg de progesterona intramuscular cada 12 horas y se mantuvo hasta la prueba de embarazo, en caso de resultado positivo, hasta las 8 a 10 se-

manas de gestación, sin suspender el tratamiento previo indicado para soporte de fase lútea.

En las pacientes que optaron por el diagnóstico genético preimplantacional para aneuploidias se tomó una biopsia embrionaria en estadio de blastocisto en día 5 y solo se transfirieron embriones euploides cuando el resultado estuvo disponible. Las pacientes con prueba de embarazo positiva permanecieron con la pauta de estrógeno y progesterona hasta las 8 a 10 semanas de gestación. Cuando la prueba resultó negativa se suspendió el tratamiento.

Las características clínicas, hormonales, endometriales y embrionarias se registraron para ambos grupos. Los principales desenlaces reproductivos fueron: implantación, embarazo clínico y nacido vivo.

La tasa de implantación se calculó como la cantidad total de sacos gestacionales dividida entre el total de embriones transferidos por cada grupo. La normalidad de las variables continuas se evaluó con la prueba de Shapiro Wilk. Las variables con distribución normal se expresaron en media más desviación estándar y se compararon con t de Student para muestras independientes. Las variables sin distribución normal se expresaron en mediana y rango intercuartílico y se compararon con U de Mann Whitney.

Las variables categóricas se analizaron con tablas de contingencia. Cuando se cumplieron los supuestos se utilizó  $\chi^2$  de Pearson; en caso contrario, se aplicó la prueba exacta de Fisher y su extensión para tablas mayores a 2 x 2 cuando fue necesario. Las pruebas fueron bilaterales y se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ . El análisis se procesó en el programa IBM SPSS Statistics 27.0.

Para evaluar la asociación entre el tipo de preparación endometrial y los desenlaces reproductivos se aplicó la técnica de regresión



logística binaria ajustada por edad de la madre, calidad embrionaria, cantidad de embriones transferidos y transferencia de embriones euploides. Los resultados se expresaron en razón de momios ajustada con intervalo de confianza al 95%.

## RESULTADOS

Se incluyeron 44 ciclos de transferencia de embriones congelados, 22 preparados mediante ciclo artificial y 22 mediante ciclo estimulado con letrozol. La comparación de las características basales por grupo se encuentra en el **Cuadro 1**. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en edad, peso o talla, ni en las concentraciones basales del perfil hormonal ginecológico. Se identificó una diferencia estadísticamente significativa en la concentración basal de hormona anti-mülleriana, mayor en el grupo estimulado con letrozol en comparación con el grupo de ciclo artificial: 1.7 Ng/mL (rango intercuartílico 1.4 a 2.2) en comparación con 0.86 Ng/mL (rango intercuartílico 0.28 a 1.7).

La distribución del diagnóstico principal no mostró diferencias estadísticamente significativas entre grupos. En el grupo de ciclo artificial se observó mayor proporción de baja reserva ovárica y endometriosis, mientras que en el grupo de letrozol se registró mayor frecuencia de alteraciones anatómicas uterinas (miomas y pólipos). En el diagnóstico de la pareja masculina no se identificaron diferencias estadísticamente significativas.

El grosor endometrial no difirió entre grupos. La media fue de  $8.4 \pm 2.44$  mm en el grupo con letrozol y de  $9.1 \pm 2.01$  mm en el grupo de ciclo artificial. No se observaron diferencias significativas en la calidad embrionaria; predominó la transferencia de embriones de calidad intermedia. La transferencia de embriones con

resultado euploide confirmado por prueba genética preimplantacional para aneuploidias fue significativamente más frecuente en el grupo con letrozol en comparación con el grupo de ciclo artificial: 10 ciclos (45.4%) en comparación con 3 ciclos (16.6%).

En el **Cuadro 2** se encuentra la comparación de las variables hormonales durante la preparación. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en el estradiol en el día 8, mayor en el grupo de ciclo artificial: 176.50 Pg/mL (rango intercuartílico 151.0 a 266.75) en comparación con 92.75 Pg/mL (rango intercuartílico 46.22 a 150.75) en el grupo con letrozol. En el día 10 no se identificaron diferencias estadísticamente significativas en estradiol. La progesterona medida, un día previo a la transferencia, fue significativamente mayor en el grupo con letrozol: 28.2 Ng/mL (rango intercuartílico 22.3 a 42.85) en comparación con 15.6 Ng/mL (rango intercuartílico 10.9 a 25.6) en el grupo de ciclo artificial.

El **Cuadro 3** muestra los desenlaces reproductivos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en prueba positiva de gonadotropina coriónica beta, embarazo clínico con saco gestacional, pérdida gestacional ni recién nacido vivo. De manera descriptiva, el grupo con letrozol tuvo mayor proporción de recién nacido vivo (9 ciclos, 40.9% en comparación con 7 ciclos, 31.8%) y menor proporción de pérdida gestacional (2 ciclos, 9.1% comparado con 6 ciclos, 27.3%).

En el análisis multivariado (**Cuadro 4**), ajustado por edad de la madre, calidad embrionaria, cantidad de blastocistos transferidos y transferencia de embrión euploide, no se identificó una asociación independiente entre el tipo de preparación endometrial y los desenlaces de prueba positiva de gonadotropina coriónica beta, embarazo clínico o recién nacido vivo.

**Cuadro 1.** Características basales de la población de estudio según el tipo de preparación endometrial

Variable	Letrozol	Artificial	p
Edad (años), media ± DE	35.7 ± 4.9	37.8 ± 6.2	0.226
Peso, mediana (RIQ)	66.5 (RIQ 61.7 ± 75.5)	70.5 (RIQ 63.75-76.7)	0.488
Talla, media ± DE	159.7 ± 7.7	162.8 ± 4.51	0.112
AMH (ng/mL), mediana (RIQ)	1.7 (RIQ 1.4-2.2)	0.86 (RIQ 0.28-1.7)	0.004
FSH basal (UI/L), mediana (RIQ)	6.8 (RIQ 4.8-9.5)	6.6 (RIQ 4.6-8.8)	0.991
LH basal (UI/L), mediana (RIQ)	6.2 (RIQ 3.7-8.1)	4.2 (RIQ 2.7-8.6)	0.348
TSH (mUI/L), mediana (RIQ)	2.1 (RIQ 1.3-3.0)	2.0 (RIQ 1.6-2.4)	0.925
Diagnóstico ninguno femenino, n Factor tubario (%) SOP	(4.5%) (9.09%) 1 (4.5%)	0 (0%) 2 (9.09%) 0 (0%)	0.027
Anatómico uterino	6 (27.2%)	0 (0%)	
Endometriosis	5 (22.7%)	6 (27.2%)	
Baja reserva ovárica	7 (31.8%)	14 (63.6%)	
Diagnóstico masculino, n Ninguno (%) Oligozoospermia astenozoospermia	8 (36.3%) 0 (0%) 1 (4.5%)	9 (40.9%) 0 (0%) 0 (0%)	0.323
Teratozoospermia	9 (40.9%)	5 (22.7%)	
Oligoastenoteratozoospermia	4 (18.1%)	8 (36.3%)	
Tipo de infertilidad primaria, n (%)	10 (45.45%)	11 (50%)	0.763
Grosor endometrial (mm), media ± DE	8.4 ± 2.44	9.1 ± 2.01	0.358
Número de 1 blasto blastos 2 blastos transferidos n (%)	7 (31.8%) 15 (68.1%)	4 (18.1%) 18 (81.8%)	0.296
Calidad Buena* embrionaria Intermedia buena*, n (%) mala	4 (18.1%) 9 (40.9%) 9 (40.9%)	5 (22.7%) 14 (63.6%) 3 (16.6%)	0.143
Transferencia de embrión euploide (confirmado por PGTA) n (%)	10 (45.4%)	3 (16.6%)	0.021

DE: desviación estándar. RIQ: rango intercuartílico. \*Calidad embrionaria buena: blastocistos AA/AB según clasificación de Gardner. Para variables continuas se utilizó prueba t de Student o U de Mann-Whitney y  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher para variables categóricas. Se consideró significativa una  $p < 0.05$ .

**Cuadro 2.** Variables hormonales y de estimulación durante la preparación endometrial según el tipo de protocolo

Variable	Letrozol	Artificial	p
Estradiol día 8 (Pg/mL), mediana (RIQ)	92.75 (46.22-150.75)	176.50 (151.0-266.75)	0.000
Estradiol día 10 (Pg/mL), mediana (RIQ)	230.00 (96.17-351.70)	288.9 (207.75-332.25)	0.142
Progesterona día 10 (ng/mL), mediana (RIQ)	0.53 (0.22-1.00)	0.50 (.17-0.54)	0.196
Progesterona 1 día previo a la transferencia (Ng/mL), mediana (RIQ)	28.2 (22.3-42.85)	15.6 (10.9-25.6)	0.001
Tamaño del folículo mayor (mm), mediana (RIQ)	18 (18-20)	0	Descriptivo
Cantidad de folículos provocados, mediana (RIQ)	1 (1-2)	0	Descriptivo

RIQ: rango intercuartílico. Las variables continuas con distribución normal se expresaron en mediana y rango intercuartílico y se compararon entre grupos independientes mediante la prueba U de Mann-Whitney.

**Cuadro 3.** Resultados reproductivos según el tipo de preparación endometrial

Resultado	Letrozol	Artificial	OR (IC95%)	p
β-hCG positiva, n (%)	11 (50%)	13 (59.1%)	1.44 (0.44-4.76)	0.763
Embarazo clínico (saco gestacional), n (%)	11 (50%)	10 (45.5%)	0.833 (0.25-2.72)	1.00
Pérdida gestacional*, n (%)	2 (9.1%)	6 (27.3%)	3.75 (0.66-21.15)	0.240
Recién nacido vivo**, n (%)	9 (40.9%)	7 (31.8%)	0.674 (0.196-2.32)	0.755
Tasa de implantación por grupo, n/N (%)***	11/37 (29.7%)	10/40 (25%)	-	-

Para desenlaces dicotómicos se utilizó prueba exacta de Fisher y se estimó OR con IC95%.

\* Pérdida gestacional: embarazo clínico sin recién nacido vivo (aborto espontáneo o pérdida).

\*\* Recién nacido vivo: nacimiento de producto vivo  $\geq 24$  semanas de gestación.

\*\*\* La tasa de implantación se calculó con la cantidad total de sacos gestacionales dividida entre el total de embriones transferidos por cada grupo. Se reporta como proporción por embrión transferido; no se calcularon OR ni pruebas de significación

**Cuadro 4.** Resultados reproductivos ajustados según el tipo de preparación endometrial por regresión logística binaria

Desenlace	aOR	IC95%	p
β-hCG positiva	1.41	0.33-5.96	0.643
Embarazo clínico (saco gestacional)	0.87	0.20-3.80	0.850
Recién nacido vivo	0.68	0.15-3.01	0.15-3.01

VARIABLES DE AJUSTE: edad de la madre, calidad embrionaria, cantidad de blastos transferidos y transferencia de embrión euploide (confirmado por PGTA). El ciclo artificial se utilizó como categoría de referencia. Para estimar odds ratios ajustados (aOR) con intervalos de confianza al 95% se aplicó la regresión logística binaria, se evaluó la asociación entre el tipo de preparación endometrial y los desenlaces reproductivos. Los modelos se ajustaron por edad de la madre, calidad embrionaria, cantidad de blastos transferidos y transferencia de embrión euploide. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0.05$ .

## DISCUSIÓN

Se compararon los resultados reproductivos de ciclos de transferencia de embriones congelados, preparados mediante ciclo artificial y ciclo estimulado con letrozol, sin identificar diferencias estadísticamente significativas en las tasas de prueba positiva de gonadotropina coriónica beta, embarazo clínico, pérdida gestacional, recién nacido vivo ni tasa de implantación, tanto en el análisis crudo como posterior al ajuste por variables clínicas y embrionarias relevantes. Los hallazgos concuerdan con múltiples estudios previos que reportaron desenlaces reproductivos comparables entre los distintos esquemas de preparación endometrial, sobre todo cuando se controlan factores embrionarios, como la calidad y la euploidia del embrión.<sup>20,22</sup>

Los resultados de este estudio concuerdan con la evidencia sintetizada en la revisión sistemática Cochrane de Glujovsky y su grupo, que incluyó 31 ensayos clínicos aleatorizados y más de 5400 pacientes.<sup>1</sup> Ellos reportaron que los ciclos estimulados con letrozol no demostraron una mejora significativa en tasa de recién nacido vivo en comparación con ciclos artificiales (OR 1.26; IC95%: 0.49-3.26). De manera similar, en el análisis ajustado de este estudio, el ciclo estimado con letrozol no mostró asociación significativa con recién nacido vivo (aOR 0.68; IC95%: 0.15-3.01).<sup>1</sup>

La ausencia de diferencias significativas en los desenlaces principales sugiere que, en condiciones clínicas adecuadas, el ciclo artificial y el estimulado pueden lograr una receptividad

endometrial suficiente para permitir la implantación embrionaria. En estudios observacionales y metanálisis se señala que, si bien existen diferencias endocrinas y fisiológicas entre los protocolos, estas no siempre se traducen en diferencias clínicamente relevantes en tasas de embarazo o recién nacido vivo.<sup>3,6,7</sup>

En un estudio reciente, las tasas de embarazo bioquímico fueron de 48.2% en el grupo estimulado y 45.9% en el grupo programado, mientras que el embarazo clínico ocurrió en 38.9% y 35.3% de los casos, respectivamente, sin diferencias significativas. Si se hace una comparación, en la cohorte aquí reportada las tasas de embarazo bioquímico fueron de 50% en comparación con 59.1%, y las de embarazo clínico de 50% y de 45.5% para los ciclos con letrozol y artificiales, respectivamente, sin asociación significativa posterior al ajuste multivariado.<sup>3</sup>

Un hallazgo relevante fue la diferencia significativa en las concentraciones basales de hormona antimülleriana entre los grupos, con valores mayores en el grupo tratado con letrozol. Este resultado refleja un patrón de selección clínica más que un efecto directo del tratamiento porque la estimulación con letrozol requiere una reserva ovárica funcional para permitir el desarrollo de un folículo dominante. Por el contrario, el ciclo artificial suele indicarse a pacientes con baja reserva ovárica o riesgo de mala respuesta, situación ampliamente descrita en la bibliografía clínica.<sup>13,15</sup> Este sesgo de selección es inherente a estudios no aleatorizados y debe considerarse al interpretar comparaciones entre esquemas de preparación endometrial.

En relación con el grosor endometrial, no se identificaron diferencias significativas entre los grupos, y los valores se mantuvieron dentro de los límites óptimos para la implantación. Este hallazgo coincide con los estudios que han demostrado que, una vez superado un umbral mínimo de grosor endometrial, este parámetro

pierde valor predictivo independiente en los desenlaces reproductivos; además, los factores funcionales y moleculares del endometrio adquieren mayor relevancia.<sup>23,24</sup>

En un análisis retrospectivo que incluyó a 8010 mujeres, el grupo estimulado reportó menor porcentaje de endometrio delgado (27.38% en comparación con 41%) y un mayor grosor endometrial al momento de la transferencia ( $9.63 \pm 1.82$  mm en comparación con  $8.91 \pm 1.38$  mm). En contraste, en la cohorte aquí estudiada el grosor del endometrio fue similar entre grupos ( $8.4 \pm 2.44$  mm en comparación con  $8.1 \pm 2.01$  mm;  $p = 0.358$ ), sin evidencia de ventaja estructural del protocolo estimulado.<sup>21</sup>

El análisis hormonal durante la preparación endometrial mostró diferencias fisiológicamente esperables. El grupo de ciclo artificial tuvo concentraciones más elevadas de estradiol en fases tempranas, reflejo de la administración exógena, lo que se ha asociado con estudios previos con posibles alteraciones en la expresión génica endometrial y en la sincronización de la ventana de implantación.<sup>6</sup> En este ensayo las diferencias no se tradujeron en peores desenlaces reproductivos, lo que coincide con evidencia que sugiere que la trascendencia clínica de la exposición a estrógenos suprafisiológicos puede estar limitada cuando el soporte progestacional es adecuado.<sup>7</sup> Las concentraciones de progesterona previas a la transferencia de embriones fueron significativamente mayores en el grupo tratado con letrozol, lo que es consistente con un cuerpo lúteo funcional. La progesterona endógena, junto con la secreción de factores del cuerpo lúteo, como la relaxina y la prrenina, desempeñan un papel decisivo en la decidualización endometrial y en la adaptación cardiovascular materna temprana.<sup>8,9</sup> Si bien en este estudio se observó de manera descriptiva una menor proporción de pérdida gestacional y una mayor proporción de recién nacido vivo en el grupo con letrozol, estas diferencias no



alcanzaron relevancia estadística, quizá debido al tamaño limitado de la muestra.

Un aspecto particularmente relevante fue la mayor proporción de transferencia de embriones euploides en el grupo con letrozol. Después de ajustar por ésta y otras variables embrionarias, el tipo de preparación endometrial no mostró asociación independiente con los desenlaces reproductivos, lo que refuerza la noción de que la calidad de los embriones sigue siendo el principal factor pronóstico en los ciclos de transferencia de embriones congelados.

El bajo poder estadístico del estudio limita la capacidad para detectar diferencias pequeñas o moderadas entre los grupos, por lo que los resultados deben interpretarse con cautela. Sin embargo, las tendencias observadas coinciden con estudios que sugieren posibles beneficios para la madre y el neonato en esquemas que preservan el cuerpo lúteo, sin que ello implique, necesariamente, diferencias significativas en tasas de embarazo o nacido vivo.

Entre las fortalezas del estudio destacan: la evaluación endometrial sistemática previa a la transferencia, el control estricto del perfil hormonal y la inclusión de análisis multivariado ajustado. Las principales limitaciones incluyen: el diseño retrospectivo, el sesgo de selección inherente a la asignación clínica del protocolo y el tamaño de muestra pequeño, lo que subraya la necesidad de estudios prospectivos, aleatorizados y con mayor tamaño de muestra para definir con mayor precisión la importancia del letrozol como alternativa fisiológica en la preparación endometrial para ciclos de transferencia de embriones congelados.

## CONCLUSIONES

En esta cohorte de ciclos de transferencia de embriones congelados, el ciclo artificial y el estimulado con letrozol no mostraron diferencias

estadísticamente significativas en prueba positiva de gonadotropina coriónica beta, embarazo clínico, pérdida gestacional, recién nacido vivo ni tasa de implantación, tanto en el análisis crudo como en el ajustado por variables maternas y embrionarias. Para confirmar si las tendencias observadas en pérdida gestacional y recién nacido vivo se mantienen y para definir con mayor precisión el papel del letrozol como alternativa de preparación endometrial en ciclos de transferencia de embriones congelados se requieren estudios prospectivos con mayor tamaño de muestra.

## REFERENCIAS

1. Glujovsky D, Pesce R, Sueldo C, Quinteiro-Retamar AM, et al. Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020 (10): CD006359. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006359.pub3>
2. Barker MA, Boehnlein LM, Kovacs P, Lindheim SR. Follicular and luteal phase endometrial thickness and echogenic pattern and pregnancy outcome in oocyte donation cycles. *Assist Reprod Genet* 2009; 26 (5): 243-49. <https://doi.org/10.1007/s10815009-9312-z>
3. Agha-Hosseini M, Hashemi L, Aleyasin A, Ghasemi M, Sarvi F, et al. Natural cycle versus artificial cycle in frozen-thawed embryo transfer: A randomized prospective trial. *Turk J Obstet Gynecol* 2018; 15 (1): 12-17. <https://doi.org/10.4274/tjod.47855>
4. Miller PB, Parnell BA, Bushnell G, Tallman N, et al. Endometrial receptivity defects during IVF cycles with and without letrozole. *Human Reproduction* 2012; 27 (3): 881-88. <https://doi.org/10.1093/humrep/der452>
5. Osman EK, Wang T, Zhan Y, Juneau CR, et al. Varying levels of serum estradiol do not alter the timing of early endometrial secretory transformation. *Human Reproduction* 2020; 35 (7): 1637-47. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa135>
6. Roelens C, Blockeel C. Impact of different endometrial preparation protocols before frozen embryo transfer on pregnancy outcomes. *Fertility and Sterility* 2022; 118 (5): 820-27. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.09.003>
7. De la Torre Perez E, Carratalá-Munuera MC, Castillo-Farfán JC, LledóBosch B, et al. Impact of endometrial compaction on reproductive outcomes after cryotransfer of euploid embryos in a modified natural cycle: Protocol for a prospective cohort study. *Frontiers in Endocrinology* 2023; 14: 1285040. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1285040>
8. von Versen-Höynck F, Conrad KP, Baker VL. Which protocol for frozen-thawed embryo transfer is associated with the best outcomes? *Fertility and Sterility* 2021; 115 (4): 886-87. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.01.042>

9. Bortoletto P, Prabhu M, Baker VL. Association between programmed frozen embryo transfer and hypertensive disorders of pregnancy. *Fertility and Sterility* 2022; 118 (5): 839-48. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.07.025>
10. Wu H, Zhou P, Lin X, Wang S, et al. Endometrial preparation for frozen-thawed embryo transfer cycles: A network metaanalysis. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2021; 38 (8): 1913-26. <https://doi.org/10.1007/s10815-021-02125-0>
11. Le QV, Abhari S, Abuzeid OM, DeAnna J, et al. Modified natural cycle for embryo transfer using frozen-thawed blastocysts: A satisfactory option. *EBCOG* 2017; 213: 58-63. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.04.010>
12. Conrad KP, von Versen-Höynck F, Baker VL. Potential role of the corpus luteum in maternal cardiovascular adaptation to pregnancy and preeclampsia risk. *Am J Obstet Gynecol* 2022; 226 (5): 683-99. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.08.018>
13. Rose BI, Brown SE. Physiology behind letrozole applications in infertility: Are current protocols optimal? *JARG* 2020; 3 7(9): 2093-104. <https://doi.org/10.1007/s10815-020-018926>
14. Chen D, Shen X, Fu Y, Ding C, et al. Pregnancy outcomes following letrozole use in frozen-thawed embryo transfer cycles: A systematic review and meta-analysis. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2020; 80 (8): 820-33. <https://doi.org/10.1055/a-1202-2059>
15. Wang X, Li Y, Zhang C, Feng YR, et al. Live birth after letrozole-stimulated versus hormone replacement cycles in PCOS: Protocol for an RCT. *BMJ Open* 2023; 13 (8): e072021. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-072021>
16. Ezoe K, Fukuda J, Takeshima K, Shinohara K, et al. Letrozole-induced endometrial preparation improved the pregnancy outcomes after frozen blastocyst transfer compared to the natural cycle: A retrospective cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2022; 22 (1): 824. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-05174-0>
17. Li D, Khor S, Huang J, Chen Q, et al. Frozen embryo transfer in mildly stimulated cycle with letrozole compared to natural cycle in ovulatory women: A large retrospective study. *Frontiers in Endocrinology* 2021; 12: 677689. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.677689>
18. Vajna RZ, Géczi AM, Meznerics FA, Ács N, et al. Early impact of letrozole on ovulation induction outperforms clomiphene citrate in PCOS. *Pharmaceuticals* 2024; 17 (7): 971. <https://doi.org/10.3390/ph17070971>
19. Zhang J, Li Z, Sun L, Guan Y, et al. Pregnancy and neonatal outcomes of single frozen blastocyst transfer in letrozole versus HRT cycles. *Frontiers in Endocrinology* 2021; 12: 664072. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.664072>
20. Dahan MH, Quintero RB, Urban R. A comparison of letrozole to gonadotropins for ovulation induction in subjects with advanced maternal age: A retrospective pilot study. *Fertility and Sterility* 2008; 90 (4): 1226-28. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.07.1325>
21. Zhang W, Liu Z, Zhang J, Ren B, et al. Perinatal outcomes of letrozole-induced ovulation versus hormone replacement protocols. *Frontiers in Endocrinology* 2022; 13: 837731. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.837731>
22. Guan HJ, Tang HY, Li H, Song H, et al. Effect of different endometrial preparation methods on pregnancy outcome of FET in women with a normal menstrual cycle. *J Family Medicine and Primary Care* 2024; 13 (6): 2477-484. [https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc\\_1719\\_23](https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1719_23)
23. Mahutte N, Hartman M, Meng L, Lanes A, et al. Optimal endometrial thickness in fresh and frozen-thaw IVF cycles: An analysis of live birth rates from 96,000 autologous embryo transfers. *Fertility and Sterility* 2022; 117 (4): 792-800. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.12.025>
24. Tomic V, Kasum M, Vucic K. Impact of embryo quality and endometrial thickness on implantation in natural cycle IVF. *Arch Gynecol Obstet* 2020; 301 (5): 1325-30. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05507-4>