



---

# Universidad de Valladolid

## Facultad de Medicina

### TRABAJO FIN DE GRADO

Curso 2021-2022

PREPARACIÓN ENDOMETRIAL PARA  
TRANSFERENCIA DE EMBRIONES VITRIFICADOS  
ANÁLISIS COMPARATIVO DE DOS PROTOCOLOS  
DE TRATAMIENTO

Autora: **MARTA DE LA FUENTE GÓMEZ**

Tutores: **DR. JULIO ALBERTO GOBERNADO TEJEDOR**

**DRA. LAURA BARRERO REAL**

Servicio: **GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

ÍNDICE:

<b>RESUMEN</b> .....	2
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	3
<b>METODOLOGÍA</b> .....	8
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	8
ESTADÍSTICA.....	9
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	10
<b>RESULTADOS</b> .....	10
<b>Tabla 1: Edad de las pacientes y nº de visitas por ciclo de tratamiento</b> .....	11
<b>Tabla 2: Valores de estradiol y progesterona en plasma en el último control.</b> .....	11
<b>Tabla 3: Características ecográficas del endometrio en el último control. ...</b>	12
<b>Tabla 4: Número de embriones transferidos, gestaciones, abortos y     embarazos evolutivos. ....</b>	12
<b>Tabla 5: Análisis de coste efectividad de los dos protocolos de preparación     endometrial. ....</b>	13
<b>DISCUSIÓN</b> .....	13
<b>CONCLUSIONES</b> .....	14
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	15
<b>ANEXOS</b> .....	18
ANEXO 1: Dictamen favorable del comité de ética.....	18
ANEXO 2: Diagrama de flujo de enrolamiento del estudio.....	19
ANEXO 3: Póster .....	20

## RESUMEN

Introducción. En los últimos años, ha aumentado el número de transferencias de embriones criopreservados de los programas de fecundación *in vitro*. Es necesario realizar una preparación endometrial que se lleva a cabo principalmente con dos protocolos: el natural modificado, y el sustituido. En la clínica diaria, se utilizan ambos, pues hasta el momento no hay estudios que se inclinen a favor de uno u otro.

Objetivo. Realizar un estudio comparativo entre el protocolo natural modificado y el sustituido para ver si hay diferencias tanto en los resultados obtenidos como desde el punto de vista económico.

Materiales y Método. Estudio de no-inferioridad: Se evalúa la hipótesis de que no existen diferencias en la tasa de gestación entre ambos protocolos. Y se evalúa cuál es más coste-efectivo.

Resultados. Se iniciaron 559 ciclos de preparación endometrial para criotransferencia embrionaria. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión se rechazaron 177. La muestra del estudio comprende 382 ciclos de tratamiento de los cuales 257 (67.3%) fueron se realizaron bajo protocolo sustituido (PS) y 125 (32.7%) con protocolo natural modificado (PNM). Ambos grupos presentaron las mismas características en cuanto a edad, grosor endometrial y número de embriones transferidos. El número de visitas por ciclo fue superior en el PNM. Los niveles de estradiol en plasma en el último control, fue superior en el PNM. La tasa de gestación fue similar con ambos protocolos. El porcentaje de embarazos que acabó en aborto fue superior en el PS sin significación estadística. El porcentaje de tratamientos que finaliza con el objetivo de tener un bebé en casa fue similar. Con relación a los costes económicos de ambos protocolos, hubo diferencias estadísticamente significativas tanto en los costes farmacológicos de la primera fase del tratamiento como en el coste farmacológico total.

Conclusiones. 1. No se han encontrado diferencias significativas en la tasa de gestación en ambos protocolos. 2. Existe una tendencia favorable en la tasa de aborto para el protocolo natural modificado. 3. El coste medio de la medicación en la primera parte del tratamiento es menor con el PS mientras que el coste medio total si se consigue embarazo evolutivo es menor con el PNM. 4. El coste medio por niño en casa es menor con el PS.

Palabras claves. Transferencia embrionaria. Vitricificación embrionaria. Preparación endometrial. Protocolo natural modificado. Protocolo sustituido.

## INTRODUCCIÓN

En los últimos años, ha aumentado considerablemente el porcentaje de transferencias embrionarias derivadas de los procedimientos de vitrificación y desvitrificación de embriones dentro de los programas de fecundación *in vitro*. Según el informe anual de 2016 de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de EEUU, uno de cada 2 embriones que fueron transferidos había sido vitrificados con anterioridad (1). Esta tendencia está siendo semejante tanto en España como en Europa de acuerdo con la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (2), así como por la Sociedad Española de Fertilidad (3).

Estos hechos son debidos principalmente a cuatro factores:

- En primer lugar, a la eficacia de los protocolos de hiperestimulación ovárica que aumenta el número de embriones que están disponibles tras cada ciclo de tratamiento.
- En segundo lugar, y gracias al desarrollo de mejores técnicas en los laboratorios de reproducción asistida, se ha conseguido prolongar el cultivo del embrión hasta el estadio de blastocisto. De esta manera se selecciona un único embrión, más viable y evita las gestaciones múltiples a la vez que incrementa las tasas de recién nacidos vivos (4).
- El tercer factor ha sido la introducción al uso de la vitrificación como método para la criopreservación de los embriones, favoreciendo su supervivencia tras su descongelación. Es por ello, que han evolucionado sustancialmente consiguiendo unas tasas de supervivencia embrionaria superior al 85-90% con unas tasas de gestación similares a la transferencia de embriones “en fresco”.
- El último factor se trata de la generalización del uso de la estrategia *freeze-all*, que consiste en la segmentación del ciclo y la transferencia diferida del embrión en un ciclo posterior a la estimulación ovárica. Permitiendo así la aplicación de técnicas de diagnóstico preimplantacional así como mejorar los resultados de aquellas pacientes con hiperestimulación ovárica o endometrios no favorables (5).

Por tanto, estos hechos tienen dos consecuencias principales:

- En primer lugar, un aumento de la tasa de gestación acumulada (en fresco + vitrificados) de los procedimientos. Éstos son más eficientes y se evitan

repeticiones de estimulaciones ováricas, pues son necesarios menos tratamientos para conseguir el objetivo de la gestación.

- Y en segundo lugar, permite diferir la transferencia embrionaria cuando ésta no es aconsejable, como, por ejemplo, ante el riesgo de aparición del síndrome de hiperestimulación ovárica, la existencia de pólipos endometriales o incluso ante la aparición de un endometrio no favorable para la implantación.

Para poder realizar la transferencia embrionaria previamente la paciente debe seguir un tratamiento de preparación del endometrio, para conseguir la mejor sincronización entre embrión y endometrio y, por consiguiente, una mayor probabilidad de conseguir un recién nacido vivo. En este estudio se pretende comparar los resultados de dos protocolos de preparación endometrial, para comprobar que no haya diferencias significativas en las tasas de gestación entre ambos protocolos.

Para entender los protocolos que se van a estudiar primero hay que introducir brevemente el ciclo menstrual, el cual cuenta con 3 fases: *proliferativa* (en la que se multiplican las células y las glándulas), *secretora* (la cual ocurre tras la ovulación y es en la que comienza la secreción de la progesterona, que induce la diferenciación del endometrio, lo cual incluye la secreción glandular y la decidualización del estroma); y por último, en ausencia de gestación, la *menstrual* (en la que con la degeneración del cuerpo lúteo caen los niveles de estradiol y de progesterona). (6)

Además, se debe tener en cuenta que para que se produzca la implantación, proceso en el cual el embrión se adhiere a la superficie del endometrio y lo invade, debe haber un endometrio receptivo, un embrión funcional y una sincronía entre el desarrollo de ambos. Este periodo de máxima receptividad uterina es conocido como *ventana de implantación*. (6) Cuando se produce la implantación, el estroma uterino tiene una transformación tisular denominada decidualización, la cual facilita el crecimiento embrionario y la invasión trofoblástica del estroma y los vasos sanguíneos. Esta decidualización del estroma se produce en la mitad de la fase lútea y es necesaria para que se pueda producir la correcta implantación embrionaria en el endometrio. No obstante, la decidua tiene más funciones: selectiva y receptiva, que deben estar en equilibrio; ya que una receptividad excesiva y una pobre selectividad conducirán a una implantación inadecuada de embriones poco viables; mientras que una baja receptividad y una alta selectividad darán lugar a un fallo de implantación. (7,8) Este breve período de tiempo en el que el endometrio es receptivo es dependiente de su exposición a progesterona. La progesterona es una hormona esteroidea que se produce

fundamentalmente en el cuerpo lúteo y tiene afinidad por los receptores endometriales. La acción que ejerce sobre el endometrio permite la implantación embrionaria. Tanto la progesterona como sus derivados son el suplemento de elección en la fase lútea en reproducción asistida. Además, en un ciclo natural se postula que la apertura de la ventana de implantación tiene lugar seis días después de la elevación postovulatoria de la progesterona, y que ésta tendrá una duración de dos a cuatro días. (9)

Además de la progesterona, hay otras hormonas esenciales para que tenga lugar el ciclo ovárico; en la primera fase de *Reclutamiento*, en la que los folículos inician su crecimiento, sus células se vuelven sensibles a LH y FSH. La FSH hace que crezcan las células de la granulosa, en varias capas; y será la capa externa la que se convierta en la llamada Teca. A partir de ese momento, será capaz de sintetizar hormonas esteroideas y con ayuda de la LH actuando sobre la propia Teca. Ésta forma andrógenos que pasan a la granulosa, una vez allí y gracias a la FSH, que activa a la aromatasas, los transforma en estrógenos, aumentando tanto el estradiol como la FSH. A continuación, los estrógenos junto con la inhibina B ejercerán un efecto de inhibición sobre la hipófisis, que disminuirá los niveles de FSH. Será únicamente aquel folículo que tenga una densidad de receptores para FSH superior, el que continuará su crecimiento, lo que se denominará: *Selección y dominancia folicular*. (9)

Mientras tanto, se sigue secretando estradiol hasta un pico que a su vez produce un pico de LH por un efecto de retroalimentación positiva del estradiol sobre la hipófisis. Además, la LH también es responsable de la producción de progesterona cuando actúa sobre las células de la granulosa.(9)

El pico de LH reanuda la meiosis del ovocito que hasta entonces estaba detenida en diplotene y la ovulación por rotura del folículo por la zona del estigma. (9)

Con la formación del cuerpo lúteo, los niveles de progesterona siguen aumentando hasta llegar un punto en el que, si no se ha producido la fecundación, por efecto negativo de la progesterona sobre el hipotálamo, disminuye la FSH y LH que disminuyen, a su vez, las hormonas esteroideas. Es esta privación hormonal la que desencadena la menstruación. (9)

Sin embargo, si se produce la fecundación e implantación embrionaria, el trofoblasto va a ser capaz de sintetizar Gonadotropina Coriónica Humana, la cual consta de una estructura similar a la LH, que estimulará al cuerpo lúteo para que siga produciendo progesterona, permitiendo que el endometrio siga su proceso de decidualización para mantener el embarazo durante las primeras semanas de gestación. (9)

Por tanto, es esencial monitorizar la progesterona, pues durante la fase folicular debiera permanecer muy baja, influyendo negativamente su elevación (1,5-2,0 ng/mL) en la maduración prematura del endometrio. De hecho, un estudio demostró que había peores resultados cuando el día de la inducción de la maduración ovocitaria eran los niveles de progesterona mayores a 1,5 ng/ml. (10). Por consenso el valor utilizado como medida de progesterona sérica en una preparación endometrial es el del día de la transferencia o el día anterior. Otra cuestión a valorar con la progesterona es el momento de su inicio: un estudio que compara la tasa de gestación en donación de ovocitos iniciando la progesterona el día de la donación vs al día siguiente de esta no encontró diferencias en cuanto a resultados reproductivos (11). En cuanto a las formas de administración de la progesterona; en un reciente metaanálisis, con más de nueve mil pacientes, en el que se comparaban vías, dosis y formas de administración no se encontró que ninguna fuese superior al resto (12). Cabe destacar que la vía subcutánea se comenzó a utilizar posterior a este estudio, se presenta como una buena alternativa para aquellas mujeres que no desean utilizar la vía vaginal o la intramuscular por los posibles efectos adversos (13).

Además, también se requiere la monitorización regular de los niveles de LH en sangre u orina. Se asume que la ovulación ocurrirá 36-40 horas posterior a que se observe un incremento de estos niveles (14). No está claramente definido lo que se considera un pico de LH en sangre, no obstante, se le considera a la presencia de niveles superiores al doble de la media de las determinaciones anteriores o simplemente por encima de 10 UI/ml. Es precisamente para evitarse tener que medir regularmente estos niveles que con frecuencia se realiza el control por evaluación ecográfica seriada, y cuando el folículo dominante alcance el diámetro adecuado de 17-18 mm, se administre la dosis de hCG, para inducir la maduración ovocitaria final y la ovulación (36-38 horas después) (14).

En este estudio, los dos protocolos que vamos a comparar se explican a continuación:

#### 1. Protocolo natural modificado.

Aprovecha las hormonas que produce la paciente, concretamente el estradiol que permite la proliferación endometrial. Para ello debe darse la condición *sine qua non* que la paciente presente un ciclo ovulatorio. Para ello se monitoriza ecográfica y hormonal del ciclo. Cuando se constata la existencia de un folículo periovulatorio se induce farmacológicamente la ovulación (habitualmente con HCG), se inicia el soporte

de fase lútea con progesterona y se programa la transferencia embrionaria de forma sincrónica con el número de días de evolución embrionaria.

Este tipo de protocolo tiene la ventaja de utilizar menos medicación y consigue teóricamente unos niveles superiores de progesterona al persistir el cuerpo lúteo y en caso de gestación del cuerpo lúteo gestacional.

Los inconvenientes son que no se puede utilizar en ciclos anovulatorios y la posibilidad de ovulación prematura (escape ovulatorio) que obliga a cancelar el ciclo.

## 2. Protocolo sustituido.

Consiste en la administración suprafisiológica de estradiol desde el inicio del ciclo que produce la anulación del eje hipotálamo-hipófisis-ovario y permite la proliferación endometrial. Requiere menos controles que igualmente son ecográficos y hormonales (estradiol y progesterona) y cuando se consigue un grosor endometrial adecuado superior a 7 mm se añade la administración de progesterona que induce la transformación secretoria del endometrio y se programa la transferencia embrionaria de forma sincrónica con el número de días de evolución embrionaria.

La ventaja fundamental que al ser menos rígido permite una mejor adecuación de la agenda de visitas. Además, el índice de cancelación es menor ya que la supresión hipofisaria disminuye casi a cero la posibilidad de escapes ovulatorios.

El inconveniente fundamental es que al no existir cuerpo lúteo requiere la administración prolongada de estrógenos y progesterona hasta que la placenta adquiera la función endocrina aumentando los efectos secundarios (la mayor parte menores). Además, en los últimos dos-tres años existen periodos de desabastecimiento de medicación por rotura de stock de las empresas farmacéuticas con el estrés que genera a las pacientes al tener tantas dificultades para conseguir la medicación.

La evidencia científica no parece mostrar datos a favor de un protocolo u otro en función de las tasas de embarazo clínico, existiendo dudas respecto a la tasa de abortos que algunos estudios es mayor en el protocolo sustituido (15–17).

Recientemente, un amplio estudio multicéntrico de no-inferioridad entre ambos protocolos de preparación endometrial no demostró ninguna diferencia significativa en las tasas de recién nacidos vivos, o embarazos clínicos (18) Además, los costos de ambas modalidades de tratamiento fueron comparables, pero comunicó una tendencia a la baja tasa de éxito general y altas tasas de aborto espontáneo (19). Un análisis retrospectivo previo ha mostrado una mayor tasa de aborto espontáneo para el protocolo



sustituido en comparación con el protocolo natural modificado, aunque esto podría estar relacionado con la mayor proporción de pacientes con síndrome de ovario poliquístico en el protocolo sustituido (20).

## METODOLOGÍA

### DISEÑO DEL ESTUDIO

1. Población de estudio.  
Pacientes incluidas en el programa de FIV que realizaron un ciclo de criotransferencia de embriones vitrificados previamente en la Unidad de Reproducción Humana Asistida del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.
2. Periodo estudiado.  
1 de enero 2020 a 31 de diciembre de 2021.
3. Tamaño muestral.  
Se considera un tamaño muestral de al menos 200 casos (la mitad en cada brazo de tratamiento).  
Se recogerán todas las transferencias de embriones vitrificados realizadas durante el periodo de estudio.
4. Tipo de estudio.  
Observacional retrospectivo
5. Muestreo y asignación de pacientes.  
Se incluyeron todos los ciclos de criotransferencia que se realizaron durante el periodo de estudio. La asignación a uno u otro protocolo de tratamiento se hizo en función de las características de la paciente siguiendo los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

<b>PROTOCOLO NATURAL MODIFICADO</b>	<b>PROTOCOLO SUSTITUIDO</b>
<u>CRITERIOS DE INCLUSIÓN.</u>	<u>CRITERIOS DE INCLUSIÓN.</u>
1. Embriones disponibles para transferencia tras descongelación.	1. Embriones disponibles para transferencia tras descongelación.
2. Desarrollo folicular propio de ciclo ovulatorio.	2. Ausencia de desarrollo folicular.
3. Folículo >16 mm	3. Diagnóstico de Fallo Ovárico Prematuro u Oculto
4. Progesterona < 2 ng/ml	4. Ausencia de menstruaciones regulares.

<u>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</u>	<u>CRITERIOS DE EXCLUSION</u>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Antecedente de escape ovulatorio o luteinización precoz (elevación de progesterona sérica &gt; 2 ng/ml).</li> <li>2. Progesterona sérica &gt; 2 ng/ml en último control.</li> <li>3. Grosor endometrial &lt; 7 mm en último control ecográfico.</li> <li>4. Imposibilidad de controles frecuentes.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Progesterona sérica &gt; 2 ng/ml en último control</li> <li>2. Grosor endometrial &lt; 7 mm en último control ecográfico.</li> </ol>

#### 6. Planteamiento del estudio.

El diseño del estudio se ha planteado como un estudio de no-inferioridad entre los dos protocolos de tratamiento. Por lo tanto, la Hipótesis del estudio sería: No hay diferencias en la tasa de gestación entre ambos protocolos (H0). Mientras que la Hipótesis alternativa: Existen diferencias en la tasa de gestación entre ambos protocolos (H1).

Además, se valorará el impacto económico de ambos tratamientos para descubrir cuál es el más adecuado desde el punto de vista coste-efectivo.

#### ESTADÍSTICA

##### 1. Variables de estudio:

- a. Edad de la paciente, tipo de protocolo, medicación empleada y dosis total, días de tratamiento (sustituido), número de visitas.
- b. Grosor y tipo endometrial, estradiol y progesterona el día del último control.
- c. Número y Calidad de embriones transferidos. Estradiol y progesterona (sólo en ciclos sustituidos) necesidad de suplemento adicional de progesterona (sólo en ciclos sustituidos)

##### 2. Variables de resultado

- a. Gestación Bioquímica (HCG en sangre a los 12-14 días de la transferencia), Gestación clínica (determinada por ecografía a las 5 semanas de la transferencia), Finalización de la gestación (aborto, recién nacido)

b. Datos económicos: nº de visitas, coste de medicación empleada.

### 3. Estadísticos.

a. Variables cuantitativas continuas

Se determinará la normalidad de la distribución con la prueba de Kolmogorov-Sminov. Las variables normales se expresarán mediante la media y la desviación estándar mientras que el resto con la mediana y el intervalo intercuartílico.

b. Variables cuantitativas discretas y cualitativas.

Se expresarán mediante porcentajes.

c. Para ver si los grupos son homogéneos se analizarán las variables empleando la prueba de T-Student para variables cuantitativas con distribución normal o la prueba de U-Mann-Whitney si la distribución es no-normal. Para comparar porcentajes se empleará la prueba de Chi-cuadrado con la corrección de Yates si procede.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

Debido al diseño del estudio (retrospectivo) no se recoge el consentimiento informado de las pacientes.

Los datos se obtienen de las bases de datos de la Unidad de Reproducción Asistida y la Historia Clínica de las pacientes.

En todo momento se salvaguardarán los datos personales anonimizando a las pacientes según la normativa recogida en la legislación de protección de datos (LOPD 15/1999).

Este estudio ha sido validado por el comité de ética: PI 21-2488 TFG. (Anexo 1).

## RESULTADOS

Durante el periodo de estudio (1 de enero de 2020 a 31 de diciembre de 2021) en la Unidad de Reproducción Humana Asistida (URHA) del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV) se iniciaron 559 ciclos de preparación endometrial para criotransferencia embrionaria. 126 ciclos (22.54%) se cancelaron por diversos motivos (ovulación/luteinización espontánea, error de administración de la medicación por parte de la paciente, abandono de tratamiento por COVID o razones personales). El resto de los ciclos se concluyeron satisfactoriamente (433) y se programó la descongelación embrionaria. En 45 casos no hubo supervivencia embrionaria y no se pudo realizar la transferencia (10,4% de las descongelaciones). Del total de 388

criotransferencias embrionarias realizadas, 6 se excluyeron del estudio por haberse empleado un protocolo estimulado (no incluido en el estudio). Por lo tanto, la muestra del estudio comprende 382 ciclos de tratamiento de los cuales 257 (67.3%) fueron se realizaron bajo protocolo sustituido (PS) y 125 (32.7%) con protocolo natural modificado (PNM). (Anexo 2)

Una vez analizadas las variables, los resultados estadísticos fueron:

En primer lugar, la mediana de edad en ambos protocolos es la misma, 37 años, con un rango intercuartílico entre 34 y 39 años. El número de visitas por ciclo era superior en el PNM, 2 (1-2.5), mientras que en el PS, 1 (1-2). Esta diferencia es estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ).

**Tabla 1: Edad de las pacientes y nº de visitas por ciclo de tratamiento**

Variable	PS	PNM	p
N	257	125	
Edad el día de la transferencia (años) <sup>1</sup>	37 (34-39)	37 (34-39)	0.725 <sup>a</sup>
Nº de visitas por ciclo <sup>1</sup>	1 (1-2)	2 (1-2.5)	<0.001 <sup>a</sup>
1. Mediana (Q1-Q3)			
a. Prueba de U de Mann-Whitney para muestras independientes.			

En cuanto a los niveles de estradiol y progesterona en plasma en el último control, medido en ng/ml, ambos fueron superiores en el PNM con un estradiol de 235 (170.5-314.5) y una progesterona de 0.28 (0.15-0.54), mientras que los valores del PS fueron de estradiol 177 (127.5-235) y progesterona de 0.24 (0.14-0.27). Únicamente la diferencia de niveles de estradiol es estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ).

**Tabla 2: Valores de estradiol y progesterona en plasma en el último control.**

Variable	PS	PNM	p
N	257	125	
Estradiol (pg/ml) <sup>1</sup>	177 (127.5-235)	235 (170.5-314.5)	<0.001 <sup>a</sup>
Progesterona (ng/ml) <sup>1</sup>	0.24 (0.14-0.27)	0.28 (0.15-0.54)	0.47 <sup>a</sup>
1. Mediana (Q1-Q3)			
a. Prueba de U de Mann-Whitney para muestras independientes.			

En cuanto al endometrio de las participantes, no hubo diferencias significativas ni en el grosor, medido en mm, que fue 9 (8-10) en el PS y 9 (8.2-10) en el PNM; ni en el tipo de endometrio.

**Tabla 3: Características ecográficas del endometrio en el último control.**

Variable	PS	PNM	P
N	257	125	
Grosor endometrial (mm) <sup>1</sup>	9 (8-10)	9 (8.2-10)	0.516 <sup>a</sup>
Tipo de endometrio <sup>2</sup>			
- A	- 236 (91.8%)	- 115 (92%)	0.651 <sup>b</sup>
- B	- 16 (6.2%)	- 6 (4.8%)	
- C	- 5 (1.9%)	- 4 (3.2%)	
1. Mediana (Q1-Q3) 2. N (%) a. Prueba de U de Mann-Whitney para muestras independientes. b. Chi-cuadrado			

Tampoco se hallaron resultados con diferencias estadísticamente significativas entre ambos protocolos en el número de embriones transferidos (uno en la mayor parte de los casos). Respecto a la tasa de gestación fue similar en ambos protocolos (34,2% vs 32,8%; p= 0,78) al igual que en el tipo de gestación con menos de 5% de gestaciones gemelares. Sin embargo, el porcentaje de embarazos que acabó en aborto fue superior en el PS (32,95% vs 24,39%), aunque estos datos muestran una tendencia no alcanzó significación estadística (p=0,32). En cualquier caso, el porcentaje de tratamientos que finaliza con el objetivo de tener un bebé en casa fue similar (23% vs 24,8%).

**Tabla 4: Número de embriones transferidos, gestaciones, abortos y embarazos evolutivos.**

Variable	PS	PNM	P
N	257	125	
Nº de embriones transferidos <sup>2</sup>			
- 1	- 175 (72%)	- 99 (79.2%)	0.130 <sup>b</sup>
- 2	- 82 (18%)	- 26 (20.8%)	
Gestaciones <sup>2</sup>	88 (34.24%)	41(32.8%)	0.780 <sup>b</sup>
Abortos <sup>2</sup>	29/88 (32.95%)	10/41 (24.39%)	0.324 <sup>b</sup>
Embarazos evolutivos <sup>2</sup>	59 (23%)	31 (24.8%)	0.69 <sup>b</sup>
Tipo de gestación <sup>2</sup>			
- Única	- 84	- 39	0.391 <sup>b</sup>
- Gemelar	- 4 (4.54%)	- 2 (4.88%)	
2. N (%) b. Chi-cuadrado			

Con relación a los costes económicos de ambos protocolos, hubo diferencias estadísticamente significativas tanto en los costes farmacológicos de la primera fase del tratamiento ( $p < 0.001$ ) como en el coste farmacológico total (contabilizando únicamente cuando el niño llegaba a casa) ( $p < 0.001$ ). A partir de estas dos variables calculamos una tercera, el coste medio para conseguir un niño en casa, con la fórmula:

Coste medio para conseguir un niño en casa = (coste 1ª fase x probabilidad de no conseguir embarazo) + (coste total x probabilidad de conseguir embarazo), dando como resultados: 72.66 € en el PS y 84.78 € en el PMN.

**Tabla 5: Análisis de coste efectividad de los dos protocolos de preparación endometrial.**

Variable	PS	PNM	p
N	257	125	
Coste farmacológico (1ª fase de tratamiento) (€) <sup>1,3</sup>	36.56 (30.25-2.87)	66.13 (56.61-75.65)	<0.001 <sup>a</sup>
Coste farmacológico total (solo niño en casa) (€) <sup>1,3</sup>	195.12 (145.55-244.69)	149.38 (95.66-203.1)	<0.001 <sup>a</sup>
Coste medio para conseguir un niño en casa (€) <sup>4</sup>	72.66	84.78	
1. Mediana (Q1-Q3) 3. Precio venta público a 31/12/2021 4. Coste medio para conseguir un niño en casa = (coste 1ª fase x probabilidad de no conseguir embarazo) + (coste total x probabilidad de conseguir embarazo) a. Prueba de U de Mann-Whitney para muestras independientes.			

## DISCUSIÓN

En primer lugar, debemos destacar el tamaño muestral (N=382), superior a la mayoría de los estudios publicados (16,21–23).

En segundo lugar, debemos decir que no hemos encontrado diferencias entre las características de ambos grupos (edad, nº de embriones transferidos, etc.) lo que indica que ambos grupos son comparables.

Las tasas de gestación, así como el porcentaje de recién nacidos vivos, son similares tanto en el estudio de Groenewoud et al., como en los publicados por Greco

et al, y Sheikhi et al. (18,21,22). Este dato es importante ya que nos permite elegir el tipo de preparación endometrial en función de las características de la paciente, sus preferencias o la diferente disponibilidad de fármacos sin detrimento de las posibilidades de éxito.

Un hecho destacable es la tasa de abortos que hemos encontrado en ambos grupos con un mayor número de embarazos que terminan en aborto en el protocolo sustituido que, aunque no adquiere significación estadística, si ha sido comunicado por otros autores (15-17, 20). Este inconveniente podría estar relacionado por la ausencia de cuerpo lúteo gestacional en el caso del protocolo sustituido por lo que unos niveles hormonales inadecuados podrían ser deletéreos para la continuación de la gestación antes de la 10-12 semana de embarazo cuando la placenta adquiere la competencia hormonal completa.

En referencia al coste, existen poca evidencia al respecto. Hreinsson et al. concluyeron que los costes de ambos protocolos eran comparables (19), mientras que, en este estudio, aunque la primera parte del tratamiento el coste es menor con el PS, si analizamos el coste total del tratamiento para conseguir un embarazo es menor el del PNM. Si tenemos en cuenta la tasa de embarazo y aborto de cada protocolo, el coste medio para conseguir el objetivo de tener un bebé en casa resulta inferior con el protocolo sustituido en unos 12 euros.

La fortaleza de este estudio se basa en el amplio tamaño muestral, la realización en único centro con lo que introduce menor sesgo en los criterios de los observadores y en el análisis económico. Por el contrario, la debilidad del mismo se encuentra en que es un estudio observacional en el que la asignación de las pacientes a un protocolo u otro no se ha randomizado sino que se ha realizado en base a criterios clínicos.

## **CONCLUSIONES**

1. No se han encontrado diferencias significativas en la tasa de gestación en ambos protocolos.
2. Aunque existe una tendencia favorable en la tasa de aborto para el protocolo natural modificado, no se han hallado diferencias estadísticamente significativas.
3. El número de visitas con el PS es menor que con el PNM.

4. Los niveles de estradiol y progesterona al final de la fase proliferativa son mayores con el PNM.
5. El coste medio de la medicación en la primera parte del tratamiento es menor con el PS mientras que el coste medio total si se consigue embarazo evolutivo es menor con el PNM.
6. El coste medio por niño en casa es menor con el PS.

## **BIBLIOGRAFÍA**

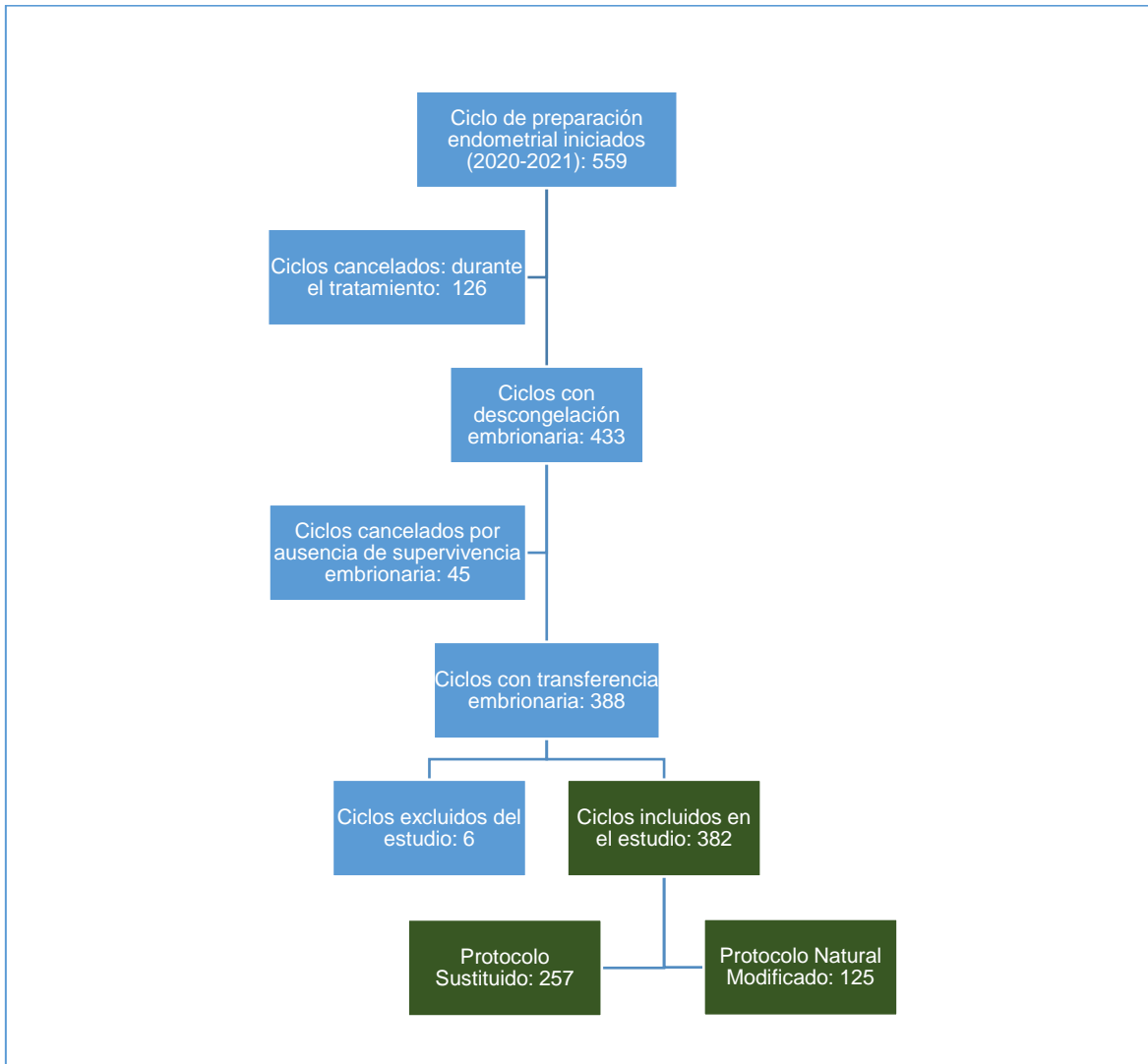
1. Gleicher N, Mochizuki L, Barad DH. Time associations between U.S. birth rates and add-ons to IVF practice between 2005–2016. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 13 de julio de 2021;19:110.
2. De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, Wyns C, Mocanu E, Motrenko T, et al. ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE: The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod Oxf Engl*. 1 de septiembre de 2018;33(9):1586-601.
3. Informe\_estadisticoSEF\_2017.pdf [Internet]. [citado 28 de marzo de 2022]. Disponible en: [https://cnrha.sanidad.gob.es/registros/pdf/Informe\\_estadisticoSEF\\_2017.pdf](https://cnrha.sanidad.gob.es/registros/pdf/Informe_estadisticoSEF_2017.pdf)
4. Glujovsky D, Farquhar C, Retamar AMQ, Sedo CRA, Blake D. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 [citado 28 de marzo de 2022];(6). Disponible en: <https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.cd002118.pub5>
5. Blockeel C, Drakopoulos P, Santos-Ribeiro S, Polyzos NP, Tournaye H. A fresh look at the freeze-all protocol: a SWOT analysis. *Hum Reprod*. marzo de 2016;31(3):491-7.
6. preparacionEndometrial13.pdf [Internet]. [citado 28 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.sefertilidad.net/docs/grupos/endo/preparacionEndometrial13.pdf>
7. Macklon N. Recurrent implantation failure is a pathology with a specific transcriptomic signature. *Fertil Steril*. julio de 2017;108(1):9-14.
8. Macklon NS, Brosens JJ. The human endometrium as a sensor of embryo quality. *Biol Reprod*. octubre de 2014;91(4):98.
9. OBGYN Podcast. Ciclo ovárico [Internet]. 2021 [citado 28 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=73fwju7fDfo>



10. Bosch E, Labarta E, Crespo J, Simón C, Remohí J, Jenkins J, et al. Circulating progesterone levels and ongoing pregnancy rates in controlled ovarian stimulation cycles for in vitro fertilization: analysis of over 4000 cycles. *Hum Reprod Oxf Engl*. agosto de 2010;25(8):2092-100.
11. Escribá MJ, Bellver J, Bosch E, Sánchez M, Pellicer A, Remohí J. Delaying the initiation of progesterone supplementation until the day of fertilization does not compromise cycle outcome in patients receiving donated oocytes: a randomized study. *Fertil Steril*. julio de 2006;86(1):92-7.
12. van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JAM, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 7 de julio de 2015;(7):CD009154.
13. Baker VL, Jones CA, Doody K, Foulk R, Yee B, Adamson GD, et al. A randomized, controlled trial comparing the efficacy and safety of aqueous subcutaneous progesterone with vaginal progesterone for luteal phase support of in vitro fertilization. *Hum Reprod Oxf Engl*. 10 de octubre de 2014;29(10):2212-20.
14. Andersen AG, Als-Nielsen B, Hornnes PJ, Franch Andersen L. Time interval from human chorionic gonadotrophin (HCG) injection to follicular rupture. *Hum Reprod Oxf Engl*. diciembre de 1995;10(12):3202-5.
15. 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. *Hum Reprod*. 1 de noviembre de 2017;32(11):2234-42.
16. Labrosse J, Lobersztajn A, Pietin-Vialle C, Villette C, Dessapt AL, Jung C, et al. Comparison of stimulated versus modified natural cycles for endometrial preparation prior to frozen embryo transfer: a randomized controlled trial. *Reprod Biomed Online*. abril de 2020;40(4):518-24.
17. 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. *Cochrane Database Syst Rev*. 28 de octubre de 2020;2020(10):CD006359.
18. Groenewoud ER, Cantineau AEP, Kollen BJ, Macklon NS, Cohlen BJ. What is the optimal means of preparing the endometrium in frozen-thawed embryo transfer cycles? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 1 de marzo de 2017;23(2):255-61.
19. Hreinsson J, Hardarson T, Lind AK, Nilsson S, Westlander G. Perspectives on results from cryopreservation/thawing cycles. *Hum Reprod Oxf Engl*. diciembre de 2016;31(12):2894.
20. Tomás C, Alsbjerg B, Martikainen H, Humaidan P. Pregnancy loss after frozen-embryo transfer--a comparison of three protocols. *Fertil Steril*. noviembre de 2012;98(5):1165-9.

21. Greco E, Litwicka K, Arrivi C, Varricchio MT, Caragia A, Greco A, et al. 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.* julio de 2016;33(7):873-84.
22. Sheikhi O, Golsorkhtabaramiri M, Esmaeilzadeh S, Mahouti T, Heidari FN. Reproductive outcomes of vitrified blastocyst transfer in modified natural cycle versus mild hormonally stimulated and artificial protocols: A randomized control trial. *JBRA Assist Reprod.* 1 de septiembre de 2018;22(3):221-7.
23. Isikoglu M, Aydinuraz B, Avci A, Kendirci Ceviren A. Modified natural protocol seems superior to natural and artificial protocols for preparing the endometrium in frozen embryo transfer cycles. *Minerva Ginecol.* agosto de 2020;72(4):195-201.

## ANEXO 2: Diagrama de flujo de enrolamiento del estudio.



## ANEXO 3: Póster



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

# PREPARACIÓN ENDOMETRIAL PARA TRANSFERENCIA DE EMBRIONES VITRIFICADOS. ANÁLISIS COMPARATIVO DE DOS PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO.

Autora: Marta de la Fuente Gómez

Tutores: Dra. Laura Barrero Real y Dr. Julio Alberto Gobernado Tejedor



- **Introducción.** Ha aumentado el número de transferencias de embriones criopreservados de los programas de fecundación in vitro. La preparación endometrial se lleva a cabo principalmente con dos protocolos el natural modificado, y el sustituido. En la clínica diaria, se utilizan ambos.
- **Objetivo.** Realizar un estudio comparativo entre el protocolo natural modificado (PNM) y el sustituido (PS): diferencias en los resultados obtenidos y punto de vista económico.
- **Materiales y Método** Estudio de no-inferioridad. H0: no existen diferencias en la tasa de gestación entre ambos protocolos. Y se evalúa cuál es más coste-efectivo.
- **Resultados** La muestra comprende 382 ciclos de tratamiento, de los cuales 257 (67.3%) fueron realizados bajo PS y 125 (32.7%) con PNM. Ambos grupos presentaron las mismas características en cuanto a edad, grosor endometrial y número de embriones transferidos. El nº de visitas por ciclo fue superior en el PNM. Los niveles de estradiol en plasma en el último control, fue superior en el PNM. La tasa de gestación fue similar con ambos protocolos. El porcentaje de embarazos que acabó en aborto fue superior en el PS sin significación estadística. El porcentaje de tratamientos que finaliza con el objetivo de tener un bebé en casa fue similar. Con relación a los costes económicos, hubo diferencias estadísticamente significativas tanto en los costes farmacológicos de la primera fase del tratamiento como en el coste farmacológico total.
- **Conclusiones.** 1. No diferencias significativas en la tasa de gestación en ambos protocolos. 2. Tendencia favorable en la tasa de aborto para el protocolo natural modificado. 3. Coste medio de la medicación en la primera parte del tratamiento es menor con el PS. Coste medio total si se consigue embarazo evolutivo es menor con el PNM. 4. Coste medio por niño en casa es menor con el PS.

Variable	PS	PNM	p
<b>N</b>	257	125	
<b>Edad el día de la transferencia (años)<sup>1</sup></b>	37 (34-39)	37 (34-39)	0,725 <sup>a</sup>
<b>Nº de visitas por ciclo<sup>1</sup></b>	1 (1-2)	2 (1-2,5)	<0,001 <sup>b</sup>
<b>Estradiol en plasma en último control (pg/ml)</b>	177 (127,5-235)	235 (170,5-314,5)	<0,001 <sup>a</sup>
<b>Progesterona en plasma en último control (ng/ml)</b>	0,24 (0,140,27)	0,28 (0,150,54)	0,047 <sup>a</sup>
<b>Grosor endometrial (mm)</b>	9 (8-10)	9 (8,2-10)	0,516 <sup>a</sup>
<b>Tipo de endometrio<sup>2</sup></b>			
- A	- 236 (91,8%)	- 115 (92%)	0,651 <sup>b</sup>
- B	- 16 (6,2%)	- 6 (4,8%)	
- C	- 5 (1,9%)	- 4 (3,2%)	
<b>Nº de embriones transferidos<sup>3</sup></b>			
- 1	- 175 (72%)	- 99 (79,2%)	0,130 <sup>b</sup>
- 2	- 82 (18%)	- 26 (20,8%)	
<b>Gestaciones<sup>4</sup></b>	88 (34,24%)	41 (32,8%)	0,780 <sup>b</sup>
<b>Abortos<sup>4</sup></b>	29/88 (32,95%)	10/41 (24,39%)	0,324 <sup>b</sup>
<b>Niño en casa<sup>2</sup></b>	59 (23%)	31 (24,8%)	0,69 <sup>a</sup>
<b>Tipo de gestación<sup>2</sup></b>			
- Única	- 84	- 39	0,391 <sup>b</sup>
- Gemelar	- 4 (4,54%)	- 2 (4,88%)	
<b>Coste farmacológico (1ª fase de tratamiento)<sup>1</sup> (€)</b>	36,56 (30,252,87)	66,13 (56,6175,65)	<0,001 <sup>b</sup>
<b>Coste farmacológico total (solo niño en casa) (€)</b>	195,12 (145,55244,69)	149,38 (95,66203,1)	<0,001 <sup>b</sup>
<b>Coste medio para conseguir un niño en casa (€)</b>	72,66	84,78	

1. Mediana (Q1-Q3)  
2. N (%)  
3. Precio venta público a 31/12/2021  
4. Coste medio para conseguir un niño en casa = (coste 1ª fase x probabilidad de no conseguir embarazo) + (coste total x probabilidad de conseguir embarazo)  
a. Prueba de U de Mann-Whitney para muestras independientes  
b. Chi-cuadrado