

Universidad de Valladolid
Facultad de Medicina
Grado en Medicina



Universidad de Valladolid

INFLUENCIA DE LA VÍA DE ADMINISTRACIÓN DE LA MEDICACIÓN EN LA PREPARACIÓN ENDOMETRIAL PARA CRIOTRANSFERENCIA EMBRIONARIA

Autor:

María Nieto Alonso

Tutor:

Luis Rodríguez-Tabernero Martín

Trabajo Fin de Grado

Junio 2016

RESUMEN

La criotransferencia embrionaria es una técnica muy utilizada en la actualidad en las unidades de reproducción asistida; precisa una preparación endometrial previa, para conseguir un endometrio adecuado para la implantación embrionaria. El objetivo principal del estudio es comparar la preparación endometrial con estrógenos vía oral (Meriestra®) o estrógenos vía transdérmica (Evopad®); y su posible relación con las tasas de embarazo. Este estudio retrospectivo se realiza en la Unidad de Reproducción Asistida del Hospital Clínico Universitario de Valladolid recogiendo las criotransferencias de los años 2013, 2014 y 2015; con un total de 253 criotransferencias, 170 en tratamiento con Meriestra® y 83 en tratamiento con Evopad®. Los resultados muestran que no hay diferencias significativas entre la vía de administración utilizada para la estrogenoterapia y las tasas de embarazo, al igual que tampoco hay diferencias con el tipo ni espesor endometrial. Las tasas de embarazo son bastantes superiores si la transferencia se realiza en estadio embrionario de blastocisto, pero no dependen del estradiol total a final de ciclo; el cual es bastante superior con estradiol vía oral que con transdérmico. Por lo tanto, cualquier elección de estrogenoterapia es igual de eficaz para la realización de la preparación endometrial para criotransferencia.

Palabras clave: Criotransferencia embrionaria, preparación endometrial, estrogenoterapia.

INTRODUCCIÓN

IMPORTANCIA DE LAS TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

El estudio y tratamiento de la esterilidad humana tuvo un punto de inflexión en 1978, cuando Edwards y Steptoe consiguieron el primer nacimiento mediante Fecundación In Vitro (FIV)(1); de ahí en adelante gracias a la evolución farmacológica (fabricación de gonadotropinas, análogos de la GnRH, medios de cultivo) y técnica (ecógrafos, incubadoras y material de laboratorio) el desarrollo de las técnicas de reproducción asistida (TRA) ha sido continuo. Esto ha permitido mejorar los resultados en tasas de nacido vivo y la disminución de las complicaciones. Gracias a todo lo anterior la expansión de las TRA a nivel mundial ha sido imparable en el tratamiento de todas las muy diversas causas de infertilidad.(2)

Se habla de esterilidad cuando una pareja lleva manteniendo relaciones sexuales sin protección durante más de un año sin conseguir una gestación. Se estima que la incidencia de la esterilidad oscila alrededor del 15%, lo que significa que 1 de cada 6 parejas tendrá dificultades para la concepción. Además, el retraso en la edad a la que las mujeres buscan ser madres en las sociedades occidentales conlleva un incremento de la incidencia y de la demanda de uso de las TRA, habiendo alcanzando hoy en día tasas de 1-3% de los nacidos vivos. (3)

A pesar de la mejoría en los resultados de las TRA, estos siguen estando limitados por la edad de la mujer y la calidad ovocitaria, consiguiéndose unas tasas de gestación por ciclo de FIV/ICSI aproximadamente del 50% en las menores de 40 años frente al 10-15% en las mayores de 40 años. (4)

CRIOPRESERVACIÓN: VITRIFICACIÓN

La reproducción asistida utiliza diversas técnicas para criopreservar ovocitos, embriones y espermatozoides. En sus inicios el método más usado era la congelación lenta, actualmente reservado casi exclusivamente para la preservación de espermatozoides, ya que no altera su calidad y los resultados son excelentes. Sin embargo, hoy en día el método de elección para la conservación de ovocitos y embriones es la vitrificación.(5)

El primer estudio publicado sobre la vitrificación data de los años 80, este procedimiento consiste en un congelado ultrarrápido, de esta manera las estructuras celulares grandes (contienen mayor citoplasma) como los ovocitos y embriones no son dañados por la formación de cristales, algo que sucedía con el proceso de congelación lenta, que dañaba las estructuras intracelulares empeorando el pronóstico. La vitrificación es un método rápido, con pocos pasos, y que necesita un menor contacto con los aditivos crioprotectores, que además se utilizan a menor concentración que en la congelación lenta. (6) Así, la vitrificación ha supuesto un avance para la reproducción asistida, consiguiendo unas mejores tasas de descongelación de ovocitos y embriones, sin pérdida de calidad de los mismos; lo que permite a las mujeres preservar su fertilidad (congelación de ovocitos o embriones) y aumentar los resultados de las TRA, ya que con un único ciclo de estimulación ovárica se pueden conseguir embriones de calidad para varios intentos, mejorando de esa forma las tasas de gestación acumulada por punción. (5)

Las tasas de supervivencia embrionaria son mayores con la vitrificación que con la congelación lenta (alrededor de un 80-90% frente un 50-60%), y parece que también su potencial implantatorio postdescongelación es superior (sobre todo en el caso de los blastocistos, y no tan marcado con los embriones en células), por lo que finalmente se consigue un aumento significativo de la tasa de implantación por embrión descongelado (20.7% en vitrificación, respecto a un 7,5% en congelación lenta).(7, 8) Algo parecido sucede cuando comparamos los resultados obtenidos con la congelación de ovocitos mediante ambas técnicas. (9, 10) Gracias a todo ello, la vitrificación ha conseguido incrementar las tasas de embarazo y nacido vivo, y hoy día es la técnica de elección para la conservación de ovocitos y embriones.

Otra ventaja adicional de la congelación, y en particular de la vitrificación por sus mejores resultados, es facilitar la transferencia de un menor número de embriones (ya que los sobrantes serán vitrificados para otros intentos posteriores), gracias a lo cual disminuyen las tasas de embarazos múltiples (una de las complicaciones más frecuentes de las TRA); esto se consigue gracias a la transferencia electiva de un único embrión (eSET). La tasa de gestación acumulada cuando se utiliza la eSET en mujeres seleccionadas, no

muestra diferencias con la transferencia de dos embriones respecto a tasa de implantación, gestación, aborto o de recién nacido, pero si muestra resultados significativos respecto a la disminución de la tasa de embarazo múltiple ($p=0,05$).⁽¹¹⁾ Los buenos resultados con la transferencia de embriones vitrificados también permiten que en caso de riesgo de Síndrome de Hiperestimulación ovárica (SHO) optemos por congelar todos los embriones y transferirlos en un ciclo posterior, evitando de esta manera el riesgo de SHO tardío, más grave y duradero, asociado a la consecución de la gestación.⁽¹²⁾ Incluso algunos autores propugnan la vitrificación sistemática de todos los embriones (Vitrification all protocols) para transferirlos en un ciclo posterior por el efecto nocivo de la estimulación ovárica y los altos niveles de estradiol secundarios a la misma, sobre la implantación embrionaria. ⁽¹³⁾

Tras una descongelación, en caso de que queden embriones sobrantes de calidad, se pueden volver a vitrificar sin que afecte posteriormente a las tasas de implantación, embarazo, o supervivencia embrionaria; lo que no sucedería con la congelación lenta. Otra de las grandes ventajas del proceso de vitrificación es que los embriones o los ovocitos pueden permanecer congelados todo el tiempo necesario sin perder su capacidad, perdurando de por vida (o durante toda la etapa reproductiva de la mujer).

PREPARACIÓN ENDOMETRIAL

El objetivo de la preparación endometrial para criotransferencia de embriones vitrificados, es conseguir un endometrio apto para la implantación embrionaria en la llamada “ventana de implantación”. Para lograrlo se pueden utilizar varios procedimientos:

- Ciclo natural: Consiste en vigilar la ovulación mediante ecografía o controles hormonales, pero sin intervención farmacológica, y a partir de la ovulación se calcula el momento adecuado para la transferencia embrionaria. Tiene la ventaja de la comodidad para la paciente, pero por la irregularidad de los ciclos pueden cometerse más errores. Obliga a trabajar todos los días y es más difícil el control y su aplicación.

- Ciclo estimulado: Se controla y estimula la ovulación con gonadotropinas, e igual que en el caso anterior, una vez conseguida la ovulación se calcula la ventana de implantación.
- Ciclo sustituido: Es el más utilizado en la actualidad por su comodidad y reproducibilidad, se pueden asociar análogos-agonistas de la GnRH (permiten alargar el tiempo de proliferación endometrial y han sido muy utilizados en casos de donación de ovocitos para sincronizar a la donante con la receptora) o no utilizarlos, simplificando el procedimiento y disminuyendo su duración y coste. El desarrollo endometrial se consigue con la administración de estrógenos desde el primer día de menstruación y de forma continua (vía oral, transdérmica, subcutánea o intramuscular) y una vez alcanzado un grosor endometrial adecuado (≥ 7 mm), y en función del momento en que queramos realizar la transferencia embrionaria, se asocia progesterona tantos días como días de desarrollo tengan los embriones. Después de la transferencia de los embriones al útero, se continúa el soporte de fase lútea con estrógenos y progesterona. Si ha habido implantación el test de embarazo será positivo a los 14 días postransferencia con aumento progresivo de los niveles de la β -hCG (Beta-Gonadotropina Coriónica Humana), y se mantendrá el soporte hormonal hasta el adecuado desarrollo placentario (semana 10-11 de gestación). (2, 14, 15)

ESTRÓGENOS ORALES VS ESTRÓGENOS TRANSDÉRMICOS

Como ya hemos comentado, la preparación endometrial se realiza con la administración de estrógenos; de todas las vías de administración posibles las más utilizadas son la vía oral y la transdérmica, con ciertas diferencias entre ellas.

El estrógeno oral, administrado en forma de valerato de estradiol, difunde a nivel gastrointestinal; donde una parte es transformada a estrona. A este nivel se absorben por la circulación sanguínea vía porta, hasta llegar al hígado; donde ambos compuestos son transformados a estradiol. Todo este proceso se lleva a cabo mediante glucuronidación, lo que conlleva una pérdida de biodisponibilidad de estrógeno circulante. A pesar de ello, suele ser el método de administración estrogénica más frecuentemente utilizado por su comodidad y seguridad de administración. La vía oral permite los protocolos de dosis

creciente que simulan el incremento de niveles estrogénicos propios del ciclo natural.

La administración vía transdérmica evita el paso hepático, esto ayuda a que la dosis estrogénica administrada sea más equilibrada respecto al ciclo natural, con dosis más fisiológicas en relación estradiol/estrone y una menor fluctuación estrogénica al mantenerse los niveles de absorción respecto a la vía oral; sin embargo, puede dar reacción en el lugar de aplicación.(2)

Parece ser, que independientemente de la vía administrada, las tasas de embarazo entre ambas no presentan diferencias significativas; esta es la hipótesis principal de nuestro estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo aprobado por el comité ético de investigación clínica (CEIC) de las áreas de salud de Valladolid. (Anexo 1) Realizado sobre las pacientes que realizaron una criotransferencia embrionaria durante los años 2013, 2014 y 2015 en la Unidad de Reproducción Asistida del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Los datos se extraen del sistema de registro de la Unidad de Reproducción (SARA) y de los libros de registro de laboratorio, obteniéndose las siguientes variables: medicación vía oral (Meriestra®), medicación vía transdérmica (Evopad®), dosificación, pauta de administración y niveles de estradiol antes de la criotransferencia; número de embriones transferidos, calidad embrionaria y estadio embrionario; espesor y tipo endometrial; tasas de embarazo, de aborto y de gestación múltiple.

Se recogieron un total de 408 ciclos de criotransferencia, se excluyeron aquellos que no consiguieron una preparación endometrial adecuada y/o en los que los embriones no sobrevivieron a la descongelación; reduciéndose así la muestra a un total de 253 ciclos. De ellos, 170 se realizaron con estrogenoterapia oral y 83 recibieron tratamiento vía transdérmica.

Estas son las variables principales del estudio, que son aquellas que intentan demostrar la hipótesis principal del mismo: no existen diferencias significativas

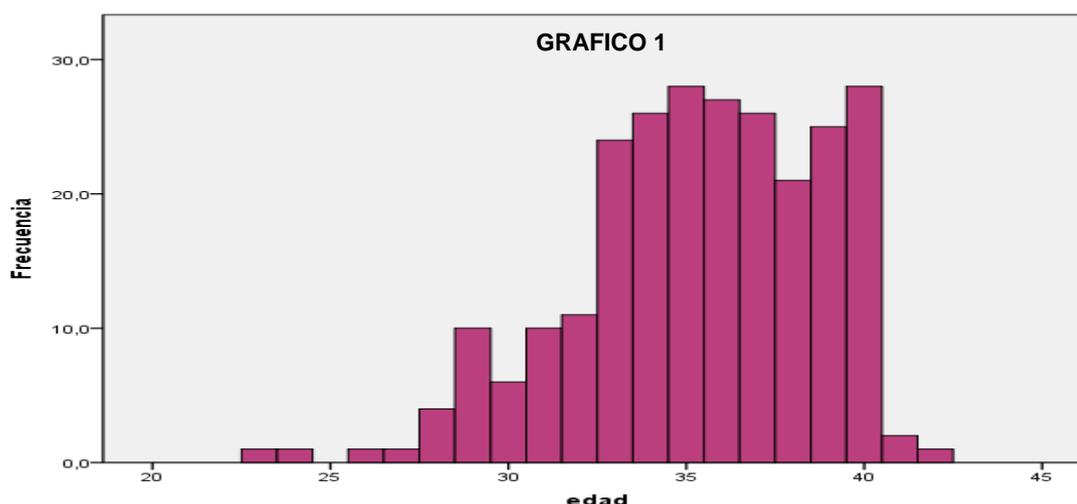
entre las tasas de embarazo y la medicación empleada para la preparación endometrial. Además, se estudiaron las posibles diferencias entre la vía de administración de la medicación respecto al tipo y grosor endometrial, así como la relación de los niveles de estradiol al final de ciclo y las tasas de gestación.

También se estudia la relación entre el estadio embrionario (blastocistos o células) en el que se realiza la vitrificación y las tasas de embarazo.

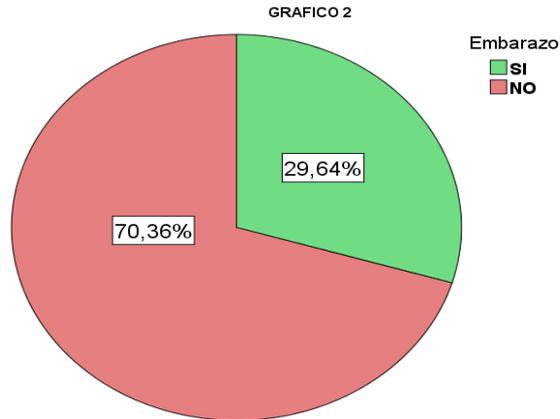
Los datos son analizados con el paquete estadístico SPSS versión 22, realizándose un análisis descriptivo de las variables, comparación de medias en variables cuantitativas mediante prueba T-Student, tablas de contingencia para variables cualitativas con referencia a valor Chi-Cuadrado y técnicas estadísticas de reducción de la dimensión para valoración gráfica de las mismas. Considerándose un p -valor $\leq 0,05$ (nivel de confianza 95%) estadísticamente significativo.

RESULTADOS

La edad media de las pacientes a estudio es de $35,42 \pm 0,46$ años. En la siguiente grafica podemos ver la distribución por edad de las 253 pacientes (grafico 1).

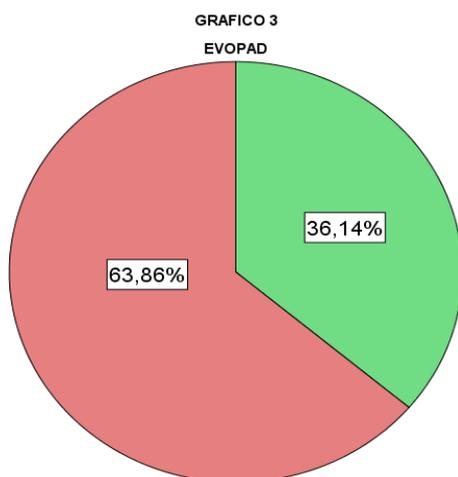


La tasa de embarazo global es de **29,6%**, tal y como muestra el grafico 2. El análisis descriptivo del resto de variables puede ser observado en las tablas 1.1 y 1.2 del Anexo 2.

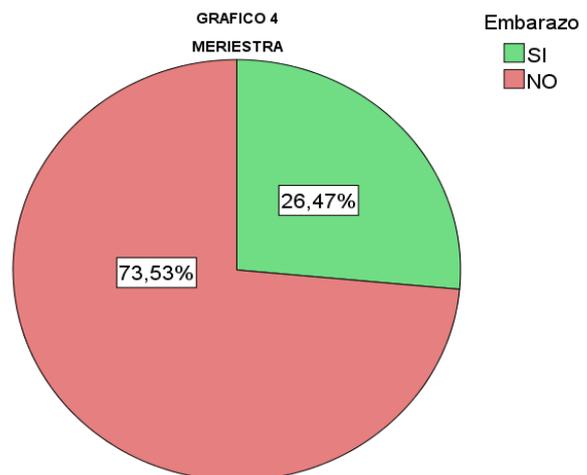


En la muestra a estudio no se han encontrado evidencias estadísticas que muestren diferencia en las tasas de embarazo según la edad, ***p-valor = 0,539***.

Las tasas de embarazo obtenidas por las dos vías de administración de la estrogenoterapia son: ***Vía transdérmica (Evopad®) (36,1%)*** mostrada en el grafico 3 y ***vía oral (Meriestra®) (26,5%)*** mostrada en el grafico 4.



Embarazo
SI
NO

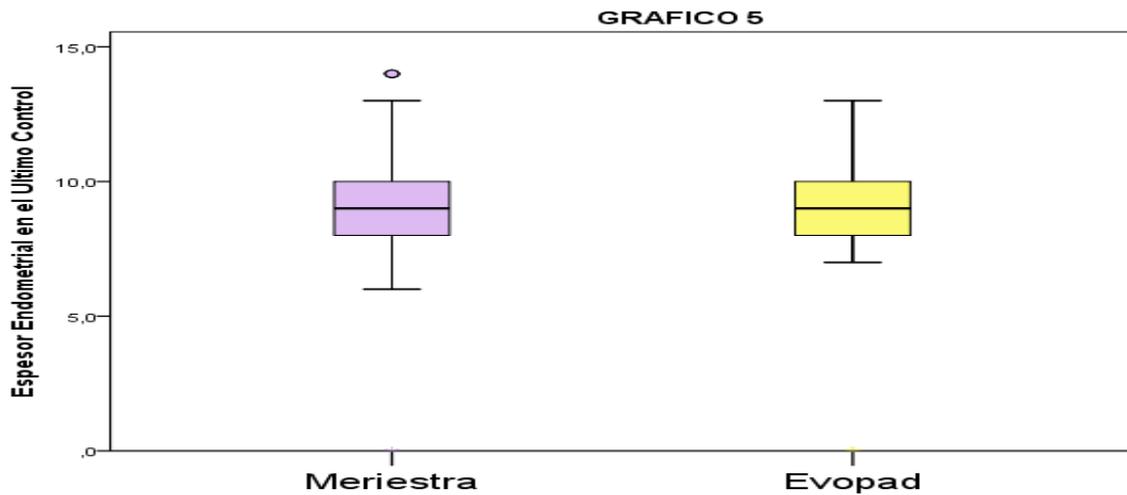


Embarazo
SI
NO

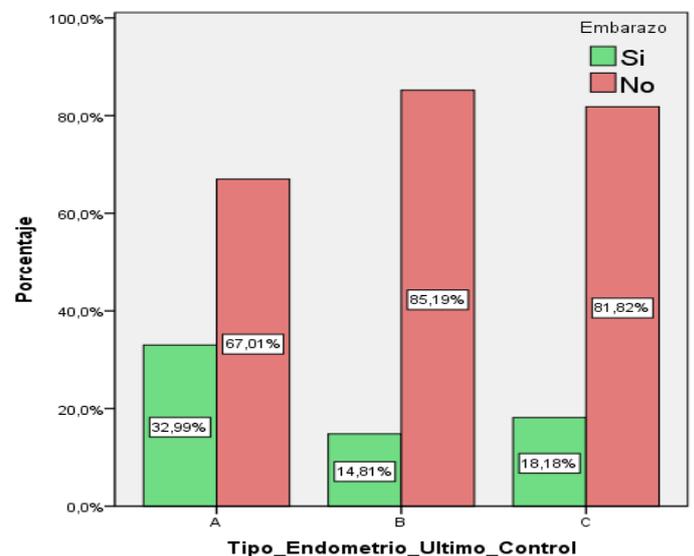
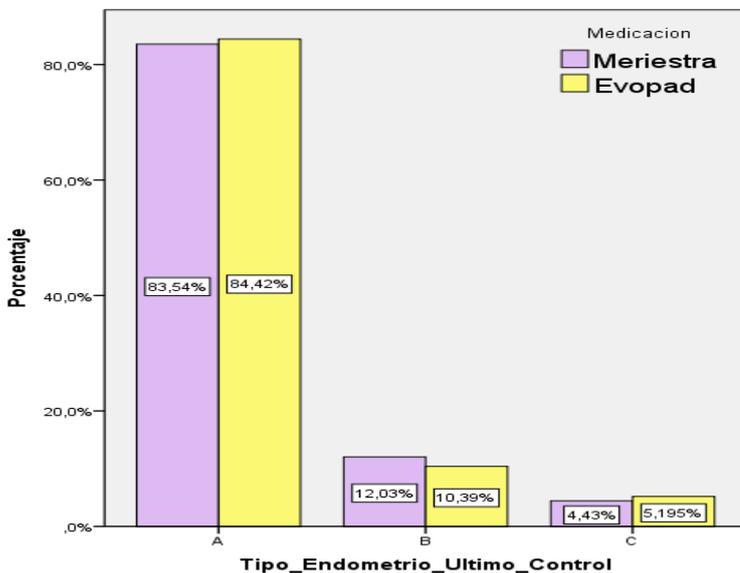
Podemos observar como las tasas de embarazo tras el tratamiento por vía transdérmica son clínicamente superiores, sin embargo tras el análisis estadístico correspondiente (teniendo un nivel de confianza del 95%) podemos afirmar que no existen diferencias estadísticas significativas para rechazar la hipótesis. La tasa de embarazo no depende del tratamiento empleado, con un ***p-valor = 0,114***.

Otro de los objetivos a estudio es comprobar la existencia de posibles diferencias en el espesor endometrial en función de la vía de administración de

la medicación. El espesor medio es de $8,62 \pm 0,35 \text{ mm}$, teniendo unos diámetros medios de: $8,71 \pm 0,03 \text{ mm}$ las pacientes con estrogenoterapia oral y $8,44 \pm 0,055 \text{ mm}$ las pacientes que utilizaron la vía transdérmica. El gráfico 5 presenta una comparación entre ambas vías de administración, donde se demuestra que no existen diferencias estadísticas significativas entre el grosor endometrial alcanzado, con ***p-valor = 0,431***.

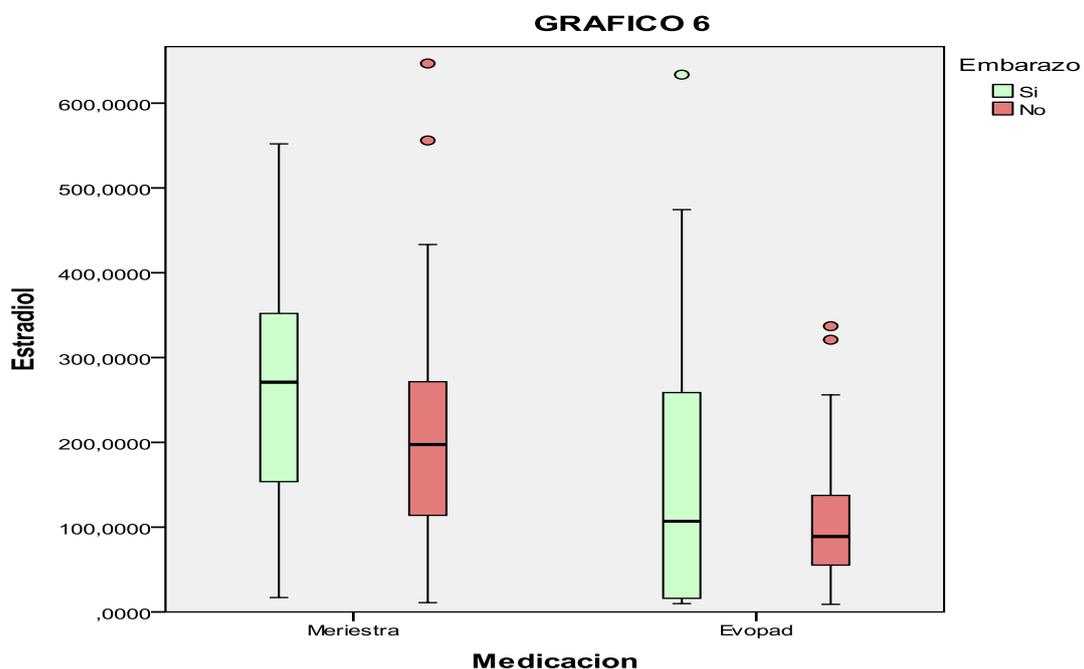


Otro objetivo de interés del estudio era conocer si el tipo de endometrio observado ecográficamente al final del ciclo es diferente en función del tipo de medicación, y su relación con las tasas de embarazo. En los siguientes gráficos podemos observar el porcentaje de casos contados para cada una de estas variables de interés.



El análisis estadístico de tablas de contingencia no ha mostrado dependencia en la relación del tipo de endometrio y medicación, ***p-valor = 0,909***, ni entre el tipo de endometrio y tasa de embarazo, con un ***p-valor = 0,105***

El siguiente paso en nuestro estudio es comprobar si existe diferencia entre los valores de estradiol, medidos a final del ciclo, en función de las tasas de embarazo y de la medicación. Veamos el gráfico 6, con los valores medios de estradiol para cada uno de los casos:



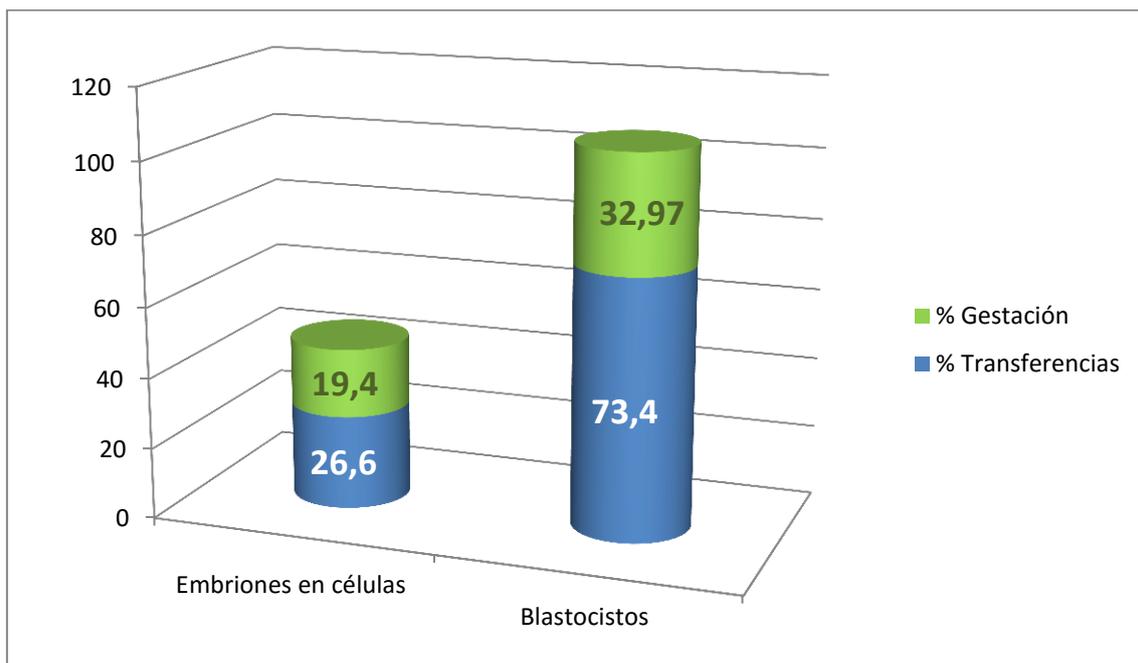
A la vista del gráfico anterior podemos ver como los niveles medios alcanzados de estradiol por vía oral son mayores que los de la vía transdérmica, y a su vez para cada uno de los medicamentos las medias en el caso de embarazo son mayores que cuando no se produce implantación.

Analíticamente, estudiando los casos por separado, tenemos que la media de estradiol para Meriestra® es $212,4 \pm 22 \text{ pg/ml}$ y para Evopad® la media es $120,64 \pm 28,6 \text{ pg/ml}$. El estudio de comparación de medias para estos casos considera varianzas diferentes, la diferencia de medias es altamente significativa ***p-valor < 0,00***, por lo que podemos asumir que los valores finales de estradiol son significativamente mayores con el uso de estradiol oral que vía transdérmica.

En el caso de las tasas de embarazo, se objetiva que las pacientes que finalmente acabaron embarazadas obtuvieron un valor medio de estradiol de 209 ± 40 pg/ml, mientras que las que no lo consiguieron el valor medio de estradiol observado fue de $172,26 \pm 22,5$ pg/ml. Tras el consiguiente test de comparación de medias se obtuvo un ***p-valor = 0,101***, no pudiéndose considerar varianzas iguales, por lo que hemos de concluir que no tenemos evidencias estadísticas para poder indicar que las tasas de gestación estén condicionadas por los valores de estradiol al final de la fase de preparación.

Finalmente, como último paso en nuestro estudio, buscaremos si existe relación entre la transferencia de blastocistos o de embriones en células con las tasas de embarazo conseguidas para cada uno de ellos.

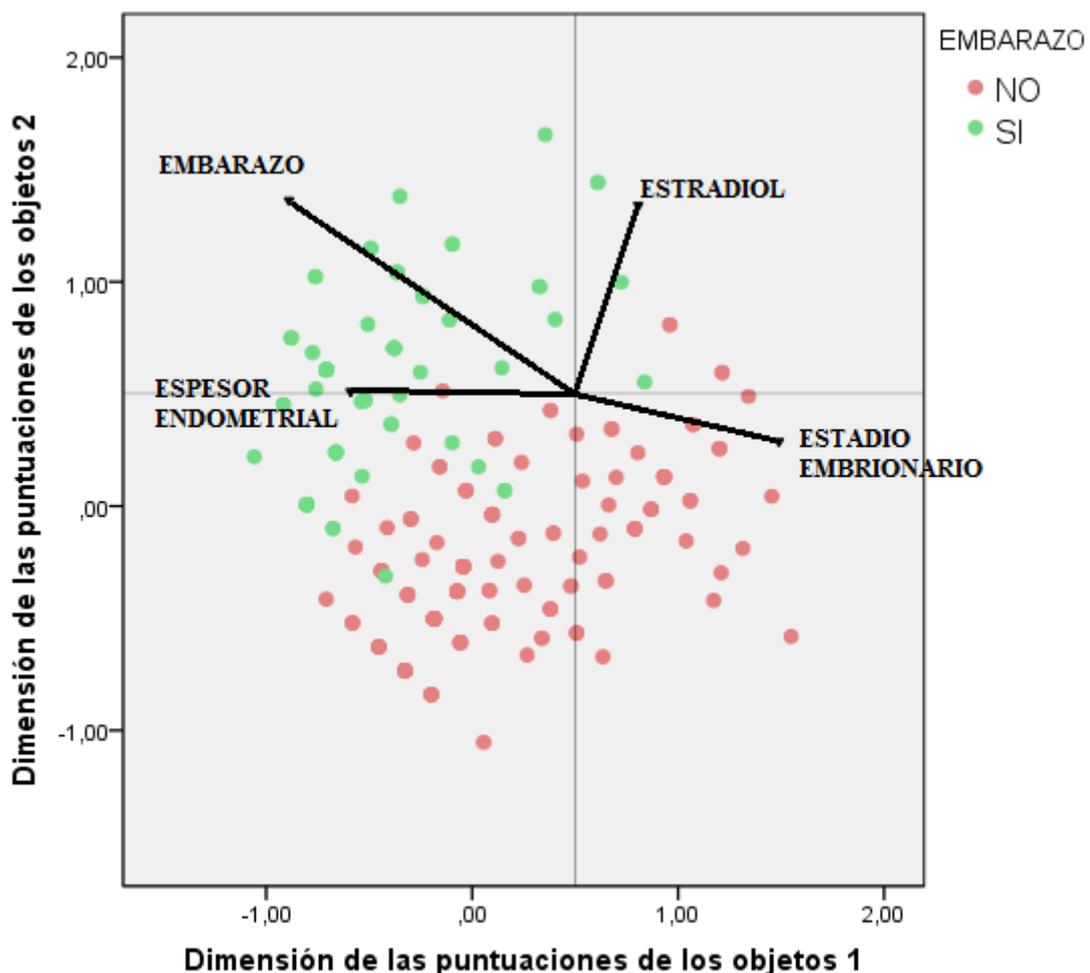
GRAFICO 7



El porcentaje de casos en el que se usó la transferencia de blastocistos fue mayor que en la que se usaron embriones en células (73% transferencia de blastocistos). Para ver si existen diferencias podemos observar la tabla 3 del anexo 2, que obtuvo un ***p-valor = 0,037***, por lo que podemos afirmar que existe una relación de dependencia entre la tasa de embarazo y el grado de desarrollo embrionario en el que se realiza la criotransferencia; visualizándose

en el gráfico 7 como las tasas de gestación alcanzadas con la transferencia de blastocisto han sido un 13% superiores. Observando las frecuencias esperadas de la tabla de contingencia que aparece en el anexo 2 nos damos cuenta que los valores observados para el caso de embarazo con la transferencia de blastocistos son mayores a lo esperado, como también son mayores los valores observados cuando se transfieren embriones en células en el caso de no embarazo; por lo que podemos afirmar que existen evidencias estadísticas que nos indican que la tasa de embarazo es mayor con la criotransferencia en estadio de blastocistos que con la de embriones en células.

Como última parte de este análisis estadístico, utilizaremos una técnica estadística multivariante para la reducción de la dimensión, con el objetivo de poder ver gráficamente la relación entre las variables a estudio y así poder explicar la mayor parte de la variabilidad del estudio de estas 253 mujeres en una representación bidimensional que nos resuma los análisis anteriormente expuestos.



Tras la utilización de la técnica para la reducción de la dimensión de componentes principales categóricas que ofrece el paquete SPSS, con la idea de expresar toda la variabilidad de nuestros datos en una dimensión reducida, que nos facilite su interpretación; obtenemos el gráfico anterior en el que se toman los valores residuales de las puntuaciones y las coordenadas de las variables para la nueva dimensión reducida. Se etiqueta cada caso en función de las tasas de gestación.

El resumen del modelo tiene un alpha de Crombrach de **0.761**, que nos indica que el resumen del modelo es aceptable.

Viendo esta representación, y apoyándonos en las saturaciones de los componentes que podemos observar en la tabla 4 del anexo 2, podemos tomar las siguientes ideas:

- Las pacientes a estudio quedan prácticamente separadas por la variable Embarazo, que discrimina a las mismas en función del resultado del estudio. Si observamos esta variable, es prácticamente opuesta a la dirección que indica el Estadio Embrionario, teniendo en cuenta que en nuestra base de datos esta variable tomaba el valor 1 para blastocistos y 2 para Células; lo que quiere decirnos es que cuanto menor sea el valor de la variable estadio embrionario mayor será la tasa de embarazo. En otras palabras, nos indica que la transferencia de blastocistos está directamente relacionada con una mayor tasa de embarazo.
- Si bien hemos visto en la tabla 2 del anexo 2 que no existe significación de diferencia en la tasa de embarazo con el espesor endometrial, en esta representación estadística vemos que ambas variables están relacionadas al ocupar el mismo cuadrante; no podemos concluir que un mayor espesor endometrial nos refleje una mayor tasa de embarazo, puesto que sobre el eje que se apoya esta variable de espesor no discrimina la tasa de embarazo. Pero si podemos ver que prácticamente todos aquellos individuos que tienen embarazo sus marcas están en la parte negativa del eje de abscisas, y a su vez esta variable es contraria en el eje al estadio embrionario. Por lo que podríamos concluir que los individuos con un menor espesor endometrial y con una transferencia de células tendrán unas menores tasas de embarazo.

- Por último, argumentaremos la información que nos aporta el estradiol, ya vimos anteriormente que esta variable no reflejaba diferencias estadísticas en las tasas de embarazo, por este motivo aparece una perpendicularidad entre ambas variables; si que observamos que esta variable en el análisis individual está muy relacionada con el uso de uno u otro medicamento. Por lo que no nos indica que haya una mayor tasa de embarazo, sino que al estar tan relacionada con la medicación usada nos está separando la nube en función del medicamento usado; aquellos que tengan un mayor estradiol y se sitúen en la parte positiva del eje de ordenadas es debido a que han usado Valerianato de estradiol vía oral, mientras que aquellos que se sitúen en la parte negativa de dicho eje es debido al uso del parche de estradiol. Análogamente, podemos tomar una lectura similar con las otras variables, ya que prácticamente también es perpendicular al estadio embrionario y al espesor endometrial; y que como observamos en el anexo 2 no hay significación estadística entre ellas. Lo que si nos aporta tanto el uso de un medicamento u otro y, por consiguiente, la medida de estradiol, es la variabilidad necesaria para poder definir estas 5 variables representadas por 253 mujeres a estudio en plano bidimensional que nos ayuda a ver gráficamente el objetivo de este estudio.

DISCUSIÓN

Según la Sociedad Española de Fertilidad (SEF), en el año 2013, con la participación de 130 centros con actividad FIV/ICSI, se realizaron un total de 13.152 transferencias de embriones criopreservados provenientes de ovocitos propios, consiguiéndose un total de 4.401 gestaciones; con un porcentaje total de gestación por transferencia del 33.5%. La media de embriones por transferencia fue de 1.7, siendo un 59.3% de transferencias realizadas con dos embriones. (16)

Comparando estos datos con nuestro estudio, donde se han realizado un total de 253 transferencias, entre 2013, 2014 y 2015, consiguiéndose 75 gestaciones; lo que representa una tasa de gestación por criotransferencia de 29.64%, muy similar a la obtenida a los datos de la SEF de 2013. Siendo un

43.2% de las transferencias realizadas con 2 embriones, un dato bastante inferior que en el registro de la SEF. Esto nos permite afirmar que realizando la transferencia de un único embrión (eSET) se consiguen tasas de embarazo similares a cuando se transfieren más embriones, y pudiendo así realizar una prevención de la gestación múltiple.(11)

El tema de la edad, es un factor bastante importante a la hora de buscar un embarazo; consiguiendo gestaciones alrededor del 50% de las pacientes menores de 40 años frente al 10-15% en las mayores de 40 años. La reserva ovárica se ve afectada por la edad, y los embriones suelen ser de peor calidad.(4) En cambio, nuestro estudio muestra que no hay diferencias estadísticamente significativas entre las tasas de embarazo por criotransferencia y la edad (p-valor = 0,539); esto puede ser debido a que la media de edad de nuestras pacientes es de 35 años y que en la sanidad pública la edad de corte para entrar en TRA se encuentra en los 40 años. Además, la exclusión de todas aquellas mujeres que no han sido transferidas podría corresponder con las pacientes de más edad y por ello no influir en estos resultados.

Por otro lado, las tasas de embarazo se ven muy influenciadas por el estadio embrionario a la hora de la transferencia, siendo mucho más elevadas con las transferencias de blastocistos (p-valor = 0,037) que con la transferencia de embriones en células. Por lo que, podemos concluir, que con la vitrificación se elevan las tasas de supervivencia, y si además se produce una transferencia en estadio de blastocisto las tasas de implantación serán significativamente superiores.(5,7) También en nuestro trabajo con el estudio multivariable, hemos podido observar como aumentan significativamente las gestaciones con la transferencia de blastocistos.

Por último, como objetivo principal de nuestro estudio, buscábamos las posibles diferencias entre la medicación administrada, se podría afirmar que las tasas de embarazo no están influidas por la vía de administración de la estrogenoterapia; ya sea vía oral habitualmente con Meriestra® o Vía transdérmica con la habitual utilización de parches de Evopad® 100 (p-valor = 0,114). Aunque también podemos observar que se producen aproximadamente un 10 % más de gestaciones con la vía transdérmica (Evopad® 36,1% vs Meriestra® 26,5%); éstas serían valorables clínicamente, pero no

estadísticamente. Quizá un tamaño muestral superior nos pudiera ayudar a confirmar que las tasas de gestación vía transdérmica son estadísticamente significativas; en nuestra muestra actual sucedería teniendo un nivel de confianza menor (88,6%).

La medicación empleada tampoco afectaría al espesor endometrial (p-valor = 0,431), ni al tipo endometrial (p-valor = 0,909); pero sí que hay una clara correlación con la dosis de estradiol al final de ciclo, siendo muy superior con la toma de la medicación por vía oral (p-valor <0,000). En cambio, la tasa final de estradiol no influencia las tasas de embarazo (p-valor = 0,101). Todo ello perfectamente expresado gráficamente mediante el análisis multivariable.

Dado que no hay ningún estudio previo sobre nuestra hipótesis, podríamos notificar de primera mano que cualquier medicación es igual de eficaz tanto para la preparación endometrial como para la tasa de gestación; pero que quizás, dados los resultados, podría ser más coherente utilizar Evopad®; ya que:

- Podríamos evitar un primer paso hepático y las posibles interacciones que ello conlleva.
- Facilitamos su uso: La mujer se encuentra más cómoda y despreocupada, ya que sólo tiene que cambiar el parche cada tres días. Y el único efecto adverso podría ser una ligera reacción local.
- Los niveles de estradiol serían más parecidos a los fisiológicos, con un estradiol final inferior al obtenido con la administración vía oral, pero consiguiendo las mismas tasas de embarazo. Esto permitiría disminuir los efectos adversos producidos por los estrógenos (tensión mamaria, trombosis venosas, aumento de la presión arterial, etc.).(15)

A la vista de los resultados y por las limitaciones metodológicas que presenta, propias de un estudio retrospectivo, sería interesante plantear un ensayo prospectivo y aleatorizado que pudiera corroborar con mayor nivel de evidencia nuestras conclusiones.

CONCLUSIONES

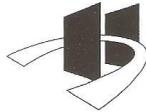
La preparación endometrial para transferencia de embriones criopreservados es una técnica esencial en TRA. Se requiere un adecuado tratamiento para conseguir el objetivo de gestación, que muestra resultados similares si se decide utilización de estrogenoterapia vía oral (Meriestra®) o vía transdérmica (Evopad®); por lo que no hay elección predilecta por ninguno de ellos.

En cambio, se ha demostrado con los resultados, que hay diferencias entre la vía de administración seleccionada y la tasa de estradiol al final de ciclo; siendo muy superior en la estrogenoterapia vía oral; aunque la cifra total de estradiol no influye en las tasas de embarazo. Esto permite la posibilidad de plantear una preferencia por el parche transdérmico (Evopad®) para la preparación endometrial, ya que consigue las mismas tasas de gestación pero con una posible disminución de riesgos o efectos adversos derivados de los niveles de estradiol.

Por otro lado, se ha verificado la importancia de la criotransferencia embrionaria en estadio de blastocisto, ya que consigue tasas de embarazo muy superiores respecto a los embriones en células.

El resto de parámetros evaluados: tipo y grosor endometrial, no muestran ninguna diferencia respecto al tipo de tratamiento elegido.

ANEXO 1



COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA ÁREA DE SALUD VALLADOLID – ESTE (CEIC-VA-ESTE-HCUV)

Valladolid a 19 de Mayo de 2016

En la reunión del CEIC ÁREA DE SALUD VALLADOLID – ESTE del 19 de Mayo de 2016, se procedió a la evaluación de los aspectos éticos del siguiente proyecto de investigación.

PI 16-395	INFLUENCIA DE LA VIA DE ADMINISTRACIÓN DE LA MEDICACIÓN EN LA PREPARACIÓN ENDOMETRIAL PARA CRIOTRANSFERENCIA EMBRIONARIA	I.P.: LUIS RODRIGUEZ TABERNEIRO EQUIPO: MARIA NIETO ALONSO GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA RECIBIDO: 16-03-2016
-----------	--	--

A continuación les señalo los acuerdos tomados por el CEIC ÁREA DE SALUD VALLADOLID – ESTE en relación a dicho Proyecto de Investigación:

Considerando que el Proyecto contempla los Convenios y Normas establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, se hace constar el informe favorable y la aceptación del Comité Ético de Investigación Clínica del Área de Salud Valladolid Este para que sea llevado a efecto dicho Proyecto de Investigación.

Un cordial saludo.



F. Javier Álvarez

Dr. F. Javier Álvarez.
CEIC Área de Salud Valladolid Este –
Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Farmacología
Facultad de Medicina,
Universidad de Valladolid,
c/ Ramón y Cajal 7,
47005 Valladolid
alvarez@med.uva.es,
jalvarezgo@saludcastillayleon.es
tel.: 983 423077

ANEXO 2

TABLA 1,1	EDAD	ESPEJOR ENDOMETRIAL	ESTRADIOL
N	253	253	253
Media	35,42	8,628	183,070822
Intervalo de confianza para la media al 95%	34,96	8,276	164,369312
	35,88	8,980	201,772332
Media recortada al 5%	35,60	8,849	172,868239
Mediana	36,00	9,000	153,000000
Varianza	12,107	6,988	19718,135
Desv. típ.	3,480	2,6435	140,4212753
Mínimo	23	,0	9,0000
Máximo	42	14,0	789,9000
Rango	19	14,0	780,9000
Amplitud intercuartil	5	2,0	204,4300
Asimetría	-,717	-1,499	,982
Curtosis	,431	4,159	1,368

	TABLA 1.2	%
EMBARAZO	NO	70,4
	SI	29,6
TIPO ENDOMETRIO ULTIMO CONTROL	A	83,8
	B	11,5
	C	4,7
ESTADIO EMBRIONARIO	BLASTOCISTO	73,4
	CELULAS	26,6
MEDICACION	MERIESTRA EVOPAD	67,2 32,8

TABLA 2 (p-valores)	MEDICACIÓN	EMBARAZO
ESTADIO EMBRIONARIO	0,247	0,037
TIPO ENDOMETRIO FINAL	0,909	0,105
EMBARAZO	0,114	
MEDICACION		0,114
ESPEJOR ENDOMETRIAL	0,431	0,384
ESTRADIOL	0,000	0,101
EDAD	0,707	0,539

TABLA 3		Estadio Embrionario			
		Blastocisto	Células	Total	
EMBARAZO	NO	Recuento	124	54	178
		Esperado	130,7	47,3	178,0
	SI	Recuento	61	13	74
		Esperado	54,3	19,7	74,0
	TOTAL		185	67	252

TABLA 4	Dimensión		Total
	1	2	
Estadio Embrionario	,663	,024	,686
Estradiol	,195	,508	,703
Espesor Endometrio Ultimo	,104	,074	,178
Embarazo	,237	,525	,762
Total activo	1,198	1,131	2,329

TABLA 5 Puntuaciones de los objetos											
CASO	Dimensión		CASO	Dimensión		CASO	Dimensión		CASO	Dimensión	
	1	2		1	2		1	2		1	2
1	-,709	,608	64	,610	1,443	127	,098	-,037	190	-,044	-,270
2	-,393	,365	65	,158	,069	128	1,200	,257	191	-,454	-,628
3	-,709	,608	66	-,379	,704	129	,959	,808	192	,125	-,246
4	-,238	,936	67	,030	,176	130	,380	,427	193	,098	-,037
5	,144	,617	68	-,379	,704	131	-,440	-,289	194	-,285	,282
6	-,803	,007	69	-,917	,452	132	-,044	-,270	195	-,073	-,381
7	-,709	,608	70	,355	1,656	133	,790	-,101	196	1,209	-,298
8	-,097	1,168	71	-,775	,684	134	1,214	,595	197	-,185	-,502
9	,327	,979	72	-,493	1,149	135	-,073	-,381	198	-,157	,175
10	-,534	,133	73	-,507	,810	136	-,073	-,381	199	-,044	-,270
11	-,421	-,312	74	-,662	,239	137	,225	-,144	200	1,059	,025
12	-,879	,750	75	-,917	,452	138	-,326	-,734	201	1,039	-,156
13	-,379	,704	76	-,073	-,381	139	,959	,808	202	-,185	-,502
14	-,365	1,042	77	,699	,128	140	-,185	-,502	203	-,185	-,502
15	-,521	,472	78	-,326	-,734	141	-,199	-,840	204	-,058	-,608
16	,723	,998	79	,098	-,037	142	-,199	-,840	205	1,073	,363
17	-,521	,472	80	,097	-,522	143	,635	-,672	206	-,044	-,270
18	-,761	1,023	81	,267	-,664	144	1,341	,489	207	-,298	-,057
19	-,676	-,099	82	,804	,238	145	,225	-,144	208	-,326	-,734
20	,327	,979	83	-,243	-,239	146	,790	-,101	209	-,044	-,270
21	-,709	,608	84	-,073	-,381	147	,097	-,522	210	-,312	-,395
22	-,393	,365	85	-,413	-,097	148	-,185	-,502	211	-,073	-,381
23	-,379	,704	86	,097	-,522	149	-,044	-,270	212	-,454	-,628
24	-,709	,608	87	,239	,195	150	,380	,427	213	,507	-,565
25	-,379	,704	88	,098	-,037	151	-,567	-,183	214	-,073	-,381
26	-,662	,239	89	1,314	-,188	152	,931	,131	215	-,440	-,289
27	-,379	,704	90	,931	,131	153	,663	,005	216	-,044	-,270
28	-,1058	,220	91	,649	-,333	154	-,199	-,840	217	,112	,301
29	-,803	,007	92	,869	-,014	155	-,185	-,502	218	,339	-,589
30	-,709	,608	93	-,326	-,734	156	,931	,131	219	-,157	,175
31	-,365	1,042	94	-,326	-,734	157	-,185	-,502	220	-,581	-,521
32	-,352	,495	95	-,326	-,734	158	-,312	-,395	221	-,171	-,163
33	-,758	,522	96	,480	-,357	159	-,058	-,608	222	,931	,131
34	-,365	1,042	97	-,298	-,057	160	-,581	-,521	223	-,044	-,270
35	-,521	,472	98	-,581	-,521	161	,098	-,037	224	-,709	-,415
36	-,803	,007	99	,253	-,353	162	,380	-,459	225	,380	-,459
37	-,662	,239	100	-,073	-,381	163	1,214	,595	226	-,044	-,270
38	-,803	,007	101	-,326	-,734	164	,677	,344	227	-,312	-,395
39	-,662	,239	102	-,454	-,628	165	,521	-,227	228	,790	-,101
40	,837	,553	103	-,058	-,608	166	1,200	,257	229	-,440	-,289
41	,403	,832	104	-,143	,514	167	-,044	-,270	230	,084	-,376
42	-,097	,282	105	,931	,131	168	-,185	-,502	231	,394	-,120
43	-,662	,239	106	-,199	-,840	169	-,030	,069	232	-,326	-,734
44	-,238	,936	107	,508	,321	170	-,044	-,270	233	1,455	,044
45	-,097	1,168	108	,869	-,014	171	,339	-,589	234	,480	-,357
46	-,803	,007	109	,112	,301	172	-,326	-,734	235	-,326	-,734
47	-,252	,597	110	,098	-,037	173	-,058	-,608	236	-,454	-,628
48	-,238	,936	111	1,059	,025	174	,380	-,459	237	1,059	,025
49	-,365	1,042	112	-,185	-,502	175	1,073	,363	238	1,172	-,420
50	,158	,069	113	-,185	-,502	176	-,185	-,502	239	,677	,344
51	-,803	,007	114	,112	,301	177	,649	-,333	240	,098	-,037
52	-,879	,750	115	,056	-,1053	178	,098	-,037	241	-,058	-,608
53	-,493	1,149	116	,507	-,565	179	1,200	,257	242	-,326	-,734
54	-,110	,829	117	,621	-,125	180	,084	-,376	243	-,312	-,395
55	-,676	-,099	118	,931	,131	181	,869	-,014	244	,535	,112
56	-,539	,466	119	-,312	-,395	182	-,440	-,289	245	-,440	-,289
57	-,709	,608	120	-,185	-,502	183	-,185	-,502	246	-,298	-,057
58	-,351	1,381	121	-,326	-,734	184	-,199	-,840	247	,649	-,333
59	-,879	,750	122	-,030	,069	185	-,185	-,502	248	-,326	-,734
60	,610	1,443	123	1,548	-,581	186	-,044	-,270	249	,790	-,101
61	-,662	,239	124	-,583	,045	187	-,058	-,608	250	-,030	,069
62	-,761	1,023	125	-,185	-,502	188	,931	,131	251	,098	-,037
63	-,803	,007	126	,098	-,037	189	,507	-,565	252	,394	-,120
									253	-,440	-,289

BIBLIOGRAFÍA

1. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet* 1978 Aug 12;2(8085):366.
2. Devroey P, Pados G. Preparation of endometrium for egg donation. *Hum Reprod Update* 1998 Nov-Dec;4(6):856-61.
3. Farquhar C, Rishworth JR, Brown J, Nelen WL, Marjoribanks J. Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;7:CD010537.
4. Glujovsky D, Pesce R, Fiszbajn G, Sueldo C, Hart RJ, Ciapponi A. Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(1):CD006359.
5. Konc J, Kanyo K, Kriston R, Somoskoi B, Cseh S. Cryopreservation of embryos and oocytes in human assisted reproduction. *Biomed Res Int* 2014;2014:307268.
6. Sanfilippo S, Canis M, Smits J, Sion B, Darcha C, Janny L, et al. Vitrification of human ovarian tissue: a practical and relevant alternative to slow freezing. *Reprod Biol Endocrinol* 2015;13:67.
7. Kolibianakis EM, Venetis CA, Tarlatzis BC. Cryopreservation of human embryos by vitrification or slow freezing: which one is better? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009 Jun;21(3):270-4.
8. Debrock S, Peeraer K, Fernandez Gallardo E, De Neubourg D, Spiessens C, D'Hooghe TM. Vitrification of cleavage stage day 3 embryos results in higher live birth rates than conventional slow freezing: a RCT. *Hum Reprod* 2015 Aug;30(8):1820-30.
9. Cobo A, Diaz C. Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2011 Aug;96(2):277-85.
10. Glujovsky D, Riestra B, Sueldo C, Fiszbajn G, Repping S, Nodar F, et al. Vitrification versus slow freezing for women undergoing oocyte cryopreservation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;9:CD010047.
11. Lopez Regalado ML, Clavero A, Gonzalvo MC, Serrano M, Martinez L, Mozas J, et al. Cumulative live birth rate after two single frozen embryo transfers (eSFET) versus a double frozen embryo transfer (DFET) with cleavage stage embryos: a retrospective cohort study. *J Assist Reprod Genet* 2014 Dec;31(12):1621-7.
12. Griesinger G, Schultz L, Bauer T, Broessner A, Frambach T, Kissler S. Ovarian hyperstimulation syndrome prevention by gonadotropin-releasing hormone agonist triggering of final oocyte maturation in a gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol in combination with a "freeze-all" strategy: a prospective multicentric study. *Fertil Steril* 2011 May;95(6):2029-33, 33 e1.
13. Roque M, Valle M, Guimaraes F, Sampaio M, Geber S. Freeze-all policy: fresh vs. frozen-thawed embryo transfer. *Fertil Steril* 2015 May;103(5):1190-3.
14. Azimi Nekoo E, Chamani M, Shahrokh Tehrani E, Hossein Rashidi B, Davari Tanha F, Kalantari V. Artificial Endometrial Preparation for Frozen-Thawed Embryo Transfer with or without Pretreatment with Depot Gonadotropin Releasing Hormone Agonist in Women with Regular Menses. *J Family Reprod Health* 2015 Mar;9(1):1-4.
15. Liao X, Li Z, Dong X, Zhang H. Comparison between oral and vaginal estrogen usage in inadequate endometrial patients for frozen-thawed blastocysts transfer. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(10):6992-7.
16. *Registro SEF. Registro de la Sociedad Española de Fertilidad Técnicas de reproducción asistida (IA y FIV/ICSI). Año 2013. Informe estadístico final.* Sociedad Española de Fertilidad (SEF). https://www.registrosef.com/public/Docs/sef2013_IAFIV.pdf (último acceso 11/05/16).