

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA
FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS BIOMÉDICAS
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
CHIHUAHUA

**“COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS REPRODUCTIVOS ENTRE LA
PREPARACIÓN ENDOMETRIAL CON CICLO ARTIFICIAL Y CICLO ESTIMULADO
CON LETROZOL EN TRANSFERENCIAS DE EMBRIONES CONGELADOS.”**

POR:

DRA. ALEXIA PRISCILA MALDONADO POLANCO

TESIS PRESENTADA COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALIDAD EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

CHIHUAHUA, CHIH., MÉXICO

28 FEBRERO DE 2026



Universidad Autónoma de Chihuahua
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas
Secretaría de Investigación y Posgrado



La tesis **"COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS REPRODUCTIVOS ENTRE LA PREPARACIÓN ENDOMETRIAL CON CICLO ARTIFICIAL Y CICLO ESTIMULADO CON LETROZOL EN TRANSFERENCIAS DE EMBRIONES CONGELADOS"** que presenta la Dra. Alexia Priscila Maldonado Polanco, como requisito parcial para obtener el grado de: Especialidad en Biología de la Reproducción Humana ha sido revisada y aprobada por la Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas

DR. OSCAR AGUIRRE BARRERA
Encargado del Despacho de la
Secretaría de Investigación y Posgrado
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas
Universidad Autónoma de Chihuahua

DR. SAID ALEJANDRO DE LA CRUZ REY
Jefe de Enseñanza
Hospital Star Medica

DR. JAIME ARTURO ESCARCEGA PRECIADO
Profesor Titular de la Especialidad
Biología de la Reproducción Humana
Gestare, Hospital Star Medica

DR. JAIME ARTURO ESCARCEGA PRECIADO
Director de Tesis
Gestare, Hospital Star Medica

DR. JAIME ARTURO ESCARCEGA PRECIADO
Asesor de tesis
Gestare, Hospital Star Medica

Se certifica, bajo protesta de decir verdad, que las firmas consignadas al pie del presente documento son de carácter original y auténtico, correspondiendo de manera inequívoca a los responsables de las labores de dirección, seguimiento, asesoría y evaluación, en estricta conformidad con lo dispuesto en la normativa vigente de esta institución universitaria.

RESÚMEN

Introducción: La preparación endometrial es un factor determinante en los ciclos de transferencia de embriones congelados (FET). Entre los esquemas más utilizados se encuentran el ciclo artificial y el ciclo natural estimulado con letrozol, sin que exista consenso sobre su superioridad.

Objetivo: Comparar los resultados reproductivos entre ambos esquemas de preparación endometrial en ciclos FET.

Material y métodos: Estudio observacional comparativo que incluyó 44 ciclos FET: ciclo artificial (n = 22) y ciclo natural estimulado con letrozol (n = 22). Se evaluaron los desenlaces reproductivos: β -hCG positiva, embarazo clínico, pérdida gestacional, nacido vivo y tasa de implantación. Se realizó análisis multivariado ajustado por variables clínicas y embrionarias relevantes.

Resultados: No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en los resultados reproductivos. El grupo con letrozol presentó niveles basales de hormona antimülleriana y progesterona pretransferencia significativamente mayores, sin impacto independiente en los desenlaces.

Conclusión: Ambos esquemas mostraron resultados reproductivos comparables, por lo que la elección del protocolo debe individualizarse.

Palabras clave: FET, preparación endometrial, letrozol, ciclo artificial.

ABSTRACT

Endometrial preparation is essential for frozen embryo transfer (FET). Artificial and letrozole-stimulated cycles are commonly used, with no clear evidence of superiority.

Objective: To compare reproductive outcomes between both endometrial preparation protocols.

Materials and methods: Observational comparative study including 44 FET cycles: artificial (n = 22) and letrozole-stimulated (n = 22). Outcomes included positive β -hCG, clinical pregnancy, pregnancy loss, live birth, and implantation rate. Multivariable analysis was performed.

Results: No statistically significant differences were found in reproductive outcomes. Higher baseline anti-Müllerian hormone and pre-transfer progesterone levels were observed in the letrozole group, without independent impact on outcomes.

Conclusion: Artificial and letrozole-stimulated cycles show comparable reproductive outcomes; protocol selection should be individualized.

Keywords: frozen embryo transfer, endometrial preparation, letrozole.

26 ENERO 2026
CHIHUAHUA, CHIHUAHUA
ASUNTO: CARTA DE LIBERACIÓN DE TESIS

DR. OSCAR AGUIRRE BARRERA
Secretario de investigación y postgrado
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas
Universidad Autónoma de Chihuahua

PRESENTE. -

Por medio de la presente me complace informar que hemos aceptado la tesis para titulación de la Dra. Alexia Priscila Maldonado Polanco residente de segundo año de la especialidad de Biología de la Reproducción Humana titulado **"COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS REPRODUCTIVOS ENTRE LA PREPARACIÓN ENDOMETRIAL CON CICLO ARTIFICIAL Y EL CICLO ESTIMULADO CON LETROZOL EN TRANSFERENCIAS DE EMBRIONES CONGELADOS."** Culminando su ciclo académico el 28 de febrero del 2025 sin adeudos en esta institución Centro de Fertilidad de Chihuahua Gestare Star Médica.

Sin más por el momento se expide la presente para los fines que la interesada convengan.


ATENTAMENTE

DR. JAIME ARTURO ESCÁRCEGA PRECIADO

Profesor titular de la especialidad Biología de la Reproducción Humana
Universidad Autónoma de Chihuahua

DEDICATORIA

Dr. David Hernández Ríos, Amor;

A ti, que llegaste a mi vida cuando yo apenas empezaba a convertirme en doctora, cuando estaba en el internado y todo era nuevo, exigente y lleno de dudas. Desde entonces han pasado ocho años y, si algo ha sido constante, ha sido tu forma de acompañarme: sin ruido, sin condiciones, con una fe en mí que muchas veces me sostuvo cuando yo misma me sentía cansada.

Gracias por caminar conmigo durante el servicio social, por tomar mi mano en los días largos y por hacerme sentir en casa aun cuando el hospital era prácticamente mi segundo hogar. Gracias por casarte conmigo en plena residencia, cuando el tiempo no sobraba y el estrés era parte del día a día, y aun así elegiste construir conmigo.

Gracias por estar conmigo cuando me embaracé en segundo año: por tu paciencia, tu ternura y por recordarme que, además de ser médica, también soy mujer, pareja y mamá.

Gracias por sostener los miedos, por celebrar los logros y por nunca hacer más pesada una etapa que ya era suficientemente demandante.

Y gracias, sobre todo, por impulsarme a seguir: por alentarme a dar el paso hacia mi subespecialidad en Biología de la Reproducción, por creer en mis metas como si fueran tuyas y por recordarme, en cada momento, que soy capaz.

Esta tesis y esta graduación llevan mi nombre, pero están profundamente marcadas por tu amor, tu apoyo y tu presencia. Lo que hoy culmino también es parte de lo que hemos construido juntos.

Con todo mi amor y gratitud,

Alexia Priscila

AGRADECIMIENTOS

Agradezco profundamente a Adriel, por estar siempre presente y por el apoyo constante en nuestro hogar. Gracias por ayudarme con Dany cuando mis horarios se vuelven imposibles, por tu disposición y por ser una parte importante y valiosa de esta familia. Tu ayuda ha sido clave para que yo pudiera avanzar en cada etapa de mi formación.

A mi hijo Dany, mi mayor motor y mi razón más fuerte para continuar. Gracias por tu amor, por tu paciencia y por darme fuerzas incluso sin decir una palabra. Cada desvelo, cada guardia y cada esfuerzo han tenido sentido por ti. Eres mi inspiración diaria y el corazón de todo lo que hago.

A mis papás, gracias por creer en mí desde el inicio y por apoyar mi decisión de ser doctora. Gracias por sostenerme en los momentos difíciles, por cuidarme y por cuidar a mi hijo con amor. Su apoyo incondicional ha sido un pilar fundamental para que yo pudiera seguir creciendo y cumpliendo mis metas.

A mis suegros, gracias por su respaldo, su cariño y su ayuda constante. Valoro enormemente que también cuiden a mi hijo cuando estoy en la residencia o cuando el trabajo me exige estar fuera. Su apoyo y confianza han sido una bendición para nuestra familia y han hecho posible que yo pudiera avanzar con tranquilidad.

Al Dr. Jaime Arturo Escárcega Preciado y al Dr. Manuel Gerardo Leal Almeida, agradezco la oportunidad de formación y el acompañamiento institucional que hicieron posible el desarrollo de esta etapa académica, así como las experiencias profesionales adquiridas durante mi formación en la subespecialidad.

Finalmente, agradezco a todo el equipo de Gestare Star Médica, por el trabajo en conjunto, el apoyo profesional y el aprendizaje compartido, los cuales contribuyeron de manera significativa a mi desarrollo académico y clínico.

A todos ustedes, gracias por formar parte de este proceso. Este logro también es resultado de su apoyo y acompañamiento.



ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. MARCO TEÓRICO	2
3. MARCO CONCEPTUAL	10
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
5. JUSTIFICACION	18
6. HIPOTESIS	20
Hipótesis alterna	20
Hipótesis nula	20
7. OBJETIVOS	20
Objetivo general	20
Objetivo específico	20
8. MATERIAL Y MÉTODOS	21
TIPO DE ESTUDIO	21
DISEÑO DEL ESTUDIO	21
Evaluación basal y criterios hormonales previos:	21
Evaluación y tratamiento endometrial previo:	22
Preparación endometrial	23
Control hormonal y criterios de cancelación	25
Diagnóstico genético preimplantacional	25
Soporte luteo y seguimiento	25
POBLACIÓN, MUESTRA O SUJETOS	25
Figura 1. Diagrama de flujo de selección de la población de estudio y asignación según tipo de preparación endometrial	26
CRITERIOS DE SELECCIÓN	26
Criterios de inclusión	27
Criterios de exclusión	27
Criterios de eliminación	28
CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA Y TÉCNICA MUESTRAL	28
9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	29
Tabla 1. Características basales de la población de estudio según el tipo de preparación endometrial	31



Figura 2. Comparación de los niveles basales de la hormona Antimülleriana (AMH) según el tipo de preparación endometrial	33
Tabla 2. Variables hormonales y de estimulación durante la preparación endometrial según el tipo de protocolo	33
Tabla 3. Resultados reproductivos según el tipo de preparación endometrial.....	34
Tabla 4. Resultados reproductivos ajustados según el tipo de preparación endometrial por regresión logística binaria.....	35
10. RECURSOS.....	36
Recursos humanos	36
Recursos físicos.....	37
Recursos financieros	37
Conflicto de interés y financiamiento	38
11. ASPECTOS ÉTICOS	38
12. METODOLOGÍA OPERACIONAL.....	38
VARIABLE INDEPENDIENTE.....	38
VARIABLES DEPENDIENTES.....	38
TERCERAS VARIABLES.....	39
13. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	41
14. RESULTADOS.....	42
Características basales de la población de estudio.....	42
Diagnóstico de infertilidad femenina y masculina.....	43
Grosor endometrial y características de la transferencia embrionaria	44
Transferencia de embriones euploides.....	44
Variables hormonales durante la preparación endometrial	45
Resultados reproductivos.....	46
Análisis ajustado	47
15. DISCUSIÓN	47
16. CONCLUSION	51
17. BIBLIOGRAFIA	53
18. ANEXOS	63

1. INTRODUCCIÓN

La infertilidad constituye un problema de salud reproductiva de gran importancia a nivel mundial, sin embargo, las tasas de éxito siguen siendo limitadas, particularmente en mujeres mayores de 40 años. En este contexto, la individualización y optimización de los tratamientos reproductivos resulta fundamental para maximizar las probabilidades de embarazo y reducir los riesgos asociados.

El éxito de los ciclos de Fertilización in vitro (FIV) depende fundamentalmente de la calidad embrionaria y de la receptividad endometrial.

Se estima que hasta dos tercios de los fallos en la implantación se relacionan con alteraciones de la receptividad endometrial. La implantación embrionaria es el resultado de un proceso complejo que ocurre durante un periodo limitado conocido como ventana de implantación, donde endometrio alcanza un estado transitorio de maduración que permite la adhesión e invasión del blastocisto.

En los ciclos de transferencia de embriones congelados (FET), la preparación endometrial puede realizarse mediante distintos esquemas, entre los que resaltan el ciclo artificial y el ciclo estimulado.

El letrozol, inhibidor de la aromatasa de tercera generación, ha obtenido un papel relevante como método de estimulación ovárica. Su mecanismo de acción permite mantener la retroalimentación endocrina fisiológica sin antagonizar los receptores endometriales de estrógeno, favoreciendo ciclos monoovulatorios, una mejor receptividad endometrial y un menor riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica. Diversos estudios han sugerido que los ciclos FET preparados con letrozol se asocian con más elevadas tasas de implantación, embarazo clínico y nacido vivo,

así como con una disminución de la tasa de pérdida gestacional, en comparación con otros esquemas de preparación endometrial.

Dado que las pacientes sometidas a terapias de reproducción asistida (TRA) constituyen una población de alto riesgo reproductivo, resulta muy importante evaluar los distintos esquemas de preparación endometrial y su asociación con los resultados reproductivos. En este contexto, el presente estudio se enfoca en comparar los resultados reproductivos en ciclos de transferencia de embriones congelados preparados mediante ciclo artificial y ciclo estimulado, con el propósito de aportar evidencia que contribuya a la personalización del manejo clínico en reproducción asistida para cada paciente.

2. MARCO TEÓRICO

Se estima que alrededor del 15% de las parejas no lograrán el embarazo después de 12 meses de relaciones sexuales sin protección. De estas parejas, más de la mitad recurrirá a realizar alguna técnica de reproducción asistida. Sin embargo, menos del 50% de las mujeres menores de 40 años y entre el 10% y 15% de las mayores de 40 años logran un embarazo a través de un nuevo ciclo de reproducción asistida (Glujovsky et al., 2020)¹⁶.

La elección de continuar con varios ciclos de estimulación ovárica o realizar finalmente la fertilización in vitro (FIV) depende de múltiples factores, entre ellos la edad, la reserva ovárica, deseo reproductivo, la tolerancia, el riesgo, costo y el sistema de valores de la paciente. En este contexto, resulta fundamental mejorar la preparación endometrial para fortalecer la implantación y reducir los riesgos obstétricos en esta población de alto riesgo (Kotlyar & Seifer, 2023)²¹.



El éxito de los ciclos de fertilización in vitro y transferencia de embriones depende principalmente de la calidad del embrión y la receptividad uterina (Barker et al., 2009)⁴.

En pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP), el entorno hormonal alterado y los niveles altos de estrógenos plantean el conflicto entre realizar transferencias embrionarias frescas o diferidas. La estrategia de congelación total ha cobrado relevancia debido a su utilidad para disminuir y/o permitir tratar el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), realizar pruebas genéticas preimplantacionales y mejorar el entorno endometrial (Kotlyar & Seifer, 2023)²¹.

La introducción de la vitrificación ha incrementado significativamente las tasas de supervivencia embrionaria, contribuyendo al uso creciente de ciclos de transferencia de embriones congelados (FET) (Roelens & Blockeel, 2022)³⁶. La criopreservación permite disminuir el número de ciclos de estimulación ovárica, reduciendo las complicaciones iatrogénicas y los costos asociados a los ciclos en fresco (Glujovsky et al., 2020)¹⁶.

La apreciación inicial de que los embriones congelados eran inferiores a los frescos ha cambiado; aun así, mejorar la preparación endometrial para optimizar los resultados del embarazo y minimizar las complicaciones obstétricas sigue siendo un enfoque esencial de la investigación en curso (Roelens & Blockeel, 2025)³⁷.

Se estima que hasta dos tercios de los fallos de implantación se deben a defectos en la receptividad endometrial (Agha-Hosseini et al., 2018; Miller et al., 2012)^{1,28}. La implantación embrionaria es el resultado de una interacción compleja entre un embrión competente y un endometrio receptivo, situación que ocurre durante un intervalo estrecho conocido como ventana de implantación (Osman et al., 2020)³⁰.

La receptividad endometrial se ha definido en la literatura como el período de maduración endometrial durante el cual el trofotodermo del blastocisto puede unirse a las células epiteliales endometriales y posteriormente invadir el estroma y la vasculatura endometrial (Rubin et al., 2023)³⁹.

El mayor reto para los médicos actualmente es asegurar que los embriones generados a través de TRA, donde la sincronía natural no está garantizada, estén listos para implantarse durante el período óptimo de receptividad (Osman et al., 2020)³⁰.

Durante el ciclo menstrual normal, la fase proliferativa está mediada por el estradiol, mientras que la fase secretora depende de la progesterona producida por el cuerpo lúteo. La progesterona induce la decidualización endometrial, caracterizada por cambios histológicos, inmunológicos y vasculares que permiten un endometrio receptivo para un embrión y su implantación (Pathare et al., 2023)³².

La preparación endometrial puede realizarse mediante distintos protocolos: el objetivo es lograr un endometrio suficientemente estimulado y su posterior decidualización, de esta manera obtener una adecuada receptividad embrionaria y un embarazo con su posterior recién nacido vivo.

Los ciclos artificiales se basan en la administración secuencial de estrógeno y progesterona para simular el ciclo natural. Aunque permiten una programación precisa y requieren mínimo monitoreo, carecen de cuerpo lúteo, lo que se ha asociado con mayor riesgo de trastornos hipertensivos del embarazo y recién nacidos grandes para la edad gestacional (Roelens & Blockeel, 2022)³⁶.

Además, la exposición prolongada a estrógenos en mayor cantidad que el valor fisiológico podría alterar la expresión génica endometrial y la sincronización de la ventana de implantación (Roelens & Blockeel, 2022; Osman et al., 2020)^{36,30}.

Los estrógenos están disponibles como derivados naturales o sintéticos que pueden administrarse por vía oral, vaginal y parenteral (transdérmica o intramuscular). Como estándar, la dosis aplicada de Valerato de estradiol es de 2 mg 3 veces al día, pero también existen protocolos de aumento gradual, en los que el estrógeno se incrementa gradualmente con el objetivo de imitar el ciclo natural lo más fielmente posible por aproximadamente 14 días (Roelens & Blockeel, 2022)³⁶.

En los ciclos naturales y modificados, la preparación endometrial depende de la producción endógena de estrógenos y progesterona. Se han utilizado regímenes de citrato de clomifeno y/o letrozol para estimular un folículo dominante (Quaas et al., 2021; Rose & Brown, 2020)^{34,38}. La ovulación puede ser espontánea o inducida con gonadotropina coriónica humana (hCG), lo que facilita su detección y disminuye cancelaciones. Además, la hCG exógena promoverá la producción de progesterona para apoyar al endometrio (Le et al., 2017; Rubin et al., 2023)^{23,39}.

Actualmente, no existe evidencia sólida que nos permita interpretar si los cambios observados en el endometrio preimplantacional influyen en los resultados del embarazo (De la Torre Perez et al., 2023)¹¹. Además, el patrón y la estructura del endometrio cambian a lo largo del ciclo menstrual (Jin et al., 2021)¹⁹.

Aunque no existe consenso absoluto sobre el grosor endometrial óptimo, se ha observado una reducción significativa en las tasas de nacidos vivos cuando el grosor endometrial es <7 mm en FET (Mahutte et al., 2022)²⁶. El rango de 7–10 mm se asocia con mejores resultados, mientras que valores extremos (>14 mm) podrían

disminuir la tasa de implantación (Mahutte et al., 2022; Tomic et al., 2020; Ugwu et al., 2022)^{26,41,42}.

Se ha observado que en pacientes mayores de 30 años el endometrio alcanza un grosor máximo en la fase secretora de hasta 15 mm, siendo este mayor en comparación con el observado en mujeres con una menor edad (Pathare et al., 2023; Barker et al., 2009)^{32,4}.

Un tamaño folicular demasiado pequeño o grande reduce la tasa de éxito de embarazo; un tamaño folicular de 21.1 a 22 mm se asocia con una mayor probabilidad de embarazo clínico (Rachmawati et al., 2023)³⁵.

Cuando se utiliza hCG para desencadenar la ovulación, su vida media larga también la convierte en una forma de soporte de fase lútea (Zaat et al., 2023)⁵⁰.

Litwicka et al. describieron que una elevación de LH ≥ 13 mUI/ml antes de la administración de hCG puede afectar negativamente las tasas de embarazo clínico en ciclos modificados para la transferencia de un solo blastocisto euploide. Por lo que se recomienda que la determinación de LH debe realizarse rutinariamente durante la monitorización folicular. Si la concentración de LH es ≥ 13 mUI/ml, se debe cancelar la administración de hCG y la transferencia embrionaria debe planificarse solo después de monitorizar la ruptura folicular espontánea (Litwicka et al., 2018; Mendes Godinho et al., 2024)^{25, 29}.

La suplementación con progesterona es esencial en los ciclos artificiales debido a la ausencia total de progesterona endógena. La progesterona actúa promoviendo la quiescencia uterina, estabilizando las membranas lisosomales, inhibiendo la síntesis de prostaglandinas y reduciendo la concentración intracelular

de calcio; además, modula la respuesta inmune y favorece la decidualización endometrial (Dashti & Eftekhari, 2021)¹⁰.

En los ciclos con letrozol, el cuerpo lúteo libera progesterona endógena, mientras que los ciclos programados artificiales dependen completamente del soporte exógeno. Además, el uso a largo plazo de estrógeno exógeno en el régimen artificial puede aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos (Du et al., 2025; Xie et al., 2025)^{12,48}.

La administración de progesterona puede introducirse tan pronto como se haya alcanzado un endometrio adecuado. El inicio de la progesterona inducirá primero transformaciones secretoras del endometrio y, por lo tanto, actuará como un modulador de la ventana de receptividad endometrial (Roelens & Blockeel, 2022)³⁶.

La suplementación adecuada de progesterona en ciclos artificiales de transferencia embrionaria es muy importante dada la ausencia de un cuerpo lúteo funcional, incluso también se utiliza como soporte de fase lútea en ciclos naturales o modificados. (Roelens & Blockeel, 2022; Duncan, 2021)^{36,13}.

El objetivo es alcanzar niveles de progesterona con umbrales mayores de 10 ng/ml hasta el nivel de corte más alto de 30 ng/ml donde se ha demostrado más embarazos clínicos en comparación con umbrales fuera de este rango (Melo et al., 2021)²⁷.

Las vías de administración incluyen intramuscular, vaginal, oral y subcutánea. La progesterona vaginal micronizada (300–600 mg/día) ha demostrado inducir una maduración endometrial muy parecida a 100 mg de progesterona intramuscular (Dashti & Eftekhari, 2021)¹⁰. La vía oral presenta baja biodisponibilidad y no se recomienda como único soporte lúteo, al igual que a progesterona subcutánea.

Diversos estudios sugieren mejores resultados maternos y neonatales cuando existe cuerpo lúteo funcional, probablemente debido a la secreción de factores vasoactivos como relaxina y prorenina, esenciales para la adaptación cardiovascular y la placentación temprana. Un mayor riesgo de eventos tromboembólicos provocados por hormonas exógenas podría dañar la placentación, lo que a su vez puede causar aborto espontáneo. Además, el cuerpo lúteo es un regulador clave de la decidualización. La decidualización es el proceso de remodelación tisular intensa que transforma el endometrio cíclico en un tejido dinámico, la decidua, capaz de aceptar adecuadamente la placenta al comienzo del embarazo (Bortoletto et al., 2022; von Versen-Höynck et al., 2021; Wu et al., 2021)^{5,44,47}.

El letrozol, inhibidor de la aromatasa de tercera generación, ha sustituido al citrato de clomifeno como tratamiento de primera línea en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP). Su mecanismo permite mantener la retroalimentación central normal sin antagonizar los receptores de estrógeno endometriales, favoreciendo ciclos monoovulatorios, mejor receptividad endometrial y menor riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (Rose & Brown, 2020; Wang et al., 2023; Yang et al., 2021; Chen et al., 2020)^{38,46,49,7}.

En la mujer premenopáusica tratada por infertilidad con letrozol, el estradiol todavía se puede producir durante la fase folicular del ciclo menstrual, por una mayor expresión de la aromatasa debido principalmente al aumento de la disponibilidad de FSH y del receptor de FSH (Rose & Brown, 2020)³⁸.

El tratamiento típico de letrozol consiste en 2.5 a 7.5 mg diarios tomados durante los días 3 a 7 de la menstruación durante un ciclo de 5 días, que coincide con la disponibilidad de un folículo de 6 a 8 mm (Wang et al., 2023; Yang et al., 2021)^{46,49}.

Diversos estudios han demostrado que los ciclos FET inducidos 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 (Ezoe et al., 2022; Li et al., 2021)^{15,24}.

Además, el letrozol mejora algunos marcadores moleculares de receptividad endometrial (LIF, integrinas, pinópodos) y también parámetros hemodinámicos uterinos, lo que podría explicar su efecto positivo en la implantación (Vajna et al., 2024; Zhang, J. et al., 2021)^{43,51}.

La evidencia actual no demuestra un aumento en malformaciones congénitas ni pérdida gestacional asociado al uso de letrozol (Etrusco et al., 2025; Kaltsas et al., 2025; Pundir et al., 2021)^{14,20,33}. Su vida media corta (48 h) minimiza la exposición periconcepcional, reforzando su perfil de seguridad (Wang et al., 2023; Yang et al., 2021)^{46,49}.

Mejorar la tasa de embarazo en los ciclos de transferencia embrionaria ha sido un problema fundamental en las técnicas de reproducción asistida (Guan et al., 2024)¹⁷.

Estudios previos han señalado que las tasas de embarazo y de nacidos vivos son comparables entre los métodos de preparación endometrial, y ha habido una falta de evidencia para apoyar la superioridad de un método sobre los demás (Dahan et al., 2008; Zhang, W. et al., 2022)^{9,52}.

La evidencia sugiere que, si se supone que la probabilidad de nacimientos vivos tras un ciclo artificial es del 24%, la probabilidad tras un ciclo estimulado estaría entre el 13% y el 51% (Glujovsky et al., 2020; Miller et al., 2012)^{16,28}.

Se ha observado que el ciclo natural produce un endometrio más grueso, mayor tasa de implantación y menor riesgo de cesárea en comparación con ciclos artificiales; sin embargo, no hay diferencias en tasas de nacidos vivos o complicaciones materno-fetales. Además, el ciclo estimulado es simple, fisiológico y no requiere tantos medicamentos adicionales reduciendo la fatiga de las pacientes. (Pan et al., 2020)³¹.

Puesto que las pacientes que se someten a técnicas de reproducción asistida presentan mayor riesgo reproductivo, la optimización de la preparación endometrial es muy importante. La evidencia disponible sugiere que el uso de letrozol podría representar una estrategia más fisiológica, segura y eficaz para mejorar los resultados reproductivos en comparación con el ciclo artificial, lo que fundamenta la hipótesis del presente estudio (Chen et al., 2020; Wang, L. et al., 2025)^{7,45}.

3. MARCO CONCEPTUAL

Las técnicas de reproducción asistida (TRA) constituyen actualmente una alternativa terapéutica para el manejo de la infertilidad, situación que afecta a un porcentaje significativo de parejas en edad reproductiva.

Las TRA comprenden todas las técnicas que requieren manipulación directa de los ovocitos fuera del cuerpo. Dentro de estas técnicas se encuentran la fertilización in vitro (FIV) y la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) (Speroff & Fritz, 2020)².

La fertilización in vitro (FIV) se define como el procedimiento mediante el cual los ovocitos son fertilizados por espermatozoides fuera del organismo materno, en un entorno de laboratorio controlado, con el propósito final de transferir el embrión

resultante al útero y lograr un embarazo clínicamente viable. Este proceso implica una serie de procedimientos médicos, hormonales y tecnológicos que buscan optimizar tanto la calidad embrionaria como el entorno endometrial en el momento de la implantación (Baghdadi et al., 2025; Latif et al., 2024)^{3,22}.

La incorporación de la vitrificación ha representado un avance fundamental en el desarrollo de las TRA, al permitir la criopreservación adecuada de ovocitos y embriones con altas tasas de supervivencia posterior a la desvitrificación. La vitrificación se utiliza por diversas razones médicas y sociales, incluyendo la preservación de la fertilidad en pacientes con riesgo de insuficiencia ovárica prematura, aquellas sometidas a tratamientos gonadotóxicos, mujeres que deciden posponer la maternidad por motivos personales, profesionales o financieros, así como en programas de donación de ovocitos. Como resultado, un número considerable de embriones permanece criopreservado en nitrógeno líquido durante periodos largos, lo que ha incrementado el uso de ciclos de transferencia de embriones congelados (FET) (Canosa et al., 2022)⁶.

Durante las TRA los embriones pueden ser sometidos a distintas pruebas genéticas previas a la implantación, estos son procedimientos que consisten en extraer uno o más núcleos de corpúsculos polares o células (blastómeros, trofoectodermo) de embriones para buscar mutaciones o estudiar sus cromosomas, así nos podremos asegurar en que al momento de realizar una transferencia de embriones, estos sean los embriones euploides, además a cada uno de ellos se les otorga una calidad embrionaria para poder decidir cuál de ellos tendrá mayor éxito para una adecuada implantación (Speroff & Fritz, 2020)².

Con respecto a la calidad embrionaria, existe un sistema de clasificación según Gardner, el cual fue tomado en cuenta como variable de ajuste en este estudio, este sistema describe diferentes componentes que nos ayudarían a predecir el pronóstico de la implantación, los cuales son:

- Grado de expansión del blastocisto
- Masa celular interna
- Trofoectodermo

De esta manera se podrán clasificar como buena, intermedia o mala calidad, estableciendo el potencial de implantación embrionaria (Tan et al., 2024)⁴⁰.

La calidad embrionaria no debe tomarse en cuenta como un factor pronóstico aislado, sino, como parte de un proceso que se relaciona con el entorno endometrial, aunque esta clasificación nos permite ver el potencial de implantación, solo representa un marcador indirecto de viabilidad embrionaria. En relación con esto, al integrar con las pruebas genéticas preimplantacionales como el cribado por PGT-A (Prueba genética preimplantacional para aneuploidías), nos permite complementar la evaluación con la identificación de embriones euploides y aneuploides, de esta manera se puede mejorar la selección embrionaria en cada ciclo de transferencia.

Se debe tomar en cuenta la interacción del embrión con el endometrio, ya que éste actúa como un tejido activo y dinámico capaz de discriminar aquellos embriones con menor potencial de desarrollo.

En este contexto, la preparación endometrial adquiere un papel central dentro del proceso de transferencia embrionaria, ya que determina directamente la receptividad uterina y, por ende, el éxito reproductivo. En el presente estudio, la preparación endometrial se conceptualiza como el conjunto de intervenciones

hormonales o fisiológicas destinadas a inducir un endometrio funcionalmente receptivo durante un intervalo temporal específico conocido como ventana de implantación. Esta preparación busca reproducir, de manera artificial o fisiológica, las condiciones endocrinas necesarias para que el endometrio permita la adhesión, invasión e implantación del embrión.

La base fisiológica de la preparación endometrial se sustenta en la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-ovario (HHO), el cual controla de forma precisa la foliculogénesis y la ovulación. La hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), secretada por el hipotálamo, estimula la liberación pulsátil de la hormona folículo estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH) por la hipófisis anterior. Ambas hormonas desempeñan funciones complementarias en el desarrollo folicular. La FSH estimula el crecimiento y la maduración de los folículos ováricos, mientras que la LH actúa principalmente sobre las células de la teca para inducir la producción de andrógenos, los cuales son convertidos en estradiol por la enzima aromatasa en las células de la granulosa.

El estradiol constituye una de las hormonas clave en la regulación del eje HHO y en la preparación endometrial, junto con la progesterona y las inhibinas. Durante la fase folicular temprana, el incremento de la FSH favorece la producción de estradiol, el cual ejerce una retroalimentación negativa selectiva sobre la FSH, permitiendo la selección de un folículo dominante. Conforme avanza la fase folicular tardía, la pulsatilidad acelerada de GnRH incrementa la secreción de LH, lo que favorece aún más la producción de estradiol. A mitad del ciclo menstrual, niveles elevados y sostenidos de estradiol inducen una retroalimentación positiva sobre el hipotálamo y la hipófisis, desencadenando el pico de LH que culmina con la ovulación.

Posteriormente, la luteinización del folículo roto da origen al cuerpo lúteo, estructura responsable de la secreción de progesterona durante la fase lútea (Speroff & Fritz, 2020)².

Desde una perspectiva conceptual, la preparación endometrial puede realizarse mediante diferentes esquemas terapéuticos, entre los que se incluyen el ciclo artificial, el ciclo natural y el ciclo estimulado con letrozol. Cada uno de estos modelos se asocia a perfiles hormonales distintos, particularmente en relación con la exposición a estrógenos y progesterona, así como con la presencia o ausencia de un cuerpo lúteo funcional. Estas diferencias hormonales tienen implicaciones directas sobre la receptividad endometrial y los resultados reproductivos.

La receptividad endometrial se conceptualiza como el estado transitorio de maduración estructural, molecular, inmunológica y vascular del endometrio que permite la adhesión, invasión e implantación del blastocisto. Este proceso ocurre durante la fase secretora media del ciclo menstrual y está regulado por la interacción entre el estrógeno y la progesterona. Mientras que el estrógeno es esencial para la proliferación y regeneración endometrial posterior a la menstruación, la progesterona modula y disminuye los efectos proliferativos del estrógeno, provocando cambios funcionales que preparan al endometrio para la implantación.

Durante el período de receptividad, el epitelio endometrial experimenta transformaciones funcionales específicas. El epitelio luminal modifica la expresión de moléculas de adhesión en su superficie, facilitando la interacción con el blastocisto, mientras que el epitelio glandular incrementa su actividad secretora y libera factores esenciales hacia la cavidad endometrial, los cuales actúan de manera paracrina sobre el embrión y el epitelio luminal para promover la implantación (Guo et al., 2023)¹⁸.

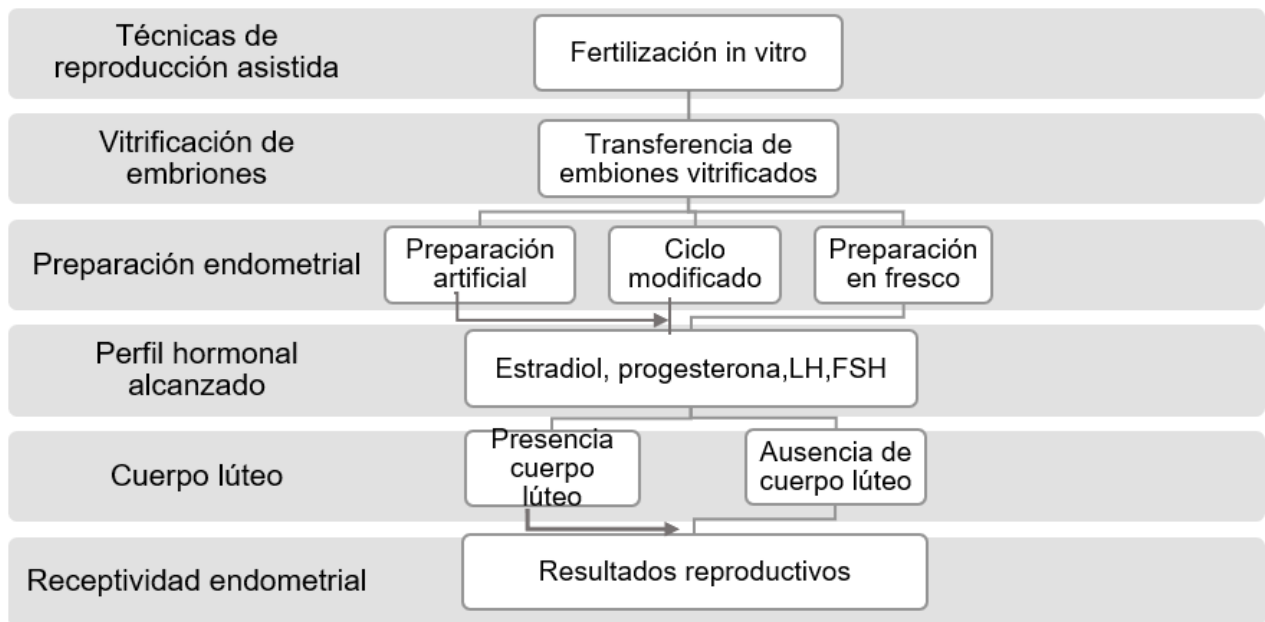
Un elemento central es el cuerpo lúteo funcional, el cual no solo representa la principal fuente endógena de progesterona, sino que también secreta factores vasoactivos como la relaxina y la prorenina, esenciales para la adaptación cardiovascular materna y la placentación temprana (Conrad et al., 2022)⁸. La ausencia de cuerpo lúteo, característica de los ciclos artificiales, se ha asociado con alteraciones en la adaptación cardiovascular durante el primer trimestre del embarazo y con un mayor riesgo de complicaciones obstétricas, como la preeclampsia y los trastornos hipertensivos del embarazo. En contraste, los embarazos concebidos en ciclos con uno o múltiples cuerpos lúteos muestran adaptaciones cardiovasculares tempranas similares a las observadas en embarazos espontáneos.

El letrozol se conceptualiza como una alternativa de preparación endometrial más fisiológica. Como inhibidor de la aromatasa, el letrozol reduce la conversión periférica de andrógenos a estrógenos, lo que incrementa la secreción endógena de FSH, favorece la ovulación y permite la formación de un cuerpo lúteo funcional. A diferencia de otros esquemas, el letrozol no antagoniza directamente los receptores endometriales de estrógeno, lo que contribuye a un entorno hormonal más equilibrado y potencialmente más favorable para la receptividad endometrial. Además, se ha asociado con mejoras en parámetros del endometrio, lo que refuerza su papel dentro de estrategias de preparación endometrial.

En conjunto, todos los factores ya mencionados previamente como la calidad embrionaria, estatus cromosómico, tipo de preparación endometrial, presencia o ausencia de cuerpo lúteo, y adecuada sincronización del endometrio con el embrión conforman un modelo importante a tomar en cuenta para predecir los resultados reproductivos en la transferencia de embriones, comprender la interacción de todos

estos elementos nos permite interpretar de manera precisa los posibles resultados clínicos y fundamenta la necesidad de realizar este estudio ajustando por distintas variables el resultado reproductivo.

Finalmente, los resultados reproductivos, entendidos como implantación embrionaria, embarazo clínico, nacido vivo y pérdida gestacional, se conceptualizan como variables dependientes influenciadas por el tipo de preparación endometrial, el perfil hormonal alcanzado, la presencia de un cuerpo lúteo funcional y el grado de receptividad uterina. La interacción entre estos elementos constituye el eje central del presente estudio y fundamenta la evaluación comparativa de los distintos esquemas de preparación endometrial en ciclos de transferencia de embriones congelados.



4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infertilidad representa un problema de salud reproductiva importante a nivel mundial, con un impacto significativo en la calidad de vida de las mujeres y las parejas en edad reproductiva. En las últimas décadas, las técnicas de reproducción asistida (TRA) se han consolidado como una alternativa terapéutica eficaz para el manejo de esta condición.

La introducción de la vitrificación embrionaria ha favorecido el incremento en el número de ciclos de transferencia de embriones congelados (FET). Sin embargo, este avance ha desplazado parte del foco del éxito reproductivo desde la calidad embrionaria hacia el ambiente uterino, particularmente hacia la preparación endometrial y la sincronización adecuada entre el embrión y el endometrio. En este contexto, la receptividad endometrial se reconoce como un factor crítico para la implantación embrionaria, y se estima que una proporción considerable de los fallos de implantación se relacionan con alteraciones en la preparación endometrial más que con defectos embrionarios.

Actualmente, existen distintos esquemas para la preparación endometrial en ciclos FET, entre los que se incluyen el ciclo artificial y el ciclo estimulado con letrozol. A pesar de su uso extendido en la práctica clínica, no existe un consenso claro sobre cuál de estos protocolos ofrece mejores resultados reproductivos, lo que genera una variabilidad considerable en la toma de decisiones clínicas.

El uso de letrozol ofrece un enfoque más fisiológico que favorece la ovulación, preserva el cuerpo lúteo y optimiza el entorno hormonal endometrial sin antagonizar directamente los receptores de estrógeno. Diversos estudios han sugerido que los

ciclos FET preparados con letrozol podrían asociarse con mayores tasas de implantación, embarazo clínico y nacido vivo, así como con una menor tasa de pérdida gestacional, en comparación con ciclos artificiales.

A pesar de la creciente utilización del letrozol en la práctica clínica, persiste una falta de evidencia concluyente que permita establecer su superioridad frente a otros métodos de preparación endometrial en ciclos de transferencia de embriones congelados, particularmente en términos de resultados reproductivos.

Por lo cual, se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Existen diferencias en los resultados reproductivos entre pacientes sometidas a ciclos de transferencia de embriones congelados preparados mediante ciclo artificial y ciclo estimulado con letrozol?

5. JUSTIFICACION

El perfeccionamiento de los resultados reproductivos en los ciclos de transferencia de embriones congelados constituye uno de los principales retos actuales en las técnicas de reproducción asistida. A pesar de los avances en la vitrificación embrionaria y en los métodos de cultivo, las tasas de implantación y de nacido vivo continúan siendo limitadas, lo que ha desplazado el interés hacia factores uterinos, particularmente hacia la preparación endometrial. Resulta indispensable evaluar de manera sistemática los distintos esquemas de preparación endometrial utilizados en la práctica clínica, con el fin de identificar aquel que ofrezca mejores resultados reproductivos y mayor seguridad materno fetal.

El ciclo artificial y el ciclo estimulado representan dos de las estrategias más empleadas para la preparación endometrial en ciclos de transferencia de embriones

congelados. El ciclo artificial ofrece una programación precisa y menor dependencia del monitoreo ovulatorio, pero carece de un cuerpo lúteo funcional y presenta una exposición prolongada a hormonas exógenas. Por el contrario, el ciclo estimulado preserva la fisiología ovulatoria y la formación de un cuerpo lúteo funcional.

A pesar de que diversos estudios han comparado los métodos de preparación endometrial, los resultados disponibles son heterogéneos y, en muchos casos, contradictorios, lo que ha impedido establecer la superioridad de un esquema sobre otro. Esta falta de evidencia genera una variabilidad significativa en la toma de decisiones, lo que puede traducirse en resultados subóptimos y en una mayor carga física, emocional y económica para las pacientes sometidas a tratamientos de reproducción asistida.

Este estudio aportará evidencia adicional sobre la influencia del tipo de preparación endometrial en la receptividad uterina y en los resultados reproductivos en ciclos de transferencia de embriones congelados.

Finalmente, desde una perspectiva social y económica, mejorar la eficacia de los ciclos de transferencia embrionaria tiene implicaciones relevantes, al reducir el número de ciclos fallidos, disminuir la exposición innecesaria a tratamientos hormonales y optimizar el uso de recursos económicos. En conjunto, estas razones refuerzan la necesidad de realizar el presente estudio, cuyo propósito es comparar los resultados reproductivos en pacientes sometidas a ciclos de transferencia de embriones congelados preparados mediante ciclo artificial versus ciclo estimulado con letrozol.

6. HIPOTESIS

En base a lo ya mencionado anteriormente, se plantearon las siguientes hipótesis:

Hipótesis alterna

Las pacientes sometidas a ciclos de transferencia de embriones congelados preparados mediante ciclo estimulado con letrozol se asocian con mejores resultados reproductivos, medidos por mayores tasas de implantación, embarazo clínico y nacido vivo, en comparación con aquellas preparadas mediante ciclo artificial.

Hipótesis nula

No existe asociación entre el tipo de preparación endometrial (ciclo artificial vs ciclo estimulado con letrozol) y los resultados reproductivos, medidos por las tasas de implantación, embarazo clínico y nacido vivo, en pacientes sometidas a transferencia de embriones congelados.

7. OBJETIVOS

Se busca cumplir con los siguientes objetivos:

Objetivo general

Comparar los resultados reproductivos en pacientes sometidas a ciclos de transferencia de embriones congelados con preparación endometrial mediante ciclo artificial y ciclo estimulado con letrozol.

Objetivo específico

1. Describir las características clínicas y reproductivas de las pacientes sometidas a ciclos de transferencia de embriones congelados preparados mediante ciclo artificial y ciclo estimulado con letrozol.

2. Comparar las tasas de implantación entre los ciclos de transferencia de embriones congelados preparados mediante ciclo artificial y ciclo estimulado con letrozol.

3. Comparar las tasas de embarazo clínico entre ambos tipos de preparación endometrial.

4. Comparar las tasas de nacido vivo entre los ciclos preparados mediante ciclo artificial y ciclo estimulado con letrozol.

8. MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional, analítico y comparativo de cohortes, cuyo objetivo fue evaluar los resultados reproductivos en pacientes sometidas a ciclos de transferencia de embriones congelados (FET) preparados mediante dos esquemas de preparación endometrial: ciclo artificial y ciclo estimulado con letrozol.

El presente estudio permite analizar la asociación entre el tipo de preparación endometrial y los resultados reproductivos, ajustando por variables clínicas, hormonales y embrionarias potencialmente confusoras.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Evaluación basal y criterios hormonales previos:

A todas las pacientes se les realizó una evaluación hormonal basal entre los días 1, 2 o 3 del ciclo menstrual, que incluyó la determinación de:

- Hormona antimülleriana (AMH)
- Hormona folículo estimulante (FSH)

- Hormona luteinizante (LH)

Estos parámetros fueron utilizados para evaluar la reserva ovárica, la presencia de síndrome de ovario poliquístico, insuficiencia ovárica prematura, así como para estimar la respuesta esperada a los esquemas de estimulación y preparación endometrial.

Asimismo, se solicitó de forma rutinaria la hormona estimulante de la tiroides (TSH). En aquellas pacientes con valores de TSH > 2.5 mUI/L, se inició tratamiento con levotiroxina, con ajustes progresivos de dosis hasta lograr niveles de TSH < 2.5 mUI/L antes de iniciar el protocolo de preparación endometrial.

Posteriormente, se iniciaron los protocolos de preparación endometrial correspondientes.

Evaluación y tratamiento endometrial previo:

Todas las pacientes fueron sometidas a evaluación endometrial mediante:

- Cultivo endometrial
- Biopsia endometrial con Inmunohistoquímica para endometritis crónica con marcadores de CD138 y MUM 1 en los últimos días del ciclo menstrual

Las pacientes con cultivo positivo recibieron tratamiento antibiótico dirigido de acuerdo con el antibiograma. Posteriormente, se repitió el cultivo endometrial y únicamente aquellas con resultado negativo iniciaron la preparación endometrial.

Las pacientes con inmunohistoquímica positiva para endometritis crónica recibieron tratamiento con:

- Doxiciclina (Vibramicina®) 100 mg cada 12 horas durante 10 días

En caso de persistencia de positividad, se administró:

- Dexametasona 8 mg (Alin®) + ciprofloxacino (Ciprobac®) 400 mg o gentamicina (Garamicina®) 40 mg intracavitaria, aplicados dentro de la cavidad uterina en 4 a 6 sesiones, con intervalos de cada 3 días.

Posteriormente, se repitió la biopsia endometrial hasta obtener un resultado negativo. Las pacientes con persistencia de endometritis crónica fueron excluidas del estudio.

Preparación endometrial

Las pacientes incluidas en el estudio fueron asignadas a uno de dos esquemas de preparación endometrial: ciclo artificial (Grupo 1) o ciclo estimulado con letrozol (Grupo 2), de acuerdo con el protocolo clínico establecido.

- Grupo 1. Ciclo artificial: La preparación endometrial se realizó mediante la administración de estrógenos y progesterona exógena.

Se indicó Valerato de estradiol (Primogyn®) de 2 mg por vía oral de la siguiente forma:

- Días 2, 3 y 4 del ciclo: 1 tableta cada 12 horas.
- Días 5, 6 y 7 del ciclo: 1 tableta cada 8 horas.
- A partir del día 8 del ciclo: 1 tableta cada 6 horas de forma continua.

Se realizó monitoreo ecográfico y bioquímico en los días 8 y 12 del ciclo, solicitando niveles séricos de estradiol y, en el día 12, medición del grosor endometrial. Con base en estos parámetros se determinó el inicio de la fase progestacional.

Cuando los criterios endometriales fueron adecuados, se inició progesterona según el siguiente esquema:

- Progesterona micronizada (Gestágeno®) 200 mg cada 12 horas vía vaginal
- Gel de progesterona (Crinone® 8%) cada 24 horas vía vaginal

La progesterona se inició 120 horas antes de la transferencia embrionaria.

Cuando la progesterona se inició el día 12 del ciclo, la transferencia se realizó el día 17; cuando se inició el día 14, la transferencia se realizó el día 19.

Se solicitó un control sérico de progesterona un día previo a la transferencia embrionaria.

- Grupo 2. Ciclo estimulado: Las pacientes asignadas a este grupo recibieron estimulación ovárica con:
 - Letrozol 2.5 mg, dos tabletas diarias (5 mg/día) del día 2 al día 6 del ciclo.

El monitoreo folicular se realizó en los días 8 y 12 del ciclo, con determinación sérica de estradiol y progesterona en el día 12, así como registro del número y tamaño de los folículos.

- Se aplicó Ovidrel® (hCG recombinante) el día 12 del ciclo en aquellas pacientes que alcanzaron un folículo mayor de 17 mm.

A las 36 horas posteriores (día 14 del ciclo), se inició soporte con progesterona mediante:

- Progesterona micronizada (Gestágeno®) 200 mg cada 12 horas vía vaginal

- Gel de progesterona (Crinone® 8%) cada 24 horas vía vaginal

El inicio de la progesterona se realizó 120 horas antes de la transferencia embrionaria, por lo que la transferencia se programó para el día 19 del ciclo.

Se solicitó determinación sérica de progesterona un día antes de la transferencia en ambos grupos.

Control hormonal y criterios de cancelación

En ambos grupos, si durante los monitoreos (día 12) el nivel de progesterona sérica era mayor a 1.5 ng/mL, el ciclo se cancelaba y se reiniciaba un nuevo protocolo.

Si la progesterona era ≤ 1.5 ng/mL, el ciclo continuaba.

Previo a la transferencia embrionaria, si la progesterona era < 10 ng/mL, se añadía progesterona intramuscular (Moteris®) 50 mg cada 12 horas, la cual se mantenía posterior a la transferencia.

Diagnóstico genético preimplantacional

En aquellas pacientes que optaron por la realización de diagnóstico genético preimplantacional para aneuploidías (PGT-A), los embriones fueron biopsiados en estadio de blastocisto día 5.

Cuando se obtuvieron resultados, solo se transfirieron embriones euploides.

Soporte luteo y seguimiento

Todas las pacientes con prueba de embarazo positiva continuaron con los esquemas de estrógeno y progesterona hasta las 8 a 10 semanas de gestación.

En aquellas con prueba negativa, el tratamiento fue suspendido.

POBLACIÓN, MUESTRA O SUJETOS

La población estuvo conformada por mujeres sometidas a ciclos de transferencia de embriones congelados durante el periodo de estudio (marzo 2024 a

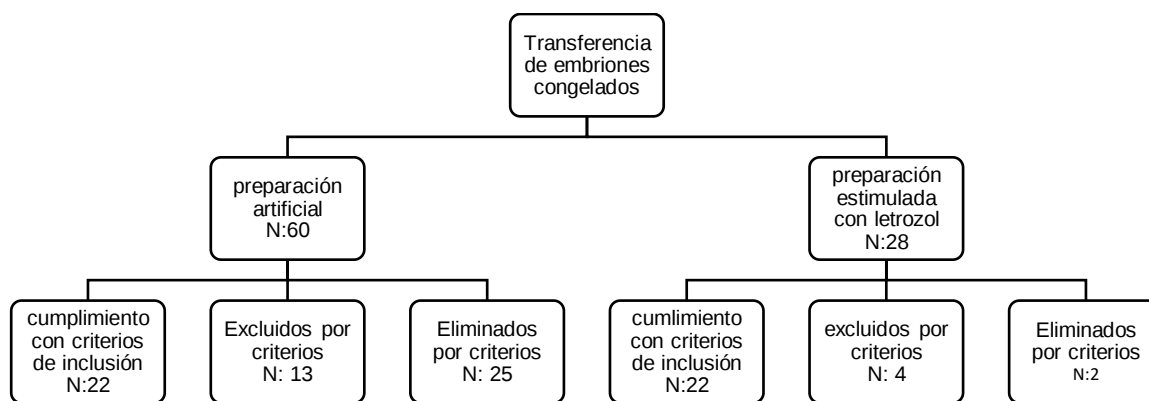
diciembre 2025), quienes recibieron preparación endometrial mediante ciclo artificial o ciclo natural estimulado con letrozol.

Cada unidad de análisis correspondió a un ciclo de transferencia embrionaria y no a la paciente individual.

Los ciclos se clasificaron en dos grupos según el tipo de preparación endometrial:

- Grupo 1: Ciclo artificial: Preparación endometrial mediante administración secuencial de estrógenos y progesterona exógenos, sin ovulación ni formación de cuerpo lúteo funcional.
- Grupo 2: Ciclo natural estimulado con letrozol: Preparación endometrial mediante estimulación ovárica con letrozol, con desarrollo folicular, ovulación inducida y presencia de cuerpo lúteo funcional.

Figura 1. Diagrama de flujo de selección de la población de estudio y asignación según tipo de preparación endometrial



CRITERIOS DE SELECCIÓN

Pacientes atendidas en el centro de reproducción asistida Gestare Star Medica Chihuahua que fueron candidatas a transferencia embrionaria en ciclo artificial o ciclo

estimulado con letrozol, posterior a evaluación endometrial mediante cultivo e inmunohistoquímica, durante el periodo del estudio.

Criterios de inclusión

Se incluyeron pacientes que cumplieron con todos los siguientes:

- Mujeres en edad reproductiva candidatas a transferencia embrionaria.
- Pacientes con al menos un blastocisto disponible para transferencia.
- Pacientes sometidas a preparación endometrial mediante ciclo artificial o ciclo estimulado con letrozol.
- Pacientes con evaluación endometrial previa mediante: Cultivo endometrial e Inmunohistoquímica para endometritis crónica.
- Pacientes que, en caso de cultivo positivo, recibieron tratamiento antibiótico dirigido y tuvieron cultivo negativo posterior antes de iniciar la preparación endometrial.
- Pacientes que, en caso de endometritis crónica por inmunohistoquímica, recibieron tratamiento y negativizaron antes de la preparación endometrial.
- Pacientes con niveles de TSH ≤ 2.5 mUI/L al inicio de la preparación endometrial (con o sin tratamiento previo con levotiroxina).
- Pacientes con niveles de progesterona ≤ 1.5 ng/mL en los controles previos al inicio de progesterona.
- Pacientes que aceptaron el protocolo de seguimiento hormonal y soporte luteo

Criterios de exclusión

Se excluyeron pacientes que presentaron alguna de las siguientes:

- Endometritis crónica persistente pese al tratamiento médico.
- Cultivo endometrial persistentemente positivo que no negativizó tras el tratamiento dirigido.
- Progesterona sérica > 1.5 ng/mL en fase proliferativa, que impidió continuar el ciclo.
- Alteraciones tiroideas no controladas (TSH > 2.5 mUI/L sin respuesta o sin ajuste de tratamiento)
- Respuesta ovárica inadecuada
- Falta de desarrollo endometrial adecuado
- Pacientes sin embriones viables para transferencia.
- Pacientes que no completaron la evaluación endometrial previa.

Criterios de eliminación

Se eliminaron del análisis aquellas pacientes que:

- No completaron el protocolo de preparación endometrial
- No acudieron a la transferencia embrionaria
- Suspendieron el tratamiento por decisión propia
- No contaron con registro completo de: estudios hormonales, resultados de cultivo o inmunohistoquímica
- Presentaron desviaciones importantes del protocolo (por ejemplo, cambios no protocolizados en medicamentos).

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA Y TÉCNICA MUESTRAL

El presente estudio es de tipo observacional, retrospectivo y comparativo, por lo que no se realizó un cálculo de tamaño de muestra a per se. La muestra estuvo

constituida por todos los casos disponibles que cumplieron los criterios de selección durante el periodo de estudio.

Se incluyeron un total de 44 pacientes, distribuidas en dos grupos:

- 22 pacientes con preparación endometrial mediante ciclo artificial
- 22 pacientes con preparación endometrial mediante ciclo estimulado con letrozol

La técnica de muestreo utilizada fue un muestreo no probabilístico, al incluirse la totalidad de los expedientes que cumplían con los criterios de inclusión y contaban con información completa.

Posteriormente se realizó un cálculo de poder estadístico post hoc para la variable principal (tasa de embarazo clínico), con 22 pacientes por grupo y tasas observadas de 31.8 % en el ciclo artificial y 45.5 % en el ciclo estimulado con letrozol, el tamaño del efecto (Cohen h) fue 0.28. Con un nivel de significancia de 0.05, el poder estadístico del estudio fue de aproximadamente 15 %, lo que indica una capacidad limitada para detectar diferencias pequeñas a moderadas entre los grupos. Para detectar una diferencia de esta magnitud con un poder del 80 % y un nivel de significancia de 0.05, se requerirían aproximadamente 199 pacientes por grupo. Por lo tanto, aunque se observó una mayor tasa de embarazo en el grupo con letrozol, estos resultados deben interpretarse con cautela y considerarse exploratorios.

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La normalidad de las variables continuas se evaluó mediante la prueba de Shapiro–Wilk. Las variables con distribución normal se expresaron como media $\pm$ desviación estándar y se compararon entre grupos mediante la prueba t de Student

para muestras independientes. Las variables sin distribución normal se expresaron como mediana y rango intercuartílico (RIQ) y se compararon mediante la prueba U de Mann–Whitney.

Las variables categóricas se analizaron mediante tablas de contingencia. Para evaluar la asociación entre variables categóricas se utilizó la prueba de chi-cuadrado de Pearson en aquellas tablas que cumplieron los supuestos estadísticos. En los casos en los que más del 20% de las celdas presentaron recuentos esperados menores a cinco o cuando el tamaño de muestra fue reducido, se empleó la prueba exacta de Fisher, utilizando la extensión de Fisher-Freeman-Halton para tablas mayores a 2×2.

En los resultados crudos las variables dicotómicas se compararon entre grupos mediante la prueba exacta de Fisher. La tasa de implantación se calculó como el número de sacos gestacionales dividido entre el número de embriones transferidos y se expresó como porcentaje. La comparación entre grupos se realizó mediante la prueba U de Mann-Whitney, al tratarse de una variable continua no paramétrica.

Todas las pruebas estadísticas fueron bilaterales y se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$. El análisis estadístico se realizó utilizando el programa IBM SPSS Statistics, 27.0.

Se realizó regresión logística binaria para evaluar la asociación entre el tipo de preparación endometrial y los desenlaces reproductivos. El modelo se ajustó por edad materna, calidad embrionaria, número de embriones transferidos y transferencia de embriones euploides. Los resultados se expresan como odds ratios ajustados (aOR) con intervalos de confianza al 95%. Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0.05$.

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

VARIABLE		LETROZOL	ARTIFICIAL	P
Edad (años), media $\pm$ DE		35.7 $\pm$ 4.9	37.8 $\pm$ 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 $\pm$ DE		159.7 $\pm$ 7.7	162.8 $\pm$ 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	1 (4.5%)	0 (0%)	0.027
femenino, n	Factor tubario	2 (9.09%)	2 (9.09%)	
(%)	SOP	1 (4.5%)	0 (0%)	
	Anatómico uterino	6 (27.2%)	0 (0%)	
	Endometriosis	5 (22.7%)	6 (27.2%)	
	Baja reserva ovárica	7 (31.8%)	14 (63.6%)	0.323
Diagnóstico		8 (36.3%)	9 (40.9%)	
masculino, n	Ninguno			
(%)	Oligozoospermia	0 (0%)	0 (0%)	
	astenozoospermia	1 (4.5%)	0 (0%)	
	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 $\pm$ DE		8.4 $\pm$ 2.44	9.1 $\pm$ 2.01	0.358
Número de 1 blasto		7 (31.8%)	4 (18.1%)	0.296
blastos 2 blastos		15 (68.1%)	18 (81.8%)	
transferidos n (%)				
Calidad Buena		4 (18.1%)	5 (22.7%)	0.143
embrionaria Intermedia		9 (40.9%)	14 (63.6%)	
buena*, n (%) mala		9 (40.9%)	3 (16.6%)	
Transferencia de embrión euploide (confirmado por PGTA) n (%)		10 (45.4%)	3 (16.6%)	0.021

DE: desviación estándar.

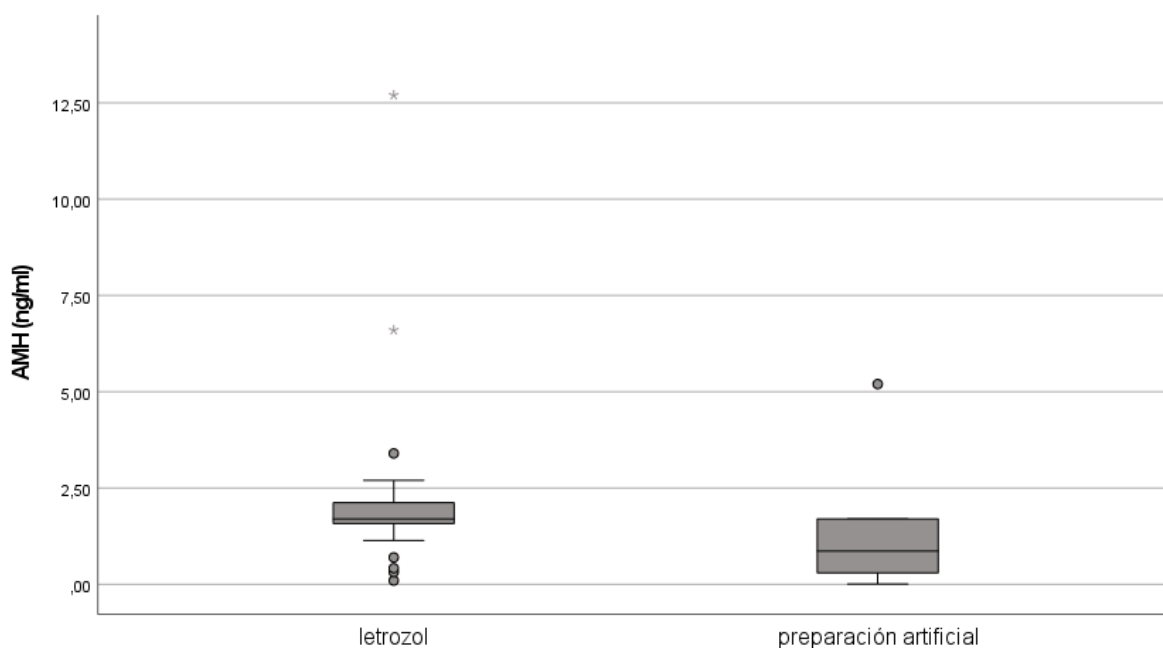
RIQ: rango intercuartílico.

*Calidad embrionaria buena: blastocistos AA/AB según clasificación de Gardner.

Se utilizó prueba t de Student o U de Mann-Whitney para variables continuas y χ^2 o prueba exacta de Fisher para variables categóricas.

Se consideró significativa una $p < 0.05$.

Figura 2. Comparación de los niveles basales de la hormona Antimülleriana (AMH) según el tipo de preparación endometrial



p = 0.004

Los datos se expresan como mediana y rango intercuartílico. La comparación entre grupos se realizó mediante la prueba U de Mann-Whitney.

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

VARIABLE			LETROZOL		ARTIFICIAL		P
Estradiol	día	8	92.75 (46.22 – 150.75)		176.50 (151.0-266.75)		0.000
(pg/mL),	mediana						
(RIQ)							
Estradiol	día	12	230.00	(96.17	–	288.9 (207.75-332.25)	0.142
(pg/mL),	mediana		351.70)				
(RIQ)							

Progesterona día 12	0.53 (0.22 – 1.00)	0.50 (.17-0.54)	0.196
(ng/mL), mediana (RIQ)			
Progesterona 1 día	28.2 (22.3-42.85)	15.6 (10.9 – 25.6)	0.001
previo a la transferencia (ng/mL), mediana (RIQ)			
Tamaño del folículo mayor (mm), mediana (RIQ)	18 (18-20)	0	Descriptivo
Número de folículos provocados, mediana (RIQ)	1 (1-2)	0	Descriptivo

RIQ: rango intercuartílico

Las variables continuas con distribución N normal se expresaron como mediana y rango intercuartílico y se compararon entre grupos independientes mediante la prueba U de Mann – Whitney

Tabla 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	9 (40.9%)	7 (31.8%)	0.674	(0.196- 0.755
vivo**, n (%)			2.32)	
Tasa de implantación***,	11/37 (29.7%)	10/40 (25%)		
mediana (RIQ)				

OR: Odds Ratio. IC95%: intervalo de confianza al 95%

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 mayor de 24 semanas de gestación

***Para tasa de implantación se calculó como el número total de sacos gestacionales dividido entre el número total de embriones transferidos por cada grupo. Se reporta como proporción por embrión transferido; no se calcularon OR ni pruebas de significancia.

Tabla 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	0.609

Variable de ajuste: edad materna, calidad embrionaria, número de blastos transferidos y transferencia de embrión euploide (confirmado por PGTA).

Se realizó regresión logística binaria para estimar odds ratios ajustados (aOr) con intervalos de confianza al 95%, evaluando la asociación entre el tipo de preparación endometrial y los desenlaces reproductivos. los modelos se ajustaron por edad materna, calidad embrionaria, número de blastos

transferidos y transferencia de embrión euploide. Se considero estadísticamente significativo una p menor de 0.05.

10. RECURSOS

Recursos humanos

El desarrollo del presente estudio contó con la participación del siguiente personal:

- Investigador principal, responsable del diseño del estudio, recolección de datos, análisis de resultados y redacción del manuscrito.
- Médico especialista en Biología de la Reproducción Humana, encargado de la evaluación clínica de las pacientes, la selección del esquema de preparación endometrial y la realización de las transferencias embrionarias.
- Personal de enfermería, responsable del apoyo durante los procedimientos clínicos y la administración de medicamentos
- Personal del laboratorio de reproducción asistida, encargado del manejo, cultivo, vitrificación y desvitrificación embrionaria, así como de la realización de procedimientos de biopsia embrionaria para PGT-A cuando correspondió.
- Personal administrativo, responsable de la organización de expedientes clínicos y del resguardo de la información.
- Asesor metodológico y estadístico, encargado de orientar el análisis estadístico y la interpretación de los resultados.



Recursos físicos

Para la realización del estudio se utilizaron los recursos físicos disponibles en el centro de reproducción asistida, los cuales incluyeron:

- Consultorios médicos equipados para la valoración ginecológica y reproductiva.
- Equipo de ultrasonido transvaginal para el monitoreo folicular y la medición del grosor endometrial.
- Laboratorio de reproducción asistida, con áreas de embriología y andrología, equipado con incubadoras, campanas de flujo laminar y sistemas de vitrificación.
- Quirófano para procedimientos relacionados con la obtención y transferencia embrionaria.
- Equipo de laboratorio clínico para la determinación de perfiles hormonales (AMH, FSH, LH, estradiol, progesterona y TSH).
- Equipo de cómputo y software estadístico para el análisis de datos (IBM SPSS Statistics).
- Expedientes clínicos electrónicos y físicos para la obtención de la información requerida.

Recursos financieros

El presente estudio fue de tipo observacional, retrospectivo, por lo que no requirió financiamiento adicional. La información analizada se obtuvo a partir de expedientes clínicos y procedimientos realizados como parte de la atención médica habitual de las pacientes.

El análisis estadístico y la elaboración del manuscrito se realizaron con recursos institucionales, sin financiamiento externo ni patrocinio de la industria farmacéutica.

Conflicto de interés y financiamiento

Se declara no tener conflictos de interés relacionados con el presente estudio.

El estudio no recibió financiamiento externo.

11. ASPECTOS ÉTICOS

Ver Anexo 3.

12. METODOLOGÍA OPERACIONAL

VARIABLE INDEPENDIENTE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Tipo de preparación endometrial (ciclo artificial vs. Ciclo estimulado con letrozol)	Modalidad utilizada para preparación endometrial previo a transferencia de embrión congelado (FET): ciclo artificial con estrógenos $\pm$ progesterona vs ciclo estimulado/modificado con letrozol con ovulación inducida y soporte de fase lútea según protocolo.	Categórica Dicotómica	Nominal	0= ciclo artificial 1= ciclo estimulado con letrozol
VARIABLES DEPENDIENTES	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Prueba de embarazo positiva por B-GCH cuantitativa	BGCH cuantitativa sérica con valor mayor de 10 mU/ml a los 9 días posterior a transferencia embrionaria	Dicotómica	Nominal	0 = negativa; 1 = positiva (β -hCG $\geq$ 10 mIU/mL)
Saco gestacional visible	Visualización ecográfica de saco gestacional	Dicotómica	Nominal	0 = no visible; 1 = visible
Frecuencia cardíaca fetal	Presencia de actividad cardíaca	Dicotómica	Nominal	0 = no; 1 = sí

	embrionaria/fetal por US endovaginal.			
Recién nacido vivo	Recién nacido mayor de 24 semanas de gestación	Dicotómica	Nominal	0 = no; 1 = sí
Tasa de implantación	(Número de sacos gestacionales / número de embriones transferidos) × 100	Cuantitativa continua	Razón (porcentaje)	% De implantación por ciclo
TERCERAS VARIABLES	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Edad	Edad de la paciente al momento de la transferencia embrionaria	Cuantitativa continua	Años	Valor numérico
peso	Peso del paciente previo al ciclo.	Cuantitativa continua	Kilogramos	Valor numérico
Talla	Estatura de la paciente.	Cuantitativa continua	Centímetros	Valor numérico
Hormona Antimülleriana	Valor sérico de AMH previo al ciclo.	Cuantitativa continua	Ng/ml	Valor numérico
Valor de FSH	FSH sérica basal (día 1,2 o 3 del ciclo menstrual)	Cuantitativa continua	U/L	Valor numérico
Valor de LH	LH sérica basal (día 1,2 o 3 del ciclo menstrual)	Cuantitativa continua	U/L	Valor numérico
Valor de TSH	TSH sérica previa al ciclo.	Cuantitativa continua	mU/L	Valor numérico
Diagnóstico femenino	Causa femenina registrada de infertilidad (p. ej., endometriosis, SOP, baja reserva ovárica, factor tubárico, etc.).	Categórica	Nominal	0= ninguno 1= factor tubárico 2= SOP 3= anatómico uterino (miomas, pólipos) 4= Endometriosis 5= baja reserva ovárica
Diagnóstico masculino	Causa masculina registrada de infertilidad (normal, oligozoospermia, astenozoospermia, etc.).	Categórica	Nominal	0= normal 1= oligozoospermia 2= astenozoospermia 3= teratozoospermia 4=oligoastenoteratozoospermia
Tipo de infertilidad	Clasificación de infertilidad	Dicotómica	Nominal	1= primaria 2= secundaria
Número de blastos transferidos	Cantidad de blastocistos transferidos	Cuantitativa discreta	Conteo	1,2
Calidad de blastocisto	Calidad embrionaria según morfología	Categórica ordinal	Ordinal	1=buena (AA/AB), 2=intermedia (BA/BB), 3=baja (BC/CC)
Estado genético (PGTA)	Si el embrión transferido tuvo PGT-A, Resultado del PGT-	Dicotómica	Nominal	0 = desconocido 1= euploide

	A del embrión transferido.			
Grosor endometrial	Grosor endometrial máximo previo a iniciar progesterona o al disparo (según protocolo).	Cuantitativa continua	Milímetros	Valor numérico (mm)
Estradiol en día 8	Estradiol sérico en día 8 del ciclo de preparación endometrial	Cuantitativa continua	Pg/ml	Valor numérico
Estradiol en día 12	Estradiol sérico en día 12 del ciclo de preparación endometrial	Cuantitativa continua	Pg/ml	Valor numérico
Progesterona pre-disparo	Progesterona sérica medida el día del disparo (ovidrel) o inmediatamente previo.	Cuantitativa continua	Ng/ml	Valor numérico
Progesterona pre-transferencia	Progesterona sérica medida un día previo a la transferencia embrionaria	Cuantitativa continua	Ng/ml	Valor numérico
Número de folículos estimulados	Conteo de folículos medidos en US durante estimulación	Cuantitativa discreta	Conteo	Número total
Tamaño de folículo	Diámetro del folículo mayor al momento del disparo	Cuantitativa continua	Milímetros	Valor numérico (mm)
Cultivo vaginal	Resultado del cultivo vaginal/cervicovaginal previo a la preparación endometrial	Dicotómica	Nominal	0 = negativo; 1 = positivo
Endometritis por inmunohistoquímica MUM1 y CD138	Presencia de endometritis crónica por IHQ (plasmocitos CD138+/MUM1)	Dicotómica	Nominal	0 = negativa; 1 = positiva

13. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD 2025-2026	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO
Inicio de anteproyecto (delimitación de tema, definición de título, planteamiento de problema y revisión bibliográfica)	X											
Primera revisión del anteproyecto. Ajustes metodológicos, definición de objetivos, hipótesis y marco teórico		X										
Corrección final de anteproyecto			X									
Inicio real del estudio. Organización del trabajo, diseño de la base de datos y definición de variables.				X								
Recolección de datos. Obtención de información clínica a partir de expedientes y registros institucionales.					X	X						
Captura de datos. Codificación, depuración y validación de la base de datos.							X					
Análisis de datos. Análisis estadístico descriptivo y								X				

comparativo; cálculo de poder estadístico post hoc.												
Resultados preliminares. Elaboración de tablas, gráficas y revisión inicial de resultados.									X			
Conclusiones y recomendaciones. Interpretación de resultados y redacción del apartado correspondiente.										X		
Informe final. Integración completa del documento de tesis, correcciones de estilo y formato institucional.											X	
Presentación en evento académico. Preparación y presentación de resultados en sesión académica o defensa de tesis.												X

14. RESULTADOS

Características basales de la población de estudio

Las variables continuas se expresaron como media $\pm$ desviación estándar o como mediana y rango intercuartílico (RIQ), de acuerdo con su distribución. Las variables hormonales se reportaron como mediana (RIQ) debido a su distribución no normal.

En la **Tabla 1** se presenta la comparación de las características basales de los dos grupos de estudio, de acuerdo con el tipo de preparación endometrial utilizada.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a edad, peso, talla ni en los niveles hormonales del perfil ginecológico basal.

Sin embargo, se identificó una diferencia estadísticamente significativa en los niveles basales de hormona antimülleriana (AMH), marcador de reserva ovárica, siendo mayores en el grupo de preparación endometrial con letrozol en comparación con el grupo de preparación artificial: 1.7 ng/mL (RIQ 1.4–2.2) vs. 0.86 ng/mL (RIQ 0.28–1.7), respectivamente. Esta diferencia en los niveles de AMH refleja la selección clínica del tipo de preparación endometrial, ya que la preparación con letrozol requiere una reserva ovárica funcional para permitir la formación de un folículo dominante. En cambio, la preparación endometrial artificial suele indicarse en pacientes con baja reserva ovárica o con riesgo de mala respuesta ovárica, en quienes la estimulación con letrozol podría resultar inefectiva o condicionar la cancelación del ciclo.

Diagnóstico de infertilidad femenina y masculina

En relación con el diagnóstico principal de infertilidad femenina, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en su distribución global entre los grupos. Sin embargo, se identificaron diferencias descriptivas relevantes desde el punto de vista clínico. En el grupo de preparación endometrial artificial se observó una mayor proporción de mujeres con baja reserva ovárica y endometriosis, con 14 casos (63.6%) y 6 casos (27.2%), respectivamente, en comparación con el grupo de letrozol, que presentó 7 casos (31.8%) de baja reserva ovárica y 5 casos (22.7%) de endometriosis.

Por el contrario, el grupo de letrozol mostró una mayor frecuencia de alteraciones anatómicas uterinas, como miomas y pólipos, con 6 casos (27.2%),

mientras que no se registraron casos de este tipo en el grupo de preparación artificial. Estas alteraciones no interfieren directamente con la respuesta ovárica al letrozol, lo que podría explicar su mayor representación en este grupo.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el diagnóstico de infertilidad masculina entre ambos grupos.

Grosor endometrial y características de la transferencia embrionaria

En cuanto al grosor endometrial, evaluado durante los monitoreos de cada preparación endometrial, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, con una media de 8.4 ± 2.44 mm en el grupo de letrozol y 9.1 ± 2.01 mm en el grupo de preparación artificial.

Aunque no se identificaron diferencias significativas en la calidad embrionaria, en ambos grupos se transfirieron con mayor frecuencia embriones de calidad intermedia, en comparación con embriones de calidad buena o mala.

Transferencia de embriones euploides

En relación con la transferencia de embriones euploides confirmados por PGT-A, se identificó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos. El grupo de preparación con letrozol presentó una mayor proporción de embriones euploides transferidos en comparación con el grupo de preparación artificial: 10 casos (45.4%) vs. 3 casos (16.6%), respectivamente.

Dado que la euploidía embrionaria puede influir de manera independiente en los resultados reproductivos, esta variable fue considerada clínicamente relevante y potencialmente confusora, por lo que se incluyó posteriormente como variable de ajuste en el análisis multivariado

Variables hormonales durante la preparación endometrial

La **Tabla 2** muestra la comparación de las variables hormonales durante la preparación endometrial según el tipo de esquema utilizado. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en los niveles de estradiol en el día 8, con valores más elevados en el grupo de preparación artificial: 176.50 pg/mL (RIQ 151.0–266.75) frente a 92.75 pg/mL (RIQ 46.22–150.75) en el grupo de letrozol.

Este hallazgo es congruente con lo descrito anteriormente, donde las concentraciones elevadas de estrógenos en ciclos artificiales podrían afectar la decidualización endometrial y, potencialmente, la implantación. No obstante, al comparar los niveles de estradiol en el día 12, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

También se identificaron diferencias en los niveles de progesterona medidos un día previo a la transferencia embrionaria. Aunque en ambos grupos se observaron valores medianos superiores a 10 ng/mL, el grupo de letrozol presentó concentraciones significativamente mayores en comparación con el grupo de preparación artificial: 28.2 ng/mL (RIQ 22.3–42.85) vs. 15.6 ng/mL (RIQ 10.9–25.6), respectivamente.

Todas las variables hormonales fueron comparadas mediante pruebas no paramétricas, debido a su distribución asimétrica. Las diferencias observadas en los niveles de estradiol y progesterona reflejan las características fisiológicas propias de cada tipo de preparación endometrial

Resultados reproductivos

En relación con el número de folículos desarrollados, se corroboró que el uso de letrozol se asoció predominantemente con la formación de un solo folículo dominante, lo que permite limitar la estimulación ovárica, reducir el riesgo de hiperestimulación ovárica y disminuir la probabilidad de embarazo múltiple.

En la **Tabla 3**, al analizar los resultados reproductivos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a β -hCG positiva, embarazo clínico con saco gestacional, pérdida gestacional, recién nacido vivo ni tasa de implantación. Este hallazgo podría atribuirse, en parte, al tamaño limitado de la muestra.

Se observó una mayor proporción de recién nacidos vivos en el grupo de letrozol en comparación con el grupo de preparación artificial (9 casos [40.9%] vs. 7 casos [31.8%]), así como una menor proporción de pérdidas gestacionales en el grupo de letrozol (2 casos [9.1%] vs. 6 casos [27.3%]). Este último hallazgo podría relacionarse con la ausencia de cuerpo lúteo en los ciclos artificiales, lo que limita la producción endógena de progesterona y puede condicionar un soporte lúteo menos fisiológico.

La tasa de implantación se analizó como una variable continua y se comparó entre grupos mediante la prueba de Mann–Whitney, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas.

Los intervalos de confianza amplios observados en algunos desenlaces reproductivos reflejan la variabilidad inherente al tamaño de la muestra

Análisis ajustado

Finalmente, en la **Tabla 4**, tras ajustar los resultados reproductivos por edad materna, calidad embrionaria, número de blastocistos transferidos y transferencia de embrión euploide, variables seleccionadas por su potencial efecto independiente y su comportamiento como posibles factores de confusión, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en los desenlaces de β -hCG positiva, embarazo clínico ni recién nacido vivo.

El análisis ajustado mediante regresión logística binaria confirmó que, tras controlar por las variables mencionadas, el tipo de preparación endometrial no se asoció de manera independiente con los desenlaces reproductivos evaluados.

15. DISCUSIÓN

El presente estudio comparó los resultados reproductivos de ciclos de transferencia de embriones congelados preparados mediante ciclo artificial y ciclo estimulado con letrozol, con el objetivo de evaluar si el tipo de preparación endometrial se asocia con diferencias en los desenlaces reproductivos. Los hallazgos principales de este estudio muestran que, tanto en el análisis crudo como en el análisis ajustado por variables clínicamente relevantes, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de β -hCG positiva, embarazo clínico, pérdida gestacional, recién nacido vivo ni tasa de implantación entre ambos esquemas de preparación endometrial.

Estos resultados son consistentes con diversos estudios donde se ha mostrado que, aunque existen diferencias hormonales y fisiológicas entre los distintos protocolos de preparación endometrial, las tasas finales de embarazo y nacido vivo

suelen ser comparables, particularmente cuando se controlan factores embrionarios y maternos relevantes. La ausencia de diferencias significativas en los desenlaces principales sugiere que ambos esquemas representan opciones clínicas válidas para la preparación endometrial en ciclos de FET.

Un hallazgo relevante del presente estudio fue la diferencia significativa en los niveles basales de hormona antimülleriana (AMH) entre los grupos, con valores más elevados en el grupo tratado con letrozol. Este hallazgo no refleja un efecto del tratamiento per se, sino más bien una selección clínica al tipo de preparación endometrial, ya que el uso de letrozol requiere una reserva ovárica funcional que permita el desarrollo de un folículo dominante. En contraste, el ciclo artificial suele indicarse en pacientes con baja reserva ovárica o riesgo de mala respuesta, lo que explica los niveles más bajos de AMH observados en este grupo.

De manera similar, aunque no se identificaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución global del diagnóstico de infertilidad femenina, se observaron diferencias descriptivas clínicamente relevantes. El grupo de preparación artificial presentó una mayor proporción de pacientes con baja reserva ovárica y endometriosis, condiciones asociadas con una respuesta ovárica deficiente y con un mayor riesgo reproductivo. Por el contrario, el grupo de letrozol mostró una mayor frecuencia de alteraciones anatómicas uterinas, como miomas y pólipos, las cuales, una vez corregidas o adecuadamente evaluadas, no interfieren directamente con la respuesta al letrozol ni con la ovulación. Estas diferencias refuerzan la idea de que la elección del protocolo de preparación endometrial se basa en criterios clínicos individualizados, más que en una asignación aleatoria.

En relación con el grosor endometrial, no se observaron diferencias significativas entre los grupos, y los valores promedio se encontraron dentro de los rangos considerados óptimos para la implantación embrionaria.

El análisis de las variables hormonales durante la preparación endometrial mostró diferencias fisiológicamente esperables entre los esquemas. El grupo de preparación artificial presentó niveles significativamente más elevados de estradiol en el día 8, lo cual refleja la administración exógena de estrógenos. Se ha planteado que la exposición a concentraciones supra fisiológicas de estrógenos podría alterar la decidualización endometrial y la sincronización de la ventana de implantación, sin embargo, en el presente estudio, estas diferencias hormonales no se tradujeron en peores desenlaces reproductivos.

Por otro lado, los niveles de progesterona previos a la transferencia embrionaria fueron significativamente mayores en el grupo de letrozol, lo cual es coherente con la presencia de un cuerpo lúteo funcional en los ciclos estimulados. A pesar de ello, y aunque se observó una menor proporción de pérdidas gestacionales y una mayor proporción de recién nacidos vivos en el grupo de letrozol de forma descriptiva, estas diferencias no alcanzaron significancia estadística, probablemente debido al tamaño limitado de la muestra.

Un hallazgo relevante fue la mayor proporción de embriones euploides transferidos en el grupo de letrozol, lo cual representa un factor con potencial impacto independiente en los resultados reproductivos. Por esta razón, la transferencia de embriones euploides fue incluida como variable de ajuste en el análisis multivariado. Tras dicho ajuste, el tipo de preparación endometrial no se asoció de manera independiente con los desenlaces reproductivos, lo cual sugiere que las diferencias

observadas de forma descriptiva podrían estar mediadas, al menos en parte, por factores embrionarios más que por el esquema de preparación endometrial en sí.

El análisis ajustado mediante regresión logística binaria confirmó que, una vez controladas variables clave como edad materna, calidad embrionaria, número de blastocistos transferidos y euploidía embrionaria, no existe una asociación independiente entre el tipo de preparación endometrial y los resultados reproductivos evaluados. Este hallazgo refuerza la hipótesis nula planteada en el presente estudio y es consistente con la evidencia que sugiere que la calidad embrionaria continúa siendo el principal determinante del éxito reproductivo.

Es importante considerar que el bajo poder estadístico del estudio limita la capacidad para detectar diferencias pequeñas o moderadas entre los grupos. El cálculo de poder del tamaño de muestra fue insuficiente para identificar diferencias clínicamente relevantes con una probabilidad adecuada, por lo que los resultados deben interpretarse con cautela y considerarse principalmente exploratorios. No obstante, las tendencias observadas, particularmente en relación con la pérdida gestacional y el nacido vivo, podrían servir como base para estudios prospectivos con mayor tamaño de muestra.

Entre las fortalezas del estudio destacan la evaluación endometrial sistemática previa a la transferencia embrionaria, la exclusión de pacientes con endometritis crónica activa, el control estricto del perfil hormonal y la inclusión de análisis ajustados por variables embrionarias relevantes. Entre las limitaciones, además del tamaño muestral reducido, se incluyen su diseño retrospectivo y la imposibilidad de asignación aleatoria del tipo de preparación endometrial, lo que introduce un sesgo de selección en esta práctica clínica.

16. CONCLUSION

En el presente estudio se compararon los resultados reproductivos de ciclos de transferencia de embriones congelados preparados mediante ciclo artificial y ciclo estimulado con letrozol, con el objetivo de evaluar la influencia del tipo de preparación endometrial sobre los desenlaces reproductivos. Los resultados obtenidos muestran que no existen diferencias estadísticamente significativas en las tasas de β -hCG positiva, embarazo clínico, pérdida gestacional, recién nacido vivo ni tasa de implantación entre ambos esquemas de preparación endometrial, tanto en el análisis crudo como tras el ajuste por variables clínicas y embrionarias relevantes.

Aunque se identificaron diferencias hormonales y fisiológicas entre los protocolos, particularmente en los niveles de estradiol y progesterona, estas no se tradujeron en diferencias significativas en los resultados reproductivos finales, lo que sugiere que ambos esquemas permiten alcanzar una receptividad endometrial adecuada cuando se aplican bajo criterios clínicos bien definidos.

El análisis ajustado confirmó que, tras controlar por factores determinantes como la edad materna, la calidad embrionaria, el número de blastocistos transferidos y la transferencia de embriones euploides, el tipo de preparación endometrial no se asocia de manera independiente con los desenlaces reproductivos evaluados.

Si bien el tamaño de muestra limitado y el bajo poder estadístico del estudio restringen la capacidad para detectar diferencias pequeñas o moderadas entre los grupos, los resultados aportan evidencia clínica importante que respalda el uso tanto del ciclo artificial como del ciclo estimulado con letrozol como estrategias válidas y



seguras para la preparación endometrial. En este contexto, la elección del esquema debe basarse en las características clínicas individuales de cada paciente.

Finalmente, se reconoce la necesidad de realizar estudios prospectivos, aleatorizados y con mayor tamaño de muestra que permitan confirmar estos hallazgos y definir con mayor precisión el papel del letrozol como alternativa fisiológica en la preparación endometrial para ciclos de transferencia de embriones congelados.

17. BIBLIOGRAFIA

1. Agha-Hosseini, M., Hashemi, L., Aleyasin, A., Ghasemi, M., Sarvi, F., Shabani Nashtaei, M., & Khodarahmian, M. (2018). Natural cycle versus artificial cycle in frozen-thawed embryo transfer: A randomized prospective trial. *Turkish Journal of Obstetrics and Gynecology*, 15(1), 12–17. <https://doi.org/10.4274/tjod.47855>
2. Speroff, L., & Fritz, M. A. (2020). *Clinical gynecologic endocrinology and infertility* (9th ed.). Wolters Kluwer.
3. Baghdadi, S., Shaltout, A., Karrar, H. R., Alhendi, R. S. A., Nouh, M. I., Albeedh, F., Alahmad, A. A., ElHakeem, Y., AlBalawi, Y. N., Hassan, D. M., Aljahdali, N., Arab, A. A., Almuayrifi, Z. M., & Alghamdi, W. S. (2025). The evolution of in vitro fertilization practices in Saudi Arabia: Historical perspectives and future directions. *Cureus*, 17(11), e97000. <https://doi.org/10.7759/cureus.97000>
4. Barker, M. A., Boehnlein, L. M., Kovacs, P., & Lindheim, S. R. (2009). Follicular and luteal phase endometrial thickness and echogenic pattern and pregnancy outcome in oocyte donation cycles. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 26(5), 243–249. <https://doi.org/10.1007/s10815-009-9312-z>
5. Bortoletto, P., Prabhu, M., & Baker, V. L. (2022). Association between programmed frozen embryo transfer and hypertensive disorders of pregnancy. *Fertility and Sterility*, 118(5), 839–848. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.07.025>

6. Canosa, S., Cimadomo, D., Conforti, A., Maggiulli, R., Giancani, A., Tallarita, A., Golia, F., Fabozzi, G., Vaiarelli, A., Gennarelli, G., Revelli, A., Bongioanni, F., Alviggi, C., Ubaldi, F. M., Rienzi, L., & SIERR. (2022). The effect of extended cryo-storage following vitrification on embryo competence: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 39(4), 873–882. <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02405-3>
7. Chen, D., Shen, X., Fu, Y., Ding, C., Zhong, Y., & Zhou, C. (2020). Pregnancy outcomes following letrozole use in frozen-thawed embryo transfer cycles: A systematic review and meta-analysis. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 80(8), 820–833. <https://doi.org/10.1055/a-1202-2059>
8. Conrad, K. P., von Versen-Höynck, F., & Baker, V. L. (2022). Potential role of the corpus luteum in maternal cardiovascular adaptation to pregnancy and preeclampsia risk. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 226(5), 683–699. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.08.018>
9. Dahan, M. H., Quintero, R. B., & Urban, R. (2008). A comparison of letrozole to gonadotropins for ovulation induction in subjects with advanced maternal age: A retrospective pilot study. *Fertility and Sterility*, 90(4), 1226–1228. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.07.1325>
10. Dashti, S., & Eftekhari, M. (2021). Luteal-phase support in assisted reproductive technology: An ongoing challenge. *International Journal of Reproductive Biomedicine*, 19(9), 761–772. <https://doi.org/10.18502/ijrm.v19i9.9708>
11. De la Torre Perez, E., Carratalá-Munuera, M. C., Castillo-Farfán, J. C., Lledó-Bosch, B., Moliner-Renau, B., Bernabeu-García, A., & Bernabeu-Pérez, R. (2023). 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*, 14, 1285040. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1285040>
12. Du, B., Ni, M., & Chen, P. (2025). Effects of letrozole combined with clomiphene in the treatment of polycystic ovary syndrome: A meta-analysis. *BMC Women's Health*, 25(1), 344. <https://doi.org/10.1186/s12905-025-03897-8>
13. Duncan, W. C. (2021). The inadequate corpus luteum. *Reproduction & Fertility*, 2(1), C1–C7. <https://doi.org/10.1530/RAF-20-0044>
14. Etrusco, A., D'Amato, A., Agrifoglio, V., Laganà, A. S., Andrisani, A., Cantatore, C., Caringella, A. M., Franciscis, P., & Riemma, G. (2025). Does the use of letrozole in infertility treatment increase the risk of foetal malformations? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 312, 114531. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2025.114531>
15. Ezoe, K., Fukuda, J., Takeshima, K., Shinohara, K., & Kato, K. (2022). 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*, 22(1), 824. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-05174-0>
16. Glujovsky, D., Pesce, R., Sueldo, C., Quinteiro Retamar, A. M., Hart, R. J., & Ciapponi, A. (2020). 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>

17. Guan, H. J., Tang, H. Y., Li, H., Song, H., Zhao, J. H., Song, J., Zhang, S., & Tang, L. S. (2024). Effect of different endometrial preparation methods on pregnancy outcome of FET in women with a normal menstrual cycle. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 13(6), 2477–2484. https://doi.org/10.4103/jfmmpc.jfmmpc_1719_23
18. Guo, J., Zhou, W., Sacco, M., Downing, P., Dimitriadis, E., & Zhao, F. (2023). Using organoids to investigate human endometrial receptivity. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1158515. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1158515>
19. Jin, Z., Li, J., Yang, E., Shi, H., Bu, Z., Niu, W., Wang, F., Huo, M., Song, H., & Zhang, Y. (2021). Effect of endometrial thickness changes on clinical pregnancy rates after progesterone administration in a single frozen-thawed euploid blastocyst transfer cycle using natural cycles with luteal support for PGT-assisted reproduction. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 19(1), 154. <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00841-x>
20. Kaltsas, A., Efthimiou, A., Roidos, C., Tzikoulis, V., Georgiou, I., Sotiriadis, A., Zachariou, A., Chrisofos, M., Sofikitis, N., & Dimitriadis, F. (2025). Letrozole at the crossroads of efficacy and fetal safety in ovulation induction: A narrative review. *Biomedicines*, 13(9), 2051. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13092051>
21. Kotlyar, A. M., & Seifer, D. B. (2023). Women with PCOS who undergo IVF: A comprehensive review of therapeutic strategies for successful outcomes. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 21(1), 70. <https://doi.org/10.1186/s12958-023-01120-7>

22. Latif, S., Khanjani, S., & Saridogan, E. (2024). Endometriosis and in vitro fertilization. *Medicina (Kaunas)*, 60(8), 1358. <https://doi.org/10.3390/medicina60081358>
23. Le, Q. V., Abhari, S., Abuzeid, O. M., DeAnna, J., Satti, M. A., Abozaid, T., Khan, I., & Abuzeid, M. I. (2017). Modified natural cycle for embryo transfer using frozen-thawed blastocysts: A satisfactory option. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 213, 58–63. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.04.010>
24. Li, D., Khor, S., Huang, J., Chen, Q., Lyu, Q., Cai, R., Kuang, Y., & Lu, X. (2021). Frozen embryo transfer in mildly stimulated cycle with letrozole compared to natural cycle in ovulatory women: A large retrospective study. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 677689. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.677689>
25. Litwicka, K., Mencacci, C., Arrivi, C., Varricchio, M. T., Caragia, A., Minasi, M. G., & Greco, E. (2018). HCG administration after endogenous LH rise negatively influences pregnancy rate in modified natural cycle for frozen-thawed euploid blastocyst transfer: A pilot study. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 35(3), 449–455. <https://doi.org/10.1007/s10815-017-1089-x>
26. Mahutte, N., Hartman, M., Meng, L., Lanes, A., Luo, Z. C., & Liu, K. E. (2022). 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*, 117(4), 792–800. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.12.025>

27. Melo, P., Chung, Y., Pickering, O., Price, M. J., Fishel, S., Khairy, M., ... Coomarasamy, A. (2021). Serum luteal phase progesterone in women undergoing frozen embryo transfer: A systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 116(6), 1534–1556. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.07.002>
28. Miller, P. B., Parnell, B. A., Bushnell, G., Tallman, N., Forstein, D. A., Higdon, H. L., III, Kitawaki, J., & Lessey, B. A. (2012). Endometrial receptivity defects during IVF cycles with and without letrozole. *Human Reproduction*, 27(3), 881–888. <https://doi.org/10.1093/humrep/der452>
29. Mendes Godinho, C., Soares, S. R., Nunes, S. G., Martínez, J. M. M., & Santos-Ribeiro, S. (2024). Natural proliferative phase frozen embryo transfer: A new approach facilitating scheduling without hindering pregnancy outcomes. *Human Reproduction*, 39(5), 1089–1097. <https://doi.org/10.1093/humrep/deae061>
30. Osman, E. K., Wang, T., Zhan, Y., Juneau, C. R., Morin, S. J., Seli, E., Scott, R. T., & Franasiak, J. M. (2020). Varying levels of serum estradiol do not alter the timing of early endometrial secretory transformation. *Human Reproduction*, 35(7), 1637–1647. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa135>
31. Pan, Y., Li, B., Wang, Z., Wang, Y., Gong, X., Zhou, W., & Shi, Y. (2020). Hormone replacement therapy versus natural cycle endometrial preparation for frozen embryo transfer. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 546532. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.546532>
32. Pathare, A. D. S., Loid, M., Saare, M., Gidlöf, S. B., Zamani Esteki, M., Acharya, G., Peters, M., & Salumets, A. (2023). Endometrial receptivity in women of

- advanced age: An underrated factor in infertility. *Human Reproduction Update*, 29(6), 773–793. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmad019>
33. Pundir, J., Achilli, C., Bhide, P., Sabatini, L., Legro, R. S., Rombauts, L., Teede, H., Coomarasamy, A., Zamora, J., & Thangaratinam, S. (2021). Risk of fetal harm with letrozole use in fertility treatment: A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 27(3), 474–485. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa055>
34. Quaas, A. M., Gavrizi, S. Z., Peck, J. D., Diamond, M. P., Legro, R. S., Robinson, R. D., ... Hansen, K. R. (2021). Endometrial thickness after ovarian stimulation with gonadotropin, clomiphene, or letrozole and association with outcomes. *Fertility and Sterility*, 115(1), 213–220. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.07.030>
35. Rachmawati, A., Krisnadi, S. R., Santoso, S. A., & Nugrahani, A. D. (2023). Association between follicle size, endometrial thickness, and ovarian stimulation type with biochemical pregnancy in IUI. *BMC Research Notes*, 16(1), 286. <https://doi.org/10.1186/s13104-023-06529-2>
36. Roelens, C., & Blockeel, C. (2022). Impact of different endometrial preparation protocols before frozen embryo transfer on pregnancy outcomes. *Fertility and Sterility*, 118(5), 820–827. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.09.003>
37. Roelens, C., & Blockeel, C. (2025). Cycle management in frozen embryo transfer: The best of all worlds? *Reproductive Biomedicine Online*, 50(4), 104789. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2024.104789>

38. Rose, B. I., & Brown, S. E. (2020). Physiology behind letrozole applications in infertility: Are current protocols optimal? *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 37(9), 2093–2104. <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01892-6>
39. Rubin, S. C., Abdulkadir, M., Lewis, J., Harutyunyan, A., Hirani, R., & Grimes, C. L. (2023). Review of endometrial receptivity array: A personalized approach to embryo transfer. *Journal of Personalized Medicine*, 13(5), 749. <https://doi.org/10.3390/jpm13050749>
40. Tan, C., Wang, X., Zou, P., Wei, W., Yan, L., Wang, K., & Yu, Y. (2024). Impact of blastocyst grading and blastocyst biopsy dates on the clinical outcomes of patients undergoing preimplantation genetic testing. *Frontiers in Endocrinology*, 15, 1427922. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1427922>
41. Tomic, V., Kasum, M., & Vucic, K. (2020). Impact of embryo quality and endometrial thickness on implantation in natural cycle IVF. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 301(5), 1325–1330. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05507-4>
42. Ugwu, H. C., Onwuzu, S. W. I., Agbo, J. A., Abonyi, O. E., & Agwu, K. K. (2022). Sonographic prediction of successful implantation using a multiparameter approach. *Radiography*, 28(2), 473–479. <https://doi.org/10.1016/j.radi.2021.11.011>
43. Vajna, R. Z., Géczi, A. M., Meznerics, F. A., Ács, N., Hegyi, P., Feig, E. Z., ... Sára, L. (2024). Early impact of letrozole on ovulation induction outperforms clomiphene citrate in PCOS. *Pharmaceuticals*, 17(7), 971. <https://doi.org/10.3390/ph17070971>

44. von Versen-Höynck, F., Conrad, K. P., & Baker, V. L. (2021). Which protocol for frozen-thawed embryo transfer is associated with the best outcomes? *Fertility and Sterility*, 115(4), 886–887.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.01.042>
45. Wang, L., Xie, J., Chu, Y., Chen, J., Jin, L., & Yue, J. (2025). Effect of letrozole cotreatment in PPOS on IVF/ICSI outcomes in POSEIDON poor responders. *European Journal of Medical Research*, 30(1), 314.
<https://doi.org/10.1186/s40001-025-02393-x>
46. Wang, X., Li, Y., Zhang, C., Feng, Y. R., Deng, B., Zhang, S., Ma, Y., Wu, Y., Lin, G., & Gong, F. (2023). Live birth after letrozole-stimulated versus hormone replacement cycles in PCOS: Protocol for an RCT. *BMJ Open*, 13(8), e072021.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-072021>
47. Wu, H., Zhou, P., Lin, X., Wang, S., & Zhang, S. (2021). Endometrial preparation for frozen-thawed embryo transfer cycles: A network meta-analysis. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 38(8), 1913–1926.
<https://doi.org/10.1007/s10815-021-02125-0>
48. Xie, Y., Li, P., Hao, G., Deng, W., Zhao, J., Gao, S., ... Shi, Y. (2025). Letrozole ovulation regimen for FET in PCOS: A multicentre randomized controlled trial. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 23(1), 103.
<https://doi.org/10.1186/s12958-025-01432-w>
49. Yang, A. M., Cui, N., Sun, Y. F., & Hao, G. M. (2021). Letrozole for female infertility. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 676133.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2021.676133>



50. Zaat, T. R., Kostova, E. B., Korsen, P., Showell, M. G., Mol, F., & van Wely, M. (2023). Obstetric and neonatal outcomes after natural versus artificial cycle frozen embryo transfer. *Human Reproduction Update*, 29(5), 634–654. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmad011>
51. Zhang, J., Li, Z., Sun, L., Guan, Y., & Du, M. (2021). Pregnancy and neonatal outcomes of single frozen blastocyst transfer in letrozole versus HRT cycles. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 664072. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.664072>
52. Zhang, W., Liu, Z., Zhang, J., Ren, B., Liu, M., Li, J., Zhang, W., & Guan, Y. (2022). Perinatal outcomes of letrozole-induced ovulation versus hormone replacement protocols. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 837731. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.837731>

18. ANEXOS

Anexo 1.

Gestare
FERTILIDAD | GINECOLOGÍA | OBSTETRICIA

 **Star Médica**

1 MARZO 2025
CHIHUAHUA, CHIHUAHUA

ASUNTO: CARTA DE ACEPTACIÓN DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

DRA. ALEXIA PRISCILA MALDONADO POLANCO
RESIDENTE DE BIOLOGIA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA DE SEGUNDO AÑO

PRESENTE. -
Por medio de la presente me complace informar que hemos aceptado la solicitud de protocolo de investigación de la Dra. Alexia Priscila Maldonado Polanco residente de segundo año de la especialidad de Biología de la Reproducción Humana titulado **"COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS REPRODUCTIVOS ENTRE LA PREPARACIÓN ENDOMETRIAL CON CICLO ARTIFICIAL Y EL CICLO ESTIMULADO CON LETROZOL EN TRANSFERENCIAS DE EMBRIONES CONGELADOS."**

Sin más por el momento se expide la presente para los fines que la interesada convengan.

ATENTAMENTE

DR. JAIME ARTURO ESCARCEGA PRECIADO
Profesor titular de la especialidad Biología de la Reproducción Humana
Universidad Autónoma de Chihuahua

Anexo 2.

*TESIS 2 DATOS .sav [ConjuntoDatos1] - IBM SPSS Statistics Editor de datos

Archivo Editar Ver Datos Transformar Analizar Gráficos Utilidades Ampliaciones Ventana Ayuda											
	Nombre	Tipo	Anchura	Decimales	Etiqueta	Valores	Perdidos	Columnas	Alineación	Medida	Rol
1	Nombre	Cadena	60	0	Nombre de la paciente	Ninguno	Ninguno	23	Izquierda	Nominal	Entrada
2	EstradiolDia8	Numérico	8	2	estradiol dia8	Ninguno	Ninguno	8	Derecha	Escala	Entrada
3	EstradiolDia10	Numérico	8	2	estradiol dia10	Ninguno	Ninguno	8	Derecha	Escala	Entrada
4	ProgDia10	Numérico	8	2	progesterona ovidrel	Ninguno	Ninguno	8	Derecha	Escala	Entrada
5	Progesterona	Numérico	8	2	progesterona transferencia	Ninguno	Ninguno	8	Derecha	Escala	Entrada
6	MedFET	Numérico	8	2	medicamento utilizado para estimul...	{1,00, letroz...	Ninguno	8	Derecha	Nominal	Entrada
7	peso	Numérico	8	0	peso en kg	Ninguno	Ninguno	8	Derecha	Escala	Entrada
8	talla	Numérico	8	0	talla en cm	Ninguno	Ninguno	8	Derecha	Escala	Entrada
9	BHCG	Numérico	1	0	gonadotropina positiva o negativa	{0, negativa}...	Ninguno	8	Derecha	Nominal	Entrada
10	sacogestaci...	Numérico	8	2	saco gestacional visible en consulta	{0,0, NO}...	Ninguno	8	Derecha	Nominal	Entrada
11	RNV	Numérico	8	2	recien nacido vivo	{0,0, NO}...	Ninguno	8	Derecha	Nominal	Entrada
12	Aborto	Numérico	8	2	perdida gestacional	{0,0, NO}...	Ninguno	8	Derecha	Nominal	Entrada
13	Edad	Numérico	8	0	edad de la paciente	Ninguno	Ninguno	8	Derecha	Escala	Entrada
14	EmbTrans	Numérico	8	2	numero de embriones transferidos	{1,00, 1}...	Ninguno	8	Derecha	Nominal	Entrada
15	Calidad	Cadena	7	0	calidad de blasto general	{1, buena A...	Ninguno	8	Izquierda	Nominal	Entrada
16	DiaTransfer	Numérico	8	2	dia en que se realizo la transferencia	Ninguno	Ninguno	8	Derecha	Escala	Entrada
17	Endogrosor	Numérico	8	2	grosor de endometrio previo a inicio d...	Ninguno	Ninguno	8	Derecha	Escala	Entrada
18	Foliculo1	Numérico	8	2	tamaño de foliculo en primer monitor...	Ninguno	Ninguno	8	Derecha	Escala	Entrada
19	Foli2	Numérico	8	2	tamaño de foliculo en segundo moni...	Ninguno	Ninguno	8	Derecha	Escala	Entrada
20	Numfoli	Numérico	8	2	numero de folículos durante estimul...	Ninguno	Ninguno	8	Derecha	Escala	Entrada
21	pgta	Numérico	8	2	embriones euploides	{0,0, NO}...	Ninguno	8	Derecha	Nominal	Entrada
22	cultivo	Numérico	1	0	primer cltivo previo a inicio de protoc...	{0, NORMA...	Ninguno	8	Derecha	Nominal	Entrada
23	BxlHQ	Numérico	8	2	inmohistoquimica para endometritis	{0,0, NORM...	Ninguno	8	Derecha	Nominal	Entrada
24	TSH	Numérico	4	2	valor de TSH	Ninguno	Ninguno	8	Derecha	Escala	Entrada
25	Tipolnf	Numérico	8	2	tipo de infertilidad	{1,00, PRIM...	Ninguno	8	Derecha	Nominal	Entrada
26	DiagnosticoM	Numérico	8	2	diagnostico principal de infertilidad f...	{0,0, ningun...	Ninguno	8	Derecha	Nominal	Entrada
27	DiagHombre	Numérico	8	2	diagnostico de pareja masculina	{0,0, normal...	Ninguno	8	Derecha	Nominal	Entrada
28	Antimulleriana	Numérico	8	2	antimulleriana	Ninguno	Ninguno	8	Derecha	Escala	Entrada
29	FSH	Numérico	8	2		Ninguno	Ninguno	8	Derecha	Escala	Entrada

Vista de datos **Vista de variables**



Anexo 3.

ASPECTOS ÉTICOS

Los datos de personales de las pacientes son manejados garantizando una estricta confidencialidad.

En base a lo establecido en el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación (Última reforma el 07 de junio de 2024) título quinto, investigación para la salud, capítulo único, artículo 100, se efectúa con razonable seguridad de que no se expone a riesgos ni daños innecesarios a los sujetos, se realiza por profesionales de la salud en instituciones médicas bajo vigilancia de autoridades sanitarias competentes. |

El presente trabajo de tipo retrospectivo observacional se apega a los criterios de investigación en humanos en base a la declaración de Helsinki de 1964 por lo cual el principio básico es el respeto por el individuo y el bienestar por encima de los intereses de la ciencia y de la sociedad. Además, el deber médico es promover y velar por la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica.

El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas. La investigación está sujeta a normas éticas para promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos y proteger su salud y sus derechos individuales.

La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la educación, formación y calificaciones científicas y éticas apropiadas.



Según el código de Nuremberg publicado en 1947, la investigación debe ser útil para el bien de la sociedad, los resultados esperados deben justificar su desarrollo, debe evitarse todo sufrimiento físico, mental y daño innecesario.

En base a los anteriores aspectos éticos, en el presente estudio no se mencionará la identidad de las pacientes implicadas, se reportará únicamente a nivel estadístico permaneciendo la identidad en el anonimato.