

Título: Traducción y comentarios sobre el artículo “Hormonal Contraception and Endometrial Thickness in IVF/ICSI Cycles: A Multicentre Historical Cohort Study”

(Anticoncepción hormonal y grosor endometrial en ciclos de FIV/ICSI: Un estudio de cohortes histórica multicéntrico)

Nombre revisor: Esther Ballesteros Benito. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz

1. - Artículo Original:

Mette Peters Michaelsen^{1,2} | Laura Cæcilie Nielsen^{1,2} | Michelle Poulsen¹ | Regitze Gyldenholm Skals³ | Bettina Troest⁴ | Janne Gasseholm Bentzen⁵ | Jimmi Elers⁶ | Anette Vestergaard Gabrielsen⁷ | Marie Louise Grøndahl⁸ | Betina Boel Povlsen⁹ | Mikael Tang-Pedersen¹⁰ | Ulrik Schiøler Kesmodel^{4,11}

BJOG. 2025;132(1):1–8. doi:10.1111/1471-0528.18295. PMID: 40665779; PMCID: PMC11836585.

2.- Resumen del Artículo:

Objetivo: Estudiar la asociación entre el uso previo del sistema intrauterino de levonorgestrel (DIU-LNG) y el grosor endometrial (LME) en mujeres sometidas a ciclos de fecundación in vitro (FIV)/inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI).

Diseño: Estudio de cohortes históricas multicéntrico.

Entorno y población: Ocho clínicas de fertilidad públicas y privadas danesas. Población: 12786 mujeres de entre 18 y 46 años que aportaron una medición de la LME en 22464 ciclos diferentes de tratamiento de FIV/ICSI entre 2000 y 2021.

Métodos: La exposición se basó en el uso previo de DIU-LNG, anticonceptivos orales combinados (ACO), anticonceptivos orales solo de progestágeno (AOP), ningún otro anticonceptivo o el uso combinado de anticonceptivos acumulado cuando se habían utilizado más anticonceptivos durante el período de inclusión. Además, el uso alguna vez de DIU-LNG se clasificó en 0-3 años, >3-6 años, >6-9 años y >9 años. Se utilizó una regresión logística de efectos mixtos ajustada por edad, IMC, tabaquismo, nivel educativo, dosis total de FSH y clínica de fertilidad.

Resultados principales:

LME (<7 mm/ ≥7 mm).

Se observaron probabilidades estadísticamente significativamente mayores de una LME \geq 7 mm para los ACO [odds ratio (OR) 3,53 (intervalo de confianza del 95 % [IC del 95 %]: 1,29-9,65)], las AOP [OR 6,43 (IC del 95 %: 1,45-28,63)] y ningún/otros métodos anticonceptivos [OR 6,67 (IC del 95 %: 2,37-18,74)] en comparación con el DIU-LNG en ciclos de FIV/ICSI. Además, todas las categorías de duración del uso de DIU-LNG se asociaron con probabilidades estadísticamente significativamente menores de obtener un LME \geq 7 mm en comparación con ningún/otros métodos anticonceptivos.

Conclusión: En este estudio, el uso previo de DIU-LNG se asoció con una disminución del crecimiento endometrial en mujeres sometidas a FIV/ICSI.

2.1 Introducción:

Los métodos anticonceptivos reversibles de acción prolongada se encuentran entre los más eficaces disponibles en la actualidad y representan una opción ventajosa para las mujeres que desean concebir en el futuro. Entre ellos se encuentra el sistema intrauterino de levonorgestrel (DIU-LNG), cuyo uso ha aumentado en los últimos años. El DIU-LNG libera levonorgestrel localmente, lo que espesa el moco cervical y, por lo tanto, disminuye la motilidad de los espermatozoides, creando un entorno hostil para ellos. Además, causa atrofia del endometrio. La combinación de estos efectos impide la fecundación y la implantación. Dado que el DIU-LNG es un método anticonceptivo reversible, su retirada debería permitir el retorno a la fertilidad basal. Sin embargo, la literatura actual sobre este tema es contradictoria. Si bien algunos estudios han demostrado que el uso de DIU-LNG no afecta la recuperación de la fertilidad basal/normal tras su extracción, otros han encontrado un retraso en la concepción tras la misma. El desarrollo endometrial desempeña un papel esencial para lograr el embarazo, ya que se necesita un grosor endometrial (LME, línea media endometrial) suficiente para una implantación embrionaria exitosa.

Aunque el tamaño de la muestra del estudio fue pequeño, los hallazgos sugieren un posible efecto secundario adverso no identificado del uso de AC. En consecuencia, el objetivo de este estudio fue investigar si el uso previo del DIU-LNG influyó negativamente en la LME en mujeres sometidas a FIV/ICSI.

2.2 Metodología:

Cohorte histórica multicéntrica basada en registros nacionales y bases clínicas (8 clínicas danesas). Periodo 2000–2021.

- Población estudiada:**

Muestras/ciclos: 12 786 mujeres; 22 464 ciclos con LME registrado en ecografía (última medición pre-punción o pre-cancelación). Mediana de edad \approx 32,7 años; mediana IMC \approx 23,8 kg/m².

- **Grupos de exposición:**
- **LNG-DUS** (referencia)
- **AOC** (anticonceptivos orales combinados)
- **POPs** (píldoras solo gestágeno)
- **No/otros**
- **Uso combinado acumulado (CC)**
- **Duración de “ever-use” de LNG-DiUS:** 0–3; >3–6; >6–9; >9 años.

Variables principales:

- **LME <7 mm vs \geq 7 mm** (umbral clínico utilizado habitualmente).
- Variable secundaria: **embarazo clínico** (visualización ecográfica semana 7–8)

• Análisis estadístico:

Modelos de **regresión logística de efectos mixtos**, con **ID de paciente** como efecto aleatorio. Ajustes: **edad, IMC, tabaquismo, nivel educativo, dosis total de FSH, clínica** y, cuando correspondió, **tiempo en anticoncepción**.

2.3 Resultados

• Método anticonceptivo previo y LME (\geq 7 mm)

Frente a LNG-DIUS (ref), aumentan las probabilidades de alcanzar LME \geq 7 mm:

- **AOC:** OR **3,53** (IC95% 1,29–9,65)

- **POPs:** OR **6,43** (1,45–28,63)

- **No/otros:** OR **6,67** (2,37–18,74)

CC: no significativo.

• Duración del “ever-use” de LNG-IUS y LME (\geq 7 mm)

En comparación con **No/otros**, todas las categorías de uso previo de LNG-DUS muestran **menores probabilidades** de LME \geq 7 mm (efecto dosis-tiempo aparente):

- **0–3 años:** OR **0,32** (0,21–0,48)

- **>3–6:** OR **0,18** (0,12–0,27)

- >6–9: OR **0,11** (0,04–0,31)
- >9: OR **0,05** (0,01–0,21).

- **Sensibilidad**

Con punto de corte **≤5 mm vs ≥7 mm**, se mantiene la asociación negativa de LNG-DIUS con EMT.

- **Resultados secundarios**

Sin diferencias significativas en **embarazo clínico** entre grupos (ni por método anticonceptivo previo ni por duración de LNG-DIUS).

3.Comentario/Discusión:

- **Hallazgos principales**

En este estudio, el uso previo de DIU-LNG se asoció con una probabilidad estadísticamente significativamente menor de obtener un endometrio delgado en comparación con otros métodos anticonceptivos en ciclos de FIV/ICSI. Además, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el uso previo de DIU-LNG y un endometrio delgado en comparación con la ausencia de uso de anticonceptivos o el uso previo de otros métodos anticonceptivos, independientemente de la duración del uso.

Fortalezas:

- Tamaño muestral grande, uniformidad de medición de LME (eco TV), y **ajustes multivariados** con efecto aleatorio por paciente.

Limitaciones:

- **Pocos ciclos con LNG-DIUS exclusivamente**; posible **confusión residual** (p. ej., historia reproductiva) y **datos perdidos** (análisis de casos completos).
Resultados **hipótesis-generadores**.

Interpretación clínica

- El **uso previo de LNG-DIUS** se asocia a **endometrio más delgado** en FIV/ICSI, pero **no** se traduce en **peor embarazo clínico**.
- Mecanismo plausible: **exposición crónica a progestágeno → atrofia/ down-regulación de receptores de estrógeno → menor proliferación endometrial** tras retirada.

Si bien la mayoría de los demás estudios que investigan la fertilidad femenina tras el uso de anticonceptivos se han centrado en un posible retraso en la fertilidad tras el uso de métodos anticonceptivos, solo unos pocos han investigado la LME.

El efecto del uso de ACO sobre la LME ha sido investigado previamente por Talukdar et al. En su estudio, las pacientes que se sometieron a ciclos de criotransferencia presentaron con mayor frecuencia un LME < 7 mm si contaban con antecedentes de uso de ACO durante 5 años o más. En otro estudio de Homminga et al., se investigó si una LME delgada era más frecuente en pacientes sometidas a pruebas genéticas preimplantacionales para trastornos monogénicos (PGT-M) durante el tratamiento de fertilidad, y si esto estaba relacionado con el uso previo de anticonceptivos.

Informaron una tendencia no significativa hacia una mayor probabilidad de tener un LME < 8 mm en mujeres con antecedentes de uso de DIU-LNG en comparación con ACO, DIU-Cu, acetato de medroxiprogesterona depot y anillo vaginal. Estos resultados concuerdan con los hallazgos del estudio actual, que indica que las ex usuarias de DIU-LNG tienen probabilidades estadísticamente significativamente mayores de tener un endometrio más delgado en comparación con otros métodos anticonceptivos en ciclos de FIV/ICSI.

Al evaluar la asociación entre diferentes duraciones del uso previo de DIU-LNG y la LME, observamos que quienes no habían usado ningún otro método anticonceptivo previamente tenían una probabilidad estadísticamente significativamente mayor de tener una LME ≥ 7 mm en comparación con quienes sí habían usado un DIU-LNG.

Estos resultados sugieren que existe un efecto negativo del DIU-LNG sobre la LME.

En este estudio, se evaluó la LME después del uso de DIU-LNG en mujeres sometidas a FIV/ICSI como un predictor potencialmente relevante de éxito. Aunque persiste la controversia sobre un valor específico de LME para una implantación exitosa, generalmente se considera que se requiere una LME mínima de 7 mm, evaluada mediante ecografía. Sin embargo, la relevancia clínica de este umbral en relación con los resultados relacionados con el embarazo sigue siendo incierta. En los análisis secundarios que evaluaron el embarazo clínico como resultado, no se observaron

diferencias estadísticamente significativas ni después del uso de DIU-LNG en comparación con otros métodos anticonceptivos, ni después de la ausencia de anticonceptivos o de otros métodos anticonceptivos en comparación con diferentes duraciones de uso de DIU-LNG, respectivamente. Esto podría indicar que el posible efecto negativo del DIU-LNG en la LME no tiene un impacto negativo en los resultados relacionados con el embarazo. Sin embargo, los análisis secundarios se limitaron a una subpoblación que incluía únicamente ciclos no cancelados, lo cual debe considerarse. Estudios futuros deberían evaluar la asociación entre los cambios en la LME inducidos por el DIU-LNG y resultados clínicos como embarazo, nacimiento vivo y aborto espontáneo.

Aún no se ha establecido la explicación biológica de una posible alteración del crecimiento endometrial tras el uso del DIU-LNG. Una posible justificación para esto es la regulación negativa de los receptores de estrógeno causada por la exposición prolongada a la progestina. Se podría especular que el uso prolongado del DIU-LNG provoca una regulación negativa de los receptores de estrógenos, lo que a su vez provocaría un deterioro de la proliferación del endometrio, inhibiendo así el desarrollo de una LME suficiente para la implantación.

Debido a su efecto atrófico sobre el endometrio, el DIU-LNG también está indicado como tratamiento para la hiperplasia endometrial, el sangrado disfuncional y la endometriosis. Además, se ha relacionado un menor riesgo de cáncer de endometrio con el uso de anticonceptivos que contienen progestinas debido a sus efectos antiproliferativos sobre el endometrio. Además de una reducción de la LME, la atrofia endometrial también se caracteriza por la pérdida de glándulas endometriales. Es posible que estos efectos sobre el endometrio persistan tras la interrupción del DIU-LNG, causando así una disminución de la capacidad para desarrollar un endometrio suficiente y la pérdida de secreciones de las glándulas endometriales, lo que podría afectar la implantación y el mantenimiento del embarazo. Sin embargo, se necesita más investigación para dilucidar la base biológica del efecto prolongado del DIU-LNG sobre la LME tras la interrupción de su uso.

Los hallazgos de este estudio sugieren la posibilidad de que el uso del DIU-LNG tenga un efecto negativo sobre el crecimiento endometrial.

Si bien los estudios que investigan el efecto de los anticonceptivos en la recuperación de la fertilidad tras la interrupción de su uso no han encontrado una asociación, no se puede descartar la posibilidad de que el DIU-LNG afecte negativamente la LME.

Conclusión

En conclusión, este estudio demostró que el uso previo de DIU-LNG podría tener un impacto negativo en la LME en ciclos de FIV/ICSI.

Sin embargo, reconocemos que este estudio presenta limitaciones que deben considerarse al interpretar los resultados. Las investigaciones futuras deberían tener en cuenta estas limitaciones para generar conocimiento basado en la evidencia sobre el posible impacto negativo del uso prolongado del DIU-LNG en el endometrio y su receptividad en los ciclos de FIV/ICSI.