

11204
7



INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

NIVELES SERICOS DE ESTRADIOL
PROOVULATORIO COMO FACTOR
PRONOSTICO DE IMPLANTACION Y
EMBARAZO. EN UN PROGRAMA
INSTITUCIONAL DE FERTILIZACION IN VITRO
CON TRANSFERENCIA DE EMBRIONES.

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO
DE ESPECIALISTA EN:

BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA

100
1000

PRESENTA:

DR. OLIVER PAUL CRUZ OROZCO

TUTOR:

DR. JUAN CARLOS BARROS DELGADILLO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DR VICTORIANO LLACA RODRIGUEZ

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA



DIRECCION DE ENSEÑANZA
MEXICO, D. F. SEPTIEMBRE 2003

RBD

TESIS CON
FALLA DE CUBRIR



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO**

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

**NIVELES SERICOS DE ESTRADIOL PREOVULATORIO COMO
FACTOR PRONOSTICO DE IMPLANTACION Y EMBARAZO, EN
UN PROGRAMA INSTITUCIONAL DE FERTILIZACION IN VITRO
CON TRANSFERENCIA DE EMBRIONES.**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:
BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA**

P R E S E N T A:

DR. OLIVER PAUL CRUZ OROZCO

ASESOR:

DR. JUAN CARLOS BARROS DELGADILLO

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DR. VICTORIANO LLACA RODRIGUEZ**

SEPTIEMBRE 2003



INDICE

MARCO TEORICO.	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
JUSTIFICACIÓN	9
OBJETIVOS	10
HIPOTESIS	11
DISEÑO DEL ESTUDIO	11
METODOLOGÍA	12
RESULTADOS	13
BIBLIOGRAFÍA	14

TESIS CON
FALLA DE CALIDAD

NIVELES DE ESTRADIOL PREOVULATORIO COMO FACTOR PRONOSTICO DE IMPLANTACION Y EMBARAZO, EN UN PROGRAMA INSTITUCIONAL DE FERTILIZACION IN VITRO CON TRANSFERENCIA DE EMBRIONES.

MARCO TEORICO

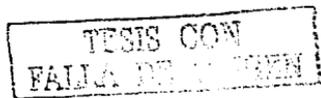
La utilidad como factor pronóstico de implantación y embarazo de los niveles de estradiol preovulatorio ha sido tema de gran controversia, por una parte algunos investigadores han demostrado que los niveles elevados de estradiol no tienen ningún efecto sobre la calidad ovocitaria, embrionaria y sobre las tasas de implantación y por consecuencia sobre la tasa de embarazo, otros han demostrado que los niveles elevados de estradiol tienen un efecto negativo directo sobre la receptividad disminuyendo las tasas de embarazo. Sin embargo a pesar de los resultados controversiales en general se ha aceptado que efectivamente los niveles elevados de estradiol juegan un papel negativo en la receptividad endometrial pero quizá estos valores sean más elevados que los postulados previamente (1,2,3).

Debido a estas observaciones de los posibles efectos deletéreos del los niveles elevados de estradiol fue necesario identificar a este grupo de pacientes con una gran respuesta a la hiperestimulación

TERMINA CON
FALLA DE EMBRION

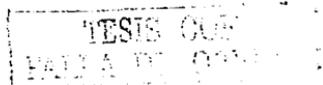
ovárica, este grupo ha sido definido en la literatura como altas respondedoras y se caracterizan por presentar niveles de estradiol preovulatorio mayor de 3000 pg/mL y mayor de 15 ovocitos establecido grupo de estudios constituidos por altas respondedoras y normales que se analizan a continuación con la finalidad de establecer el verdadero valor de los niveles de estradiol y su impacto sobre las tasas de implantación y embarazo. Un aspecto muy importante a destacar lo constituye el hecho de que anteriormente se pensó que no únicamente los niveles elevados de estradiol ejercían un efecto negativo en los resultados de los programas de FIV, sino el efecto directo que podían ejercer estos niveles de estradiol sobre el desarrollo ovocitario y embrionario. Afortunadamente el desarrollo de modelos de donación de ovocitos a permitido estudiar por separado estos eventos y ha sido demostrado prácticamente que la cantidad de ovocitos es básicamente independiente de la respuesta ovárica y de igual manera de la calidad de embrionario no sufre ninguna alteración a consecuencia de niveles elevados de estradiol preovulatorio a una sobre respuesta ovárica (4,5).

Pellicer y colaboradores en 1996 publicaron un estudio realizado en 29 mujeres de un programa de reproducción asistida, las cuales fueron divididas en dos grupos de acuerdo a su respuesta ovárica 1) altas respondedoras cuando se tuvieron mas de 15 ovocitos en la aspiración folicular y 2) respondedoras cuando se obtuvieron 15 ovocitos. Se estudio el comportamiento hormonal desde el día de la administración de la gonadotropina coriónica humana y hasta 7 días posteriores. Los resultados obtenidos indicaron que no se obtuvieron



embarazos cuando los niveles de estradiol los días 4,5 y 6 fueron mayores a 1500 pg/mL igual de interesante resultado el hecho de observar que existió una tendencia a la disminución de tasas de embarazo la implantación conforme los niveles de estradiol incrementaron en estos días. De igual manera se concluyó que no existe ninguna alteración de la calidad ovocitaria en las mujeres altas respondedora. Cabe mencionar que otros estudios realizados por Kably observó que la cavidad ovocitaria y embrionaria si se afecta pero cuando los niveles de estradiol son bajos el día de la aplicación de la hormona gonodotropina coriónica humana y que por supuesto estos efectos se reflejan en disminución de las tasas de implantación y embarazo(6,7,8)

Estos autores si encontraron que los niveles elevados de estradiol afectan las tasas de implantación debido a un efecto directo sobre la receptividad endometrial, efecto que ha sido demostrado previamente en estudios de biopsias endometriales realizadas en donadoras de ovocitos donde se ha demostrado que existe alteraciones en expresión de pinópodos , que son pequeñas proyecciones de las células no ciliadas del endometrio que se cree coinciden con el tiempo esperado para la implantación del blastocito. En el presente estudio donde se evalua detalladamente el endometrio durante la fase lútea en mujeres sometidas a hiperestimulación ovárica se encontró que el desarrollo endometrial procede en una manera ordenada y sincrónica, sin embargo se identificó la formación prematura de pinópodos y por lo tanto se concluyó que la fase lutea parece estar adelantada entre 24 y 36 horas con respecto a un ciclo normal (9,10).



A pesar de que el efecto de los niveles de progesterona en cuanto a tasas de implantación y embarazo es controversial en la literatura se ha sugerido que la lutenización prematura evidenciado por niveles elevados de progesterona el día de la aplicación de la hormona gonadotropina coriónica, tienen un efecto negativo en los resultados de FIV. Por otro lado se ha documentado que los niveles elevados de progesterona elevan la posibilidad de embarazo ciclos de FIV contra la progesterona es administrada previo a la administración de la gonadotropina coriónica o inmediatamente posterior a la aspiración folicular. Sin embargo en el estudio realizado por Pellicer se demostró que existe una relación entre la relación estradiol progesterona durante el periodo justo de la implantación, evento que no sucede en la respondedora normales por lo que se concluyo que es un ambiente endocrino alterada en las altas respondedoras lo que se traduce en un efecto lecivo sobre la implantación (11,12).

Posteriormente Simón y colaboradores estudiaron 91 ciclos en 86 pacientes donde en el ciclo previo habían sido clasificadas como altas respondedoras y donde por lo menos se habían transferido 3-4 embriones de buena calidad y donde se documentaron niveles de estradiol el día de la aplicación de gonadotropina coriónica $>$ de 3000 pg/mL. Las pacientes fueron divididas en dos grupos y sometidas a diferentes protocolos de estimulación ovárica: el primer grupo se incluyeron 24 pacientes tratadas con un ciclo de disminución paulatina de gonadotropina, mientras que el segundo grupo se incluyeron 62 ciclos donde se utilizo el esquema de gonadotropina del ciclo previo.

TRIS (C)
FALLA DE CUBRIR

Los resultados demostraron que la utilización de un esquema de distribución paulatina de gonadotropina se traduce a niveles menores de estradiol en el día de la administración de la gonadotropina coriónica comparado con el grupo que recibió estimulación ovárica similar al ciclo anterior con respuesta ovárica elevada. Los niveles de estradiol fueron de $1,919 \pm 477$ en el primer grupo contra 5770 ± 650 pg/mL en el segundo grupo, resultados que fueron similares a los obtenidos en el ciclo anterior 4035 ± 489 pg/mL. De igual forma, los niveles de estradiol preimplantación y el número de ovocitos obtenidos fue menor en el grupo sometido a disminución paulatina de gonadotropinas comparado con el grupo de estimulación ovárica estandar (18.1 ± 2.1 ovocitos en el primer grupo vs 24 ± 1.9 en el segundo grupo). De acuerdo a esperado la tasa de implantación y embarazo se mejoró significativamente en pacientes que fueron sometidas a hiperestimulación ovárica con disminución paulatina de gonadotropinas comparado con el grupo de hiperestimulación estandar (con disminución paulatina de gonadotropina comparada con el grupo de hiperestimulación estandar (29.3% y 64.2% vs 8.5% y 24.2% respectivamente). Se concluye que en pacientes altas respondedoras puede haber alteraciones en la receptividad endometrial, todavía por un mecanismo desconocido que quizá involucre estructuras endometriales con la regulación de receptores esteroides tanto de progesterona como de estrógenos, revirtiéndose estos efectos al disminuir los niveles anormalmente elevados de estradiol (13,14,15).

Contrario a lo mencionado previamente Chenette no logró demostrar efecto deletéreo alguno sobre las tasas de embarazo



cuando existían niveles elevados, de estradiol, fenómeno que ha sido demostrado por otros autores como quienes fueron divididas en altas respondedoras; mas de 15 ovocitos recuperados o niveles de estradiol mayores a 3000 pg/mL respondedoras normales, definidas por un valor de estradiol menor 3000 pg/mL y un número de ovocitos recuperados igual o menor a 15 y finalmente el grupo de malas respondedora, aquellas con niveles de estradiol menor a 500 pg/mL y menor de 5 ovocitos recuperados. Los resultados obtenidos indicaron que no existió diferencia alguna en los niveles de estradiol entre las mujeres que se embarazaron y las que no lo lograron (2,573 +- 1036 pg/mL vs 2,539+- 978 pg/mL,) son embargo el número de ovocitos recuperados y los niveles de estradiol fueron significativamente mayores en el grupo de altas respondedoras. De igual manera cuando las pacientes fueron divididas de acuerdo a los niveles de estradiol con divisiones de 1000 pg/mL entre los diferentes grupos, no se demostró diferencia entre las tasas de implantación y embarazo entre los 4 grupos estudiados (fig 10) . En las mujeres con niveles mayores de 3000 pg/mL que en total fueron 7 y una paciente con niveles mayores de 5000 pg/mL , se obtuvo una tasa de embarazo de 40.74% y una tasa de implantación de 19.9% para las primeras y de 0% para la última. Finalmente se concluye que los niveles elevados de estradiol no tienen efecto alguno sobre la implantación y las tasas de embarazo, sin embargo se postula la teoría de que quizá los estrógenos elevados efectivamente tengan un efecto deletéreo sobre la implantación y tasas de embarazo, pero este nivel crítico no es de 2,500 a 3,000 pg/mL como había sido postulado previamente sino que este nivel quizá sea mayor a 5,000 pg/mL (16,17,18,19).

8

TESIS CON
FALJA DE ORIGEN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los niveles séricos de estradiol preovulatorio influyen en las tasas de implantación y embarazo, en pacientes sometidas a un protocolo de fertilización in vitro con transferencia de embriones, del servicio de reproducción asistida del Instituto Nacional de Perinatología

JUSTIFICACION

Al conocer la influencia de los niveles séricos de estradiol preovulatorio en pacientes sometidas a hiperestimulación ovárica en un programa institucional de fertilización in vitro con transferencia de embriones, sobre las tasas de implantación y de embarazo, podremos tener un punto de corte para determinar el factor pronóstico de éxito para la paciente en un ciclo de reproducción asistida de este tipo. De esta manera el impacto sobre las repercusiones orgánicas, psicológicas, sociales y económicas de la paciente y la Institución de un ciclo fallido podrían preverse desde antes del disparo hormonal artificial para lograr la ovulación, conllevando a obtener un juicio pronóstico previo a la captura ovular y la fertilización in vitro.

TECIB OSA
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVO GENERAL

- Delimitar el punto de corte del nivel sérico de estradiol preovulatorio sobre las mejores tasas de implantación y embarazo en pacientes sometidas a fertilización in vitro más transferencia de embriones de un programa institucional.

Objetivos Específicos

- Determinar los rangos de niveles séricos de estradiol preovulatorio en pacientes sometidas a fertilización in vitro con transferencia de embriones en el Instituto Nacional de perinatología
- Establecer el punto de corte de los niveles séricos de estradiol preovulatorio con las mejores tasas de implantación y embarazo .
- Identificar la relación entre los niveles séricos de estradiol preovulatorios y la respuesta en fertilización in vitro con transferencia de embriones.
- Relacionar los rangos de estradiol preovulatorio con las tasas de fertilización, implantación y embarazo.
- Analizar el impacto de los niveles de estradiol con las tasas de fertilización, implantación y embarazo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HIPOTESIS

Hipótesis nula:

Los niveles séricos de estradiol preovulatorio no influyen en las tasas de implantación y embarazo en pacientes de FIVTE.

Hipótesis alternativa:

Los niveles séricos de estradiol preovulatorio influyen en las tasas de implantación y embarazo en pacientes de FIVTE.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Tipo de investigación Observacional, descriptivo y analítico.

Tipo de diseño Estudio transversal.

Características del estudio retrospectivo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

METODOLOGIA

Lugar y duración.

Instituto Nacional de Perinatología del 1 de Octubre de 1999 al 31 de Diciembre de 2003

Universo

Pacientes del INPer del servicio de reproducción asistida sometidas a Fertilización invitro con transferencia de embriones.

Marco muestral

Todas las pacientes que se sometieron a FIVTE en el tiempo comprendido en archivo.

Criterios de inclusión, exclusión y de eliminación.

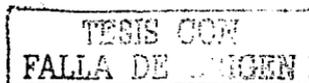
Inclusión: Expedientes de pacientes sometidas a FIVTE del servicio de reproducción asistida del INPer

Exclusión: Todas aquellas pacientes que no completaron los niveles séricos de estradiol preovulatorio.

Eliminación: Pacientes que no completaron esquema de FIVTE o que no completaron el estudio

Variables en estudio.

- EDAD
- GESTAS
- DIAGNOSTICO DE INFERTILIDAD
- NIVELES SERICOS DE ESTRADIOL PREOVULATORIO
- TASA IMPLANTACION
- TASA DE EMBARAZO



Recolección de datos

Se realizará un estudio retrospectivo en el periodo comprendido en el archivo del hospital obteniendo las variables en estudio en el hospital. Se almacenará la información en paquete office en computadora y posteriormente se realizará el análisis estadístico y el informe final.

Análisis estadístico.

Se realizará prueba t student y chi cuadrada para variables categóricas y de ser necesario análisis regresión lineal para variables cualitativas.

Organización

Recursos humanos y materiales

Humanos

Un médico residente Biología de la reproducción

Materiales

Un equipo portátil de computo con paquete office
Lápices, goma, calculadora.

Financiamiento

Interno a cargo del Instituto y del autor.

DURACION

1 año.

TESIS CON
FALLA EN ORDEN:

RESULTADOS.

Los resultados del estudio y conclusiones se realizarán al término del mismo.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Dexeus S., Carrera J.M., Infecciones puerperales. Tratado de Obstetricia Dexeus. (Salvat), 1984; 3ª edición: 810-820.
- 4.- Patrick D.: . *Obst Gyn* 1986; 67:269-275.
- 5.- Heather D., Eschenbach D, Kenny G.: . *Obst Gyn* 1989;73: 52-59.
- 6.- Soper DE.: . *J Rep Med* 1988; 33: 97-100.
- 7.- Watts D, Krohn MA, Hillier S, Eschenbach D.: . *Obst Gyn* 1990; 75: 52-58.
- 8.- Newton E, Pridoda T, Gibbs R.: . *Obst Gyn* 1990; 75: 402-406.
9. Jonhson R, Franks P. *Hum reprod* 1994; 12 : 363-5
10. Robbins PR, Martin D. *Fertil Steril* 1997; 68 : 1017-21.
11. McRoberts P, Sutucci L. *Hum reprod*. 1987; 2: 17-21
12. Sheehan P, Cushing T. *Fertil Steril* 1996; 65: 1190-95.
- 13.- Hawer, Lehen PA, Burmston P, Papwin E. *Fertil Steril* 1992; 58: 294-297.
- 14.- Berenson A, Hammil H, Martens M, Faro S.: . *Fertil Steril* 2000; 74: Su 1 1627-629.
- 15.- Martens MG, Faro S, Hammill A, Riddle D, Smith D.: . *Obst Gyn* 1989; 74: 273-276.
- 16.- Gonik B, Shannon R, Shawar R, Costner M, Seibel M.: . *J Clin Endocrinol metab* 1993; 76: 1470-6.
- 17.- Del Valle G, Combs P, Qualls C, Curet L.: . *J Clin Endocrinol metab* 1987; 65: 1006-1013.
- 18.- Romero R, Mazor M, Morrotti R.: . *Fertil Steril* 1988; 49: 129-133.
- 19.- Monga H, Oshiro B: *Hum Reprod* 1993; 17: 426-431.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN