



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO (ISSSTE)

CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

**CORRELACION ENTRE LOS NIVELES SERICOS DE ESTRADIOL Y EL GROSOR
ENDOMETRIAL, EL DIA DE LA MADURACION FINAL OVOCITARIA, EN PROTOCOLOS
DE MINIMA ESTIMULACION OVARICA PARA FERTILIZACION IN VITRO Y SUS
RESULTADOS REPRODUCTIVOS, EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE
NOVIEMBRE DEL ISSSTE**

PRESENTA

DR. FERNANDO HARO LUVIANO

PARA OBTENER EL GRADO DE

MÉDICO ESPECIALISTA EN

BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

ASESOR DE TESIS

DR. JESUS DANIEL MORENO GARCIA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2018

Facultad de Medicina





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AUTORIZACIONES



Dr. Mauricio Di Silvio López
Subdirector De Enseñanza E Investigación

Dr. José Modesto Alfredo Góngora Rodríguez
Profesor Titular Del Curso Universitario De Posgrado De
Biología De La Reproducción Humana

Dr Jesús Daniel Moreno García.
Asesor De Tesis

Dr. Fernando Haro Luviano.
Médico Residente

INDICE

INDICE	3
AGRADECIMIENTOS	5
RESUMEN	6
SUMMARY	7
INTRODUCCIÓN	9
MARCO TEORICO	11
ANTECEDENTES.....	11
ESTROGENOS.....	16
METABOLISMO DE LOS ESTRÓGENOS.....	16
MECANISMOS DE LA OVULACIÓN.	16
LA FERTILIZACIÓN IN VITRO Y TRANSFERENCIA DE EMBRIONES (FIV-TE).....	19
CAPTURA OVULAR, ASPIRACIÓN DE OVOCITOS O RECOLECCIÓN DE OVULOS (OPU).....	19
CLASIFICACIÓN MORFOLÓGICA DE LOS COMPLEJOS CÚMULO – CORONA – OVOCITO (CCCO U OCC).....	20
PREPARACIÓN DEL SEMEN PARA FIV.....	21
INSEMINACIÓN DE LOS OVOCITOS.....	21
CLASIFICACIÓN CALIDAD EMBRIONARIA.....	21
TRANSFERENCIA EMBRIONARIA.....	21
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
JUSTIFICACIÓN	23
HIPÓTESIS	23
OBJETIVOS	23
OBJETIVO GENERAL	23
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
MATERIAL Y METODOS	24
DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO.....	24
POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	25
UNIVERSO DE TRABAJO.....	25
TIEMPO DE EJECUCIÓN.....	25
DEFINICIÓN DEL GRUPO A INTERVENIR.....	25
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	26
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	26
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	26
MUESTREO PROBABILÍSTICO.....	26
MUESTREO NO PROBABILÍSTICO.....	26
DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.....	26
TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS A EMPLEAR.....	27
PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	27
RESULTADOS	28

DISCUSIÓN	32
CONCLUSIONES	35

AGRADECIMIENTOS

Le agradezco a Dios porque ha estado conmigo en todo momento, me ha guiado de su mano siempre y nunca me ha soltado, ni en los momentos más difíciles.

Le doy gracias a mis padres Victor y Constanza, por siempre apoyarme, los amo.

A mis hijos que son mi motor y que gran parte de lo que soy es por ellos, los amo y espero se sientan orgullosos de su padre.

A Miriam por su apoyo incondicional y su paciencia siempre.

A mi abuela María por ser siempre como mi madre.

A mis maestros que con sus consejos y apoyo lograron sacar lo mejor de mi, en especial al Dr. Jesús Daniel Moreno García por apoyarme y por sus grandes enseñanzas.

Y en general a todos los que han estado conmigo en mis mejores y peores momentos.

GRACIAS.

RESUMEN

El estradiol es una hormona esteroide sexual femenina. Es el estrógeno predominante durante los años reproductivos tanto en los niveles séricos absolutos como también en la actividad estrogénica. En el plasma sanguíneo, la mayoría del estradiol está unido a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), y también a la albumina.

La estimulación ovárica controlada tiene como objetivo primario la obtención de una cohorte de folículos maduros para fertilización in vitro (FIV). Esto conduce invariablemente a un incremento de hasta 3-10 veces los niveles fisiológicos de estradiol en comparación con un ciclo no estimulado.

Antecedentes: Los ciclos de mínima estimulación ovárica con inhibidores de aromatasa se han utilizado con eficacia y seguridad.

El letrozol es el que se utiliza con mayor frecuencia; actúa por supresión en la producción de estrógenos a nivel central, que se consigue bloqueando la conversión de andrógenos a estrógenos mediante una inhibición en la acción de la aromatasa. Los niveles séricos de estradiol en ciclos con inhibidor de aromatasa son más bajos que los ciclos convencionales. El endometrio se prepara para la implantación mediante una serie de hormonas como son la progesterona y el estradiol para que entre los días 19 y 23 del ciclo se encuentre en las condiciones óptimas para una posible implantación de un embrión.

Objetivo General: Determinar si los niveles séricos de estradiol influyen sobre el grosor del endometrio, en consecuencia sobre la implantación endometrial y la tasa de embarazo en pacientes en ciclo de fertilización in vitro con protocolos de mínima estimulación ovárica.

Material y Métodos: Retrospective, descriptive and observational study. Will assess results, electronic records of laboratory and blogs of ovarian stimulation in assisted reproduction cycles performed in the service of the reproductive human

biology of the Center doctor national "20 de Noviembre" in the period of January 2012 to December 2014.

Conclusión: Las variables analizadas indican que el nivel sérico de estradiol en protocolos de mínima estimulación ovárica el día del disparo con hCG no es un factor que interviene en los resultados de FIV.

Palabras claves: Estradiol, Fertilización In Vitro (FIV), Estimulación Ovárica Controlada (EOC).

SUMMARY

Estradiol is a female sex steroid hormone. It is the predominant estrogen during the reproductive years both in absolute serum levels and also in estrogenic activity. In blood plasma, most estradiol is bound to sex hormone binding globulin (SHBG), and also to albumin.

Controlled ovarian stimulation has the primary objective of obtaining a cohort of mature follicles for in vitro fertilization (IVF). This invariably leads to an increase of up to 3-10 times the physiological levels of estradiol compared to an unstimulated cycle.

Objective: To determine the relationship of estradiol levels on protocols of minimum stimulation and its results in vitro fertilization.

Methodology: Retrospective, descriptive and observational study. Will assess results, electronic records of laboratory and blogs of ovarian stimulation in assisted reproduction cycles performed in the service of the reproductive human biology of the Center doctor national "20 de Noviembre" in the period of January 2012 to December 2017.

Conclusions: The variables analyzed indicate that the serum estradiol level on minimum stimulation ovarian protocols on the day of hCG firing is not a factor involved in IVF results.

Key words: Estradiol, In Vitro Fertilization (IVF), Controlled Ovarian Stimulation (COE).

INTRODUCCIÓN

El estradiol (E2) o 17β E2 es el principal esteroide sexual femenino secretado principalmente a partir de las células de la granulosa del folículo ovárico. Se secreta en la fase folicular del ciclo menstrual, este hace un pico en el momento de la ovulación antes de la oleada de la hormona luteinizante, disminuye y se mantiene en mesetas a partir de entonces (1).

Infertilidad significa incapacidad para alcanzar el embarazo después de 1 año de relaciones sexuales regulares sin el uso de algún método anticonceptivo. Algunos pacientes infértiles son candidatos a uso de técnicas de reproducción asistida (ART) (2).

Durante los ciclos de FIV, el endometrio y el embrión están expuestos a concentraciones suprafisiológicas de estradiol durante la estimulación ovárica, lo que podría influir en los resultados del embarazo (3, 2, 4).

Es interesante observar que se han realizado numerosos estudios para evaluar el impacto de los niveles de E2 en el día de la administración de la gonadotropina

coriónica humana (hCG) en el resultado de la FIV-ICSI. Los resultados de estos estudios han sido heterogéneos (1,2).

Valbuena *et al* han informado que la hiperestimulación ovárica (COH) utilizada para la FIV inhibe la implantación embrionaria. (4) Estudios in vitro han demostrado que altos niveles de estradiol inducen un efecto tóxico en la etapa de escisión de los embriones (2).

Kyrou D *et al*, en su publicación no encontraron asociación entre los niveles de E2 y el logro del embarazo, el cual está de acuerdo con el metanálisis de Kosmas *et al* (2004) (5).

El objetivo de este trabajo es comparar los niveles séricos de estradiol el día de la maduración final ovocitaria y su relación con el grosor endometrial y sus resultados reproductivos, ya que es sabido que los protocolos de mínima estimulación ovárica producen menores niveles de estradiol y por consiguiente un menor grosor endometrial, lo cual podría disminuir las tasas de embarazo.

MARCO TEORICO

Antecedentes.

Existen diferentes protocolos de estimulación ovárica, para ciclos de fertilización in vitro, sin embargo la tendencia mundial actualmente es realizar protocolos de mínima estimulación, para así estimular lo menos posible al tejido ovárico, y en consecuencia disminuir riesgos, como Síndrome de hiperestimulación ovárica y embarazos múltiples.

Por esto es importante que se realicen protocolos para determinar la eficacia de este tipo de estimulaciones ováricas, y comparar los resultados reproductivos finales.

Con el advenimiento de las técnicas de reproducción asistida (ART), se ha logrado una mejora sustancial en el desarrollo de la inducción de la ovulación, la recuperación de ovocitos, la capacidad de fertilización y el desarrollo embrionario. Sin embargo, el punto final de estas técnicas, que tienen como objetivo mejorar las tasas de implantación y embarazo después de transferir embriones de buena calidad, son menos impresionantes de lo esperado (6).

Valbuena *et al* (1999), presentaron un estudio retrospectivo de 114 ciclos correspondientes a 105 pacientes con respuesta normal a la estimulación ovárica y 63 de 59 pacientes con alta respuesta a la estimulación ovárica, los autores demostraron que las concentraciones séricas elevadas de estradiol (> 2500 pg / mL) en el día de la administración de hCG perjudicaban la receptividad uterina con una relevancia estadística de $P < 0.05$ (6).

Yu Ng EH *et al* (2000), en un estudio retrospectivo para estudiar si las altas concentraciones séricas de estradiol el día del disparo con hCG en ciclos en frescos de FIV reportaron que no afectaba la implantación y el embarazo en los siguientes ciclos de transferencia de embriones descongelados, se estudiaron 1122 pacientes menores de 40 años que se sometieron a su primer ciclos de FIV. Las pacientes se dividieron en tres grupos de acuerdo con los niveles de E2 en el día del disparo con gonadotropina coriónica humana: grupo A < 10.000 pmol / L ($<$

2724 pg / mL); grupo B 10.000 – 20.000 pmol / L (2724 - 5448 pg / mL); grupo C > 20.000 pmol / L (> 5448 pg / mL).

Los autores llegaron a la conclusión de que los altos niveles séricos de E2 son perjudiciales para el resultado de la FIV ya que, las tasas de embarazo por transferencia embrionaria fue menor en las pacientes del grupo C con un valor de $P < 0.05$ (7).

Por otra parte Pena JE *et al* (2002), realizaron un estudio para determinar si los niveles suprafisiológicos de estradiol (E2) reducen la calidad de ovocitos / embriones en los ciclos de donación de ovocitos. En este estudio se realizó un análisis retrospectivo de 330 ciclos consecutivos de donación de ovocitos frescos en un programa de tratamiento reproductivo asistido entre enero de 1996 y diciembre de 2000. A lo largo del período de estudio, los donantes y receptores de ovocitos siguieron un régimen de sincronización estándar que no varió. Se obtuvo un nivel de E2 en suero (pico E2) de todos los donantes de ovocitos en la mañana de la administración de hCG. Los valores máximos de E2 se agruparon en el percentil 33º (grupo I, <1500 pg / mL, grupo II, 1500-3000 pg / mL y grupo III, > 3000 pg / mL). Todas las transferencias de embriones se realizaron el día 3 después de la recuperación de ovocitos. Los autores concluyeron que los niveles sostenidos de E2 suprafisiológicos no afectan negativamente la calidad de los ovocitos y embriones en desarrollo con una ($P < 0.05$); por el contrario, niveles elevados de E2 se asociaron con un mayor número de ovocitos y embriones, y embriones de alta calidad para transferencia / crioconservación y, en consecuencia, mejores tasas de implantación (8).

Las diferencias estadísticas en la proporción de E2 / folículo entre los tres grupos fueron significativas. La tasa de embarazo clínico y la tasa de implantación en el grupo de estradiol alto (> 7000) fueron significativamente mayores que en el grupo de estradiol bajo (<3000). Los autores concluyeron que mayores niveles de estradiol y mayores proporciones de E2 y su relación con el folículo en el día de la administración de hCG se asocian con mayores tasas de embarazo clínico y de implantación ($P < 0.05$) (18).

Mittal *et al* (2014), realizaron una revisión retrospectiva de 342 ciclos de fecundación in vitro con reserva ovárica normal en mujeres sometidas a protocolo largo de agonistas de GnRH. Los resultados evaluados fueron el número de ovocitos (O), el número de ovocitos maduros (MO), el número de ovocitos fertilizados (FO), la tasa de fertilización, el número de embriones escindidos (EC), la tasa de escisión (CR), el número de embriones de grado I (E) y número de embriones criopreservados (CPE). En este estudio, los autores concluyeron que el

estradiol sérico es un determinante importante del éxito de la FIV. Mientras que el estradiol sérico total no ejerce ninguna influencia positiva o negativa en el resultado de la FIV. La tasa de embarazo es mejor cuando la relación E2 / folículo está entre 200 y 299,99 pg / mL con una $P < 0.05$. Además, el aumento de E2 / folículo se correlaciona positivamente con mejores ovocitos y la calidad del embrión. Por el contrario, E2 / O se correlaciona negativamente con los ovocitos y los parámetros de calidad del embrión (19).

En el reporte de Soni *et al* (2015), se realizó un estudio donde revisaron sistemáticamente la asociación entre los niveles de 17β estradiol (E2) en el día de la administración de β hCG y el logro del embarazo en pacientes con FIV y también para evaluar si la caída o aumento de E2 es perjudicial para el resultado del embarazo. El estudio incluyó a 120 pacientes femeninas infértiles en el rango de edad de 25 a 40 años. Se realizó inducción de la ovulación y cuando al menos 5 folículos alcanzaron > 14 mm de desarrollo, se administró hCG (10000 UI / IM). El mismo día, se midieron los niveles séricos de estradiol y en base a los pacientes se agruparon como (< 1000 ; $1000-2500$ & > 2500 pg / mL). Observaron una tasa de embarazo significativamente mayor en pacientes con niveles de E2 de $1000-2500$ pg / mL en comparación con los otros grupos ($P < 0.05$). Un aumento o caída más allá es perjudicial para el éxito de la FIV, por lo tanto, un rango específico de suero $1000 - 2500$ pg / mL es favorable para una mayor tasa de embarazo en pacientes con FIV (20).

La historia de la fertilización in vitro tiene sus orígenes en 1890 cuando Walter Heape transfirió exitosamente embriones de conejo. Heape tomó dos embriones recuperados después de lavar las trompas de una coneja fecundada horas antes y luego transfirió éstos embriones a los trompas de una coneja de raza belga; después de algunos días nacieron conejos completamente sanos. Hubo en esa resultados exitosos de la fertilización in vitro en animales, y no fue hasta que en 1959 por los experimentos obtenidos por Chang en conejos, que se supo inequívocamente sobre la realización de la FIV. (1)

En 1980 la utilización del uso de ciclos estimulados con citrato de clomifeno y el uso de gonadotropina coriónica humana para controlar el momento de la maduración final de los ovocitos, permitiendo así controlar el momento de la extracción, convirtió a la fertilización in vitro de una herramienta de investigación en un tratamiento clínico. (2)

El equipo de Jones en Norfolk, Virginia, mejoró los ciclos de estimulación incorporando el uso de una hormona estimulante de los folículos. Esto se dio a conocer con el nombre de hiperestimulación ovárica controlada. Otro paso adelante fue el uso de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas, disminuyendo así la necesidad de control al prevenir la ovulación prematura, y

más recientemente antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas. (4)

Existen diversos tipos de estimulación ovárica los cuales deben individualizarse por paciente acorde a sus condiciones. (9)

Los ciclos de mínima estimulación ovárica con inhibidores de aromatasa se han utilizado con eficacia y seguridad. (10)

El letrozol es el que se utiliza con mayor frecuencia; actúa por supresión en la producción de estrógenos a nivel central, que se consigue bloqueando la conversión de andrógenos a estrógenos mediante una inhibición en la acción de la aromatasa, que es la hormona encargada de este proceso. (14)

Los inhibidores de la aromatasa dan el mensaje de falta de estrógenos, con lo que aumentan los andrógenos intrafolículos y, a su vez, la expresión de los receptores para hormona folículo estimulante; esta retroalimentación favorece la producción de gonadotropinas, pero sin tener los efectos adversos antiestrogénicos del citrato de clomifeno. (15)

Estudios recientes han demostrado gran eficacia en inducir la ovulación y lograr embarazo en mujeres con Síndrome de ovario poliquístico e inadecuada respuesta al citrato de clomifeno, así como, mejorar la respuesta a la hormona folículo estimulante en pacientes malas respondedoras. La relación de equivalencia de citrato de clomifeno a letrozol es de 50mg (citrato de clomifeno) a 2,5 mg (letrozol). Los esquemas utilizados con el letrozol son los mismos usados para el citrato de clomifeno, comenzando el tercer o quinto día del ciclo menstrual. (16)

En algunos estudios, se ha mostrado la efectividad del letrozol en aquellas pacientes que no responden al citrato de clomifeno, así como también, que estos medicamentos al usarse de forma concomitante con las gonadotropinas, mejoran la respuesta ovárica en las pacientes baja respondedoras que en ciclos previos no lograron una adecuada estimulación ovárica. (21)

Los niveles séricos de estradiol en ciclos con inhibidor de aromatasa son más bajos que los ciclos convencionales. (7)

Niveles de estradiol y embarazo.

Joo et al. informaron tasas de embarazo clínico más altas en el grupo de niveles máximos de E2 3000-4000 pg / ml (50%), en comparación con <1000 pg / ml (22,20%) y 1000-2000 pg / ml (32%) (15). La tasa de implantación fue 12.2%; no hubo diferencias significativas en la tasa de implantación entre los grupos de estudio. Kara et al. informaron tasas de implantación y embarazo de $9.0 \pm 19.2\%$ y $21 \pm 41\%$, respectivamente. No hubo diferencias significativas entre las tasas de implantación y embarazo entre los grupos de estudio según los niveles pico de E2 (16). Kyrou et al. no informaron diferencias significativas en la implantación y las

tasas de embarazo en curso entre sus grupos (5). Tao et al. realizaron un estudio sobre los efectos del nivel de E2 y la relación E2 / folículo en el resultado del embarazo con FIV. En un análisis retrospectivo de 79 ciclos, los autores concluyeron que los niveles más altos de E2 en el día del disparo con hCG se asociaron con tasas de implantación y embarazo clínico significativamente más altas (18). Pena et al. informaron una tasa de implantación significativamente mayor en los receptores cuyos donantes tenían un nivel de E2 > 3000 pg / ml el día de la hCG, en comparación con los que tenían un nivel de E2 <1500 pg / ml (24,5% frente a 17,4%) (8). Sin embargo, no hubo diferencias en las tasas de embarazos bioquímicos y las tasas de embarazo clínico entre los grupos de estudio. (15)

Wu et al. no informaron diferencias significativas en las tasas de embarazo e implantación entre los grupos de estudio. No hubo asociación de E2 el día desencadenante de la ovulación, el embarazo y la implantación en ese estudio (13). Soni et al. informaron embarazos bioquímicos y clínicos significativamente mayores (70% y 57.5% respectivamente), en el grupo con un nivel de E2 de 1000-2500 pg / ml el día de la hCG en comparación con otros grupos (20).

Valbuena et al. mostraron en los datos revisados una disminución significativa en los embarazos y la implantación, en los grupos con nivel de E2 en el día de la hCG ≥ 2500 pg / ml, en comparación con el grupo de 1500-2000 pg / ml (6).

Kosmas et al. revisaron los datos sobre el nivel de E2 el día de la hCG y el logro del embarazo en FIV (10). Su revisión concluyó que no había una correlación positiva entre los niveles de E2 en el día de la hCG y el embarazo en la FIV. (11)

El endometrio es el tejido superficial que recubre las paredes del útero. En humanos, este tejido sufre modificaciones morfológicas y fisiológicas a lo largo del ciclo menstrual y es finalmente desechado al acabar el mes, si no hay gestación, en ese momento se inicia un nuevo ciclo, en el que se renueva el endometrio perdido. El objetivo fisiológico primordial de estos cambios es el de preparar el endometrio hacia un estado receptivo en el que la implantación del embrión sea posible. Esta se produce exclusivamente durante un periodo limitado de tiempo denominado ventana de implantación, que ocurre entre los días 19 y 23 del ciclo menstrual (días 5 a 9 post ovulación), aproximadamente. (12)

El endometrio se prepara para la implantación mediante una serie de hormonas como son la progesterona y el estradiol para que entre los días 19 y 23 del ciclo se encuentre en las condiciones óptimas para una posible implantación de un embrión. (3)

Muchos estudios para ciclos de estimulación ovárica convencional han demostrado una correlación entre el grosor endometrial (mínimo 8 mm) o un cierto tipo de patrón ecogénico (trilaminar) para receptividad endometrial. (32)

Algunos estudios han sugerido un grosor mínimo el cual sería necesario para producirse un embarazo, mientras que otros han informado de los efectos perjudiciales en cuanto a tasa de implantación al encontrar endometrios de mayor grosor. (34)

Por lo contrario otros artículos no han podido demostrar una relación entre grosor endometrial y las tasas de implantación.

Estrógenos.

Los estrógenos son anabólicos, estimulan la proliferación o desarrollo de los tejidos y contribuyen a mantenerlos en buen estado. En el sistema reproductor actúan en el hipotálamo y la hipófisis con funciones estimulantes e inhibitoras, de acuerdo con dosis, etapa del ciclo en que actúen u otras variantes, mediante mecanismos de retroalimentación positiva y negativa. Sensibilizan a la hipófisis y condicionan una mayor respuesta de esta a la acción de GnRH. En el ovario, a dosis adecuadas, estimulan el desarrollo folicular; sin embargo, dosis mayores o persistentes sin ciclicidad inhiben la secreción gonadotrópica y producen atresia ovárica (21).

Metabolismo de los Estrógenos.

Los andrógenos son precursores de estrógenos, el ovario convierte la androstenediona en testosterona y aromatiza ésta a estradiol, el estrógeno más potente que secreta la mujer en su etapa fértil. El estradiol también se forma de la androstenediona vía estrona. La estrona es un estrógeno de potencia intermedia que se secreta a diario en cantidades significativas y cuya producción predomina después de la menopausia. El estriol que es el estrógeno más débil fuera del embarazo, es un metabolito periférico de la estrona y el estradiol, y no un producto de secreción del ovario. La producción ovárica de estradiol diaria es de 100 a 300 µg/día (21, 22).

Mecanismos de la ovulación.

El mecanismo por el cual sólo un folículo ovula en cada ciclo se desconoce hasta la fecha. Parece que las concentraciones locales de estrógenos dentro del mismo folículo desempeñan un papel importante y que, cuando la FSH empieza a declinar, el folículo más maduro y por consiguiente el que tiene mayor

concentración de estrógenos es capaz de fijar FSH mejor que los otros folículos, que se encuentran carentes de estímulo gonadotropico, ante lo cual madura solo un folículo (21).

El obstáculo final que el ovocito debe superar es su liberación del folículo, lo cual ocurre alrededor de 36-40 horas después de que inicia la elevación de la LH. Uno de los primeros hechos que suceden es que el cumulus oophorus se comienza a expandir. Este es uno de los parámetros para evaluar la madurez de los ovocitos en técnicas de reproducción asistida.

El mecanismo por el cual el folículo maduro se rompe en la superficie ovárica para producir la ovulación no se conoce por completo. Como se ha visto, el estímulo inicial para el crecimiento folicular lo da la FSH; al crecer el folículo secreta estrógenos, fundamentalmente 17-beta estradiol, que es la señal para estimular la secreción de LH, indispensable para la ovulación. Varios mecanismos se han involucrado para explicar la ovulación; algunos autores han tratado de dar más importancia a unos que a otros; sin embargo, al parecer, todos actúan en delicada sincronía, desconociéndose la secuencia en que lo hacen y por consiguiente su importancia en el proceso (21).

La elevación de la LH se inicia alrededor del pico de producción de estrógenos, y entre éste y el de LH transcurren alrededor de 14 horas. La ovulación ocurre alrededor de 12-16 horas después del pico de LH, por lo que se programa la aspiración del ovocito alrededor de 36 horas después de inyectar hCG para obtener ovocitos maduros (21).

La hormona gonadotrofina coriónica humana, coriogonadotropina o gonadotropina coriónica humana (hCG) es una proteína sintetizada principalmente por los tejidos embrionarios; está constituida por 2 cadenas de aminoácidos denominadas alfa (α) y beta (β), unidas no covalentemente por un puente sulfidrilo, que si se separan pierden su actividad biológica; es decir, que ninguna tiene actividad por sí misma, pero la recuperan cuando se recombinan (23).

La subunidad α es común a otras hormonas como la hormona luteinizante (LH), la estimulante del folículo (FSH), la tirotrófina hipofisaria (TSH); mientras que la β es diferente a cada otra hormona y es quien le confiere la especificidad. Su peso molecular había sido calculado entre 36 000 a 40 000 (23).

La hCG es considerada como una glucoproteína extraña, en la que aproximadamente el 65 % de su peso molecular corresponde a las proteínas o los aminoácidos; a veces la comparan con un polisacárido, como lo es el colágeno,

por su gran componente de carbohidratos con 4 cadenas laterales de azúcares unidos a la asparagina y 7 a 14 de ellos adheridos a la hCG, 2 en la subunidad α y 2 en la β . Tiene además 4 cadenas laterales de azúcares unidos a la serina con 3 a 6 residuos glucídicos, todos en la subunidad β . La combinación de las 2 subunidades y las 8 cadenas de carbohidratos resultan en una mayor variabilidad de la estructura de la hCG (24). Las subunidades libres, así como fracciones moleculares de la hormona degradados se pueden encontrar en suero y orina de las embarazadas o enfermedades trofoblásticas. Las subunidades α están localizadas en el citotrofoblasto y no en la capa sincicial (25, 26) y ha sido considerada casi idéntica o idéntica a las subunidades α de las hormonas glicoproteicas hipofisarias FSH, LH y TSH (27), la subunidad α , consta al igual que ellas de 92 aminoácidos.

En contraste a las 4 subunidades α de las hormonas glicoproteicas, hay diferencias en las subunidades β de las glicoproteínas que les confieren especificidad biológica; la fracción β de la LH y hCG son estructuralmente similares, mostrando sus primeros 121 aminoácidos un 80 % de homología; pero la hCG tiene una extensión de 24 aminoácidos en el carbono terminal que no los posee la fracción β de la LH (27) aunque para algunos esta pieza terminal tiene 30 aminoácidos (26). El gen de la subunidad α está localizado en el cromosoma 6 y el de la β en el 19, muy cerca al gen de la cadena β de la LH, que se encuentra en un extremo del racimo, mientras que los de hCG del cromosoma 6, están distantes. El RNA mensajero (mRNA) de la hCG se halla en el sincitiotrofoblasto y el de la α hCG se localiza tanto en el cito como en el sincitiotrofoblasto (27).

Como mencionamos anteriormente, debido a la gran similitud entre la hCG y LH, que ambas hormonas pueden estimular al mismo receptor. Existen 2 formas sintéticas de hCG; Urinaria o hCGu; (5,000 y 10,000 UI) y Recombinante o hCGr; (250 μ g y 500 μ g). Durante más de 25 años la hCG urinaria ha sido utilizada como un análogo para favorecer el pico de LH a mitad del ciclo e inducir maduración folicular final y por lo tanto la ovulación en mujeres que son sometidas a técnicas de reproducción asistida (28). Sin embargo, las preparaciones urinarias se han asociado a ciertas desventajas, como poca pureza, lo que la restringe a la vía intramuscular en su administración y una gran variabilidad entre los diferentes lotes que pueden influir sobre los resultados clínicos (29).

La gonadotropina coriónica alfa es una hormona recombinante obtenida a través de ingeniería genética logrando la codificación de las subunidades α y β de la hCG a partir de la transfección de genes en el ovario de hámster chino (29). La pureza de este producto facilita su cuantificación, disminuyendo la variabilidad entre lotes y permite la aplicación subcutánea. La hCG recombinante (hCGr) ha demostrado

estimular la fase lútea e inducir la maduración folicular final en mujeres que son sometidas a programas de reproducción asistida (28-30).

Autores como Chang y cols al comparar la gonadotropina coriónica humana recombinante a dosis de 250 µg y 500 µg contra gonadotropina coriónica humana urinaria (hCGu) 10,000 UI, no observaron diferencias en cuanto a número de ovocitos capturados, número de ovocitos fertilizados y tasa de segmentación entre ambos grupos (29).

Se ha observado y filmado la ovulación como un proceso que dura aproximadamente 12 segundos. Cada vez se utiliza más el ultrasonido vaginal para evaluar el crecimiento folicular y predecir la ovulación; esto se acompaña de determinaciones de estradiol cuando se induce desarrollo multifolicular para técnicas de reproducción asistida (21).

La Fertilización In Vitro Y Transferencia De Embriones (FIV-TE).

La fertilización in vitro y transferencia De Embriones (FIV-TE) consiste en la aspiración transvaginal de ovocitos para inseminarse con espermatozoides previamente preparados, proporcionar condiciones óptimas para la fertilización en el laboratorio, evaluar la división celular de los embriones y transferirlos en el momento oportuno por vía transcervical a la cavidad endometrial. Desde su aparición en 1978 la técnica se ha perfeccionado y más de 5 millones de niños han nacidos como resultado de esta técnica y múltiples variantes derivadas de ella. Este procedimiento genera muchos conocimientos básicos que mejoran los resultados de las técnicas convencionales para el tratamiento de la infertilidad. (31-33)

La FIV requiere de una cavidad uterina adecuada, al menos 1 ovario funcional para la obtención de ovocitos y una muestra espermática aceptable. Si estos factores no están disponibles se deben considerar otras alternativas, como empleo de madres subrogadas, donación de óvulos, (ICSI) y empleo de espermatozoide de donador. Como la fertilidad disminuye con la edad de la mujer. Este es un factor muy importante al evaluar resultados.

Captura ovular, aspiración de ovocitos o recolección de ovulos (OPU).

El procedimiento se efectúa con una punción vaginal dirigida con ultrasonografía vaginal que se practica en el quirófano del centro de reproducción asistida (RA) y

adyacente al laboratorio. En general, se realiza con sedación leve intravenosa, aunque puede utilizarse anestesia local e incluso opciones alternativas como acupuntura e hipnosis (34).

Se asea el área genital con cloruro de benzalconio y luego se lava profusamente con agua estéril; se utiliza guantes sin talco. Se sondea la vejiga con sonda de Nélaton, el cordón y el transductor se cubren con funda de plástico estéril, y finalmente se ajusta la guía de la aguja. Ésta mide alrededor de 35 cm, calibre del 16-17 con Bicel de 60°. El aspirador se ajusta con una presión de 120 a 130 mmHg. Los tubos de ensayo de Falcón y el medio de cultivo se precalientan a 37° y se transportan en bloques tibios al laboratorio adyacente con comunicación constante sobre el número de ovocitos recuperados. Lo más recomendable para disminuir la posibilidad de la hemorragia es aspirar el mayor número de folículos a través de una sola punción en cada ovario. Mediante la observación en el sonógrafo se procura mantener la punta de aguja en el centro del folículo mientras éste se colapsa. La aguja se rota para que la apertura del bisel se exponga a la diferente parte del folículo y se va cambiando de lugar a medida que el folículo va cambiando de tamaño.

En promedio el procedimiento dura a través de 15 a 20 minutos de acuerdo al número de folículos a aspirar. El contenido aspirado se examina al microscopio de disección con placa calefactora de un laboratorio adyacente para la identificación de los complejos cúmulo – corona – ovocito y clasificación de su madurez, la cual correlaciona con el grado de madurez ovular, pero no es sinónimo de la misma (35).

Clasificación morfológica de los complejos cúmulo – corona – ovocito (CCCO u OCCC).

La más utilizada es la de tres grados, donde el grado 1 corresponde a ovocitos con cúmulo y corona expandida laxa, en los que en ocasiones es posible observar un corpúsculo polar y que con frecuencia se correlaciona con ovocitos maduros en metafase II (M II); el grado 2 se correlaciona con el ovocito en metafase I (M-I), donde el cúmulo y la corona radiada se encuentran en un estado intermedio de compactación; el grado 3 se asocia a ovocitos en estado de vesícula germinal (VG) y presentan cúmulo y corona compactos (36).

Preparación del semen para FIV

Las más utilizadas son el swim up y los gradientes de densidad discontinua (37).

Inseminación de los ovocitos.

La inseminación se da horas después, de acuerdo con el grado de maduración de los mismos. En general se recomienda inseminar los ovocitos en M-II de 3 a 5 horas después de la captura, a los M-I de 1 a 5 horas después de la extrusión del primer cuerpo polar y la vesícula germinal de 26 a 29 horas después de la captura (38). Para el ICSI en general se recomienda inyectar no más de 2 horas después de la denudación (33).

Clasificación calidad embrionaria.

Se han propuesto varias clasificaciones para hablar de calidad embrionaria, una de ellas es la de Lucinda Veeck del 1999:

Grado 1 + Preembrión con blastómeros de igual tamaño, sin fragmentos.

Grado 2 + Preembrión con blastómeros de igual tamaño, pocos fragmentos citoplasmáticos que cubren <10% de la superficie del preembrión.

Grado 3 + Preembrión con blastómeros de tamaño desigual y fragmentación citoplasmática variable.

Grado 4 + Preembrión con blastómeros de igual o desigual tamaño y de moderada a significativa fragmentación citoplasmática que cubre >10% de la superficie del preembrión.

Grado 5 + Preembrión con algunos blastómeros de cualquier tamaño y una severa fragmentación que cubre $\geq 50\%$ de la superficie del preembrión (38).

Transferencia Embrionaria.

Es una parte fundamental puesto que las variables que determinan los resultados de un ciclo de FIV son: calidad embrionaria, receptividad endometrial y eficiencia de la transferencia. La transferencia embrionaria a la cavidad uterina se efectúa por vía transcervical con monitorización ultrasonográfica transabdominal con vejiga llena. (39) Mientras más traumática y aséptica sea la técnica mejores serán los resultados. Influye también que la paciente esté relajada, para lo cual hay que cuidar los detalles. Las transferencias difíciles y traumáticas ocasionan

mayor contractilidad uterina y sangrado, y ello disminuye las tasas de implantación (40).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La infertilidad es la incapacidad de una pareja para lograr la concepción después de un año de relaciones sexuales sin protección anticonceptiva. (2)

De acuerdo al departamento de epidemiología y bioestadísticas de la Universidad de California la prevalencia de infertilidad a nivel mundial en el 2010 en mujeres de 20 a 44 años fue del 10.5%. (42)

Según cifras del Consejo Nacional de Población en el 2007 se estima que en México existían 1.5 millones de parejas infértiles. En nuestro país existen limitaciones para conocer con precisión la incidencia global de infertilidad, sin embargo hay datos que permiten suponer que el 15% es una cifra que se aproxima a la realidad. (41)

Las técnicas de reproducción asistida pueden dividirse en tres etapas: el proceso de estimulación ovárica y captura ovocitaria, manejo de gametos en laboratorio y por último la transferencia embrionaria. (17)

El Centro Médico Nacional 20 de Noviembre (ISSSTE), cuenta con un servicio de Reproducción Humana de referencia nacional, donde se otorga atención a una gran cantidad de derechohabientes con infertilidad que requieren de Reproducción Medicamente Asistida (FIV/ICSI) y que son sometidas a ciclos de estimulación ovárica controlada manejando diferentes niveles de estradiol todos por arriba de lo fisiológico. Los ciclos de estimulación ovárica con niveles muy elevados de estradiol pueden producir en la paciente el síndrome de hiperestimulación ovárica lo que constituye un riesgo para su salud y puede retrasar su tratamiento reproductivo.

Es por lo tanto importante conocer, cuál es el nivel de estradiol que se relaciona con mejores resultados reproductivos, permitiendo así poder ofrecer un tratamiento más adecuado a las pacientes que se atienden en este centro médico.

JUSTIFICACIÓN.

La infertilidad es un problema de salud a nivel mundial y deben existir médicos capacitados para afrontar dicho problema, asimismo deben existir protocolos que pongan en riesgo lo menos posible a las pacientes y ofrezcan los mejores resultados reproductivos.

Es importante conocer la relación que existe entre los niveles séricos de estrógenos y el grosor endometrial en pacientes sometidas a ciclos de fertilización in vitro con mínima estimulación, para valorar el pronóstico reproductivo

Este estudio nos permitirá evaluar si los niveles séricos de estradiol y el grosor endometrial influyen en los resultados reproductivos en el CMN 20 de Noviembre del ISSSTE.

HIPÓTESIS

Existe una relación entre el estradiol sérico y el grosor endometrial el día de la maduración final del ovocito y la tasa de embarazo

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar si los niveles séricos de estradiol influyen sobre el grosor del endometrio, en consecuencia sobre la implantación endometrial y la tasa de embarazo en pacientes en ciclo de fertilización in vitro con protocolos de mínima estimulación ovárica.

Objetivos Específicos

Determinar los niveles séricos de estradiol el día de la maduración final ovocitaria en pacientes en ciclos de fertilización in vitro con protocolos de mínima estimulación ovárica

Conocer el grosor endometrial de las pacientes en ciclo de fertilización in vitro con protocolo de mínima estimulación ovárica.

Realizar una correlación entre los niveles séricos de estradiol y el grosor endometrial de las pacientes sometidas a protocolos de mínima estimulación ovárica en ciclos de fertilización in vitro.

Determinar la influencia entre los niveles séricos de estradiol y grosor endometrial en la tasa de embarazo en pacientes en ciclos de fertilización in vitro con protocolos de mínima estimulación ovárica.

MATERIAL Y METODOS

Diseño y tipo de estudio.

Se trata de estudio tipo retrospectivo, descriptivo, observacional donde se revisarán los ciclos de fertilización in vitro con mínima estimulación, y se correlacionarán los niveles séricos de estradiol y grosor endometrial, con tasas de embarazo.

Se emplearon agonistas de GnRh (Lucrin Kit, Abbott), Antagonista de GnRh Cetrotide (Cetrorelix), Femara (Letrozol) y FSH recombinante (Gonal).

El seguimiento folicular se llevó a cabo por medio de ultrasonografía transvaginal iniciando en el día 6 día de estimulación ovárica controlada y partir de entonces cada 24 o 48 horas según respuesta individual de cada paciente, y la maduración ovocitaria final se realizó con Gonadotropina Coriónica Humana (Choriomon 5.000 – 10.000 UI), realizando recuperación ovocitaria 34 horas posteriores. Se dio soporte de fase lútea con progesterona micronizada por vía vaginal (Gestlutin), iniciando en la noche de la captura con 600mg vaginales, manteniendo un esquema posterior de 800mg vaginales hasta la décima semana de gestación.

La fertilización fue evaluada entre 18 a 20 horas posteriores a la fertilización , determinando como resultados favorables la presencia de 2 pronúcleos y dos cuerpos polares. Los embriones fertilizados fueron evaluados de acuerdo a la escala de Lucinda Veek, considerando como embriones viables y de calidad adecuada aquellos clasificados como 1 o 2 +. (38)

Se transfirieron de 1 a 3 embriones en estadio de clivaje (día 3) acorde a las características clínicas de cada paciente (edad, número y calidad embrionaria disponible para transferencia embrionaria).

Población de estudio.

Todas se realizaron en posición de litotomía, colocación de espéculo vaginal y lavado cervical con solución salina al 0.9% retirando el exceso de moco cervical con gasas. Así mismo todos los procedimientos fueron asistidos con ultrasonido trans abdominal con transductor convexo 5-2 MHz (EnVisor, Philips) y vejiga llena. Se utilizaron catéteres de transferencia (Wallace, Smiths Medical International) y se clasificaron como técnica de transferencia directa (introducir solo la vaina interior del catéter con los embriones en un solo tiempo) y como técnica de transferencia postcarga descrita a la técnica descrita por Neithardt y cols. (41)

Los embriones fueron cargados en el catéter con la técnica de cargado con aire y fueron depositados a 15 mm del fondo uterino retirando el catéter inmediatamente y entregándose al biólogo para descartar retención de embriones a través de microscopía óptica 400x, una vez descartada esta situación se retiraba el espéculo vaginal y se dejaba a la paciente en posición supina por 15 minutos.

El resultado primario fue la tasa de embarazo clínico (definido como la presencia de saco gestacional con embrión en su interior con frecuencia cardíaca audible).

Universo de trabajo.

Se estudiaron a todas las pacientes sometidas a ciclos autólogos de FIV/ ICSI con protocolos de mínima estimulación, a quienes posteriormente se les realizó transferencia embrionaria en ciclos en fresco Servicio de Reproducción Humana del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre durante el periodo de enero de 2012 a diciembre 2017.

Tiempo de ejecución.

✓ 1 año.

Definición del grupo a intervenir.

Se evaluarán todos los datos obtenidos a través de los expedientes electrónicos y bitácora de transferencia embrionaria de pacientes sometidas a transferencia de embriones en protocolos de mínima estimulación de ciclos autólogos de FIV/ ICSI en el laboratorio de Reproducción Asistida del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, en el periodo de enero de 2012 a diciembre 2017.

Criterios de inclusión.

Todas las pacientes sometidas a ciclo de fertilización in vitro con protocolos de mínima estimulación ovárica de enero de 2012 a Diciembre de 2017

Criterios de exclusión.

- Pacientes en las cuales se haya cancelado la estimulación ovárica.
- Pacientes que cuando se realizó la captura ovocitaria no se hayan obtenido ovocitos
- Pacientes que no se haya medido el estradiol sérico el día de la maduración final ovocitaria.
- Pacientes a las cuales no se les haya realizado la transferencia embrionaria

Criterios de eliminación.

- Ninguno

Muestreo probabilístico.

- Estimación de proporciones

Muestreo no probabilístico.

No aplica

Descripción operacional de las variables.

Variable	Categoría	Unidad de medida	Definición Conceptual
Espesor endometrial el día del disparo con hCG.	Cuantitativa, Discreta	Milímetros	Distancia mínima entre las interfases ecogénicas del miometrio y el Endometrio, medida en un plano longitudinal a 1.5 cms del fondo del útero.
Días de estimulación	Cuantitativa, Discreta	Días	Número de días durante los cuales se aplicaron gonadotropinas

Dosis total de gonadotropinas	Cuantitativa, Discreta	Unidades Internacionales	Unidades utilizadas para la obtención de ovocitos para captura.
Estradiol el día del disparo.	Cuantitativa, Discreta	Picogramos/mililitro	Valor de Estradiol el día del disparo medido en picogramos/mililitro (pg/ml).

Técnicas y procedimientos a emplear.

Se realizó una base de datos en el programa de Excel en base a las variables encontradas en los registros de expediente clínico y electrónico.

Procesamiento y análisis estadístico.

Los resultados se procesaron con el software IBM SPSS 2014 para Windows, las variables evaluadas se presentan en n (%) y las variables cuantitativas en medias; en cuanto las variables categóricas se utilizó la frecuencia, medianas y desviación estándar o percentiles. Se realizó una correlación dependiendo el tipo de variable, con Pearson o Spearman para las variables cuantitativas.

Para la comparación de los grupos de estudio en el caso de las variables categóricas se utilizó la prueba X² y para variables cuantitativas se utilizó la prueba de Anova de una sola vía y Kruskal-Wallis para variables no paramétricas.

La significación estadística se estableció con una $P < 0.05$.

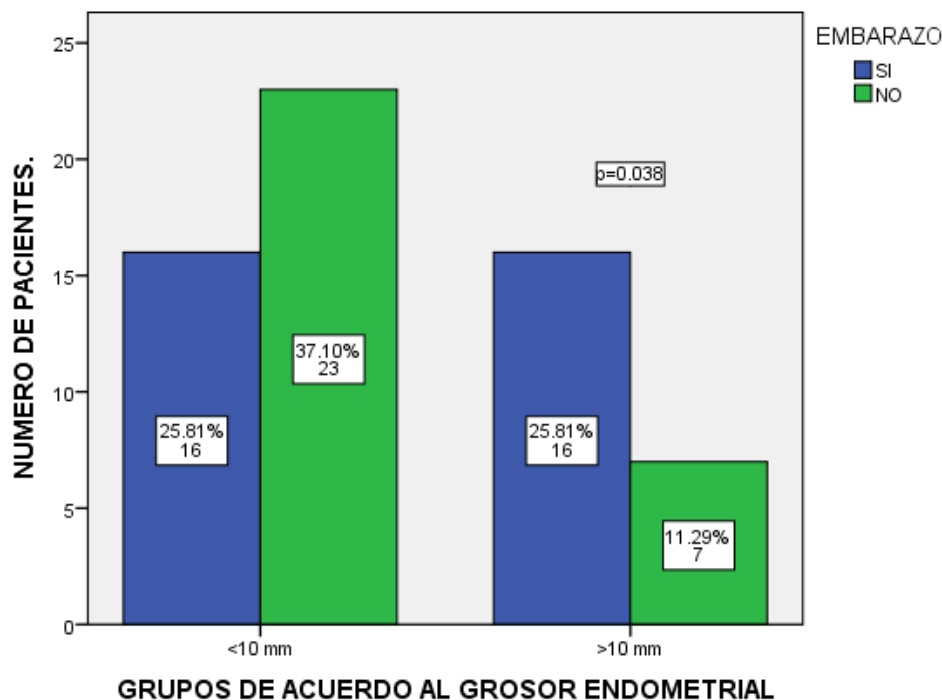
RESULTADOS

En esta sección se presentarán los resultados obtenidos para el presente estudio realizado en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre en la Ciudad de México de las pacientes sometidas a procedimientos de reproducción asistida.

Descripción de la Población.

La población de mujeres sometidas a procedimientos de reproducción asistida que fueron incluídas en este estudio consistió de 62 pacientes, las cuales se sometieron a protocolos de mínima estimulación ovárica.

COMPARATIVO ENTRE EL GROSOR ENDOMETRIAL Y LA TASA DE EXITO DE EMBARAZO.



FUENTE: Base de datos de pacientes sometidas a ciclos de mínima estimulación en el período Enero 2014-Diciembre 2016 en el servicio de Biología de la Reproducción Humana "CMN 20 DE NOVIEMBRE."

Tabla 2. GRUPO DE ACUERDO AL GROSOR ENDOMETRIAL Y EMBARAZO

		EMBARAZO		Total
		SI	NO	
GRUPO DE ACUERDO AL GROSOR ENDOMETRIAL	<10 mm	16	23	39
	>10 mm	16	7	23
Total		32	30	62

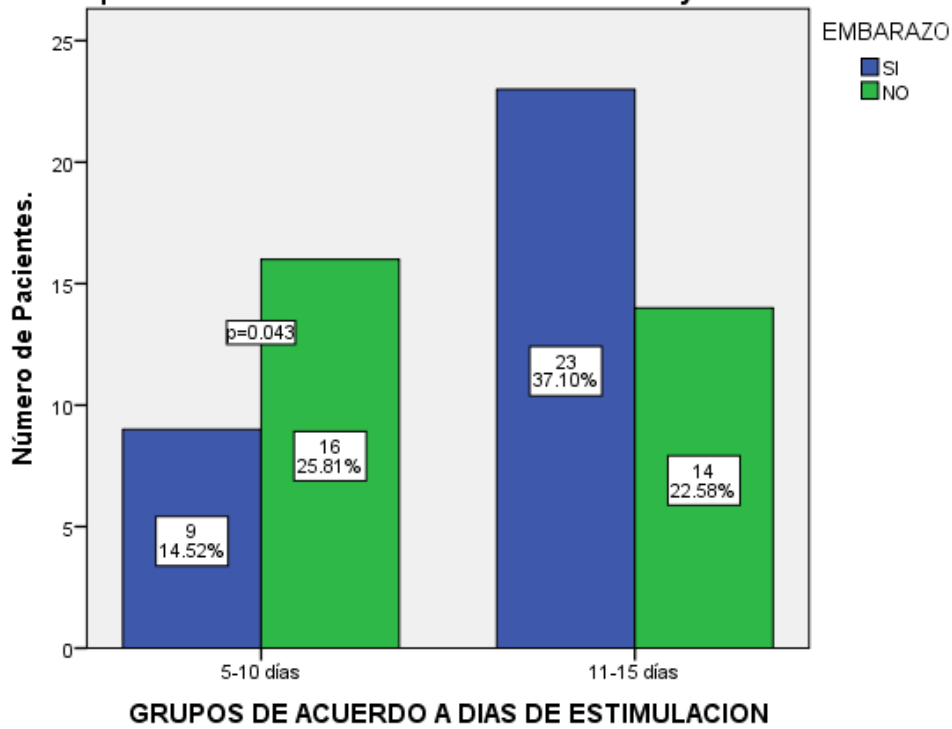
En esta tabla se aprecia que no existe evidencia significativa entre el grosor endometrial y la tasa de embarazo, en protocolos de mínima estimulación. Ya que el 25.8% con grosor endometrial menor de 10 mm lograron embarazo y 25.8% con endometrio mayor de 10 mm también.

Tabla 3 GRUPOS DE ACUERDO A DIAS DE ESTIMULACION EMBARAZO

		EMBARAZO		Total
		SI	NO	
GRUPOS DE ACUERDO A DIAS DE ESTIMULACION	5-10 días	9	16	25
	11-15 días	23	14	37
Total		32	30	62

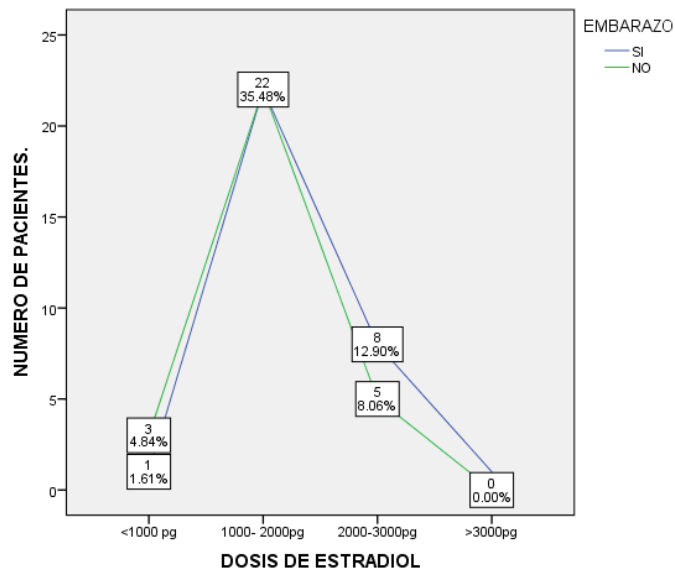
También se comparó los días de estimulación y la tasa de embarazo, en donde no hay diferencia significativa entre días de estimulación y tasa de embarazo.

Comparativo entre la tasa de éxito de embarazo y los días de estimulación.

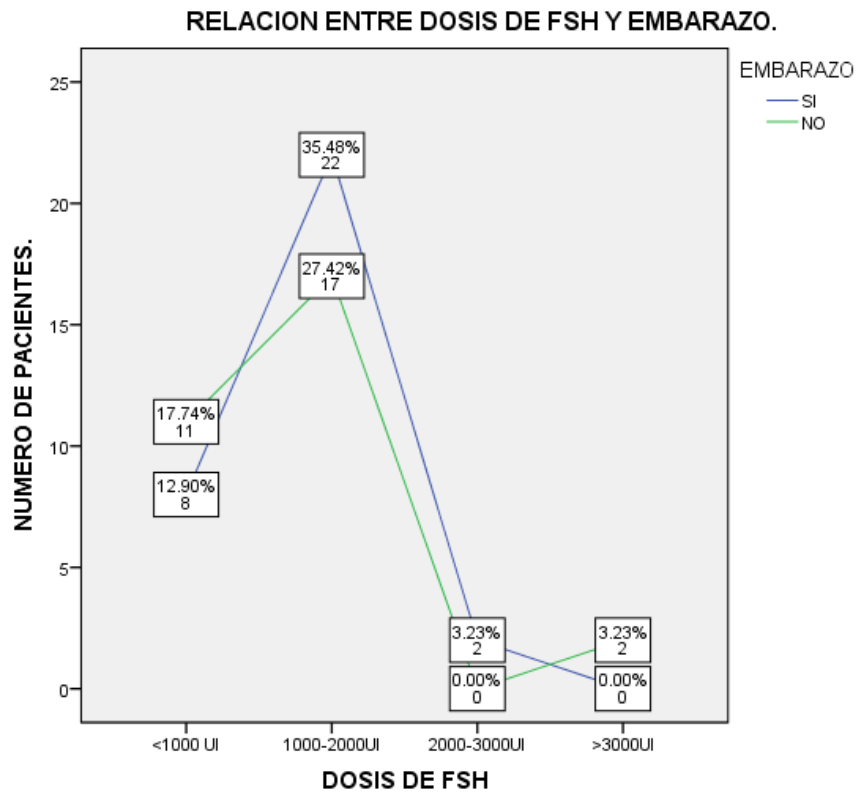


FUENTE: Base de datos de pacientes sometidas a ciclos de mínima estimulación en el período Enero 2014-Diciembre 2016 en el servicio de Biología de la Reproducción Humana "CMN 20 DE NOVIEMBRE."

RELACION ENTRE LA DOSIS DE ESTRADIOL Y LA TASA DE ÉXITO DEL EMBARAZO.



Los niveles de estradiol, se dividieron en 3 (<1000 pg, de 1001 a 2000 pg y >3000 pg, y no se demostró que los niveles suprafisiológicos del estradiol en ciclos de fertilización in vitro impacten sobre la tasa de embarazo.



Se compararon las dosis de FSH con impacto en la tasa de embarazo, en donde se aprecia que lo que más contribuye es la edad.

DISCUSIÓN

Nuestra población es homogénea (sin diferencias significativas en edad, IMC, FSH basal y grosor endometrial),

Niveles de estradiol y fertilización.

Pena *et al.* mostraron que no hubo diferencias significativas en las tasas de fertilización entre el grupo con niveles de E2 > 3000 pg / ml en comparación con otros grupos (niveles de E2 1500-3000 pg / ml y <1500 pg / ml): 59% versus 59 y 60%, respectivamente (8). Mittal *et al.* realizaron un estudio retrospectivo sobre la predicción del éxito de la FIV por los niveles séricos de E2 el día de la hCG, en 342 ciclos de FIV. En este estudio, los sujetos se agruparon por niveles de E2 en suero por folículo maduro y se compararon. No hubo diferencias significativas en las tasas de fertilización entre los grupos de estudio ($72,41 \pm 24,8\%$) (19). Kara *et al.* observaron una tasa de fertilización promedio de $55.7 \pm 24.8\%$, y no encontraron una diferencia significativa en las tasas de fertilización entre los grupos de estudio (16). Wu *et al.* no observaron diferencias significativas en las tasas de fertilización entre los cinco grupos de estudio (13).

Valbuena *et al.* revisaron los datos sobre la estimulación ovárica y la receptividad endometrial. En esa revisión, se informó que no hubo ningún efecto de los niveles séricos de E2 en el día del disparo con hCG y la tasa de fertilización (16).

Contrario a los estudios anteriormente mencionados, en nuestro estudio, se observó una mayor tasa de fertilización en el grupo con estradiol <1500 pg/ml (36.3%) cuando se comparó con los grupos de estradiol 1500-300 pg/ml (26.63%) y >3000 pg/ ml (22%) con diferencias significativas ($P < 0.0001$).

Niveles de estradiol y calidad del embrión.

Kyrou *et al.* realizaron un estudio prospectivo sobre el impacto de los niveles de E2 el día de la hCG sobre las tasas de embarazo en FIV-ICSI, en 207 sujetos. En su estudio, hubo una puntuación embrionaria total significativamente mayor (12 ± 12.6) de los embriones en el grupo de E2 del percentil 75 (> 2446 pg / ml) que los grupos de percentiles 25 y 50 (5). Mittal *et al.* no encontraron efectos del folículo maduro / E2 en el día de la hCG ni del número de embriones de Grado I obtenidos (19).

Pena et al. observaron con significancia estadística una mejor calidad embrionaria en los grupos con niveles de E2 en el día de la hCG de 1500-3000 pg / ml (30.2 ± 0.8) y > 3000 pg / ml (31.2 ± 0.8), en comparación con la de <1500 pg / ml (27.1 ± 1.2) (9).

En nuestro estudio como puede observarse en la tabla 3 no se demostraron diferencias estadísticamente significativas respecto a los embriones de buena calidad (1+ [$P0.9573$] y 2+ [$P0.1844$]) al compararse con los grupos estradiol 1500-3000 pg/ml y >3000 pg/ml, si reportando una mayor frecuencia de embriones de regular calidad (3+) en el grupo con niveles de estradiol <1500 pg/ml, resultado contradictorio que a pesar de haber utilizado menores dosis de gonadotropinas en este grupo de pacientes, no se demuestra una mejor calidad embrionaria en este subgrupo en particular.

Niveles de estradiol y embarazo.

Joo et al. informaron tasas de embarazo clínico más altas en el grupo de niveles máximos de E2 3000-4000 pg / ml (50%), en comparación con <1000 pg / ml (22,20%) y 1000-2000 pg / ml (32%) (15). La tasa de implantación fue 12.2%; no hubo diferencias significativas en la tasa de implantación entre los grupos de estudio. Kara et al. informaron tasas de implantación y embarazo de $9.0 \pm 19.2\%$ y $21 \pm 41\%$, respectivamente. No hubo diferencias significativas entre las tasas de implantación y embarazo entre los grupos de estudio según los niveles pico de E2 (16). Kyrou et al. no informaron diferencias significativas en la implantación y las tasas de embarazo en curso entre sus grupos (5). Tao et al. realizaron un estudio sobre los efectos del nivel de E2 y la relación E2 / folículo en el resultado del embarazo con FIV. En un análisis retrospectivo de 79 ciclos, los autores concluyeron que los niveles más altos de E2 en el día del disparo con hCG se asociaron con tasas de implantación y embarazo clínico significativamente más altas (18). Pena et al. informaron una tasa de implantación significativamente mayor en los receptores cuyos donantes tenían un nivel de E2 > 3000 pg / ml el día de la hCG, en comparación con los que tenían un nivel de E2 <1500 pg / ml (24,5% frente a 17,4%) (8). Sin embargo, no hubo diferencias en las tasas de embarazos bioquímicos y las tasas de embarazo clínico entre los grupos de estudio.

Wu et al. no informaron diferencias significativas en las tasas de embarazo e implantación entre los grupos de estudio. No hubo asociación de E2 el día desencadenante de la ovulación, el embarazo y la implantación en ese estudio (13). Soni et al. informaron embarazos bioquímicos y clínicos significativamente

mayores (70% y 57.5% respectivamente), en el grupo con un nivel de E2 de 1000-2500 pg / ml el día de la hCG en comparación con otros grupos (20).

Valbuena *et al.* mostraron en los datos revisados una disminución significativa en los embarazos y la implantación, en los grupos con nivel de E2 en el día de la hCG ≥ 2500 pg / ml, en comparación con el grupo de 1500-2000 pg / ml (6).

Kosmas *et al.* revisaron los datos sobre el nivel de E2 el día de la hCG y el logro del embarazo en FIV (10). Su revisión concluyó que no había una correlación positiva entre los niveles de E2 en el día de la hCG y el embarazo en la FIV.

En nuestro estudio, no hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de implantación entre los grupos de estudio.

CONCLUSIONES

Los niveles de estradiol sérico el día de disparo se asocia a una mayor tasa de captura de ovocitos sin impacto en la calidad embrionaria ni en las tasas de embarazo.

Se concluye que el nivel sérico de estradiol el día del disparo con hCG no es un factor que interviene en los resultados de FIV.

Se requieren más estudios prospectivos, multicéntricos y aleatorizados que confirmen nuestros hallazgos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- 1.- Siddhartha N, Reddy N S, Pandurangi M, Tamizharasi M, Radha V, Kanimozhi K. Correlation of serum estradiol level on the day of ovulation trigger with the reproductive outcome of intracytoplasmic sperm injection. *J Hum Reprod Sci* 2016; 9:23-7.
- 2.- Fatemeh F, Seyed A. M, Seyed A. T, Fatemeh K. Association Between Serum Estradiol Level on the Day of hCG Administration and IVF–ICSI Outcome; *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. 2015, Volume 66, Issue 3, pp 170–173
- 3.- Wu Z, Li R, Ma Y, et al. Effect of HCG-day serum progesterone and oestradiol concentrations on pregnancy outcomes in GnRH agonist cycles. *Reprod Biomed Online*. 2012; 24: 511–20.
- 4.- Valbuena D, Martin J, de Pablo JL, et al. Increasing levels of estradiol are deleterious to embryonic implantation because they directly affect the embryo. *Fertil Steril*. 2001; 76: 962–8.
- 5.- Kyrou D, Popovic-Todorovic B, Fatemi HM, Bourgain C, Haentjens P, Van Landuyt L, et al. Does the estradiol level on the day of human chorionic gonadotrophin administration have an impact on pregnancy rates in patients treated with rec-FSH/GnRH antagonist? *Hum Reprod* 2009; 24: 2902-9.
- 6.- Valbuena D, Jasper M, Remohí J, Pellicer A, Simón C. Ovarian stimulation and endometrial receptivity. *Hum Reprod* 1999; 14 Suppl 2:107-11.
- 7.- Yu Ng EH, Yeung WS, Yee Lan Lau E, So WW, Ho PC. High serum oestradiol concentrations in fresh IVF cycles do not impair implantation and pregnancy rates in subsequent frozen-thawed embryo transfer cycles. *Hum Reprod* 2000; 15: 250-5.
- 8.- Pena JE, Chang PL, Chan LK, Zeitoun K, Thornton MH 2nd, Sauer MV. Supraphysiological estradiol levels do not affect oocyte and embryo quality in oocyte donation cycles. *Hum Reprod* 2002; 17: 83-7.

9.- Kolibianakis EM, Albano C, Kahn J, Camus M, Tournaye H, Van Steirteghem AC, et al. Exposure to high levels of luteinizing hormone and estradiol in the early follicular phase of gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles is associated with a reduced chance of pregnancy. *Fertil Steril* 2003; 79: 873-80.

10.- Kosmas IP, Kolibianakis EM, Devroey P. Association of estradiol levels on the day of hCG administration and pregnancy achievement in IVF: A systematic review. *Hum Reprod* 2004; 19: 2446-53.

11.- Anifandis G, Koutselini E, Louridas K, Liakopoulos V, Leivaditis K, Mantzavinos T, et al. Estradiol and leptin as conditional prognostic IVF markers. *Reproduction* 2005; 129: 531-4.

12.- Mitwally MF, Bhakoo HS, Crickard K, Sullivan MW, Batt RE, Yeh J. Estradiol production during controlled ovarian hyperstimulation correlates with treatment outcome in women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2006; 86: 588-96.

13.- Wu CH, Kuo TC, Wu HH, Yeh GP, Tsai HD. High serum estradiol levels are not detrimental to in vitro fertilization outcome. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2007; 46: 54-9.

14.- Arslan M, Bocca S, Arslan EO, Duran HE, Stadtmauer L, Oehninger S. Cumulative exposure to high estradiol levels during the follicular phase of IVF cycles negatively affects implantation. *J Assist Reprod Genet* 2007; 24: 111-7.

15.- Joo BS, Park SH, An BM, Kim KS, Moon SE, Moon HS. Serum estradiol levels during controlled ovarian hyperstimulation influence the pregnancy outcome of in vitro fertilization in a concentration-dependent manner. *Fertil Steril* 2010; 93: 442-6.

16.- Kara M, Kutlu T, Sofuoglu K, Devranoglu B, Cetinkaya T. Association between serum estradiol level on the hCG administration day and IVF-ICSI outcome. *Iran J Reprod Med* 2012; 10: 53-8.

17.- Rehman R, Hussain Z, Faraz N. Effect of estradiol levels on pregnancy outcome in obese women. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2012; 24: 3-5.

- 18.- Tao T, Robichaud A, Heudes R, Ouellette R. Effects of estradiol levels and estradiol/follicle ratio on trigger day on the IVF pregnancy outcome. *Fertil Steril* 2013; 100: S262-3.
- 19.- Mittal S, Gupta P, Malhotra N, Singh N. Serum estradiol as a predictor of success of in vitro fertilization. *J Obstet Gynaecol India* 2014; 64: 124-9.
- 20.- Soni R, Fiza B, Mathur R, Sinha M. Association of 17 b estradiol levels on the day of hCG administration with pregnancy rate in IVF (in vitro fertilization) patients. *Int J Basic Appl Med Sci* 2015; 5: 108-13.
- 21.- Pérez-Peña E. Atención integral de la infertilidad; endocrinología, cirugía y reproducción asistida. 3ra ed. México: Editorial Medica Panamericana; 2011.
- 22.- Frattarelli JL, Bergh PA, Drews MR, Sharara FI, Scott RT. Evaluation of basal estradiol levels in assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 2000;74:518–24.
- 23.- Jaffe RB. The endocrinology of pregnancy. En: Yen SSC, Jaffe RB, editores. *Reproductive Endocrinology. Physiology, pathophysiology and clinical management*. Filadelfia: W.B Saunders Co.; 1978. p.521-536.
- 24.- Cole LA, Sutton JM. HCG test in the management of gestational trophoblastic diseases. *Clin Obstet Gynecol*. 2003;46:523-540.
- 25.- Hay DL. Placental histology and the production of human choriongonadotrophin and its subunits in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1988;95:1268-1275.
- 26.- Buster JE, Carson SA. Endocrinology and diagnosis of pregnancy. En: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, editores. *Obstetrics normal and problem pregnancies*. New York: Churchill Livingstone. 2002.p.3-36.
- 27.- Jameson JL, Hollember AN. Regulation of chorionic gonadotrophin gen expresion. *Endocrin Rev*. 1993;14:203-211.
- 28.- The International Recombinant Chorionic Gonadotrophin Study Group. Induction ovulation in World Health Organization group II anovulatory women undergoing follicular stimulation with recombinant human follicle-stimulating hormone: A comparison of recombinant human chorionic gonadotrophin (rhCG) and urinary hCG. *Fertil Steril* 2001; 75: 1111-8.

- 29.- Chang P, Kenley S, Burns T, Denton G, Currie K, DeVane G, O'Dea L et al. Recombinant Human chorionic gonadotrophin (rhCG) in assisted reproductive technology: Results of a clinical trial comparing two dose of rhCG (Ovidrel®) to urinary hCG (Profasi®) for induction of final follicular maturation in in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2001; 76: 67-74.
- 30.- The European Recombinant Human Chorionic Gonadotrophin study Group. Induction of final follicular maturation and early luteinization in women undergoing ovulation induction for assisted reproduction treatment- rhCG versus urinary hCG. *Hum Reprod* 2000; 15: 1446-51.
- 31.- Bayer SR, Alpes MM, Penzias AS. *The Boston IVF Handbook of Infertility*. New York: Informa Healthcare; 2010.
- 32.- Rizk B, García-Velasco J, Sallan H, Makrigiannakis A. *Infertility and assisted reproduction*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2008.
- 33.- Gardner DK, Weissman A, Howles CM, Shoham Z (eds). *Textbook of assisted reproductive techniques. Laboratory and clinical perspectives*. 3er Ed. London: Informa Healthcare; 2009.
- 34.- McDonough P. Acupuncture and IVF controversies. *Fertil Steril* 2007; 87:1000.
- 35.- Rattanachaiyanont M, Leader A, Leveille MC. Lack of correlation between oocyte-corona-cumulus complex morphology and nuclear maturity of oocytes collected in stimulated cycles for intracytoplasmic sperm injections. *Fertil Steril* 1999; 71: 937-40.
- 36.- Rawe VY, Combelles CMH. Human oocyte abnormalities: Basic analyses and clinical applications. In: Carrell DT, Racowsky C, Schlegel PN, Van Voorhis Bj (eds.). *Biennial Review of Infertility* 2009; 1: 193-214.
- 37.- Bjorndahl L. Sperm Preparation in the ART lab. Ready and able. *Focus Reprod* 2010; 1: 26-29.
- 38.- Veeck LL, The human oocyte. In: Veeck LL. *An Atlas of human gametes and conceptus*. New York: Pathenon Publishing Group: 1999. p. 19-24.

39.- Coroleu B, Carreras O, Veiga A, Martínez F, Belil I, et al. Embryo transfer under ultrasound guidance improves pregnancy rates after in vitro fertilization. Hum Reprod 2000; 15 (3): 616-620.

40.- Nasser A, Copperman AB, Corfman R. Embryo transfer. What and how many to transfer. Is this step underappreciated as affecting pregnancy outcome? Infertil Reprod Med. 1998; 9: 243-258.

ANEXOS

Cronograma de Actividades

ACTIVIDAD	MES									
	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO
BUSQUEDA DE BIBLIOGRAFIA	X									
ELABORACION DE PROTOCOLO		X	X							
APROBACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN				X	X					
RECOLECCION DE INFORMACION						X	X			
ANALISIS DE RESULTADOS								X		
CONCLUSIONES									X	
REDACCION									X	
PUBLICACION										X