



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

**RELACIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE ESTRADIOL EL DÍA DEL DISPARO CON HCG
Y SUS RESULTADOS EN FERTILIZACIÓN IN VITRO:
EXPERIENCIA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE.**

PRESENTA

DR. EDUARD JOSÉ GARCÍA DEL ORBE.

PARA OBTENER EL GRADO DE
**MÉDICO ESPECIALISTA EN
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

ASESOR DE TESIS

DRA. ZOE GLORIA SONDÓN GARCÍA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2017

Facultad de Medicina





Universidad Nacional
Autónoma de México



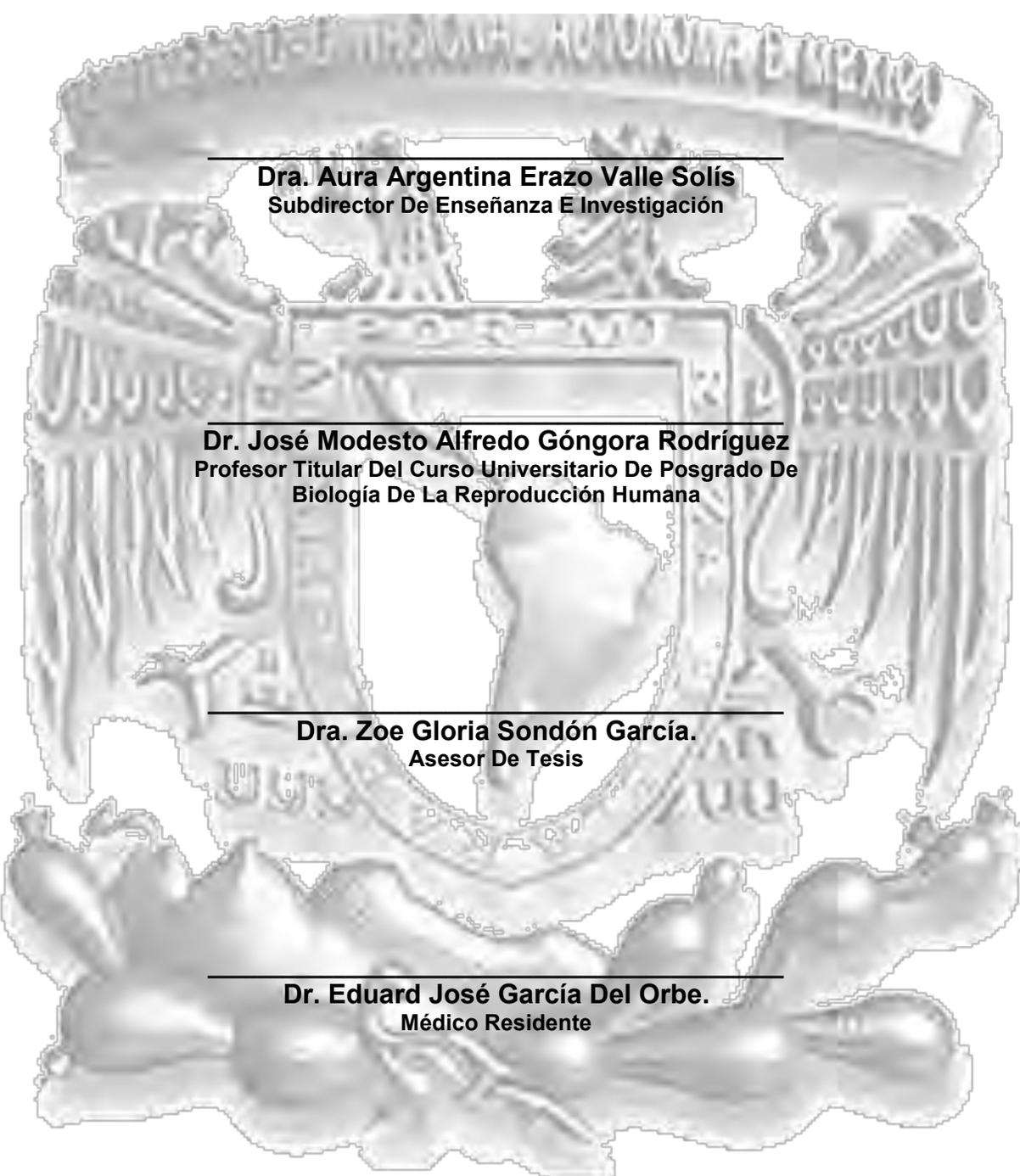
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

AUTORIZACIONES



Dra. Aura Argentina Erazo Valle Solís
Subdirector De Enseñanza E Investigación

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

Dra. Zoe Gloria Sondón García.
Asesor De Tesis

Dr. Eduard José García Del Orbe.
Médico Residente

INDICE

INDICE	3
AGRADECIMIENTOS	5
RESUMEN	6
SUMMARY	6
INTRODUCCIÓN	8
MARCO TEORICO	9
ANTECEDENTES.....	9
ESTROGENOS.....	13
METABOLISMO DE LOS ESTRÓGENOS.....	13
MECANISMOS DE LA OVULACIÓN:	14
LA FERTILIZACIÓN IN VITRO Y TRANSFERENCIA DE EMBRIONES (FIV-TE).....	16
CAPTURA OVULAR, ASPIRACIÓN DE OVOCITOS O RECOLECCIÓN DE OVULOS (OPU).....	16
CLASIFICACIÓN MORFOLÓGICA DE LOS COMPLEJOS CÚMULO – CORONA – OVOCITO (CCCO U OCCC).....	17
PREPARACIÓN DEL SEMEN PARA FIV.....	17
INSEMINACIÓN DE LOS OVOCITOS.....	18
CLASIFICACIÓN CALIDAD EMBRIONARIA	18
TRANSFERENCIA EMBRIONARIA	18
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
JUSTIFICACIÓN	19
HIPÓTESIS	20
OBJETIVOS	20
OBJETIVO GENERAL	20
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
MATERIAL Y METODOS	20
DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO.	20
POBLACIÓN DE ESTUDIO.	21
UNIVERSO DE TRABAJO.....	21
TIEMPO DE EJECUCIÓN.	21
DEFINICIÓN DEL GRUPO A INTERVENIR.	21
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.	21
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	21
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	21
MUESTREO PROBABILÍSTICO.....	21
MUESTREO NO PROBABILÍSTICO.....	21
DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.....	22
TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS A EMPLEAR.....	25
PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	25
RESULTADOS	25

DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN.....	25
VALORES BASALES DE PACIENTES PREVIO A LA ESTIMULACIÓN.....	26
ESTADÍSTICAS DE ESTIMULACIÓN	27
ESTADÍSTICOS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA.....	30
CONCLUSIONES	35
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	36
ANEXOS.....	40
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	40

AGRADECIMIENTOS

Le agradezco a Dios por haberme acompañado y guiado a lo largo de toda mi carrera, por ser mi apoyo, mi luz y camino, por haberme dado fortaleza para seguir adelante en los momentos de debilidad y por brindarme una vida llena de aprendizajes y experiencias.

Le doy gracias a mis padres José y Silvia por todo el apoyo brindado en mi vida, por darme la oportunidad de tener una excelente educación y motivarme a estudiar esta carrera y sobre todo por ser un ejemplo de vida a seguir.

A mis hermanos Aurelina y Joelvis, por ser parte de mi vida, apoyarme en todo momento en las decisiones tomadas y brindarme su mano cuando la necesité, por ser un ejemplo de disciplina, persistencia y estudio.

A mi novia Jersan por ser mi compañera, por darme fortaleza y motivación en los momentos difíciles, por apoyar mis decisiones e impulsarme a ser mejor cada día, por ser ejemplo de un gran ser humano y por amarme incondicionalmente.

A mis maestros en especial al Dr. Jesús Daniel Moreno, supieron transmitir sus conocimientos a lo largo de este tiempo, gracias por su paciencia y su tolerancia, que lograron sacar lo mejor de mi persona durante mi formación.

Son muchas las personas que han formado parte de mi vida profesional a las que me encantaría agradecerles su amistad, consejos, apoyo, ánimo y compañía en los momentos más difíciles de mi vida. Algunas están aquí conmigo y otras en mis recuerdos y en mi corazón, sin importar en donde estén quiero darles las gracias por formar parte de mí, por todo lo que me han brindado y por todas sus bendiciones.

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.

Objetivo: Determinar la relación de los niveles de estradiol el día del disparo con hCG y sus resultados en fertilización in vitro.

Metodología: Se realizó un estudio tipo transversal y analítico, donde el universo de trabajo y criterios de inclusión serán todas las pacientes atendidas en el Servicio de Reproducción Humana de este CMN 20 de Noviembre sometidas a ciclos de estimulación ovárica controlada y fertilización in vitro en el periodo de Enero de 2012 a Septiembre de 2016. Los criterios de exclusión serán las pacientes que se sometieron a criopreservación de ovocitos. Los criterios de eliminación serán las pacientes que no cuenten con la información requerida en el expediente clínico. Dentro de las técnicas y procedimientos a emplear se realizará una base de datos en el programa de Excel en base a las variables encontradas en los registros de expediente clínico y electrónico, los resultados se procesaran con el sistema JMP 13.

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

Palabras claves: Estradiol, globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), fertilización in vitro (FIV), estimulación ovárica controlada.

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 the hCG administration day and its results in in vitro fertilization.

Methodology: A cross-sectional and analytical study was carried out, where the universe of work and inclusion criteria were all patients treated in the Human Reproduction Service of this November 20 CMN some of the cycles of controlled ovarian stimulation and in vitro fertilization in the period of January 2012 to September 2016. Exclusion criteria of patients who underwent cryopreservation of oocytes. The criteria for elimination are those that do not have the information required in the clinical file. Within the techniques and procedures of an employee a database is made in the Excel program based on the variables found in the records of clinical and electronic records, the results are processed with the JMP system 13.

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

Key words: Estradiol, Sex hormone-binding globulin (SHBG), in vitro fertilization (IVF), controlled ovarian stimulation

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 presente trabajo se trata de un estudio transversal y comparativo, donde el objetivo es conocer la relación de los niveles séricos de estradiol el día del disparo con hCG y los resultados de las terapias de reproducción asistida FIV/ICSI en las pacientes a quienes se realizó dicho tratamiento, en el Servicio de Reproducción Humana del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre".

MARCO TEORICO

Antecedentes

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).

En otro estudio realizado por Kolibianakis *et al* (2003), se hizo un ensayo controlado aleatorizado con ciento once mujeres sometidas a estimulación ovárica para fecundación in vitro y/o inyección intracitoplasmática de espermatozoides (IVF / ICSI). Los autores concluyeron que la alta exposición a LH y E2 en la fase folicular temprana se asocia con una menor probabilidad de embarazo en ciclos estimulados con FSH recombinante y antagonista de GnRH para FIV / ICSI (< 0.03) (9).

Kosmas *et al* (2004), realizaron un estudio de revisión sistemática de la literatura en Medline, Embase (1978-2004) y Cochrane Library y llegaron a la conclusión de que no hay evidencia de alta calidad que apoye o niegue el valor de la determinación de E2 el día de la administración de hCG para el logro del embarazo en ciclos de FIV. Los estudios retrospectivos existentes sugieren que no hay asociación positiva (10).

Además, Anifandis *et al* (2005), estudiaron la concentración de estradiol sérico, de leptina sérica y de fluido folicular en 200 mujeres sometidas a su primera fertilización in vitro con transferencia de embriones (IVF-ET) en el momento de la administración de gonadotropina coriónica humana y recuperación de ovocitos, evaluaron la calidad del embrión y el pronóstico del resultado de la FIV. Durante esta investigación, los autores concluyeron que los niveles séricos de estradiol entre 3001–4000 pg/mL afecta negativamente la calidad embrionaria, con una relevancia estadística de $p = 0.48$. Se requerirán más estudios para fundamentar y aclarar el mecanismo de la propuesta de interacción condicional entre los dos sistemas hormonales (11).

Por otra parte, Mitwally *et al* (2006), realizaron un estudio retrospectivo con 270 pacientes que completaron 324 ciclos de tratamiento FIV-TE consecutivos. De acuerdo a los resultados de la investigación se reporta que la producción de estradiol durante la hiperestimulación ovárica controlada se correlaciona con el resultado FIV-TE ($p < 0.05$). Las mujeres de 35 años de edad parecen más vulnerables a los altos niveles de E2 (12).

Wu CH *et al* (2007), revisaron retrospectivamente 274 ciclos de FIV. Estos pacientes se dividieron en cinco grupos de acuerdo con sus niveles máximos de E2 en el día

de la gonadotropina coriónica humana: ≤ 2.000 pg / mL (130 ciclos); 2,001-3,000 pg / mL (53 ciclos); 3,001-4,000 pg / mL (46 ciclos); 4.001 - 5.000 pg / mL (29 ciclos); > 5.000 pg / mL (16 ciclos). Concluyen que los altos niveles séricos de E2 y el alto rendimiento de ovocitos no son perjudiciales para el resultado de la FIV con una relevancia estadística de $p < 0.05$ (13).

También en la investigación realizada por Arslan *et al* (2007), se evaluó retrospectivamente los ciclos de FIV realizados durante un período de 4 años obtuvieron 129 ciclos de IVF convencional y 143 ciclos de ICSI. Investigaron el efecto de la exposición acumulada al estradiol (E2) durante la fase folicular en el resultado de la FIV. Se encontró que la alta exposición acumulativa de E2 durante la fase folicular de los ciclos de FIV tiene efectos perjudiciales en la implantación con un valor de $p < 0.05$ (14).

Joo *et al.* (2010) realizaron un estudio retrospectivo donde se analizaron 455 ciclos de FIV-TE en fresco con EOC. Los niveles séricos de E2 en el día de la administración de hCG se clasificaron en cinco grupos: grupo A (< 1000 pg / mL), grupo B (1000-2000 pg / mL), grupo C (2000-3000 pg / mL), Grupo D (3000-4000 pg / ml) y grupo E (> 4000 pg / ml). 148 (32,5%) ciclos resultaron en embarazo clínico. La tasa de implantación fue del 12,2%, y la tasa de entrega de RN fue del 18,7%. El número de ovocitos obtenidos aumentó con el aumento de los niveles séricos de E2. Se concluyó que el rango óptimo de nivel sérico de E2 en mujeres es dependiente de la edad: 3000-4000 pg / mL para mujeres < 38 años y 2000-3000 pg / mL para mujeres > 38 años, ambos grupos con un valor de $p < 0.05$ (15).

Otro estudio relacionado es el de Kara *et al* (2012) quienes, realizaron un estudio transversal donde se evaluaron un total de 203 mujeres que fueron sometidas a un ciclo de FIV. Resultados: El número medio de ovocitos recuperados fue de $10,6 \pm 6,7$, la tasa media de fertilización fue de $55,7 \pm 24,8$ y la tasa de implantación fue de $9,0 \pm 19,2$. De los 203 pacientes, 43 (21%) resultaron embarazadas. Cuando se examinaron los resultados generales, el número de ovocitos recuperados y el número de embriones transferidos fueron mejores en las pacientes con niveles séricos de E2 > 4000 pg / mL y estos valores fueron estadísticamente significativos ($p < 0.05$). No hubo diferencias estadísticas en los pacientes de 37 años o más, por otra parte en las mujeres ≤ 36 años de edad, los resultados IVF-ICSI fueron mejores en pacientes con niveles séricos de E2 > 4000 pg / mL. De acuerdo a los resultados, los autores concluyeron que a pesar de la falta de evidencia de alta calidad para apoyar una asociación positiva entre los niveles séricos de E2 y los resultados en FIV-ICSI, este estudio muestra que altos niveles de E2 durante EOC podría estar asociado con un mayor potencial de embarazo dependiendo de una mejor respuesta ovárica. Cuando se examinan los resultados generales, se puede observar que las

mejores puntuaciones fueron en pacientes con niveles séricos de E2 > 4000 pg / ml (16).

Para analizar el peso de las pacientes, se encontró el reporte de Rehman *et al* (2012), se estudiaron 323 mujeres en el periodo de junio de 2010 a agosto de 2011. Dentro del mismo las pacientes se agruparon en base al IMC; Group A, IMC <18 (Bajo peso); Group B, IMC 18–22.9 (peso normal); Group C 23–25.9 (sobre peso); and Group D, BMI ≥26 (obesas).

En este estudio las mujeres en sobre peso tuvieron el E2 basal ($p < 0.000871$), nivel de estradiol el día del disparo ($p < 0.0000932$) y nivel de estradiol en la fase lútea media ($p < 0.000672$) más bajo, con tasas mínimas de embarazo clínico en comparación con el resto de los grupos. Concluyeron que un IMC mayor o igual a 26 se asocia con la disminución de los niveles de E2 en todas las fases del ciclo ovárico y tiene un impacto negativo en el resultado del embarazo (17).

Cabe señalar que este estudio no se realizó con los puntos de cohortes para obesidad sugeridos por la organización mundial de la salud.

Con el objetivo de investigar el impacto del estradiol y la relación estradiol / folículo en el resultado del embarazo. Tao *et al* (2013), realizaron un estudio retrospectivo de acuerdo con el nivel de E2 en suero en el día de la administración de hCG, todos los ciclos se dividieron en 3 grupos: <3000 pmol / L, 3000-7000 pmol / L y > 7000 pmol / L.

Las diferencias estadísticas en la proporción de E2 / folículo entre los tres grupos fueron significativos. 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), 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, el estradiol un impacto por folículo maduro y ovocitos recuperados. 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 oocitos 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).

Estrogenos

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 μ g/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 gonadotrópico, 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 gonadotropina 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 son 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 (hCG r) 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 (hCG u) 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

Se 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 se a 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.

Debido a que en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre (ISSSTE) no hay reportes previos acerca de este importante tema y conociendo que los cambios cíclicos endometriales están regulados por las hormonas esteroideas, y el

importante papel vasodilatador y angiogénico de los estrógenos, se ha postulado que estos niveles suprafisiológicos pueden ejercer un efecto deletéreo sobre la receptividad endometrial y/o la calidad embrionaria, lo que finalmente puede tener impacto negativo sobre la tasa de embarazo.

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.

El servicio de Reproducción Humana del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, atiende en su mayoría a parejas con infertilidad que requieren procedimientos de alta complejidad para su tratamiento, se cuenta con un programa único a nivel nacional de reproducción medicamente asistida (FIVTE, ICSI), el cual ha ofrecido adecuados porcentajes de éxito utilizando diversos esquemas de estimulación ovárica controlada, que tienen como objetivo primario la obtención de una cohorte de folículos maduros para FIV, con un incremento de hasta 3-10 veces los niveles fisiológicos de estradiol en comparación con un ciclo no estimulado.

El presente proyecto tiene como finalidad determinar los resultados reproductivos obtenidos en los ciclos de Fertilización In Vitro, y su relación con los niveles séricos de estradiol el día del disparo con hCG, lo anterior nos permitirá utilizar esquemas de estimulación ovárica controlada más adecuados (menores dosis de folitropina) con un menor costo, o decidir sobre terapéuticas alternas que beneficien a las pacientes como la criopreservación de embriones, disminuyendo riesgos en la salud de la misma y aumentando su posibilidad de embarazo.

HIPÓTESIS

Las pacientes con niveles de estradiol están entre 1500 y 3000 pg/ml el día del disparo con hCG, tendrán mejores resultados en fertilización in vitro que las que presenten niveles menor de 1500 o mayor 3000 pg/ml.

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar la relación de los niveles de estradiol el día del disparo con hCG y sus resultados en fertilización in vitro.

Objetivos Específicos

- Determinar la edad promedio de las pacientes al momento del inicio del ciclo de estimulación para FIV en periodo de estudio.
- Identificar los niveles de estradiol séricos el día del disparo.
- Conocer el estado de maduración de los ovocitos capturados.
- Identificar la tasa embarazos obtenidos por FIV-TE.
- Establecer la tasa de implantación obtenidos por FIV-TE.

MATERIAL Y METODOS

Diseño y tipo de estudio.

Transversal

Analítico

Tamaño de la muestra: Se realizara un muestreo por conveniencia, que incluirá a todas las pacientes atendidas en el Servicio de Reproducción Humana de este CMN 20 de Noviembre que se sometieron a una estimulación ovárica controlada y fertilización in vitro en el periodo de Enero de 2012 a Septiembre de 2016 que cumplan con los criterios de inclusión planteados.

Población de estudio.

- ❖ Pacientes atendidas en el Servicio de Reproducción Humana de este CMN 20 de Noviembre en las que se realizó estimulación ovárica controlada, fertilización in vitro y transferencia de embriones en el periodo de Enero de 2012 a Septiembre de 2016 (se consideró 3 meses adicionales de seguimiento de eventos adversos).

Universo de trabajo.

- Todas las pacientes atendidas en el Servicio de Reproducción Humana de este CMN 20 de Noviembre sometidas a ciclos de estimulación ovárica controlada y fertilización in vitro en el periodo de Enero de 2012 a Septiembre de 2016.

Tiempo de ejecución.

- ✓ 1 año.

Definición del grupo a intervenir.

- Pacientes sometidas a ciclos de fertilización in vitro.

Criterios de inclusión.

- Pacientes sometidas a ciclos de fertilización in vitro y transferencia de embriones, durante 2012 a 2016.

Criterios de exclusión.

- Pacientes que se sometieron a criopreservación de óvulos.
- Pacientes en las que no se obtuvieron ovocitos el día de la captura.

Criterios de eliminación.

- Pacientes que no cuenten con la información requerida en el expediente clínico.

Muestreo probabilístico.

- No aplica por ser estudio comparativo, retrospectivo de corte transversal.

Muestreo no probabilístico.

Tamaño de la muestra: Se realizara un muestreo por conveniencia, que incluirá a todas las pacientes atendidas en el Servicio de Reproducción Humana de este CMN 20 de Noviembre que se sometieron a una estimulación ovárica controlada y fertilización in vitro en el periodo de Enero de 2012 a Septiembre de 2016.

Descripción operacional de las variables.

Variable	Categoría	Unidad de medida	Definición Conceptual
Edad	Cuantitativa, Discreta	Años	Años cumplidos de la paciente al momento de inicio del ciclo estimulación ovárica para FIV-TE.
FSH basal	Cuantitativa Continua	Unidades Internacionales	Valor de FSH sérico en UI día 2-3 de menstruación previo al inicio del ciclo de FIVTE.
Ovocitos capturados	Cuantitativa, Discreta	Promedio	Número de ovocitos obtenidos el día de la captura ovocitaria.
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.
Patrón endometrial el día del disparo con hCG.	Cualitativa, nominal.	Tipo A Tipo B Tipo C	Tipo de ecogenicidad del endometrio cuando se compara con el miometrio adyacente, en un plano longitudinal del útero. Clasificación: Patrón A: proliferativo tardío. Endometrio hiperecogénico constituido menos del 50% del espesor endometrial, con una basal hiperecogénica y una funcional hipoecogénica. Patrón B secretora

			temprana. Basal hiperecogénica y funcional se extiende más del 50% del espesor endometrial, pero no abarca toda la cavidad endometrial. Patrón C secretora media – tardía. Homogéneo, funcional hiperecogénica se extiende desde la base hasta el lumen.
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.
Dosis de hCG el día del disparo	Cuantitativa, Discreta	Unidades Internacionales	Cantidad de medicamento utilizado para la inducción de la madurez ovocitaria con hCG recombinante, la captura ovocitaria se programa 34 a 36 horas después.
Estradiol el día del disparo.	Cuantitativa, Discreta	Picogramos/mililitro	Valor de Estradiol el día del disparo medido en picogramos/mililitro (pg/ml). Dividido en 3 grupos: grupo A: <1500 pg/mL. Grupo B: 1500-3000 pg/mL y grupo C: >3000 pg/mL.
Estado de maduración de ovocitos capturados	Cualitativa, nominal.	Metafase I Metafase II Vesícula germinal	Ovocitos en vesícula germinal, metafase I y metafase II.

Embriones transferidos	Cuantitativa, Discreta	Número de Embriones	Número de Embriones transferidos en etapa de clivaje
Blastocistos transferidos	Cuantitativa, Discreta	Número de Blastocistos	Número de Embriones transferidos en etapa de blastocisto.
Calidad Embriones transferidos	Cualitativa, nominal	Calidad embrionaria con escala del 1 al 4.	Escala de 1 al 4, siendo la mejor calidad 1 valorado en día 3 de desarrollo.
Tasa de fertilización	Cuantitativa	Porcentaje	El número de ovocitos con presencia de dos pronúcleos en la valoración del día 1, dividido entre el número total de ovocitos puestos a fertilización o inyectados.
Tasa de implantación	Cuantitativa	Porcentaje	Número de sacos gestacionales observados, dividido por el número de embriones transferidos.
Tasa de embarazo clínico	Cuantitativa	Porcentaje	El número de embarazos clínico dividido por el número de ciclos en los que se realizó transferencia embrionaria.
Eventos adversos	Cualitativa	Presencia o ausencia de eventos adversos.	Reacción nociva o no deseada que se presenta tras la administración de un fármaco, a dosis habitualmente utilizadas para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad o para modificar cualquier

			<p>función biológica. Se contemplaran los eventos adversos de hasta 3 meses después de la inclusión del ultimo paciente al estudio.</p>
--	--	--	---

Técnicas y procedimientos a emplear.

Se realizará 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 procesaran con el software JMP 13, las variables evaluadas se van a presentar en n (%) y las variables cuantitativas en medias; en cuanto las variables categóricas se utilizara 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 utilizará la prueba X2 y para variables cuantitativas se utilizará la prueba de Anova.

La significación estadística se establecerá 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 para las pacientes sometidas a procedimientos de reproducción asistida.

Descripción de la Población

La población de mujeres sometidas a procedimientos de reproducción asistida que fueron incluidas en este estudio consistió de 242 pacientes, con una edad promedio de 35.54 ± 3.60 años, incluyendo pacientes que se encontraban en el rango de 26 a 44 años; las parejas de estas pacientes tenían una edad promedio de 38.35 ± 5.77

años. Para realizar el análisis de los datos las pacientes se categorizaron en 4 grupos de acuerdo a la edad. Las categorías se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Categoría de edad de pacientes sometidas a procedimiento de reproducción asistida en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Categoría	Rango de Edad
1	26-29
2	30-34
3	35-39
4	40-44

Valores Basales de Pacientes Previo a la Estimulación

Se analizaron entonces los valores basales de estradiol, FSH, el grosor endometrial y la dosis de gonadotropinas administradas a las pacientes; se encontró que el estradiol basal de las pacientes tiene un promedio de 53.41 ± 49.22 , el FSH tuvo un promedio de 6.80 ± 3.01 , el grosor endometrial un valor de 4.03 ± 1.15 y la dosis administrada de gonadotropina de 2110.66 ± 815.34 . Se realizó un análisis estadístico considerando el grupo de edad de las pacientes utilizando una prueba de comparación de medias de t de Student ($p < 0.05$); los valores se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Valores basales previo a la estimulación de acuerdo a la edad de las pacientes .

	25-29 años	30-34 años	35-39 años	40-44 años
E2 Basal	61.43 ± 30.65^a	51.99 ± 42.63^a	55.45 ± 57.13^a	44.54 ± 32.60^a
FSH Basal	6.71 ± 2.14^a	6.50 ± 2.41^a	6.77 ± 3.32^a	7.71 ± 3.34^a
Grosor Endometrial (mm)	3.85 ± 1.35^a	3.96 ± 1.31^a	4.15 ± 1.07^a	3.79 ± 0.96^a
Dosis Gonadotropinas	1869.2 ± 482.6^a	2035.1 ± 744.9^a	2152.4 ± 862.8^a	2242.8 ± 896.0^a

Los valores están representados como medias \pm desviación estándar. Letras diferentes en la misma fila representan diferencia significativa entre los grupos de edad de acuerdo al análisis de t de Student ($p < 0.05$).

El análisis estadístico demuestra que no existen diferencias significativas entre los valores previos a la estimulación de acuerdo al grupo de edad, sin embargo, se puede observar una tendencia en el decremento del estradiol conforme incrementa la edad de las pacientes; en el resto de los análisis no se encontró ninguna tendencia. Con respecto al patrón endometrial de las pacientes, 87.71% se encontraban dentro de la categoría A, 11.86% dentro de la B mientras que el 0.42% dentro de la C.

Estadísticas de Estimulación

Se realizó una clasificación de las pacientes de acuerdo a los niveles de estradiol sérico, en tres grupos, con concentraciones menores a 1500 pg/mL, entre 1500 y 3000 pg/mL y mayores de 3000 pg/mL. Se analizaron entonces los datos demográficos previos al estímulo ovárico. Se observa que existe diferencia entre la edad, FSH basal y estradiol basal y grosor endometrial entre los 3 grupos, por otro lado no se observó diferencia en el análisis del IMC ni del patrón endometrial.

En la Tabla 4 se realizó el análisis de los valores de calidad embrionaria posterior a la estimulación; en esta tabla se puede observar que no hubo diferencia significativa entre los días de estimulación de los grupos analizados. En cuanto a dosis de gonadotropina, el grosor endometrial el día del disparo y en los ovocitos capturados si se presentó diferencia significativa entre los grupos. Los valores más bajos de gonadotropina y grosor endometrial se observan para el grupo con concentraciones séricas por debajo de 1500 pg/mL; además de esto, se puede observar una clara tendencia a un mayor número de ovocitos capturados en el grupo con concentraciones > 3000 pg/mL.

Tabla 3. Características demográficas previas al estímulo ovárico.

	<1500 pg/mL	1500-3000 pg/mL	>3000 pg/mL	P
Edad	36.09 ± 3.49 ^a	35.02 ± 3.66 ^{ab}	35.04 ± 3.68 ^b	0.05
IMC	27.35 ± 3.88 ^a	27.65 ± 3.69 ^a	27.36 ± 3.74 ^a	0.05
FSH Basal	7.36 ± 3.51 ^a	6.24 ± 2.29 ^{ab}	6.24 ± 2.41 ^b	0.05
Estradiol	46.20 ± 30.93 ^b	43.08 ± 22.90 ^b	118.78 ± 102.54 ^a	0.05
Grosor Endometrial	9.11 ± 1.83 ^b	9.89 ± 2.11 ^a	9.54 ± 2.49 ^{ab}	0.05
Patrón Endometrial				
A	86.55	89.01	88.46	0.8225
B	12.61	10.99	11.54	
C	0.84	0.00	0.00	

Los valores están representados como medias \pm desviación estándar. Letras diferentes en la misma fila representan diferencia significativa entre los grupos del nivel sérico de estradiol el día del disparo con hCG de acuerdo al análisis de t de Student ($P < 0.05$).

Tabla 4. Características demográficas durante y posterior al estímulo ovárico.

	<1500 pg/mL	1500-3000 pg/mL	>3000 pg/mL	P
Días de Estimulación	9.67 \pm 1.57 ^a	10.10 \pm 1.71 ^a	10.04 \pm 1.48 ^a	0.05
Dosis Gonadotropina	1969 \pm 912.96 ^b	2177.95 \pm 655.52 ^{ab}	2485.46 \pm 732.68 ^a	0.05
Grosor Endometrial al disparo	9.11 \pm 1.83 ^b	9.89 \pm 2.11 ^a	9.54 \pm 2.49 ^{ab}	0.05
Patrón Endometrial al Disparo				
B	13.45	7.45	14.29	.3151
C	86.55	92.55	85.71	
Ovocitos Capturados	4.75 \pm 3.13 ^b	8.31 \pm 4.39 ^a	9.43 \pm 5.17 ^a	0.05
Tipo de Transferencia				
Embriones	94.12	91.49	89.29	0.6106
Blastocitos	5.88	8.51	10.71	
Calidad Embrionaria				
1+	0.175 \pm 0.318 ^b	0.212 \pm 0.348 ^b	0.161 \pm 0.306 ^{bc}	0.05
2+	0.464 \pm 0.413 ^a	0.493 \pm 0.417 ^a	0.554 \pm 0.418 ^a	
3+	0.189 \pm 0.329 ^b	0.175 \pm 0.346 ^b	0.137 \pm 0.294 ^{bcd}	
4+	0.081 \pm 0.251 ^{cd}	0.021 \pm 0.129 ^d	0.036 \pm 0.131 ^{cd}	
5+	0.025 \pm 0.138 ^d	0.025 \pm 0.125 ^d	0.012 \pm 0.063 ^d	

Los valores están representados como medias \pm desviación estándar. Letras diferentes en la misma fila representan diferencia significativa entre los grupos del nivel sérico de estradiol el día del disparo con hCG de acuerdo al análisis de t de Student ($P < 0.05$).

En cuanto a la frecuencia del patrón endometrial, no hubo diferencia entre las frecuencias de los grupos, cuando se realizó el análisis de contingencia y se determinó el valor de P (0.3151) por χ^2 .

Las pacientes fueron estimuladas entre 6 y 14 días, de acuerdo a las características particulares de cada paciente, con un promedio de 9.87; de la población 5 pacientes fueron sometidas a 3 ciclos de estimulación, 41 a 2 ciclos y 196 solamente a un ciclo (Figura 1). En cuanto al grosor endometrial al disparo, se tuvo un promedio de las pacientes de 9.46 ± 2.05 mm; de acuerdo a estos valores se determinaron los patrones endometriales de las pacientes y se encontró que el 11.44 se encontraban dentro de la categoría B mientras que el 88.56 en la C. Se realizó un análisis de contingencia para determinar si el patrón endometrial previo al estímulo podría

determinar cual patrón presentarían al momento del disparo. Se encontró que no se puede establecer la frecuencia ($p>0.2515$)

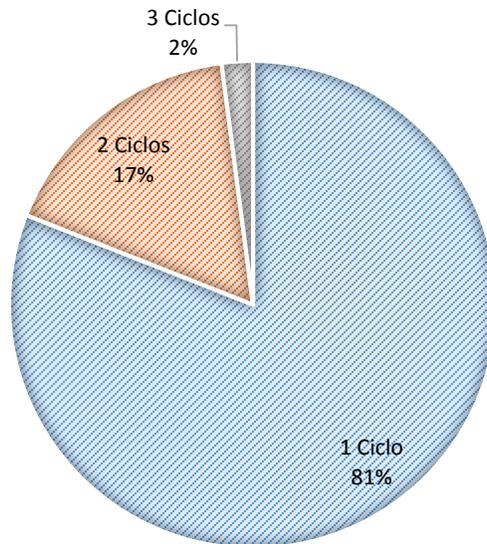


Figura 1. Número de ciclos a las que se sometieron las pacientes bajo procedimientos de Reproducción Asistida

Se realizó además un estudio para determinar el incremento del endometrio de acuerdo al grupo de edad (Figura 2); se observó que el grupo de edad de 25 a 29 años, a pesar de presentar valores basales similares al resto de los grupos, presentan un nivel de estradiol significativamente mayor al resto de grupo de edades de acuerdo a una prueba de comparación de medias de t de Student ($p<0.05$).

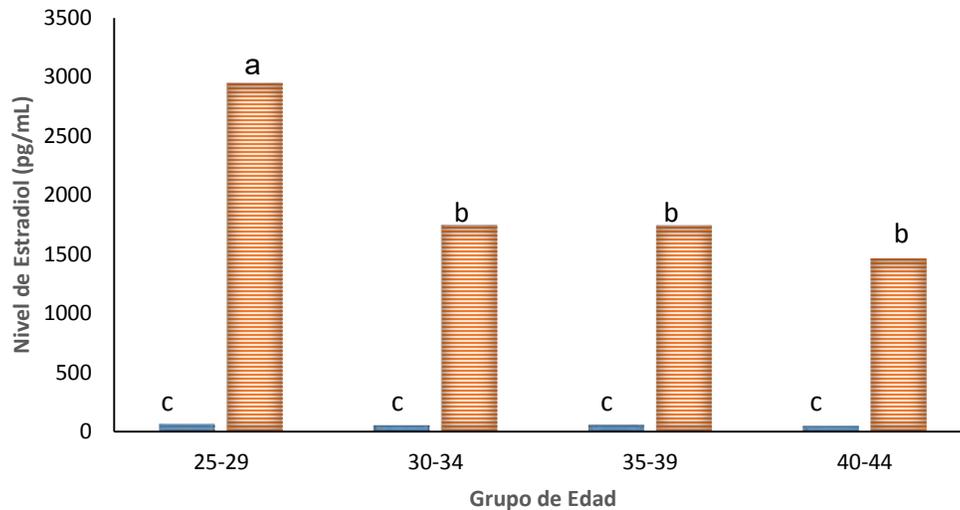


Figura 2. Niveles de estradiol basal y posterior a la estimulación de acuerdo al grupo de edad. Letras diferentes representan diferencia significativa de acuerdo al análisis de t de Student ($p < 0.05$).

Las pacientes se categorizaron de acuerdo al nivel de estradiol al disparo en tres grupos, el primero consiste de aquellas que presentaban valores menores a 1500 pg/mL, el segundo entre 1500 y menor de 3000 y el tercero se encontraban por arriba de 3000; los porcentajes de pacientes en cada uno de estos grupos se muestran en la Figura 3.

Estadísticos de Reproducción Asistida

Se analizó la calidad embrionaria de acuerdo a los niveles de estradiol sérico (Figura 4); la mayoría de los embriones presentaron una calidad 2+, sin diferencia entre los grupos de estradiol, seguidos con mayores tasas en los tipos de embriones 1+ y 3+ y finalmente, los valores más bajos, sin diferencias, se encontraron para las calidades 4+ y 5+.

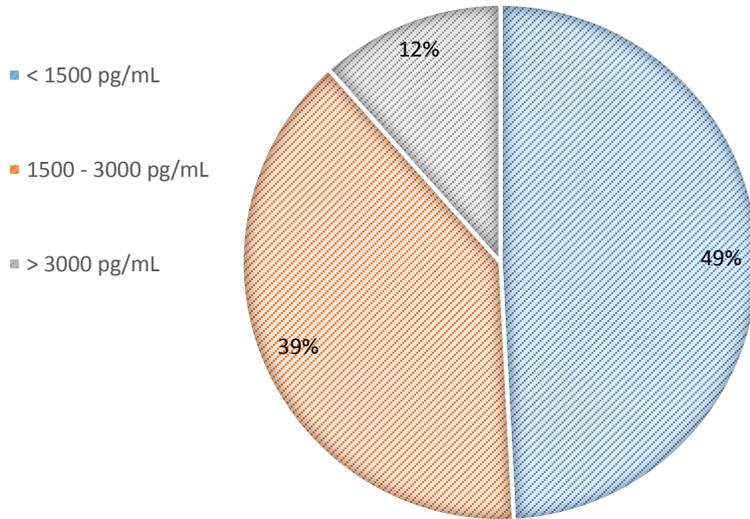


Figura 3. Categoría de acuerdo a la concentración sérica de estradiol de pacientes bajo procedimientos de Reproducción Asistida

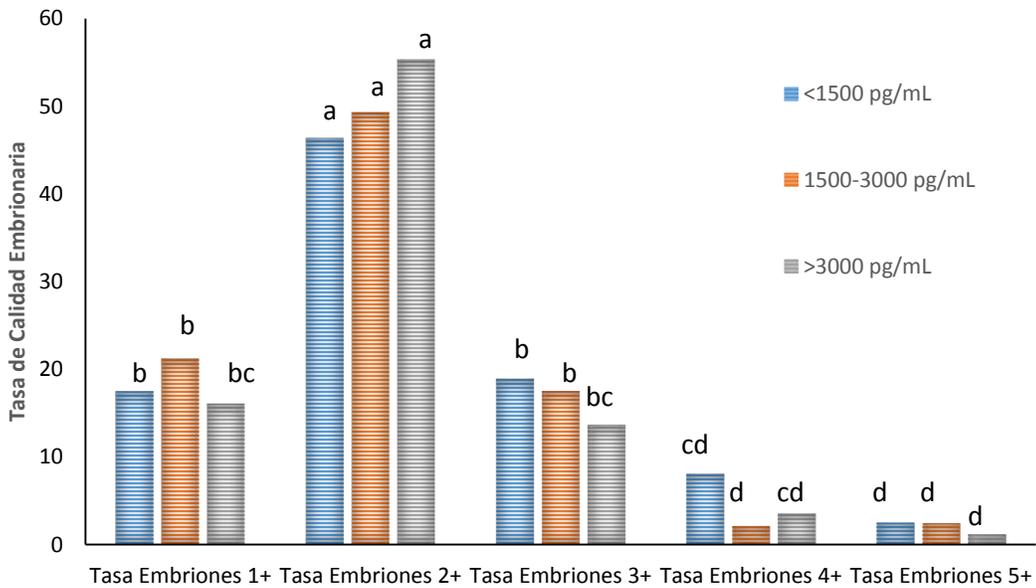


Figura 4. Tasas de Embarazo de acuerdo a los niveles séricos de Estradiol.

Se analizó la tasa de implantación de acuerdo a la edad de las pacientes, el patrón endometrial y la categoría de estradiol; la única variable donde se encontró diferencia entre los grupos fue para la edad de las pacientes; se encontró una mayor

tasa de implantación en aquellas pacientes de menor edad (25-29 años), mientras que la menor tasa de implantación se dio para las pacientes de mayor edad (40-44 años); los datos se pueden observar en la Tabla 3.

Se analizó también la cantidad de sacos implantados de acuerdo a la edad de las pacientes (Figura 6); se encontró que los embarazos múltiples son más frecuentes en las edades de 30 a 39 años; se observó también que mientras que en los grupos de mayor y menor edad no se presentaron embarazos triples. Cuando se realizó este análisis para los niveles de estradiol sanguíneo; las pacientes con niveles séricos entre 1500-3000 pg/mL son las únicas que presentaron embarazos triples.

Tabla 5. Tasas de implantación de acuerdo a la categoría de edad de pacientes sometidas a procedimientos de reproducción asistida.

	25-29 años	30-34 años	35-39 años	40-44 años
Tasa de Implantación	0.410 ± 0.351 ^a	0.217 ± 0.344 ^a	0.212 ± 0.344 ^a	0.080 ± 0.187 ^a

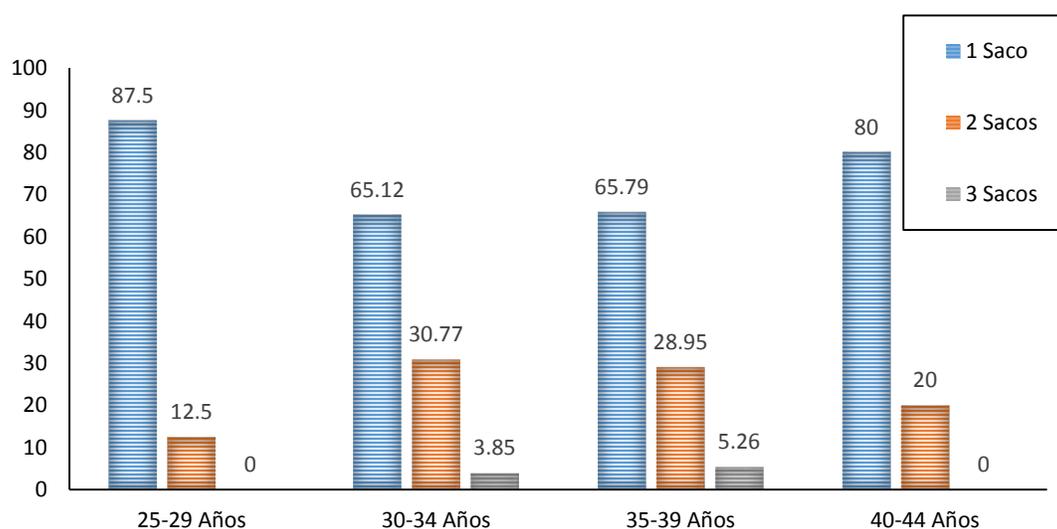


Figura 6. Número de sacos gestacionales de acuerdo a la edad de las pacientes.

La tasa de aborto para la población que presentó embarazo clínico fue de 7.79 %; cuando se analiza esta variable de acuerdo a los niveles de estradiol se observan tasas de aborto de 0 para las pacientes con los niveles séricos de estradiol más elevados, una tasa de 11.43 para las de valor intermedio y las de concentraciones séricas más bajas presentaron una tasa de aborto del 5.56%.

Tabla 6. Tasas de implantación, embarazo y aborto

	<1500 pg/mL	1500-3000 pg/mL	>3000 pg/mL	P
Tasa de Implantación (%)	19.05 ± 32.06 ^a	25.61 ± 36.45 ^a	12.5 ± 26.30 ^a	0.05
Tasa de Embarazo	30.25	36.84	21.43	0.2580
Tasa de Aborto	5.56	11.43	0.00	0.4027

En cuanto a la tasa de implantación no hubo diferencia en ninguno de los 3 grupos, aunque se ve una tendencia a que la tasa de implantación está más elevada en paciente con nivel de estradiol el día del disparo entre 1500-300 pg/mL, por lo que debemos aumentar la muestra para llegar a una mejor conclusión.

En cuanto a la tasa de embarazo el análisis de χ^2 no indica que haya diferencia entre las diferentes categorías ($P>0.2580$), sin embargo, se puede observar como las pacientes con niveles intermedios de estradiol presentan una mayor tasa de embarazo, y las que presentan tasas más bajas son las de pacientes con niveles séricos por arriba de los 3000 pg/mL.

No hay diferencia en las tasa de aborto entre entre los 3 grupos analizados.

DISCUSIÓN

En las pacientes que se preparan para realizar una fertilización in vitro el nivel ideal de estradiol el día del disparo con hCG es motivo de debate desde hace casi 30 años.

La edad de la mujer es una de las variables más estudiadas en el campo de la infertilidad y en reproducción asistida se ha identificado como factor predictor del éxito reproductivo. El retraso en la edad para la búsqueda de la gestación, producido en su mayor parte por factores de tipo social, ha condicionado de manera extraordinaria el descenso en la capacidad reproductiva de las parejas. De esta manera, en el presente estudio esta variable independiente es importante para determinar la capacidad predictora de un buen resultado del ciclo de reproducción asistida.

No encontramos una relación entre el IMC con los niveles de estradiol el día del disparo con hCG, contrario a lo reportado por Rehman *et al* (2012), que encontró que un IMC mayor o igual a 26 se asocia con la disminución de los niveles de E2.

El nivel sérico de estradiol el día del disparo con hCG no influye en los resultados de FIV al igual que la revisión de Kosmas *et al* (2004).

CONCLUSIONES

El perfil clínico de las pacientes sometidas a procedimientos de FIV que constituyen la población estudiada se caracteriza por una media de edad de 35.54 años.

La tasa de embarazo tras los ciclos de FIV se reporta que es del 30.25 % para las paciente de <1500 pg/mL de estradiol el día del disparo, de 36.84% para los niveles de estradiol de 1500-3000 pg/mL y de 21.43 % para las pacientes con estradiol >3000 pg/mL el día del disparo, y aunque no se presenta diferencia entre los grupos, se ve una clara tendencia a una mejor tasa de embarazo en los niveles de estradiol entre 1500 y 3000 pg/mL; estos estadísticos podrían mejorarse con un tamaño de muestra más grande

Finalmente 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.

RECOMENDACIONES

El presente estudio presenta ciertas limitaciones por ser un estudio retrospectivo, y por el pequeño tamaño de muestra a partir de una sola institución. Por lo tanto, se recomienda ampliar y verificar los datos obtenidos a través de un estudio prospectivo más amplio, donde se incluyan otras instituciones que realicen procedimientos de reproducción asistida.

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 choriogonadotrophin 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 gene expression. *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