

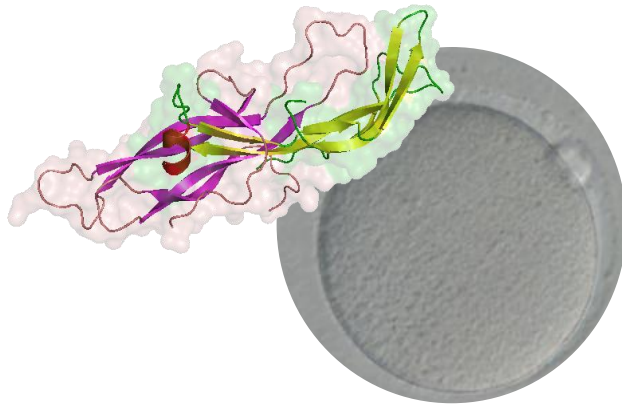


Universidad de Oviedo

**Relación entre los niveles de gonadotropina coriónica humana
el día de la punción folicular y los resultados de las técnicas de
fecundación *in vitro***

*Relationship between human chorionic gonadotropin levels on
the day of follicular puncture and the outcomes of in vitro
fecundation techniques*

Máster Universitario en Biología y Tecnología de la Reproducción



Trabajo Fin de Máster

Sergio González Fernández

Tutorizado por el Dr. Ignacio Santiago Álvarez Miguel

Junio 2016

Agradecimientos

Ya ha pasado un año desde el inicio de esta nueva etapa. Una nueva etapa cargada de emociones y sobretodo conocimientos que me ayudarán a encauzar mi futuro laboral.

Sin embargo, todo esto no hubiera sido posible si no me hubieran ayudado a superarlo, tanto económica como emocionalmente. Quiero agradecer a mis padres la oportunidad que me han brindado, por sacrificarse por mi y no fallarme nunca.

También quiero agradecer a todos mis amigos, a todos aquellos que consiguieron animarme en momentos difíciles que, sin lugar a dudas, fueron de los más duros de mi vida. A todos ellos, Juan, Sara, Alex, Andrea, Marcos, Sara Sáez, Coral, Nacho y demás con los que disfruté, gracias.

Por supuesto, no puedo olvidarme de los nuevos, de los que sin conocerlos de apenas hace un año, hemos viajado, comido, cenado, reído, bailado e incluso recorreremos España entera para vernos. Gracias a todos ellos y en especial a Laura Gamoneda, Laura Suárez, Bea y Mariate, por hacerme del día a día algo de lo que disfrutar. Gracias a Mariate por enseñarme que Sevilla tiene un color especial y con amigos más aún, y a las demás por hacer un equipo infalible cuanto menos.

Por último, también me gustaría agradecer la oportunidad de haber podido observar el trabajo que se realiza en una clínica tan especial como es el Instituto Extremeño de Reproducción Asistida. Gracias a todos ellos por haberme tratado tan bien y por enseñarme todo lo que era posible aunque estuvieran agobiados por tanto trabajo. A Eva, Ana, José Ramón y Santiago, gracias por toda la ayuda que he recibido, por abrirme camino a un mundo totalmente nuevo para mí y por esta experiencia única. Gracias también a una gran amiga, una de las que ha compartido muchos de los momentos vividos en Badajoz, gracias Miriam.

A todos vosotros, muchísimas gracias por todo.

Índice

1.	Introducción	1
1.1	Ciclo ovárico.....	1
1.2	Estimulación ovárica controlada.....	5
1.3	Luteinización prematura	9
1.4	Gonadotropina coriónica humana y las técnicas de reproducción asistida.....	10
1.5	Niveles hormonales el día de la administración de hCG y resultados de las técnicas de fecundación <i>in vitro</i>	11
1.6	Antecedentes del estudio: Niveles hormonales el día de la punción folicular.	12
2	Hipótesis y objetivos	12
2.1	Hipótesis	12
2.2	Objetivos.....	13
3	Material y métodos.....	13
3.1	Estimulación ovárica controlada.....	13
3.2	Medición de niveles hormonales el día de la punción folicular	14
3.3	Punción folicular.....	14
3.4	Recogida de ovocitos	14
3.5	Decumulación y valoración morfológica de ovocitos	15
3.6	Tratamiento de los datos obtenidos	15
4	Resultados y discusión	16
4.1	Relación de los niveles de hCG con la edad de las pacientes.....	16
4.2	Relación de los niveles de hCG con la cantidad de folículos	17
4.3	Relación de los niveles hCG con la cantidad de ovocitos recuperados en relación a los ovocitos esperados	19
4.4	Relación de los niveles de hCG con la maduración ovocitaria.....	20
5	Conclusiones	27
6	Limitaciones del estudio.....	27
7	Bibliografía.....	28
8	Anexo	i

Índice de tablas

Tabla 1: Test de normalidad Kolmogorov-Smirnov para la variable edad.	16
Tabla 2: Test ANOVA de comparación de medias para la variable edad.....	17
Tabla 3: Test de normalidad Kolmogorov-Smirnov para el porcentaje de folículos mayores de 14mm.....	18
Tabla 4: Test ANOVA de comparación de medias para el porcentaje de folículos mayores de 14 mm.....	18
Tabla 5: Test de normalidad Kolmogorov-Smirnov para el porcentaje de OE con respecto a OR.	20
Tabla 6: Test ANOVA de comparación de medias para el porcentaje de OE con respecto a los OR.....	20
Tabla 7: Test de normalidad Kolmogorov-Smirnov para el porcentaje de MII con respecto a los OR.....	21
Tabla 8: Test ANOVA de comparación de medias para el porcentaje de MII con respecto a los OR.....	21
Tabla 9: Test ANOVA para la segunda distribución por grupos, relacionando la concentración de hCG séricos con el porcentaje de MII de buena calidad obtenidos....	23
Tabla 10: Test ANOVA para la tercera distribución por grupos, relacionando la concentración de hCG séricos con el porcentaje de MII de buena calidad obtenidos....	24
Tabla 11: Características del grupo de pacientes cuya concentración de hCG el día de la punción es menor de 2 mUI/ml.	25
Tabla 12: Estudios de comparación del porcentaje de ovocitos MII recuperados usando hCG o GnRHa para el desencadenamiento de la ovulación.*En este estudio se utilizaron dos GnRHa, triptorelina y leuprorelina, respectivamente.	26
Tabla 13: Estadísticos descriptivos de cada una de las variables.	i
Tabla 14: Estadísticos descriptivos de cada grupo de concentración de hCG en la primera estadística realizada.....	ii
Tabla 15: Estadísticos descriptivo por grupos de concentraciones de hCG en la segunda estadística.	ii
Tabla 16: Estadísticos descriptivos por grupos de concentraciones de hCG en la tercera estadística.	ii

Tabla 17: Datos globales de cada paciente participante en el estudio. Datos ordenados según concentración creciente de hCG..... xii

Índice de figuras

Figura 1: Eventos fisiológicos e histológicos del ciclo menstrual. Imagen tomada de (3). 2

Figura 2: Control endocrinológico del ciclo ovárico. Eje hipotálamo-hipófisis-ovario. Imagen tomada de (4). 3

Figura 3: Pauta común en los protocolos de EOC. 6

Figura 4: Protocolos de estimulación con GnRH α . Imagen modificada de (6)..... 8

Figura 5: Protocolos de estimulación con antagonistas de la GnRH. Imagen tomada de (6) 8

Figura 6: Estructura 3D de la hCG. Imagen tomada del Protein Data Bank (1HRP)... 10

Figura 7: Ovocito MII de buena calidad. Imagen tomada de (29). 15

Figura 8: Relación entre la concentración de hCG sérica el día de la punción folicular y la edad de las pacientes..... 17

Figura 9: Relación entre el porcentaje de folículos mayores de 14 mm y la concentración de hCG sérica el día de la punción folicular. 18

Figura 10: Relación de OE/OR con respecto a la concentración de hCG sérica el día de la punción folicular..... 19

Figura 11: Relación del porcentaje de ovocitos MII con respecto a la concentración de hCG sérica el día de la punción folicular..... 21

Figura 12: Relación de la cantidad de ovocitos MII obtenidos con grupos de concentraciones de hCG diferentes. 23

Figura 13: Tendencia clara de disminución del número de ovocitos MII recuperados. 24

Índice de abreviaturas

- TRAs: Técnicas de reproducción asistida.
- GnRH: Hormona liberadora de gonadotropinas.
- LH: Hormona luteinizante.
- FSH: Hormona folículo estimulante.
- hCG: Gonadotropina coriónica humana.
- IA: Inseminación artificial.
- FIV: Fecundación *in vitro*.
- EOC: Estimulación ovárica controlada.
- ACOs: Anticonceptivos orales.
- GnRH_a: Análogos de la GnRH.
- hMG: Gonadotropina menopáusica humana.
- FSH-hp: FSH ultrapurificada.
- FSH-r: FSH recombinante.
- β -hCG: Cadena β de la gonadotropina coriónica humana.
- LP: Luteinización prematura.
- SHO: Síndrome de hiperestimulación ovárica.
- VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular.
- IMC: Índice de masa corporal.
- IERA: Instituto extremeño de reproducción asistida.
- CCOs: Complejos cúmulo-ovocito.
- VG: Estadío de vesícula germinal.
- MI: Estadío de metafase I.
- MII: Ovocito en estadio metafase II de buena calidad.
- OE: Ovocitos esperados.
- OR: Ovocitos recuperados.

1. Introducción

El área de conocimiento que engloba todas las técnicas de reproducción asistida (TRAs), guarda relación con la vida reproductiva tanto de la mujer como del hombre. Entre ellas se encuentran las técnicas utilizadas para el presente trabajo. Sin embargo, antes de comenzar con el tema que aquí compete, ha de realizarse la descripción de los conceptos a tratar.

1.1 Ciclo ovárico

El aparato reproductor femenino posee una fisiología cíclica durante la edad reproductiva. Ambos ovarios sufren cambios, tanto a nivel hormonal como fisiológico que les permite desarrollar folículos, dentro de los cuales se desarrollan los ovocitos que, una vez ovulados, pueden ser fecundados y dar lugar a un embrión.

A estos cambios cíclicos, que en conjunto duran aproximadamente 28 días, se les denomina ciclo ovárico o menstrual. Este proceso comprende una fase menstrual, una fase proliferativa y otra fase secretora (Figura 1). Además, entre la fase proliferativa y secretora se produce la ruptura de un folículo preovulatorio. Esta ruptura forma parte del proceso de ovulación por el que un ovocito sale del folículo y comienza su división meiótica para prepararse para su posterior fecundación (1,2).

La fase menstrual se mantiene como punto de inicio de este ciclo ovárico. Esta fase dura aproximadamente 4 días y se escoge principalmente como el principio del ciclo debido a su fácil identificación. En este periodo, el endometrio se descama y se recupera del ciclo anterior si no ha tenido lugar el embarazo. Los niveles de progesterona disminuyen y comienza de nuevo una proliferación de los folículos al entrar en la siguiente fase del ciclo (3).

Durante la fase proliferativa, que se produce entre los días 4 y 14 (4), el endometrio se encuentra en continuo crecimiento, formando glándulas que luego ejercerán su función al llegar a la siguiente fase del ciclo. Esta fase está controlada sobre todo por el estradiol producido en el ovario, que permite el desarrollo de los folículos. En el final de esta fase del ciclo se produce el proceso por el que uno de esos folículos, el folículo dominante, se rompe y libera su contenido al exterior del ovario. Dentro de este contenido se encuentra el ovocito que estará dispuesto ya para ser fecundado.

Por último, la fase secretora se produce después de la ovulación y ocurre entre los días 15 y 28 de un ciclo menstrual ideal. En esta fase, el endometrio posee gran cantidad de glándulas a través de las cuales se secreta, entre otras, progesterona. La progesterona es una hormona esteroidea que prepara al endometrio para llevar a cabo el embarazo. En el ovario la progesterona es producida por el cuerpo lúteo, estructura residual de la ruptura del folículo ovulatorio. Si no se da el embarazo, el cuerpo lúteo involuciona en cuerpo *albicans* y se produce una isquemia del endometrio que provoca el nuevo comienzo del ciclo con la fase menstrual (1–4).

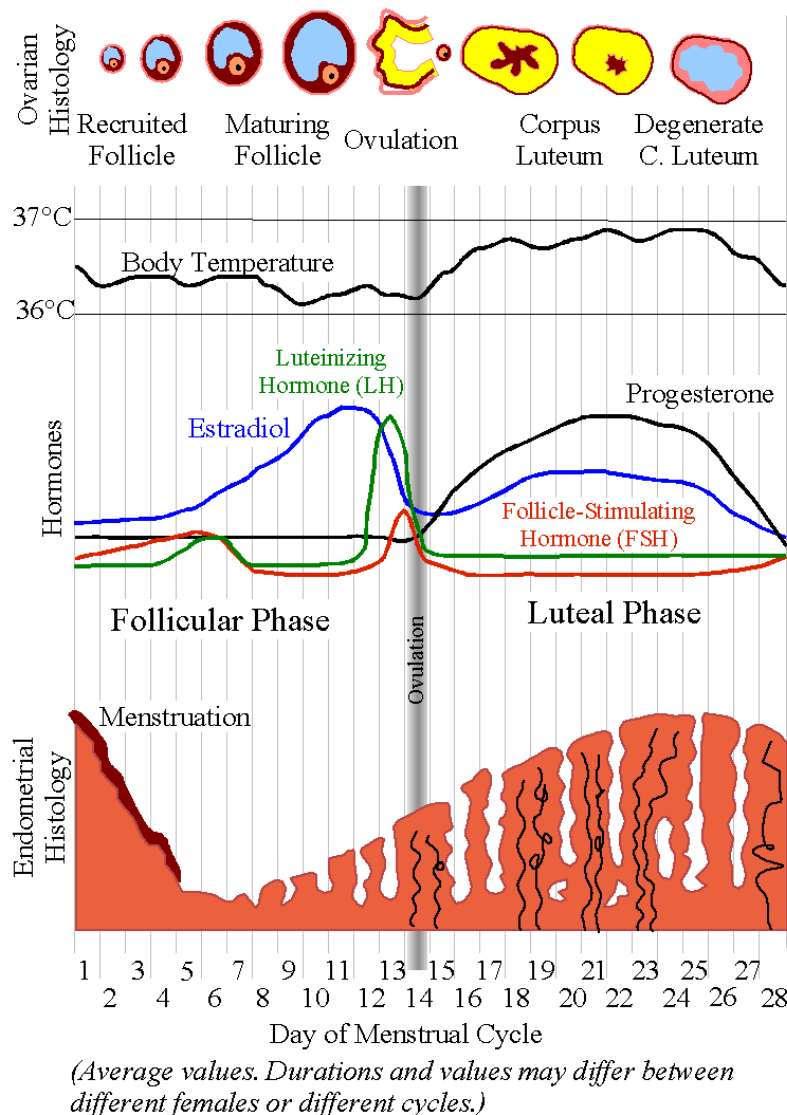


Figura 1: Eventos fisiológicos e histológicos del ciclo menstrual. Imagen tomada de: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:MenstrualCycle2.png> [visitado por última vez el 10/5/2016].

Además de dividirse en estas tres fases distintas, durante el ciclo menstrual se suceden una serie de fluctuaciones en los niveles hormonales que permiten el correcto funcionamiento endocrinológico del ciclo (Figura 1). Así, el ciclo menstrual está regulado endocrinológicamente por el eje hipotálamo-hipófisis-ovario (Figura 2). Este control es ejercido desde el hipotálamo por la secreción pulsátil de la hormona reguladora de gonadotropinas (GnRH). La frecuencia de las pulsaciones de GnRH en el hipotálamo da lugar a una mayor o menor secreción de las dos gonadotropinas sintetizadas en los gonadotropos de la hipófisis: la hormona luteinizante (LH) y la hormona folículo estimulante (FSH). Estas dos hormonas a su vez dan lugar a cambios en el propio ovario y en el desarrollo del folículo, así como cambios histológicos en el endometrio (1–4).

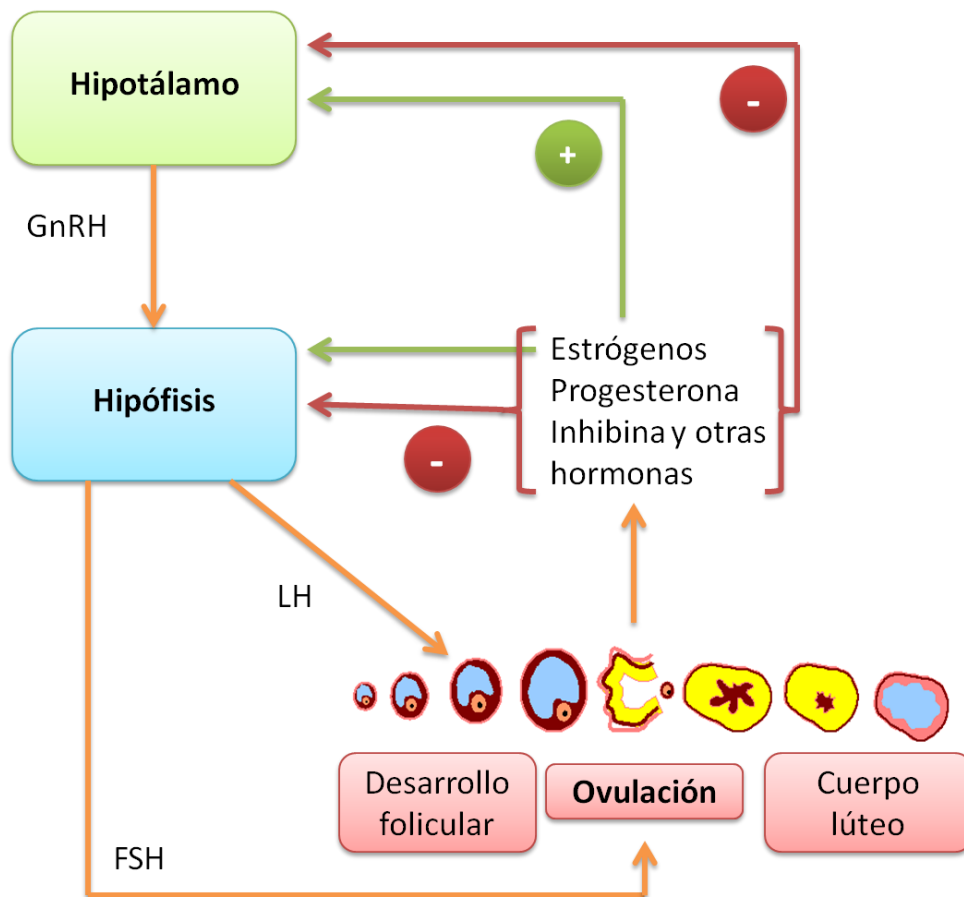


Figura 2: Control endocrinológico del ciclo ovárico. Eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

Al comienzo del ciclo, un pool de folículos primarios comienzan a desarrollarse debido a una serie de factores de crecimiento que les facilitan la capa de células que rodean exteriormente al folículo, denominadas células de la granulosa. Estos folículos

entonces se convierten en folículos secundarios, los cuales presentan alrededor otro tipo de células además de las células de la granulosa, denominadas células de la teca. Estos folículos ya comienzan a presentar entonces receptores para la FSH. Así pues, la FSH comienza a estimular el crecimiento y desarrollo de los folículos secundarios (1–4).

En las células de la granulosa del folículo comienzan a desarrollarse entonces receptores para la LH. En este momento se comienzan a producir mayor cantidad de esteroides ováricos como el estradiol, ejerciéndose un *feedback* positivo entre el estradiol y el hipotálamo e hipófisis, produciéndose así más FSH. Así, las células de la teca producen más progesterona que pasa a las células de la granulosa siendo en estas donde se produce más estradiol (1–4).

Sin embargo, la gran cantidad de esteroides ováricos que se producen, llegan a provocar un *feedback* negativo sobre el hipotálamo y la hipófisis, haciendo que los niveles de FSH disminuyan. Es en este momento cuando se produce la selección del folículo dominante, el cual, al ser independiente de FSH, puede continuar su crecimiento sin la hormona. El resto de folículos no seleccionados comienzan entonces el proceso de atresia (4). No solo los esteroides y la progesterona son responsables del *feedback negativo*, sino que otras hormonas como la inhibina también permiten que haya una regulación negativa sobre el hipotálamo, realizando así un control complejo sobre el eje (1–4).

Este *feedback* negativo hace que la secreción pulsátil de GnRH en el hipotálamo sea más lenta, lo que estimula que en la hipófisis se lleve a cabo un aumento en la producción de LH. Así, los niveles de LH aumentan considerablemente, produciéndose un pico endógeno de LH que provoca principalmente dos hechos aproximadamente 36 horas después: La reanudación de la meiosis desde profase I hasta metafase II por parte del ovocito que se encuentra dentro del folículo dominante y la ruptura de dicho folículo. Es entonces cuando se produce la ovulación (1–4).

Tras la ovulación, el ovocito ha de fecundarse 24 horas después, ya que si no comenzará su proceso de degradación (3). El resto de las células pertenecientes al folículo residual se rediferencian por acción de la LH y se convierten en un cuerpo lúteo. Estas células se especializan en la producción de progesterona y estrógenos para

que el endometrio pase a una fase secretora y que sea posible la implantación del embrión en caso de que se produjera la fecundación del ovocito expulsado (1–4).

El desarrollo del cuerpo lúteo se da en función de si tiene lugar o no embarazo (1–4):

- En caso de que no se produzca embarazo, existe una falta de LH que provoca que el cuerpo lúteo deje de producir progesterona unos 10 o 12 días después. Sin la estimulación de la LH ni el embarazo, las células del cuerpo lúteo degeneran, transformándose en cuerpo *albicans*. La bajada en los niveles de progesterona y estrógenos provocan la menstruación y hace que se secreten de nuevo FSH, comenzando el ciclo nuevamente.
- En caso de que se produzca el embarazo, el trofoblasto del embrión implantado comienza a segregar gonadotropina coriónica humana (hCG), cuya función es similar a la de la LH y que permite que los niveles de progesterona no disminuyan. La producción de hCG se alarga unos tres meses más, momento en el que la placenta en sí misma comienza a segregar cantidades de progesterona y estrógenos adecuadas para el sostenimiento del embarazo.

1.2 Estimulación ovárica controlada

Los problemas de infertilidad tanto de causa masculina como de causa femenina, dieron lugar a la búsqueda de su tratamiento mediante técnicas de reproducción asistida, ya sea mediante las técnicas de inseminación artificial (IA) o bien mediante las técnicas de fecundación *in vitro* (FIV).

En cuanto a las técnicas de FIV, su objetivo es obtener el mayor número de ovocitos posible para obtener un buen número de embriones. Estos embriones luego se pueden clasificar y seleccionar según su calidad, probabilidad de implantación u otra característica como la presencia de mutaciones que puedan afectar a la salud del futuro niño.

Para conseguir este número tan alto de ovocitos se requiere de una estimulación ovárica controlada (EOC). Este procedimiento consiste en el uso de fármacos que permitan que los folículos que no serían seleccionados en un ciclo natural, sean

seleccionados y eviten entrar en el proceso de atresia folicular. Así, el número de folículos asciende y, por ende, lo hace el número de ovocitos.

La EOC puede llevarse a cabo mediante distintos protocolos. Todos ellos siguen la misma pauta (Figura 3), ya sea mediante el uso de unos fármacos u otros (5,6).

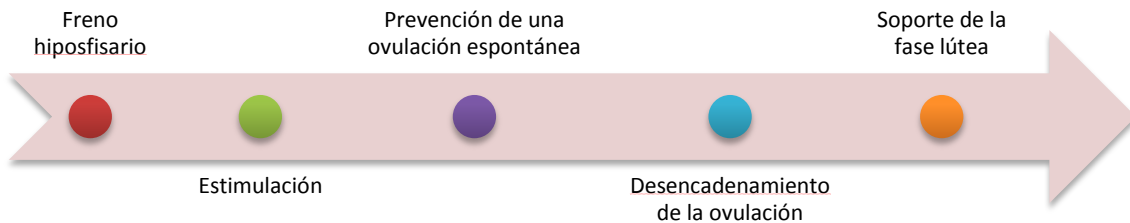


Figura 3: Pauta común en los protocolos de EOC.

El primero de los pasos, que dependiendo de la paciente puede realizarse o no, es el freno hipofisario mediante anticonceptivos orales (ACOs). Esto se puede llevar a cabo mediante agonistas de la GnRH (GnRH α) o mediante antagonistas de la GnRH. Ambos fármacos se unen a los receptores de la GnRH en el hipotálamo y según su naturaleza pueden actuar como análogos de la GnRH o como antagonistas. Al fin y al cabo, todos ellos acaban evitando que se secrete la GnRH de manera pulsátil, inactivando así el eje hipotálamo-hipófisis-ovario. La única diferencia entre el freno hipofisario utilizando un antagonista o un agonista es que el agonista provoca en un principio que los niveles de gonadotropinas se eleven, provocando el llamado efecto *flare-up* (5,6).

Una vez realizado el freno hipofisario y, por tanto, el control estricto del ciclo, puede comenzarse la estimulación para el reclutamiento y desarrollo de los folículos. Esta estimulación suele comenzar el segundo día del ciclo y puede realizarse con varios fármacos atendiendo a la fisiología de la propia paciente. A día de hoy, en general se administran gonadotropinas como fármacos de estimulación. Estas gonadotropinas pueden ser de varios tipos (6):

- Gonadotropina menopáusica humana (hMG): Proviene de la orina de mujeres menopáusicas y contienen tanto LH como FSH.
- FSH ultrapurificada (FSH-hp): Se obtiene FSH en alto grado de pureza, pero todavía con alguna traza de LH.
- FSH recombinante (FSH-r): Se producen mediante ingeniería genética y no contienen ninguna fracción de LH como impureza. Se utiliza tanto la folitropina- α como la folitropina- β .

Sin embargo, uno de los grandes problemas de la EOC es la posible ovulación espontánea o luteinización prematura. Debido al gran crecimiento de algunos folículos, pueden darse el caso de que se produzca la ruptura de alguno de ellos dando lugar a un proceso de ovulación previo a la retirada de los folículos mediante punción folicular. Este evento es contraproducente para el resultado de la punción folicular y los resultados de las técnicas de FIV (7,8), por lo que se ha de realizar un freno hipofisario para que no se produzca un pico endógeno de LH y por tanto, una ovulación espontánea. Para ello se pueden utilizar tanto antagonistas de la GnRH como agonistas de la GnRH, haciendo que la EOC se divida en dos tipos de protocolos diferentes (6), según se utilice uno u otro.

- Protocolos con GnRHa.

Aunque actualmente existen muchos tipos de GnRHa, el protocolo de mayor uso es un protocolo largo. Este protocolo consiste en la administración de un GnRHa desde el día 21 del ciclo previo (Figura 4). Este protocolo se realiza desde ese punto debido a que los GnRHa provocan, como se ha mencionado con anterioridad, el denominado efecto *flare-up* por el que se produce un pico de los niveles de LH y FSH. De esta manera, el efecto se produce ya en un principio y para cuando se comienza la estimulación con gonadotropinas, el freno hipofisario ya ha comenzado.

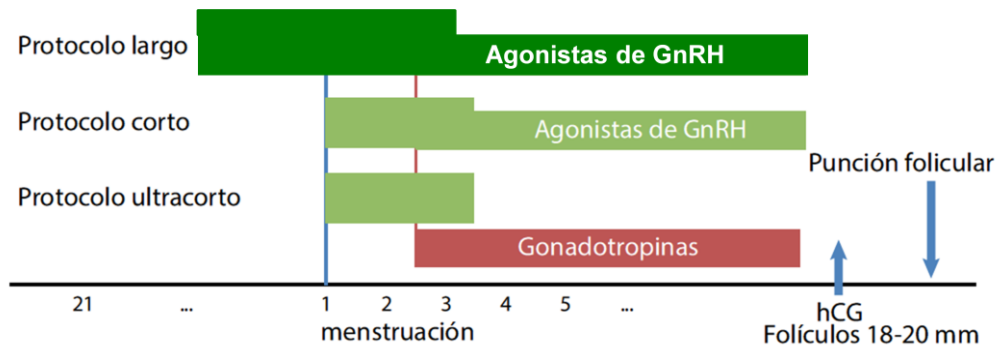


Figura 4: Protocolos de estimulación con GnRH. Imagen modificada de (6).

En estos protocolos, la estimulación con gonadotropinas se realiza desde el segundo día hasta que se visualice mediante ecografía folículos de un tamaño entre 18 mm y 20 mm. Es en este momento cuando se desencadena la ovulación, que es el siguiente paso a la estimulación (6).

- Protocolos con antagonistas de la GnRH.

Los antagonistas, a diferencia con los GnRH, no producen un efecto *flare-up*, sino que producen un freno hipofisario casi inmediato al unirse a los receptores de la GnRH y bloqueando estos de manera competitiva. Debido a esto, la administración de estos antagonistas se realiza durante la estimulación, o bien desde el día 6 del ciclo de estimulación, o bien cuando el folículo dominante posea un tamaño mayor a 14 mm (6).

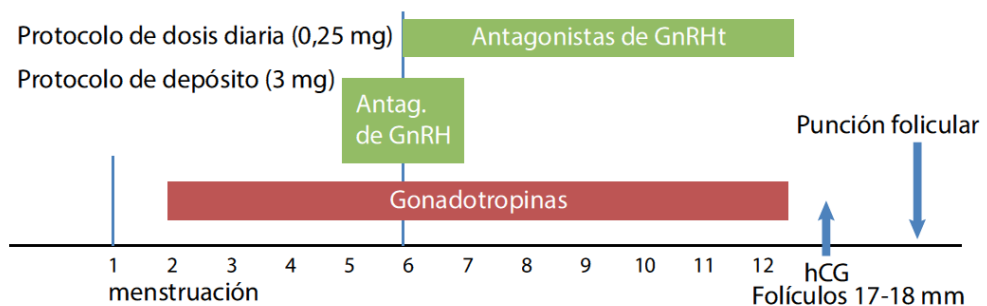


Figura 5: Protocolos de estimulación con antagonistas de la GnRH. Imagen tomada de (6)

En estos protocolos el desencadenamiento de la ovulación se realiza cuando se visualicen folículos que poseen un tamaño entre 17 mm y 18 mm (Figura 5).

Tras aplicar el protocolo de estimulación junto con uno de los diferentes protocolos para evitar la ovulación espontánea, se ha de desencadenar la ovulación simulando el pico endógeno de LH que se produce en un ciclo natural. Esto provoca que

los ovocitos contenidos en los folículos puedan madurar de manera correcta, tanto nuclear como citoplasmáticamente (9–12).

Para que esto suceda, se utiliza mayoritariamente la cadena β de la gonadotropina coriónica humana (β -hCG), aunque actualmente ya se han comenzado a utilizar GnRHa como sustitutos de esta hormona debido a los problemas que ésta presenta (véase el apartado 1.4: “Gonadotropina coriónica humana y las técnicas de reproducción asistida”). La administración de la β -hCG se realiza cuando el folículo dominante mide entre 18mm y 20 mm. Tras la administración de esta hormona, se producirá la ovulación entre unas 37 a 39 horas después, por lo que la punción folicular para rescatar los ovocitos contenidos en los folículos ha de realizarse entre las 35 y 36 horas tras la administración de la β -hCG (6).

Por último, la EOC termina con un soporte de la fase lútea, que consiste en la administración de progesterona. De esta manera, la progesterona permite abrir la ventana de implantación y preparar el endometrio para el posible posterior embarazo (5,6).

1.3 Luteinización prematura

La luteinización prematura (LP) se define como la elevación de los niveles de progesterona plasmática al final de la estimulación ovárica controlada (previa al día de la administración de hCG) (13,14). El aumento de progesterona no se ha consensuado y varía según el autor. Algunos autores la definen como el aumento de progesterona que se produce al ser el cociente entre la progesterona y el estradiol menor de 1 (Progesterona/Estradiol $>$ 1). Otros ponen un punto de corte exacto de una concentración de progesterona a partir de la cual se denomina LP. Estos niveles varían ampliamente, desde 0.5 ng/ml hasta 2 ng/ml (13,14).

Hay varias teorías propuestas acerca de a qué se atribuyen las causas de estas elevaciones de progesterona, pero aún a día de hoy este hecho no tiene una explicación clara. Una de las teorías propuestas es que el aumento de la concentración de progesterona se relaciona con el aumento de las células de la granulosa de los folículos en crecimiento, por lo que una mujer buena respondedora tendrá muchas más células de la granulosa que una baja respondedora, dando lugar a un mayor incremento en los niveles de progesterona séricos. Otras teorías, tanto el aumento de la sensibilidad del

receptor de LH por parte de las células de la granulosa en respuesta a FSH como las posibles mutaciones en los genes que codifican para factores de crecimiento que juegan un papel fundamental en el desarrollo del folículo, están aún por demostrar (14).

A parte de las teorías propuestas, es un hecho fehaciente que la LP afecta a la calidad ovocitaria, a la fertilización y a la implantación embrionaria (7,8). Así, la incorporación de antagonistas de la GnRH o GnRHa en los protocolos de EOC es fundamental para obtener unos buenos resultados en las técnicas de FIV.

1.4 Gonadotropina coriónica humana y las técnicas de reproducción asistida

Como ya se ha explicado anteriormente (véase el apartado 1.2: “Estimulación ovárica controlada”), para simular el pico endógeno de LH y desencadenar la ovulación, se administra un fármaco que contiene la β -hCG.

La hCG es una hormona glicoproteica, bioquímicamente parecida a la LH, puesto que comparten la misma estructura y un 85% de los residuos aminoacídicos (15). Además, ambas se unen y activan al mismo receptor, el receptor LH/hCG. La gran diferencia que existe entre una hormona y otra es su vida media. Mientras que la vida media de la LH

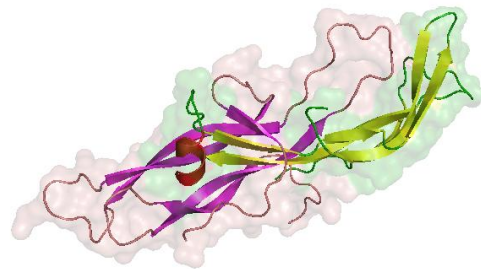


Figura 6: Estructura 3D de la hCG. Imagen tomada del Protein Data Bank (1HRP).

es de aproximadamente 1 hora, la de la hCG es de aproximadamente 24 horas. Es por esto que en lugar de utilizar un fármaco que contiene LH recombinante, del cual se necesitaría grandes cantidades, se utiliza un fármaco que contiene β -hCG para el desencadenamiento de la ovulación (10,16,17).

La β -hCG, al igual que la LH provocan la maduración final del folículo y la del ovocito contenido en él, reanudando la meiosis para volver a pararse en la fase de metafase II hasta que se produzca la fecundación (9–12). Sin embargo, la β -hCG tiene una clara desventaja, ya que su uso puede dar lugar a lo que se denomina síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). Este síndrome se produce como reacción frente a la hCG, ya sea de manera temprana al desencadenar la ovulación, como de manera tardía al segregarse por la placenta una vez desarrollada. El SHO consiste en la extravasación

de líquido a un tercer espacio y se debe, entre otras, al aumento de los niveles del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que se produce en respuesta al aumento de hCG (11,12,16,17).

Para evitar el SHO temprano, ya que el tardío se da en el embarazo, actualmente se utilizan GnRHa. Al igual que la β -hCG, los GnRHa también se pueden utilizar para desencadenar la ovulación y completar la maduración folicular (10,11,16,18). Incluso algunos autores ven posible que, para una correcta maduración final del folículo y del ovocito, se realice un doble desencadenamiento con GnRHa y hCG (9,18).

1.5 Niveles hormonales el día de la administración de hCG y resultados de las técnicas de fecundación *in vitro*

Durante los últimos años se han intentado hallar factores pronósticos que puedan ayudar a discernir si una determinada situación de una determinada paciente da lugar a un éxito en las técnicas de FIV.

Se ha observado que factores como la edad, el índice de masa corporal (IMC) o el estilo de vida (tabaco, alcohol), pueden ser decisivos para el éxito de estas TRAs (19–21). Pero todos estos factores no son los únicos que pueden afectar al resultado, sino que otros más específicos también pueden ser claves para el proceso de las técnicas de FIV. Entre todos ellos, cabe destacar el gran amplio estudio de los niveles tanto de estradiol como de progesterona el día del desencadenamiento de la ovulación con hCG.

En cuanto al estradiol, algunos autores han descrito que sus niveles el día de la administración de hCG no se relacionan con las tasas de embarazo. Además, concluyen que no puede ser un factor decisivo ni para la cancelación de la punción folicular ni para el porvenir de las TRAs (22,23). Sin embargo, otros autores incluso realizan un umbral a partir del cual los resultados de la FIV dan mejores resultados. En concreto, Shuda y colaboradores dan un valor umbral de estradiol de 1400 ng/ml a partir del cual se produce el 59.0% de éxitos (24). El grupo de Kara y colaboradores, llegan a la conclusión que valores por encima de 4000 ng/ml el día del desencadenamiento de la ovulación dan mejores resultados en el proceso de FIV (25).

Sin embargo, no hay tanta discrepancia con el valor predictivo de los niveles de progesterona el día de la administración de hCG y los resultados de las TRA. Aunque

hay algún estudio que concluye que no hay una relación negativa entre el ascenso de los niveles de progesterona y el éxito de las técnicas de FIV(13), otros estudios más recientes relacionan negativamente la subida de progesterona a partir de un umbral y el resultado de las técnicas (14,26–29). Los valores de este umbral varían mucho debido sobre todo a la variación en la definición de luteinización prematura (14).

Además, no solo se estudiaron los niveles de estas dos hormonas por separado, sino que parece que ambas en conjunto tienen una relación. Como se ha mencionado con anterioridad, la elevación en las concentraciones de estradiol no parece que influya en el éxito de las TRA, mientras que las concentraciones de progesterona sí que son potencialmente negativas para el resultado. Sin embargo, en conjunto, tanto una elevación de progesterona como una elevación de estradiol el día de la administración de hCG parece ser un factor de mal pronóstico aún peor (30,31).

1.6 Antecedentes del estudio: Niveles hormonales el día de la punción folicular

Se ha observado que hay una gran cantidad de factores pronósticos que puedan afectar al éxito de las TRAs, incluso relacionándose con unos niveles hormonales de estradiol y progesterona el día del desencadenamiento de la ovulación con hCG.

Algunos de estos factores se han relacionado con una menor calidad embrionaria y ovocitaria. Sin embargo, los niveles hormonales y su influencia en las tasas de éxito y en la calidad embrionaria sólo se han estudiado en el día de la administración de hCG.

Así pues, los niveles hormonales en el día de la punción folicular no se han estudiado. En concreto, puesto que lo que se realiza 36 horas antes de la punción es la administración de hCG, puede que los niveles de esta hormona interfieran en el proceso de FIV. Así mismo, tampoco se ha estudiado la relación entre estos niveles y los resultados de las técnicas de FIV. Es por esto que al ser un tema con insuficiente investigación, podría tener su implicación en el éxito de las TRAs, pudiendo ser predictores de su resultado.

2 Hipótesis y objetivos

2.1 Hipótesis

Debido a la falta de estudios sobre la relación entre los niveles de hCG el día de la punción folicular y los resultados de las técnicas de FIV, en la hipótesis del presente

trabajo se propone la existencia de una posible relación entre los niveles de hCG el día de la punción folicular y el número de ovocitos obtenidos y su maduración.

2.2 Objetivos

El objetivo principal del trabajo, tal y como se ha mencionado en la hipótesis, es observar la existencia o no de la relación entre los niveles de hCG el día de la punción folicular y los resultados obtenidos mediante las técnicas de FIV en cuanto a número de ovocitos obtenidos y la maduración ovocitaria. Este objetivo se divide a su vez en los siguientes objetivos específicos:

1. Observar la relación entre los niveles de hCG en el día de la punción folicular y la edad de las pacientes.
2. Observar la relación entre los niveles de hCG en el día de la punción folicular y el número de folículos obtenidos.
3. Observar la relación entre los niveles de hCG en el día de la punción folicular y el número de ovocitos obtenidos.
4. Observar la relación entre los niveles de hCG en el día de la punción folicular y la maduración ovocitaria.

3 Material y métodos

El presente trabajo es un estudio retrospectivo observacional realizado con los datos recogidos de 164 pacientes que se sometieron a técnicas de FIV en el Instituto Extremeño de Reproducción Asistida (IERA, Badajoz, España) durante el año 2014 y con edades comprendidas entre 25 y 44 años.

A las pacientes se les realizó una historia en el centro con sus datos personales, incluyendo fecha de nacimiento y edad.

3.1 Estimulación ovárica controlada

Las pacientes del estudio se sometieron a una estimulación ovárica controlada, que cumple una serie de características comunes:

1. No se usó freno hipofisario previo con anticonceptivos.
2. Se utilizaron gonadotropinas como protocolo de estimulación.
3. Se utilizó un protocolo de antagonistas de GnRH para evitar una luteinización prematura.

4. Se utilizó como desencadenante de la ovulación la β -hCG (Ovitrelle®).

El día de la administración de la β -hCG se realizó una ecografía transvaginal para observar y contar el número de folículos que se recogerían en la punción folicular. Además de anotar en la historia de la paciente el número total de folículos de cada ovario, se anotó también el número de folículos con un tamaño superior a 14mm.

3.2 Medición de niveles hormonales el día de la punción folicular

El mismo día de la punción folicular, la paciente se sometió a una extracción de sangre para la medición de los niveles hormonales de estradiol, progesterona y hCG. Para la medición de la concentración de estas hormonas se utilizó un miniVIDAS®.

3.3 Punción folicular

La punción folicular consiste en la aspiración de los folículos preovulatorios 36 horas después de la administración de β -hCG, tal y como se ha mencionado con anterioridad. A la paciente se le indicó el procedimiento por el que se ha de administrar la hormona (250UI/0.5ml β -hCG) y a la hora a la que se la debió administrar para poder realizar la punción 36 horas después.

El procedimiento de la punción folicular se realiza una vez que la paciente se encuentra sedada en el quirófano. Una vez allí y tras el lavado correspondiente, se localiza el primer ovario mediante ecografía transvaginal. Tras esto, se purga la aguja de punción con medio MOPS y una bomba de aspiración que ejerce una presión de 145 mmHg. A continuación, el ginecólogo introduce la aguja de punción y comienza la aspiración de todos los folículos con un tamaño superior a 14 mm. El líquido folicular, junto con los complejos cúmulo-ovocito (CCOs) se recogen en tubos de 12 mL.

3.4 Recogida de ovocitos

Una vez que los CCOs se encuentran en los tubos, se trasladan directamente al laboratorio de embriología donde se procede a la búsqueda de los CCOs.

Para ello, bajo la campana de flujo laminar, se vierte el contenido del tubo en una placa de 90mm, que se encuentra sobre una superficie calefactada a 37°C. Aquí se buscan los CCOs y se traspasan a una placa de 60mm con medio MOPS y aceite mineral (OVOIL). A la vez que se van pasando de una placa a otra se van contando el

número de CCOs encontrados. Así, una vez finalizada la búsqueda y el conteo, se anota el número de CCOs encontrados en cada ovario y se pasan todos los CCOS a una placa con medio FERT y OVOIL, identificada y gasificada el día anterior a la punción. Tras esto se incuban a 37°C y 6% CO₂.

3.5 Decumulación y valoración morfológica de ovocitos

Tras incubar los CCOs aproximadamente 1 hora, se procede a la decumulación de estos. En este proceso, se exponen los CCOs a una solución de medio MOPS con una concentración de cumulasa de 0.40 UI/ml, de tal forma que con ayuda de una pipeta y la acción del enzima, las células de la granulosa adheridas alrededor del ovocito se desprenderán.

Una vez decumulados, se procede al lavado de los ovocitos en medio MOPS, al traspaso de los ovocitos a microgotas individuales para cada ovocito de medio 1-STEP y por último a su valoración morfológica.

Para la valoración morfológica, se tiene en cuenta el estadio en el que se encuentra: Vesícula germinal (VG), metafase I (MI) y metafase II. Se clasifican así según el estadio en el que se encuentran, y en el caso de que sean metafase II, si posee alguna alteración o no. Los que no poseen ninguna alteración, son los denominados ovocitos metafase II de buena calidad. Todo ello se realiza siguiendo los criterios de valoración morfológica de ASEBIR 2015 (32).

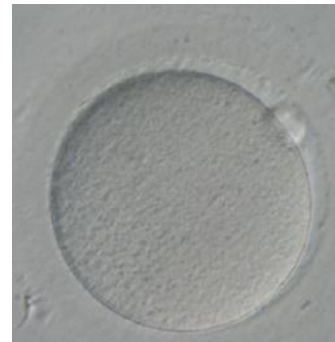


Figura 7: Ovocito MII de buena calidad. Imagen tomada de (32).

3.6 Tratamiento de los datos obtenidos

Los datos obtenidos tanto de edad, número de folículos, número de folículos mayores de 14, número de ovocitos esperados (OE), número de ovocitos recuperados (OR) y número de ovocitos en metafase II sin alteraciones (MII), fueron divididos en grupos según los niveles de hCG en:

- Grupo 1: Niveles de hCG menores de 90 ng/ml (N=38).
- Grupo 2: Niveles de hCG entre 90 y 119 ng/ml (N=50).
- Grupo 3: Niveles de hCG entre 120 ng/ml y 149 ng/ml (N=38).
- Grupo 4: Niveles de hCG superiores a 149 ng/ml (N=38).

Estos grupos de datos se han limitado según deciles en un principio, pero debido a la poca cantidad de datos en cada decil, se ha realizado un reparto homogéneo de los datos para que cada grupo tenga un tamaño adecuado y aproximadamente homogéneo en cuanto a número de datos por grupo.

Los resultados y la estadística se han realizado mediante el programa *SPSS Statistics 23.0*.

4 Resultados y discusión

Una vez realizada la recogida de los datos, se realizó el tratamiento de estos. Para ello primero se dividieron los datos según los grupos indicados con anterioridad (Véase apartado 3.6: “Tratamiento de los datos obtenidos”). Tras esto se fueron comparando los datos, en función de los grupos, con las variables del estudio: edad, ratio folículos mayores de 14 mm/folículos totales, ratio OE/OR y ratio MII/OR.

4.1 Relación de los niveles de hCG con la edad de las pacientes

La edad ha sido una variable control en el estudio, ya que se requería que todos los grupos del estudio tuvieran aproximadamente una media de edad parecida para evitar cierta variabilidad asociada a la edad y los ovocitos recuperados.

Se realizó un test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, observando que la variable edad en todos los grupos cumple una distribución normal (Tabla 1; p-value >0,05). Tomando esta variable como paramétrica, se realizó un test ANOVA, dando como resultado que no se ha encontrado una relación significativa entre los diferentes grupos de niveles de hCG y la edad de las pacientes (Tabla 2; sig>0,05). Este resultado se observa de forma más clara al representar los datos y los intervalos de confianza del 95% (Figura 8) y observando que todos los intervalos de confianza se solapan entre sí.

Grupos hCG vs. Edad	<90 mUI/ml	90-119 mUI/ml	120-149 mUI/ml	>149 mUI/ml
p-value (K-S test)	0,062	0,209	0,223	0,728

Tabla 1: Test de normalidad Kolmogorov-Smirnov para la variable edad.

ANOVA		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Edad (años)	Entre grupos	9,721	3	3,240	0,251	0,860
	Dentro de grupos	2061,809	160	12,886		
	Total	2071,530	163			

Tabla 2: Test ANOVA de comparación de medias para la variable edad.

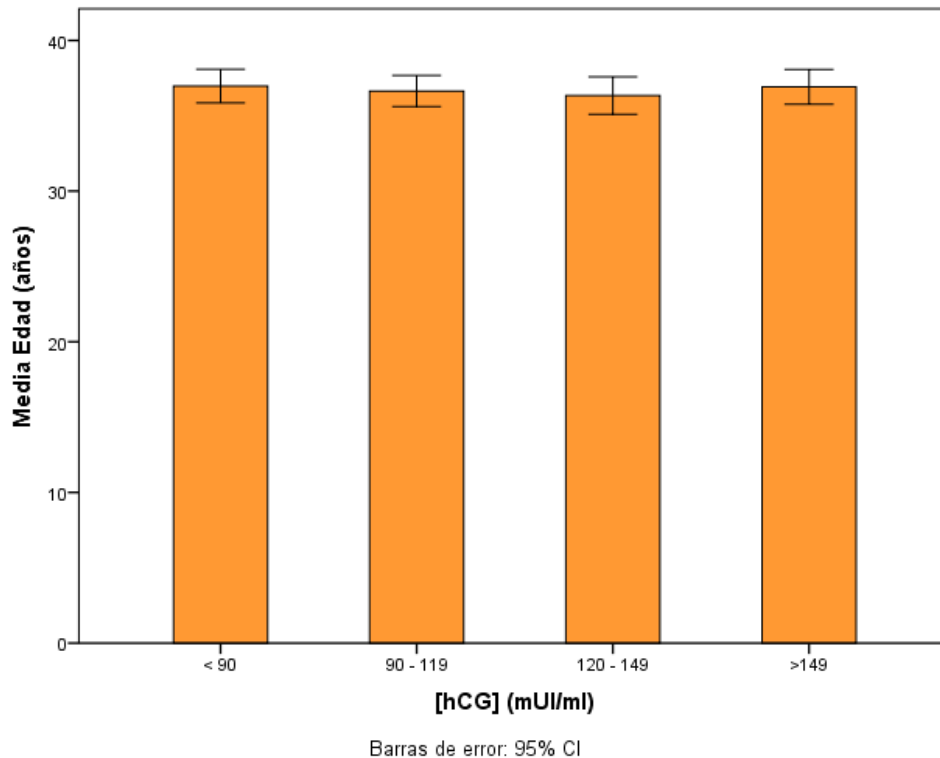


Figura 8: Relación entre la concentración de hCG sérica el día de la punción folicular y la edad de las pacientes.

4.2 Relación de los niveles de hCG con la cantidad de folículos

Aunque parecía que probablemente a mayor concentración de hCG mayor número de folículos mayores de 14 mm se podrían obtener, parece que no hay una diferencia estadística entre el ratio de folículos mayores de 14 mm/folículos totales y los niveles de hCG el día de la punción folicular.

De nuevo, tras realizar el test de normalidad Kolmogorov-Smirnov (Tabla 3; p-value >0,05), se ha visto que la variable atiende a una distribución normal y que la relación entre grupos según el test ANOVA no es estadísticamente significativa (Tabla

4; sig>0,05). Este hecho de nuevo se observa en el solapamiento de los intervalos de confianza del 95% (Figura 9).

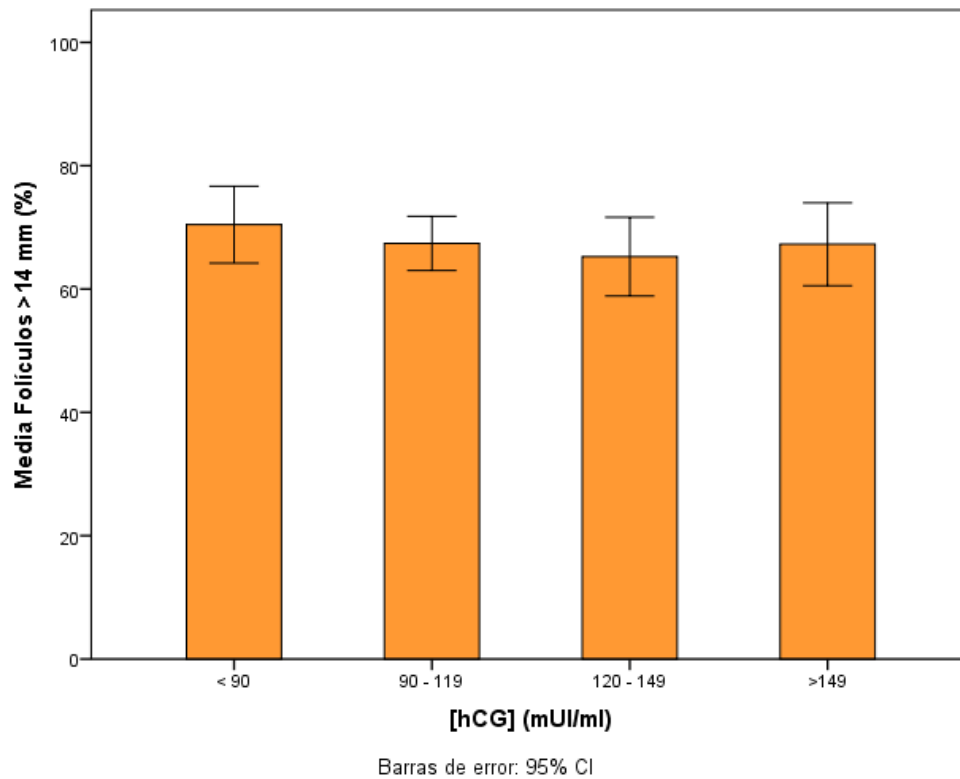


Figura 9: Relación entre el porcentaje de folículos mayores de 14 mm y la concentración de hCG sérica el día de la punción folicular.

Grupos hCG vs. Folículos >14mm	<90 mUI/ml	90-119 mUI/ml	120-149 mUI/ml	>149 mUI/ml
p-value (K-S test)	0,602	0,797	0,844	0,809

Tabla 3: Test de normalidad Kolmogorov-Smirnov para el porcentaje de folículos mayores de 14mm.

ANOVA		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Folículos >14 mm (%)	Entre grupos	519,538	3	173,179	0,509	0,677
	Dentro de grupos	54487,300	160	340,546		
	Total	55006,838	163			

Tabla 4: Test ANOVA de comparación de medias para el porcentaje de folículos mayores de 14 mm.

4.3 Relación de los niveles hCG con la cantidad de ovocitos recuperados en relación a los ovocitos esperados

Al igual que en los anteriores casos, no se ha observado ninguna relación entre la cantidad de OR con respecto a la cantidad de OE. Debido a que los datos se distribuyen de manera muy variable en todos los grupos, no hay una tendencia clara en los datos que permita observar ninguna diferencia entre los grupos y, ya que según el test de normalidad kolmogorov-Smirnov, los datos siguen una distribución normal (Tabla 5; $p\text{-value} > 0,05$), según el test ANOVA no se han observado diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos con respecto al ratio OE/OR (Tabla 6; $\text{sig} > 0,05$). En este caso, los intervalos de confianza no están tan claros pero puede observarse que aún así se solapan en todos los grupos (Figura 10).

Sin embargo, se puede observar que se recuperan más ovocitos de los que se esperan. Esto se debe principalmente a que durante la punción folicular no solo se pinchan los folículos mayores de 14 mm, que son los denominados OE, sino que se pinchan folículos de menor tamaño y, por ende, la recuperación de ovocitos es mayor de la esperada.

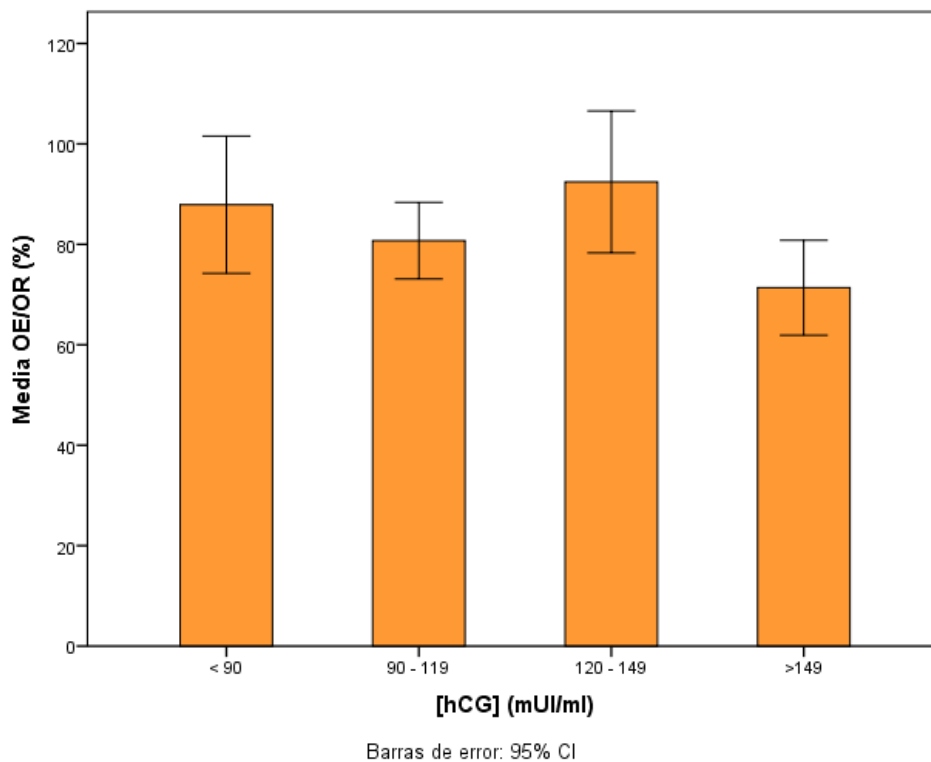


Figura 10: Relación de OE/OR con respecto a la concentración de hCG sérica el día de la punción folicular.

Grupos hCG vs. OE/OR	<90 mUI/ml	90-119 mUI/ml	120-149 mUI/ml	>149 mUI/ml
p-value (K-S test)	0,874	0,698	0,117	0,961

Tabla 5: Test de normalidad Kolmogorov-Smirnov para el porcentaje de OE con respecto a OR.

ANOVA		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
OE/OR (%)	Entre grupos	9678,661	3	3226,220	2,604	0,054
	Dentro de grupos	198251,305	160	1239,071		
	Total	207929,966	163			

Tabla 6: Test ANOVA de comparación de medias para el porcentaje de OE con respecto a los OR.

4.4 Relación de los niveles de hCG con la maduración ovocitaria

Puesto que el desencadenamiento de la ovulación provoca la maduración ovocitaria hasta metafase II, sería posible que existiera una relación entre la cantidad de hCG en sangre el día de la punción ovocitaria y el porcentaje de ovocitos en estadio de metafase II con respecto al total de ovocitos recuperados.

Al igual que en las variables anteriores, los datos se distribuyen de manera normal según el test de normalidad Kolmogorov-Smirnov (Tabla 7; p-value>0,05). A su vez, según el test ANOVA tampoco hay una diferencia significativa entre los niveles de hCG el día de la punción folicular y el porcentaje de ovocitos MII (Tabla 8; sig>0,05).

Sin embargo, al representar la media de cada grupo (Figura 11), se puede observar que hay una cierta tendencia. Parece ser que en las pacientes con unos niveles de hCG séricos menores de 90 el día de la punción folicular, se recuperan menos ovocitos en MII.

Grupos hCG vs. MII/OR	<90 mUI/ml	90-119 mUI/ml	120-149 mUI/ml	>149 mUI/ml
p-value (K-S test)	0,138	0,171	0,104	0,131

Tabla 7: Test de normalidad Kolmogorov-Smirnov para el porcentaje de MII con respecto a los OR.

ANOVA		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
MII/OR (%)	Entre grupos	1843,508	3	614,503	0,908	0,439
	Dentro de grupos	108303,079	160	676,894		
	Total	110146,587	163			

Tabla 8: Test ANOVA de comparación de medias para el porcentaje de MII con respecto a los OR.

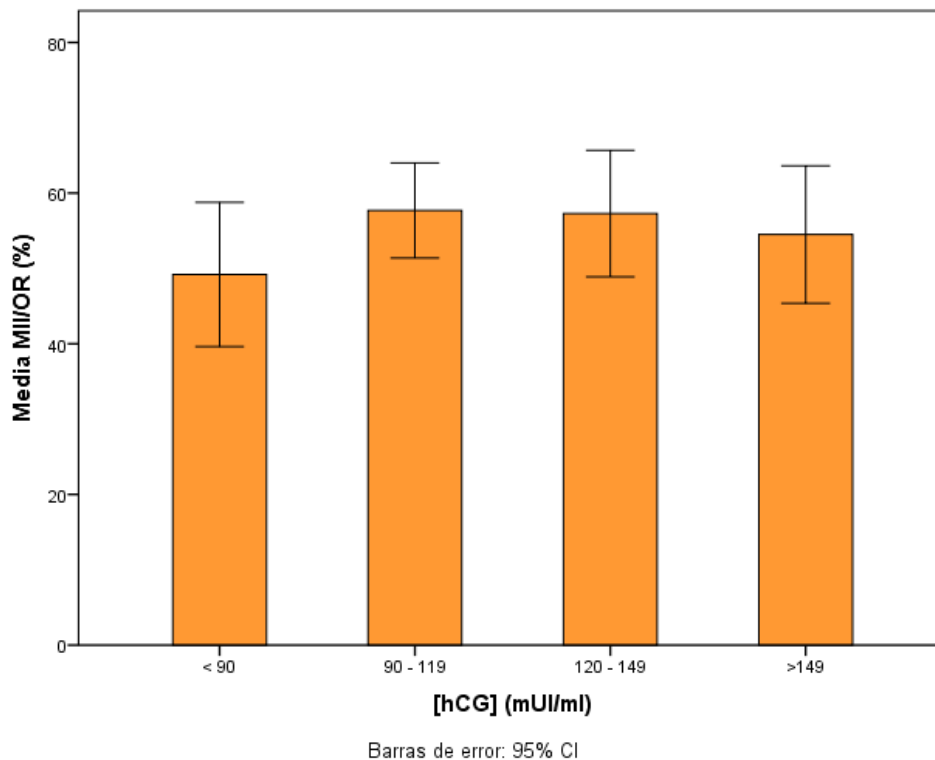


Figura 11: Relación del porcentaje de ovocitos MII con respecto a la concentración de hCG sérica el día de la punción folicular.

Tras los resultados obtenidos en esta primera comparación, se puede observar que estadísticamente hablando no hay ninguna diferencia significativa entre los diferentes niveles de hCG séricos el día de la punción folicular y las distintas variables.

Sin embargo, se puede observar una cierta tendencia al relacionar la cantidad de ovocitos en metafase II y los niveles de hCG séricos. Así pues, se realiza un estudio más profundo en la posible relación entre ambas variables del estudio, aunque los datos no son suficientes para su correcto análisis estadístico (véase apartado 6: “Limitaciones del estudio”).

En un primer lugar, se decidió realizar una nueva distribución de los grupos. Para ello, se realizó una separación del denominado grupo 1 anterior (véase apartado 3.6: “Tratamiento de los datos obtenidos”) en otros tres grupos distintos. El resto de grupos permanecieron intactos debido a la pequeña diferencia existente entre sus medias:

- Grupo 1.a: concentraciones de hCG menores de 30 mUI/ml.
- Grupo 1.b: concentraciones de hCG comprendidas entre 30mUI/ml y 59 mUI/ml.
- Grupo 1.c: concentraciones de hCG comprendidas entre 60mUI/ml y 90 mUI/ml.

Debido a este reparto, el número de datos disminuyó considerablemente en cada uno de los nuevos grupos ($N_{1.a}=6$; $N_{1.b}=6$; $N_{1.c}=26$). Aun así, al representar las medias de los diferentes grupos, se puede observar una gran diferencia y por tanto una tendencia aún más grande (Figura 12).

Se puede observar que a concentraciones menores de 60mUI/ml, el porcentaje de MII disminuye casi en la mitad, de un 65% en el grupo 1.c a un 35% en el grupo 1.b. Sin embargo, el número de casos de cada grupo es pequeño y, en concreto, los datos del grupo 1.b varían considerablemente unos de otros, tal y como se puede observar con el IC95 (Figura 12).

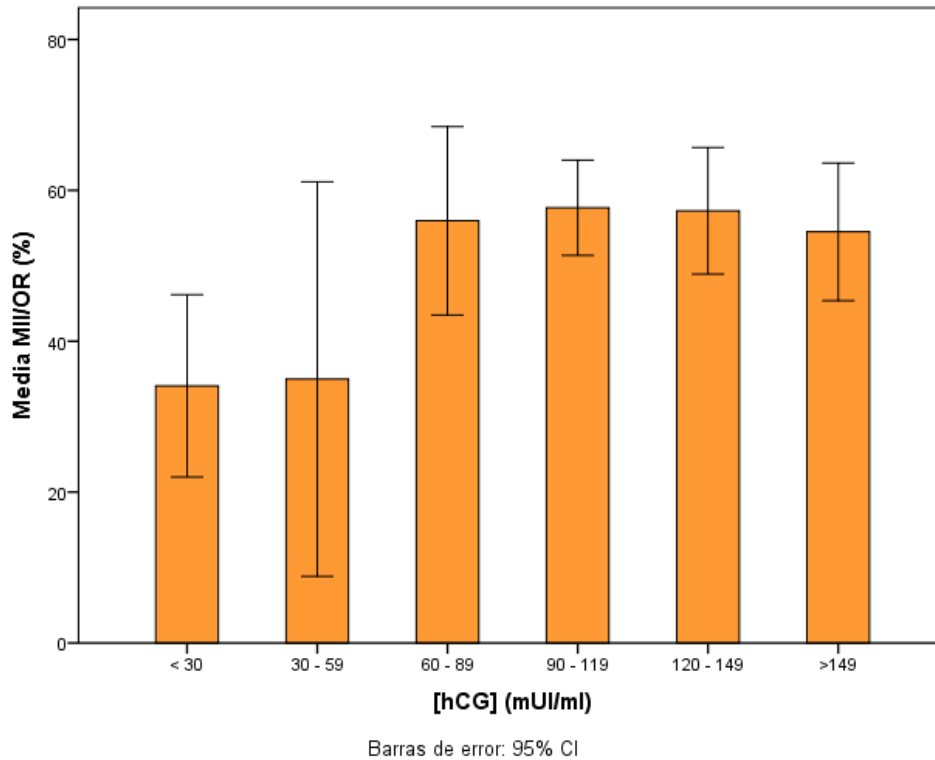


Figura 12: Relación de la cantidad de ovocitos MII obtenidos con grupos de concentraciones de hCG diferentes.

Si bien, aunque los datos siguen una distribución normal, las diferencias entre grupos no son estadísticamente significativas (Tabla 9). Sin embargo, el poco número de datos hace de este resultado un resultado poco fiable.

ANOVA		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
MII/OR (%)	Entre grupos	5618,705	5	1123,741	1,699	0,138
	Dentro de grupos	104527,882	158	661,569		
	Total	110146,587	163			

Tabla 9: Test ANOVA para la segunda distribución por grupos, relacionando la concentración de hCG séricos con el porcentaje de MII de buena calidad obtenidos.

Con el fin de establecer el umbral de concentración de hCG a partir del cual se puede observar una tendencia en la que el número de ovocitos maduros recuperados disminuyen, se procedió a unir los grupos 1.a y 1.b anteriores en uno solo. Así, se podría comparar mejor debido al aumento de datos y la menor variabilidad intragrupo.

Así pues, al representar las medias de cada grupo se puede observar una tendencia por la que disminuyen el número de metafases II recuperadas tras la punción folicular a medida que los niveles de hCG séricos disminuyen, estableciéndose esta tendencia de manera clara, cuando la concentración de hCG es inferior a 60 mUI/ml (Figura 13).

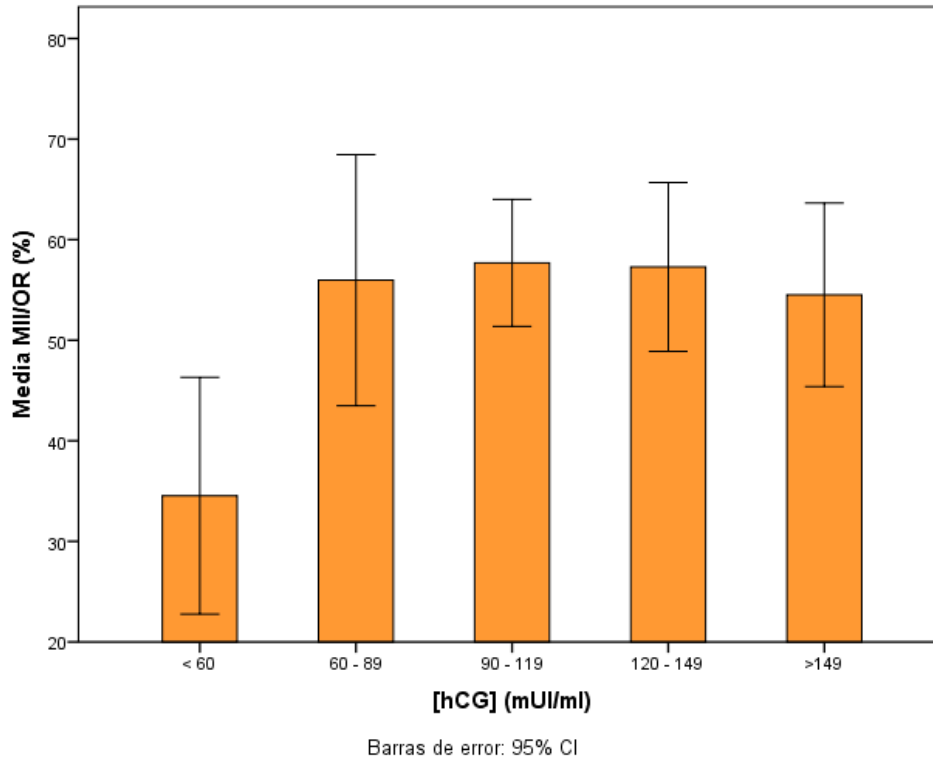


Figura 13: Tendencia clara de disminución del número de ovocitos MII recuperados.

Al igual que antes, los datos también siguen una distribución normal, pero de nuevo no se encuentra una diferencia estadísticamente significativa (Tabla 10).

ANOVA		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
MII/OR (%)	Entre grupos	5616,284	4	1404,071	2,136	0,079
	Dentro de grupos	104530,303	159	657,423		
	Total	110146,587	163			

Tabla 10: Test ANOVA para la tercera distribución por grupos, relacionando la concentración de hCG séricos con el porcentaje de MII de buena calidad obtenidos.

Esta tendencia podría tener una lógica desde el punto de vista fisiológico. Tal y como ya se ha mencionado, la β -hCG se utiliza para simular el pico endógeno de LH que se da en mitad del ciclo para desencadenar la ovulación. Sin embargo, estudios afirman que con el uso de hCG únicamente se simula el pico de LH, pero no el pico de FSH que también se da en un ciclo natural (16,33). Existen aún incógnitas alrededor de este pico de FSH, pero parece que podría estar involucrado en promover la formación de receptores para la LH en las células de la granulosa, en la maduración nuclear de los ovocitos y en la expansión del cúmulo (11,33). Así, si los niveles de hCG presentes en el día de la punción folicular son bajos, habría, además del inexistente pico de FSH, poca cantidad de hCG, que daría lugar a que la maduración no llegara a completarse en todos los ovocitos recogidos. Sin embargo, puesto que la hCG es clave para la maduración ovocitaria, mayores niveles de esta hormona darán lugar a que mayor número de ovocitos abandonen el arresto meiótico y completen la maduración a tiempo, antes de la punción folicular (33–35).

Si esto es así, las pacientes con niveles muy bajos de hCG el día de la punción, deberían haber obtenido muy pocos ovocitos en metafase II. En concreto, dentro de los datos recogidos, hay un grupo de pacientes cuya concentración de hCG el día de la punción folicular es menor a 2mUI/ml. Este grupo de pacientes consta de 4 pacientes, cuyas características representan lo expuesto anteriormente (Tabla 11). Dentro de este grupo se observa que aunque se esperen y se recojan bastantes ovocitos, como mucho, en el mayor de los casos se recuperan 5 metafases II, habiéndose recogido 11. Si se considera que los datos de esta paciente pudieran ser unos datos atípicos, el resto de datos puede resaltar que con concentraciones muy bajas de hCG el día de la punción folicular, el rescate de MII de buena calidad no es comparable a los grupos de pacientes con mayor concentración de hCG.

hCG día de la punción (mUI/ml)	OE	OR	MII
<2,00	5	6	2
<2,00	9	11	5
<2,00	8	7	2
<2,00	8	5	2

Tabla 11: Características del grupo de pacientes cuya concentración de hCG el día de la punción es menor de 2 mUI/ml.

La causa de que haya ciertas pacientes tengan niveles tan bajos de hCG pueden intuirse. Las pacientes se tienen que inyectar la dosis de hCG en sus propias casas, por lo que un despiste puede dar lugar a que se les olvide inyectarse la β -hCG, o a no inyectarse a la hora correcta, resultando entonces en una baja concentración de esta hormona en el momento de la punción folicular. Este problema se puede solucionar el mismo día de la punción folicular si antes de comenzar con el procedimiento se le pregunta a la paciente si se ha inyectado, a la hora indicada, la β -hCG (Ovitrelle®). En caso de no haberlo hecho, la punción ha de o bien cambiarse de hora o bien posponerse al día siguiente para conseguir mayor número de MII de buena calidad y probablemente mejores resultados en la técnica de FIV.

En cuanto al porcentaje de ovocitos MII recuperado, Se ha observado que si en lugar de utilizar protocolos con hCG como desencadenante de la ovulación, se utilizan agonistas de la GnRH, estos podrían ayudar a que se diera el pico de FSH, mencionado con anterioridad, gracias al efecto *flare-up* que provocan. De esta manera ayudarían así a recuperar más ovocitos en estadio de MII tras la punción folicular (Tabla 12).

Ovocitos MII recuperados	hCG	GnRH α
Fauser et al., 2002 (36)	86%	72%-85%*
Kolibianakis et al., 2005 (37)	78,7% \pm 3,3%	73,5 \pm 4,5%
Humaidan et al., 2005 (10)	68 \pm 22%	84 \pm 18%
Acevedo et al., 2006 (38)	76%	70%
Humaidan et al., 2009 (39)	81,5%	85,2%
Oktay et al., 2010 (40)	68,5 \pm 22,3%	77,3 \pm 21,1%

Tabla 12: Estudios de comparación del porcentaje de ovocitos MII recuperados usando hCG o GnRH α para el desencadenamiento de la ovulación.*En este estudio se utilizaron dos GnRH α , triptorelina y leuprorelina, respectivamente.

Por un parte, el porcentaje de MII recuperado no solo tiene en cuenta ovocitos en estadio de MII de buena calidad, sino que también tiene en cuenta ovocitos en este

estadio pero con alteraciones. Así, este porcentaje podría verse disminuido y así podría compararse a los resultados del presente trabajo.

Por otra parte, según el registro de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) del 2013, en los ciclos donde se extrajeron ovocitos propios, la media de ovocitos maduros recuperados por punción se sitúa en 8,7 (41). En este caso, la media de ovocitos recuperados por punción se encuentra globalmente, sin tener en cuenta las concentraciones de hCG, en $4,53 \pm 3,12$ ovocitos MII por punción. Sin embargo, en los datos de la SEF, al igual que en la bibliografía, no se tiene en cuenta las alteraciones de los ovocitos MII, por lo que no se pueden comparar unos valores con otros. Aun así, Los porcentajes y valores de ovocitos en estadio MII manejados en el presente trabajo sirven como un control interno para la clínica donde se ha realizado (IERA).

5 Conclusiones

Tras el estudio, podemos llegar a la conclusión general de que, aunque no haya una diferencia significativa, hay una tendencia entre el número de ovocitos MII de buena calidad recuperados y la concentración de hCG el día de la punción folicular. Esta conclusión puede dividirse en otras más específicas:

1. De todas las variables estudiadas, solo se puede observar una tendencia por la que el porcentaje de ovocitos MII de buena calidad obtenidos disminuye a medida que disminuye la concentración de hCG sérica el día de la punción folicular.
2. A concentraciones menores de 60 mUI/ml se observa una tendencia por la que disminuye el número de ovocitos MII recuperados.
3. Esta tendencia podría estar relacionada con el papel fisiológico de la LH sobre la maduración de los ovocitos.
4. Si la paciente no se ha inyectado la β -hCG se debe realizar la cancelación de la punción para obtener mejores resultados en la FIV.

6 Limitaciones del estudio

El estudio realizado está restringido sobre todo por dos limitaciones principales.

En primer lugar, en el presente trabajo no se ha podido establecer un filtro de datos según el IMC. Todas las pacientes han sido medicadas con la misma dosis de β -hCG (Ovitrelle®), pero su respuesta será distinta debida al IMC (42,43).

En segundo lugar, el número de pacientes es bajo. Si se consiguiera un mayor número de pacientes, se podría establecer mejores grupos para poder comparar estadísticamente mejor sus medias. En este estudio uno de los grupos más importantes, el grupo de concentraciones menores de 60 mUI/ml hCG, es mucho más pequeño que el resto de los grupos comparados. Si se establece un mayor número de casos en este grupo la comparación podría equipararse y realizarse de manera más correcta.

7 Bibliografía

1. Kierszenbaum A. Chapter 22: Follicle development and menstrual cycle. *Histology & Cell Biology - An Introduction to Pathology*. Mosby; 2002. p. 565–84.
2. Mescher AL. Chapter 22: The Female Reproductive System. *Junqueira's Basic Histology*. 13th ed. 2013. p. 449–78.
3. Young B, Woodford P, Gerladine O. Chapter 19: Female reproductive system. *Wheater's Functional Histology: A Text and Colour Atlas*. 6th ed. 2013. p. 351–83.
4. Gartner LP, Hiatt JL. Chapter 19: Female Reproductive System. *Board Review Series: Cell Biology and Histology*. 7th ed. 2015. p. 330–46.
5. Fauser BCJM, Devroey P. Reproductive biology and IVF : ovarian stimulation and luteal phase consequences. 2003;14(5):236–42.
6. Escudero Velando LE. Estimulación ovárica en reproducción asistida. *Rev Peru Ginecol y Obstet*. 2012;58:191–9.
7. Luo S, Li S, Jin S, Li Y, Zhang Y. Effectiveness of GnRH antagonist in the management of subfertile couples undergoing controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(10):e109133.
8. Tarlatzis BC, Fauser BC, Kolibianakis EM, Diedrich K, Devroey P, Behalf O. GnRH antagonists in ovarian stimulation for IVF. 2006;12(4):333–40.

9. Haas J, Zilberberg E, Dar S, Kedem A, Machtinger R, Orvieto R. Co-administration of GnRH-agonist and hCG for final oocyte maturation (double trigger) in patients with low number of oocytes retrieved per number of preovulatory follicles-a preliminary report. *J Ovarian Res* . 2014;7:77.
10. Humaidan P, Bredkjaer HE, Bungum L, Bungum M, Grøndahl ML, Westergaard L, et al. GnRH agonist (buserelin) or hCG for ovulation induction in GnRH antagonist IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study. *Hum Reprod*. 2005;20(5):1213–20.
11. Humaidan P, Alsbjerg B. GnRHa trigger for final oocyte maturation: is HCG trigger history? *Reprod Biomed*; 2014;29(3):274–80.
12. Lin H, Wang W, Li Y, Chen X, Yang D, Zhang Q. Triggering final oocyte maturation with reduced doses of hCG in IVF/ICSI: a prospective, randomized and controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;159(1):143–7.
13. Eleno I, Matallín P, Gavilá N, Alfayate R, Mauri M, Cremades N, et al. Valor predictivo de la concentración plasmática de progesterona el día de la administración de la hCG en los resultados de ciclos de FIV / ICSI. *Rev Iberoam Fertil*. 2006;23(4):257–64.
14. Elnashar AM. Progesterone rise on the day of HCG administration (premature luteinization) in IVF: an overdue update. *J Assist Reprod Genet*. 2010;27(4):149–55.
15. Ludwig M, Doody KJ, Doody KM. Use of recombinant human chorionic gonadotropin in ovulation induction. *Fertil Steril*. 2003;79(5):1051–9.
16. Castillo JC, Humaidan P, Bernabéu R. Pharmaceutical options for triggering of final oocyte maturation in ART. *Biomed Res Int*. 2014;2014:580171.
17. Nastri CO, Ferriani RA, Rocha IA, Martins WP. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology and prevention. *J Assist Reprod Genet*. 2010;27(2-3):121–8.
18. Orvieto R. Triggering final follicular maturation--hCG, GnRH-agonist or both, when and to whom? *J Ovarian Res*. 2015;8:60.

19. van Loendersloot LL, van Wely M, Limpens J, Bossuyt PMM, Repping S, van der Veen F. Predictive factors in in vitro fertilization (IVF): a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2010;16(6):577–89.
20. Dondorp W, de Wert G, Pennings G, Shenfield F, Devroey P, Tarlatzis B, et al. Lifestyle-related factors and access to medically assisted reproduction. *Hum Reprod*. 2010;25(3):578–83.
21. Gormack AA, Peek JC, Derraik JGB, Gluckman PD, Young NL, Cutfield WS. Many women undergoing fertility treatment make poor lifestyle choices that may affect treatment outcome. *Hum Reprod*. 2015;30(7):1617–24.
22. Fernández Sánchez E, Vázquez Lodeiro D, Rodríguez Pérez D, Macía Cortiñas M. Efecto de los niveles séricos de estradiol el día de la administración de la hCG en la tasa de embarazo en ciclos de fecundación in Vitro. *Rev Iberoam Fertil*. 2011; 28(1).
23. Kably Ambe A, Estévez González S, Carballo Mondragón E. Serum estradiol the day of hCG administration as predictor factor of IVF-ET. *Ginecol y Obstet México*. 2008;76(4):197–201.
24. Sudha P, Yogesh K, Megha S. Estradiol Level on Day 2 and Day of Trigger : A Potential Predictor of the IVF-ET Success. 2014;64:202–7.
25. Kara M, Kutlu T, Kenan S, Devranoglu B. Short communication Association between serum estradiol level on the hCG administration day and IVF-ICSI outcome. 2012;10(1):53–8.
26. Kably-ambe A, Roque-sánchez AM, Soriano-ortega KP. Evaluación de la concentración de progesterona el día de la administración de hCG como predictor de éxito en protocolos de estimulación con antagonista para fertilización in vitro. 2015;155–61.
27. Santos-Ribeiro S, Polyzos NP, Haentjens P, Smits J, Camus M, Tournaye H, et al. Live birth rates after IVF are reduced by both low and high progesterone levels on the day of human chorionic gonadotrophin administration. 2014;29(8):1698–705.

28. Xu B, Zhang H, Jin L, Li Y, Ai J, Zhu G. Serum progesterone level effects on the outcome of in vitro fertilization in patients with different ovarian response : an analysis of more than. *Fertil Steril*. 2012;97(6):1321–7.
29. Huang B, Ren X, Wu L, Zhu L, Xu B, Li Y, et al. Elevated Progesterone Levels on the Day of Oocyte Maturation May Affect Top Quality Embryo IVF Cycles. 2016;4–11.
30. Wu Z, Li R, Ma Y, Deng B, Zhang X, Meng Y, et al. Effect of HCG-day serum progesterone and oestradiol concentrations on pregnancy outcomes in GnRH agonist cycles. 2012;511–20.
31. Mascarenhas M, Kamath MS, Chandy A, Kunjummen AT. Progesterone/Estradiol Ratio as a Predictor in the ART Cycles with Premature Progesterone Elevation on the Day of hCG Trigger. *J Reprod Infertil*. 2016;16(3):155–61.
32. Hurtado de Mendoza MV, Ten J. Evaluación morfológica de cada estadio de D+0 a D+3. Cuadernos de embriología clínica: criterios ASEBIR de valoración morfológica de oocitos, embriones tempranos y blastocistos humanos. 3^a ed. 2015. p. 9–20.
33. Kol S, Humaidan P. LH (as HCG) and FSH surges for final oocyte maturation: sometimes it takes two to tango? *Reprod Biomed Online*. 2010;21(5):590–2.
34. Farsi MM, Kamali N, Pourghasem M. Embryological aspects of oocyte in vitro maturation. *Int J Mol Cell Med*. 2013;2(3):99–109.
35. Tsafiriri A, Cao X, Ashkenazi H, Motola S, Popliker M, Pomerantz SH. Resumption of oocyte meiosis in mammals: on models, meiosis activating sterols, steroids and EGF-like factors. *Mol Cell Endocrinol*. 2005;234(1-2):37–45.
36. Fauser BC, de Jong D, Olivennes F, Wramsby H, Tay C, Itskovitz-Eldor J, et al. Endocrine profiles after triggering of final oocyte maturation with GnRH agonist after cotreatment with the GnRH antagonist ganirelix during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):709–15.

37. Kolibianakis EM, Schultze-Mosgau A, Schroer A, van Steirteghem A, Devroey P, Diedrich K, et al. A lower ongoing pregnancy rate can be expected when GnRH agonist is used for triggering final oocyte maturation instead of HCG in patients undergoing IVF with GnRH antagonists. *Hum Reprod.* 2005;20(10):2887–92.
38. Acevedo B, Gomez-Palomares JL, Ricciarelli E, Hernández ER. Triggering ovulation with gonadotropin-releasing hormone agonists does not compromise embryo implantation rates. *Fertil Steril.* 2006;86(6):1682–7.
39. Humaidan P, Ejdrup Bredkjaer H, Westergaard LG, Yding Andersen C. 1,500 IU human chorionic gonadotropin administered at oocyte retrieval rescues the luteal phase when gonadotropin-releasing hormone agonist is used for ovulation induction: a prospective, randomized, controlled study. *Fertil Steril.* 2010;93(3):847–54.
40. Oktay K, Türkçüoğlu I, Rodriguez-Wallberg KA. GnRH agonist trigger for women with breast cancer undergoing fertility preservation by aromatase inhibitor/FSH stimulation. *Reprod Biomed.* 2010;20(6):783–8.
41. Sociedad Española de Fertilidad. Registro de la Sociedad Española de Fertilidad : Técnicas de reproducción asistida (IA y FIV/ICSI). 2013.
42. Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49(2):71–87.
43. Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet.* 2000;39(3):215–31.

8 Anexo

	N	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Edad (años)	164	36,71	3,565	25	44
Folículos >14 mm (%)	164	67,58	18,37	20	100,00
OE/OR (%)	164	82,93	35,72	0,00	250,00
MII/OR (%)	164	54,89	25,99	0,00	100,00

Tabla 13: Estadísticos descriptivos de cada una de las variables.

Niveles de hCG (mUI/ml)		Edad (años)	Folículos >14 mm (%)	OE/OR (%)	MII/OR (%)
< 90	Media	36,97	70,43	87,87	49,20
	N	38	38	38	38
	Desviación estándar	3,389	19,02	41,57	29,15
	Varianza	11,48	361,86	1728,46	849,61
	Error estándar de la media	0,55	3,09	6,74	4,73
90 - 119	Media	36,64	67,41	80,74	57,68
	N	50	50	50	50
	Desviación estándar	3,64	15,44	26,82	22,22
	Varianza	13,26	238,49	719,34	493,61
	Error estándar de la media	0,51	2,18	3,79	3,14
120 - 149	Media	36,34	65,26	92,43	57,28
	N	38	38	38	38
	Desviación estándar	3,77	19,42	43,02	25,54
	Varianza	14,23	377,04	1850,53	652,47
	Error estándar de la media	0,61	3,15	6,98	4,14
>149	Media	36,92	67,27	71,37	54,51
	N	38	38	38	38
	Desviación	3,53	20,44	28,75	27,77

Niveles de hCG (mUI/ml)		Edad (años)	Folículos >14 mm (%)	OE/OR (%)	MII/OR (%)
	estándar				
	Varianza	12,45	417,89	826,52	771,33
	Error estándar de la media	0,57	3,32	4,66	4,51
Total	Media	36,71	67,58	82,93	54,89
	N	164	164	164	164
	Desviación estándar	3,57	18,37	35,72	25,99
	Varianza	12,71	337,47	1275,64	675,75
	Error estándar de la media	0,278	1,43	2,79	2,03

Tabla 14: Estadísticos descriptivos de cada grupo de concentración de hCG en la primera estadística realizada.

[hCG] (mUI/ml)	N	Media	Desviación estándar	Error estándar	95% del IC	
					Límite inferior	Límite superior
< 30	6	34,08	11,53	4,71	21,99	46,18
30 - 59	6	34,98	24,93	10,18	8,82	61,15
60 - 89	26	55,97	30,91	6,06	43,48	68,45
90 - 119	50	57,68	22,22	3,14	51,37	63,99
120 - 149	38	57,28	25,54	4,14	48,88	65,67
>149	38	54,51	27,77	4,51	45,38	63,64
Total	164	54,89	25,99	2,03	50,88	58,90

Tabla 15: Estadísticos descriptivos por grupos de concentraciones de hCG en la segunda estadística.

[hCG] (mUI/ml)	N	Media	Desviación estándar	Error estándar	95% del IC	
					Límite inferior	Límite superior
< 60	12	34,53	18,52	5,35	22,76	46,30
60 - 89	26	55,97	30,91	6,06	43,48	68,45
90 - 119	50	57,68	22,22	3,14	51,37	63,99
120 - 149	38	57,28	25,54	4,14	48,88	65,68
>149	38	54,51	27,77	4,50	45,38	63,64
Total	164	54,89	25,99	2,02	50,88	58,89

Tabla 16: Estadísticos descriptivos por grupos de concentraciones de hCG en la tercera estadística.

Edad paciente	hCG día punción	OE	OR	MII	Folículos >14 mm	Folículos totales	% Folículos >14 mm	% OE/OR	% MII/OR
31	2,00	5	6	2	5	9	55,56	83,33	33,33
37	2,00	9	11	5	5	12	41,67	81,82	45,45
33	2,00	8	7	2	6	11	54,55	114,29	28,57
36	2,00	8	5	2	8	8	100,00	160,00	40,00
41	5,75	7	7	3	7	9	77,78	100,00	42,86
40	8,54	5	7	1	5	7	71,43	71,43	14,29
40	31,46	6	5	3	5	6	83,33	120,00	60,00
40	39,74	5	0	0	6	6	100,00	0,00	0,00
37	47,16	8	7	1	9	15	60,00	114,29	14,29
39	47,71	5	12	7	5	11	45,45	41,67	58,33
37	52,85	6	11	3	6	10	60,00	54,55	27,27
41	54,64	8	12	6	8	11	72,73	66,67	50,00
39	62,00	4	3	1	4	5	80,00	133,33	33,33
35	63,34	7	10	0	7	10	70,00	70,00	0,00
38	65,48	15	14	12	15	18	83,33	107,14	85,71
38	67,78	9	8	5	9	11	81,82	112,50	62,50
42	68,43	10	12	0	10	14	71,43	83,33	0,00

Edad paciente	hCG día punción	OE	OR	MII	Folículos >14 mm	Folículos totales	% Folículos >14 mm	% OE/OR	% MII/OR
37	69,02	6	10	7	6	11	54,55	60,00	70,00
37	71,89	4	9	3	8	12	66,67	44,44	33,33
40	72,50	3	5	3	3	8	37,50	60,00	60,00
38	73,76	6	5	3	5	8	62,50	120,00	60,00
39	74,73	8	10	8	10	14	71,43	80,00	80,00
38	76,77	5	9	4	6	6	100,00	55,56	44,44
37	77,28	9	11	9	9	15	60,00	81,82	81,82
37	78,00	8	6	4	8	8	100,00	133,33	66,67
33	78,53	3	2	2	3	3	100,00	150,00	100,00
27	78,57	4	4	2	4	4	100,00	100,00	50,00
35	79,52	5	10	7	5	10	50,00	50,00	70,00
32	79,88	4	7	7	8	11	72,73	57,14	100,00
32	79,93	3	6	6	3	7	42,86	50,00	100,00
38	80,27	9	9	3	9	13	69,23	100,00	33,33
37	81,46	4	4	0	4	6	66,67	100,00	0,00
31	81,81	7	12	3	8	10	80,00	58,33	25,00
41	83,51	3	3	1	3	4	75,00	100,00	33,33
34	84,21	9	4	3	9	12	75,00	225,00	75,00

Edad paciente	hCG día punción	OE	OR	MII	Folículos >14 mm	Folículos totales	% Folículos >14 mm	% OE/OR	% MII/OR
42	84,82	5	20	5	5	12	41,67	25,00	25,00
38	84,90	8	7	6	5	12	41,67	114,29	85,71
38	88,98	3	5	4	3	3	100,00	60,00	80,00
35	91,07	5	7	4	5	7	71,43	71,43	57,14
36	91,30	4	5	5	4	5	80,00	80,00	100,00
37	91,31	8	8	4	8	10	80,00	100,00	50,00
36	91,80	8	7	3	8	10	80,00	114,29	42,86
36	92,81	5	16	8	8	15	53,33	31,25	50,00
33	93,01	4	7	1	4	7	57,14	57,14	14,29
38	93,61	5	11	7	8	12	66,67	45,45	63,64
32	94,03	6	5	2	6	8	75,00	120,00	40,00
33	94,19	8	9	7	8	11	72,73	88,89	77,78
25	95,27	5	6	4	5	7	71,43	83,33	66,67
37	95,80	9	16	15	9	12	75,00	56,25	93,75
33	96,48	10	10	5	10	10	100,00	100,00	50,00
36	96,88	7	11	6	7	11	63,64	63,64	54,55
37	97,32	6	7	4	6	8	75,00	85,71	57,14
43	98,63	3	2	2	3	3	100,00	150,00	100,00

Edad paciente	hCG día punción	OE	OR	MII	Folículos >14 mm	Folículos totales	% Folículos >14 mm	% OE/OR	% MII/OR
36	99,10	6	12	5	6	13	46,15	50,00	41,67
41	99,12	4	3	1	4	6	66,67	133,33	33,33
31	100,00	8	8	5	7	16	43,75	100,00	62,50
33	101,00	8	12	5	8	11	72,73	66,67	41,67
39	101,00	10	10	1	8	9	88,89	100,00	10,00
37	101,00	9	6	6	8	17	47,06	150,00	100,00
38	101,06	4	7	6	4	8	50,00	57,14	85,71
38	101,73	7	12	6	7	13	53,85	58,33	50,00
37	103,00	8	14	12	8	14	57,14	57,14	85,71
33	103,00	6	6	2	6	10	60,00	100,00	33,33
39	103,00	4	7	3	2	3	66,67	57,14	42,86
39	104,00	6	5	4	6	8	75,00	120,00	80,00
37	104,00	9	11	6	9	15	60,00	81,82	54,55
28	106,00	8	17	12	8	12	66,67	47,06	70,59
31	106,90	8	11	9	4	8	50,00	72,73	81,82
43	109,00	8	12	6	7	15	46,67	66,67	50,00
40	110,52	7	9	3	7	9	77,78	77,78	33,33
42	110,93	9	11	7	9	9	100,00	81,82	63,64

Edad paciente	hCG día punción	OE	OR	MII	Folículos >14 mm	Folículos totales	% Folículos >14 mm	% OE/OR	% MII/OR
41	111,00	5	5	3	5	7	71,43	100,00	60,00
36	111,00	7	12	2	7	14	50,00	58,33	16,67
33	111,64	6	10	7	6	8	75,00	60,00	70,00
35	112,00	5	10	5	5	12	41,67	50,00	50,00
38	112,66	9	9	3	9	13	69,23	100,00	33,33
41	112,91	10	10	5	10	14	71,43	100,00	50,00
35	112,98	5	8	5	5	10	50,00	62,50	62,50
39	113,00	2	4	1	4	6	66,67	50,00	25,00
36	113,00	6	10	6	6	12	50,00	60,00	60,00
36	113,26	6	7	5	6	10	60,00	85,71	71,43
39	113,71	12	17	9	12	18	66,67	70,59	52,94
38	114,00	7	6	4	7	9	77,78	116,67	66,67
37	114,16	8	10	8	9	10	90,00	80,00	80,00
40	115,00	4	6	3	4	9	44,44	66,67	50,00
42	115,98	5	7	4	5	7	71,43	71,43	57,14
38	117,00	5	5	5	5	5	100,00	100,00	100,00
39	117,72	8	10	4	9	14	64,29	80,00	40,00
40	120,00	5	5	2	5	5	100,00	100,00	40,00

Edad paciente	hCG día punción	OE	OR	MII	Folículos >14 mm	Folículos totales	% Folículos >14 mm	% OE/OR	% MII/OR
39	120,00	4	7	1	4	8	50,00	57,14	14,29
37	120,28	10	11	8	6	15	40,00	90,91	72,73
34	120,56	7	13	6	7	14	50,00	53,85	46,15
39	121,12	4	5	3	4	7	57,14	80,00	60,00
34	122,00	7	10	8	7	12	58,33	70,00	80,00
36	122,41	4	7	3	4	9	44,44	57,14	42,86
39	123,00	4	7	3	4	6	66,67	57,14	42,86
38	123,24	4	3	3	4	5	80,00	133,33	100,00
37	123,93	4	8	7	4	13	30,77	50,00	87,50
38	124,00	3	3	2	3	4	75,00	100,00	66,67
39	124,00	10	13	4	10	11	90,91	76,92	30,77
34	126,00	8	13	7	8	12	66,67	61,54	53,85
40	127,00	6	6	2	6	9	66,67	100,00	33,33
40	127,00	5	2	1	5	7	71,43	250,00	50,00
35	128,00	3	10	7	3	9	33,33	30,00	70,00
33	128,21	5	10	6	5	12	41,67	50,00	60,00
42	128,59	6	4	4	6	7	85,71	150,00	100,00
39	128,76	6	8	3	6	7	85,71	75,00	37,50

Edad paciente	hCG día punción	OE	OR	MII	Folículos >14 mm	Folículos totales	% Folículos >14 mm	% OE/OR	% MII/OR
33	129,35	11	10	5	11	15	73,33	110,00	50,00
39	130,00	4	4	4	4	5	80,00	100,00	100,00
38	130,94	6	4	4	6	6	100,00	150,00	100,00
33	131,00	7	12	3	7	13	53,85	58,33	25,00
33	133,15	7	6	1	4	8	50,00	116,67	16,67
31	133,60	8	13	1	8	12	66,67	61,54	7,69
39	135,00	2	3	2	2	6	33,33	66,67	66,67
26	136,70	6	6	5	6	10	60,00	100,00	83,33
39	136,70	10	12	10	10	11	90,91	83,33	83,33
32	137,00	6	13	5	8	14	57,14	46,15	38,46
37	138,00	4	5	2	4	5	80,00	80,00	40,00
41	138,62	12	12	6	12	16	75,00	100,00	50,00
26	140,00	6	3	3	6	6	100,00	200,00	100,00
34	142,00	4	4	2	4	8	50,00	100,00	50,00
38	146,00	3	4	2	3	6	50,00	75,00	50,00
40	146,60	9	10	8	9	11	81,82	90,00	80,00
40	147,00	8	6	4	8	10	80,00	133,33	66,67
35	147,74	6	7	3	6	12	50,00	85,71	42,86

Edad paciente	hCG día punción	OE	OR	MII	Folículos >14 mm	Folículos totales	% Folículos >14 mm	% OE/OR	% MII/OR
34	148,28	9	8	3	8	15	53,33	112,50	37,50
33	150,00	5	4	2	5	6	83,33	125,00	50,00
33	150,14	4	8	5	7	11	63,64	50,00	62,50
33	152,21	6	11	5	6	11	54,55	54,55	45,45
37	152,39	5	6	4	5	7	71,43	83,33	66,67
35	153,29	4	4	3	4	8	50,00	100,00	75,00
35	156,06	5	11	10	5	7	71,43	45,45	90,91
41	157,00	3	6	4	3	6	50,00	50,00	66,67
39	157,47	10	16	8	10	17	58,82	62,50	50,00
36	158,84	4	6	1	4	4	100,00	66,67	16,67
44	159,00	3	3	3	3	6	50,00	100,00	100,00
34	161,07	5	9	1	5	8	62,50	55,56	11,11
32	162,68	17	23	21	17	19	89,47	73,91	91,30
41	163,00	5	11	5	5	12	41,67	45,45	45,45
38	163,00	5	4	2	5	6	83,33	125,00	50,00
41	163,00	6	8	5	6	9	66,67	75,00	62,50
39	165,00	8	10	4	10	16	62,50	80,00	40,00
32	166,00	2	11	6	2	10	20,00	18,18	54,55

Edad paciente	hCG día punción	OE	OR	MII	Folículos >14 mm	Folículos totales	% Folículos >14 mm	% OE/OR	% MII/OR
33	166,00	10	14	3	10	13	76,92	71,43	21,43
31	172,00	6	8	4	6	9	66,67	75,00	50,00
39	172,00	7	8	1	7	7	100,00	87,50	12,50
37	173,65	1	2	1	1	2	50,00	50,00	50,00
37	174,00	8	11	3	8	10	80,00	72,73	27,27
39	174,95	5	8	8	5	7	71,43	62,50	100,00
32	176,08	3	11	11	4	12	33,33	27,27	100,00
43	176,12	5	4	2	5	7	71,43	125,00	50,00
43	177,00	2	3	1	2	6	33,33	66,67	33,33
36	177,61	6	11	9	6	14	42,86	54,55	81,82
38	177,90	7	6	6	7	7	100,00	116,67	100,00
33	179,00	9	10	7	9	12	75,00	90,00	70,00
38	181,00	9	15	12	9	13	69,23	60,00	80,00
34	183,00	3	7	3	3	5	60,00	42,86	42,86
38	188,00	7	15	12	7	13	53,85	46,67	80,00
38	191,40	7	9	4	7	10	70,00	77,78	44,44
38	192,34	13	14	7	13	13	100,00	92,86	50,00
36	194,00	8	8	5	6	9	66,67	100,00	62,50

Edad paciente	hCG día punción	OE	OR	MII	Folículos >14 mm	Folículos totales	% Folículos >14 mm	% OE/OR	% MII/OR
42	234,00	1	0	0	1	1	100,00	0,00	0,00
34	283,00	9	11	4	9	16	56,25	81,82	36,36
41	7050,00	3	3	0	3	3	100,00	100,00	0,00

Tabla 17: Datos globales de cada paciente participante en el estudio. Datos ordenados según concentración creciente de hCG.

