

***UNIVERSIDAD DE OVIEDO***

**MASTER UNIVERSITARIO EN BIOLOGÍA  
Y  
TECNOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN**

**Relación entre el estradiol sérico, la  
madurez ovocitaria y la tasa de embarazo**

**TRABAJO FIN DE MÁSTER  
POR**

**Vanesa Rey Regueiro**

**Tutor: Abel Gayo Lana**

**JUNIO 2012**

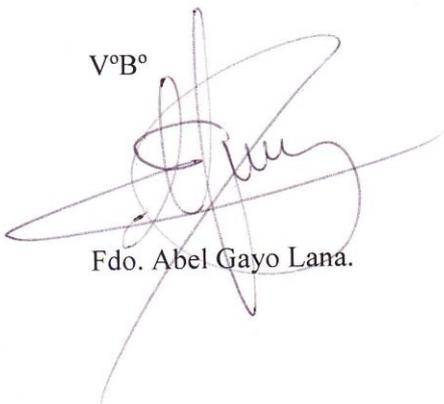
ABEL GAYO LANA, Doctor en Biología por la Universidad de OVIEDO, Embriólogo del laboratorio de Fecundación In Vitro de la Unidad de Reproducción Humana Asistida del HUCA.

CERTIFICA:

Que el Trabajo presentado por DÑA. VANESA REY REGUEIRO, titulado “RELACIÓN ENTRE EL ESTRADIOL SÉRICO, LA MADUREZ OVOCITARIA Y LA TASA DE EMBARAZO”, realizado bajo la dirección de la Dr. Abel Gayo Lana, dentro del programa de Master en “Biología y Tecnología de la Reproducción”, reúne a su juicio las condiciones necesarias para ser admitido como Trabajo Fin de Master.

Para que así conste dónde convenga, firma la presente certificación en Oviedo a 11 de JUNIO de 2012.

VºBº



Fdo. Abel Gayo Lana.

### **Agradecimientos**

Me gustaría expresar mi sincero agradecimiento a mi tutor, el Dr. Abel Gayo Lana por la orientación, el seguimiento y la supervisión continúa de este trabajo, pero sobre todo por la oportunidad que me ha brindado para realizar este trabajo y aprender de él.

A mis padres y hermana, por ayudarme y apoyarme día a día a lo largo de mis estudios, y en especial de este Máster.

Por último, a mis compañer@s del Máster, y en particular a los amig@s que me llevo de esta aventura, porque sin ellos esto no sería lo mismo. Gracias.

## **ÍNDICE**

<b><u>ÍNDICE</u></b> .....	3
<b><u>ABREVIATURAS</u></b> .....	5
<b><u>INTRODUCCIÓN</u></b> .....	6
▪ <b>CICLO OVÁRICO</b> .....	8
▪ <b>ESTIMULACIÓN OVÁRICA</b> .....	10
– <b>Baja Respuesta Ovárica</b> .....	14
– <b>Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO)</b> .....	15
▪ <b>ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA</b> .....	17
<b><u>OBJETIVO</u></b> .....	18
<b><u>MATERIAL Y MÉTODOS</u></b> .....	19
<b><u>DISCUSIÓN</u></b> .....	32
<b><u>RESULTADOS</u></b> .....	23
<b><u>CONCLUSIONES</u></b> .....	35
<b><u>BIBLIOGRAFÍA</u></b> .....	36

*Relación entre el estradiol sérico, la madurez ovocitaria y la tasa de embarazo.*

**ABREVIATURAS**

AMPc	Adenosin Monofosfato cíclico
FIV	Fecundación <i>in vitro</i>
FSH	Hormona Folículo Estimulante
FSHr	Hormona Folículo Estimulante recombinante
FSHu	Hormona Folículo Estimulante urinaria
GnRH	Hormona Liberadora de Gonadotropinas
hCG	Gonadotropina Coriónica Humana
HMG	Gonadotropina Humana Menopáusica
HUCA	Hospital Universitario Central de Asturias
ICSI	Inyección Intracitoplasmática de Espermatozoide
IGF-1	Factor de Crecimiento Insulínico
LH	Hormona Luteinizante
NADPH	Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato
SHO	Síndrome de Hiperestimulación Ovárica
TE	Transferencia de Embriones
TRA	Técnicas de Reproducción Asistida
VEGF	Factor de Crecimiento Vascular Endotelial

## **INTRODUCCIÓN**

El estradiol es una hormona sexual femenina del grupo de los esteroides que se produce en los ovarios y es responsable del desarrollo sexual normal en las mujeres y de la regulación del ciclo menstrual.

Para la síntesis del estradiol, es necesaria la acción combinada de las gonadotropinas, la LH (hormona luteinizante) que van a estimular las células intersticiales del estroma y el cuerpo lúteo del ovario y la FSH (hormona folículo estimulante), que fijarán su acción sobre las células granulosas del folículo de Graaf.

Los estrógenos esteroides se forman a partir de androstenediona o testosterona como precursores inmediatos. La reacción comprende la aromatización del anillo A, y esta es catalizada en tres pasos por una aromatasas que usa la forma reducida de NADPH (Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato) y oxígeno molecular como cosustratos. La actividad aromatasas reside dentro de una glucoproteína transmembrana y es esencial la NADPH-citocromo P450 reductasa. Ambas proteínas se localizan en el retículo endoplásmico de células de la granulosa ovárica, células de Sertoli y de Leydig testiculares, células del estroma de tejido adiposo, sincitiotrofoblastos placentarios, blastocisto previo a la implantación y diversas regiones del cerebro.

Los ovarios constituyen la principal fuente de estrógenos circulantes. El principal producto secretor es el estradiol, sintetizado por las células de la granulosa a partir de precursores androgénicos proporcionados por células de la teca. La actividad aromatasas es inducida por las gonadotropinas, que actúan por medio de receptores de membrana plasmática para incrementar las concentraciones intracelulares de AMPc (Adenosin Monofosfato cíclico). Las gonadotropinas y el AMPc también incrementan la actividad de la enzima de desintegración de la cadena lateral del colesterol y facilitan el transporte del colesterol, que es el precursor de todos los esteroides, hacia las mitocondrias de células que sintetizan esteroides. El estradiol secretado se oxida de manera reversible hasta generar estrona mediante la 17-hidroxiesteroide deshidrogenasa, y esos dos estrógenos pueden convertirse en estriol. Estas transformaciones ocurren en el hígado, principalmente. Los tres estrógenos se excretan en la orina junto con glucurónidos y conjugados fosfato (Goodman and Gilman's, 2001).

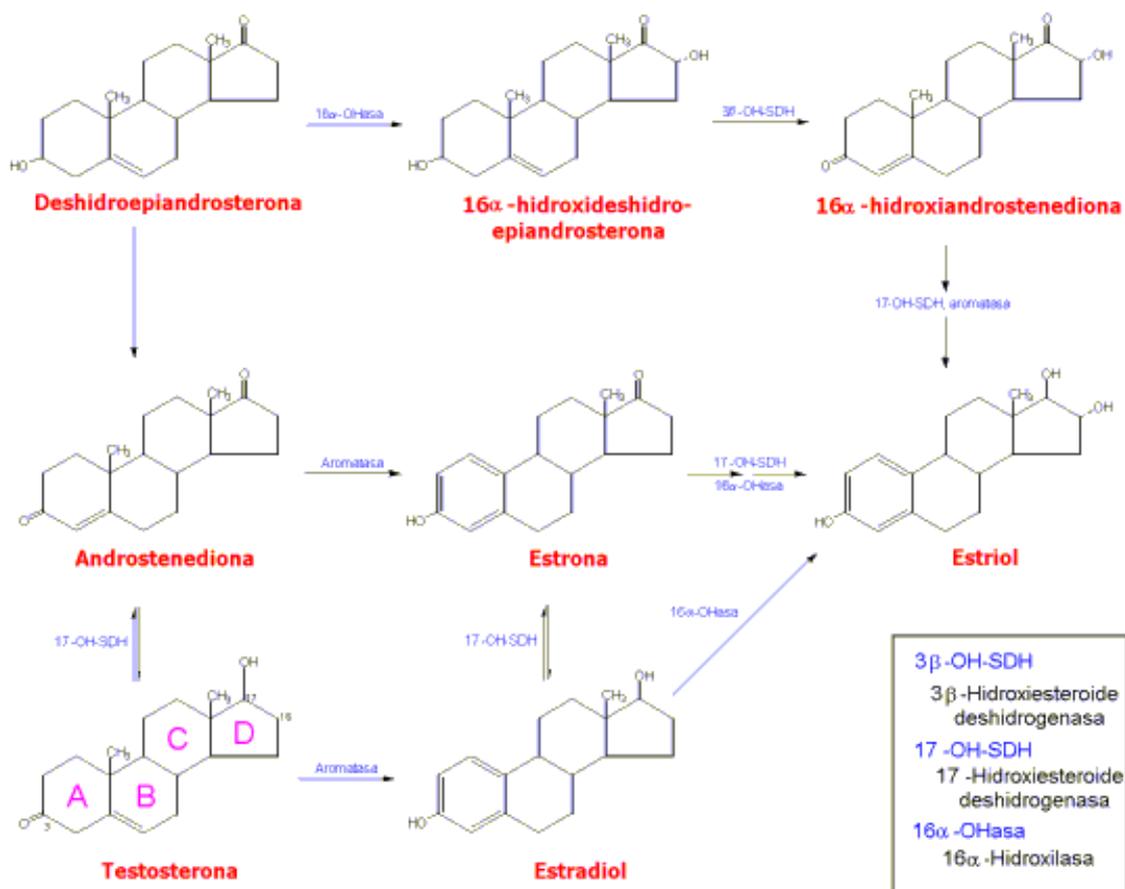


Figura 1. Biosíntesis de estrógenos (Goodman and Gilman's, 2001).

Los estrógenos actúan sobre el desarrollo, mantenimiento y funciones de los órganos sexuales femeninos: el útero, el cuello del útero, las trompas de falopio y las mamas; sobre los ciclos de actividad sexual y las características sexuales secundarias femeninas: la distribución de las grasas y del vello; pero además, tienen efectos metabólicos generales en todo el cuerpo, tales como el aumento de la lipogénesis, cambios en la sensibilidad a la acción de la insulina, efectos sobre el tejido óseo, efectos sobre el equilibrio electrolítico, neuroprotección...

A los estrógenos, progesterona y gonadotropinas se deben los ciclos menstruales de la mujer. Los estrógenos tienen acciones promotoras del crecimiento sobre las células del útero, vagina, glándula mamaria y sobre los folículos del ovario, favoreciendo en el útero y glándula mamaria la síntesis de receptores de progesterona (Goodman and Gilman's, 2001).

## **CICLO OVÁRICO**

La ovulación es el evento más importante de un ciclo fértil, ocurre sólo una vez en un momento de dicho ciclo. El proceso ovulatorio produce las dos hormonas ováricas: estradiol y progesterona.

El estradiol es producido únicamente por el folículo en desarrollo antes de la ovulación, también estimula las glándulas del cuello uterino para que segreguen un tipo especial de moco, que facilita que el espermatozoides atraviese el cérvix y alcance el óvulo. El estradiol también estimula el engrosamiento del endometrio que reviste internamente al útero.

Después de que se produzca la ovulación, a partir de la ruptura del folículo se forma el cuerpo lúteo, el cual segrega estradiol y progesterona. La progesterona se encarga del cambio brusco de las características del moco y coadyuda a la preparación del endometrio, previamente iniciada por el estradiol, para que se produzca la implantación del posible óvulo fecundado.

Los cambios cíclicos en la actividad ovárica están controlados por la secreción de dos hormonas en la hipófisis: la FSH y la LH. La producción de estas dos hormonas está a su vez controlada por el hipotálamo, que es un órgano endocrino y nervioso, que actúa como un centro integrador analizando las señales nerviosas de otras áreas del cerebro, incluyendo aquellas que son generadas por las emociones y los factores ambientales, como la luz y la oscuridad; y también, analiza las señales hormonales generadas en los ovarios y otras glándulas endocrinas, que son transmitidas por el torrente sanguíneo. En el hipotálamo se produce la GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas) que es un decapeptido liberado, de forma pulsátil, por neuronas GnRH en respuesta a diversos neurotransmisores. Su acción fisiológica más importante es estimular la síntesis de gonadotropinas (LH y FSH).

El ciclo ovárico progresa a través de una serie ordenada de eventos, durante la última mitad del ciclo se suprime la producción de FSH y LH por la hipófisis debido a la elevada secreción de estradiol y progesterona actuando por vía del hipotálamo. El cuerpo lúteo al final de dicho ciclo produce niveles decrecientes de estradiol y progesterona, lo que elimina esta supresión y eleva los niveles circulantes de FSH.

Los folículos del ovario tienen un nivel mínimo en sus requerimientos de FSH, por debajo del cual no se produce ninguna estimulación. Inicialmente, los valores de FSH están por debajo de este nivel de umbral, pero se elevan lentamente hasta pasarlo, y así un grupo de folículos es estimulado hacia un activo crecimiento. Pero tienen que pasar unos días de crecimiento para que los folículos empiecen a producir estradiol, el cual, es secretado al torrente sanguíneo y alcanza el hipotálamo.

Hay un nivel intermedio de producción de FSH que debe ser excedido antes que un único folículo sea impulsado para completar el proceso íntegro de la ovulación; y un nivel máximo que no debe ser excedido si no se estimularían muchos folículos, como veremos más tarde esto es lo que se necesita para llevar a cabo las técnicas de reproducción asistida y así obtener varios folículos. La producción de FSH requiere un preciso control por retroalimentación por el estradiol producido en los folículos.

Cuando se va a producir la ovulación, aumentan rápidamente los niveles de estradiol, lo que estimula la producción de moco cervical y suprime la producción de FSH, debido a la inhibina producida por las células de la granulosa del folículo, que hacen un feed-back negativo en la hipófisis disminuyendo la producción de FSH.

Este descenso de la FSH inicia un mecanismo de maduración dentro del folículo dominante, haciéndolo receptivo a la hormona LH. Los altos niveles de estradiol también activan un mecanismo de retroalimentación positiva en el hipotálamo, aumentando así el GnRH, produciéndose así una cantidad mayor de LH producida en la hipófisis. Este gran aumento de la LH es el que desencadena la ovulación, produciéndose esta unas 36 horas del pico máximo de LH.

En este intervalo previo a la ovulación, la producción de estradiol por el ovario disminuye. Después de la ovulación el folículo roto se transforma en un cuerpo lúteo que comienza a producir la progesterona, que va aumentar rápidamente, junto con el estradiol. El aumento de la progesterona y el estradiol tienen como función principal el desarrollo del endometrio.

Si no se produce gestación, el cuerpo lúteo degenera, se deja de producir progesterona y como consecuencia tampoco va a producir estradiol. Y aparece el sangrado menstrual como consecuencia de los bajos niveles de progesterona.

## Relación entre el estradiol sérico, la madurez ovocitaria y la tasa de embarazo.

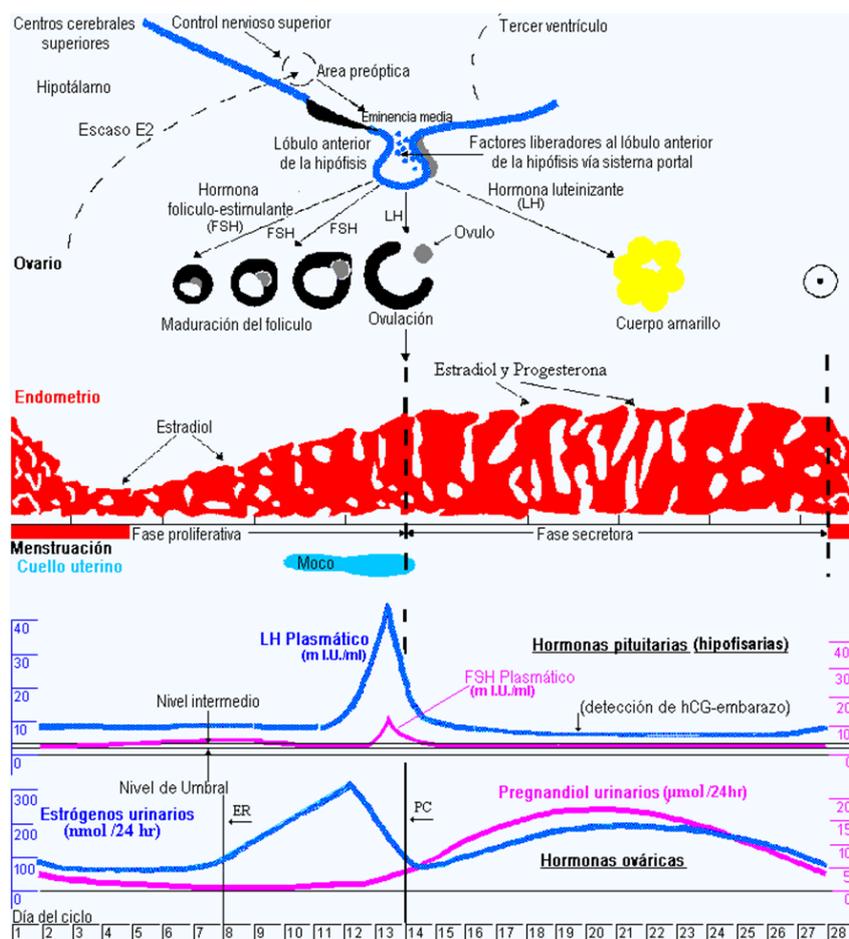


Figura 2. Eje hipotálamo – hipófisis – ovarios y Ciclo ovárico (Brown J. B., 2002).

## ESTIMULACIÓN OVÁRICA

La estimulación ovárica nos permite la obtención de más de un ovocito por ciclo, lo cual aumenta el porcentaje de embarazo al poder transferir al útero más de un embrión. Por este motivo se suele realizar un tratamiento estimulador de la ovulación, que consiste en la inducción de una ovulación múltiple mediante medicaciones hormonales.

Los fármacos más usados para la inducción del desarrollo folicular múltiple que se requiere en todo el proceso de FIV/ICSI (Fecundación in vitro / Inyección intracitoplasmática de espermatozoide) son las gonadotropinas. Las más usadas actualmente son la Gonadotropina humana menopáusica (HMG) y la hormona folículo estimulante (FSH) recombinante (FSHr) o urinaria (FSHu). Se requiere un monitoreo seriado del ciclo con ecografía transvaginal preferentemente a partir del quinto día de

estimulación y con controles sucesivos según la respuesta ovárica. Las determinaciones de estradiol pueden utilizarse como herramienta complementaria de evaluación.

Para dar comienzo a la estimulación de la ovulación múltiple se debe realizar tanto una ecografía transvaginal donde se observe ausencia de actividad folicular y un control analítico de estradiol sérico previo a la estimulación que debe ser menor a 50 pg/mL, para así confirmar la ausencia de actividad ovárica (Matorras, 2007).

#### Esquemas de estimulación:

*Régimen de dosis fija o sostenida:* se comienza desde la fase folicular temprana (día 2 – 3), previa confirmación de ausencia de actividad ovárica. La dosis de inicio de gonadotropinas se indica de acuerdo a las características de la paciente: el diagnóstico, la edad, la reserva ovárica, los antecedentes y las respuestas a las estimulaciones previas.

*Step down:* El objetivo de este protocolo es imitar el perfil de las concentraciones de FSH durante la fase proliferativa temprana y media de los ciclos naturales, disminuyendo así el consumo de gonadotropinas. Se comienza en fase folicular temprana (día 2 – 3), previa confirmación de ausencia de actividad ovárica.

Los protocolos de estimulación presentan el riesgo de luteinización prematura folicular, elevación de los niveles de LH durante el estímulo debido a los altos niveles de estradiol, y el de ovulación espontánea. La introducción, a finales de la década de los 80, de los análogos agonistas de GnRH y más recientemente de los análogos antagonistas de GnRH ha permitido reducir al mínimo dicho riesgo y mejorar la calidad de los ciclos estimulados.

**Agonistas de GnRH.** Son de uso habitual en protocolos de hiperestimulación ovárica controlada. Su mecanismo de acción consta de dos etapas: En la primera etapa se observa un efecto agonista, debido a que su unión a los receptores hipofisarios induce una liberación de gonadotropinas que disminuye el pool hipofisario de estas hormonas (efecto *flare-up*). Al cabo de una semana, se observa un efecto supresor, debido al estado *down regulation* que ejerce sobre los receptores hipofisarios, creando un estado hipogonadotrófico y evitando de esta forma un pico espontáneo de LH. Con el uso del agonista se logra una mayor sincronización del crecimiento de la masa folicular.

Existen diferentes protocolos de uso de los agonistas de GnRH, que varían de acuerdo al momento de iniciación con respecto al ciclo menstrual, aprovechando o no el efecto agonista.

–*Protocolos largos.* Pueden ser de inicio en fase folicular o lútea del ciclo previo al del estímulo. El más utilizado es el de inicio en fase lútea del ciclo previo. A partir de los 10 días de uso se evalúa la supresión ovárica mediante ecografía y la concentración de estradiol (menor 50 pg/mL). Una vez confirmada la supresión, se puede disminuir la dosis del análogo a la mitad y comenzar con la aplicación de gonadotropinas hasta alcanzar los criterios de administración de la Gonadotropina Coriónica Humana (hCG).

–*Protocolos cortos.* Comienza en la fase folicular del ciclo de la estimulación. Inician con el análogo desde la fase folicular temprana en una dosis fija diaria de acetato de leuprolide, entre otros. Así se aprovecha el efecto agonista del fármaco, ya que la hipersecreción hipofisaria inicial de gonadotrofinas endógenas que provoca, se suma la estimulación con gonadotrofinas para aumentar el reclutamiento folicular. La aplicación del análogo agonista continúa hasta el día de la aplicación de la hCG.

–*Protocolo ultracorto.* Es una extensión del anterior, su objetivo es utilizar el efecto agonista y disminuir al máximo la supresión hipofisaria. El análogo agonista se administra sólo durante 3 días junto con las gonadotrofinas.

**Antagonistas de GnRH.** Son antagonistas competitivos del receptor de GnRH, ocupan el receptor pero no desencadenan respuesta, por lo que producen una inmediata inhibición de la secreción hipofisaria de gonadotrofinas, sin producir el efecto *flare-up* de los agonistas y su acción puede revertirse por la administración de un análogo de GnRH. Se puede utilizar en dos formas:

–*Protocolo de dosis múltiples.* La dosis terapéutica mínima es de 0,25 mg/día. Según el modo en que se inicie su administración, se clasifica en rígido: siempre se inicia en día 5 – 6 de la estimulación; o flexible: su aplicación comienza cuando se alcanza alguno de los siguientes criterios: presencia de folículos mayores de 14 mm, niveles de estradiol sérico de al menos 150 pg/mL durante 48 horas deben considerarse como un posible estímulo para la elevación de la LH y se sugiere tenerlos en cuenta como criterio alternativo para la indicación del antagonista. En cualquiera de los dos

casos la administración del antagonista se realiza hasta 24 horas previas a la aplicación de la hCG.

–*Protocolo de dosis única.* Se administra una dosis única de 3mg una vez alcanzados los criterios de aplicación, y se repite si se prolonga la estimulación por más de tres días luego de administrado.

Sea el tratamiento con antagonistas o agonistas la hiperestimulación ovárica controlada se comienza el día 3 del ciclo con las gonadotropinas, concretamente con FSH recombinante y la dosis se ajusta en función de la respuesta esperada en cada paciente. Con los agonistas se pueden utilizar anticonceptivos orales o progestágenos desde el ciclo previo a la estimulación, para una mayor sincronización y evitar el rescate del cuerpo lúteo previo (Matorras, 2007).

La estimulación ovárica debe estar monitorizada mediante control ecográfico y analítico cada 48 horas. La finalidad de este control es la optimización del ciclo para una mejor coordinación de la maduración folicular final y conseguir un buen número de ovocitos, y también la detección precoz y prevención del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) (Matorras, 2007).

La maduración final ovocitaria se realiza mediante la administración de hCG recombinante que se administra cuando en los controles ecográficos se encuentran folículos mayores de 18 mm; además estos controles deben ir acompañados de determinaciones séricas de estradiol, para completar la información y evitar riesgos de SHO. La hCG se usa como tratamiento estandarizado para imitar el pico de LH e inducir la maduración folicular requerida para la punción de los folículos ováricos. Esta acción es debida a que la molécula de la hCG es similar estructuralmente que la LH, y por tanto, la hCG usa los receptores periféricos de la LH (Matorras, 2007).

La punción folicular transvaginal y aspiración ovocitaria, se realiza 36 horas después de la administración de la hCG, mediante sonda ecográfica (Matallín, *et al.*, 2008).

Aunque la fase lútea está fuera del periodo de estimulación, también debe ser considerado su tratamiento. La supresión de la hipófisis luego del uso de agonistas de GnRH, que se observa hasta dos semanas después de suspenderlos, y la destrucción de los folículos/cuerpos lúteos obligan a suplementar farmacológicamente la fase lútea con

progesterona. La administración de la progesterona debe iniciarse el día de la punción folicular (Daya, 1988).

En la estimulación hay dos situaciones especiales que no hay que dejar de mencionar: las pacientes con baja respuesta ovárica o pobres respondedoras y las pacientes con alta respuesta a la estimulación que pueden cursar con un síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), que sí es grave, puede terminar con la vida de la paciente.

### **Baja Respuesta Ovárica**

Se han hecho propuestas para unificar criterios para definir las pacientes con mala respuesta ovárica, pero no hay un acuerdo al respecto. En algunos casos se puede predecir la baja respuesta a la estimulación ovárica al completar la historia clínica y las pruebas de estudio de esterilidad. Sin embargo, en otros casos se llega al diagnóstico de baja respondedora durante el ciclo de estimulación, al comprobar que presentan menor número de folículos de los esperados para la edad de la paciente, morfología ovárica, FSH basal y masa corporal.

Definiremos a las bajas respondedoras como aquellas pacientes con antecedentes de un ciclo cancelado y/o recuperación de 3 o menos ovocitos en ciclos de FIV/ICSI tras una pauta de estimulación adecuada. Aunque no hay una definición bien establecida ni totalmente aceptada de la baja respondedora, pero lo que sí se conoce es que una pobre respuesta a la estimulación ovárica se debe principalmente a una reserva ovárica disminuida y a una edad materna avanzada (Muñoz, *et al.*, 2007).

La prevalencia de bajas respondedoras dentro del global de pacientes de reproducción asistida es muy variable, dependiendo de la bibliografía de un 9 a un 24%, ya que depende de múltiples factores (Keay, 1997) (Muñoz, *et al.*, 2007).

La principal causa es la disminución de la reserva ovárica. Hay mujeres que nacen con una dotación menor de oogonias y otras que desarrollan en cada ciclo una proporción excesiva de folículos. Se describe también la disminución de receptores de gonadotropinas en las células de la granulosa ovárica por anomalías bioquímicas en el proceso de respuesta, o por estar bloqueados por autoanticuerpos contra las mismas (Pellicer, *et al.*, 1994).

Para un buen diagnóstico a posteriori al ciclo de estimulación, se realizarán pruebas previas al inicio del ciclo que ayudarán a orientar el protocolo de tratamiento del ciclo. Los principales test predictivos de mala reserva ovárica se basan en la analítica hormonal en segundo o tercer del ciclo, valorando la FSH, los niveles de estradiol y la Inhibina B; y los test ecográficos que orientan el número de folículos antrales. Estas mujeres que responden pobremente a los protocolos de estimulación ovárica normalmente tienen niveles altos de FSH y estradiol en día 3, bajos niveles de inhibina B, bajo recuento de folículos antrales, y tras estimulación ovárica muestran un pequeño número de folículos desarrollados y bajos niveles de estradiol (Muñoz, *et al.*, 2007).

En este tipo de pacientes se deben evitar los protocolos de supresión hipofisaria larga, ya que se consigue mejor respuesta con protocolos de *flare-up* ultracortos con agonistas de la GnRH o bien antagonistas, aunque el protocolo ideal para estas pacientes no se ha encontrado (Akman, 2001). La dosis y el tipo de gonadotropinas, la tendencia es a indicar la FSH recombinante en dosis de 450 UI/día desde el segundo o tercer día del ciclo y en los últimos días de estimulación es conveniente añadir la LH.

La reducción del número de ovocitos suele acompañarse de peor calidad de los mismos, por lo que son un grupo de pacientes con bajas tasas de embarazo por ciclo. La alternativa más eficaz en cuanto a conseguir un embarazo evolutivo es recurrir a la donación de ovocitos.

Los resultados en cuanto a gestación difieren dentro de las bajas respondedoras dependiendo de su edad. En pacientes añosas, la calidad ovocitaria está comprometida independientemente del número de ovocitos, mientras que pacientes jóvenes con pocos ovocitos no tienen por qué tener mala calidad ovocitaria (Muñoz, *et al.*, 2007).

### **Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO)**

El síndrome de hiperestimulación ovárica es una complicación iatrogénica que puede amenazar la vida de las pacientes sometidas a tratamientos de estimulación ovárica.

Es difícil calcular la incidencia del síndrome ya que las formas leves no siempre se diagnostican, pero la incidencia actual del SHO se sitúa en torno al 2,6%. Se

observan en promedio dos casos de síndrome severo por cada 200 ciclos de inducción de la ovulación con la FSH pura y hCG (Gaona-Arreola, 2010).

El SHO se desarrolla con la presencia de la hCG, que ocasiona la liberación de las interleucinas 1 y 6, IGF-1 (factor de crecimiento insulínico), angiotensina II y VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial), que producen un aumento de la permeabilidad vascular con salida de agua y proteínas del espacio intravascular al tercer espacio. Esto provoca una disminución del volumen intravascular responsable de los síntomas del síndrome: hipotensión, oliguria, ascitis, aumento de la viscosidad sanguínea, hiponatremia (bajos niveles de sodio en sangre) e hipercaliemia (altos niveles de potasio en sangre). El cuadro es autolimitado y en ausencia de gestación la paciente retorna a la normalidad.

La prevención de la aparición del SHO es un objetivo controlado por los especialistas de reproducción, pues, aunque es autolimitado, hay casos de muertes en pacientes con esta complicación. Hay diferentes factores de riesgo, aunque cualquier paciente lo puede desarrollar: la edad joven, la delgadez, el síndrome de ovario poliquístico y las dos características más importantes son: el estradiol en suero elevado, más de 2500 pg/ml o el aumento rápido de los niveles de estradiol (mayor del 75% del día anterior) y la imagen ecográfica del signo del collar de perlas alrededor del ovario (Asch, 1991).

La aparición del SHO está ligada a la administración de la hCG, por lo que si no se administra se evita su aparición, pero hay otras medidas en el protocolo de estimulación que se pueden tomar antes de la administración de la hCG. En aquellas pacientes con factores de riesgo se deben seguir pautas con dosis bajas 100-150 UI de gonadotropinas y protocolos *step up* o *step down* que persiguen reclutar una cohorte menor de folículos y a la vez una atresia folicular aumentada.

Se ha visto una menor incidencia de SHO con el uso de protocolos con antagonistas de GnRH frente al protocolo largo con agonistas. El antagonista de la GnRH, es una molécula cuyo mecanismo de acción se basa en ocupar el receptor de GnRH hipofisario, pero a diferencia del agonista, el complejo antagonista – receptor no se internaliza y pone en marcha segundos mensajeros para desarrollar su acción. Por ello, la administración de un bolo de agonista al final de la estimulación ovárica en

protocolos con antagonistas, provoca una liberación brusca de FSH y sobre todo LH (*flare-up*), capaz de provocar el pico fisiológico de LH similar a un ciclo natural, y que es capaz de madurar todos los folículos. De esta forma, se evita la administración de HCG y por lo tanto, evitamos la aparición del síndrome (Fauser, *et al.*, 2002).

En muchos casos, cuando los niveles de estradiol en suero son excesivamente altos el día de la administración de la hCG o del bolo de agonistas se cancela la transferencia embrionaria para prevenir la aparición del SHO, en este caso los embriones se criopreservan para evitar un embarazo que produciría la hCG endógena y se transferirían en ciclos posteriores.

### **ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA**

Entre los principales factores predictivos de un procedimiento exitoso están: edad de la paciente, concentraciones basales de estradiol y FSH, grosor endometrial y concentraciones séricas de estradiol en el momento de administración de la hCG. Como la producción de estradiol depende de cada uno de los folículos en desarrollo, el valor de la concentración sérica de estradiol en la administración de la hCG pudiera ser indicativo de una mala, óptima o respuesta excesiva (SHO) al tratamiento hormonal.

El efecto fisiológico del estradiol es objeto de estudio en los resultados de las técnicas de FIV/ICSI, ya que muchos de los estudios realizados ofrecen pruebas contradictorias.

Un estudio retrospectivo de pacientes que se someten a técnicas de reproducción asistida *in vitro*, analiza 523 ciclos separados en tres cortes según la concentración sérica de estradiol en el momento de administración de la hCG. Comparando la cantidad de folículos aspirados, índices de fertilización, de implantación y de embarazo. Obtiene en sus resultados que a menor nivel de estradiol, menor es la cantidad de ovocitos obtenidos, pero el índice de madurez es más alto cuando el nivel de estradiol es menor; y la tasa de embarazo es mayor en el grupo intermedio de estradiol (1000 – 4000 pg/mL). Concluyendo que los valores de estradiol son intermedios se obtienen mejores resultados TRA. (Carmona-Ruíz, *et al.*, 2010).

Otro estudio retrospectivo de 179 pacientes, divididas en grupos según niveles de concentración sérica de estradiol antes de la administración de la hCG, evalúa el número de ovocitos obtenidos, número de ovocitos en metafase II y su correlación con la tasa de embarazo. Obtiene una correlación entre el porcentaje de ovocitos maduros y la mayor tasa de embarazo; el mayor porcentaje de ovocitos maduros se sitúa en el grupo de menor nivel de estradiol (<1000 pg/mL). Concluye con que las concentraciones de estradiol sérico antes de la hCG no tienen valor pronóstico para la tasa de embarazo. Pero el estudio indica que la tasa de embarazo tiene una relación directamente proporcional con el porcentaje de ovocitos maduros, más que con los niveles de estradiol (Kably, 2008).

Por último, el estudio retrospectivo de 274 ciclos de FIV, separados en grupos según el nivel de estradiol sérico en el día de administración de la hCG, evalúa los impactos de los altos niveles de estradiol en el número de ovocitos obtenidos, tasa de embarazo y tasa de implantación. Obtiene que a mayor concentración de estradiol sérico mayor número de ovocitos obtenidos y la tasa de embarazo es mayor en el grupo de (2000-3000 pg/mL de estradiol), pero no de forma significativa. Por lo que concluye que los altos niveles de estradiol no son perjudiciales para los resultados de las TRA. Pero que futuros estudios deben definir un rango de estradiol óptimo para mejorar los resultados de estas TRA (Cheng-Hsuan, *et al.*, 2007).

Por tanto, como podemos observar en estos trabajos, los resultados y las conclusiones obtenidas varían mucho de unos trabajos a otros. Por lo tanto el propósito de nuestro estudio, es aportar nuevos datos que dilucidan esta variedad de datos.

## **OBJETIVO**

El objetivo de este estudio es correlacionar las concentraciones de estradiol sérico de un ciclo de FIV/ICSI, en el día de la administración de la hCG, con el número de ovocitos obtenidos en la punción, el número de ovocitos en metafase II y la tasa gestación.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se trata de un estudio retrospectivo, que incluye los datos de la base de datos clínica y embriológica de pacientes que se sometieron a un tratamiento de FIV/ICSI en la Unidad de Reproducción Asistida del Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) durante el año 2011 y principios de 2012. Se seleccionan y analizan 460 ciclos de estimulación ovárica de pacientes que se sometieron a tratamiento de reproducción asistida *in vitro*. Por que eran aquellos de los que poseíamos todos los datos para el estudio.

La edad de las pacientes no supera los 41 años. Las Unidades de Reproducción en Hospitales Públicos, no admiten a tratamiento a mujeres con 40 años cumplidos.

En el caso del factor masculino, se comprobó que la calidad seminal (desde normozoospermico a oligoastenoteratozoospermico), está igualmente distribuida en todos los grupos de pacientes, por lo cual de afectar a la calidad embrionaria, lo haría de forma aleatoria.

Los protocolos de estimulación ovárica utilizados son de dos tipos de: protocolo corto y protocolo largo. Ambos usan gonadotropinas para la estimulación ovárica, pero se diferencian en el tipo de análogo que se usa para realizar el frenado hipofisario. En el caso de los protocolos largos, se realizan con agonistas de la GnRH y se inician en la fase lútea media del ciclo previo a la estimulación, concretamente en el día 21. En el caso de protocolos con antagonistas, el análogo se incorpora al sexto día de haber iniciado el estímulo y a las pacientes se les administran anticonceptivos el ciclo previo.

La estimulación ovárica se realiza con gonadotropinas, recombinantes en la mayoría de los casos, aunque en algún ciclo también se usan gonadotropinas urinarias ultrapurificadas. Las dosis de las gonadotropinas se ajustan en función de la edad, del peso de la paciente y de los marcadores de reserva ovárica, como son la FSH y el estradiol, medidos en el tercer día del ciclo o el recuento de folículos antrales.

La inducción de la ovulación se provoca 36 horas previas a la punción folicular y en la mayoría de los casos se usa hCG recombinante. Sólo algunos casos, en el que la paciente tiene riesgo de sufrir un síndrome de hiperestimulación ovárica y el protocolo de la estimulación es con antagonista, se usan los agonistas de la GnRH para desencadenar la ovulación.

La duración de la estimulación oscila entre 10 y 12 días dependiendo de la respuesta al tratamiento.

A todas las pacientes se les realizan determinaciones séricas de FSH y estradiol; en día 3 (valores basales) y de estradiol en el día de administración de la hCG. Se valoraron, además, el crecimiento folicular mediante ecografías seriadas durante la estimulación del ciclo.

La punción folicular se realiza en el quirófano de FIV, bajo sedación anestésica y seguida por ecografía vaginal, a las 36 horas después de la administración de la hCG que induce la ovulación.

El procesamiento de los gametos femeninos en el laboratorio se lleva a cabo de la siguiente forma. La captación de los ovocitos se realiza en campana de flujo laminar con superficie calefactada. Los líquidos foliculares procedentes de la punción se examinan a la lupa y se recogen todos los ovocitos pasándolos a una placa con medio de cultivo y se pasan a una incubadora a 37°C y atmósfera del 6% de CO<sub>2</sub>.

En la mayoría de los ciclos, la ICSI fue la técnica elegida para la fertilización y sólo en algunos casos seleccionados parte de la cohorte de los ovocitos se inseminan por fecundación *in vitro* convencional.

Los medios de cultivo usados en todos los casos son de la casa comercial COOK® y se siguen los protocolos establecidos por la casa en el cultivo de los gametos y los embriones.

La fertilización se observa a las 16 – 18 horas post-punción, y sólo se mantienen en cultivo aquellos cigotos en los que se observan 2 pronúcleos y 2 corpúsculos.

Los embriones se mantienen en cultivo 2 o 3 días post-punción. La clasificación de los mismos se lleva a cabo siguiendo la clasificación de ASEBIR, que establece 4 categorías A – D. Los embriones tipo A son los que más capacidad de implantación tienen y los D los que menos.

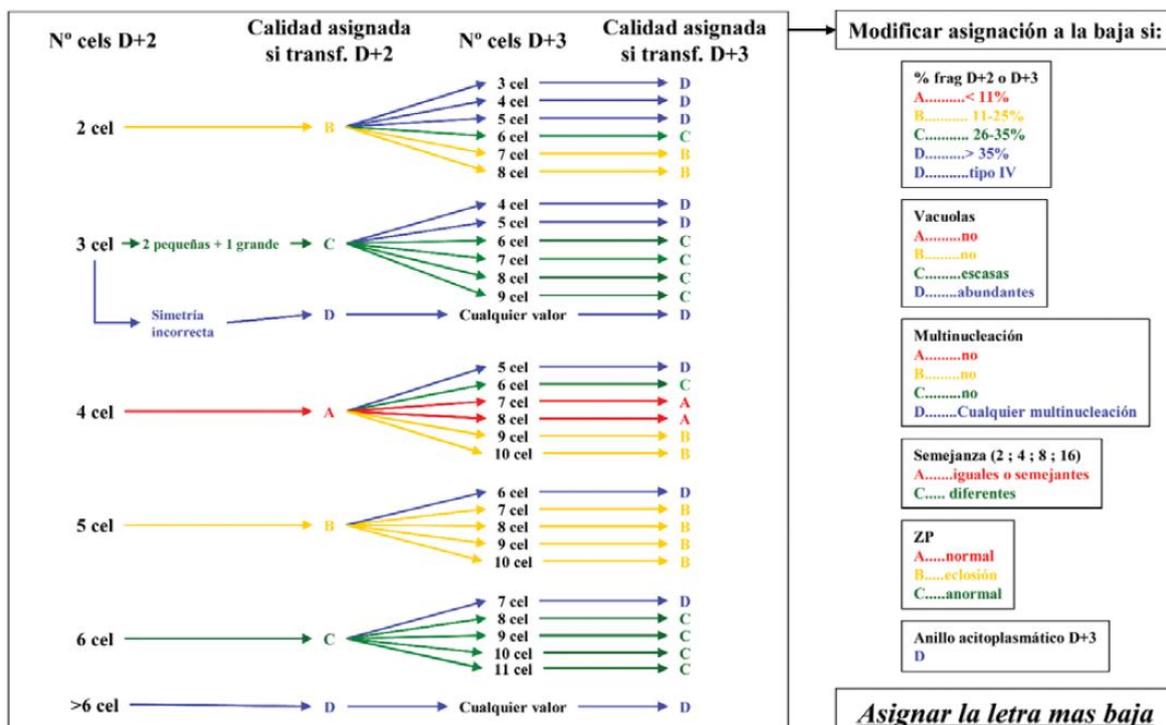


Figura 3. Clasificación embrionaria de ASEBIR.

La transferencia embrionaria se realiza en Día +2 o Día +3, y normalmente, de acuerdo con la pareja se transfieren 2 embriones. Sólo en casos seleccionados en los que el riesgo de embarazo triple es bajo, se transfieren 3 embriones. Los casos de transferencia de un embrión se producen sólo cuando no se dispone de más embriones o si la pareja no acepta el riesgo de un embarazo gemelar.

Los embriones sobrantes que no se transfieren, se vitrifican o no dependiendo de la calidad embrionaria. Sólo se vitrifican embriones A y B. Algún embrión de calidad C se vitrifica si se acompañaba de embriones de categorías A y B. Los embriones tipo D no se criopreservan nunca.

Después de la transferencia la paciente se mantiene con progesterona para soporte de la fase lútea. El embarazo bioquímico se evidencia a los 15 días de la transferencia embrionaria mediante un test de embarazo comercial con la primera orina de la mañana o a través de una prueba sérica de la fracción  $\beta$  de la hCG.

Los 460 ciclos seleccionados y analizados se dividieron, según las concentraciones del estradiol sérico previo a la administración de la hCG, en tres grupos: Grupo I, pacientes con concentraciones de estradiol sérico menores de 1000

pg/mL, Grupo II, concentraciones de estradiol entre 1000 – 3000 pg/mL; y Grupo III, concentraciones de estradiol mayores de 3000 pg/mL. En los grupos tres grupos se analizaron las siguientes variables: la concentración máxima de estradiol sérico, el número de folículos observados, número de óvulos aspirados maduros y el índice de embarazo.

<b>Grupo</b>	<b>Concentración de Estradiol Sérico (pg/mL)</b>
<b>I</b>	< 1000
<b>II</b>	1000 - 3000
<b>III</b>	> 3000

*Tabla 1. Cortes de estradiol por grupos.*

Se comparó la influencia que puede ejercer las concentraciones de estradiol sérico en los resultados de las pacientes que ingresaron a programas de reproducción asistida.

Los datos se almacenaron en una tabla de datos de EXCEL y se analizaron usando el software SPSS/12. Los datos son expresados en medias, desviaciones típicas y medianas. Para los datos obtenidos se realiza el análisis estadístico entre los distintos grupos de pacientes usándose pruebas paramétricas o no paramétricas. Se aplican las pruebas no paramétricas de U de Mann-Whitney para dos muestras independientes y la prueba W de Wilcoxon para dos muestras relacionadas. La prueba significación estadística de Kruskal-Wallis no paramétrica se usa para contrastar la hipótesis nula cuando los parámetros de localización de dos o más grupos son iguales, es una alternativa a la prueba F del análisis de la varianza para diseños de clasificación simple, se comparan varios grupos pero usando la mediana de cada uno de ellos, en lugar de las medias.

## **RESULTADOS**

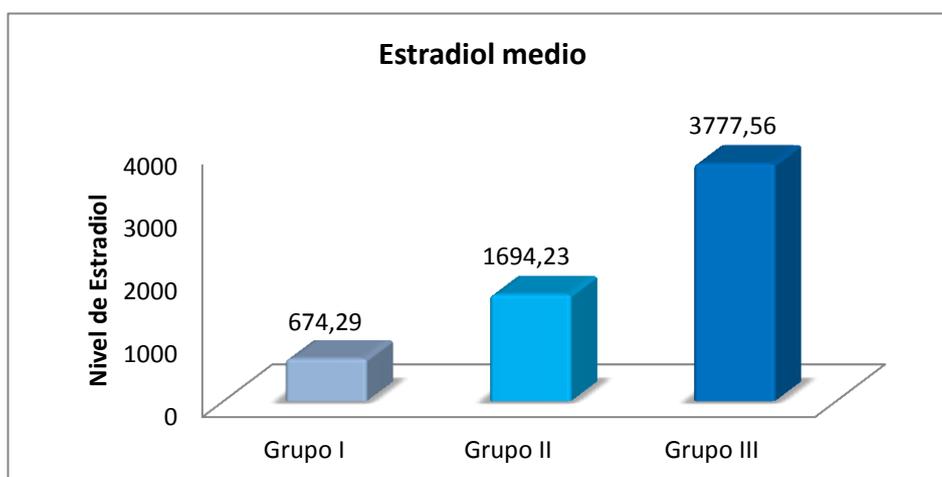
Los resultados estadísticos se exponen en las **Tablas 3, 4, 6 y 7**.

En el estudio se incluyeron a 460 pacientes a los que se les realizó FIV/ICSI de la Unidad de Reproducción Asistida del Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Las características de cada uno de los grupos dependen de la concentración de estradiol sérico en el día de la aplicación de la hCG. Distribuyéndose así las pacientes por grupo: en el Grupo I, hay un total de 81 pacientes; en el Grupo II, hay 336; y en el Grupo III, hay 43 (**Tabla 2**).

	<b>Concentración de Estradiol (pg/mL)</b>	<b>Nº Pacientes</b>	<b>Nº de ovocitos obtenidos</b>	<b>Nº Ovocitos metafase II</b>	<b>Madurez ovocitaria</b>
<b>Grupo I</b>	< 1000	81	5,98	4,72	78,93%
<b>Grupo II</b>	1000 – 3000	336	9,80	7,01	71,53%
<b>Grupo III</b>	> 3000	43	13,63	9,19	67,42%

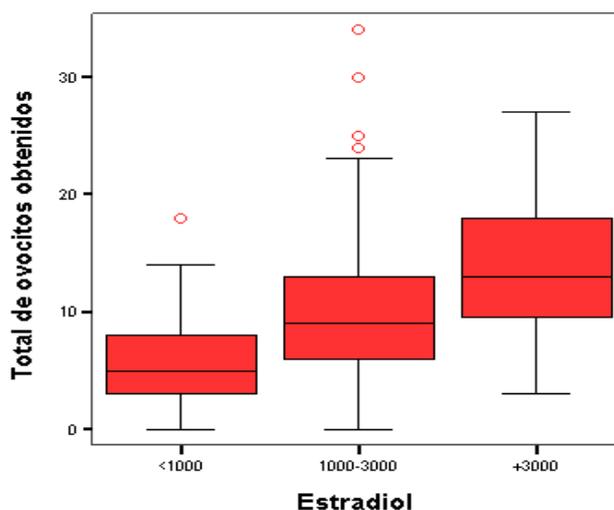
*Tabla 2. Relación de la concentración de estradiol por grupo, nº pacientes, nº ovocitos obtenidos y metafase II, y madurez ovocitaria.*

Como vemos en el **Gráfico 1**, los niveles de estradiol medio por grupo son: para el Grupo I de 674,29, para el grupo intermedio de 1694,23, y para el grupo de mayor nivel de estradiol sérico el valor medio es 3777,56.

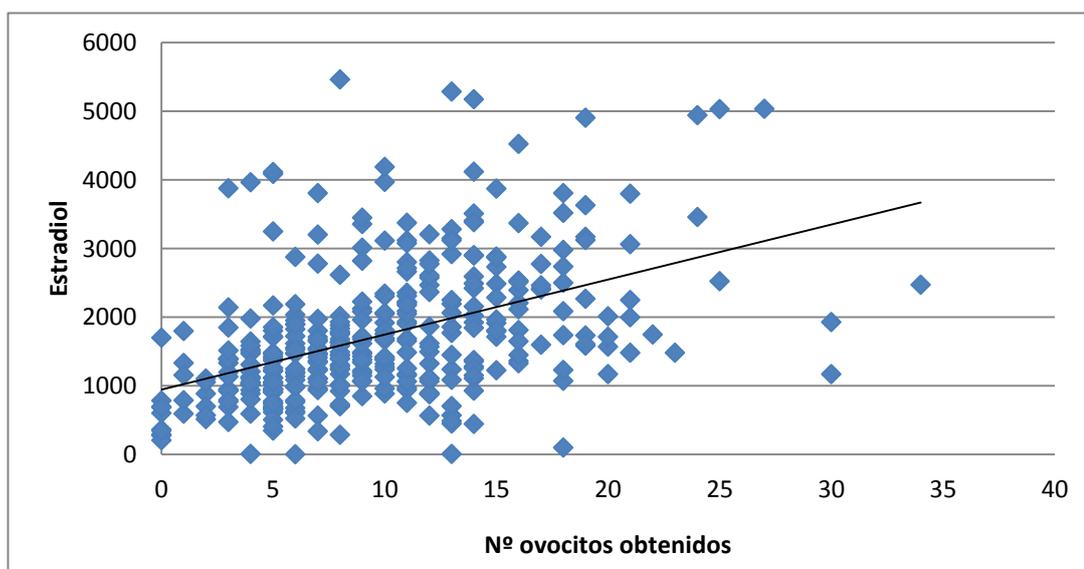


*Gráfico 1. Estradiol medio.*

Los valores del total de ovocitos obtenidos en la punción tienen tendencia a aumentar según aumenta la concentración estradiol sérico, es decir, a mayor concentración del estradiol mayor número de ovocitos obtenidos (**Gráfico 2 y 3**). La diferencia entre la cantidad de ovocitos obtenidos en la punción, fue diferente entre los tres grupos: Grupo I, 5,98 ovocitos obtenidos; Grupo II, 9,80 ovocitos obtenidos; y Grupo III, 13,63 ovocitos obtenidos (**Gráfico 6**).

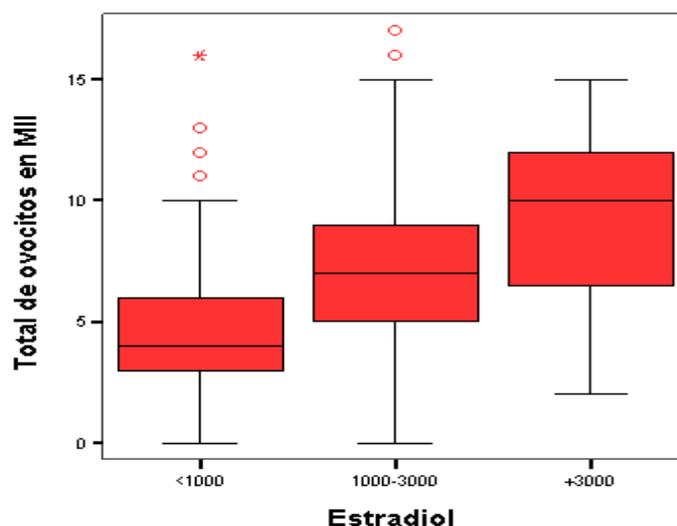


*Gráfico 2. Relación del E2 con el Total de ovocitos obtenidos.*

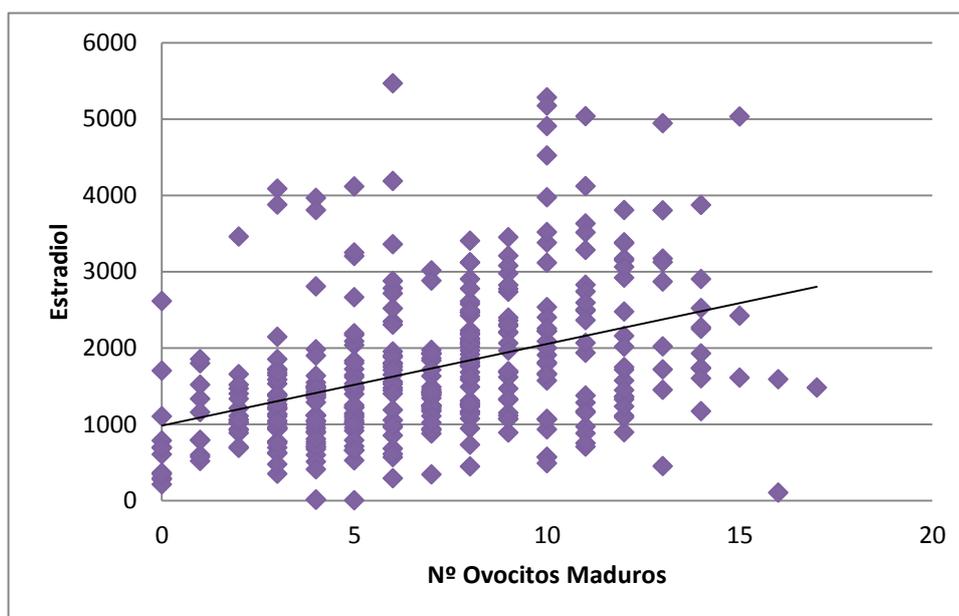


*Gráfico 3. Relación del Estradiol con el número de ovocitos obtenidos.*

El total de ovocitos en Metafase II fue significativamente más alto también en el Grupo III, siguiendo la misma tendencia que sigue la relación entre estradiol y ovocitos obtenidos. Es decir, se obtienen mayor cantidad de óvulos en metafase II conforme se incrementan las cifras de estradiol sérico (Gráfico 4 y 5). El número medio de ovocitos en metafase II en los diferentes grupos es: Grupo I, 4,72 óvulos en metafase II; Grupo II, 7,01 óvulos en metafase II; y Grupo III, 9,19 óvulos en metafase II (Gráfico 6).



*Gráfico 4. Relación del Estradiol con los óvulos maduros.*



*Gráfico 5. Relación del estradiol con la madurez ovocitaria.*

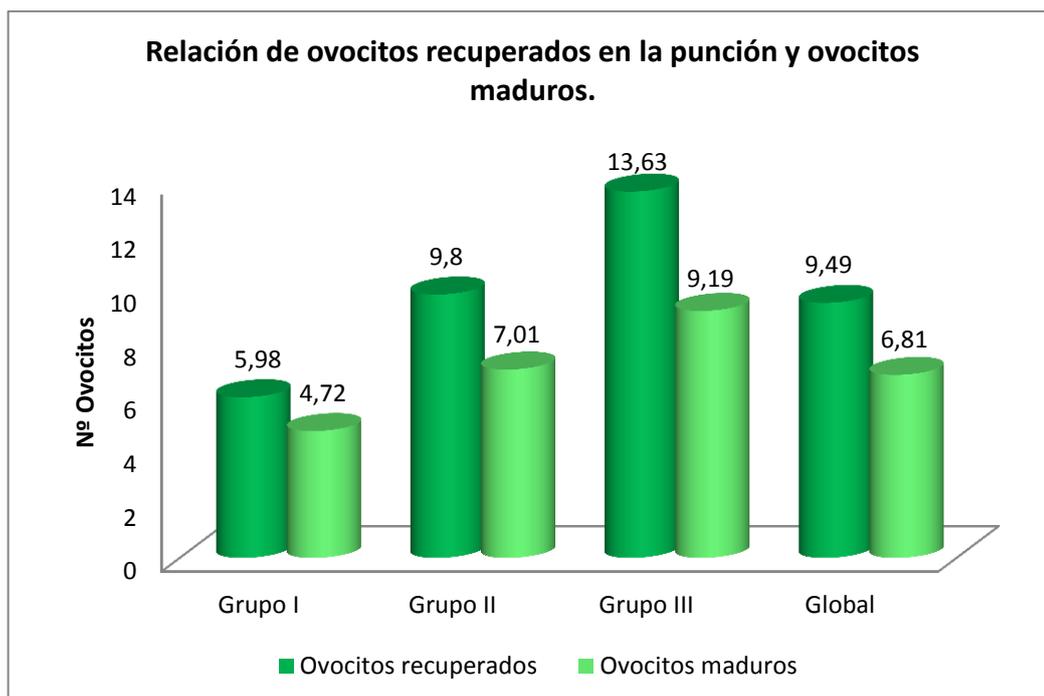


Gráfico 6. Relación de ovocitos recuperados en la punción y ovocitos maduros.

Aunque vemos que la tendencia es que, a mayor nivel de estradiol mayor cantidad de ovocitos. Sí se calcula el porcentaje de ovocitos maduros por grupo en cuanto a ovocitos recuperados, vemos que el grupo III es el que peor madurez ovocitaria presenta ya que se recuperan muchos ovocitos, pero del total recuperados solamente son maduros el 67,42%, en cambio en el Grupo I se recupera un número menor de ovocitos (5,98) y de estos el 78,93% (4,72) son maduros (Gráfico 7).

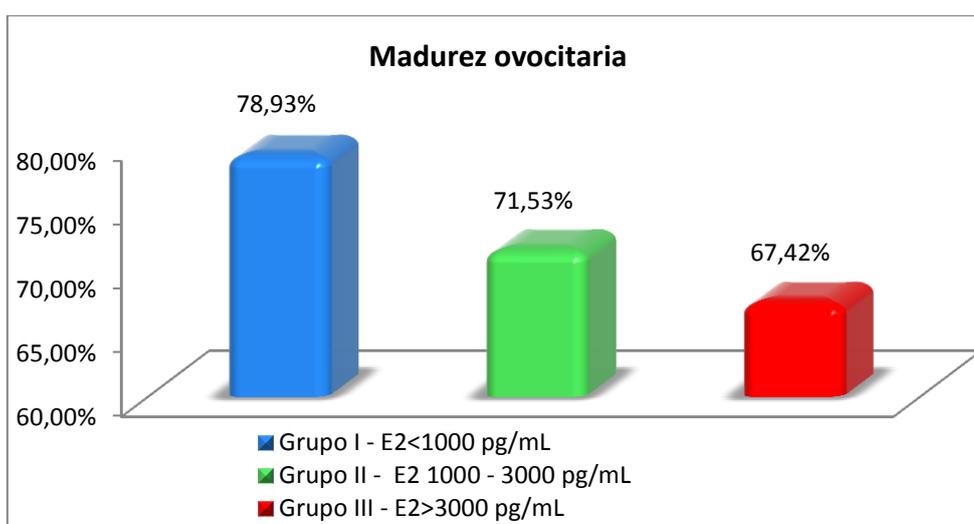


Gráfico 7. Madurez ovocitaria.

*Relación entre el estradiol sérico, la madurez ovocitaria y la tasa de embarazo.*

	V2	N	Media	Desv. típ.	Mediana	Mínimo	Máximo
Valor del Estradiol	1	81	674,29	249,435	705,00	1	992
	2	336	1694,23	503,049	1609,00	1005	2996
	3	43	3777,56	703,253	3510,00	3013	5463
	Total	460	1709,38	911,452	1502,00	1	5463
Total de ovocitos obtenidos	1	81	5,98	4,093	5,00	0	18
	2	336	9,80	5,215	9,00	0	34
	3	43	13,63	5,952	13,00	3	27
	Total	460	9,49	5,465	8,50	0	34
Total de ovocitos en MII	1	81	4,72	3,454	4,00	0	16
	2	334	7,01	3,402	7,00	0	17
	3	43	9,19	3,304	10,00	2	15
	Total	458	6,81	3,587	7,00	0	17

**Tabla 3. Tabla estadístico: Estradiol, Ovocitos obtenidos y Ovocitos MII.**

	Total de ovocitos obtenidos	Total de ovocitos en MII
Chi-cuadrado	59,974	49,457
gl	2	2
Sig. asintót.	,000	,000

a Prueba de Kruskal-Wallis  
b Variable de agrupación: V2

**Tabla 4. Estadísticos de contraste (a, b).**

En cuanto a la tasa de gestación de las 460 pacientes, 81 tuvieron concentraciones séricas de estradiol menores de 1000 pg/mL, con una tasa de embarazo de 12,34% (Grupo I). 43 mujeres tenían cifras de estradiol mayores de 3000 pg/mL (Grupo III) y 10 presentaron embarazo (tasa de embarazo de 23,25%); por último, 336 pacientes tuvieron concentraciones de estradiol séricas entre 1000 y 3000 pg/mL y 89 de ellas se embarazaron (tasa de embarazo de 26,48%) (**Tabla 5**) (**Gráfico 8**). Realizando un análisis en global en un total de 460 pacientes, obtienen gestación 110, lo que significa un 23,91% de tasa de embarazo en las TRA en este centro (**Tabla 6**).

	Concentración de Estradiol (pg/mL)	Nº Pacientes	Nº de ovocitos obtenidos	Nº Ovocitos M II	Madurez ovocitaria	Tasa de embarazo
<b>Grupo I</b>	< 1000	81	5,98	4,72	78,93%	12,24%
<b>Grupo II</b>	1000 – 3000	336	9,80	7,01	71,53%	26,48%
<b>Grupo III</b>	> 3000	43	13,63	9,19	67,42%	23,25%

Tabla 5. Relación por grupos de la concentración de estradiol, nº pacientes, nº ovocitos obtenidos y metafase II, madurez ovocitaria y tasa de embarazo.

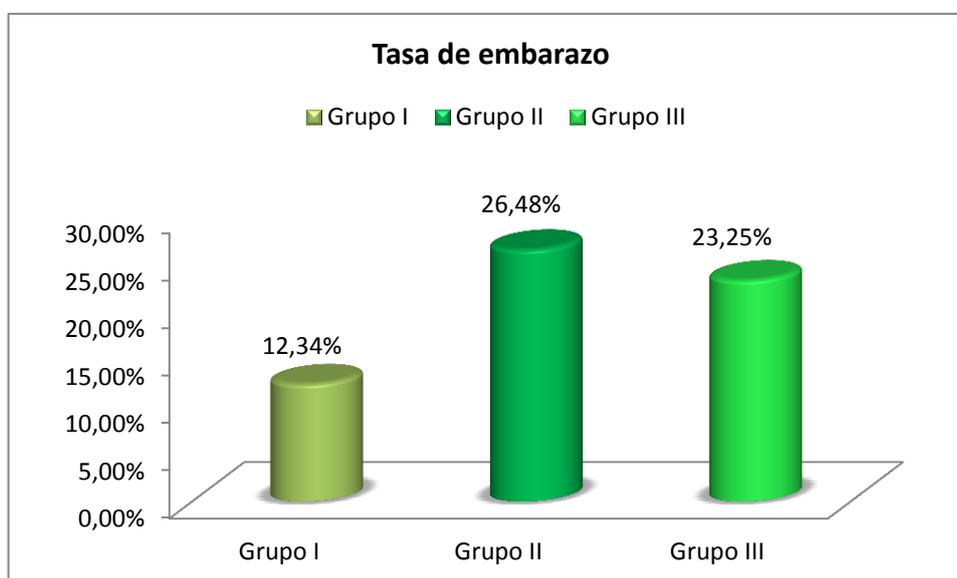


Gráfico 8. Tasa de embarazo.

Analizando por separado los ciclos de las pacientes que tienen gestación, los niveles de estradiol medios por grupo varían. Se pueden observar en el [Gráfico 9](#) y son los siguientes: para las pacientes con el estradiol menor de 1000 pg/mL, Grupo I la media es 687,1; para el Grupo II con estradiol sérico entre 1000 y 3000 pg/mL, la media es 1752,74; y por último, para las pacientes del Grupo III (E2 > 3000 pg/mL) la media de estradiol es de 3401.

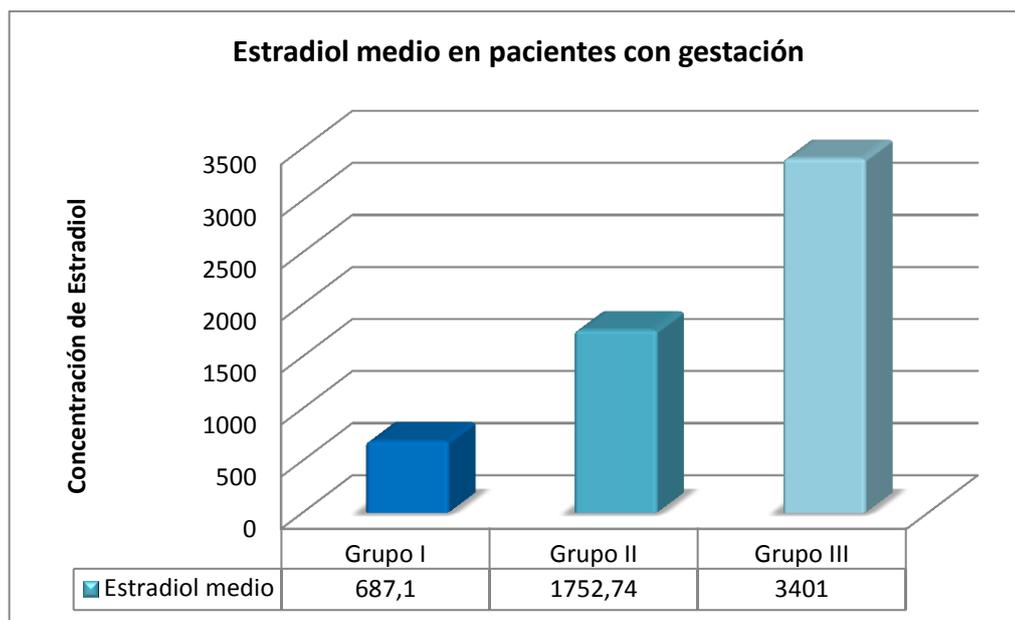


Gráfico 9. Estradiol medio en las pacientes con gestación.

Las pacientes que consiguen gestación analizadas, grupo a grupo, vemos que la media de ovocitos extraídos en el grupo I es de 7,4, de estos son maduros 5,4; en el grupo II y III el número medio de ovocitos obtenidos es similar, 10,89 y 11,1 respectivamente, y de estos son maduros: 7,86 en el caso del Grupo II y 8 en el Grupo III.

Si analizamos por grupos, la media de ovocitos obtenidos por punción y los maduros, en los ciclos de pacientes que no obtienen gestación, observamos que las cifras de ovocitos varían un poco con respecto a los ciclos que si obtienen gestación. En el Grupo I, el número de ovocitos obtenidos es 5,77 y son maduros 4,61; el Grupo II, la cantidad de ovocitos obtenidos en la punción es de 9,41 y 6,7 son ovocitos en metafase II; por último, en el Grupo III, el número de ovocitos obtenidos en la punción es 14,39 y de estos son maduros 9,54 (Gráfico 10).

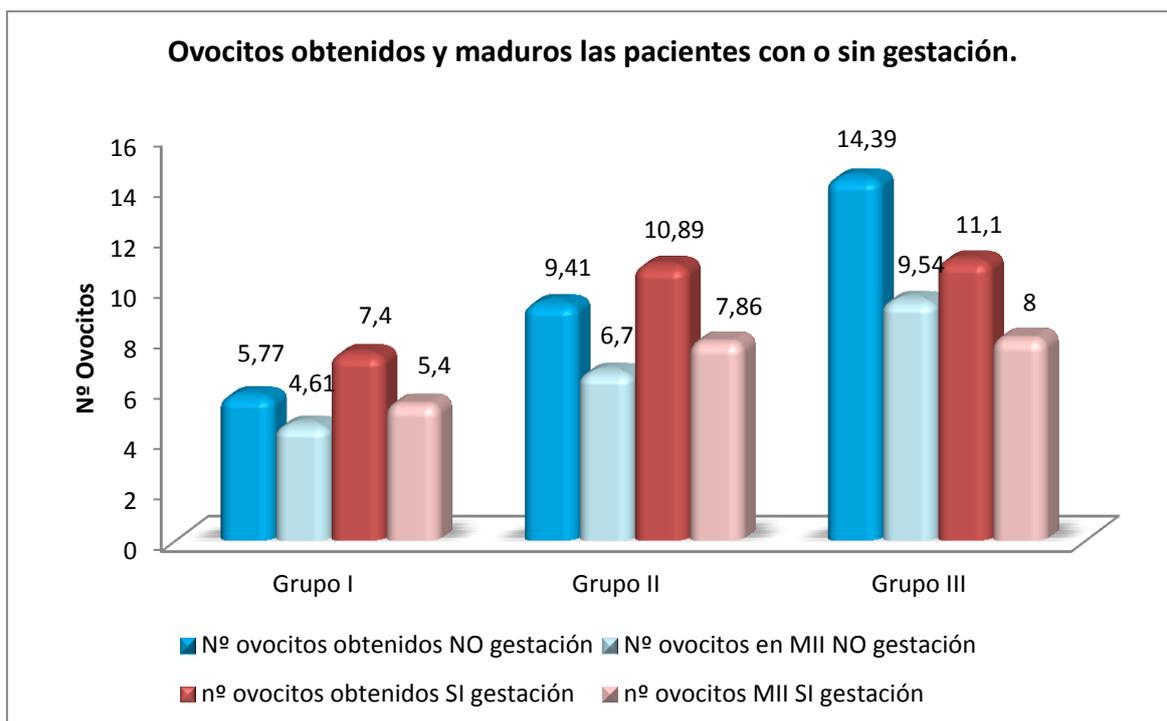


Gráfico 10. Relación de ovocitos obtenidos y maduros en pacientes que con o sin gestación.

	Embarazo	N	Media	Desv. típ.	Mediana	Mínimo	Máximo
Valor del Estradiol	False	350	1684,10	948,517	1467,50	9	5463
	True	110	1789,78	780,419	1745,00	1	4115
	Total	460	1709,38	911,452	1502,00	1	5463
Total de ovocitos obtenidos	False	350	9,15	5,486	8,00	0	34
	True	110	10,55	5,282	10,00	1	30
	Total	460	9,49	5,465	8,50	0	34
Total de ovocitos en MII	False	348	6,55	3,658	6,00	0	16
	True	110	7,63	3,236	7,50	1	17
	Total	458	6,81	3,587	7,00	0	17

Tabla 6. Tabla Estadístico Datos de Embarazo.

	Total de ovocitos obtenidos	Total de ovocitos en MII	Valor del Estradiol
U de Mann-Whitney	16164,000	15823,500	16553,500
W de Wilcoxon	77589,000	76549,500	77978,500
Z	-2,543	-2,750	-2,217
Sig. asintót. (bilateral)	,011	,006	,027

a Variable de agrupación: éxito

Tabla 7. Estadístico de Contraste (a).

*Relación entre el estradiol sérico, la madurez ovocitaria y la tasa de embarazo.*

En los ciclos con estradiol menor a 1000 pg/mL, hay 8 cancelaciones del ciclo por baja respuesta a la estimulación y alguno de estos casos se pasa para IA, debido a que tiene sólo dos o tres folículos. Además en este grupo también hay cancelaciones por mala calidad embrionaria y por mala preparación endometrial (7 mm), en este último caso los embriones se vitrifican.

En los ciclos con estradiol mayor de 3000 pg/mL hay cancelaciones por riesgo de SHO, en este caso los ovocitos se inseminan, se cancela la transferencia en fresco, y se vitrifican para transferir en otro ciclo posterior.

## **DISCUSIÓN**

Existen diversas publicaciones que han estudiado los efectos que pueden ejercer las concentraciones del estradiol en los resultados de pacientes que se someten a las TRA. Numerosos autores realizan un estudio retrospectivo de un número determinado de ciclos, que dividen según la concentración de estradiol sérico y estudian, entre otros, el número de ovocitos recuperados, la madurez ovocitaria y la tasa de embarazo. Concluyendo que las altas concentraciones de estradiol sérico tiene efectos deletéreos en el pronóstico reproductivo de las pacientes (Chenette, 1990; Sharara, 1999; Yu Ng, *et al.*, 2000; Saucedo de la Llata, *et al.*, 2003; y Cheng-Hsuan, *et al.*, 2007).

En concordancia a estos estudios, en nuestro trabajo indica que los altos niveles de estradiol disminuyen la tasa de gestación. Ya que obtenemos que a mayor nivel de estradiol sérico la tasa de embarazo obtenida es menor que aquellos grupos que presentan menor nivel de estradiol sérico.

En un metaanálisis en el que analizan más de 3508 ciclos, en el que correlacionan los niveles de estradiol sérico, en el día de la administración de la hCG, y la tasa de embarazo, sugieren que no existe una asociación positiva entre el estradiol sérico y la tasa de embarazo (Kosmas, 2004).

Otro estudio retrospectivo, en el que se analizan 523 ciclos, divididos en grupos según la concentración de estradiol previa a la administración de la hCG y compara la concentración máxima de estradiol sérico, cantidad de folículos aspirados, índices de fertilización, de implantación y de embarazo, entre cada uno de los grupos. Indicando, al igual que el nuestro estudio, una menor tasa de gestación en el grupo de mayor concentración de estradiol (>4000 pg/mL). Este estudio, también coincide con el nuestro en que la mayor madurez ovocitaria se sitúa en el grupo de menor nivel de estradiol sérico (<1000 pg/mL); y que la tasa de gestación es mayor en el grupo de nivel de estradiol sérico intermedio (Carmona-Ruiz, *et al.*, 2010)

Además, el estudio *in vitro* controlado, en el que analizaron de modo prospectivo, si el efecto del estradiol se dirige hacia el embrión o hacia el endometrio, y se intenta relacionar el resultado con la tasa de implantación. Concluyen que una mayor concentración de estradiol afecta sobre la adhesión embrionaria, por tanto, que sí existe un efecto deletéreo de los altos niveles de estradiol, debido principalmente a que estos

altos niveles ejercen un efecto tóxico sobre la división embrión, por lo que disminuyen las tasas de gestación en pacientes con niveles elevados de estradiol (Valbuena, *et al.*, 2001).

En nuestro estudio se demuestra, en 460 ciclos en fresco, que la existencia de cifras de estradiol superiores a 3000 pg/mL en el día de la administración de la hCG, tiene un menor índice de gestación que pacientes con cifras de estradiol entre 1000 y 3000 pg/mL.

En un estudio retrospectivo, recoge datos de 179 pacientes que se someten a TRA, se dividen según su concentración sérica antes de administrar la hCG y se evalúa el número de ovocitos obtenidos, el porcentaje de ovocitos en metafase II y su correlación con la tasa de embarazo, Obteniéndose, que la menor tasa de embarazo se sitúa en valores de estradiol de 1500 a 2000 pg/mL y la mayor tasa de embarazo se encuentra en el grupo de menor nivel de estradiol (<1000 pg/mL). Además, en este estudio se indica que el porcentaje de ovocitos maduros está directamente relacionado con la tasa de embarazo (Kably, 2008).

Al contrario que en el estudio anterior, en nuestro estudio, en el grupo de concentración sérica de estradiol menor de 1000 pg/mL es el que menor tasa de gestación y mayor madurez ovocitaria presenta.

Las concentraciones de estradiol sérico más bajas de lo esperado hacen suponer una disfunción de las células de la granulosa en su capacidad de producir estradiol, a pesar de la sobreestimulación a que está sometida la unidad folicular por las concentraciones suprafisiológicas de gonadotropinas exógenas a que son sometidas. Esto es consistente con una atresia de las células de la granulosa antes que la del ovocito mismo. Por esto se tiene la hipótesis de que existen rangos de concentración de estradiol que nos pueden orientar sobre el pronóstico del embarazo. Las concentraciones séricas de estradiol por debajo de un umbral, o mayores de un límite superior, tendrán necesariamente un efecto deletéreo en los resultados de las técnicas de reproducción asistida.

Además, la tasa de embarazo es mayor en cifras de estradiol intermedias (1000 – 3000 pg/mL), por lo que es importante establecer unos valores óptimos de concentraciones de estradiol sérico para así obtener unos mejores resultados en las

técnicas de reproducción asistida *in vitro*, ya que cuando los valores se encuentran en los extremos, el pronóstico de embarazo favorable disminuye, probablemente debido a que los niveles suprafisiológicos de estradiol sérico pueden conducir a una alteración en la receptividad endometrial. Por lo que, no sólo es importante la cantidad de ovocitos extraídos y la madurez de estos, sino que también es muy importante el ambiente que rodea al ovocito. Ya que el objetivo final de estas técnicas, no es conseguir el mayor número de embriones para transferir, sino que es la obtención de una mayor tasa de embarazo y de recién nacido vivo.

Por tanto, es necesario continuar con estos estudios para encontrar las concentraciones de corte de estradiol sérico óptimas, que puedan aplicarse en la rutina diaria y así mejorar el resultado de las técnicas.

## **CONCLUSIONES**

1) La correlación entre la concentración de estradiol sérico en el día de la administración de la hCG y la madurez ovocitaria, indica que a mayor nivel de estradiol menor es la madurez ovocitaria y la mayor tasa de madurez ovocitaria no es indicativa de una mejor tasa de gestación.

2) Cuando correlacionamos las concentraciones de estradiol sérico, en el día de aplicación de la hCG con la tasa de gestación, observamos que la mayor tasa aparece en el grupo de estradiol intermedio, lo que es indicativo de que los niveles extremos de estradiol no son favorables para la tasa de gestación.

3) La mayor cantidad de ovocitos extraídos y maduros no es indicativa de unos resultados óptimos en las TRA, por lo que el estradiol pudiera tener un efecto deletéreo en la implantación del embrión en el endometrio.

4) Por último, serían precisos estudios con mayor tamaño muestral, para obtener diferencias significativas, y de carácter prospectivos para corroborar estos resultados.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Asch RH, Li HP, Balmaceda JP, Weckstein LN, Stone SC. *Severe ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technology: definition of high risk groups*. Hum Reprod 1991; 6: 1395-9.
- Akman MA, Erden HF, Tosun SB, Bayazit N, Aksoy E, Bahceci M. *Comparison of agonistic flare-up-protocol and antagonistic multiple dose protocol in ovarian stimulation of poor responders: results of a prospective randomized trial*. Hum Reprod 2001;16:868-70.
- Brown J. B. Ph.D. *Las hormonas ováricas y pituitarias, las hormonas del ciclo reproductivo femenino*. Universidad de Melbourne, Australia, 2002.
- Carmona – Ruíz IO, Galache – Vega P, Santos – Haliscak R, Díaz – Spíndola P, Batiza – Reséndiz V A, Hernández – Ayup S. *Influencia de las concentraciones séricas de estradiol en el resultado de ciclos de reproducción asistida in vitro*. Ginecol Obstet Mex 2010;78(10):553-558.
- Chenette PE, Sauer MV, Paulson RJ. *Very high serum estradiol levels are not detrimental to clinical outcome of in vitro fertilization*. Fertil Steril 1990;54:858-63.
- Cheng-Hsuan Wu, Tsung-Cheng Kuo, Hsin-Hung Wu, Guang-Peng Yeh, Horng-Der Tsai. *High serum estradiol levels are not detrimental to in vitro fertilization outcome*. Taiwan J Obstet Gynecol, 2007 Mar;46(1):54-9.
- Daya S. *Efficacy of progesterone support in luteal phase following in-vitro fertilization and embryo transfer: metaanalysis of clinical trials*. Hum Reprod 1988;3:731-4.
- Fauser BC, de Jong D, Olivennes F, Wramsby H, Tay C, Itskovitz-Eldor J, van Hooren HG. *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: 709-15.
- Gaona-Arreola R, Cejudo-Carranza E, Hernández-Gurrola L. *Síndrome de hiperestimulación ovárica*. Rev Mex Reprod 2010;2(3):67-73.

- Goodman and Gilman's. *The pharmacological basis of therapeutics*. McGraw-Hill, 2001.
- Kably AA, Estévez GS, Carballo ME. *Estradiol sérico el día de la administración de hCG como factor pronóstico de fertilización in vitro con transferencia de embriones*. Ginecol Obstet Mex 2008;76(4):197-201.
- Keay SD, Liversedge NH, Mathur RS, Jenkins JM. *Assisted conception following poor ovarian response to gonadotrophin stimulation*. Br J Obstet Gynaecol 1997;104:521-7.
- 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(11):2446-53.
- Matallín MP, Eleno I, Fernández-Peinado A, Pardo C, Bernabeu I, Cremades N, Martínez-Escoriza JC. *Comparative study between use of GnRH agonists and GnRH antagonists in normogonadotrophic women under controlled ovarian hyperstimulation in IVF/ICSI cycles*. Fertilidad, 2008.
- Matorras R, Hernandez J (eds): *Estudio y tratamiento de la pareja esteril: Recomendaciones de la Sociedad Española de Fertilidad, con la colaboración de la Asociación Española para el Estudio de la Biología de la Reproducción, de la Asociación Española de Andrología y de la Sociedad Española de Contracepción*. Adalia, Madrid, 2007.
- Muñoz J, Pellicer J, Herrer R, Mínguez Y, García-Velasco J A. *IVF vs. ICSI in aging low responder patients*. Revista Iberoamericana de Fertilidad, Vol. 24- nº 5 - Septiembre-Octubre 2007.
- Pellicer A, Ballester MJ, Serrano, MD, Mir A, Serra-Serra V, Remohi J, Bonilla-Musoles FM. *Aetiological factors involved in the low response to gonadotrophins in infertile women with normal basal serum follicle stimulating levels*. Hum Reprod 1994;9:806-911.
- Saucedo de la Llata E, Moraga – Sánchez R M, Pezino – Rodríguez J, Treviño A, Leal – Almeida M, Sepúlveda J, Arenas – Montezco L, García

- Villafaña G, Batiza – Resendiz V A, Santos – Haliscak R, Galache – Vega P, Hernández – Ayup S. *Altas concentraciones de estradiol sérico en reproducción asistida.* Ginec Obst Mex 2003;71:585-589.
- Sharara FI, Mc Clamorck HD. *High estradiol levels and high oocyte yield are not detrimental to in vitro fertilization outcome.* Fertil Steril 1999;72:401-5.
  - Valbuena D, Martin J, De Pablo JL, Remohi J, Pellicer A, Simon C. *Increasing levels of estradiol are deleterious to embryonic implantation because they directly affect the embryo.* Fertil Steril 2001;76:962-8.
  - Yu Ng EH, Yeung WS, Yee Lan LE, Kei So W, Chung Ho P. *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.

*Relación entre el estradiol sérico, la madurez ovocitaria y la tasa de embarazo.*