



**DEPARTAMENTO DE POSGRADOS**

**ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y  
OBSTETRICIA**

**Efecto de la concentración sérica de estradiol por ovocito en  
fertilización y embarazo en ciclos de fertilización in-vitro con  
agonistas de GnRH.**

**TRABAJO DE GRADUACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO  
DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**AUTOR: MD. JUAN SEBASTIÁN SANDOVAL LEÓN**

**DIRECTOR: DR. GERMÁN MONTESDEOCA ARIAS**

**CUENCA, ECUADOR 2017**

**DEDICATORIA:**

Para mi esposa, mis hijos, mis padres y mi hermana, gracias a quienes me encuentro donde estoy hoy.

**AGRADECIMIENTOS:**

Quiero agradecer al Centro de Reproducción Humana de la Clínica Sandoval por haberme autorizado el acceso y uso de la base de datos de sus pacientes haciendo posible el presente estudio. Además, al Dr. Germán Montesdeoca, Director de esta investigación y Ginecólogo de la Clínica Humanitaria, Fundación Pablo Jaramillo Crespo, quien gracias a su constante orientación y apoyo permitió plasmar en realidad este estudio.

## **RESÚMEN**

Existe una escasez de evidencia del efecto que tiene la concentración de estradiol por ovocito en procedimientos de reproducción asistida. A través de un estudio observacional, de cohorte retrospectivo en las pacientes sometidas a fertilización in-vitro un protocolo de agonista de GnRH en el Centro de Reproducción Humana de la Clínica Sandoval se encontró una tasa de embarazo significativamente mayor en un rango de 100 a 199 pg/ml/ovocito (68.5%) y notoriamente menor a mayores concentraciones de estradiol por ovocito (11% en  $\geq 300$  pg/ml/ovocito), sugiriendo un probable efecto negativo de éstas.

## **PALABRAS CLAVE:**

- Hiperestimulación ovárica
- Inducción ovulatoria
- Embarazo
- Reproducción asistida
- Infertilidad
- Hiperestrogenismo

**ABSTRACT**

There is a lack of evidence of the effect of estradiol concentration per oocyte in assisted reproduction procedures. Through an observational, retrospective cohort study of patients undergoing in-vitro fertilization with GnRH agonist protocol carried out in the Human Reproduction Center of the Sandoval Clinic, it was found a significantly higher pregnancy rate in the range of 100 to 199 pg/ml/ovocyte (68.5%), and distinctly lower at higher concentrations of estradiol per oocyte (11% in > 300 pg); suggesting a probable negative effect of these.

**KEYWORDS:**

- Ovarian Hyperstimulation
- Ovulation induction
- Pregnancy
- Assisted reproduction
- Infertility
- Hyperestrogenism



Translated by,

Lic. Lourdes Crespo



## ÍNDICE DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN .....	7
CAPÍTULO 1: Materiales y Métodos .....	9
<i>Diseño del estudio y participantes</i> .....	9
<i>Protocolo de tratamiento</i> .....	10
<i>Variables</i> .....	10
<i>Análisis de datos</i> .....	10
CAPÍTULO 2: Resultados .....	11
CAPÍTULO 3: Discusión.....	13
CONCLUSIÓN .....	15
BIBLIOGRAFIA.....	16

## ÍNDICE DE FIGURAS, TABLAS Y ANEXOS

Tabla I: Características Básicas de la Población por Concentración de E <sub>2</sub> por ovocito.....	11
Tabla II. Características Básicas de la Población por Resultado de Embarazo.....	12
Tabla III: Embarazos por Edad.....	12
Tabla IV: Embarazos por concentración de E <sub>2</sub> por ovocito.....	12
Tabla V: Resultados de embarazo en el Grupo 2 comparados con los Grupos 1, 3 y 4.....	13
Tabla VI: Resultados de embarazo en el Grupo 4 comparados con los Grupos 2 y 3.....	13

Juan Sebastián Sandoval León, Trabajo de graduación.

Germán Montesdeoca Arias

Septiembre 2017

Efecto de la concentración sérica de estradiol por ovocito en fertilización y embarazo en ciclos de fertilización in-vitro con agonistas de GnRH.

## INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de infertilidad está presente entre el 6.7% de mujeres casadas entre 15 y 44 años y el de alteración en la fecundidad en el 12.1% de mujeres casadas entre 15 y 44 años<sup>[1]</sup>. Hasta inicios del siglo XXI, más de 2 millones de bebés habían nacido gracias a técnicas de reproducción asistida (TRA), con más de 100,000 ciclos de TRA y 48,000 bebés nacidos sólo en Estados Unidos en el año 2003<sup>[2]</sup>. Los tratamientos de reproducción asistida se encuentran disponibles en Latinoamérica desde el año de 1985, cuando producto del tratamiento de fertilización in-vitro realizado por el equipo del Centro Colombiano de Fertilidad y Esterilidad (CECOLFES), dirigido por el doctor Elkin Lucena, nació el primer bebé de probeta en la región. En 1992, los equipos del Centro Médico de Fertilidad y Esterilidad (CEMEFES) y del Centro Nacional de Reproducción Asistida (INNAIFEST), en Quito y Guayaquil, respectivamente, lograron los primeros nacimientos de bebés producto de fertilización in-vitro en el Ecuador. Estas unidades mantuvieron la hegemonía hasta que en 1996, bajo la asesoría académica y técnica del doctor Elkin Lucena, se funda el Centro Ecuatoriano de Fertilidad Elkin Lucena (CEFEL), que años más tarde se convirtió en el Centro de Reproducción Asistida de la Clínica Sandoval, que actualmente es el centro más grande del Ecuador especializado en el área de la reproducción humana.

En la actualidad las técnicas de reproducción asistida se encuentran disponibles a través de centros especializados en las ciudades de Quito, Guayaquil y Cuenca. Sin embargo, esta tecnología sigue estando reservada para aquellos miembros de la sociedad que disponen de los medios necesarios para poder cubrir sus altos costos. La hiperestimulación ovárica controlada (HOC) es el rubro con mayor peso dentro de los procedimientos estándar de fertilización in-vitro (FIV) y al mismo tiempo, es uno de los principales determinantes del éxito que pueden tener estos tratamientos. Si se llegara a encontrar un punto de equilibrio para la dosificación de los fármacos empleados durante esta etapa, donde mejoramos las probabilidades de éxito y a la vez disminuimos las dosis necesarias de estos medicamentos que son notoriamente costosos así como también las posibles complicaciones directas de

su uso, lograríamos no solo un salto en la calidad del tratamiento de la pareja infértil, sino también abarataríamos costos con lo que miles de ecuatorianos podrían acceder a ellos.

En una búsqueda por maximizar el número de óvulos obtenidos para posteriormente fertilizarlos y así conseguir el mayor número de embriones posibles se desarrolló lo que se conoce como la HOC. Proceso crítico para las técnicas de reproducción asistida, donde se administran fármacos que interactúan con el eje hipotálamo-hipófisis-ovarios para conseguir un crecimiento multifolicular. A pesar que existen muchos protocolos de HOC, los más utilizados actualmente emplean tres tipos de fármacos: aquellos para bloquear el eje hipotálamo-hipófisis-ovarios (y así evitar una ovulación espontánea), unos para inducir crecimiento multifolicular y otros, conocidos como 'gatillo' o 'disparador', para producir la fase final de maduración del ovocito que ocurre momentos antes de la ovulación.

Los agentes más empleados para bloquear el eje hipotálamo-hipófisis-ovarios son los agonistas de GnRH (GnRH-ag) y los antagonistas de GnRH (GnRH-ant). Por otra parte, en la actualidad se emplean gonadotropinas de dos tipos para estimular el crecimiento multifolicular: las recombinantes y las purificadas de orina de mujeres menopáusicas, conocidas también como menotropinas. Finalmente, la elección del disparador depende del esquema de HOC empleado, habiendo dos posibilidades: una variante de gonadotropina coriónica humana (HCG o hCG) o un agonista de GnRH.

Históricamente los GnRH-ag han sido los medicamentos de elección para suprimir la hormona luteinizante (LH) endógena y por ende, la ovulación durante HOC. Sin embargo, desde su introducción a finales de los años 90, y sobre todo en los últimos años gracias a muchos estudios prospectivos que han probado su eficacia, una nueva clase de análogo de GnRH, los antagonistas, han emergido para convertirse en otro medio de supresión pituitaria durante la FIV [3-10]. Además, a diferencia de los protocolos que emplean GnRH-ag, cuando se emplea un antagonista, se puede evitar la complicación más seria de la HOC que es el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). Sin embargo, la evidencia actual es contradictoria con respecto a la costo-efectividad relativa de los protocolos de GnRH-ant [11]. Por otra parte, los protocolos con GnRH-ag tienen menor costo y brindan una gran versatilidad al momento de programar los ciclos FIV y sobretodo, se obtienen mejores resultados en pacientes con baja reserva ovárica (como es el caso de mujeres añosas). Es por ello que, a pesar de este riesgo latente de que se produzca un OHSS, los GnRH-ag siguen siendo empleados a nivel mundial en los ciclos de HOC para técnicas de reproducción asistida.

A pesar de estar claramente entendido que durante el desarrollo multifolicular producto de la HOC se alcanzan niveles supra-fisiológicos de estradiol sérico ( $E_2$ ), el impacto que tiene este entorno hormonal anormal en las tasas de embarazo durante ciclos de FIV continúa siendo objeto de debate. La idea que éstos pueden tener un efecto deletéreo en la receptividad endometrial para el embrión que busca implantarse ha conducido a varios

autores a intentar correlacionar tanto el nivel pico de  $E_2$  que se alcanza durante la HOC, como la relación  $E_2$  por ovocito óptima con los resultados de embarazo [3, 12-21]. Una revisión sistemática realizada en el año 2004 concluyó que no existe suficiente evidencia para apoyar o descartar el valor que tiene la concentración sérica de  $E_2$  el día de administración de gonadotropina coriónica humana (hCG) cuando se analizan los embarazos en ciclos de FIV<sup>[13]</sup>. En contraste, existen autores como Sharara<sup>[17]</sup> y Moraloglu<sup>[22]</sup> que han reportado resultados significativamente peores a mayores diferencias entre la concentración pico de  $E_2$  y la concentración de  $E_2$  en la fase lútea-media, insinuando un efecto nocivo producto de caída más brusca en los niveles de  $E_2$  después de la transferencia embrionaria. De los pocos autores que han analizado de manera específica la concentración de  $E_2$  por ovocito, unos pocos han mencionado un valor óptimo entre 70 y 200 pg/mL/ovocito<sup>[15, 23]</sup>. Por otra parte, Yang y sus colaboradores, en el año 2001, fueron los primeros en mencionar que una concentración muy alta de  $E_2$  por ovocito puede tener un impacto negativo en la receptividad endometrial<sup>[20]</sup>. Tras una exhaustiva revisión bibliográfica se pudo comprobar que previo a mi estudio publicado en el año 2016, donde se analizó el efecto de la concentración pico de  $E_2$  en ciclos en los que se empleó un protocolo con GnRH-ant<sup>[21]</sup>, Orvieto et al en el 2007<sup>[15]</sup> son los únicos que ha comparado resultados de embarazo tanto en ciclos de GnRH-ag como de GnRH-ant y encontraron que mientras los niveles de  $E_2$  no fueron determinantes en ciclos de agonistas, éstos si mostraron mejores resultados cuando la concentración de  $E_2$  por ovocito fue entre 100-200 pg/ml en ciclos de antagonistas

En este contexto, con el estado actual de la literatura en este tema que es contradictoria y habiendo encontrado tasas más bajas de embarazo clínico, embarazo en curso y nacidos vivos en ciclos de GnRH-ant en mi estudio previo, confirmando parte de los hallazgos descritos por otros autores [3, 15, 23], resulta pertinente corroborar si efectivamente no existe un impacto similar en ciclos de GnRH-ag. Para ello, se planteó como objetivo del presente estudio evaluar el efecto que tiene la concentración sérica estradiol por ovocito en la fertilización y el embarazo en pacientes en quienes se empleó este protocolo de HOC.

## **CAPÍTULO 1: Materiales y Métodos**

### *Diseño del estudio y participantes*

Este fue un estudio observacional, de cohorte retrospectivo, donde se recolectaron datos de los expedientes médicos de todas las pacientes del Centro de Reproducción Humana de la Clínica Sandoval a quienes se les realizó su primer ciclo de IVF usando un protocolo de GnRH-ag entre enero del 2013 y diciembre del 2015. De un total de 370 pacientes, nueve fueron excluidas por haberseles cancelado el ciclo por una mala respuesta a la inducción de la ovulación, tres por haberseles cancelado el ciclo por haber presentado un síndrome de hiperestimulación ovárica y seis por haber información faltante con respecto al resultado de embarazo, dejando 352 pacientes para el análisis.

### *Protocolo de tratamiento*

El protocolo de hiperestimulación ovárica controlada fue el mismo para todas las pacientes, variando únicamente la dosis de gonadotropinas en base a la edad de la paciente y valoración de la reserva ovárica. Tras 21 días de anovulatorios orales, cuya administración ocurrió desde el segundo día de la menstruación, se inició la administración subcutánea de 1 mg de acetato de leuprolide (Lupron; TAP Pharmaceuticals, Lake Forest, IL, USA), la misma que se continuó hasta el día de la administración del 'disparador'. El séptimo día de inyección de este GnRH-ag, empezó la administración de 300 UI de gonadotropina humana menopáusica altamente purificada (hMG/Merional; IBSA, Slovakia), y continuó durante 10 días. Al quinto día de administración se cuantificó la concentración sérica de estradiol y se realizó una ecsonografía pélvica para evaluar la respuesta al tratamiento y de ser necesario, efectuar ajustes en la dosis de gonadotropinas. Finalmente, un día después de haber terminado la administración de Merional, y siendo este el último día de administración de Lupron, se administraron 250 mcg de coriogonadotropina recombinante alfa (rhCG/Ovidrel; EMD Serono, Rockland, MA, USA) y 36 horas más tarde se realizó la aspiración folicular.

### *Variables*

La concentración sérica de estradiol fue aquella registrada en los expedientes médicos como el valor pico de E<sub>2</sub> alcanzado previo a la administración de rhCG y se reporta en pg/ml. El número de ovocitos se obtuvo por revisión de los informes de embriología realizados por visualización directa durante la aspiración folicular. Se dividió el nivel sérico del pico de E<sub>2</sub> para el número total de ovocitos y con ello se determinó la concentración de E<sub>2</sub> por ovocito, la misma que está reportada como pg/ml/ovocito. La fertilización se conoció por reporte del embriólogo quien determina la ocurrencia de esta por la presencia de dos pronúcleos en el cigoto, 16 a 18 horas después de la fecundación. El embarazo se estableció a través del resultado de B-hCG cuantitativa, obtenido dos semanas después de la transferencia embrionaria y está reportado como positivo o negativo

### *Análisis de datos*

Para el análisis estadístico se empleó Epidat 4.2. La descripción de la información fue realizada empleando medidas de frecuencia (porcentajes y tasas) y tendencia central (media aritmética y desviación estándar). Se reportaron índices de probabilidad/odds ratio (OR) y sus intervalos de confianza (CI) del 95% y se tomó un nivel de significancia nominal ( $P < 0.05$ ) para declarar significancia estadística. Las variables continuas fueron analizadas con ANOVA y las categóricas con chi-cuadrado ( $X^2$ ). Para el análisis de los resultados se crearon cuatro grupos en base a la concentración pico de E<sub>2</sub> por ovocito (Grupo 1: < 100, Grupo 2: 100 - 199, Grupo 3: 200 – 299, Grupo 4: > 300). Los grupos 2 y 4 fueron tomados

como referentes puesto que el primero es el más apoyado por la literatura como el rango óptimo [15, 23] y el segundo es el que demostró los peores resultados en nuestro estudio.

## CAPÍTULO 2: Resultados

El promedio de edad de la población analizada fue de 34 años cumplidos, encontrándose una tasa de fertilización del 58%, y de embarazo del 42%. Al comparar las características básicas de la población entre los grupos de concentración de E<sub>2</sub> por ovocito, hallamos una diferencia significativa en la concentración pico de E<sub>2</sub>, siendo ésta mayor, a mayor rango de concentración de E<sub>2</sub> por ovocito. En contraste, no hubo una diferencia estadísticamente significativa en edad, número de embriones transferidos y porcentaje de fertilización entre los distintos grupos (tabla I).

Tabla I: Características Básicas de la Población por Concentración de E<sub>2</sub> por ovocito

	Universo n=352		< 100 <sup>a</sup> n= 40		100 - 199 <sup>a</sup> n= 143		200 - 299 <sup>a</sup> n= 78		≥ 300 <sup>a</sup> n= 91		p
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
Edad	34.2	4.7	34.5	5.2	33.7	4.2	34.3	4.7	34.7	5.0	0.407
E2	1263.3	787.5	557.3	353.1	1007.6	444.5	1363.6	674.4	1889.3	966.2	< 0.0001
Número de Ovocitos	5.9	2.9	7.1	3.8	6.6	2.8	5.4	2.5	4.6	2.4	< 0.0001
Porcentaje de Fertilización	58	20	59	20	56	20	58	17	62	21	0.156
Número de embriones transferidos	2.5	0.9	2.6	0.8	2.6	0.8	2.5	0.9	2.4	1.0	0.357
Porcentaje de Embarazo	42		28		69		36		11		

<sup>a</sup>: Valores son pg/mL/ovocito

DE: desviación estándar, E<sub>2</sub>: estradiol (pg/mL).

En la tabla II se analizó a la población según resultado de la prueba de embarazo. Aquí encontramos una edad media significativamente menor en quienes resultaron embarazadas frente a la de quienes no se embarazaron: 32.8 vs 35.2 años cumplidos ( $p < 0.001$ ). Además, el nivel pico de E<sub>2</sub> fue significativamente mayor en quienes no se embarazaron versus quienes si lograron un embarazo (1,368 vs 1,118 pg/mL,  $p = 0.003$ ). En contraste, el porcentaje de fertilización y el número de embriones transferidos no difirió entre las pacientes que se embarazaron y aquellas que no.

**Tabla II. Características Básicas de la Población por Resultado de Embarazo**

	Embarazo n= 147		No Embarazo n= 205		p
	Media	DE	Media	DE	
<b>Edad</b>	32.84	4.20	35.16	4.75	< 0.0001
<b>E2</b>	1118.0	554.6	1367.5	906.0	0.003
<b>Número de Ovocitos</b>	6.48	2.85	5.42	2.92	0.001
<b>Porcentaje de Fertilización</b>	59	19	58	21	0.647
<b>Número de embriones transferidos</b>	2.57	0.79	2.48	0.96	0.352

DE: desviación estándar, E2: estradiol (pg/mL).

Por otra parte, como podemos ver a continuación (tabla III), al aplicar la prueba de chi-cuadrado en un análisis de la frecuencia de embarazo según los grupos etarios se evidenció una relación inversa entre la edad de la paciente y la tasa de embarazo, con una fluctuación de una tasa máxima del 52% en menores de 35 años de edad, y una mínima del 7% en mayores de 42 años ( $X^2= 23.18$ ,  $p = 0.0001$ ).

**Tabla III: Embarazos por Edad<sup>a</sup> ( $p= 0.0001$ )**

	< 35	35 - 37	38 - 40	41 - 42	> 42
Embarazo % (n)	52 (101)	37 (23)	29 (18)	22 (4)	7 (1)
No Embarazo % (n)	48 (94)	63 (39)	71 (44)	78 (14)	93 (14)

a: chi-cuadrado

En cambio, al comparar la tasa de embarazo entre los grupos con distintos rangos de concentración de E<sub>2</sub> por ovocito (tabla IV), encontramos los mejores resultados en el grupo 2 (68.5%), seguido por el grupo 3 (35.9%), el grupo 1 (27.5%), y finalmente el grupo 4 (11%). De hecho, la tasa de embarazo del grupo 2 es casi el doble, de aquella del grupo 3 y más de 6 veces mayor que el grupo 4 ( $X^2= 82.014$ ,  $p < 0.00001$ )

**Tabla IV: Embarazos por concentración de E2 por ovocito<sup>a</sup> ( $p < 0.00001$ )**

	< 100 <sup>b</sup>	100 - 199 <sup>b</sup>	200 - 299 <sup>b</sup>	≥ 300 <sup>b</sup>
Embarazo % (n)	27.5 (11)	68.5 (98)	35.9 (28)	11 (10)
No Embarazo % (n)	72.5 (29)	31.5 (45)	64.1 (50)	89 (81)

<sup>a</sup>: Chi-cuadrado

<sup>b</sup>: Valores son pg/mL/ovocito  
E2: estradiol (pg/mL).

Visto de otra manera (tabla V), si tomamos como referencia al Grupo 2 (aquel con la mayor tasa de embarazo en este estudio), es significativamente menos probable obtener un embarazo tanto con concentraciones de E<sub>2</sub> por ovocito en rangos menores (Grupo 1 vs Grupo 2: OR= 0.17) como mayores (Grupo 3 vs Grupo 2: OR= 0.26 y Grupo 4 vs Grupo 2: OR= 0.06).

**Tabla V: Resultados de embarazo en el Grupo 2 comparados con los Grupos 1, 3 y 4**

Concentración de E2 por ovocito <sup>a</sup>	OR	95% CI	p
[100] vs [100-199]	0.17	0.08 - 0.38	< 0.0001
[200-299] vs [100-199]	0.26	0.14 - 0.46	< 0.0001
[>300] vs [100-199]	0.06	0.03 - 0.12	< 0.0001

<sup>a</sup>: Valores en pg/mL/ovocito

E2: Estradiol, CI: intervalo de confianza

En contraste, como vemos en la tabla VI, al tomar como referencia al grupo 4 (aquel con la peor tasa de embarazo), encontramos que es 17.6 veces más probable obtener un embarazo con una concentración de 100-199 pg/ml/ovocito (Grupo 2) y 4.5 veces con una concentración de 200-299 pg/ml/ovocito (Grupo 3).

**Tabla VI: Resultados de embarazo en el Grupo 4 comparados con los Grupos 2 y 3**

Concentración de E2 por ovocito <sup>a</sup>	OR	95% CI	p
[100-199] vs [> 300]	17.64	8.37 - 37.19	< 0.0001
[200-299] vs [> 300]	4.54	2.03 - 10.13	0.0002

<sup>a</sup>: Valores en pg/mL/ovocito

E2: Estradiol, CI: intervalo de confianza

### CAPÍTULO 3: Discusión

El objetivo del presente estudio fue analizar la relación que existe entre la concentración sérica de E<sub>2</sub> por ovocito y las tasas de fertilización y embarazo en ciclos frescos de FIV con agonistas de GnRH. Nuestros hallazgos demostraron que si bien la concentración de E<sub>2</sub> por ovocito no tuvo efecto en la fertilización, valores muy elevados ( $\geq 300$  pg/ml/ovocito) se asociaron con tasas de embarazo bajas (11%), y que los rangos intermedios, de 100 a 199 y 200 a 299 pg/ml/ovocito, fueron aquellos en los que las tasas de embarazo fueron significativamente mayores (68.5 y 35.9 %, respectivamente). La menor probabilidad de embarazo en concentraciones de E<sub>2</sub> por ovocito < 100 pg/ml/ovocito (27.5%) podría explicarse por la producción de menor cantidad de E<sub>2</sub> por cada ovocito inmaduro o de calidad inferior a aquellos que producen un rango de 100-199 pg/ml/ovocito. En contraste, la mayor probabilidad de embarazo de las pacientes de los Grupos 2 y 3 versus aquellas del Grupo 4 (OR= 17.6 y 4.5, respectivamente) confirma la tendencia que, por encima del rango de 100 - 199 pg/ml/ovocito una mayor concentración de E<sub>2</sub> por ovocito tiene un efecto negativo en la tasa de embarazo. De ahí se puede hipotetizar que el entorno creado por niveles supra-fisiológicos de E<sub>2</sub> tiene un efecto deletéreo en la probabilidad de éxito en ciclos frescos de fertilización in-vitro, empleando un esquema de ovulación con agonista de GnRH. Estos hallazgos son sumamente relevantes dada la gran cantidad de interés que

tiene actualmente la comunidad científica en la receptividad endometrial en tratamientos de reproducción asistida y a la vez la escasez de información con respecto a la concentración sérica de estradiol por ovocito como un posible predictor de éxito en ciclos de FIV con antagonistas de GnRH.

A pesar del creciente uso de antagonistas de GnRH, los protocolos de agonistas siguen siendo empleados por su mayor versatilidad, menor costo y mayor efectividad en pacientes con baja reserva ovárica. Resultan así particularmente importantes para el Ecuador, puesto que vemos un predominio de población añosa (promedio de 34 años de edad en el presente estudio) en las pacientes sometidas a estos tratamientos de reproducción asistida. De existir un efecto nocivo producto de los niveles muy elevados de E<sub>2</sub>, en la probabilidad de embarazo, éstos deberían ser independientes de si se utilizó un agonista o un antagonista para bloquear a la glándula pituitaria, puesto que no existe un mecanismo fisiológico que explique esta diferencia. Por este motivo resultan inquietantes las conclusiones Orvieto y sus colaboradores, que aseguran que a pesar que si existe una diferencia en las tasas de embarazo dependiente de la concentración de E<sub>2</sub> por ovocito en los ciclos de agonistas, ésta no se vio cuando se usaron antagonistas<sup>[15]</sup>. En contraste, en el año 2001 Yang investigó el efecto de la concentración de E<sub>2</sub> por ovocito en ciclos de FIV usando un protocolo de “flare-up” con agonista de GnRH y encontró una menor tasa de embarazo en quienes la concentración fue > 350 que en quienes fue ≤ a 350 pg/mL/ovocito (17.9% vs 32.8%, respectivamente; p = 0.03)<sup>[20]</sup>. Los hallazgos del presente estudio se contraponen a los de Orvieto y corroboran los de Yang, puesto que si se encontró una diferencia significativa según la concentración de E<sub>2</sub> por ovocito. Por otra parte, estos resultados confirman aquellos descritos en los pocos estudios disponibles que han evaluado la misma relación en ciclos de antagonistas de GnRH<sup>[15, 21, 22]</sup>.

Actualmente existe un gran número de investigadores intentando aclarar cuales las consecuencias de los niveles supra-fisiológicos de E<sub>2</sub> en la FIV al comparar los resultados en ciclos frescos con los de embriones congelados. De hecho, Shapiro et al obtuvieron mejores tasas de embarazo clínico y embarazo en curso en pacientes a quienes se les realizó transferencia electiva de embriones congelados<sup>[24-26]</sup>. Analizando más detalladamente los resultados de todos estos estudios, se puede pensar que si existe un grado de asincronía entre embriones y endometrio en los ciclos frescos de FIV. Esto se traduce a un endometrio con una alteración en su receptividad producto de niveles sumamente altos de las hormonas esteroidales. Si bien un rango óptimo de estradiol por ovocito resulta más difícil de definir (100 – 199 pg/ml/ovocito en nuestro estudio), nuestros resultados apoyan a esta teoría, que niveles muy elevados de estradiol por ovocito parecen tener un efecto negativo en la probabilidad de éxito.

Las fortalezas de este estudio radican en la homogeneidad de la población y el protocolo de tratamiento (intervención). Al no existir una diferencia estadísticamente significativa en la edad de la paciente y número de embriones transferidos entre los distintos grupos, se trata

de una población uniforme, donde estas variables que tienen un impacto significativo en la tasa de embarazo no tienen incidencia en los resultados del presente estudio. Todas las pacientes recibieron el mismo protocolo de estimulación, con lo que se disminuyen los posibles efectos de diferencias en la medicación administrada. El hecho que no haya una diferencia en el porcentaje de fertilización, dependiente de los niveles de estradiol por ovocito, anula el riesgo de que la madurez de los óvulos haya tenido un efecto en las tasas de embarazo. El tamaño de la muestra le otorgó a este estudio suficiente poder para encontrar diferencias estadísticas (que quizás otros estudios previos no pudieron, por haber analizado un número menor de pacientes y así haber sufrido de un error tipo II). Además, ésta permitió crear cuatro rangos de menor amplitud de estradiol por ovocito que estudios previos.

La limitación más importante de este estudio es haber trabajado con una cohorte histórica. Por otra parte, al analizar ciclos de FIV convencional y no ICSI, se pierde información de las características de los óvulos empleados. En vista que nuestro análisis estadístico no contempló dependencias no medidas entre variables (no se realizaron regresiones logísticas), podrían haber otros factores que afectaron los resultados. Finalmente, si bien se estudió las tasas de embarazo (a través de la prueba de B-hCG), resultaría relevante analizar también la tasa de nacidos vivos, puesto que esta es la métrica empleada por la *Sociedad de la Tecnología de la Reproducción Asistida* (por su siglas del nombre en inglés, SART), y por ende, por la mayoría de la literatura de este tema, para comparar el éxito entre los distintos centros de fertilidad, por ser este el resultado más clínicamente significativo.

## CONCLUSIÓN

Estos resultados que confirman una peor tasa de embarazo en concentraciones muy elevadas de E<sub>2</sub> por ovocito ( $\geq 300$  pg/ml/ovocito) y sugieren un rango ideal entre 100 a 199 pg/ml/ovocito, nos acercan un paso más a la meta de encontrar un balance entre los efectos deletéreos de los niveles supra-fisiológicos de E<sub>2</sub> y el número de ovocitos obtenidos para con ello optimizar los protocolos de estimulación y así abaratar costos y mejorar los resultados permitiendo así que algún día toda la población pueda acceder a tratamientos de reproducción asistida.

## Bibliografia

1. CDC. *Centers for Disease Control and Prevention: National Center for Health Statistics: Infertility*. [cited 2017; Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/fastats/infertility.htm>].
2. Wang J, S.M., *In vitro fertilization (IVF): a review of 3 decades of clinical innovation and technological advancement*. Therapeutics and Clinical Risk Management, 2006. **2**(4): p. 355-364.
3. Orvieto R, B.-H.R., Yoeli R, Ashkenazi J, Rabinerson D, Bar J, Fisch B, *Results of in vitro fertilization cycles in women aged 43-45 years*. Gynecol Endocrinol, 2004. **18**: p. 75-78.
4. Engmann L, D.A., Schmidt D, Nulsen J, Maier D, Benadiva C, *The use of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce oocyte maturation after cotreatment with GnRH antagonist in high-risk patients undergoing in vitro fertilization prevents the risk of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized controlled study*. Fertil Steril, 2008. **89**(1): p. 84-91.
5. Fauser BC, d.J.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**: p. 709-715.
6. Griesinger G, D.K., Devroey P, Kolibianakis E M, *GnRH agonist for triggering final oocyte maturation in the GnRH antagonist ovarian hyperstimulation protocol: a systematic review and meta-analysis*. Hum Reprod Update, 2006. **12**(2): p. 159-68.
7. Huirne, J.A., et al., *Cetrorelix in an oral contraceptive-pretreated stimulation cycle compared with buserelin in IVF/ICSI patients treated with r-hFSH: a randomized, multicentre, phase IIIb study*. Hum Reprod, 2006. **21**(6): p. 1408-15.
8. Humaidan P, B.H.E., Bungum L, Bungum M, Grondahl M L, Westergaard L, Andersen C Y, *GnRH agonist (buserelin) or hCG for ovulation induction in GnRH antagonist IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study*. Hum Reprod, 2005. **20**(5): p. 1213-20.
9. Papanikolaou, E.G., et al., *Steroid receptor expression in late follicular phase endometrium in GnRH antagonist IVF cycles is already altered, indicating initiation of early luteal phase transformation in the absence of secretory changes*. Hum Reprod, 2005. **20**(6): p. 1541-7.
10. Tarlatzis, B.C., et al., *GnRH antagonists in ovarian stimulation for IVF*. Hum Reprod Update, 2006. **12**(4): p. 333-40.
11. Copperman AB, B.C., *Optimal usage of the GnRH antagonists: a review of the literature*. Reprod Biol Endocrinol, 2013. **11**(20).
12. Joo BS, P.S., An BM, Kim KS, Moon SE, Moon HS, *Serum estradiol levels during controlled ovarian hyperstimulation influence the pregnancy outcome of in vitro fertilization in a concentration-dependent manner*. Fertil Steril, 2010. **93**(2): p. 442-446.
13. Kosmas I P, K.E.M., 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): p. 2446-53.
14. Ng, E.H.Y., *What is the threshold value for serum estradiol levels associated with adverse IVF outcomes?* Fertil Steril, 2000. **73**: p. 1071.
15. Orvieto R, Z.E., Scharf S, Rabinson J, Meltcer S, Anteby E, Homburg R, *The influence of estradiol/follicle and estradiol/oocyte ratios on the outcome of controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization*. Gynecol Endocrinol, 2007. **23**(2): p. 72-75.

16. Sharara FI, M.H., *High oestradiol levels and high oocyte yield are not detrimental to in vitro fertilization outcome.* Fertil Steril, 1999. **72**: p. 401-405.
17. Sharara FI, M.H., *Ratio of oestradiol concentration on the day of human chorionic gonadotropin administration to mid-luteal oestradiol concentration is predictive of in-vitro fertilization outcome.* Hum Reprod, 1999. **14**: p. 2777-2782.
18. Simon C, C.F., Valbuena D, Remohi J, Pellicer A,, *Clinical evidence for a detrimental effect on uterine receptivity of high serum oestradiol concentrations in high and normal responder patients.* Hum Reprod, 1995. **10**(9): p. 2432-7.
19. Wu C-H, K.T.-C., Wu H-H, Yeh G-P, Tsai H-D, *High serum estradiol levels are not detrimental to in vitro fertilization outcome.* . Taiwan J Obstet Gynecol, 2007. **46**: p. 54-59.
20. Yang JH, C.H., Lien YR, Chen SU, Ho HN, Yang YS., *Elevated E2: oocyte ratio in women undergoing IVF and tubal ET. Correlation with a decrease in the implantation rate.* J Reprod Med, 2001. **46**(5): p. 434-8.
21. Sandoval JS, S.R., Chen C, Li YJ, Price TM, Muasher SJ., *High Peak Estradiol/Mature Oocyte Ratio Predicts Lower Clinical Pregnancy, Ongoing Pregnancy, and Live Birth Rates in GnRH Antagonist Intracytoplasmic Sperm Injection Cycles.* J Reprod Med, 2016. **61**(1-2): p. 11-6.
22. Moraloglu O, T.E.A., Ozel M, Ozaksit G, Var T, Sarikaya, E., *The effects of peak and mid-luteal estradiol levels on in vitro fertilization outcome.* Arch Gynecol Obstet, 2012. **285**(3): p. 857-62.
23. Loumaye E, E.P., Howles C, O'Dea L, *Assessment of the role of serum luteinizing hormone and estradiol response to follicle-stimulating hormone on in vitro fertilization treatment outcome.* Fertil Steril, 1997. **67**(5): p. 889-899.
24. Shapiro B S, D.S.T., Garner F C, Aguirre M, Hudson C, Thomas S, *Evidence of impaired endometrial receptivity after ovarian stimulation for in vitro fertilization: a prospective randomized trial comparing fresh and frozen-thawed embryo transfer in normal responders.* Fertil Steril, 2011. **96**(2): p. 344-8.
25. Shapiro B S, D.S.T., Restrepo H, Garner F. C, Aguirre M, Hudson C, *Matched-cohort comparison of single-embryo transfers in fresh and frozen-thawed embryo transfer cycles.* Fertil Steril, 2013. **99**(2): p. 389-92.
26. Shapiro BS, D.S., Garner FC, Aguirre M, Hudson C, Thomas S., *Evidence of impaired endometrial receptivity after ovarian stimulation for in vitro fertilization: a prospective randomized trial comparing fresh and frozen-thawed embryo transfers in high responders.* Fertil Steril, 2011. **96**(2): p. 516-8.
27. *Preliminary Primary Outcome Per Egg Retrieval Cycle. SART National Summary Report – Preliminary CSR for 2015.* Jun-2017]; Available from: [https://www.sartcorsonline.com/rptCSR\\_PublicMultYear.aspx?reportingYear=2015](https://www.sartcorsonline.com/rptCSR_PublicMultYear.aspx?reportingYear=2015).