



Estradiol sérico el día de la administración de hCG como factor pronóstico de fertilización *in vitro* con transferencia de embriones

Alberto Kably Ambe,* Sergio Estévez González,** Esperanza Carballo Mondragón***

RESUMEN

Nivel de evidencia: II-2

Antecedentes: desde su inicio se han buscado indicadores pronósticos de embarazo para las diferentes técnicas de reproducción asistida, sobre todo para la fertilización *in vitro*, por la dificultad del procedimiento y su costo elevado.

Objetivo: tratar de saber si existe alguna concentración de estradiol óptima para mujeres a quienes se practica fertilización *in vitro* para transferencia de embriones.

Material y métodos: estudio retrospectivo y descriptivo de 179 pacientes que ingresaron al programa de fertilización *in vitro*, entre enero y diciembre de 2006; distribuidas, según su concentración sérica de estradiol 24 horas antes de administrar la hCG, en: grupo 1, <1,000; grupo 2, 1,001 a 1,500; grupo 3, 1,501 a 2,000; grupo 4, 2,001 a 2,500; grupo 5, 2,501 a 3,000, y grupo 6 >3,000 pg/dL. Se evaluó el número de ovocitos capturados, el porcentaje de los mismos en metafase II y su correlación con la tasa de embarazo.

Resultados: hubo correlación entre el porcentaje de ovocitos maduros capturados y la tasa de embarazo. No hubo diferencia estadísticamente significativa respecto de la concentración sérica de estradiol. La mayor tasa de embarazo fue en el grupo 1, donde también estaban las pacientes con mayor edad.

Conclusiones: las concentraciones séricas de estradiol antes de aplicar la hCG no deben considerarse factor pronóstico de embarazo ni criterio para cancelar la captura de ovocitos en pacientes a quienes se practica fertilización *in vitro* con protocolo flexible de antagonistas, principalmente mujeres de edad avanzada.

Palabras clave: fertilización *in vitro* con transferencia de embriones, factor pronóstico de embarazo, técnicas de reproducción asistida, concentración sérica de estradiol, captura de ovocitos, protocolo de antagonistas.

ABSTRACT

Background: Since the beginning of assisted reproductive technologies, they have been in search of a pregnancy predictor, mainly in *in vitro* fertilization, due to its difficulty and expensiveness.

Objective: To know if there is an optimal estradiol levels to reach pregnancy in patients with *in vitro* fertilization and embryo transference.

Material and methods: Retrospective and descriptive study of 179 patients in the fresh *in vitro* fertilization cycles from January 1 to December 31, 2006. Patients were grouped by serum estradiol level the day before of hCG administration: Group 1, <1,000; Group 2, 1,001-1,500; Group 3, 1,501-2,000; Group 4, 2,001-2,500; Group 5, 2,501-3,000, and Group 6, > 3,000 pg/dL. Pearson's chi-square and ANOVA, with Stata, were used to determine whether E2 levels were associated with oocyte number, quality, maturation and pregnancy rates.

Results: A significant difference was noted in the number of MII oocytes retrieved and pregnancy rates, but there is no relation with E2 levels. Higher pregnancy rate was at Group 1, where older patients were too.

Conclusions: Estradiol level before hCG administration is not a predictor factor of pregnancy rates, nor even determinant of oocyte retrieval cancellation in patients with *in vitro* fertilization and embryo transference, mostly in advanced age patients.

Key words: *In vitro* fertilization and embryo transference, pregnancy predictor, assisted reproductive technologies, estradiol serum levels, oocytes capture, antagonists protocol.

RÉSUMÉ

Antécédents : depuis leur début on a cherché des indicateurs pronostiques de grossesse pour les différentes techniques de reproduction assistée, surtout pour la fertilisation *in vitro*, par la difficulté du procédé et son coût élevé.

Objectif : faire la détermination de la concentration sérique optimale d'œstradiol pour atteindre une grossesse chez des patientes auxquelles on pratique fertilisation *in vitro* avec transfert d'embryons.

Matériel et méthodes : étude rétrospective et descriptive dans 179 cycles de patientes qui sont entrées au programme de fertilisation *in vitro*, entre janvier et décembre 2006 ; distribuées, selon leur concentration sérique d'œstradiol 24 heures avant d'administrer la hCG, en : groupe 1, <1,000 ; groupe 2, 1,001 à 1,500 ; groupe 3, 1,501 à 2,000 ; groupe 4, 2,001 à 2,500 ; groupe 5, 2,501 à 3,000, et groupe 6, >3,000 pg/dL. On a évalué le nombre d'ovocytes capturés, leur pourcentage en métaphase II et leur corrélation avec le taux de grossesse.

Résultats : il y a eu corrélation entre le pourcentage d'ovocytes mûrs capturés et le taux de grossesse. Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative en ce qui concerne la concentration sérique d'œstradiol. Le taux le plus grand a été pour le groupe 1, où étaient aussi les patientes les plus âgées.

Conclusions : les concentrations sériques d'œstradiol avant d'appliquer la hCG ne doivent pas être considérées comme facteur pronostique de grossesse ni comme critère pour annuler la capture d'ovocytes chez des patientes auxquelles on pratique la fertilisation *in vitro* avec protocole flexible d'antagonistes, principalement des femmes d'âge avancé.

Mots-clés : fertilisation *in vitro* avec transfert d'embryons, facteur pronostique de grossesse, techniques de reproduction assistée, concentration sérique d'œstradiol, capture d'ovocytes, protocole d'antagonistes.

RESUMO

Antecedentes: desde seu começo procuraram-se indicadores prognóstico de gravidez para as diferentes técnicas de reprodução assistida, principalmente para a fertilização *in vitro*, por causa da dificuldade do procedimento e o seu elevado custo.

Objetivo: determinar a concentração sérica ótima de estradiol para atingir uma gravidez em pacientes às quais foi lhes praticada a fertilização *in vitro* com transferência de embriões.

Material e métodos: estudo retrospectivo e descritivo em 179 ciclos de pacientes que ingressaram ao programa de fertilização *in vitro*, entre janeiro e dezembro de 2006; distribuídas segundo a sua concentração sérica de estradiol 24h antes de administrar a hCG em: grupo 1, <1,000; grupo 2, 1,001 a 1,500; grupo 3, 1,501 a 2,000; grupo 4, 2,001 a 2,500; grupo 5, 2,501 a 3,000, e grupo 6 >3,000 pg/dL. Avaliou-se o número de oócitos capturados, a porcentagem dos mesmos em metafase II e sua correlação com a taxa de gravidez.

Resultados: houve correlação entre a porcentagem de oócitos maduros capturados e a taxa de gravidez. Não houve diferença estatisticamente significativa respeito da concentração sérica de estradiol. A maior taxa de gravidez foi no grupo 1, onde também estavam as pacientes mais idosas.

Conclusões: as concentrações séricas de estradiol antes de aplicar a hCG não devem se considerar fator prognóstico de gravidez nem critério para cancelar a captura de oócitos em pacientes as quais foi lhes praticada a fertilização *in vitro* com protocolo flexível de antagonistas, principalmente mulheres idosas.

Palavras chave: fertilização *in vitro* com transferência de embriões, fator prognóstico de gravidez, técnicas de reprodução assistida, concentração sérica de estradiol, captura de oócitos, protocolo de antagonistas.

Desde el nacimiento de Louise Brown en 1978, la fertilización *in vitro* se convirtió en una técnica más de reproducción asistida de uso cotidiano; sin embargo, desde su creación, la probabilidad de lograr el embarazo es baja. En 1999, un estudio multicéntrico realizado en Estados Unidos reportó una tasa de embarazo por transferencia de 30.5%,¹ y en 2006 se hizo un estudio retrospectivo donde participaron 49 países y que arrojó una tasa de embarazo de 26.9% y de recién nacidos vivos por transferencia, de 18.6%.² Por lo anterior, desde su inicio se han buscado indicadores pronóstico de embarazo para las diferentes técnicas de reproducción asistida, sobre todo para la fertilización *in vitro*, por la dificultad del procedimiento y su costo elevado.

* Director general.

** Coordinador clínico.

*** Directora del Laboratorio de Andrología y Embriones. Centro Especializado para la Atención de la Mujer, Unidad de Reproducción Asistida, Hospital Ángeles de las Lomas, México.

Correspondencia: Centro Especializado para la Atención de la Mujer, Unidad de Reproducción Asistida, Hospital Ángeles de las Lomas. Vialidad de la Barranca s/n, colonia Valle de las Palmas, CP 52763, México.

Recibido: mayo, 2007. Aceptado: febrero, 2008.

Este artículo debe citarse como: 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.

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Entre los principales factores de predicción exitosos para la fertilización *in vitro* están: la edad de la paciente, las concentraciones hormonales basales, el grosor endometrial y las concentraciones séricas de estradiol 24 horas después o al día de la aplicación de la hCG. Este último se ha utilizado también como factor de predicción para el síndrome de hiperestimulación ovárica y de la respuesta ovárica cuando su determinación se hace antes de iniciar la estimulación.³

Como la producción de estradiol depende de cada uno de los folículos, se considera indicador de buena reacción a la estimulación ovárica, y si su concentración es exagerada predice al síndrome de hiperestimulación ovárica.⁴

Varios autores han estudiado la variación de las concentraciones séricas de estradiol a las 24 horas de la aplicación de hCG, y consideran que si se elevan son un buen pronóstico de embarazo; sin embargo, este dato aún se discute, pues en algunas mujeres, como las de edad avanzada, no es indicativo, por lo que no se recomienda cancelar la captura de ovocitos si se elevan sus concentraciones.^{5,6} No obstante, existe poca información sobre la concentración de estradiol antes de la aplicación de hCG en pacientes con antagonistas (se administran para que el pico de estradiol sea menor y se reduzcan los casos de síndrome de hiperestimulación ovárica),⁷ aunque como factor pronóstico de embarazo sólo ha demostrado ser útil en pacientes con protocolo largo de agonistas de la GnRH.⁸

OBJETIVO

Tratar de saber si existe alguna concentración de estradiol óptima para mujeres a quienes se practicará fertilización *in vitro* para transferencia de embriones.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron 179 pacientes con hiperestimulación ovárica controlada mediante FSHr y antagonistas con protocolo flexible multidosis para fertilización *in vitro* en la Unidad de Reproducción Asistida del Centro Especializado para la Atención de la Mujer (CEPAM) entre el primero de enero y el 31 de diciembre de 2006.

A todas las pacientes se les determinaron las concentraciones séricas de FSH, LH y estradiol basal (tercer día del ciclo) para pronosticar su reacción a la estimulación ovárica, que se realizó mediante administración de hormona foliculoestimulante recombinante y antagonistas con protocolo flexible multidosis, 0.25 mg diarios, que se inició al observar uno o más folículos con diámetro mayor o igual a 12 mm. Finalmente, cuando hubo dos o más folículos con diámetro mayor o igual a 18 mm se aplicaron 10,000 UI de gonadotropina coriónica humana (hCG), y se practicó la captura de ovocitos 32 horas después.

La determinación de la concentración sérica de estradiol se hizo el día en que se inició la aplicación FSHr y antes de administrar la hCG.

Se excluyeron las pacientes en protocolo de ovodonación, donadoras o receptoras, y a las que se les canceló la transferencia.

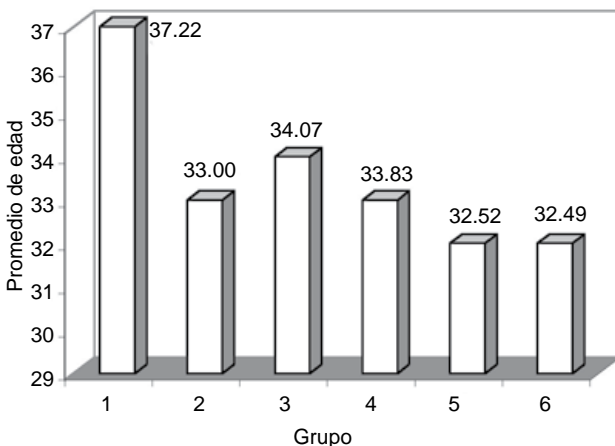


Figura 1. Promedio de edad por grupo (el grupo uno tiene diferencia estadísticamente significativa, $p = 0.09$).

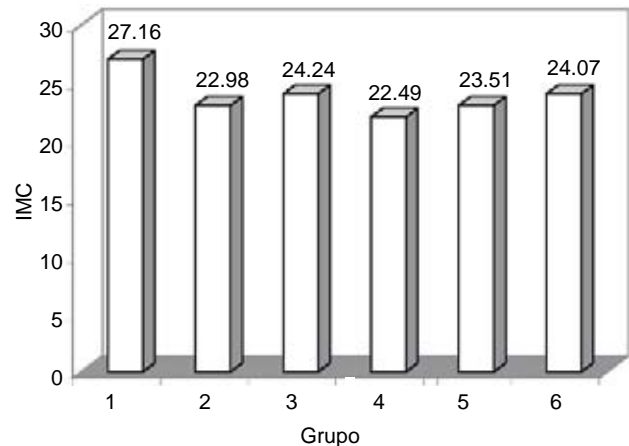


Figura 2. Índice de masa corporal según el grupo de estudio (el grupo uno tiene diferencia estadísticamente significativa, $p = 0.17$).

Los pacientes se dividieron en grupos según la concentración sérica de estradiol el día de la administración de la gonadotropina coriónica humana fracción b (bhCG, cuadro 1).

Cuadro 1. Grupos según la concentración sérica de estradiol 24 horas antes de la administración de hCG

Grupo	Concentración sérica de estradiol (pg/dL)
1	< 1,000
2	1,001-1,500
3	1,501-2,000
4	2,001-2,500
5	2,501-3,000
6	> 3,000

El análisis estadístico se realizó para comparar las características clínicas entre grupos, y buscar la correlación con el porcentaje de ovocitos maduros capturados, el número de embriones transferidos y la tasa de embarazo por transferencia.

El embarazo clínico se determinó al observar uno o más embriones con latido cardíaco mediante ultrasonido endovaginal a las 10 semanas de la transferencia.

La captura de datos y el análisis de los mismos se procesó con los programas Excel 2003 y ANOVA.

RESULTADOS

Se analizaron 179 pacientes. Cuando se compararon las características clínicas por grupo se observó diferencia significativa respecto de la edad y el índice de masa corporal (figuras 1 y 2).

En relación con la tasa de embarazo, el mayor porcentaje fue en el grupo 1, seguido del grupo 2, como se muestra en la figura 3.

Respecto de los marcadores hormonales factores de predicción de la respuesta ovárica, hubo diferencia estadísticamente significativa para la hormona foliculoestimulante basal (FSH), con concentración sérica mayor en el grupo 1 y menor en el grupo 6, y diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.01$). A diferencia del estradiol basal,

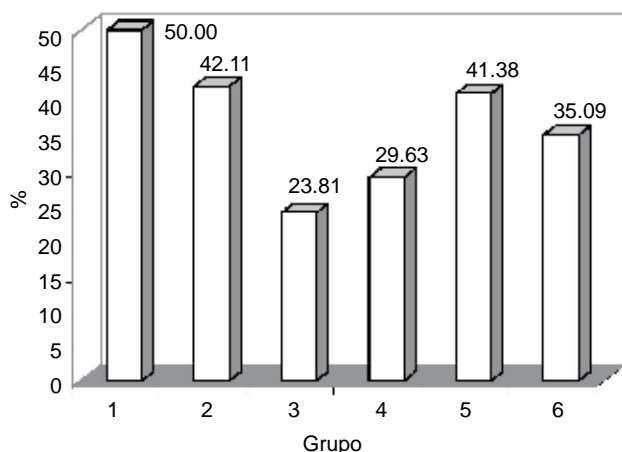


Figura 3. Tasa de embarazo por transferencia por grupo (expresada en porcentaje).

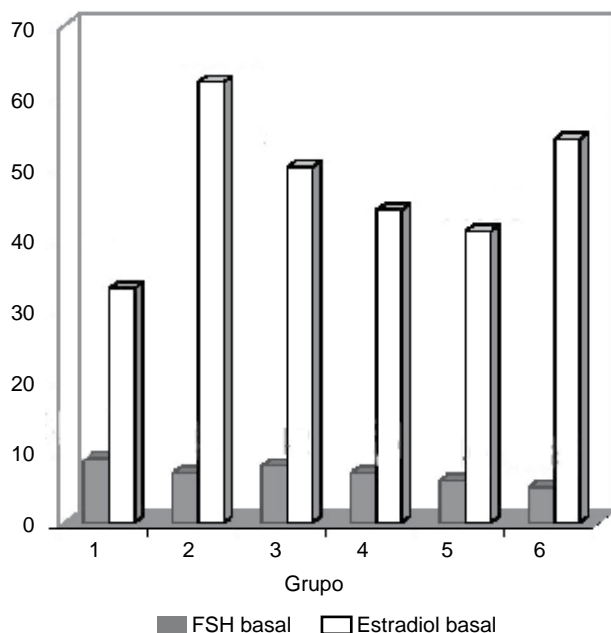


Figura 4. Marcadores hormonales de la respuesta ovárica, concentraciones séricas basales (tercer día del ciclo menstrual; FSH en mUI/dL y estradiol en pg/dL).

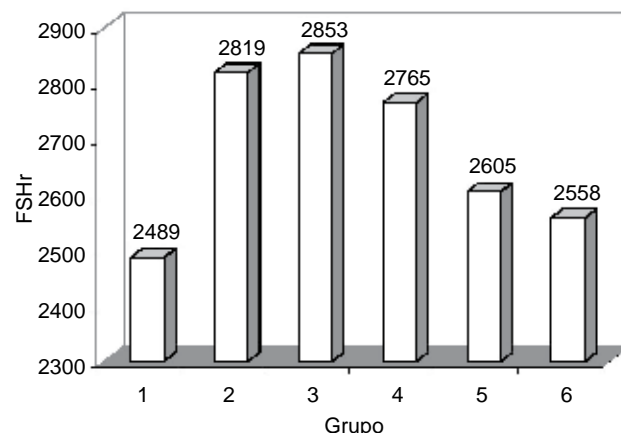


Figura 5. Cantidad de FSHr (en unidades internacionales, UI).

que fue menor para el grupo 1, por lo que no se pudieron determinar reacciones bajas en dicho grupo. Cuando se comparó esto con la dosis de FSHr, el grupo 3 mostró la mayor cantidad necesaria para la estimulación, sin diferencia estadísticamente significativa (figuras 4 y 5).

En cuanto al porcentaje de ovocitos maduros, nuevamente fue mayor para el grupo 1, seguido del 4; la menor cantidad fue para el grupo 3, que se relacionó con la menor probabilidad de embarazo. Sin embargo, no hubo relación con el número de ovocitos capturados (figura 6).

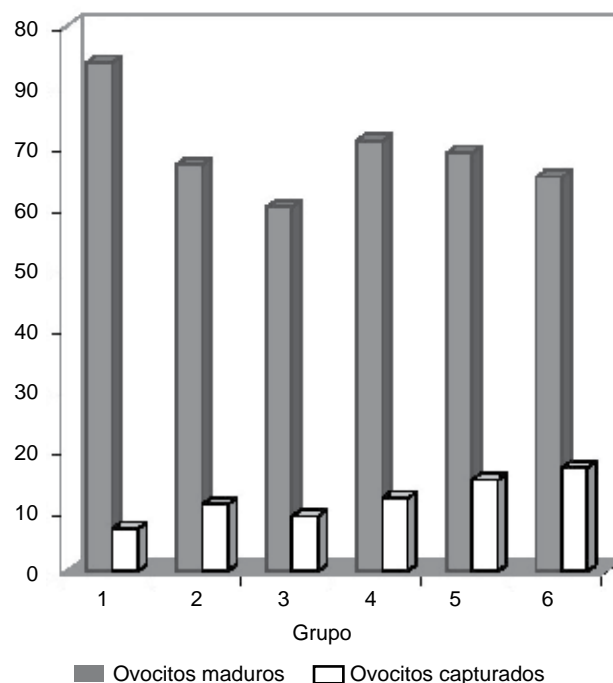


Figura 6. Número de ovocitos capturados y porcentaje de metafase II (maduros).

Hubo diferencia en el número de embriones a transferir en relación con los grupos de mayor y menor tasa de embarazo (1 y 3; $p = 0.23$, $p = 0.7$), pero no con el resto.

CONCLUSIONES

Diversos estudios han relacionado la variación de las concentraciones séricas de estradiol, después de aplicar la hCG, con el pronóstico de embarazo; sin embargo, tal variación no está condicionada sólo por el número de folículos, sino también por la edad de la paciente y el grado de reacción a la estimulación ovárica. En este trabajo la mayor tasa de embarazos se observó en el grupo 1, pacientes de mayor edad con índice de masa corporal aumentado. Sin embargo, este grupo también tuvo los marcadores hormonales favorables para la respuesta ovárica y, a pesar de ello, fue en el que se capturó menor cantidad de ovocitos. El porcentaje de ovocitos maduros obtenidos no influyó en el número de los capturados, pero hubo relación directamente proporcional con la tasa de embarazo por transferencia, sin diferencia estadísticamente significativa con el número de embriones transferidos, excepto en el grupo 3. El uso de antagonistas en los ciclos de estimulación de pacientes bajo técnicas de reproducción asistida de alta complejidad, ha disminuido las concentraciones suprafisiológicas de estradiol para reducir el riesgo de la principal complicación de este tipo de procedimientos: el síndrome de hiperestimulación ovárica. Este trabajo demostró que las concentraciones séricas de estradiol antes de aplicar la hCG no tienen valor pronóstico para la tasa de embarazo, por lo que tampoco son criterio para cancelar una captura de ovocitos, algo útil sobre todo en pacientes de edad avanzada o que reciben antagonistas para prevenir

el pico prematuro de la hormona luteinizante, en el que siempre se encuentran concentraciones inferiores a las esperadas. La tasa de embarazo tuvo relación directamente proporcional con el porcentaje de ovocitos en metafase II (maduros) capturados, más que con la concentración sérica de estradiol.

REFERENCIAS

1. American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. Assisted reproductive technology in the United States: 1999 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry. *Fertil Steril* 2002;78(5):918-31.
2. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology. Adamson GD, de Mouzon J, Lancaster P, Nygren KG, Sullivan E, Zegers-Hochschild F. World collaborative report on *in vitro* fertilization, 2000. *Fertil Steril* 2006;85(6):1586-622.
3. Delvigne A, Rozenberg S. Review of clinical course and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). *Hum Reprod* 2003;9:77-96.
4. Kably A, Castelazo E, Barroso G. Comparative analysis of multifollicular development with the application of recombinant FSH vs urinary FSH in the results of *in vitro* fertilization. *Ginecol Obstet Mex* 2001;69:304-9.
5. Agard J, Glujovsky D, Shamonki MI, Frattarelli J, Bergh PA. Estradiol levels after human chorionic gonadotropin (hCG) administration are not predictive of IVF outcome: analysis of 7,474 initial fresh IVF cycles. *Fertil Steril* 2007;88:S125.
6. Melissa D, Chiasson G, Wright B, Randal D, Robinson N, Props A. Measuring estradiol levels alter human chorionic gonadotropin administration for *in vitro* fertilization is not clinically useful. *Fertil Steril* 2007;87:448-50.
7. Jurema M, Blazar A. Estradiol level on day of hCG does not correlate with pregnancy rate in GnRH antagonist IVF-ET cycles. *Fertil Steril* 2005;84:S274-5.
8. Telmo B, Acacio M, Nouriani. Peak serum estradiol (E2) is a predictor of pregnancy outcome in *in vitro* fertilization. *Fertil Steril* 2006;S231.