



Influencia de las concentraciones séricas de estradiol en el resultado de ciclos de reproducción asistida *in vitro*

Israel Obed Carmona-Ruiz,* Pedro Galache-Vega,** Roberto Santos-Haliscak,** Pablo Díaz-Spíndola,****
Víctor Alfonso Batiza-Reséndiz,*** Samuel Hernández-Ayup**

Nivel de evidencia: II-2

RESUMEN

Antecedentes: para el uso de técnicas de reproducción asistida de alta complejidad (FIV-TE e ICSI) es indispensable una adecuada estimulación ovárica controlada, con fármacos como FSH recombinante y menotropinas, además de análogos de la GnRH.

Objetivo: correlacionar las concentraciones máximas de estradiol sérico de un ciclo estimulado con el resultado de ciclos *in vitro*.

Material y método: estudio retrospectivo de 523 ciclos del programa de reproducción asistida efectuados entre 2005 y 2009. Las pacientes se trataron con protocolo individualizado de estimulación con gonadotropinas y esquema de fase lútea tardía con agonista de la hormona liberadora de gonadotropinas. Las pacientes se dividieron en tres grupos, según el valor sérico de estradiol en un día 10 de estimulación: Grupo I, estradiol sérico < 1,000 pg/mL; Grupo II, estradiol sérico de 1,000-4,000 pg/mL, y Grupo III, estradiol sérico > 4,000 pg/mL. Se analizaron las concentraciones de estradiol sérico, cantidad de óvulos aspirados, índices de fertilización, de implantación, de embarazo y de aborto de cada grupo.

Resultados: el índice de fertilización resultó: Grupo I: 62.8%, Grupo II: 60.6% y Grupo III: 54.2%. El índice de embarazo fue: Grupo I: 29.8%, Grupo II: 37.3% y Grupo III: 24%. El índice de implantación fue de 14, 22 y 14% para los Grupos I, II y III respectivamente.

Conclusiones: existe una relación inversa entre la concentración más alta de estradiol sérico y el índice de embarazo; el índice de implantación se ve afectado en los extremos de la curva de estradiol. El porcentaje de óvulos maduros y el índice de fertilización son mejores en forma proporcional cuando las concentraciones de estradiol se encuentran en niveles séricos fisiológicos.

Palabras clave: estradiol, reproducción *in vitro*, índice de embarazo, índice de implantación.

ABSTRACT

Background: For the use of assisted reproductive technologies of high complexity (IVF-ET and ICSI) is essential to proper ovarian stimulation with recombinant FSH drugs menotropins, as well as the use of GnRH analogues.

Objective: To correlate serum estradiol level on day 10th with the outcome of *in vitro* fertilization cycles.

Material and method: Retrospective study of 523 IVF cycles, selected and analyzed from 2005 to 2009. Patients underwent individualized stimulation protocols with gonadotropins and agonist (late luteal phase). The patients were divided into three groups according with the serum level of estradiol on day 10th of stimulation: Group I, patients with serum level of Estradiol below 1,000 pg/mL; Group II, with levels between 1,000-4,000 pg/mL; and Group III, with levels above 4,000 pg/mL. Peak serum estradiol levels, oocyte number, fertilization rates, implantation rates, and pregnancy rates were compared among groups.

Results: The fertilization rate was 62.8 in Group I; 60.6% in Group II, and 54.2% in Group III. The pregnancy rate in Group I was 29.8%; in Group II, 37.3%; and 24% for Group III. The implantation rates were 14, 22 and 14% for each group respectively (I, II and III).

Conclusions: There is an inverse relationship between high peak serum estradiol levels and pregnancy rate; the implantation rate seems affected by the extreme levels of serum estradiol. The percent of total mature oocytes and fertilization rate improve with serum levels of estradiol at physiologic values.

Key words: estradiol, *in vitro* fertilization, pregnancy rate, implantation rate.

RÉSUMÉ

Antécédents: pour l'emploi de techniques de reproduction assistée d'haute complexité (FIV-TE et ICSI) il est indispensable une adéquate stimulation ovarienne contrôlée, avec des médicaments comme FSH recombinante et ménoptropines, outre d'analogues de la GnRH.

Objectif: faire la corrélation des concentrations maximales d'oestradiol sérique d'un cycle stimulé avec le résultat de cycles *in vitro*.

Matériel et méthode: étude rétrospective de 523 cycles du programme de reproduction assistée effectués entre 2005 et 2009. Les patientes ont été traitées avec protocole individualisé de stimulation avec gonadotrophines et schéma de phase lutée tardive avec antagoniste de l'hormone libératrice de gonadotrophines. Les patientes ont été classées dans trois groupes, selon la valeur sérique d'œstradiol dans un jour 10 de stimulation: Groupe I, œstradiol sérique < 1,000 pg/mL; Groupe II, œstradiol sérique de 1,000-4,000 pg/mL, et Groupe III, œstradiol sérique > 4,000 pg/mL. On a analysé les concentrations d'œstradiol sérique, quantité d'ovules aspirés, indices de fertilisation, d'implantation, de grossesse et d'avortement de chaque groupe.

Résultats: l'indice de fertilisation a résulté: Groupe I: 62.8%, Groupe II: 60.6% et Groupe III: 54.2%. L'indice de grossesse a été: Groupe I: 29.8%, Groupe II: 37.3% et Groupe III: 24%. L'indice d'implantation a été de 14, 22 et 14% pour les Groupes I, II et III, respectivement.

Conclusions: il existe une relation inverse entre la concentration plus haute d'œstradiol sérique et l'indice de grossesse; l'indice d'implantation se voit troublé dans les extrêmes de la courbe d'œstradiol. Le pourcentage d'ovules mûrs et l'indice de fertilisation sont meilleurs de manière proportionnelle lorsque les concentrations d'œstradiol se trouvent dans des niveaux sériques physiologiques.

Mots-clés: œstradiol, reproduction *in vitro*, indice de grossesse, indice d'implantation.

RESUMO

Antecedentes: Para o uso de técnicas de reprodução assistida de alta complexidade (FIV-TE e ICSI) é indispensável uma adequada estimulação ovárica controlada, com fármacos como FSH recombinante e menotropinas, ademais de análogos da GnRH.

Objetivo: Correlacionar as concentrações máximas de estradiol sérico de um ciclo estimulado com o resultado de ciclos *in vitro*.

Material e método: Estudo retrospectivo de 523 ciclos do programa de reprodução assistida efetuados entre 2005 e 2009. As pacientes foram tratadas com protocolo individualizado de estimulação com gonadotropinas. As pacientes foram divididas em três grupos segundo o valor sérico de estradiol em um dia 10 de estimulação: Grupo I, estradiol sérico < 1.000 pg/mL; Grupo II, estradiol sérico de 1.000-4.000 pg/mL, e Grupo III, estradiol sérico > 4.000 pg/mL. Foram analisadas as concentrações de estradiol sérico, quantidade de óvulos aspirados, índices de fertilização, de implantação, de gestação e de aborto de cada grupo.

Resultados: O índice de fertilização resultou: Grupo I: 62,8%, Grupo II: 60,6% e Grupo III: 54,2%. O índice de gestação foi: Grupo I: 29,8%, Grupo II: 37,3% e Grupo III: 24%. O índice de implantação foi: Grupo I: 14,22% e 14% para os Grupos I, II e III respectivamente.

Conclusões: Existe uma relação inversa entre a concentração mais alta de estradiol sérico e o índice de gestação; o índice de implantação foi afetado nos extremos da curva de estradiol. A porcentagem de óvulos maduros e o índice de fertilização são melhores em forma proporcional quando as concentrações de estradiol se encontraram em níveis séricos fisiológicos.

Palavras chave: Estradiol, reprodução *in vitro*, índice de gestação, índice de implantação.

Han pasado poco más de 30 años desde que se concretaron las técnicas de reproducción asistida, con el nacimiento del primer bebé producto del gran esfuerzo de los doctores Robert Edwards y Patrick Steptoe. Desde entonces, las técnicas han evolucionado enormemente de lo que era conocido como FIV-TE (fertilización *in vitro* con transferencia de embriones), que fue

de las primeras técnicas en perfeccionarse, hasta el punto de llegar a lo que actualmente conocemos como ICSI (inyección intracitoplasmática de espermatozoide), técnica que brinda una perspectiva biológica real de procreación en parejas que no tenían posibilidad de ser padres con sus propios espermatozoides.¹

Sin embargo, a pesar de los avances en la ciencia y el desarrollo tecnológico, las probabilidades de embarazo son aún bajas, y afectan no sólo la economía de las parejas, sino también implica un desgaste físico y emocional importante.

Para el uso de estas técnicas de reproducción asistida de alta complejidad es indispensable una adecuada estimulación ovárica controlada, que se lleva a cabo mediante diversos protocolos, que en su mayoría incluyen fármacos como FSH recombinante y menotropinas, ademáis de análogos de la GnRH, con los que han disminuido las cancelaciones de ciclos por ovulación prematura de 20 a 2%.²

Como factores predictivos de un procedimiento exitoso están: edad de la paciente, concentraciones hormonales basales, grosor endometrial en día 10 y concentraciones séricas de estradiol. Estos últimos nos dan una idea de la

* Residente de Biología de la Reproducción Humana, Centro de Fertilidad IECH, Monterrey, NL.

** Codirector del Centro de Fertilidad IECH, Monterrey, NL.

*** Biólogo de la reproducción.

**** Coordinador de Enseñanza e Investigación, Centro de Fertilidad IECH, Monterrey, NL.

Correspondencia: Dr. Israel Obed Carmona Ruiz. Av. Hidalgo 1842, colonia Obispado, Monterrey 64060, NL. Correo electrónico: israel.carmona@iech.com.mx

Recibido: noviembre, 2009. Aprobado: julio, 2010.

Este artículo debe citarse como: Carmona-Ruiz IO, Galache-Vega P, Santos-Haliscak R, Díaz-Spíndola P y col. 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.

www.nietoeditores.com.mx

respuesta ovárica al tratamiento hormonal, debido a que la producción de estradiol depende de los folículos en desarrollo; se utilizan también como predictivos del síndrome de hiperestimulación ovárica controlada.³

En la bibliografía hay reportes de los efectos en el endometrio de las altas concentraciones de hormonas esteroideas, como el caso del estradiol.^{4,5} También suceden cambios en la relación estradiol-progesterona que alteran la receptibilidad del endometrio y originan mala adhesión embrionaria.^{6,7} Las concentraciones elevadas de estradiol tienen un efecto negativo en los índices de embarazo y en la implantación.⁸⁻¹⁰ Por lo anterior se realizó este estudio, en busca de un predictivo que oriente a mejorar el índice de embarazo.

El objetivo de este estudio es correlacionar las concentraciones de estradiol sérico en día 10 de un ciclo estimulado, previo a la administración de hCG, con el resultado de ciclos *in vitro*.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo de una base de datos clínica y embriológica. Se seleccionaron y analizaron 523 ciclos de pacientes que ingresaron a tratamiento de reproducción asistida *in vitro*, de 2005 a 2009. Las pacientes se trataron con protocolo individualizado de estimulación con gonadotropinas y agonistas de la GnRH (fase lútea tardía). No se incluyeron pacientes que requirieron donación de óvulos o que la causa de infertilidad fuera hipogonadismo endocrino o pobres respondedoras.

Todas las pacientes contaban con determinaciones séricas de FSH, LH, estradiol y prolactina; en día 3 (valores basales) y de estradiol en día 10 (previo a la aplicación de hCG y a la aspiración). Se valoraron, además, el crecimiento folicular mediante ultrasonidos seriados en el ciclo estimulado y el grosor endometrial.

Se eligió el décimo día de estimulación ovárica para establecer las concentraciones máximas de estradiol sérico. Las pacientes se dividieron en tres grupos: Grupo I, pacientes con concentraciones de estradiol sérico menores de 1,000 pg/mL; Grupo II, concentraciones de estradiol entre 1,000-4,000 pg/mL, y Grupo III, concentraciones de estradiol mayores de 4,000 pg/mL. Se compararon la concentración máxima de estradiol sérico, cantidad de óvulos aspirados, índices de fertilización, de implantación y de embarazo, entre cada uno de los grupos.

El embarazo bioquímico se evidenció mediante una prueba sérica de fracción β de hCG a los 14 días de la transferencia de embriones. El índice de implantación se obtuvo según la relación entre la cantidad de sacos por ultrasonido transvaginal y la cantidad de embriones transferidos.

Los datos se analizaron con el software SPSS: *t* de Student para variables continuas y χ^2 para variables categóricas.

RESULTADOS

Los resultados se exponen en los Cuadros 1, 2 y 3. En el Grupo I, la edad promedio de las pacientes era de 34 ± 5 años, en el Grupo II de 33 ± 4 años y en el Grupo III de 31 ± 4 años; estos valores son estadísticamente significativos entre los tres grupos. Los valores basales de FSH tienen diferencia significativa cuando se comparan los Grupos I y III (Cuadro 1). Las concentraciones de LH en día 3 fueron significativamente menores en pacientes del Grupo I (4 ± 2) y II (4.4 ± 2), comparadas con las del Grupo III (5.3 ± 4). Las concentraciones basales de estradiol y de prolactina no tuvieron diferencia estadística al comparar los diferentes grupos entre sí. La edad del hombre fue similar para los tres grupos (Grupo I, 36 años; Grupo II, 35 años; Grupo III, 35 años), (Cuadro 1).

La diferencia en la cantidad de ampollas requeridas de FSHr fue significativa, y menor conforme las concentraciones de estradiol aumentaban (Grupo I, 39.7 ± 16.5 ; Grupo II, 36 ± 11.9 ; Grupo III, 30.4 ± 11.3). Lo contrario se observó con la administración de ampollas de menotropinas para la estimulación ovárica controlada, pues requirieron en el Grupo I, 11.5 ± 7.9 ; Grupo II, 11.1 ± 7 ; y en el Grupo III, 9.2 ± 8.3 ; sin diferencia estadística (Cuadro 1).

La diferencia en la cantidad de folículos en día 10, cuya medición fue superior a los 15 mm (monitoreo previo a la aplicación de hCG y a la aspiración) fue significativa entre los tres grupos: a menor estradiol, menor cantidad de folículos (Grupo I, 4 folículos; Grupo II, 7 folículos; y Grupo III, 12 folículos en promedio). El total de óvulos obtenidos fue significativamente más alto en el Grupo III; sin embargo, el índice de madurez fue más alto en el Grupo I; a su vez, el índice de fertilización era indirectamente proporcional a las concentraciones séricas de estradiol (Cuadro 2).

El índice de embarazo para el Grupo I fue de 29.8%; para el Grupo II, de 37.3% y para el Grupo III, de 24%. Al comparar estos valores entre sí, se observa diferencia estadística entre los Grupos II y III. El índice de implantación en el Grupo I fue de 14.9%; en el Grupo II, de 22.4% y, en el Grupo III, de 14.5%; no hubo diferencia significativa (Cuadro 3).

Cuadro 1. Valores basales

Factor	Grupo I	Grupo II	Grupo III	p
Ciclos	115	328	80	< 0.05
Edad de la mujer (años)	34 ± 5	33 ± 4	31 ± 4	< 0.05
FSH día 3 UI/mL	7.8	7.4	5.6	< 0.05
LH día 3 UI/mL	4	4.4	5.3	< 0.05
Estradiol día 3 pg/mL	55.8	53.1	63.3	NS
Prolactina día 3 ng/mL	18.6	20.7	20.5	NS
Edad del hombre (años)	36 ± 2	35 ± 3	35 ± 2	NS
Ampolletas de FSHr	39.7	36	30.4	< 0.05
Ampolletas de LHR	0	0.08	0.12	NS
Ampolletas de HMG	11.5	11.1	9.2	NS

Cuadro 2. Resultados

Factor	Grupo I	Grupo II	Grupo III	p
Folículos > 15 mm día 10	4 ± 3	7 ± 4	12 ± 5	< 0.05
Estradiol día 10 pg/mL	659.9	2,046.9	5,382	< 0.05
Día de aspiración	12 ± 1	12 ± 1	12 ± 1	< 0.05
Total de óvulos	6 ± 3	11 ± 5	19 ± 7	< 0.05
Óvulos maduros	5 ± 2	8 ± 4	15 ± 5	< 0.05
Porcentaje de óvulos maduros (%)	79.1	76.7	78.6	NS
ICSI/inseminados	5 ± 2.8	8 ± 4.3	13 ± 5.2	< 0.05
Fertilizados	3 ± 1.7	5 ± 3.3	7 ± 4.6	< 0.05
Índice de fertilización (%)	62.8	60.5	54.2	< 0.05
Día de transferencia	2 ± 0.64	2 ± 0.92	2 ± 0.90	< 0.05
Embriones transferidos	2 ± 1	2 ± 0.83	2 ± 1.1	< 0.05

Cuadro 3. Índices de embarazo, implantación y aborto

Factor	Grupo I	Grupo II	Grupo III	p
Índice de embarazo (%)	29.8	37.3	24	< 0.05
Índice de implantación (%)	14.9	22.4	14.5	NS
Índice de aborto (%)	45	34.8	23.1	NS

CONCLUSIONES

Cada óvulo se desarrolla dentro de un folículo que es independiente de los demás en cuanto a su fisiología endocrina, específicamente la relación fisiológica entre las células de la teca y de la granulosa; así como de su microambiente hormonal, es decir, el contenido del líquido folicular.

Aun folículos del mismo diámetro y de la misma paciente pueden tener diferentes características del microambiente bioquímico folicular y generar óvulos de diferentes características de madurez y fertilización.¹¹ Se han analizado las concentraciones de varias hormonas en el líquido folicular, como: progesterona, hormona de crecimiento, prolactina e interleucina 1, y se ha encontrado una relación directa entre las concentraciones de éstas y los índices de fertilización, morfología embrionaria y división celular en los embriones.¹²

El perfil hormonal del líquido folicular de un óvulo degenerado o que no fertilizará es diferente del encontrado en uno que sí lo haga. Después de la aspiración folicular, no todos los folículos aspirados contienen un óvulo maduro. A pesar de su grado de madurez (ocitos MII), algunos se degeneran durante la ICSI y otros no fertilizan. Esto puede deberse a las habilidades del embriólogo o a las características inherentes, genéticas o adquiridas, que contribuyen a la causa de la infertilidad, del óvulo, del espermatozoide, o de ambos. Específicamente a nivel intrafolicular, se ha demostrado la diferencia en resultados al comparar grupos de pacientes sanas con grupos de pacientes con enfermedades, como el síndrome de ovarios poliquísticos.¹³

En este sentido, se ha tratado de establecer una correlación entre las concentraciones hormonales séricas y los resultados en reproducción asistida cuando el factor masculino es normal¹⁴ y se ha encontrado que las concentraciones muy elevadas de estradiol sérico tienen un efecto deletéreo en los índices de implantación y embarazo en los programas de reproducción asistida.¹⁵ Ioannis P. Kosmas¹⁶ de la Universidad de Bruselas, realizó una revisión sistemática en la que no pudo llegar a definir la utilidad de las concentraciones de estradiol previas a la aplicación de la hCG, debido a que encontró varias características que provocaban sesgo en los estudios, como basarse en las concentraciones de estradiol para decidir la aplicación de la hCG. Él concluyó que actualmente no hay evidencia de calidad que apoye o refute el valor de la determinación de estradiol previo a la aplicación de

la hCG (día 10 promedio), y recomienda que se lleven a cabo estudios prospectivos bien diseñados para establecer lineamientos definidos.¹⁶

También se ha encontrado que óvulos y embriones de folículos con concentraciones elevadas de andrógenos y reducidas de estradiol (índice andrógenos-estrógenos) tienen menos posibilidades de resultar en un embarazo en estos programas.¹⁷ Las concentraciones de estradiol sérico más bajas de lo esperado hacen suponer una disfunción en 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.¹⁸

De lo anterior se tiene la hipótesis que existen rangos de concentraciones de estradiol sérico que nos pueden orientar sobre el pronóstico de implantación y 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.

Encontramos en nuestro estudio una relación inversa entre la concentración más alta de estradiol sérico y el índice de embarazo, tomando como punto de corte un nivel de 4,000 pg/mL. Esto concuerda con Schmidt, de la Universidad de Colorado, quien en sus estudios demuestra que las concentraciones altas de estradiol ejercen un efecto negativo en el resultado de los ciclos *in vitro*. Este autor establece como punto de corte un valor de estradiol de 5,000 pg/mL.¹⁹ Otros trabajos han definido diferentes puntos de corte (de las concentraciones de estradiol sérico) para sus grupos de estudio. Simon y col.²⁰ observaron un decremento en el índice de embarazo en grupos de pacientes con concentraciones de estradiol mayores de 2,500 pg/mL; Yu Ng y sus colaboradores²¹ reportaron un índice de embarazo significativamente bajo en pacientes con concentraciones de estradiol mayores de 20,000 pmol/L.

Theocharis Papageorgiou publicó que obtuvo mayor cantidad de óvulos maduros en pacientes con concentraciones altas de estradiol sérico.²² A nivel intrafolicular, Rosen también encontró que obtener óvulos tras la aspiración folicular en un programa de reproducción asistida depende, en gran medida, del desarrollo adecuado del folículo, reflejado esto por el microambiente hormonal folicular, pues las concentraciones de estradiol intrafolicular son mayores en los óvulos maduros.²³ En este estudio se obtuvo

mayor cantidad de óvulos maduros con concentraciones altas de estradiol, lo que concuerda con estos autores. Sin embargo, al relacionar la cantidad de óvulos maduros entre el total de óvulos obtenidos (índice de madurez), resulta superior en el grupo con las concentraciones más bajas de estradiol, aunque de manera no significativa.

Ioannis P. Kosmas, de la Universidad de Bruselas, realizó una revisión sistemática en la que no pudo llegar a definir la utilidad de las concentraciones de estradiol previo a la aplicación de la hCG, debido a que encontró varias características que provocaban sesgo en los estudios, como basarse en las concentraciones de estradiol para decidir la aplicación de la hCG. Él concluyó que actualmente no hay evidencia de calidad que apoye o refute el valor de la determinación de estradiol previo a la aplicación de la hCG (día 10 promedio), y recomienda que se lleven a cabo estudios prospectivos bien diseñados para establecer lineamientos definidos.¹⁶

Las concentraciones máximas de estradiol sérico afectan el índice de fertilización cuando las concentraciones son elevadas (diferencias significativas al comparar Grupos I y II respecto al III).

En conclusión, aunque no hay evidencia concisa, sugerimos la importancia de obtener valores óptimos de las concentraciones de estradiol sérico para así obtener mejores resultados, ya que cuando las concentraciones de estradiol se encuentran en los extremos de la curva, el pronóstico favorable disminuye. Cuando las concentraciones de estradiol son tan elevadas que pueden afectar la receptividad endometrial ($> 4,000$ pg/mL), debe pensarse en la posibilidad de cancelar tales ciclos y congelar embriones para una posterior transferencia de congelados.

Es necesario continuar con los estudios para encontrar las concentraciones de corte de estradiol sérico que puedan aplicarse a cada población en particular.

REFERENCIAS

1. Hernández Ayup S, Batiza Resendiz VA. La Reproducción Asistida: Presente y Futuro. Programa de Actualización Continua en Ginecología y Obstetricia Libro 2.
2. Fauzer BCJM, Devroey P, Yen SSC. Minimal ovarian stimulation for IVF: appraisal of potential benefits and drawbacks. Hum Reprod 1999;14:2681-2686.
3. Kably AA. Estévez GS. 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.
4. García JE, Acosta AA, Hsiu JG, Jones HW. Advanced Endometrial Maturation after Ovulation Induction with human menopausal gonadotrophin/human chorionic gonadotrophin for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1984;41:31-37.
 5. Bradford AJ, Najmabadi S, Paulson RJ. Ultrastructural characteristics of the luteal phase endometrium in donors undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 1997;67:625-630.
 6. Gidley-Baird AA, O'Neil C, Sinosich MJ, et al. Failure of implantation in human in vitro fertilization and embryo transfer patients: the effects of altered progesterone/estrogen ratios in human and mice. *Fertil Steril* 1986;45:69-75.
 7. Valbuena D, Martin C, De Paplo JL, Ramohi J, et al. Increasing levels of oestradiol are deleterious to embryonic implantation because they directly affect the embryo. *Fertil Esteril* 2001;76:962-968.
 8. Testart J, Belaisch-Allart J, Frydman R. Relationship between embryo transfer results and ovarian response and in vitro fertilization rates: analysis of 186 human pregnancies. *Fertil Steril* 1986;45:237-243.
 9. Pellicer A, Valbuena D, Cano F, et al. Lower implantation rates in high responders: evidence for an altered endocrine milieu during the preimplantation period. *Fertil Steril* 1996;65:1190-1195.
 10. Simón C, García Velasco J, Valbuena D, et al. Increased uterine receptivity by decreasing E2 levels during the preimplantation period in high responders with the use of a follicle-stimulating hormone step-down regimen. *Fertil Steril* 1998;70:234-239.
 11. Van Blerkom J, Antczak M, Schrader R. The developmental potential of the human oocyte is related to the dissolved oxygen content of follicular fluid: association with vascular endothelial growth factor levels and perifollicular blood flow characteristics. *Hum Reprod* 1997;12:1047-1055.
 12. Mendoza C, Cremades N, Ruiz-Requena E, Martínez F, et al. Relationship between fertilization results after intracytoplasmic sperm injection, and intrafollicular steroid, pituitary hormone and cytokine concentrations. *Hum Reprod* 1999;14:628-635.
 13. Teissier MP, Chable H, Paulhac S, Aubard Y. Comparison of follicle steroidogenesis from normal and polycystic ovaries in women undergoing IVF: relationship between steroid concentrations, follicle size, oocyte quality and fecundability. *Hum Reprod* 2000;15:2471-2477.
 14. Galache Vega P, Saucedo de la Llata E, Moraga Sánchez MR, Pezino RJA, et al. Pronóstico del índice estradiol-óvulo en la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). *Ginecol Obstet Mex* 2003;71:600-604.
 15. Saucedo de la Llata E, Moraga Sánchez MR, Pezino RJA, Treviño RA, et al. Altas concentraciones de estradiol sérico en reproducción asistida. *Ginecol Obstet Mex* 2003;71:585-589.
 16. Kosmas IP, Kolibianakis EM, Devroey P. Association of estradiol levels on the day of hCG administration and pregnancy achievement in IVF: a systematic review. *Hum Reprod* 2004;(19):2446-2453.
 17. Andersen CY. Characteristics of human follicular fluid associated with successful conception after in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1227-1234.
 18. Fukuda M, Fukuda K, Yding Andersen C, Byskov AG. Healthy and atretic follicles: vaginosonographic detection and follicular fluid hormone profiles. *Hum Reprod* 1995;10:1633-1637.
 19. Schmidt A, Hahn S, White L, Russell D, et al. High peak serum estradiols during IVF-ET impair pregnancy and implantation rates. *Fertil Steril* 2004;(82).
 20. Simon C, Cano F, Valbuena D, Remohi J, Pellicer A. Clinical evidence for a detrimental effect on uterine receptivity of high serum E2 concentrations in high and normal responder patients. *Hum Reprod* 1995;10:2432-2437.
 21. Yu Ng EH, Yeung WS, Yee Lan Lau E, So WW, Ho PC. High serum E2 concentrations in fresh IVF cycles do not impair implantation and pregnancy rates in subsequent frozen-thawed embryo transfer cycles. *Hum Reprod* 2000;(15):250-255.
 22. Papageorgiou T, Guibert J, Goffinet F, Patrat C, et al. Percentile curves of serum estradiol levels during controlled ovarian stimulation in 905 cycles stimulated with recombinant FSH show that high estradiol is not detrimental to IVF outcome. *Hum Reprod* 2002;(17):2846-2850.
 23. Rosen MP, Zamah AM, Shen S, Dobson AT, et al. The effect of follicular fluid hormones on oocyte recovery after ovarian stimulation: FSH level predicts oocyte recovery. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2009;7:35.