



Altas concentraciones de estradiol sérico en reproducción asistida

Dr. Eric Saucedo de la Llata, Dra. María Rosa Moraga Sánchez, Dr. Jorge Pezino Rodríguez, Dr. Armando Treviño, Dr. Manuel Leal Almeida, Dr. José Sepúlveda, Dra. Lidia Arenas Montezco, Dr. Genaro García Villafaña, Dr. Víctor Alfonso Batiza Resendiz, Dr. Roberto Santos Haliscak, Dr. Pedro Galache Vega, Dr. Samuel Hernández Ayup.

Resumen

Objetivo. Analizar la influencia de las concentraciones de estradiol el día de aplicación de GCH en índices de gestación (IG) de pacientes de ICSI y ovodonación. **Estudio.** Retrospectivo, comparativo. **Material y métodos.** Se incluyeron 333 pacientes de ICSI y 66 de ovodonación, dividiéndolas según la concentración de estradiol: a) < 1,000 pg/mL, b) 1,001-3,000 pg/mL y c) > 3,000 pg/mL. Protocolo terapéutico: supresión hipofisaria con acetato de leuprolide en protocolo intermedio, HOC con FSHr y/o HMG, monitoreo ultrasonográfico y estrogénico, aplicación de GCH con más de 3 folículos, mayores de 18 mm, aspiración ovular 34 horas después. Analizamos: IG, edad (incluyendo receptoras), FSH y LH, folículos, óvulos, óvulos metafase II y fertilizados, embriones transferidos, suplementación lútea, catéter y calidad en TE. Análisis estadístico (SPSS 11) con chi al cuadrado, ANOVA y Kruskal Wallis. **Resultados.** ICSI: Edad mayor en grupo A ($p < 0.001$), pero sin diferencia entre grupos B y C ($p = 0.08$). Diferencia estadística en número de folículos, óvulos, óvulos fertilizados y embriones transferidos que fue menor en el grupo A ($p < 0.001$). Diferencia significativa en IG. 21.7, 35.6 y 25.7% en grupos A, B y C respectivamente ($p = 0.032$). Ovodonación: El grupo A fue de menor edad ($p = 0.005$), FSH y LH similares entre grupos. Mayor cantidad de folículos al incrementar cifras de estradiol, pero mayor cantidad de óvulos metafase II y fertilizados en grupo B ($p = 0.05$). IG sin diferencias significativas: 50, 51.5 y 52.3% en grupos A, B y C ($p = 0.977$). No diferencias en edad de receptoras, embriones transferidos, catéter y calidad de la TE en ICSI y ovodonación. **Conclusión.** La aplicación diaria de altas cifras de estradiol y GCH afectan los índices de gestación en pacientes sometidas a ICSI. El mejor resultado se obtiene con concentraciones de estradiol entre 1,000 y 3,000 pg/mL. En ovodonación las altas concentraciones de estradiol no afectan los índices de gestación de las receptoras. ◇

Palabras clave: Estradiol sérico, reproducción asistida, índice de gestación, ovodonación.
(Saucedo de la Llata E, et al. Altas concentraciones de estradiol sérico en reproducción asistida. Ginec Obst Mex 2003;71:585-589).

Instituto para el Estudio de la Concepción Humana, Monterrey, NL.

54 Congreso Mexicano de Ginecología y Obstetricia
Primer lugar de Investigación Clínica

Objectives. To analyze the influence of the levels of estradiol on the day of HCG in the pregnancy rate (PR) of ICSI and oocyte donation. **Study design.** Retrospective, comparative. **Material and methods.** 333 patients underwent ICSI and 66 in oocyte donation were included dividing them according to the level of estradiol: a) < 1,000 pg/mL, b) 1,001-3,000 pg/mL and c) > 3,000 pg/mL. Therapeutic protocol: Down regulation with acetate leuprolide in late luteal phase, COH with FSHr and/or HMG, ultrasonographic monitoring and estradiol blood levels, HCG application with > 3 follicles > 18 mm, oocyte retrieval 34 hours later. We analyzed: PR, age (including receptors), FSH and LH. Number, mature grade and fertilized oocytes; luteal support, transfer quality and type of catheter. Statistical analysis (SPSS 11) with chi square, ANOVA and Kruskal-Wallis. **Results.** ICSI: Older patients in group A ($p < 0.001$), but without difference between B and C groups ($p = 0.08$). Statistical difference in number of follicles, number of oocytes, fertilized oocytes and transferred embryos being less in the A group ($p < 0.001$). Statistical difference in PR 21.7, 35.6 and 25.7% in A, B and C groups respectively ($p = 0.032$). Oocyte donation: Group A has younger patients ($p = 0.005$), FSH and LH were similar among groups. Major number of follicles were observed to increase estradiol levels, but major quantity of metaphase II and fertilized oocytes were observed in group B ($p = 0.05$). PR without significant differences: 50, 51.5 and 52.3% in groups A, B and C ($p = 0.977$). Without statistical difference in the age of receptors; transferred embryos, type of catheter and quality on ICSI and oocyte donation groups. **Conclusion.** High estradiol levels at the day of HCG application affect the PR in patients submitted to ICSI. The best results were obtained with estradiol levels between 1,000 and 3,000 pg/mL. In oocyte donation the high concentrations of estradiol do not affect the PR of the receptors. ◇

Key words: Seric estradiol, assisted reproduction program, pregnancy rate, oocyte donation.

(Saucedo de la Lata E, et al. High concentrations of serum estradiol in assisted reproduction. Ginec Obst Mex 2003;71:585-589).

Introducción

Se han publicado estudios contradictorios de diferentes autores en relación con la influencia que pueden ejercer las concentraciones de estradiol sérico en los resultados de pacientes que ingresan a programas de reproducción asistida. Algunas publicaciones refieren que las bajas cifras de estradiol pueden afectar los índices de gestación porque alteran la calidad ovular y embrionaria;⁵ otras mencionan que su efecto se ejerce en el endometrio^{1-4,6,7} y algunas más sostienen que las concentraciones de estradiol no alteran los resultados reproductivos.⁸⁻¹⁰

Para analizar más específicamente el efecto estrogénico en la calidad de los óvulos se puede investigar a las donadoras con alta respuesta a la estimulación ovárica, pues en las receptoras el endometrio no es influido por las concentraciones hormonales suprafisiológicas. Es conveniente determinar el efecto del estradiol en la calidad ovular y embrionaria para que si las concentraciones elevadas llegan a alterar el pronóstico re-

productivo sea posible tomar medidas más estrictas de control en la hiperestimulación ovárica.

Objetivo

Determinar la influencia que ejercen las concentraciones de estradiol sérico en el resultado reproductivo de mujeres que ingresan a programas de reproducción asistida al comparar ciclos de ICSI con los de donación ovular.

Material y métodos

Se compararon los índices de gestación de mujeres a quienes se realizó inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), en relación con las concentraciones de estradiol sérico determinadas el día de la aplicación de la GCH, posteriormente se compararon dichos resultados con un grupo de pacientes receptoras

de óvulos. Se incluyeron en el estudio todas las mujeres a quienes se realizó ICSI y donación ovular de enero del 2000 a diciembre del 2001, en el Instituto para el Estudio de la Concepción Humana (IECH) de Monterrey, Nuevo León.

Las pacientes del grupo de ICSI y las donadoras de óvulos fueron objeto del mismo protocolo de tratamiento. Antes del ciclo de anticoncepción oral se les hizo supresión hipofisaria con un análogo de GnRH (acetato de leuprolide [Lucrin] a la dosis de 0.1 mg en protocolo intermedio con inicio el día 21 del ciclo previo y suspendido el día de la aplicación de GCH), luego de la hiperestimulación ovárica con FSH recombinante (Gonal F) y/o menotropinas (HMG, Pergonal) a dosis individualizadas para cada paciente.

A todas las pacientes se les realizó monitoreo ultrasonográfico y determinación de concentraciones de estradiol sérico de manera seriada. Cuando se observaron menos de tres folículos mayores de 18 mm se aplicaron 10,000 UI de gonadotropina coriónica humana (Profasi). Luego de 34 horas de la aplicación de la GCH y transferencia embrionaria en el día 3 ó 5, dependiendo de la calidad embrionaria, se realizó la aspiración ovular. Se hizo determinación de BGCH en caso de amenorrea 15 días después de la transferencia embrionaria. Las pacientes recibieron suplementación de la fase lútea con 50 mg IM de progesterona o 100 mg en caso de donación ovular o, bien, progesterona vaginal con crinone al 8%.

Se realizó un análisis retrospectivo de las pacientes (del grupo ICSI y de donación ovular) a quienes se separó en tres grupos según la concentración de estradiol sérico en el momento de la aplicación de la GCH: grupo A) estradiol sérico menor a 1,000 pg/mL, grupo B) estradiol sérico de 1,001 a 3,000 pg/mL y grupo C) estradiol sérico mayor a 3,001 pg/mL.

En los grupos de ICSI se analizaron las siguientes variables independientes: edad de las pacientes, número de folículos, número de óvulos obtenidos, óvulos

fertilizados, número de embriones transferidos, tipo de catéter utilizado durante la transferencia embrionaria y calidad de la misma, así como tipo de complementación lútea. La variable dependiente fue el índice de gestación. En los grupos de donación ovular se compararon las mismas variables, además de la edad de la receptora, concentraciones séricas de FSH y LH en el día 3 del ciclo (en la donadora) y óvulos metafase II.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 11. Se compararon las variables cualitativas con chi al cuadrado y las cuantitativas con ANOVA (paramétricas) y Kruskal-Wallis (no paramétricas).

Se comparó la influencia que pueden ejercer las concentraciones de estradiol sérico en los resultados de las pacientes que ingresaron a programas de reproducción asistida tanto de ciclos en fresco con ICSI como de donación ovular para determinar indirectamente si la calidad ovular y embrionaria podría verse afectada por los concentraciones hormonales, o si el efecto del estradiol podría ejercer alguna acción en el endometrio, con influencia deletérea para la implantación.

Resultados

Se incluyeron al estudio 333 pacientes a quienes se realizó ICSI y a 66 pacientes del programa de donación ovular del Instituto para el Estudio de la Concepción Humana (IECH) de Monterrey, NL. Las características de cada uno de los grupos, dependiendo de su concentración de estradiol sérico el día de la aplicación de GCH, se muestran en los Cuadros I y II.

En relación con las pacientes del grupo de ICSI, la edad fue mayor en quienes tenían estradiol sérico <1,000 pg/mL ($p < 0.001$). No se encontró diferencia significativa entre los grupos B y C con respecto a la edad ($p = 0.08$). Los tres grupos tuvieron una diferen-

CUADRO I. Influencia de concentraciones de estradiol sérico en mujeres que ingresaron a ICSI

	Grupo A < 1000 pg/mL	Grupo B 1001-3000 pg/mL	Grupo C > 3001 pg/mL	P
Edad	34.07 ± 4.23	32.01 ± 4.22	32.80 ± 4.47	< 0.001
Folículos	7.15 ± 4.23	12.52 ± 5.38	10.65 ± 6.24	< 0.001
Óvulos	5.56 ± 3.33	10.26 ± 5.30	8.82 ± 6.10	< 0.001
Óvulos fertilizados	3.26 ± 1.93	5.45 ± 2.87	4.72 ± 3.19	< 0.001
Embriones transferidos	2.46 ± 0.98	3.06 ± 0.86	2.78 ± 0.96	< 0.001
Gestaciones	33 (21.7%)	52 (35.6%)	9 (25.7%)	0.05

CUADRO II. *Influencia de concentraciones de estradiol sérico en pacientes de un programa de donación ovular*

	Grupo A < 1,000 pg/mL	Grupo B 1,001-3,000 pg/mL	Grupo C > 3,001 pg/mL	P
Edad donadora	30.31 ± 3.88	27.45 ± 3.93	25.77 ± 3.94	0.006
FSH 3 donadora	5.05 ± 0.87	5.08 ± 1.16	5.96 ± 1.76	0.318
LD d3 donadora	2.52 ± 0.84	4.61 ± 2.87	2.00 ± 0.41	0.028
Folículos	8.31 ± 4.03	14.18 ± 4.91	15.73 ± 5.85	< 0.001
Óvulos	7.62 ± 4.00	13.79 ± 5.65	13.18 ± 4.81	< 0.001
Óvulos metafase II	5.23 ± 2.52	11.45 ± 4.74	9.09 ± 5.25	< 0.001
Óvulos fertilizados	4.85 ± 1.95	7.33 ± 4.21	8.59 ± 4.94	0.043
Edad receptora	35.45 ± 4.11	39.17 ± 5.70	38.83 ± 4.95	0.142
Embriones transferidos	3.15 ± 0.99	3.03 ± 0.95	3.09 ± 1.23	0.934
Gestaciones	6 (50%)	17 (51.5%)	11 (52.3%)	

cia estadística con respecto al número de folículos, óvulos y óvulos fertilizados, que fue menor en el grupo con estradiol <1,000 pg/mL ($p < 0.001$). Por lo que se refiere a la cantidad de embriones transferidos, en los grupos B y C se encontró mayor número de embriones que en el grupo A ($p < 0.001$), dicha diferencia no fue significativa cuando se compararon los grupos B y C ($p = 0.870$). La calidad de la transferencia, el tipo de catéter y la forma de complementación lútea no presentaron diferencias significativas entre los tres grupos ($p = 0.154$, $p = 0.505$ y $p = 0.761$).

De las 333 pacientes a quienes se realizó ICSI, 152 tuvieron concentraciones de estradiol <1,000 pg/mL con un índice de gestación (IG) de 21.7%. Treinta y cinco mujeres tenían cifras de estradiol >3,000 pg/mL y nueve presentaron embarazo (IG del 25.7%); por último, 146 pacientes tuvieron concentraciones de estradiol sérico entre 1,001 y 3,000 pg/mL y 52 de ellas se embarazaron (IG de 35.6%). Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre las pacientes del grupo B (1,001-3,000 pg/mL) y las de los dos grupos restantes ($p = 0.032$).

En relación con las pacientes donadoras de óvulos, al comparar la edad, podemos observar que las mujeres con cifras menores de estradiol fueron de menor edad (30.3 años en el grupo A, 27.4 en el grupo B y 25.7 en el grupo C). La diferencia entre los grupos A y C fue estadísticamente significativa ($p = 0.005$); sin embargo, esto no ocurrió al comparar el grupo A con el B ($p = 0.09$), o el grupo B con el C ($p = 0.37$). Los concentraciones de FSH en el día 3 no mostraron diferencias significativas entre los tres grupos ($p = 0.318$) y las concentraciones de LH sólo tuvieron una diferencia significativa entre el grupo A y B ($p = 0.041$).

La cantidad de folículos, óvulos y óvulos metafase II entre los tres grupos tuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$). Se obtuvo mayor cantidad de folículos conforme se incrementaron las

cifras séricas de estradiol; sin embargo, la diferencia entre el grupo B y C no fue significativa ($p = 0.07$); el mismo efecto ocurrió con el número de óvulos y óvulos metafase II en donde la diferencia se estableció al comparar el grupo A con los grupos B y C, pero no fue así cuando se comparó la cantidad de óvulos en el grupo B y C ($p = 0.755$) o, bien, la cantidad de óvulos metafase II ($p = 0.066$).

Tampoco existieron diferencias significativas en la cantidad de óvulos fertilizados entre los grupos B y C ($p = 0.276$), pero al realizar comparaciones entre el grupo A con los otros dos grupos, observamos una diferencia estadística ($p = 0.043$). En las donadoras de óvulos, al comparar los tres grupos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al analizar los resultados en los siguientes parámetros: edad de receptoras ($p = 0.142$), embriones transferidos ($p = 0.934$), calidad de la transferencia ($p = 0.154$), tipo de catéter utilizado durante la transferencia embrionaria ($p = 0.505$) o tipo de suplementación lútea ($p = 0.761$).

Al analizar los resultados en términos de embarazo, observamos que seis pacientes lograron embarazarse en el grupo con estradiol menor a 1,000 pg/mL de un total de 12 (IG de 50%). Treinta y tres mujeres tuvieron cifras de estradiol sérico entre 1,001 y 3,000 pg/mL y de ellas 17 se embarazaron (IG del 51.5%). Veintiún pacientes se situaron en el grupo C (estradiol > 3,001 pg/mL) y de ellas, 11 se embarazaron (IG del 51.5%). No se demostró una diferencia estadísticamente significativa entre los IG al comparar los tres grupos de pacientes ($p = 0.977$).

Discusión

En la literatura mundial existen pocas publicaciones que hayan estudiado los efectos de las concentraciones

de estradiol en los resultados de pacientes que ingresan a programas de reproducción asistida. Mientras Chenette,⁸ Sharara⁹ y Yu Ng¹⁰ defienden que las concentraciones suprafisiológicas de estradiol no tienen influencia sobre el pronóstico reproductivo, existen otros pocos autores que refieren el efecto adverso de altas cifras hormonales a nivel ovular y embrionario⁵ o endometrial.^{1-4,6,7} En nuestro país, Kably ha demostrado, en 198 ciclos, el pobre pronóstico que acompaña a las pacientes con bajas cifras de estradiol el día de la administración de GCH.⁵

En el presente trabajo se demuestra, en 333 ciclos en fresco, que la existencia de cifras de estradiol mayores de 3,000 pg/mL el día de la administración de GCH tiene un menor índice de gestación que pacientes con cifras entre 1,000-3,000 pg/mL. En congruencia con el trabajo de Kably, las mujeres con cifras menores a 1,000 pg/mL de estradiol tienen peor pronóstico reproductivo que quienes tienen mayores concentraciones hormonales. Al analizar 66 ciclos de donadoras de óvulos no encontramos diferencias significativas en los índices de embarazo, independientemente de las concentraciones de estradiol el día de la aplicación de la GCH.

Con base en los resultados obtenidos en los dos grupos de pacientes, se demuestra que las concentraciones

de estradiol mayores de 3,000 pg/mL en las pacientes objeto de hiperestimulación ovárica afectan el resultado reproductivo; esto no ocurrió en receptoras de óvulos que no han estado expuestas a altas cifras de estradiol. Lo anterior apoya lo que se demuestra en publicaciones en relación con el hecho de que altas cifras de estradiol pueden tener un efecto deletéreo en la implantación. Éste es el trabajo más amplio en la literatura mundial que apoya dicha hipótesis.

Conclusión

Es necesario investigar diferentes variables que puedan afectar los resultados de pacientes que ingresan a programas de reproducción asistida. Si las altas cifras de estradiol sérico afectan los índices de gestación en pacientes con hiperestimulación ovárica convendría indicar esquemas de estimulación poco agresivos, vigilando que las concentraciones séricas de la hormona se sitúen entre 1,000 y 3,000 pg/mL. Al contrario de lo anterior, en pacientes donadoras de óvulos pueden indicarse esquemas de estimulación que permitan obtener números mayores de óvulos, sin afectar lo anterior los índices de embarazo en las receptoras. ◇

Referencias

1. Paulson RJ, Sauer MV, Lobo RA. Embryo implantation after human in vitro fertilization: importance of endometrial receptivity. *Fertil Steril* 1990;53:870-4.
2. Simon C, Cano F, Valbuena D, et al. Clinical evidence for a detrimental effect on uterine receptivity of high serum oestradiol concentrations in high and normal responder patients. *Hum Reprod* 1995;10:2432-37.
3. 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;65:1190-5.
4. Forman R, Fries N, Testart J, et al. Evidence for an adverse effect of elevated serum estradiol concentrations on embryo implantation. *Fertil Steril* 1998;49:118-22.
5. Kably A, Barrón J, Tapia RC, et al. Effect of blood concentrations of preovulatory estradiol on the quality of eggs and pre-embryos in patients treated with fertilization in vitro. *Ginecol Obstet Mex* 2000;86:435-41.
6. Yang JH, Chen HF, Lien YR, et al. Elevated E2:oocyte ratio in women undergoing IVF and tubal ET. Correlation with a decrease in the implantation rate. *J Reprod Med* 2001;46:434-8.
7. Mahutte NG, Duleba AJ, Taylor HS, et al. Elevated estradiol levels are associated with increased miscarriage rates in women undergoing IVF/ICSI. *Fertil Steril* 2002;78:S253.
8. 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.
9. 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.
10. Yu Ng EH, Yeung WS, Yee Lan LE et al. 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.