



## Pronóstico del índice estradiol-óvulo en la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)

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

### Resumen

**Objetivo.** Analizar el índice de gestación de mujeres que ingresan a un programa de inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), dependiendo del índice estradiol-óvulo. **Estudio.** Retrospectivo, comparativo. **Material y métodos.** Se incluyeron 332 pacientes que se dividieron en tres grupos dependiendo del índice estradiol/óvulo: Grupo A: < 100 pg/mL, grupo B: 101-250 pg/mL y grupo C > 250 pg/mL. **Protocolo terapéutico.** Supresión hipofisiaria con acetato de leuprolide en protocolo intermedio, HOC con FSHr y/o HMG, aplicación de GCH con más de tres folículos mayores de 18 mm, aspiración ovular 34 horas después. **Análisis.** de la edad de las pacientes, número de óvulos metafase II obtenidos, índice estradiol-óvulo, óvulos fertilizados, embriones transferidos, calidad y catéter de la transferencia embrionaria, y tipo de suplementación lútea. Análisis estadístico (SPSS 11) con chi al cuadrado, ANOVA y Kruskal-Wallis. **Resultados.** los mejores resultados del análisis de la cantidad de óvulos metafase II, óvulos fertilizados y número de embriones transferidos entre los tres grupos, fueron en el grupo B comparados con el grupo A y C, con diferencias significativas ( $p = 0.014$ ,  $p = 0.005$  y  $p = 0.00$ , respectivamente). Se analizó el índice estradiol-óvulo y los índices de gestación fueron muy diferentes entre los grupos (21.83, 36.62 y 17.80%) con una diferencia significativa ( $p = 0.003$ ). **Conclusión:** Es conveniente vigilar las concentraciones séricas de estradiol ofreciendo esquemas de hiperestimulación ovárica menos agresivos para mejorar la calidad ovular. El índice estradiol-óvulo es un parámetro adecuado para cuantificar dicha respuesta, estableciéndose como valor predictivo de embarazo. ◇

**Palabras clave:** Gestación, índice estradiol-óvulo, inyección intracitoplasmática de espermatozoides. (Galache Vega P, et al. Pronóstico del índice estradiol-óvulo en la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). Ginec Obst Mex 2003;71:600-604).

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

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

**Objectives.** To analyze the pregnancy rate in women who underwent Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) program depending of the oestradiol/oocyte index. **Study design.** Retrospective, comparative. **Material and methods.** 332 patients were included. There were divided in three groups depending on the oestradiol/oocyte index: Group A:(100 pg/mL, group B: 101-250 pg/mL and group C: > 250 pg/mL). **Therapeutic protocol.** Down regulation with leuprolide acetate in late luteal phase protocol, COH with rec-FSH and / or HMG, ultrasonographic and estradiol blood levels were monitored; hCG application when >3 follicles >18 mm, oocyte retrieval performed 34 hours later. We analyzed: patient age, male age, number of follicles, estradiol serum levels at the day of hCG application, number of mature oocytes, oestradiol/oocyte index, fertilization rate, transferred embryos, transfer quality, catheter type and luteal support. Statistical analysis (SPSS 11) with chi square, ANOVA and Kruskal-Wallis was used. **Results.** On having analyzed the number of metaphase II oocytes retrieval, oocytes fertilized and number of transferred embryos among three groups, the best results were obtained in group B. The differences among these variables were significant. ( $P = 0.014$ ,  $p = 0.005$  and  $p = 0.003$ , respectively). When the oestradiol/oocyte index was analyzed and the PR among groups (21.83, 36.62 and 17.80 %) we observed a significant difference ( $p = 0.003$ ). **Conclusion.** It is convenient to monitor the oestradiol blood levels to offer schemes of COH less aggressive to improve the oocyte quality. The oestradiol/oocyte index is a parameter adapted as a predictive value of pregnancy. ◇

**Key words:** Pregnancy, oestradiol/oocyte rate, intracytoplasmic sperm injection.

(Galache Vega P, et al. Prognostic values of oestradiol/oocyte rate in ICSI patients. Ginec Obst Mex 2003;71:600-604).

## Introducción

La hiperestimulación ovárica que se realiza en mujeres que ingresan a programas de reproducción asistida incrementa las cifras séricas de estradiol a concentraciones suprafisiológicas. Distintos autores en el mundo han ofrecido conclusiones discordantes respecto al efecto de las altas concentraciones de estradiol en relación con el pronóstico reproductivo de estas pacientes.<sup>1-7</sup>

Las altas concentraciones séricas de estradiol pueden ocasionar efectos deletéreos en el endometrio y con ello alterar los índices de gestación.<sup>4-7</sup>

Una manera más estricta de cuantificar el efecto del estradiol podría ser el índice estradiol-folículo o estradiol-óvulo, como lo menciona Yang, en Taiwan; sin embargo, existen pocos reportes que refieran dicho índice.<sup>4</sup>

Es necesario realizar más estudios que cuantifiquen el efecto de las altas concentraciones de estradiol con respecto a los índices de gestación de pacientes que acuden a programas de reproducción asistida.

## Objetivo

Analizar el índice de gestación de mujeres que ingresan a un programa de inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) dependiendo del índice estradiol-óvulo.

Se analizaron retrospectivamente 332 pacientes a quienes se realizó ICSI entre el 1 de enero del 2000 al 31 diciembre del 2001 en el Instituto para el Estudio de la Concepción Humana (IECH) de Monterrey, NL. Se dividió a las pacientes en tres grupos, dependiendo del índice estradiol-óvulo, determinándose la concentración de estradiol el día de la aplicación de la gonadotropina coriónica humana (GCH): grupo A: < 100 pg/mL, grupo B: 101-250 pg/mL y grupo C > 250 pg/mL.

Todas las pacientes siguieron el mismo esquema de tratamiento: supresión hipofisiaria con un análogo de GnRH (acetato de leuprolide en un protocolo intermedio que se inició el día 21 del ciclo previo a la dosis de 0.05 mg y suspendiéndolo el día de la aplicación de la GCH), hiperestimulación ovárica con FSHr sola (Go-

nal F) o añadiendo menotropinas (HMG, Pergonal) a dosis individualizadas para cada paciente, se realizó monitoreo ultrasonográfico y determinaciones séricas seriadas de estradiol hasta detectar cuando menos tres folículos mayores de 18 mm, momento en el que se decidió la aplicación de 10,000 UI de GCH (Profasi) para realizar la aspiración ovular 34 horas después. Se efectuó la transferencia en el día 3 ó 5, dependiendo de la calidad embrionaria de cada paciente, se realizó suplementación lútea con progesterona intramuscular o vaginal y en caso de amenorrea 15 días después se determinó la prueba inmunológica de embarazo.

Se analizaron retrospectivamente las siguientes variables entre los tres grupos: edad de las pacientes, edad del varón, número de folículos, concentraciones séricas de estradiol el día de la aplicación de la GCH, número de óvulos metafase II obtenidos, índice estradiol-folículo, óvulos fertilizados, embriones transferidos, calidad de la transferencia embrionaria, catéter utilizado durante la transferencia y tipo de suplementación lútea.

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).

va en las siguientes variables: edad del varón ( $p = 0.504$ ), tipo de catéter utilizado durante la transferencia embrionaria ( $p = 0.304$ ), calidad de la transferencia ( $p = 0.069$ ) y tipo de suplementación lútea ( $p = 0.550$ ) (Cuadro I).

Al comparar entre los grupos la concentración de estradiol sérico determinada el día de la aplicación de la GCH, se encontró una diferencia significativa, que fue mayor en el grupo con índice estradiol-óvulo mayor de 250 pg/mL ( $2921 \pm 2567$ ) que en los grupos con índices menores a 100 pg/mL y 101-250 pg/mL ( $537 \pm 455$  y  $1560 \pm 1140$ , respectivamente) ( $p < 0.001$ ). Aunque el grupo en el que mayor cantidad de folículos se encontraron fue el B ( $11.11 \pm 6.2$ ), al compararse con los grupos A y C ( $9.24 \pm 6.2$  y  $10.6 \pm 6.9$ ) la diferencia no logró significado estadístico ( $p = 0.09$ ) (Cuadro I).

En el análisis de la cantidad de óvulos metafase II, óvulos fertilizados y número de embriones transferidos entre los tres grupos, encontramos que los mejores resultados se obtuvieron en el grupo B ( $9.6 \pm 6.2$ ,  $5.2 \pm 5.3$ ,  $2.99 \pm 0.84$ , respectivamente) al compararlos con el grupo A ( $8.5 \pm 5.7$ ,  $4.5 \pm 3.02$ ,  $2.7 \pm 1.0$ ), y el grupo C ( $7.23 \pm 5.84$ ,  $3.8 \pm 2.7$ ,  $2.5 \pm 1.0$ ). Las diferencias de estas variables fueron estadísticamente significativas ( $p = 0.014$ ,  $p = 0.005$  y  $p = 0.003$ , respectivamente). Al comparar entre sí los grupos respecto a la cantidad de óvulos metafase II obtenidos, la diferencia observada entre el grupo A y B no fue significativa ( $p = 0.153$ ), tampoco la comparación entre los grupos A y C ( $p = 0.178$ ); sin embargo, la diferencia entre el grupo E y el C fue significativa ( $p = 0.004$ ), mayor para el grupo con menor índice estradiol-óvulo (Cuadro I).

Se compararon inicialmente los índices estradiol-folículo conformando tres grupos con igual designación que para los índices estradiol-óvulo ( $< 100$  pg/mL, 101-250 pg/mL y  $> 250$  pg/mL), encontrándose índices de gestación de 26.9, 29.9 y 27.02% respec-

## Resultados

Se analizaron las características generales de las pacientes que ingresaron al estudio y se compararon entre sí según los grupos formados y previamente descritos, dependiendo del índice estradiol-óvulo. La edad media de las pacientes fue mayor en el grupo con índice menor a 100 pg/mL ( $33.23 \pm 4.4$ ) que en el grupo con índice mayor a 250 pg/mL ( $32.3 \pm 4.26$ ); sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p = 0.387$ ). Tampoco existió diferencia significativa

CUADRO I. Características de los grupos dependiendo del índice estradiol/óvulo

	Grupo A ( $< 100$ pg/mL)	Grupo B (101-250 pg/mL)	Grupo C ( $> 250$ pg/mL)	p
Edad	$33.2 \pm 4.4$	$32.8 \pm 4.6$	$32.3 \pm 4.2$	0.387
Edad varón	$35.9 \pm 5.8$	$36.0 \pm 6.0$	$34.0 \pm 7.6$	0.504
Folículos	$9.24 \pm 6.2$	$11.11 \pm 6.2$	$10.6 \pm 6.9$	0.090
Estradiol d10	$537 \pm 455$	$1560 \pm 1140$	$2921 \pm 2567$	$< 0.001$
OvulosMII	$8.5 \pm 5.7$	$9.6 \pm 6.2$	$7.23 \pm 5.8$	0.014
Estradiol/folículo	$64.6 \pm 51.2$	$144.7 \pm 83.6$	$307.7 \pm 346.3$	$< 0.001$
Fertilizados	$4.5 \pm 3.0$	$5.2 \pm 5.3$	$3.8 \pm 2.7$	0.005
Embriones transferidos	$2.7 \pm 1.0$	$2.9 \pm 0.84$	$2.5 \pm 1.0$	0.003

**CUADRO II. Índice de gestación dependiendo del índice estradiol/óvulo**

Estradiol/óvulo	Pacientes Embarazos	Índice de gestación
< 100 pg/mL	87	19 21.8%
101-250 pg/mL	172	63 36.6%
> 250 pg/mL	73	13 17.8%

$p = 0.003$

tivamente ( $p = 0.831$ ); luego se realizó el mismo análisis con el índice estradiol-óvulo y los índices de gestación fueron muy diferentes entre los grupos (21.83, 36.62 y 17.80%), con diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.003$ ) (Cuadro II).

## Discusión

El efecto que pueden ejercer altas concentraciones de estradiol consecutivas a los esquemas de hiperestimulación ovárica utilizados en reproducción asistida aún es un tema de debate en la literatura mundial. Existen autores que defienden la idea de que las altas concentraciones séricas hormonales no son deletéreas para el pronóstico reproductivo de las pacientes;<sup>1-3</sup> sin embargo, algunos otros han demostrado clínicamente el efecto adverso en la receptividad endometrial.<sup>5-7</sup> Existe un trabajo que apoya esta última hipótesis, pero tomando en cuenta el índice estradiol-óvulo en mujeres a quienes se realizó transferencia intratubárica de gametos.<sup>4</sup>

En este estudio retrospectivo, analítico, realizado en 332 mujeres a quienes se hizo ICSI en un periodo de dos años, se demuestra que un índice estradiol-óvulo mayor a 250 pg/mL es deletéreo para los índices de gestación y que las pacientes con mejor pronóstico son aquellas con una relación estradiol-óvulo que se sitúa entre 100 y 250 pg/mL.

A pesar de las altas concentraciones de estradiol, el grupo con mayor índice estradiol-folículo tuvo menor cantidad de óvulos metafase II que fertilizaron en

menor grado y que finalmente lograron menor número de embriones para transferir. Por lo tanto, puede establecerse la hipótesis de que las altas concentraciones de estradiol podrían incrementar las concentraciones intrafoliculares de la hormona y esto afectaría la calidad de los óvulos y los embriones y, posteriormente, el pronóstico reproductivo de las pacientes que ingresan a programas de reproducción asistida. Es necesario, además, investigar el efecto que puede ejercer la concentración suprafisiológica de estradiol en el endometrio.

Es conveniente vigilar las concentraciones séricas de estradiol con esquemas de hiperestimulación ovárica menos agresivos para mejorar la calidad ovular y, con ello, el resultado de las pacientes; lo anterior se ha probado previamente al utilizar un régimen step-down en altas respondedoras en quienes han mejorado la receptividad uterina y los resultados clínicos.<sup>8</sup>

## Conclusión

En las mujeres que ingresan a programas de reproducción asistida debe ser una finalidad la utilización de esquemas de inducción de ovulación que logren concentraciones séricas de estradiol adecuadas. El índice estradiol-óvulo es un parámetro adecuado para cuantificar dicha respuesta, estableciéndose como un valor predictivo de embarazo. ◇

## Referencias

- Chenette PE, Sauer MV, Paulson RJ. Very high serum oestradiol levels are not detrimental to clinical outcome of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1990;54:858-63.
- Sharara FI, McClamorck HD. High estradiol levels and high oocyte yield are not detrimental to in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1999;72:401-5.
- 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;15:250-55.
- 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.
- Paulson RJ, Sauer MV, Lobo RA. Embryo implantation after human *in vitro* fertilization: importance of endometrial receptivity. *Fertil Steril* 1990;53:870-74.

6. Simon C, Cano F, Balbuena 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.
7. Pellicer A, Valbuena D, Cano E, *et al.* Lower implantation rates in high responders: evidence for an altered endocrine milieu during the preimplantation period. *Fertil Steril* 1996;65:1190-95.
8. Simon C, García Velasco JJ, Valbuena D, *et al.* Increasing uterine receptivity by decreasing estradiol levels during the preimplantation period in high responders with the use of a follicle-stimulating hormone step-down regimen. *Fertil Steril* 1998;70:234-39.