



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

Efecto de los niveles elevados de estradiol el día del disparo en el peso del Recién
Nacido en ciclos de Fertilización In Vitro

NO. REGISTRO INSTITUCIONAL 032.2015

PRESENTA

Dra. Liliana González Ochoa

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE

MÉDICO ESPECIALISTA EN

BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA

ASESOR DE TESIS

Dr. José Modesto Alfredo Góngora Rodríguez

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2016

Facultad de Medicina





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIONES



Dra. Aura Argentina Erazo Valle Solís
Subdirector de enseñanza e investigación

Dr. José Modesto Alfredo Góngora Rodríguez
Profesor titular del curso universitario de posgrado de
Biología de la Reproducción Humana y Asesor de Tesis

Dra. Liliana González Ochoa
Medico Residente

AGRADECIMIENTOS

A Dios Por la vida y permitirme haber llegado hasta este momento tan importante de mi formación profesional. Por mostrarme día a día que con humildad, esfuerzo y paciencia todo es posible. Por iluminar mi mente y guiar mis manos en esta misión de ayudar en la obra maestra de su creación: la concepción del ser humano.

A mis padres Estela y Eduardo que me han sabido formar con buenos hábitos, valores y sentimientos, ustedes han dado razón a mi vida, gracias por sus consejos y su apoyo incondicional. Son lo mejor y lo mas valioso que Dios me ha dado, hoy todo lo que soy es por ustedes

A mis hermanos Eduardo y César gracias por haberme apoyado durante todo este camino de mi formación profesional, por ser los mejores hermanos y verdaderos amigos que no tuve que elegir.

A Héctor Gracias a tu motivación hoy he alcanzado un triunfo mas, la ayuda que me brindaste fue lo mas importante para terminar con éxito este proyecto, eres lo mas maravilloso que me ha pasado en la vida. Te amo

A mi familia en general: por su apoyo y por compartir conmigo los mejores y también los malos momentos, le doy las gracias a Dios por haberme permitido ser parte de esta gran familia.

A mis maestros del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre: quienes con su esfuerzo, dedicación, conocimientos, experiencias, motivación y paciencia han logrado que pueda terminar mi subespecialidad con éxito.

A la Universidad Nacional Autónoma de México: por abrirme las puertas para hoy ser un orgulloso egresado de sus aulas.

A mis amigos y compañeros de Residencia: por haber estado ahí en el lugar y el tiempo preciso.

Dra. Liliana González Ochoa

INDICE

RESUMEN	5
ABSTRACT	6
1. MARCO TEÒRICO	8
Introducción	8
Antecedentes	9
2. MATERIAL Y METODOS	12
3. ANALISIS ESTADISTICO	15
3. RESULTADOS	15
4. DISCUSIÓN	23
5. CONCLUSION	25
6. BIBLIOGRAFÍA	26

TITULO:

Efecto de los niveles elevados de estradiol el día del disparo en el peso del Recién Nacido en ciclos de Fertilización In Vitro

RESUMEN

INTRODUCCION

El uso de las técnicas de reproducción asistida (TRA) como tratamiento de la infertilidad continúa aumentando de manera exponencial. Recientemente han sugerido que las TRA pueden estar asociadas de forma independiente con aumento de riesgo de bajo peso al nacer (BPN), parto prétermino y mortalidad perinatal en comparación con embarazos espontáneos. Se ha postulado que los niveles suprafisiológicos de Estradiol (E2) durante la estimulación ovárica controlada (COH) puede ser un posible mediador de bajo peso al nacer. Por lo tanto la necesidad de investigar el impacto del E2 elevado en el día de la administración de hCG en el peso de recién nacidos únicos de ciclos de FIV-TE

OBJETIVO

Evaluar el impacto de Estradiol sérico el día del disparo sobre el peso del Recién Nacido en Ciclos de Fertilización In Vitro

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, se analizaron los resultados de mujeres infértiles sometidas a ciclos de Fertilización In Vitro que presentaron embarazo con recién nacido vivo en el Servicio de Reproducción Humana del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre en el periodo comprendido de enero del 2012 a marzo de 2015. Las pacientes se dividieron en 3 categorías de acuerdo a valores de Estradiol el día del disparo : 1. <1000 pg/L; 2. 1001-2000 pg/L; 3. >2000pg/L

ANALISIS ESTADISTICO

Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico VassarStats: Website for Statistical Computation. Las variables demográficas, así como las relacionadas al ciclo de Fertilización In Vitro de cada grupo se analizaron con ANOVA One Way. Y las variables cualitativas: tasa de embarazo con test exacto de Fisher. Una $p < 0,05$ fue considerada estadísticamente significativa.

RESULTADOS

Se incluyeron 46 pacientes y 64 Recién Nacidos vivos, con media de edad 34.5 años sin diferencia significativa en variables demográficas entre los grupos ($p=0.60$), el tipo de infertilidad representó 78.1% para Primaria y 21.9% para secundaria, predominando el factor tubario con 48.23%. El protocolo de estimulación mayormente utilizado fue convencional en 46.8%. La duración de la estimulación fue en promedio de 10.6 días para los grupos ($p=0.06$), la media del grosor endometrial fue de 7.8mm, se obtuvo una una media de 8 ovocitos capturados y 2.06 embriones transferidos ($p=0.82$)

De los 64 Recién Nacidos el 57.9% fueron producto de embarazo único y el 42.1% de embarazo múltiple, sin diferencias entre grupos ni en semanas de gestación 36.4 semanas ($p=0.86$). En cuanto a peso de RN en general, el menor peso 2178.6 gr se observa en el grupo E2 mas alto $>2000\text{pg/L}$ y el mayor peso 2468.42 en el grupo del E2 mas bajo $<1000\text{pg/L}$ ($p=0.60$). En embarazos múltiples con significancia estadística $p=0.03$ se reporta el peso mas alto 2157.69 en el grupo de E2 mas bajo $E2 <1000\text{pg/L}$. Tendencia reproducible en las 3 variables de peso.

CONCLUSIONES

El posible efecto del Estradiol elevado el día del disparo sobre la prevalencia de Bajo Peso al Nacer en fecundación in vitro es un hecho notable y merece consideración clínica como un factor potencialmente modificable en la estimulación ovárica controlada, que puede condicionar un resultado adverso en el embarazo y recién nacido

Los profesionales y las organizaciones debemos seguir vigilando los resultados de los embarazos concebidos por TRA. Un número creciente de parejas seguirá llevando a cabo la fecundación in vitro por una multitud de razones. Los hijos mayores de FIV están en sus 30 años, y la salud de estas jóvenes generaciones debe ser motivo de nuestra atención.

Palabras clave: FIV-TE, Estradiol, Bajo Peso al nacer, Estimulación Ovárica,

ABSTRACT

INTRODUCTION

The use of assisted reproductive technology (ART) and treatment of infertility continues to increase exponentially. They have recently suggested that the TRA may be independently associated with increased risk of low birth weight (LBW), preterm

birth and perinatal mortality compared with spontaneous pregnancies. It has been postulated that supraphysiological levels of estradiol (E2) during controlled ovarian stimulation (COH) may be a potential mediator of low birth weight. Therefore the need to investigate the impact of elevated E2 on the day of hCG administration on the weight of newborns after IVF-ET cycles.

OBJECTIVE

Assess the impact of Serum Estradiol day of trigger on birth weight in IVF cycles

MATERIAL AND METHODS

A retrospective cohort study was conducted, We analyze the results of infertile women undergoing cycles of IVF presenting pregnancy with newborn alive in the Service of Human Reproduction National Medical Center November 20 in the period January 2012 to March 2015. Patients were divided into 3 categories according to values Estradiol trigger day: 1. <1000 pg / L; 2. 1001 to 2000 pg / L; 3.> 2000pg / L

STATISTIC ANALYSIS

For statistical analysis the statistical program was used VassarStats. Demographic variables, as well as those related to the cycle of IVF from each group were analyzed using ANOVA One Way. And qualitative variables: pregnancy rate with Fisher exact test. A $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

46 patients were included and 64 live births, mean age 34.5 years with no significant difference in demographic variables between groups ($p = 0.60$), type of infertility was 78.1% for primary and 21.9% for secondary, predominantly tubal factor with 48.23%. The stimulation protocol was used mostly conventional in 46.8%. The duration of the stimulation average was 10.6 days for the groups ($p = 0.06$), mean endometrial thickness was 7.8mm, 8 oocytes captured and 3.06 embryos were transferred 2.06 ($p = 0.82$).

Of the 64 Newborn 57.9% were from single pregnancy and multiple pregnancy 42.1%, with no differences between groups or gestational age 36.4 weeks ($p = 0.86$). In weight of RN in general, the lower weight 2178.6 gr was observed in the highest group $E2 > 2000\text{pg} / \text{L}$ and greater weight 2468.42 in the group with lower $E2$ levels $<1000\text{pg} / \text{L}$ ($p = 0.60$). In multiple pregnancies with statistical significance $p = 0.03$ the highest weight 2157.69 in the group with lower $E2 <1000\text{pg} / \text{L}$ was reported. Reproducible trend in the 3 weight variables.

CONCLUSIONS

The possible effect of elevated Estradiol day of shooting on the prevalence of low birth weight in IVF is a remarkable fact and deserves clinical consideration as a

potential modifiable factor in controlled ovarian stimulation, which can influence an adverse outcome in pregnancy and newborn

Professionals and organizations must continue to monitor the outcomes of pregnancies conceived by TRA. A growing number of couples continue to perform IVF for a multitude of reasons. IVF older children are in their 30s, and the health of these young generations warrants our attention.

Keywords: IVF-ET, Estradiol, Low Birth Weight, Ovarian Stimulation,

ABREVIATURAS

- FIV-TE Fertilización in vitro con Transferencia de Embriones
- FIV Fertilización In vitro
- E2 Estradiol
- hCG Hormona Gonadotropina Coriónica Humana
- TRA Técnicas de Reproducción Asistida
- BPN Bajo Peso al Nacer
- EOC Estimulación Ovárica Controlada
- UI Unidades Internacionales
- FSH Hormona Folículo Estimulante
- LH Hormona Luteinizante
- GnRHant Antagonista de Hormona Liberadora de Gonadotropinas
- GnRHa Agonista de Hormona Liberadora de Gonadotropinas
- SHO Síndrome de Hiperestimulación Ovárica

MARCO TEORICO

INTRODUCCION

El uso de las técnicas de reproducción asistida (TRA) como tratamiento de la infertilidad continúa aumentando de manera exponencial [1]. En los últimos años, se

ha cuestionado la seguridad de las técnicas de reproducción asistida (TRA), particularmente Fertilización In Vitro y Transferencia Embrionaria (FIV-TE) [2]. Recientemente han sugerido que las TRA pueden estar asociados de forma independiente con aumento de riesgo de bajo peso al nacer (BPN) [3], parto prétermino [4] y mortalidad perinatal [5] en comparación con embarazos espontáneos. Se ha sugerido que los niveles suprafisiológicos de Estradiol (E2) durante la estimulación ovárica controlada (COH) puede ser un posible mediador de bajo peso al nacer [6]. Por lo tanto la necesidad de investigar el impacto del E2 elevado en el día de la administración de hCG en el peso de recién nacidos únicos después de ciclos de FIV-TE

ANTECEDENTES

La FIV brinda una oportunidad a la incrementada proporción de parejas que no pueden convertirse en padres de manera espontánea, después la primera FIV exitosa en 1978, la proporción de niños nacidos como resultado de este procedimiento se ha incrementado de 1 a 80 en los Estados Unidos [7]. Existen diferentes metaanálisis que han identificado que los recién nacidos obtenidos tras FIV tienen mayor riesgo de complicaciones perinatales comparados con los embarazos espontáneos independientemente de la edad materna. Las dos determinantes más importantes de la morbilidad y mortalidad perinatal son el parto prematuro y el bajo peso al nacer. Las posibles explicaciones para el riesgo aumentado de pobres resultados perinatales en FIV incluyen: edad materna, la infertilidad por sí misma, factores causantes de infertilidad, el procedimiento FIV, mayor intervención médica en estas pacientes, embarazo múltiple y la combinación de estos factores [8]

Ha habido pocos estudios que abordan la relación entre la respuesta a la estimulación ovárica y resultados obstétricos después del tratamiento de fecundación in vitro.

No está claro si la respuesta a la estimulación ovárica tiene una influencia en los resultados obstétricos después del tratamiento de FIV. Teóricamente, los resultados obstétricos podrían verse influidos por el efecto perjudicial de muy altos niveles de esteroides en el endometrio en las mujeres con una respuesta excesiva después de la estimulación ovárica. Por lo tanto, debemos explorar si existe una asociación entre la respuesta ovárica, niveles de estradiol, los resultados obstétricos y perinatales. [6]

Algunos investigadores han informado de que la elevación de los niveles de E2 durante el primer trimestre de embarazo en animales provocan disminución de la invasión trofoblástica, el mecanismo por el cual esto ocurre es una angiogénesis alterada [9]. No está claro si este fenómeno se produce en los seres humanos, cuando los embarazos se consiguen en el contexto de altos niveles de E2 como se ve después de la EOC para la FIV. Investigaciones han sugerido que las gonadotropinas administradas para estimular el desarrollo multifolicular y la producción de niveles suprafisiológicos de esteroides sexuales en este caso E2 inmediatamente antes de la implantación del embrión puede representar un mediador independiente que contribuye al aumento de riesgo de bajo peso al nacer y otros trastornos de placentación anormal, tales como Preeclampsia además de producir un efecto deletéreo en implantación [10].

Por lo tanto un parámetro discreto y modificable en la EOC convencional, como es el nivel de E2, representa un factor potencial de consecuencias posteriores tales como implantación aberrante, placentación anormal, resultados adversos del embarazo y recién nacido.

El impacto del medio hiperestrogénico durante la EOC en la implantación y placentación es un área de investigación activa actual. La tendencia durante los inicios de la FIV se consideraba maximizar la respuesta ovárica con el fin de obtener mayor número de ovocitos y por tanto embriones a transferir, esto para compensar las deficiencias tecnológicas en los laboratorios, sin embargo lo más importante es minimizar riesgos, en este caso el bajo peso al nacer asociado con niveles de E2

suprafisiológicos. Especialmente teniendo en cuenta la correlación entre el bajo peso al nacer y la enfermedad cardiovascular de adultos, la diabetes y la dislipidemia [11]. Actualmente el avance de la tecnología permite el uso de protocolos de mínima estimulación los cuales deben implementarse ya que estos mantienen niveles fisiológicos de E2 reduciendo estos riesgos al usar menor dosis de Gonadotropinas durante la estimulación ovárica [12]. Sin embargo el verdadero impacto se obtiene al disminuir morbimortalidad neonatal y los costos que esto con lleva a corto y largo plazo, por lo tanto es importante sensibilizarnos que la definición de éxito en TRA no es solo un recién nacido vivo sino también la disminución de los efectos adversos, por tanto tenemos la responsabilidad de investigar factores de riesgo potenciales asociados.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

En este estudio pretendemos determinar si los niveles elevados de Estradiol el día del disparo, es decir el día de la administración de hCG o aGnRH como parte de la maduración final ovocitaria se asocian con un peso bajo en el Recién nacido independientemente de la edad gestacional en ciclos de Fertilización In Vitro.

OBJETIVO GENERAL:

Evaluar el impacto de Estradiol sérico el día del disparo sobre el peso del Recién Nacido en Ciclos de Fertilización In Vitro

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar el número de recién nacidos vivos obtenidos por FIVTE en el periodo 2012-2015.

- Determinar las características demográficas de la pacientes sometidas a FIVTE: Edad, Tipo de Infertilidad, Factor asociado a Infertilidad, Niveles hormonales basales FSH, LH y Estradiol.
- Determinar los tipos de estimulación ovárica utilizados en los diferentes grupos.
- Determinar grosor endometrial y días de estimulación que se asocian a éxito reproductivo.
- Determinar los niveles hormonales del día del disparo en los 3 grupos.
- Determinar el número de ovocitos capturados y su estado de madurez en cada grupo.
- Determinar el número de embriones transferidos.
- Determinar tasa de embarazo múltiple.
- Determinar el peso promedio de recién nacido único en cada grupo.
- Determinar el peso promedio de recién nacidos en embarazo múltiple en cada grupo.
- Determinar el Apgar al minuto y a los 5 minutos entre los grupos.
- Determinar la vía de interrupción del embarazo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizo un estudio de cohorte retrospectivo, se analizaron los resultados de mujeres infértiles sometidas a ciclos de Fertilización In Vitro que presentaron embarazo con recién nacido vivo en el Servicio de Reproducción Humana del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre en el periodo comprendido de enero del 2012 a marzo de 2015.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: 1. Pacientes cuyo tratamiento de fertilización In Vitro culminó en embarazo y recién nacido vivo. 2. Expediente Clínico Completo. Los criterios de exclusión: 1. expediente clínico incompleto, con resultados de exámenes de laboratorio y gabinete fuera de la institución 2. Aquellas pacientes

que no concluyeron el ciclo de estimulación. 3. Pacientes que concluyeron el ciclo de Fertilización In Vitro y presentaron embarazo, el cual haya finalizado en aborto o muerte fetal. 3. Pacientes que no se encontraron en el Expediente electrónico.

Se tomo del expediente clínico, los antecedentes, diagnósticos y estudios de laboratorio, los cuales se colocaron en la hoja de recolección de datos.

La estimulación ovárica pudo realizarse de la siguiente manera: 1. Mínima estimulación iniciando con 5mg de letrozol en el día tres del ciclo por 5 días y posteriormente en día 5 u 8 del ciclo se aplico FSHr a una dosis de 150 UI/día en todos los casos y LHr 75 UI/ día en algunos casos. 2. Ciclo Convencional en el cual se inicia hormona folículo estimulante en el día tres del ciclo a una dosis de 225-300 UI/día. 3. Ciclo Largo con Agonista se inicia el día 21 del ciclo previo con 20 unidades de Leuprolide, al presentar menstruación se reduce a 10 unidades y se inicia hormona folículo estimulante en el día 2 o 3 del ciclo a una dosis de 225-300 UI/día hasta el día del disparo.

En los protocolos convencionales y mínima estimulación se utilizó antagonista de la GnRH, para evitar pico prematuro de LH, se inició cuando el folículo mayor alcanzó un diámetro de 14 mm, se aplica una dosis de 0.25 mg/día vía subcutánea en este caso Cetorelix, o en algunos casos al no contar con el recurso, con la finalidad de evitar ovulación se utilizó Indometacina a dosis de 150mg al día ambos se continuaron hasta el día del disparo. La dosis de gonadotropina se mantiene durante los días de administración del antagonista.

Al obtener al menos un folículo de 18mm se realizo el disparo a base de HCGr a dosis de 500mcg vía subcutánea dosis única o leuprorelina 2 mg vía subcutánea, como parte final de la maduración ovocitaria, y se tomó perfil hormonal sérico el cual incluyó: Hormona Luteinizante en UI, Estradiol en pg/L y Progesterona en ng/L. En el caso del Estradiol que es motivo de estudio en este trabajo se dividió en 3 categorías:

1. <1000 pg/L
2. 1001-2000 pg/L
3. >2000pg/L

A las 36 horas posterior al disparo se realizo la captura folicular guiada por ultrasonografía transvaginal, definiendo como numero total de ovocitos capturados a la cantidad de ovocitos obtenidos posterior a la aspiración folicular, valorando el estado de maduración de los ovocitos se clasifco como ovocitos en metafase I y metafase II, posteriormente se obtuvo la muestra seminal y se capacito según el manual de la OMS 2010, Los ovocitos fueron inseminados con espermatozoides móviles (FIV) o Inyección Intracitoplasmatica de Espermatozoides. La transferencia embrionaria se llevó a cabo en día 2, 3 y 5 de desarrollo embrionario. En todas las pacientes el soporte de fase lútea se realizó con la administración intravaginal de 800 µg de progesterona y 50mg de progesterona Intramuscular empezando el día de la captura ovocitaria hasta la semana 12 de gestación o hasta la confirmación de ausencia de gestación.

A los 7 días posteriores a la transferencia se tomo control hormonal para valorar el adecuado soporte lúteo, tomando en cuenta niveles de hormona luteinizante en UI, progesterona en ng/L y estradiol en pg/L. A los 14 días postcaptura se realizo la toma de hCG fracción b, considerándose como positiva los valores mayores de 10 UI/L, el embarazo clínico se documentó con ecografía de al menos un feto con latido cardíaco. Se considero también los embarazos que evolucionaron a aborto como aquellos se perdieron de forma espontánea antes de completadas las 20 semanas de edad gestacional (18 semanas después de la fecundación) o si la edad gestacional es desconocida, la pérdida de un embrión/feto de menos de 400 g, los cuales fueron excluidos del estudio.

Según la evolución del embarazo y su resolución se calculó la tasa de recién nacido vivo como el número de nacimientos dividido entre el número de ciclos con transferencia embrionaria, la edad gestacional de acuerdo a fecha de última

menstruación, se registro el peso de los productos en gramos, APGAR al minuto y a los 5 minutos. También se documentó la vía de resolución mediante parto o cesárea.

ANALISIS ESTADISTICO

La información se capturo para constituir una base de datos en un sistema computarizado a través de programas Excel para se estadística descriptiva con frecuencias, porcentajes, Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico VassarStats: Website for Statistical Computation. Las variables demográficas, así como las relacionadas al ciclo de Fertilización In Vitro de cada grupo se analizaron con ANOVA One Way. Y las variables cualitativas: tasa de embarazo con test exacto de Fisher. Una $p < 0,05$ fue considerada estadísticamente significativa.

RESULTADOS

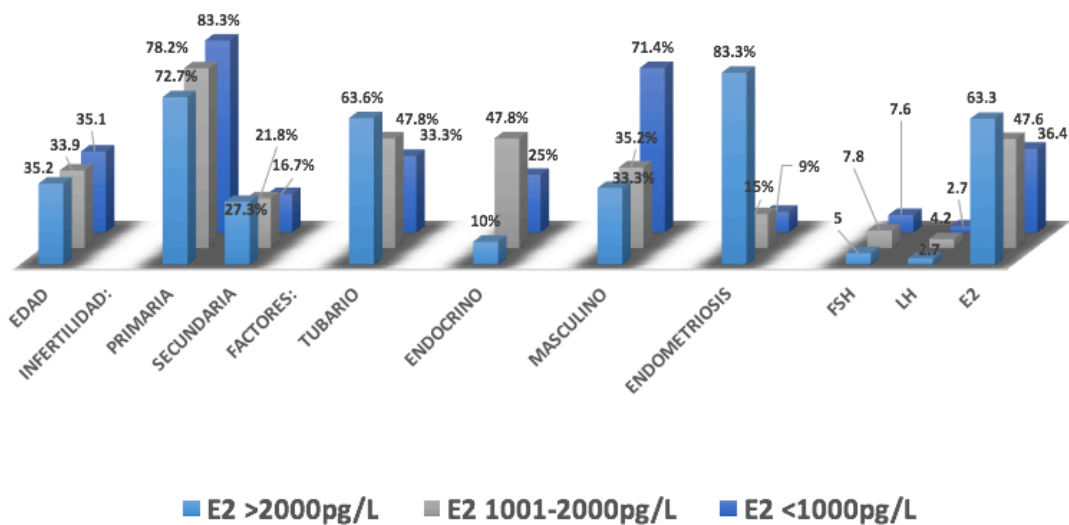
Se incluyeron un total de 46 pacientes y 64 Recién Nacidos vivos, con un rango de edad entre 27 y 42 años y una media de 34.5 años sin diferencia significativa en los grupos ($p=0.60$), el tipo de infertilidad representó 78.1% para Primaria y 21.9% para secundaria, predominando el factor tubario con 48.23%, seguido del Masculino en 46.6%. dentro de los valores hormonales basales encontramos: Estradiol con una media de 48.5, FSH 7.1 siendo mayor en el grupo E2 1001-2000pg/L y LH promedio de 3.4, siendo también mayor en el mismo grupo 4.2UI ($p=0.04$ y $p=0.01$). Resto de variables sin diferencias significativas por lo que puede considerarse una muestra y grupos homogéneos. (Cuadro 1.)

Cuadro 1. Características Demográficas

	E2 >2000pg/L	E2 1001- 2000pg/L	E2 <1000pg/L	Promedio 3 Grupos	
EDAD	35.2	33.9	35.1	34.5	p=0.60
INFERTILIDAD					
PRIMARIA	72.7%	78.2%	83.3%	78.1%	P=0.90
SECUNDARIA	27.3%	21.8%	16.7%	21.9%	P=0.81
FACTORES:					
TUBARIO	63.6%	47.8%	33.3%	48.23%	P=0.16
ENDOCRINO	10%	47.8%	25%	27.6%	P=0.07
MASCULINO	33.3%	35.2%	71.4%	46.63%	P=0.64
ENDOMETRIOSIS	83.3%	15%	9%	35.76%	P =0.05
FSH BASAL	5	7.8	7.6	7.1	P=0.04
LH BASAL	2.7	4.2	2.7	3.4	P=0.01
E2 BASAL	63.3	47.6	36.4	48.5	P=0.18

Tabla. 1

VARIABLES DEMOGRAFICAS



Hablando de estimulación ovárica encontramos que el protocolo de estimulación mayormente utilizado fue convencional en 46.8% y 30.6% para los grupos E2 >2000pg/L y E2 1001-2000pg/L y 50% mínima estimulación en grupo de E2 más bajo <1000pg/L (p=0.05). La duración de la estimulación fue en promedio de 10.6 días para los grupos (p=0.06), con tendencia a mayor duración 11.5 en el grupo E2 >2000pg/L, la media del grosor endometrial fue de 7.8mm, dichos parametros duración de la estimulación y grosor endometrial en esos rangos podrían ser consideradas variables de buen pronostico ya que estamos hablando pacientes cuyo resultado reproductivo fue exitoso. Los niveles hormonales el día de disparo tenemos que la LH se encontro con una media de 5.5 mUI/mL y la progesterona en 1.2 ng/dl. (Cuadro 2)

Cuadro 2. Estimulación Ovárica

	E2 >2000pg/L	E2 1001- 2000pg/L	E2 <1000pg/L	Promedio 3 Grupos	
DIAS ESTIMULACION	11.5	10.1	10.8	10.6	P=0.06
PROTOCOLO DE ESTIMULACIÓN:					
CONVENCIONAL	54.5	69.5	16.6	46.8	P=0.21
LARGO	45.5	13	33.3	30.6	P=0.31
MINIMA	0	17.3	50	22.4	P=0.05
ENDOMETRIO	7.9	7.4	8.4	7.8	P=0.77
LH DISPARO	6.6	4.6	6.3	5.5	P=0.43
P4	1.65	1.33	0.8	1.2	P=0.39

Tabla 2.

PROTOCOLO DE ESTIMULACION

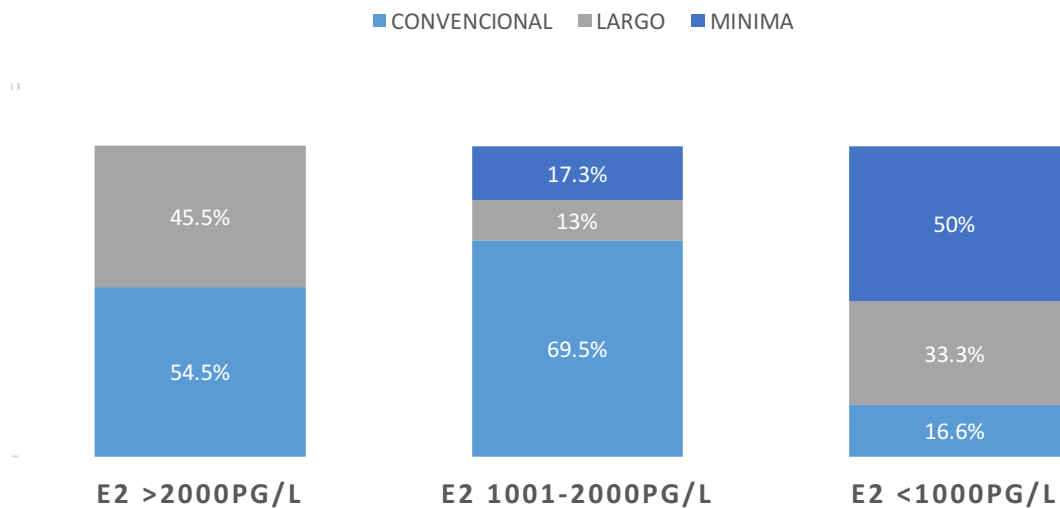
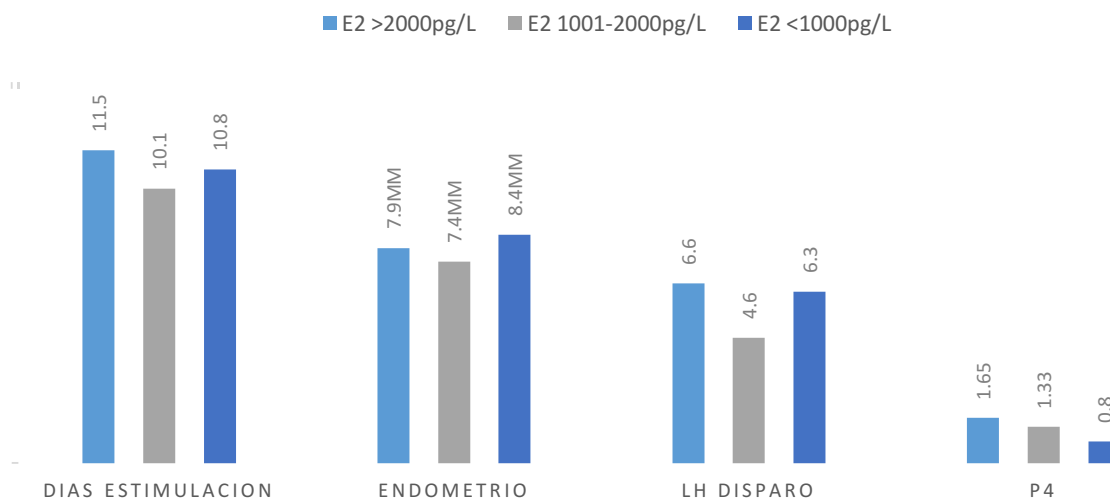


Tabla 3.

VARIABLES DE LA ESTIMULACIÓN OVARICA



De los ciclos realizados se obtuvo una una media de 8 ovocitos, encontrando un mayor número de ovocitos capturados 10.09 en el Grupo E2 >2000pg/L. Con una

media de Metafase I de 3.04 y 4.03 Metafase II, Sin diferencias estadísticamente significativas en cuanto a número de embriones transferidos con un promedio de 2.06 ($p=0.82$) Cuadro 3.

Cuadro 3. Fecundación In Vitro

	E2 >2000pg/L	E2 1001- 2000pg/L	E2 <1000pg/L	Promedio 3 Grupos	
OVOCITOS	10.09	8.26	5.7	8.04	P=0.06
MI	4.5	3.7	2	3.04	P=0.03
MII	5.4	4.3	3.3	4.03	P=0.31
EMBRIONES TRANSFERIDOS	2	2.13	2	2.06	P=0.82

Tabla 4.

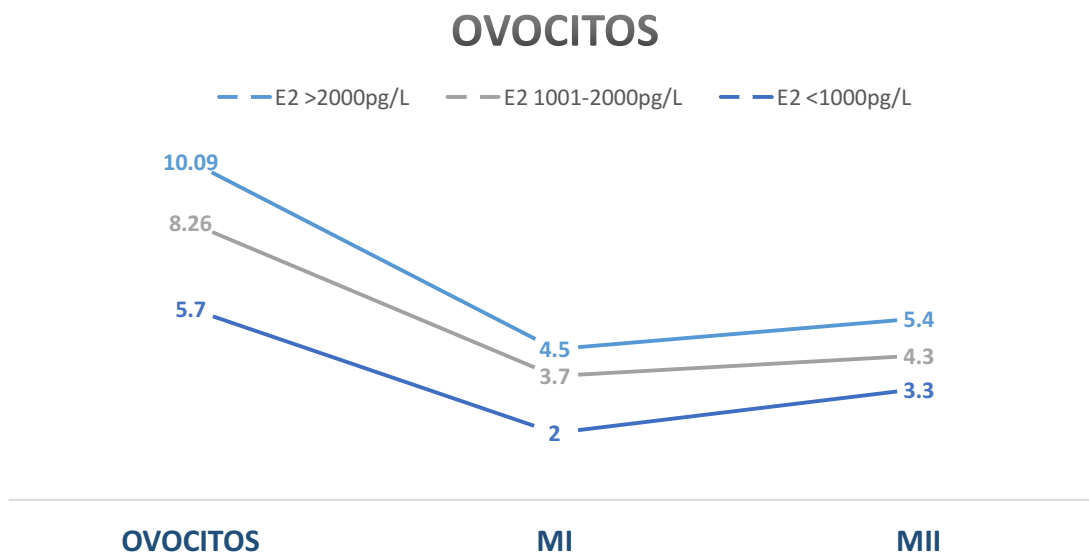
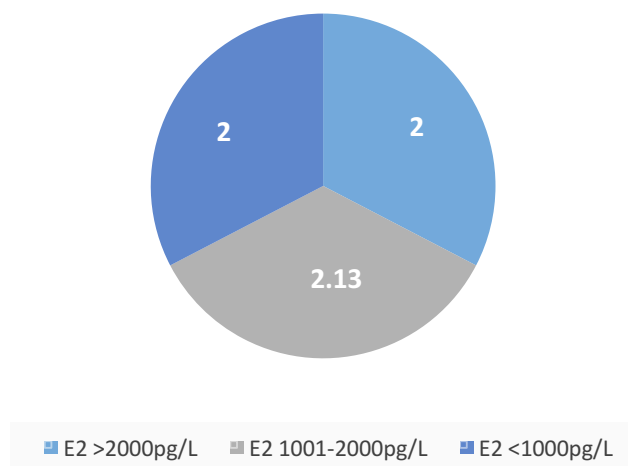


Tabla 5.

EMBRIONES TRANSFERIDOS



De los 64 Recién Nacidos obtenidos de ciclos de FIV el 57.9% fueron producto de embarazo único y el 42.1% de embarazo múltiple, sin diferencias entre grupos ($p=0.09$). Las semanas de gestación al nacimiento fue homogénea entre grupos con una media de 36.4 semanas ($p=0.86$). En cuanto a peso de RN en general, que corresponde a una variable del objetivo del estudio el menor peso 2178.6 gr se observa en el grupo E2 >2000pg/L y el mayor peso 2468.42 en el grupo del E2 mas bajo <1000pg/L ($p=0.60$). Al subdividir los RN en únicos y múltiples no hay diferencias significativa para únicos ($p= 0.80$) sin embargo el peso mas bajo 2954.83 se encuentra en grupo de E2 >2000pg/L. En embarazos múltiples con significancia estadística $p=0.03$ se reporta el peso 2157.69 más alto en el grupo de E2 mas bajo E2 <1000pg/L. Tendencia reproducible en las 3 variables de peso.

El Apgar al minuto y a los 5 minutos fue similar en los grupos con una media 7/8 ($p=0.42$ y 0.55). La vía de interrupción del embarazo fue por cesárea en 88% de los casos. (Cuadro 4)

Cuadro 4. Variables Embarazo y Recién Nacido

	E2 >2000pg/L	E2 1001- 2000pg/L	E2 <1000pg/L	Promedio 3 Grupos	
EMBARAZO					P=0.09
UNICO	45.5%	78.2%	50%	57.9%	
MULTIPLE	54.5%	21.8%	50%	42.1%	
SEMANAS DE GESTACION	35.9	36.6	36.6	36.4	P=0.86
PESO RN	2178.64	2418.37	2468.42	2376.32	P=0.60
PESO RN UNICOS	2954.83	2963.61	3141.66	3020.56	P=0.80
PESOS RN MULTIPLE	1712.8	1526.9	2157.69	1822.76	P=0.03
APGAR 1 MINUTO	8	7.6	7.5	7.7	P=0.42
APGAR 5 MINUTOS	8.9	8.7	8.6	8.7	P=0.55
CESAREA	92%	95.80%	76.90%	88%	P=0.21

Tabla 6.

□

EMBARAZO

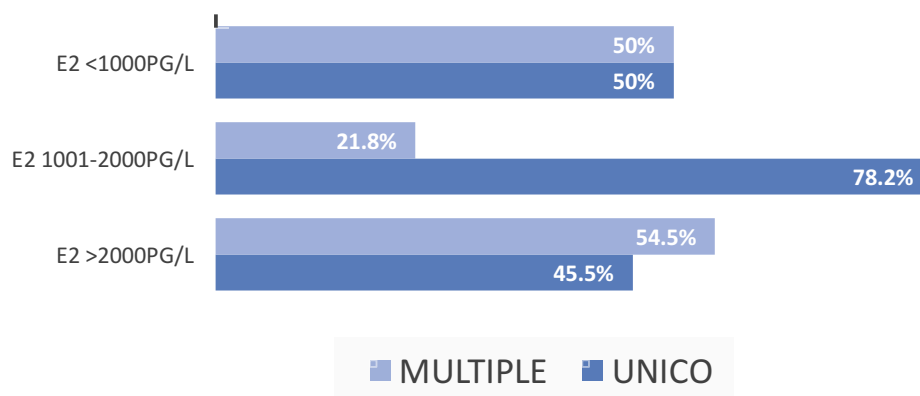


Tabla 7.

SEMANAS DE GESTACION

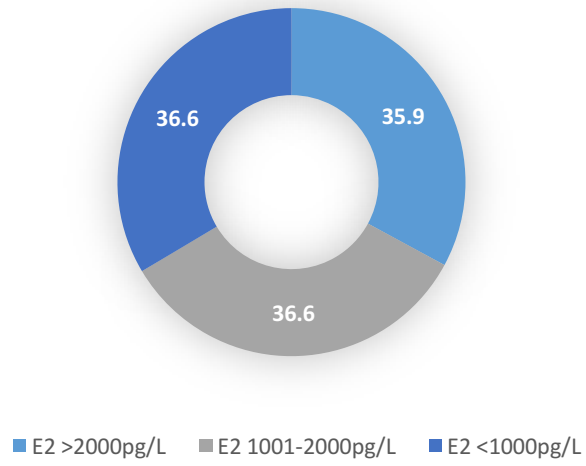


Tabla 8.

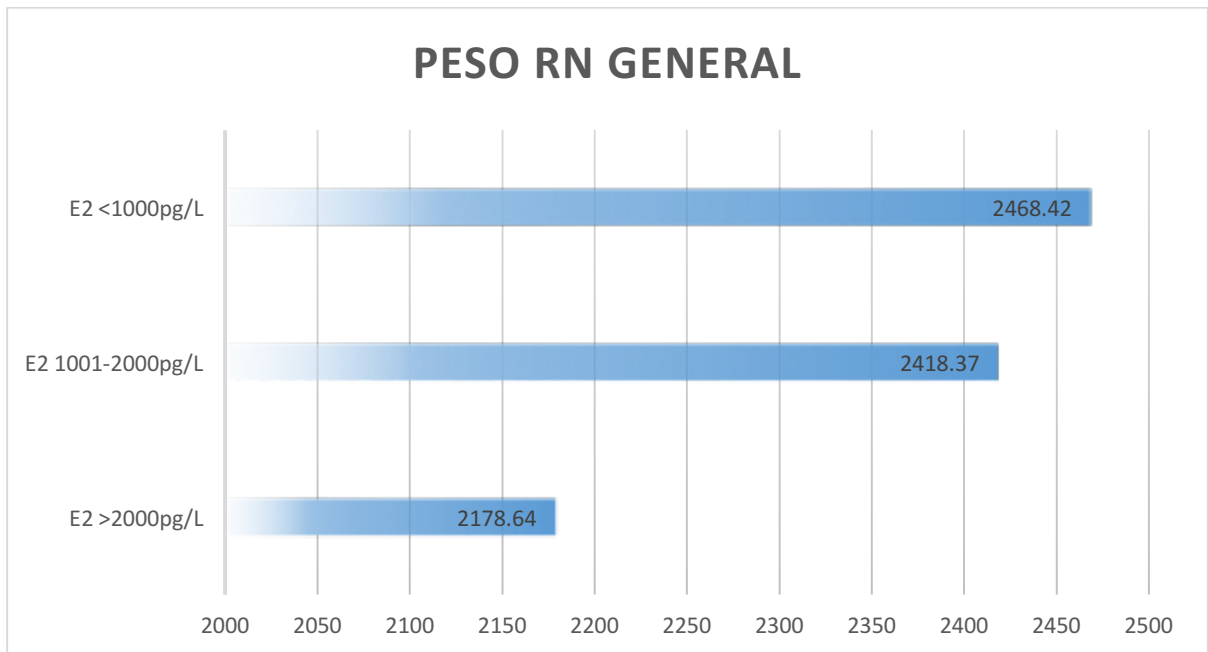
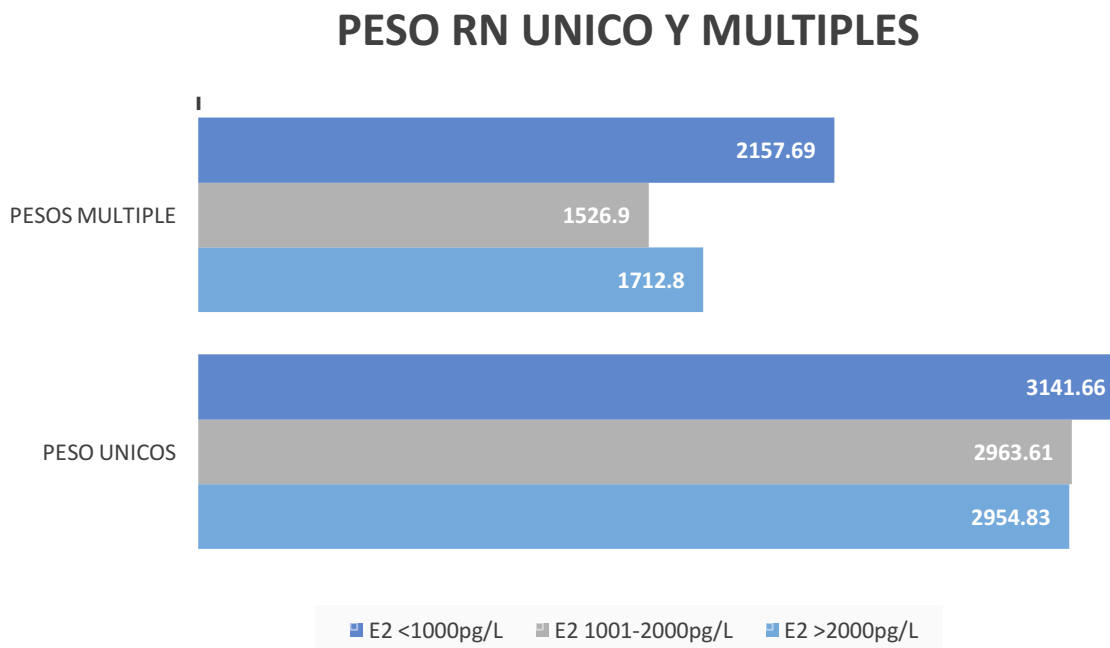


Tabla 9.



DISCUSIÓN

El impacto de los niveles elevados de Estradiol el día del disparo y los resultados reproductivos ha sido motivo de debate desde hace 25 años [13]. Nuestro estudio se suma al número creciente de investigaciones que sugieren una asociación entre los niveles elevados de Estradiol y alteraciones de la dinámica placentaria en embarazos de fecundación in vitro.[6] Nuestros datos muestran que las probabilidades de menor peso al nacer aumentaron en niveles de estradiol mayores a 2000 pg/l e inversamente al disminuir el estradiol por debajo de 1000 pg/L el peso del Recién Nacido aumenta. En 2002, Schieve et al. puso de manifiesto la posible asociación entre la FIV y bajo peso al nacer [14]. En ese estudio, los autores encontraron que las probabilidades generales de bajo peso al nacer en embarazos únicos FIV eran 1,8 veces más altos que los únicos espontáneas. Desde entonces, varios estudios han corroborado estos resultados [15]. Los últimos datos indican que

los bebés concebidos con ART comprenden el 5,6% de todos los recién nacidos con bajo peso en los Estados Unidos, aunque gran parte de esta morbilidad se debe a gestaciones múltiples [1]. Se han sugerido mecanismos diversos que van desde las características intrínsecas de la pareja infértil, hasta el entorno hormonal durante la estimulación ovárica para FIV para explicar la asociación entre bajo peso al nacer y fertilización in vitro, sin embargo, los mecanismos exactos todavía siguen siendo desconocidos [5].

Kalra et al. [6] puso de manifiesto esta asociación potencial en el análisis de peso al nacer en 56,792 embarazos únicos. Los autores informan de 1,73 veces mayor probabilidad de bajo peso al nacer embarazos únicos de FIV autólogo en fresco en comparación con ciclos de descongelados. En otro estudio retrospectivo de 292 nacidos vivos, Imudia et al. [16] informó de 9,4 veces mayor probabilidad de bajo peso al nacer en pacientes con niveles de E2 > 3, 450 pg / ml en el día de la administración de hCG.

El medio hiperestrogénico puede contribuir a la patogénesis del bajo peso al nacer, mediante la creación de un ambiente más pobre para la implantación [17]. Por ejemplo, los niveles de E2 suprafisiológicos han demostrado tener un efecto tóxico en el embrión en desarrollo que conlleva un deterioro en la adhesión embrionaria y en su potencial de implantación. [18]. Los niveles elevados de estrógenos propician la expresión de genes asociados a la implantación en ratones, han informado de una expresión diferencial de más de tres veces 200 genes del endometrio durante la implantación en ciclos estimulados en comparación con los ciclos naturales, lo que lleva a una placentación aberrantes [19]. En modelos animales los niveles elevados de E2 se asocian con una atenuación de la invasión de la arteria espiral [23]. Esto da como resultado modificaciones a la invasión trofoblástica que puede conducir a la disfunción placentaria y contribuir a la patogénesis de bajo peso al nacer y preeclampsia en embarazos de fecundación in vitro [17]. El umbral suprafisiológico para tales efectos sigue siendo desconocido [19].

El impacto del medio hiperestrogénico durante la hiperestimulación ovárica controlada en la implantación y placentación es un área de investigación activa. A

pesar de que la maximización de la respuesta folicular durante la estimulación ovárica es importante, es más importante reducir al mínimo los riesgos.

Mientras que ha habido un cambio reciente hacia los ciclos de transferencia de embriones congelados como una opción de mejora de la fisiología del endometrio [20], sigue siendo factible la transferencia en fresco si los niveles de E2 son cuidadosamente monitoreados. Dadas estas circunstancias los protocolos de mínima estimulación han venido ganado popularidad, ya que proponen la posibilidad de menores niveles de estradiol, un endometrio más receptivo, mejor calidad embrionaria, menos estrés para la paciente y menor costo manteniendo tasas de embarazo equiparables a protocolos convencionales [21].

CONCLUSIONES

El posible efecto del Estradiol elevado el día del disparo sobre la prevalencia de Bajo Peso al Nacer y Preeclampsia en fecundación in vitro es un hecho notable y merece consideración por el clínico como un potencial factor modificable en la estimulación ovárica controlada, que puede condicionar un resultado adverso en el embarazo y recién nacido

Las limitaciones de este estudio son evidentes por ser un estudio retrospectivo, con un pequeño tamaño de muestra a partir de una sola institución. Por lo tanto, se necesita un estudio prospectivo más amplio de otras instituciones para confirmar los hallazgos de este estudio.

Finalmente, creemos que los procesos patológicos que subyacen diagnósticos de infertilidad y las Técnicas de Reproducción Asistida tienen un papel clave en la salud feto / neonatal.

Los profesionales y las organizaciones debemos seguir vigilando los resultados de los embarazos concebidos por TRA. Un número creciente de parejas seguirá llevando a cabo la fecundación in vitro por una multitud de razones. Los hijos

mayores de FIV en los Estados Unidos están en sus 30 años, y la salud de estas jóvenes generaciones debe ser motivo de nuestra atención.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sunderam S, Kissin DM, Crawford S, Anderson JE, Folger SG, Jamieson DJ, et al. Assisted reproductive technology surveillance – United States, 2010. *MMWR Surveill Summ.* 2013;62(9):1–24.
2. Kalra SK, Barnhart KT. In vitro fertilization and adverse childhood outcomes: what we know, where we are going, and how we will get there. A glimpse into what lies behind and beckons ahead. *Fertil Steril.* 2011;95(6):1887–9.
3. Kondapalli LA, Perales-Puchalt A. Low birth weight: is it related to assisted reproductive technology or underlying infertility? *Fertil Steril.* 2013;99(2):303–10.
4. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Murphy KE, Beyene J, Ohlsson A. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization singletons: a systematic review and meta-analyses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;146:138–48.
5. Jackson R, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2004;130:551–63.
6. Kalra SK, Ratcliffe SJ, Coutifaris C, Molinaro T, Barnhart KT. Ovarian stimulation and low birth weight in newborns conceived through in vitro fertilization. *Obstet Gynecol.* 2011;118(4):863–71.

7. Centers for Disease Control and Prevention ASfRMSfART. 2006 Assisted reproductive technology success rates: National summary and fertility clinic reports. Centers for Disease Control and Prevention 2009.
8. McDonald SD, Murphy K, Beyene J, Ohlsson A. Perinatal outcomes of singleton pregnancies achieved by in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2005;27(May (5)):449–59.
9. T.W. Bonagura, G.J. Pepe, A.C. Enders, E.D. Albrecht Suppression of extravillous trophoblast vascular endothelial growth factor expression and uterine spiral artery invasion by estrogen during early baboon pregnancy *Endocrinology*, 149 (2008), pp. 5078–5087
10. Van Disseldorp J, Eijkemans R, Fauser B, Broekmans F. Hypertensive pregnancy complications in poor and normal responders after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2010;93:652–657.
11. Nesterenko TH, Aly H. Fetal and neonatal programming: evidence and clinical implications. *Am J Perinatol*. 2009;26(3):191–8.
12. Fauser BC, Nargund G, Andersen AN, Norman R, Tarlatzis B, Boivin J, Ledger W. Mild ovarian stimulation for IVF: 10 years later. *Hum Reprod*. 2010;25: 2678–84.
13. Michael T Zavy, LaTasha B, Robert A Wild. In high responding patients undergoing an initial IVF cycle, elevated estradiol on the day of hCG has no effect on live birth rate *Reproductive Biology and Endocrinology* 2014, 12:119
14. Schieve LA, Meikle SF, Ferre C, Peterson HB, Jeng G, Wilcox LS. Low and very low birth weight in infants conceived with the use of assisted reproductive technology. *N Engl J Med*. 2002;346:731–7.

15. Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, Keirse MJ. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception; a systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2004;328:261–5.
16. Imudia AN, Awonuga AO, Doyle JO, Kaimal AJ, Wright DL, Toth TL, et al. Peak serum estradiol level during controlled ovarian hyperstimulation is associated with increased risk of small for gestational age and preeclampsia in singleton pregnancies after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2012;97(6):1374–9.
17. Albrecht ED, Bonagura TW, Burleigh DW, Enders AC, Aberdeen GW, Pepe GJ. Suppression of extravillous trophoblast invasion of uterine spiral arteries by estrogen during early baboon pregnancy. *Placenta* 2006;27: 483–90.
18. Valbuena D, Martin J, de Pablo JL, Remohi J, Pellicer A, Simon C. Increasing levels of estradiol are deleterious to embryonic implantation because they directly affect the embryo. *Fertil Steril*. 2001
19. J.A. Horcajadas, A. Riesewijk, J. Polman, R. van Os, A. Pellicer, S. Mosselman, et al Effect of controlled ovarian hyperstimulation in IVF on endometrial gene expression profiles *Mol Hum Reprod*, 11 (2005), pp. 195–205
20. Pelkonen S, Koivunen R, Gissler M, et al. Perinatal outcome of children born after frozen and fresh embryo transfer: the Finnish cohort study 1995–2006. *Hum Reprod* 2010;25:914–23.
21. Edwards RG. IVF, IVM, natural cycle IVF, minimal stimulation IVF – time to rethink. *Reprod Biomed Online*. 2007;15(1):106–19.