

11204

11



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

COMPORTAMIENTO DE LOS NIVELES
SERICOS DE ESTRÓGENOS Y
PROGESTERONA EN FASE LUTEA DE
PACIENTES SOMETIDAS A FERTILIZACION
IN VITRO CON TRANSFERENCIA DE
EMBRIONES

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
SUBESPECIALISTA EN BIOLOGÍA
DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA
P R E S E N T A:
DR. JOSE DAVID GOMEZ VILLALBA

ASESOR:
DR. FERNANDO GAVIÑO GAVIÑO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

MÉXICO, D.F.

2002



DIRECCION DE ENSEÑANZA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

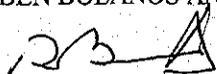
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA

COMPORTAMIENTO DE LOS NIVELES SERICOS DE ESTRADIOL Y
PROGESTERONA EN LA FESE LUTEA DE PACIENTES SOMETIDAS A
FERTILIZACION IN VITRO CON TRANSFERENCIA DE EMBRIONES

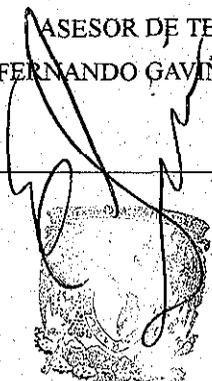
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DIRECTOR DEL HOSPITAL
DR. ROBERTO AHUED AHUED

JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA
DR. RUBEN BOLAÑOS ANCONA



ASESOR DE TESIS
DR. FERNANDO GAVIÑO GAVIÑO



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

U. N. P. M. I.

INDICE:

Indice.....	3
I. RESUMEN.....	4
II. INTRODUCCION.....	5
III. MATERIAL Y METODOS.....	10
IV. RESULTADOS.....	12
V. DISCUSION.....	14
VI. CONCLUSIONES.....	16
VII. ANEXOS.....	17
VIII. BIBLIOGRAFIA.....	20

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

I. RESUMEN:

IMPACTO DE LA SUPLEMENTACION DE LA FASE LUTEA CON ESTROGENOS Y PROGESTERONA EN PACIENTES SOMETIDOS A FIVTE EN EL INPER.

Gómez-Villalba José David, Gaviño-Gaviño Fernando.

Departamento de Reproducción Asistida del INPer.

Objetivo: determinar el efecto de la suplementación con estrógenos y progesterona en fase lútea de pacientes sometidos a FIVTE.

Tipo de estudio: Descriptivo, de cohortes, longitudinal y prospectivo.

Metodología: Se incluyeron todas las pacientes sometidas a FIVTE que reunieron los criterios de inclusión, iniciando el ciclo con HOC mediante FSHr, al mostrar dos o más folículos de 18mm o más, por USG endovaginal y niveles séricos de estradiol ≥ 250 pg/ml por folículo maduro. Posterior a la captura de ovocitos, fueron inseminados con semen capacitado y transferidos a las 48-72hr, iniciando suplementación de la fase lútea con valereanato de estradiol (2mg/día) y gel vaginal (1125mg de progesterona), ajustandose las dosis de acuerdo a los niveles séricos. Se comprobó embarazo mediante la determinación de BHCG el día 14 postransferencia.

Resultados: De 59 pacientes, 16(27.2%) presentaron embarazo. Observándose diferencia significativa entre embarazadas y no embarazadas ($p < 0.05$): niveles basales de FSH 6.7UI/ml Vs 8.33UI/ml; niveles de estradiol en el día +14 1089pg/ml Vs 267.04pg/ml; niveles séricos de progesterona en el día +14 22.1ng/ml Vs 9.63ng/ml.

Conclusiones: Este estudio mostró correlación positiva del soporte luteo con VE, y progesterona con elevación de niveles séricos de estrógenos y progesterona postransferencia, con éxito en términos de embarazo en ciclos de FIVTE.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

II. INTRODUCCION:

Las técnicas de reproducción asistida son aquellas en las que el ovocito se extrae del foliculo posterior a haber efectuado hiperestimulación ovárica controlada, inducido ovulación y haber efectuado la aspiración de los foliculos desarrollados (1). Tanto el proceso de estimulación como la punción y aspiración de los foliculos pueden favorecer potencialmente defectos en la formación y función del cuerpo lúteo (2). Kreitman et al. Encontraron una estrecha correlación entre la cantidad de células de la granulosa aspiradas y el grado de disfunción luteínica observada (3). Asimismo, el defecto de la función lútea puede aparecer como consecuencia de la inadecuada producción de sustancias luteotrópicas por el embrión.

Durante el proceso de punción- aspiración folicular miles de células de la granulosa son inevitablemente aspiradas o destruidas, entonces el cuerpo lúteo puede quedar teóricamente mermado en su capacidad funcional, produciendo cantidades insuficientes de progesterona necesaria para la preparación del endometrio para la implantación. No existe información suficiente si el uso de análogos de GnRH implique la necesidad de soporte lúteo con estrógenos y progesterona sin embargo es sabido que el bloqueo de la secreción endógena de gonadotropinas se ve deprimida también en la fase lútea y el cuerpo lúteo carece así del estímulo para la producción hormonal necesaria para preparar y mantener adecuadamente al endometrio (4).

Otro factor deletéreo en la función lútea en los ciclos de FIV fue descrito por Edwards y colaboradores en 1980, son los niveles elevados de estrógenos en fase periovulatoria y fase lútea inicial asociados a una disminución de los niveles de progesterona en fase lútea media como signo de luteolisis existente. Sin embargo otros autores correlacionan los niveles elevados de estradiol con tasas de embarazo mayores, siendo la expresión de un adecuado desarrollo folicular y carecen de efecto deletéreo en la función lútea reflejado en los niveles plasmáticos de progesterona y estradiol postaspiración.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Otra condición asociada a un déficit en la función del cuerpo lúteo es la inadecuada producción de HCG por el embrión; así Tarlatzis et al investigaron el valor de la determinación de la fracción beta de HCG, progesterona y estradiol en la predicción del resultado de FIVTE, encontrando que la producción retrasada de HCG en las mujeres destinadas a abortar puede constituir un signo de embriopatía precoz (5). Por otra parte Engler et al. Demostraron que existe un retraso de 2 a 3 días en la aparición de HCG en los ciclos de FIVTE en comparación con los embarazos de ciclos naturales espontáneos, a pesar de la demostración de que el tiempo transcurrido entre la inyección de HCG o el comienzo del pico de LH y la ovulación es idéntico (6).

Los factores de la fase extracorporea del FIVTE podrían explicar el retraso e incluso el defecto en la producción de HCG reflejando un defecto embrionario, por ejemplo la fase de cultivo per se puede causar anomalías en el embrión condicionando asincronía en las señales entre el embrión y el endometrio llevando a fallas en la implantación (7). El correlacionar los parámetros hormonales de función luteínica con la consecución del embarazo en FIVTE resulta controversial. Así para la progesterona plasmática en los ciclos de FIVTE que se siguen de embarazo, sus niveles están elevados en la fase lútea inicial como en la fase lútea media o tardía (8,9,10).

Otros autores incluso relacionan niveles bajos de progesterona en fase lútea inicial con éxito en la gestación (11). Para los niveles de estradiol la mayoría de los autores no han encontrado diferencias significativas entre los ciclos fértiles y no fértiles ni entre las diferentes etapas de la fase lútea (12,13).

Otro hecho controversial es el papel del hiperestronismo en los ciclos de FIVTE como posible causa de falla en la implantación mientras que múltiples autores apoyan que los niveles de estrógenos y progesterona elevados en relación con la normalidad se asocian a mayor tasa de embarazos (14).

Ante la sustentación teórica de que el empleo de protocolos largos con análogos de GnRH, conlleva a deficiencia de la función del cuerpo lúteo, así como la pérdida del número de

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

células de la granulosa posterior a la punción folicular se justifica el empleo de preparaciones de progesterona asociada o no con estrógenos con el fin de prevenir y compensar la deficiencia lútea y al mismo tiempo adecuar un medio hormonal que favorezca la implantación. Dentro de las posibilidades terapéuticas para el soporte de fase lútea puede realizarse con progesterona exógena o bien con HCG, sin embargo con la asociación de la administración de la HCG posterior a hiperestimulación ovárica con la presentación del síndrome de hiperestimulación ovárica, el uso de HCG para soporte de fase lútea debe evitarse (15).

El papel de la progesterona estriba en la adecuada preparación del endometrio para la implantación, en donde induce modificaciones estructurales y secreción de proteínas durante la fase lútea para tal efecto (16). Las preparaciones de progesterona pueden contener progesterona natural y sus derivados, los cuales presentan una vida media corta por su inactivación rápida durante su paso por intestino e hígado. La progesterona sintética y sus derivados fueron desarrollados por su mayor biodisponibilidad mediante la modificación en la molécula natural (reducción de su tamaño por micronización), sin embargo tienen limitado valor terapéutico por sus efectos adversos (17).

La progesterona en sus diferentes formas actúa en el epitelio y estroma endometrial mediante receptores altamente específicos, constituidos por proteínas nucleares que activan zonas genómicas específicas. Se han identificado dos tipos de receptores para progesterona: A y B, la inducción de la expresión de los mismos esta regulada por los propios estrógenos, ejerciendo un efecto permisivo tanto en el epitelio como en el estroma endometrial. Los receptores de progesterona se concentran mayormente durante la fase pre y postovulatoria coincidiendo con el momento de mayores niveles de estrógenos séricos. La síntesis y secreción de progesterona se lleva a cabo desde la fase proliferativa tardía y será esencial para una adecuada diferenciación secretora. La progesterona inhibe la síntesis de receptores para estrógenos provocando disminución de la expresión para estrógenos y progesterona en el epitelio después de la ovulación con desaparición de los receptores de estrógenos (18).

Respecto a la vía de administración se han desarrollado varias vías con el fin de incrementar la biodisponibilidad. Se cuenta con presentaciones para administración oral,

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

intramuscular, rectal, sublingual, vaginal, transdérmica; de estas la vía vaginal muestra ventajas evitando el dolor local, el metabolismo hepático de primer paso, absorción rápida, tiempo de biodisponibilidad mayor, efecto directo sobre endometrio (efecto de primer paso uterino). Existen diferencias significativas respecto a la biodisponibilidad entre las diferentes formas, así la progesterona micronizada presenta rápida absorción, la cual se ve incrementada cuando se acompaña de alimentos, sin embargo los niveles séricos regresan a los basales después de 6 horas de la administración, mientras que cuando se administra vía oral este efecto se observa en 48 horas. La progesterona oleosa con administración intramuscular logra concentraciones plasmáticas y tiempo de biodisponibilidad equiparables a los observados con la administración vaginal cuando se administra por tiempo prolongado.

Dentro de los efectos adversos observados en las diferentes presentaciones y vías de administración podemos comentar para la vía oral: sedación y efectos hipnóticos por acción de los metabolitos de la progesterona a nivel de receptores del GABA en el SNC. Otros efectos son la fatiga, cefalea, mareo, vértigo, astenia y poliuria. En la administración intramuscular es el dolor local en las preparaciones oleosas el principal efecto adverso, puede observarse formación de abscesos en el área de administración. Por vía vaginal puede observarse irritación local, descarga vaginal, dispareunia. No se reportan efectos adversos por vía nasal o sublingual. No se han reportado efectos teratogénicos con el uso de progesterona natural o sintética(19).

La suplementación de fase lútea con estrógenos, no ha sido totalmente sustentada por los resultados controversiales en múltiples estudios han aleatorizados controlados en los que se compara suplementación sólo con progesterona y suplementación con estrógenos y progesterona, no observando diferencias en los niveles séricos de estradiol en fase lútea de ambos grupos ni en tasa de implantación, otros estudios parecen indicar efectos deletéreos de niveles elevados de estradiol sobre implantación, mientras que otros proponen como indicador pronóstico de éxito en FIVTE niveles elevados de estradiol, indicando mayor calidad ovocitaria a mayores niveles de estradiol (20,21).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El objetivo del presente estudio fue establecer los niveles séricos críticos de estradiol y progesterona en fase lútea en pacientes sometidas a fertilización in vitro asociados con éxito en términos de embarazo.

III. MATERIAL Y METODOS:

Estudio descriptivo, de cohortes, longitudinal y prospectivo.

Se incluyeron a todas las pacientes sometidas a FIVTE en el departamento de reproducción asistida del INPER, que fueron tratadas por esterilidad. A las parejas se les realizó el protocolo de estudio de esterilidad que incluyó determinación de FSH, LH y estradiol; TSH, T3T, T4L, PRL, laparoscopia diagnóstica o quirúrgica, histeroscopia diagnóstica o quirúrgica; determinación de anticuerpos séricos contra: HIV, Hepatitis B, TORCH. Cultivos cervicovaginales y seminales que incluyeron: Chlamydia trachomatis, mycoplasma hominis, ureaplasma urealiticum, espermatobioscopias directas con pruebas de capacitación.

Se incluyeron a las pacientes con esterilidad primaria o secundaria, con reserva ovárica adecuada para respuesta a la hiperestimulación ovárica controlada, (FSH en día 3 del ciclo menstrual menor o igual a 10 UI/ml); pacientes con endometriosis moderada o severa, con o sin salpinges permeables y lesiones inactivas; salpinges no permeables, inexistentes o no funcionales, con reparación fallida, hidrosalpinx bilateral mayor o igual a 3 cm. ya tratado; factor endócrino sin falla ovárica. Parejas con factor masculino con parámetros seminales que demostraron oligoastenozoospermia moderada o severa; parejas que fueron sometidas a cuatro o más ciclos de inseminación artificial homóloga, fallidos y esterilidad inexplicable ya tratadas con otros métodos.

Se excluyeron a las pacientes sin respuesta o respuesta inadecuada a la hiperestimulación ovárica controlada manifestada por falta de desarrollo folicular o excesivo desarrollo; pacientes que presentaron síndrome de hiperestimulación ovárica; así como las pacientes que presentaron descontrol o descompensación de un padecimiento endocrinológico, sistémico de base; con antecedente de endometriosis que durante la HOC que mostraron reactivación de la misma; y aquellas que presentaron luteinización prematura de los folículos.

El ciclo de FIVTE inició con la inhibición de la secreción endógena de gonadotropinas en las pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión; mediante la administración de un análogo de GnRH (Nafarelina), administrado vía nasal a razón de dos disparos cada doce horas en cada fosa nasal, desde la fase lútea media del ciclo previo, se ajustó la dosis de la misma al 50% al iniciar la hiperestimulación ovárica controlada con FSH recombinante (Gonal F de serono o Puregón de Organon), la dosis inicial de la misma dependió de la edad de la paciente y niveles basales de FSH endógena en día 3 del ciclo, (300 a 400 UI por día), y se modificó individualmente de acuerdo al desarrollo folicular, grosor endometrial, niveles séricos de estradiol. Se indujo ovulación al lograr desarrollar dos o mas folículos con diámetro mayor o igual a 18 mm, niveles séricos de estradiol de 250 a 300 pg/ml por folículo maduro, mediante la administración de 10,000 UI de HCG IM, (Profasi) a las 36 hrs de la aplicación de la misma se efectuó la punción y aspiración de los folículos guiada mediante ultrasonido endovaginal, los cuales se expusieron a semen capacitado, con el fin de lograr fertilización. Los pre-embiones se transfirieron a las 48-72 horas postfertilización en etapa de 4 a 8 células, iniciándose la suplementación con Valereanato de estradiol 2mgs por día inicial y progesterona vaginal (crinone), ajustando dosis según niveles séricos de estradiol y progesterona teniendo como base que los niveles necesarios de estradiol sérico mínimos para lograr éxito en la implantación es de 250pg/ml y los niveles de progesterona sérica de 15 ng/ml, se continuó suplementación hasta comprobar embarazo o no, (mediante determinación cuantitativa de fracción B de HCG a los 14 días postransferencia) hasta la semana 10-12 de gestación.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

IV. RESULTADOS:

El presente estudio incluyó 59 pacientes, de las cuales 16 presentaron embarazo (27.2%), las cuales tuvieron las siguientes características: edad media de 32.5 años (rango de 24-38 años), niveles basales hormonales: FSH de 6.7 UI/ml (Rango de 4.4 a 11.4 UI/ml, DE 2.2); LH de 5.5 (2.5 a 13.6 UI/ml, D.E. 2.8), estradiol de 67.1 pg/ml (20 a 210 pg/ml, D.E. 52.81); Eco endometrial en el día de inducción de ovulación promedio de 11.9 mm (8.4 a 14 mm, DE 1.6), (tabla 1); ovocitos aspirados, promedio de 9.1 ovocitos (2 a 20 ovocitos, D.E. 5.2); ovocitos fertilizados, promedio de 6.5 (2 a 16 ovocitos, D.E. 4.5); embriones transferidos , promedio de 4.4 embriones (1 a 7 embriones, D.E. 2.09); embriones implantados, promedio de 1.5 embriones (1 a 4 embriones, D.E. 2.09), (tabla 2), niveles de estradiol en el día 14 postransferencia , promedio de 1089 pg/ml (265 a 1089 pg/ml); niveles de progesterona en el día 14 postransferencia, promedio de 22.1 ng/ml (10 a 28.1 ng/ml); sostén de fase lútea con estradiol, promedio de 4.9mgs (0 a 14 mgs/día, D.E. 2.6 mgs/ día); sostén de fase lútea con progesterona, promedio de 2025 mgs/día (1125 mgs a 3375 mgs, D.E. 662.5 mg/día), (tabla 3).

Las 43 pacientes que no presentaron embarazo mostraron las siguientes características: edad media de 34.11 años (27 a 43 años, D.E. 3.86 años); niveles hormonales basales de FSH, promedio de 8.33 UI/ml (3.3 a 12.7 UI/ml, D.E. 2.39); LH, promedio de 6.5 UI/ml (1.1 a 15.8, D.E. 2.8); estradiol, promedio 40.6 pg/ml (20 a 94.5, D.E. 22.0); espesor endometrial el día de la inducción de ovulación, promedio de 11.5 mm (8.1 a 22 mm, D.E. 2.68), (Tabla 1); ovocitos aspirados, promedio 6.5 (1 a 19 ovocitos, D.E. 4.2); ovocitos fertilizados, promedio 4.1 (0 a 14 ovocitos, D.E. 3.18); embriones transferidos, promedio 3.1 (0 a 6 embriones, D.E. 1.95), (tabla 2); Niveles de estradiol en el día 14 postransferencia, promedio 267 pg/ml (42 a 650 pg/ml, D.E. 146.86); progesterona en el día 14 postransferencia, promedio 9.03 ng/ml, D.E. 4.43); sostén de fase lútea con estradiol, promedio 4.3 mgs/día (0 a 8mgs/día, D.E. 2.83); sostén de fase lútea con progesterona, promedio 1912 mgs/día (1125 mgs a 3375 mgs/día, D.E. 787.5), (tabla 3).

Al comparar los resultados entre las pacientes embarazadas y no embarazadas; se observó diferencia significativa en los niveles basales de FSH 6.7 UI/ml VS 8.33 UI/ml, niveles basales de estradiol 67.1 pg/ml vs. 40.6; ovocitos aspirados 9.1 vs. 6.5, ovocitos fertilizados

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

6.5 vs 4.1; niveles de estradiol en el día 14 postransferencia 1089.6 pg/ml vs 267.04 pg/ml; niveles de progesterona en el día 14 postransferencia 22.1 ng/ml vs. 9.03 ng/ml. No se observó diferencia significativa en embarazadas y no embarazadas en los niveles basales de LH 13.6 vs. 15.8 UI/ml; grosor endometrial 11.9 mm vs. 11.5 mm; embriones transferidos 4.4 vs 3.1, soporte de fase lútea con estradiol 4.9 mg/ día vs 4.3 mgs/día; soporte con progesterona 2025 mgs/día vs. 1912 mgs/día.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

V. DISCUSION:

Los resultados observados en el presente estudio muestran una clara corroboración en la tasa de éxito logradas en ciclos de FIVTE a nivel internacional, donde se reportan tasas de embarazo del 22 al 30% (22). Existe además una correlación inversa entre los niveles basales de FSH y estradiol y la tasa de embarazos, tal como lo describe Edwards y Steptoe en un estudio original en 1984, donde proponen niveles de FSH y estradiol como indicadores pronósticos y de selección de pacientes en ciclos de FIVTE (23). John L. y colaboradores efectuaron un estudio prospectivo donde correlacionan niveles basales de estradiol en rangos de 20 a 80 pg/ml con éxito en FIVTE (24). Nuestro estudio no mostró una correlación directa entre el espesor endometrial y tasa de embarazo, proponiendo que el grosor endometrial medido por ultrasonografía transvaginal convencional no sea el mejor indicador de calidad o receptibilidad endometrial, tal como lo demuestra Remohi y colaboradores en un estudio efectuado en ciclos de FIVTE con donación de ovocitos (por lo tanto con embriones de buena calidad), con diferentes grosores endometriales, no observaron diferencias en tasas de embarazo con grosores endometriales menores de 6mm, de 7^a 12 mm ó mayores de 12mm (25, 26). En nuestro estudio observamos correlación directa entre el número de ovocitos aspirados (maduros) y niveles séricos de estradiol en el día de inducción de ovulación, indicando desarrollo y madurez folicular a mayores niveles de estradiol circulantes, tal como lo demuestra Rina Agrawal y colaboradores en su meta análisis efectuado en base a experiencia de estudios realizados entre 1985 y 1999, en donde analiza la asociación entre el uso de protocolos largos con análogos de GnRH y FSH recombinante con el desarrollo folicular, demostrando una relación lineal entre el número de ovocitos maduros y los niveles séricos de estradiol (27). Otra diferencia importante observada en nuestro estudio entre pacientes embarazadas y no embarazadas fueron los niveles de estradiol y progesterona en etapa postransferencia, reflejando una adecuada función lútea y calidad embrionaria en las pacientes que lograron embarazo, correlacionando de igual forma con niveles promedio por folículo maduro aspirado de estradiol superiores a 250 pg/ml, como lo demuestran Yovich Jr. y colaboradores, así como Lejeune B y cols, en sus estudios encontraron que en los ciclos de FIV que siguen a embarazo, existe un incremento significativo tanto en fase lútea inicial y media de los niveles séricos de estrógenos y progesterona(28, 29).

Respecto a los resultados obtenidos en relación a la suplementación de la fase lútea con estrógenos, no se observó diferencias entre las dosis diarias en las pacientes embarazadas y no embarazadas (valor medio de 4.9 Vs 4.3 mgs/día), en cambio si se observó una correlación positiva en los niveles séricos de estradiol alcanzados hacia el día 14 postransferencia y embarazo, con respecto a los niveles de progesterona las dosis tanto en las pacientes embarazadas y no embarazadas no se observó diferencia significativa (valor medio de 2025 mgs Vs 1912.5 mgs), lo cual coincide con los resultados reportados por Jacob Farhi y cols. En un estudio de FIVTE efectuado con hiperestimulación ovárica controlada e inhibición con ciclos largos de GnRH, correlacionó elevación de los niveles séricos de estradiol y progesterona en fase lútea con la suplementación de la misma y éxito en embarazo (28); William y cols en su estudio comparativo de suplementación de fase lútea con progesterona oleosa intramuscular Vs. Progesterona vaginal en gel, se encontró una relación positiva entre el incremento de los niveles séricos de progesterona y la tasa de embarazos, la eficiencia entre la vía vaginal y la intramuscular fue la misma para el sostén luteo y embarazo (29).

VI. CONCLUSIONES:

El presente estudio mostró que existen niveles séricos críticos tanto de estradiol y progesterona, medidos en el día 7 postransferencia asociados a mayor tasa de éxito en la implantación; los cuales pueden ser considerados como factores pronóstico en FIVTE. Además demostró el beneficio de la suplementación con estrógenos VO y progesterona vía vaginal en aquellas pacientes con niveles séricos de los mismos por debajo de los niveles críticos asociados con éxito en la implantación, demostrado por la mayor elevación de sus niveles séricos en pacientes que lograron embarazo.

VII. ANEXOS:

TABLA 1. RESULTADOS

	EMBARAZADAS	NO EMBARAZADAS	SE
Edad (años)	32.5 ± 2.9	34.1 ± 1.1	NS
FSH (UI/ml)	6.3 ± 2.2	8.33 ± 2.3	S
LH (UI/ml)	5.5 ± 1.8	6.5 ± 1.3	NS
E ₂ basal (pg/ml)	40.6 ± 2.2	67.1 ± 5.28	S
ECO endometrial (mm)	11.9 ± 1.6	11.5 ± 2.1	NS

SE: Significancia estadística

S: Significativo

NS: No significativo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLA 2. RESULTADOS

	EMBARAZADAS	NO EMBARAZADAS	SE
Ovocitos aspirados	9.1 + 4.2	7.5 + 3.1	NS
Ovocitos fertilizados	6.5 + 3.5	4.1 + 3.1	S
Embriones transferidos	4.4 + 2.2	3.1 + 1.9	S
Embriones implantados	1.8 + 0.8	----	----

SE: Significancia estadística

S: Significativo

NS: No significativo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLA 3. RESULTADOS

	EMBARAZADAS	NO EMBARAZADAS	SE
E ₂ D+7 (pg/ml)	235.71 ± 11.7	173.6 ± 9.1	S
P ₄ D+7 (ng/ml)	17.21 ± 2.3	14.6 ± 1.6	S
E ₂ D+14 (pg/ml)	1089 ± 11.8	200.67 ± 13.5	S
P ₄ D+14 (ng/ml)	22.1 ± 4.4	9.03 ± 2.98	S
SFL E ₂ D+14 (pg/ml)	4.9 ± 2.3	4.3 ± 2.6	NS
SFL P ₄ D+14 (ng/ml)	180	180	NS

SE: Significancia estadística

S: Significativo

NS: No significativo

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

VIII. - BIBLIOGRAFIA:

- 1) Ratman S : Técnicas de reproducción asistida incluyendo transferencia de esperma por inseminación por microinseminación. Actas del XII congreso Latinoamericano de obstetricia y Ginecologia. Diciembre de 1990.
- 2) Macnamee MC, Edwards RG, Howles CM: The influence of stimulation regimens and luteal phase support on the out come of IVF. Hum Reprod, 1995; 43:365-70.
- 3) Kreitman O. Nixon WE, Hodgen GD: Induced corpus luteum dysfunction after aspiration from the preovulatory follicle. Fertl and Steril, 1991;35:345-51.
- 4) Kerin JF, Broom TJ, Ralph MM, et al : Human phase luteal function following oocyte aspiration from the immediately preovular graafian follicle of spontaneous ovular cycles. J Obstet Gynaecol, 1993;88:1021-30.
- 5) Tarlatzis BC, Laufer N, DeCherney AH et al: The value of B-HCG,estradiol and progesterona levels in predicting the pregnancy outcome IVF Cycles. J In vitro fert Embryo Transfer, 1994;1:143-150.
- 6) Englert Y, RogerM, Belaisch- Allart J er al: Delayed appearance of plasmatic chorionic gonadotrophin in pregnancies after in vitro fertilization and embryo tranasfer. Fertl and Steril,1994;42:835-42.
- 7) Heap RD, Flint AP, Gads JE: Role of embryo signals in the stablishment of pregnancy. British J Med, 1990; 35:129-135.
- 8) Huang KE, Muechler, Shwartz KR, et al: Serum progesterone levels in women treated with human menopausal gonadotropins and human chorionic gonadotropin for In vitro fertilization. Fertl Steril ,1996; 46:903-12.
- 9) Garcia JE, Acosta AA, Hsiu JG et al: Luteal phase srum estradiol and progesterone in in vitro fertilization. Fertl Steril, 1994; 41:34-40.

- 10) Yovich JL, McColm SC, Yovich JM et al: Hormonal profiles in the follicular phase, luteal phase and first trimester of pregnancies arising from in vitro fertilization. *J Obstet Gynaecol*, 1995; 92:374-84.
- 11) Dugli AM, Laufer N, DeCherney AH et al: The periovulatory and luteal phase of conception cycles following in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril*, 1994;41: 530-40.
- 12) Testar J, Frydman R: Minimum time lapse between luteinizing hormone surge or human gonadotropin administration and follicular rupture. *Fertil Steril*, 1992;37:50-57.
- 13) Van Uem JF, Acosta AA, Garcia JE et al: Preovulatory serum gonadotropin levels in hMGstimulated menstrual cycles in pregnant and non pregnant patients. *Archs Gynecol*, 1990;40:240-49.
- 14) Yovich JL, McColm SC, Yovich JM, et al: Early luteal serum progesterone concentrations are higher in pregnancy cycles. *Fertil Steril*, 1993;44:185-91.
- 15) Ligniers B, Dennerstein L, Backstrom T.: Influence of route of administration on progesterone metabolism. *Maturitas*; 1995;21:251-257.
- 16) Posaci C, Smitz J, Camus M, Osmanagaoglu K, Devroey P: Progesterone for the luteal support of assisted reproductive technologies: clinical options. *Hum Reprod*, 2000; 1: 129-48.
- 17) Lewin A, Benshushan B, Mezker E, Yanai N, Shenker JG, Goshen R: The role of estrogen support during the luteal phase of in vitro fertilization embryo transfer cycles: a comparative study between progesterone alone and estrogen and progesterone support. *Fertily Steril*, 1994, 62:121-24.
- 18) Schoolcraft WW, Hesla JS, Gee MJ: Experience with progesterone gel for luteal support in a highly successful IVF programme. *Hum Reprod*, 2000;15: 1284-88.

- 19) Miles RA, Paulson RJ, Lobo RA, Press MF, Dahmouh L, Sauer MV: Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of progesterone after administration by intramuscular and vaginal routes: a comparative study. *Fertil Steril*, 1994; 62: 485-89.
- 20) Farhi J, Weissman A, Steinfeld Z, Shorer M, Nahum H, Levran D: Estradiol supplementation during the luteal phase may improve the pregnancy rate in patients undergoing in vitro fertilization embryo transfer cycles. *Fertil Steril*, 2000;73:761-66.
- 21) Hung Yu E, Shu Biu W, Yee Lan E, Wai Ki W, Chyng Ho P: A rapid decline in serum oestradiol concentrations around the mid luteal phase had adverse effect on outcome in 763 assisted reproduction cycles. *Human Reprod*, 2000;15: 1903-908.
- 22) Harrison F, Jacob S, Spillane H, Mallon E, Henelly B: Follicle stimulating hormone or human menopausal gonadotropin for ovarian stimulation in in vitro fertilization cycles: a meta analysis. *Fertil Steril*, 2000;73: 338-42.
- 23) Edwards RG, Steptoe PC, Pudy JM: Establishing full terms human pregnancies using cleaving embryos. *J Obst and Gyn* 1990;87:737-756.
- 24) Frattarelli JL, Bergh P, Drews M, Sharana F, Scott R: Evaluation of basal estradiol levels in assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril*, 2000;74: 518-524.
- 25) Remhi J, Ardiles G, Garcia JA et al: Endometrial thickness and serum oestradiol concentrations as predictors of outcome in oocyte donation. *Hum Reprod*, 1997;12:2271-77.
- 26) Sundstrom P: establishment a successful pregnancies following in FIV with endometrial thickness of no more 4 m. *Hum Reprod* 1998; 13:1550-1552.
- 27) Agrawal R, Holmes J, Jacobs H: Follicle Stimulating hormone or human menopausal gonadotropin for ovarian stimulation in invitro fertilization cycles: a meta analysis. *Fertility Steril*, 2000;73:338-352.

- 28) Lejeune B, Camus M, Deschacht J et al: Differences un the luteal phases after failed or succesful in vitro fertilization and embryo replacement. J in vitro embryo transfer,1996;3:358-65.
- 29) Gibbons W, Tuner J, Hamacher P, Kolm P: Experience with a novel vaginal progesterone preparation in a donor oocyte program. Fertil Steril, 1998: 96-101.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN