



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

SUBSECRETARÍA DE ACREDITACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE ACREDITADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

“PAPEL DE LOS ESTROGENOS EN EL SOPORTE DE LA FASE LUTEA EN CICLOS DE FERTILIZACION IN VITRO CON TRANSFERENCIA DE EMBRIONES”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:

BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA

P R E S E N T A:

DR. FERNANDO C. ^{ecilio} PAREDES CHAVEZ

[Handwritten signature]

PROFESOR TITULAR: DR. FERNANDO GAVIÑO GAVIÑO
ASESOR DE TESIS: DR. JUAN CARLOS BARROS DELGADILLO

[Handwritten signature]

MEXICO, D.F.

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

2004



M. 336552



DIRECCION DE ENSEÑANZA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AGRADECIMIENTOS

A Dios y la Santísima Virgen de Guadalupe por permitirme haber logrado mis metas

A mis padres y hermanos por su apoyo incondicional y en todo momento

A Rocío por su amor, apoyo , comprensión y compañía

A mis amigos que los considero como mi familia, por su gran apoyo

A mis maestros por su comprensión, paciencia y todas sus enseñanzas

Escuela de la Universidad Nacional de Bibliotecas de la
UNAM e Instituto de la Lengua Castellana e Instituto de
Científico de la Lengua Castellana e Instituto de
NOMBRE: Fernando C. Paredes
FECHA: 06/10/09
FIRMA: [Signature]

INDICE

AGRADECIMIENTOS	2
INDICE.....	3
MARCO TEORICO.....	4-15
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
JUSTIFICACION.....	16
OBJETIVO GENERAL.....	17
OBJETIVO PARTICULAR.....	17
HIPOTESIS.....	17
MATERIAL Y METODOS.....	18-21
RESULTADOS.....	22-24
DISCUSION.....	25-29
CONCLUSIONES.....	30
BIBLIOGRAFIA.....	31-32
TABLAS Y GRAFICOS.....	33-39

MARCO TEORICO

A mediados de 1980 con la incorporación de los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRHa) dentro de los protocolos para hiperestimulación ovàrica controlada en fertilización in vitro con transferencia de embriones (FIVTE) y otras técnicas de reproducción asistida, los resultados mejoraron de manera importante. Pero la introducción de estos medicamentos no solo tiene beneficios también tiene efectos no deseables principalmente en la fase luteínica por una luteolisis prematura con un rescate inadecuado del cuerpo lúteo.(1). Las posibles causas de este deterioro son debidas a el efecto del agonista y a otros factores, teniendo las probables causas las siguientes; 1) el agonista causa una supresión de la secreción hipofisaria de hormona luteinizante (LH) por aproximadamente 10 días e incluso se menciona hasta 2 a 3 semanas después de su última dosis, sin esta señal de LH el cuerpo lúteo es disfuncional y en consecuencia la secreción de estrógeno y progesterona se altera .(2). 2)la remoción de grandes cantidades de células de la granulosa al momento de la captura de ovocitos, ya que estas son la fuente más importante de síntesis de progesterona por el cuerpo lúteo, además de probable daño en la vascularización de cuerpo lúteo, alterando la acción de la HGC sobre su órgano blanco. 3) Los niveles suprafisiológicos de esteróides durante la fase lútea temprana secundarios a la estimulación ovàrica con gonadotropinas y la administración de hormona gonadotropina coriónica humana (hGC), los cuales pueden inhibir la liberación de LH por una retroalimentación negativa en el eje hipotálamo-hipofisario .(3). 4) Probablemente el GnRHa actúe directamente sobre el ovario afectando la actividad aromatasa en las células de la granulosa estimulada por la hormona foliculo estimulante (FSH) o por la modulación de otras hormonas esteroideogénicas. 5) falta de rescate de cuerpo lúteo, debido a que después de la administración del GnRHa la sobrevivencia del cuerpo lúteo depende de la hGC del trofoblasto, tomando en cuenta que la función hipofisaria está suprimida toda la fase lútea y que los embriones se implantan de manera tardía sin lograr rescatar el cuerpo lúteo. (4).

Esta observación sugiere la necesidad de un soporte de fase lútea mas agresivo después de la hiperestimulación ovárica controlada en pacientes sometidas a FIVTE, ya sea por el efecto del agonista como tal o por la utilización de gonadotropinas exógenas provocando un incremento exagerado de los niveles de estradiol como ya se mencionó anteriormente.

Desde el punto de vista fisiológico el endometrio es un sistema orgánico en el cual varios elementos tienen un rol sinérgico para el incremento de la implantación del embrión. El estradiol incrementa el desarrollo glandular, mientras la progesterona incrementa la maduración endometrial. Las secreciones glandulares endometriales sustentan el embrión antes de la implantación, mientras el estroma regula el desarrollo y el crecimiento de los componentes endometriales epiteliales y dirige su respuesta a la manipulación hormonal. En los ciclos naturales, la implantación del embrión ocurre alrededor de los días 20 a 21, la cual es la etapa por actividad secretora glandular máxima. En adición a todo esto las células estromales incrementan en talla y secretan matriz extracelular la cual consiste en fibronectina, laminina, heparin sulfato y colágeno tipo IV. Además la progesterona incrementa el desarrollo de pinópodos e integrinas las cuales se piensan son importantes en la implantación. La progesterona también es responsable para la producción de un factor que incrementa la tolerancia inmunológica por medio de un factor bloqueador inducido por progesterona, el cual es secretado por los linfocitos de las mujeres embarazadas. En las pacientes sometidas a donación de ovocitos agonadales, la ventana óptima de implantación ocurre entre los días 17 a 19, sabiendo que el día 15 representa el día del inicio de la suplementación con progesterona. Cuando existe una simetría cronológica entre glándulas y estroma , la ventana de implantación ocurre en el día 18, pero cuando existe un retraso glandular, la ventana de implantación es mas amplia y retrasada.(5). En si los efectos sinérgicos de las hormonas ováricas estrógeno y progesterona son aparentes en la producción de un patrón endometrial secretorio normal. El estrógeno estimula el crecimiento de ambas glándulas y estroma en preparación para su maduración cuando sean estimulados por la presencia de progesterona. La progesterona produce un incremento de la

secreción de glucógeno y glicoproteínas del epitelio glandular con la resultante dilatación de las glándulas, además produce la síntesis de proteínas específicas como son los receptores a estrógenos y progesterona. Existe evidencia que la progesterona neutraliza un inhibidor de el proceso de secreción glandular, por medio del cual produciendo las típicas glándulas secretorias. Además, ejerce un efecto dirigido sobre el estroma endometrial así que el edema, complejidad vascular y la formación de células predeciduales aparecen.(15).

Una precisa coordinación de la secreción y acción de estos esteroides ováricos son necesarios para mantener una reproducción efectiva. Está bien documentado que el estradiol es necesario como un estímulo primario endometrial con los efectos antes mencionados, así como también que la progesterona permite la implantación y mantiene el embarazo en la mayoría de las especies. Sin embargo, el rol exacto del estradiol en la fase lútea en el humano aún no ha sido determinado. En un estudio donde se incluyeron 14 pacientes con falla ovárica prematura se dividieron en 2 grupos de 7 mujeres cada uno, al grupo de estudio se le administró estradiol oral micronizado diariamente por 14 días después se suspendió y se inició con 50 mg/día de progesterona intramuscular por 14 días, el grupo control fue igual solo que la administración del estradiol fue por 28 días. Después fueron tomadas 2 biopsias endometriales una en el día 21 y otra en el día 26. En los resultados se encontró que detener el estradiol y reducir los niveles de estradiol durante la fase lútea a niveles hipogonádicos no causa algún cambio distinguible en la presentación morfológica del endometrio, por lo que los resultados en las biopsias fueron similares en el grupo control y el grupo de estudio, por lo que el estradiol en fase lútea en el humano no parece afectar la capacidad de desarrollo de el endometrio. Por lo que después de un adecuado estímulo estrogénico inicial en la fase folicular, con ausencia de estradiol en la fase lútea no afecta la morfología endometrial en la fase lútea media y tardía. Por lo tanto se sugiere que la secreción de estradiol por el cuerpo lúteo en el humano puede no ser obligatoria para un adecuado desarrollo del endometrio secretor. Los datos disponibles en humanos sobre el requerimiento de estradiol durante la fase lútea para obtener implantación

y mantener un embarazo de manera exitosa son escasos e inconclusos.(16). Siempre se ha pensado que el estradiol es necesario en el momento de la implantación dado que existe un pico de estradiol en la fase lútea media además de mecanismos maternos secretores de estrógenos que producen un medio de implantación con un nivel de estrógeno elevado. Pero siempre se ha visto a los emisores de la señal estrogénica pero sin tener en consideración el comportamiento del receptor (el endometrio). La capacidad endometrial de la conversión de andrógeno a estrógeno mediada por aromatasas es marcadamente reducida en la fase lútea media mientras que la actividad de la 17 beta estradiol hidroxisteroide deshidrogenasa esta incrementada, la consecuencia es una disminución en la concentración intracelular de estradiol en el endometrio. La disponibilidad de estradiol libre intracelular es reducida por un incremento en la actividad de la enzima estrógeno sulfotransferasa bajo la influencia de la progesterona en la fase lútea, resultando en un incremento de la conversión de estradiol a su forma sulfatada inactiva. Además existe una disminución en la sensibilidad de las células del endometrio al estradiol por una reducción en sus receptores en el periodo peri-implantación. Por lo que no es difícil apreciar porque el proceso de implantación se puede beneficiar con la protección en contra de la influencia estrogénica durante las etapas críticas iniciales. La invasión del endometrio receptivo por el trofoblasto y el establecimiento de la interacción embrión-madre es una secuencia de eventos la cual es solamente posible de ser obstaculizada por el vigoroso crecimiento del endometrio lo cual puede ser una inevitable consecuencia de la actividad estrogénica. La estimulación de mecanismos que reducen o inactivan estrógenos puede ser un aspecto clave de la influencia de la progesterona en la implantación. (17).

Definitivamente en ciclos FIVTE es necesario el soporte en la fase lútea por los motivos antes mencionados, diversos estudios han mostrado los diferentes tipos de soporte que pueden ser utilizados así como comparaciones para valorar el régimen óptimo con los mejores resultados. Diferentes esquemas son utilizados actualmente para usar como suplemento de fase lútea en el contexto de la hiperestimulación ovárica controlada. Estos

incluyen gonadotropina coriónica humana (hCG) inyectada y progesterona. Pocos programas usan hCG debido a la alta incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica. Aunque la progesterona natural es usada de manera incrementada ya sea vaginal u oral como soporte de fase lútea, la mayoría de los programas aún usan progesterona intramuscular. La duración óptima de esta suplementación es controversial debido a que la vida media del cuerpo lúteo es de aproximadamente 10 semanas, la suplementación es limitada como máximo a 10 semanas. La progesterona oral es disponible en forma micronizada. Por esta vía es extensivamente metabolizada en el hígado a pregnanediol y pregnenolona. Estas sustancias son conjugadas en el hígado y excretadas en la bilis. Estos metabolitos tienen efectos sedativos e hipnóticos. Debido a que el 10% de el medicamento original abandona el hígado en su forma original además de su efecto significativo sedante a las dosis necesarias para obtener una adecuada respuesta endometrial (300 mg por día o más), la progesterona micronizada vía oral no es ampliamente utilizada en el contexto de FIVTE. Los dos métodos más populares son la vía vaginal y la intramuscular. Siendo la vía intramuscular considerada como el estándar de oro. Es de gran eficiencia sin pérdida debido a el efecto de primer paso hepático. Sin embargo, la inyección puede ser dolorosa puede causar inflamación en el sitio de aplicación y puede ser asociada con reacciones alérgicas. La dosis intramuscular habitual es de 50 mg por día con rangos entre 25 a 100 mgs. Más del 90% de las biopsias han sido consideradas estar en fase. La progesterona vaginal en la forma de Crinone 8% ha sido de manera cada vez mayor para suplementación de progesterona. Está disponible en 2 presentaciones 45mg (4%) y 90mg (8%). Esta progesterona es disponible en una formulación en gel de larga duración en una base de policarbophil. La gel es débilmente ácida y se adhiere a la mucosa vaginal similar a la mucina. Su absorción es prolongada con una vida media de 25 a 50 horas y una vida media de eliminación de 5 a 20 minutos.(5). La utilización de soporte de fase lútea es esencial para tener los mejores resultados, como se ha visto en estudios realizados, por ejemplo en una comparación entre progesterona intramuscular versus no tratamiento o placebo donde se observaron diferencias significativas en el porcentaje de

embarazo clínico (PEC) y porcentaje de embarazo en marcha (PEM) con un riesgo relativo (RR) de 2.38 y de 3.8 respectivamente a favor de la utilización de progesterona. Respecto a la dosis óptima entre 400 mg de progesterona micronizada vía vaginal (Utrogestan) versus 600 mg, no se observó diferencia en el PEC. Así como la comparación entre 600 mg de Utrogestan versus 90mg de gel vaginal también no observando diferencias en el PEC. De igual manera no se encontraron diferencias en el PEC y PEM con la utilización de 25 mg y 100 mg de progesterona intramuscular .(2). Evaluando la mejor vía de administración entre vaginal e intramuscular encontramos diferentes resultados, utilizando 90 mg de gel vaginal y progesterona intramuscular 100 mg por día no se encontró diferencia en cuanto a grosor endometrial, endometrio en fase durante biopsia, PEC y PEM.(1). En cambio en otros estudios se encontró un PEC superior con administración intramuscular aunque en el PEM no se encontró diferencias.(2). Por lo que ambas presentaciones pueden ser utilizadas como soporte de fase lútea, aunque se ha tomado como estándar de oro la administración intramuscular.

No queda duda de que es de vital importancia la administración de medicamentos como progesterona (intramuscular o vaginal) y hCG como soporte de fase lútea en ciclos de FIVTE, pero existe controversia si además de la progesterona es necesaria la administración concomitante de estrógeno como soporte de fase lútea, por lo que se han desarrollado varios estudios comparativos entre progesterona sola versus progesterona mas estrógeno. Farhi y cols. (7). Estudiaron 285 ciclos de pacientes sometidas a FIVTE, dividiendo en dos grupos, el grupo 1 se dio solamente progesterona intramuscular 150 mg por día o tabletas vaginales de 50 mg dos veces al día un día después de la captura de ovocitos y el grupo 2 además de la progesterona se administró 2 mg de estradiol vía oral dos veces al día 7 días después de la transferencia de embriones. Se evaluaron los niveles de estradiol y progesterona los días 7,10 y 12 después de la transferencia de embriones, así como hCG fracción beta 12 días después de la transferencia de embriones. Los niveles de estradiol fueron más elevados en el grupo 2 en los días 10 y 12. El porcentaje de embarazo

fue significativamente mayor en el grupo 2 comparado con el grupo 1 cuando utilizaron protocolo largo de GnRH agonista (39.6% vs 25.6%). Concluyendo que apoyan la hipótesis del rol del estradiol en el proceso de implantación, por lo que recomiendan la utilización de estradiol junto con la progesterona como soporte de fase lútea. Causio y colaboradores (8) demostraron que hubo mejores resultados en pacientes tratadas con estradiol mas progesterona que en las pacientes con progesterona sola como soporte de fase lútea en FIVTE, pero también concluyeron que el número de pacientes era muy pequeño para mostrar conclusiones definitivas. Lewin y colaboradores (6) estudiaron 100 pacientes sometidas a FIVTE, dividiendolas en dos grupos el grupo A recibiendo progesterona intramuscular 50 mg/día a partir del día de la transferencia y el grupo B el cual recibió progesterona en el mismo esquema mas valerato de estradiol 2 mg/día también a partir del día de la transferencia. Se estudiaron niveles de estrógeno y progesterona cada 4 días hasta el día 16 seguido de la determinación de hCG el día 20. No hubo diferencias significativas en los niveles de estradiol y progesterona durante la fase lútea entre ambos grupos. No hubo diferencias en el porcentaje de embarazo entre ambos grupos (26.5% grupo A y 28% grupo B). El porcentaje de nacidos vivos fue de 78.6% en el grupo A y 76.1% en el grupo B sin diferencia significativa. En conclusión no se encontró efecto benéfico en la adición de valerato de estradiol a la progesterona en el soporte de la fase lútea en ciclos de FIVTE. Smith y colaboradores (4), estudiaron un total de 378 pacientes en las cuales fue realizada FIVTE. Las pacientes fueron divididas en dos grupos, el grupo 1 en el cual se administró progesterona micronizada vaginal 600 mg por día dividido en 3 dosis desde el día de la inyección de hCG también fue administrado valerato de estradiol 6 mg por día dividido en 3 dosis iniciándose 6 días después de la administración de hCG. En el grupo 2 solamente se administró progesterona micronizada vaginal similar al protocolo 1, sin la administración de valerato de estradiol. Se realizó medición de estradiol y progesterona los días 1,2,3,4,5,7,8,10,11,13,14,18,19,21 (día 0= día de administración de hCG) y también se valoró el primer momento de la aparición de la hCG en sangre. Las pacientes en las cuales no hubo transferencia de embriones, se les realizó una biopsia endometrial los días 8 y 10

después del estímulo ovulatorio, continuando con el soporte hormonal durante la fase lútea, para valorar los efectos de la terapia de suplementación en el medio ambiente de implantación. En los resultados se observaron porcentajes de embarazo similares 32.8% grupo 1 y 35.5% en el grupo 2. El PEC también fue similar 29.2% grupo 1 y 29.5% grupo 2. El porcentaje de niños nacidos vivos también fue similar 10.7% grupo 1 y 13.3% en el grupo 2. Los niveles de progesterona fueron significativamente mas bajos entre el día 11-13 en el grupo 2 así como los niveles de estradiol fueron significativamente mas bajos entre los días 11 a 18 en el grupo 2. En las biopsias endometriales la maduración fue similar en ambos grupos de pacientes. Mas del 75% de las biopsias de endometrio estuvieron exactamente en fase y todas mostraron una maduración regular de glándulas y de estroma. En ambos grupos un caso de asincronismo glandular-estromal fue observado. Concluyendo que la suplementación de rutina de valerato de estradiol en adición a la progesterona natural administrada intravaginalmente no mejora los resultados de reproducción asistida.

Es de importancia conocer el comportamiento fisiológico de los niveles de estradiol y progesterona tanto en la fase lútea del ciclo menstrual así como en el embarazo temprano. Por lo que se han realizado diferentes estudios para conocer el patrón endocrinológico en estas etapas. Laufer y cols. (9) realizaron un estudio para comparar los niveles de estradiol y progesterona séricos en mujeres normales con ciclos fértiles (embarazo) o no fértiles (solo ovulación) así como en mujeres bajo inducción de la ovulación. Se hicieron dos grupos el primero grupo A, se incluyeron 33 mujeres ovulatorias espontáneas. El grupo B el cual consistió en 28 mujeres anovulatorias pertenecientes al grupo II de la Organización Mundial de la Salud, las cuales fueron estimuladas ya sea con citrato de clomifeno ó gonadotropinas menopáusicas humanas (hMG). En ambos grupos se determinó ovulación por medio de temperatura corporal en la fase lútea (0.3 grados centígrados o mas), moco cervical adecuado, y niveles de progesterona sobre 3 mg/ml. Ambos grupos fueron sometidos a inseminación con donador. En ambos grupos se midieron los niveles de estradiol y progesterona en los días 4,8 y 12 después de la ovulación, la fase lútea se describió como

fase lútea temprana, media y tardía. En el grupo A 12 se embarazaron y 25 resultaron en ovulación sin concepción. En el grupo B hubo pacientes con embarazo y 23 mujeres sin embarazo. No hubo diferencias significativas entre las concentraciones de progesterona en la fase lútea media en ambos grupos de estudio. En los ciclos no fértiles hubo una caída en los niveles de progesterona en la fase lútea tardía comparados con los niveles en la fase lútea media. Sin embargo en los ciclos donde hubo embarazo en ambos grupos, los niveles de progesterona en la fase lútea tardía mostraron un incremento, aunque este no fue significativo sobre las concentraciones en la fase lútea media. Respecto al estradiol en los ciclos no fértiles hubo un pico en la fase lútea media con una declinación en la fase lútea tardía de manera significativa. La diferencia en los niveles de progesterona en la fase lútea tardía entre las embarazadas y no embarazadas fue significativa. En contraste en los ciclos con embarazo el incremento del estradiol en la fase lútea media continuó en la fase lútea tardía. La diferencia en los niveles en fase lútea entre las no embarazadas y las embarazadas fue significativa. En general los niveles de estradiol en grupo con inducción de ovulación fueron mayores que en los ciclos con ovulación espontánea. Este incremento de estradiol en mujeres con embarazo se presentó en el 92% de las mujeres normales y en el 88.5% de las mujeres con ciclos inducidos, respecto a la progesterona este incremento se observó en el 67% de las mujeres normales y en el 50% de las mujeres con ciclos inducidos. Es importante señalar que todos los embarazos ocurrieron con un nivel de progesterona de 3.0 ng/ml o más y solo el 58% tuvieron un nivel de progesterona por arriba de 5 ng/ml. En el caso de los ciclos inducidos no hubo embarazos con niveles de progesterona por debajo de 4.3 ng/ml. No hubo reporte de embarazo con niveles en fase lútea media debajo de 105 pg/ml. En ciclos estimulados los niveles de estradiol fueron mayores (600 pg/ml o mayores). Por lo que los patrones de secreción de esteroides fueron similares para todas las mujeres que se embarazaron, las cuales tuvieron un incremento en el estradiol y progesterona en la fase lútea tardía. Por lo tanto parece que la elevación en la fase lútea tardía del estradiol es un indicador más sensible del embarazo que la elevación de la progesterona. Aunque el mejor método para detectar embarazo es la determinación de fracción beta hCG, el

incremento de los niveles en la fase lútea tardía sobre los niveles de estradiol en la fase lútea media es fuertemente sugestivo de embarazo.

La información concerniente en la relación entre hCG, progesterona y estrógeno en el embarazo temprano puede ser importante en el entendimiento de su rol fisiológico en el mantenimiento del embarazo humano. Tulchinsky y Calvin (11), estudiaron 12 pacientes aparentemente sanas, normales quienes planearon el embarazo de manera voluntaria para este estudio. Se realizaron mediciones de estradiol, progesterona y 17-OHP desde el día 17 del ciclo 3 veces a la semana durante la tercera y la cuarta semana de embarazo (se contó desde el primer día de la última menstruación) y una vez a la semana de ahí en adelante hasta la semana 13 de gestación. La concentración media plasmática de estradiol fue gradualmente incrementada desde 180 pg/ml a la tercera semana de gestación a 3.5 ng/ml en la semana 13 así resultando en un incremento de 9 veces. Desde la tercera a la quinta semana los valores se mantuvieron en rangos dentro del ciclo menstrual, pero en la semana 6 la mitad de las pacientes tuvieron niveles superiores a este rango y en la semana 8 de embarazo todas las pacientes tuvieron valores de estradiol significativamente mas elevados que los encontrados durante el ciclo menstrual. El valor medio para la concentración plasmática de progesterona se incrementó 3 veces , de 13.8 ng/ml en la tercera semana de embarazo hasta 44 ng/ml en la semana 13 de gestación. De la quinta a la décima semana de embarazo , sin embargo no hubo un incremento significativo o caída en los valores plasmáticos de progesterona. Solamente después de la semana 10 de gestación hubo un incremento continuo significativo en las concentraciones plasmáticas de progesterona, alcanzando niveles a la semana 13 de gestación de 50% mas altos que aquellos observados en la quinta semana de embarazo. Los niveles de hCG se elevaron de 0.7 IU/ml a las 3 y media semanas de embarazo hasta 45 IU/ml a la semana 9 a 10, de aquí en adelante se presentó una declinación rápida alcanzando niveles de 19 UI/ml a la semana 13 de gestación. No se encontró correlación entre los niveles de hCG y progesterona durante la cuarta a la décima semana de gestación, tampoco se encontró correlación entre hCG y los

niveles de estradiol. Esto es probablemente debido a que el cuerpo lúteo parece estar limitado en su capacidad de elevar su secreción de esteroides en respuesta a la hCG, por lo tanto parece que después de la quinta semana de embarazo el continuo incremento de los niveles de hCG tienen un efecto mínimo o nulo en la regresión del cuerpo lúteo. Por lo que se concluye que el cuerpo lúteo parece ser la mayor fuente de progesterona y estrógenos durante la fase inicial del embarazo humano. De la tercera a la quinta semana de gestación, los niveles de estradiol y progesterona están ligeramente arriba de aquellos encontrados durante la fase lútea del ciclo menstrual. Después de la quinta a la sexta semana de embarazo, sin embargo, es probable que exista una disminución en la porción de estrógenos y progesterona circulantes secretados por el cuerpo lúteo, en parte, debido a el gradual incremento en la secreción placentaria de estas hormonas, este incremento es más que adecuado para compensar cualquier disminución de la secreción por el cuerpo lúteo que podría haber tomado lugar. Esto último ha sido demostrado en otro estudio (10) se evaluaron los niveles de 17-OHP (17 hidroxiprogesterona) en embarazos inducidos (esta hormona es producida por el cuerpo lúteo y no por la placenta) demostrando una caída significativa de esta hormona después de la cuarta semana posterior a la ovulación.

Yoshimi y cols. (10) estudiaron el funcionamiento del cuerpo lúteo en el embarazo temprano. Incluyeron 9 mujeres anovulatorias quienes se embarazaron después de inducción de ovulación con menotropinas. Se midieron cada 7 a 14 días determinaciones de progesterona, 17-OHP y hCG. Observaron una elevación progresiva de los niveles de progesterona con un pico 3 a 4 semanas después de la administración de la hCG. Después los niveles cayeron alcanzando los niveles más bajos con una meseta de la semana 6 a la semana 8. Posteriormente esto fue seguido por un incremento en los niveles debido a la producción placentaria de progesterona. El comportamiento de la 17-OHP fue similar al de la progesterona pero después del pico a las 3 a 4 semanas los niveles cayeron y no hubo una elevación posterior. Esto nos muestra nuevamente que la actividad máxima del cuerpo lúteo es en la tercera a cuarta semana posterior a la administración de hCG y posteriormente

disminuye de manera significativa su función secretora de esteroides, demostrándose por el nivel más bajo de progesterona en la semana 6 posterior a la administración de hGC. En otros estudios se indica que la función del cuerpo lúteo no es importante después de la semana 6 de gestación. En un estudio se observó una incidencia de 100% de aborto espontáneo cuando el cuerpo lúteo fue removido antes de la cuarta a la sexta semana después de la concepción pero la incidencia de abortos espontáneos después de la sexta semana fue de solo 20%. La vida total del cuerpo lúteo es de aproximadamente 10 semanas. Esto es de mucha importancia debido a que en los ciclos de FIVTE donde existe una supresión por la utilización de agonistas de la GnRH hay una luteólisis prematura sin haber el soporte lúteo necesario tanto para la implantación así como para el mantenimiento del embarazo en fases muy tempranas, motivo por el cual es necesario y obligatorio el soporte con hormonas exógenas mínimo hasta la semana 6 de gestación que corresponde al pico máximo de la producción de esteroides por parte del cuerpo amarillo, ya que hasta aquí el embarazo depende totalmente de la actividad del cuerpo lúteo, posteriormente empieza la producción de esteroides por la placenta incrementándose de nuevo los niveles de progesterona aproximadamente a las 10 semanas de gestación por lo que es recomendable la administración de progesterona hasta la semana 9 aproximadamente de gestación cuando inicia esta nueva elevación de progesterona.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Sabemos que es necesaria la administración de progesterona como soporte de fase lútea en ciclos de Fertilización in Vitro con Transferencia de Embriones dada la luteólisis prematura que se presenta en estos pacientes. Pero existe controversia si realmente es necesaria la administración de estrógeno añadido a la progesterona con la finalidad de mejorar los resultados en lo que se refiere al porcentaje de embarazos. Existe la duda si realmente la progesterona y el estradiol tomados en el día 7 posterior a la transferencia de embriones es útil como predictor de embarazo, ya que de rutina en el servicio de Reproducción Asistida estas determinaciones se realizan en todas las pacientes posterior a la transferencia de embriones por su probable papel pronóstico de embarazo.

JUSTIFICACION

Existen varios estudios que apoyan la utilización de progesterona mas estrógeno como soporte de la fase lútea observando un incremento en el porcentaje de embarazos. De igual manera existen otros estudios que afirman que la utilización de estrógeno en adición a la progesterona no ofrece beneficios en comparación con la utilización de progesterona sola, en lo referente a incremento de porcentaje de embarazos. Debido a estos resultados contradictorios ha sido un tema controversial, motivo por el cual se realiza este estudio.

Existe de rutina una determinación de niveles séricos de progesterona y estradiol en todas las pacientes 7 días después de la transferencia de embriones, justificándose esta conducta por el probable valor predictor de embarazo que tienen estas determinaciones. Razón por la

cual en este estudio se valora la sensibilidad y especificidad que tienes como predictores de embarazo ambas mediciones.

OBJETIVO GENERAL

Demostrar la efectividad de los estrógenos en el soporte de la fase lútea y describir el comportamiento de los niveles de estos y de la progesterona durante la fase lútea en los ciclos de reproducción asistida.

OBJETIVOS PARTICULARES

Determinar el número de embarazos en cada grupo de estudio

Determinar el porcentaje de estos embarazos en cada uno de los grupos

Determinar sensibilidad y especificidad del estradiol sérico en el día 7 para predecir embarazo

Determinar sensibilidad y especificidad de la progesterona sérica en el día 7 para predecir embarazo

HIPOTESIS

Con la administración de estrógeno oral junto con la progesterona como soporte de la fase lútea en pacientes sometidas a Fertilización in Vitro con Transferencia de embriones se observan mejores resultados reproductivos que con la administración de progesterona sola.

MATERIAL Y METODOS:

Selección de pacientes – ciclos:

Se incluyeron de manera prospectiva un total de 52 pacientes que realizaron igual número de ciclos de FIV-TE durante un período de cinco meses (Enero a Mayo del 2004). Las indicaciones para FIV-TE incluyeron los siguientes diagnósticos: factor tubo-peritoneal, endócrino-ovárico, masculino, de causa no determinada y mixto cuando la pareja tenía más de un factor alterado. También se analizó la presencia o no de endometriosis aunado a los factores ántes mencionados y su diagnóstico se dividió en clase I – II o clase III – IV (Tabla 1).

Las pacientes fueron aleatorizadas al azar en dos grupos para el soporte de la fase lútea. El grupo I recibió Progesterona únicamente y el grupo II progesterona más 17 –Estradiol como se describe en la sección de soporte de fase lútea.

Protocolo de estimulación ovárica:

Debido a que los procedimientos de FIV- TE realizan por ciclos y con el fin de ciclar a las pacientes para conseguir una fecha de menstruación similar en ellas, se les receta un anovulatorio oral a base de Norgestrel 0.50 mgs y Etinilestradiol 0.05 mgs por tableta (Ovral, lab. Wyeth, Canadá). A todas las pacientes se les administró el protocolo largo de agonistas de GnRH, Acetato de Leuprolide (AL) (Lucrin Solución Kit, lab. Abbott...) iniciando con la administración subcutánea (SC) de 1mg/día por un mínimo de siete días o hasta lograr la desensibilización hipofisiaria, momento en el que se disminuía la dosis del agonista a 0.5 mgs/día y se iniciaba la administración de hormona foliculo Estimulante (FSH) recombinante (FSHr) en forma de folitropina alfa o beta (Gonal F, lab. Serono, Bari, Italia o Puregón, lab.

Organon ...) a dosis de acuerdo a edad así: <35 años, 300 UI/día, de 35 – 38 años, 375 UI/día y >38 años, 450 UI/día en aplicación subcutánea (SC). SE realizó ultrasonido (US) transvaginal basal con transductor multifrecuencia de 5 a 7.5 mHz con el modelo SI Sonoline 400 (Aloka, Japón) y medición de los niveles séricos de FSH y Estradiol (E2) después de un mínimo de siete días de administración de AL. En casos en los que los niveles séricos de FSH y E2 fueron < 5 UI/mL y < 80 pg/mL respectivamente, el AL fue continuado a la misma dosis por 48 horas más y se repetían los estudios hasta lograr la desensibilización, momento en el que se iniciaba la administración de FSHr. Se realizó US cada 24 ó 48 horas a partir del octavo día del ciclo o sexto de estimulación ovárica. Cuando se encontraron tres o más folículos 18 mm de diámetro y determinación sérica 500 pg/mL, se ordenó la aplicación de hormona Gonadotropina Coriónica humana urinaria (hCG) a dosis de 10000 UI ó 250 microgramos de hCGr (Profasi, lab, Serono, Bari, Italia u Ovidrel, lab. Serono, Bari, Italia). La recuperación de los ovocitos se realizó por vía transvaginal guiada por US, 34 – 36 horas después de la aplicación de la hCG.

Los ovocitos fueron incubados en medio de Human Tubal Fluid (HTF) suplementado con suero sintético sustituto al 10% (Irving Scientific, Santa Ana, CA) bajo aceite mineral (lab. Squibb.....) en cajas de cuatro pozos (Falcon, Becton Dickinson, NJ) a 37 grados centígrados en 5% de CO₂. Se inseminaron con aproximadamente 50000 espermatozoides móviles por ovocito y se corroboró fertilización 16 a 20 horas después mediante la identificación de dos pronúcleos. Una vez corroborada, el cultivo de los pre-embiones se realizó en cajas de Petri (Falcon, Benton Dickinson, NJ) en gotas de 40 microlitros del mismo medio bajo aceite mineral, valorándose la segmentación cada 24 horas hasta la transferencia de los mismos.

La preparación del semen para la inseminación de los ovocitos se llevó a cabo mediante la técnica de de dos gradientes de concentración ISolate upper-lower (Irving Scientific, Santa Ana, CA) (gradientes de 40 y 90% respectivamente). La muestra seminal se coloca volúmen a volúmen con HTF suplementado con suero sintético sustituto al 8.5% sobre los gradientes

Isolate y se centrifuga a 1600 revoluciones por minuto (rpm) durante diez minutos, se retira el sobrenadante, luego se realiza lavado mediante centrifugado a 1800 rpm durante cinco minutos, se elimina sobrenadante y se ajusta la muestra a 1 mL para obtener luego los espermatozoides del sobrenadante mediante la técnica de Swim-up.

La transferencia de los embriones se realizó 72 horas después de la recuperación ovocitaria usando catéter de Frydman (laboratoire C.C.D., París, Francia) o catéter de Asch (Cook Ireland LTD, Spencer IN).

Protocolo de soporte de fase lútea:

El soporte de la fase lútea se realizó a partir del día de la recuperación de los ovocitos mediante la administración de Progesterona (P4) parenteral (IM) (Cuerpo Amarillo Fuerte, lab. Hormona, México) a dosis de 50 mgs/día.

A partir del día siete pos-transferencia de embriones y luego de realizarse determinación sérica de E2 y P4, las pacientes fueron aleatorizadas de manera alterna, indicándoles el uso de Progesterona únicamente (en la forma arriba indicada) (Grupo 1) y Progesterona más 17- β Estradiol (Primogyn, lab. Schering colombiana S.A.), (Grupo 2) a dosis de 2, 4 ó 6 mgs/día, dependiendo si los niveles de E2 en día siete pos-transferencia eran >100 pg/mL, entre 50 y 100 pg/mL y <50 pg/mL.

Monitorización de la fase lútea:

Se realizó mediante la determinación sérica de E2 y P4 en día siete pos-transferencia de embriones y de E2, P4 y subUnidad beta de hCG (β -hCG) en día 14 pos-transferencia.

Análisis de hormonas:

Los niveles de FSH, LH, E2 y P4 se determinaron mediante ensayo de Inmunoquimioluminiscencia (ACS:180, Automate-Chemiluminescence system, Bayer Corp., NY) con coeficientes de variación intra e interensayo de 1.81 – 0.78%, 0.37 – 0.30%, 1.78 – 6.59%, 4.27 – 0.62% y 2.33 – 4.21% para la FSH, LH, E2, P4 y β -hCG respectivamente.

Análisis estadístico:

Las variables nominales (tipo de infertilidad, evolución, factor alterado y endometriosis) fueron analizadas por una prueba exacta de Fisher para tablas de 2x2 y la prueba de Chi² de independencia para tablas con más celdas.

Las variables continuas (edad, FSH y LH basal, número de folículos \geq 18 mm, niveles de E2, P4, dosis de P4 y Estrógenos y el número de embriones implantados) se analizaron con una prueba de t de Student no pareada en los casos de comparaciones entre grupos: con y sin suplemento de E2 (grupos experimentales) y embarazadas y fallidas; y con un ANOVA factorial para el caso en el que el análisis se realizó combinado entre los grupos experimentales y de embarazadas y fallidas.

También se calculó una curva ROC para determinar los niveles óptimos de E2 y P4 como puntos de predicción de embarazo mostrando la sensibilidad y especificidad de éstos.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, 52 ciclos de pacientes fueron aleatorizados prospectivamente. En el grupo 1 (solo progesterona) consistió en 24 ciclos y el grupo 2 (progesterona-estradiol) consistió en 28 ciclos. La tabla 1 presenta las características de ambos grupos. No hubo diferencia entre ambos grupos en lo que se refiere a edad, tipo de esterilidad (primaria o secundaria), tiempo de evolución, presencia de endometriosis, excepto en la variable de factor de infertilidad donde el factor tuboperitoneal fue más frecuente de manera significativa en el grupo 2 ($P=0.0417$). Las características de los ciclos de FIV-TE también fueron comparadas en ambos grupos (tabla 1). No hubo diferencias en el tipo de protocolo usado para hiperestimulación ovárica controlada, número de folículos mayores de 18mm., número de ovocitos obtenidos, tasa de fertilización, número de embriones transferidos, número de embriones implantados y tasa de implantación. Los niveles de estradiol (E2) y de progesterona (P4) fueron medidos en el día 7 y 14 posterior a la transferencia de embriones. Con respecto a los niveles séricos de E2 y P4 se evaluó el impacto del embarazo sobre los niveles de estas hormonas en estos días, así como los niveles en las pacientes que no resultaron embarazadas. No se encontraron diferencias significativas en los niveles de E2 ni P4 en el día 7 entre pacientes embarazadas y no embarazadas, sin embargo sí se encontraron diferencias significativas en los niveles de E2 y P4 en el día 14 entre pacientes embarazadas y no embarazadas hallándose niveles de E2 de 1256.9 ± 994.5 pg/mL y de 367.6 ± 489.5 pg/mL respectivamente ($P=0.0002$). La P4 en el día 14 fue de 51.3 ± 40.1 ng/ml. y 118.7 ± 137.8 ng/ml en no embarazadas y embarazadas respectivamente ($P=0.0104$).

Respecto al efecto del E2 al agregarlo a la P4 y su impacto en los niveles séricos en día 7 y 14, se encontraron diferencias significativas en los niveles de E2 en el día 7 entre el grupo 1 y 2 pero no se encontraron diferencias significativas entre los niveles de P4 en día 7 ni en los niveles de E2 y P4 en día 14 entre ambos grupos. Los niveles por grupo fueron los

siguientes: los niveles de E2 en el día 7 en el Grupo 1 fueron de 62.6 ± 48.3 y en el grupo 2 de 324.7 ± 367.7 pg/ml y pg/ml ($P=0.0005$).

Con el fin de investigar si la proporción en la que se incrementan los niveles de E2 y P4 entre el día 7 y 14 podía predecir embarazo, se calculó en qué proporción se incrementaron los niveles de ambas hormonas en éste período entre pacientes que lograron embarazo (embarazadas) y las que no (fallidas) y entre el Grupo 1 y 2. En el análisis se observó un incremento en pg/ml de E2 en embarazadas de 913.5 ± 681.918 pg/ml. y sin embarazo de 257.1 ± 504.5 pg/ml ($P=0.0012$) y en la P4 se observó un incremento en ng/ml. en las embarazadas de 78.1 ± 125.6 ng/ml. y sin embarazo de 21.8 ± 43.7 ng/ml ($P=0.0253$) (Fig. 1). Respecto a como ocurrió el incremento entre los Grupos 1 y 2, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el incremento de E2 entre los grupos (Grupo 1 203.9 ± 626.0 pg/mL y en el Grupo 2 de 577.8 ± 555.9 pg/mL) ($p= 0.03$) no encontrándose tal efecto en el caso de la P4 (Fig. 2).

Con el fin de demostrar una probable relación del suplemento con estrógenos entre embarazadas y fallidas, se investigó mediante prueba de Fisher la significancia del incremento de E2 entre el día 7 y 14 encontrando que no existen diferencias significativas entre el Grupo 1 y 2 embarazadas ni entre éstos y el Grupo 2 de no embarazadas; encontrándose sólo significancia entre los tres grupos ántes mencionados y el grupo 1 de fallidas ($P<0.005$) (Fig. 3).

Con lo anterior se demostró que el incremento de los niveles de estrógenos en las suplementadas embarazadas no tuvo influencia en la consecución del embarazo. ya que los niveles no fueron significativos con el grupo de embarazadas no suplementadas.

En el caso de la progesterona también se encontraron diferencias significativas ($P<0.05$) a favor de las fallidas sin suplemento, ya que no se encontraron diferencias significativas entre

las pacientes suplementadas embarazadas y no embarazadas y entre éstas y las no suplementadas embarazadas (Fig.3).

También se quiso investigar el valor predictivo de los niveles de estrógenos y progesterona con el fin de establecer el valor real de la realización de éstas determinaciones durante la fase lútea de ciclos de FIV-TE encontrando: el nivel de corte para el Estradiol en el día 7 fue $>$ de 90 pg/mL , es decir, por encima de éste nivel hay embarazo, sin embargo la sensibilidad para éste punto de corte son de 13.85% (solo el 14% de las detectadas como que van a embarazarse se embarazan) y una especificidad de 12.68% (solo el 13% de las detectadas como que no se van a embarazar de hecho no se embarazan) (figura 4), el nivel de corte para la progesterona fue de $>$ 17.5 ng/ml, por encima de este nivel existe embarazo, se encontró una sensibilidad de 18.46% y una especificidad de 4.69% (solo se predicen en menos del 20% de los casos)(figura 5), por lo que no se pueden utilizar los valores de estradiol y progesterona en el día 7 como pruebas de predicción de embarazo.

Finalmente, la adición de Estrógenos como suplemento en el soporte de fase lútea no afectó las tasas de embarazo encontrándose el 50% de los embarazos logrados en cada uno de los grupos de tratamiento (Grupo 1 y Grupo 2) (Fig. 6). De las 52 pacientes, 12 (23.08%) se embarazaron, de las cuales siete se encuentran en curso y cinco embarazos concluyeron en aborto. De las pacientes sin embarazo el 55% están en el Grupo 2 y el 45% en el Grupo 1.

DISCUSION

Primeramente nos debemos de orientar hacia la fisiología normal del embarazo temprano para ver el comportamiento normal endócrino en la fase lútea y en las primeras semanas de gestación. Posterior a la ovulación en la fase lútea media hay una elevación tanto en los niveles de progesterona como de estradiol disminuyendo en la fase lútea tardía en caso de que no exista un embarazo, secundario a la falta de rescate del cuerpo lúteo por la ausencia de hGC con la consecuente luteólisis en la fase lútea tardía y el inicio de la menstruación días después. (9). Yoshimi y cols. (10), observaron que existe un pico de progesterona 3 a 4 semanas posterior a la administración de hGC, posteriormente los niveles caen alcanzando una meseta de la semana 6 a 8, lo cual va seguido de una elevación nuevamente de progesterona a la semana 10 (siendo que la vida media aproximada del cuerpo amarillo son 10 semanas) . Tulchinsky y cols.,(11) mostraron que existe un incremento progresivo de los niveles de estradiol y progesterona durante las primeras semanas de gestación. De la semana 3 a la 5 de gestación los niveles de estradiol y progesterona son ligeramente superiores a aquellos encontrados en la fase lútea del ciclo menstrual, después de la quinta a sexta semana de gestación hay una disminución de estrógenos y progesterona por disminución en la actividad del cuerpo lúteo. Los niveles de estradiol continúan elevandose después de la quinta semana de gestación (por producción placentaria inicial) mientras que los niveles de progesterona no se vuelven a elevar sino hasta la semana 10 de gestación. En nuestro estudio encontramos que no existe diferencia entre los niveles de estradiol en la fase media lútea entre las embarazadas y no embarazadas, de la misma manera no se encontró diferencia en los niveles de progesterona, sin embargo en la fase lútea tardía los niveles de estradiol y de progesterona fueron significativamente mas altos en las embarazadas, siendo mas importante el incremento de estradiol, estos resultados fueron similares a lo encontrado por Laufer y cols.(9).

Al tratar de encontrar un valor de estrógenos y progesterona predictivo de embarazo observamos que los niveles de corte para el estradiol fueron >90 pg/ml y de 17.5 ng/mL para la P4 en fase lútea media pero con una sensibilidad y especificidad baja para detectar embarazo. Laufer (9), encontró niveles de corte de 105 pg/ml. para estradiol y de 4.3 ng/ml de progesterona para embarazo aunque no reporta sensibilidad ni especificidad. Los niveles de LH posterior a la utilización del agonista son demasiado bajos como para sostener la función del cuerpo amarillo como lo demuestra Smitz y cols, (12) quienes encontraron una respuesta anormalmente baja de secreción de LH después de la administración de GnRH exógena hasta en el día 14 ó 15 después de la última dosis de agonista con protocolo de desensibilización, demostrando la disminuida capacidad secretora de gonadotropinas después de usar el agonista lo cual apoya el uso de la progesterona de manera invariable como soporte de la fase lútea aunque no parece ser así con los estrógenos (4,6). Sungurtekin y cols.,(13) demostraron que aún cuando se utiliza el protocolo ultracorto de agonista por 5 días, existe una supresión de la actividad de la GnRH endógena. La utilización de GnRHa como inductor de la ovulación produce también una supresión parcial hipofisaria disminuyendo el soporte de LH, provocando luteólisis temprana.(14). Asimismo también posterior a la administración de antagonistas de la GnRH hay una luteólisis prematura por la acción de retroalimentación negativa de los niveles suprafisiológicos de esteroides en la fase lútea temprana disminuyendo la secreción de GnRH y LH.(3). Fisiológicamente existe una acción sinérgica de estrógenos y progesterona a nivel endometrial, el estrógeno estimula el crecimiento de glándulas y de estroma en preparación para su maduración, además de inducir la formación de receptores para estradiol y progesterona. Finalmente la progesterona incrementa la secreción glandular provocando edema, cambios vasculares y aparición de células deciduales.(15). Younis y cols.,(16), estudiaron el endometrio en dos grupos, el grupo estudio bajo la administración de estrógeno por 14 días y progesterona por 14 días, y el grupo control con estradiol por 28 días y progesterona por 14 días, no encontrando diferencias morfológicas en el endometrio,

demostrando que el estradiol en la fase lútea no parece influir en la capacidad de desarrollo del endometrio, por lo que el estradiol en la fase lútea parece no ser obligatorio ni esencial para un adecuado desarrollo del endometrio secretor en el humano. En otro estudio se encontró que la maduración endometrial fue similar tanto a nivel glandular como de estroma en un grupo tratado con valeriato de estradiol mas progesterona y en otro grupo tratado con progesterona sola.(4). Se ha visto que a pesar de haber un incremento en los niveles de estradiol circulante en el momento de la implantación, parecería que estarían actuando sinérgicamente la madre y el trofoblasto para producir un ambiente de implantación alto en estrógeno. Pero desde el punto de vista de receptor (endometrio) es diferente: se ha encontrado una disminución en la capacidad de conversión mediada por aromatasas de andrógenos a estrógenos en la fase lútea media y la 17 beta estradiol hidroxisteroide deshidrogenasa está incrementada concomitantemente, con la disminución de la concentración de estradiol intracelular en el endometrio todo lo anterior por acción de la progesterona. Además existe un incremento en la actividad de la estrógeno sulfotransferasa bajo la influencia de la progesterona, resultando en la conversión del estradiol a su forma inactiva sulfatada. Todo lo anterior parece indicar con suficientes bases fisiológicas que no se necesitan niveles altos de estrógenos durante la fase lútea y que ántes por el contrario, la progesterona parece actuar mediante mecanismos compensadores intracelulares para contrarrestar los altos niveles de estradiol durante la fase lútea. También existe una disminución de los receptores de estrógenos en el periodo periimplantación por lo que la estimulación de los mecanismos que reducen o inactivan los estrógenos puede ser un aspecto clave en la influencia de la progesterona en la implantación.(17). En nuestro estudio los porcentajes de embarazo entre el grupo con estradiol mas progesterona y progesterona sola fueron iguales, no observando ventajas sobre la adición de estrógeno al soporte con progesterona a partir del día 7 post transferencia de embriones. Farhi y cols.(7) encontraron un efecto benéfico en la administración de estrógeno adicional a la progesterona intramuscular a partir del día 7 post transferencia de embriones; encontrando un porcentaje de embarazo en el grupo con progesterona de 23.4% y de 33.8% en el grupo de estradiol

mas progesterona, siendo la diferencia más significativa cuando se utilizó el protocolo largo de GnRH α (39.6% vs 25.6% $P < 0.05$), asimismo el porcentaje de implantación fue más alto en el grupo de estradiol mas progesterona (14% vs 9.6%) siendo mas significativo en el protocolo largo de GnRH α (10.2% vs 15.2% $P < 0.05$). Causio y Levonetti, (8) encontraron, en pacientes sometidas a FIVTE con protocolo largo de GnRH α , que el porcentaje de embarazo fue significativamente mas alto en el grupo con estradiol mas progesterona en comparación con el grupo de progesterona sola. Por el contrario, Lewin y cols.(6) utilizando en un grupo progesterona intramuscular por 20 días a partir de la transferencia de embriones y en otro valerato de estradiol más progesterona a partir del día de la transferencia de embriones y durante 20 días, encontrando que no hubo diferencias en el porcentaje de embarazos entre ambos grupos, 26.5% para el grupo con progesterona sola y 28% para el grupo con estradiol mas progesterona. El porcentaje de embarazos nacidos vivos fue de 78.6% en el grupo con progesterona sola y de 76.1% en el grupo con estradiol mas progesterona. Smitz y cols.(4), estudiaron a pacientes a quienes se les realizó FIV-TE previa estimulación con hMG bajo desensibilización con GnRH α , administrando a un grupo progesterona micronizada vaginal a partir de la administración de hGC y valerato de estradiol 6 días posterior a la administración de hGC y al segundo grupo se le administró solamente progesterona. Las tasas de embarazo fueron similares en ambos grupos, siendo de 29.1% para el grupo con estradiol mas progesterona y de 29.5% para el grupo de progesterona sola. El porcentaje de bebés nacidos por embriones transferidos fue de 10.7% en el grupo de estrógeno con progesterona y de 13.3% en el grupo con progesterona sola, ninguna diferencia fue significativa.

Respecto al impacto bioquímico de ambas estrategias encontramos que el incremento global de estradiol del día 7 al 14 en la fase lútea fue mayor de manera significativa en el Grupo 2 y respecto a la progesterona el incremento fue mayor aunque no de manera significativa en el Grupo 1 respecto al Grupo 2, lo cual era lógico esperar aunque no tuvo ningún impacto en las tasas de embarazo. Farhi y cols. (7) encontraron de igual manera

niveles de estradiol significativamente mayores en los días 10 a 12 después de la transferencia de embriones en el grupo de estradiol más progesterona. Lewin y cols. (6), no encontraron diferencias significativas en los niveles de estradiol en ambos grupos (progesterona sola y valerato de estradiol más progesterona) durante toda la fase lútea, en cambio de manera similar a lo encontrado en nuestro estudio los niveles de progesterona en el día 16 fueron mayores (aunque no hubo una diferencia significativa tampoco) entre los grupos.

Smitz y cols. (4), de manera similar a nuestro estudio encontraron niveles más bajos de estradiol en el grupo con progesterona sola en comparación con el grupo de estradiol más progesterona entre los días 11 a 18 posterior a la administración de hGC, de manera estadísticamente significativa. Pero los niveles de progesterona también fueron menores de manera significativamente estadística en el grupo con progesterona sola en comparación con el grupo con estradiol más progesterona, a diferencia de nuestro estudio.

En el presente estudio se demostró que la suplementación no incrementa la probabilidad de embarazo en las pacientes sometidas a FIV-TE, como lo demuestra el hecho de no encontrarse incremento significativo en los niveles de estradiol en las pacientes no embarazadas suplementadas y no suplementadas, sin embargo los niveles de estradiol fueron similares en pacientes embarazadas suplementadas y no suplementadas, demostrándose que el incremento de los niveles de estradiol se consigue por el embarazo y no por la suplementación.

CONCLUSIONES:

En este estudio demostramos que no existe ventaja de adicionar estrógeno a la administración de progesterona en la fase lútea en ciclos de FIV-TE. Se demostró que los niveles de estradiol y de progesterona en el día 7 post Transferencia de Embriones no fueron buenos predictores de embarazo.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Penzias AS. Luteal phase support. *Fertil Steril* 2002;77:318-23.
- 2.- Pritts E.A., Atwood A.K. Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. *Hum Reprod* 2002;17:2287-99.
- 3.- Beckers N, Macklon N.S., Eijkemans M.J.et al. Nonsupplemented luteal phase characteristics after the administration of recombinant human chorionic gonadotropin, recombinant luteinizing hormone, or gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce final oocyte maturation in in vitro fertilization patients after ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone and GnRh antagonist cotreatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4186-92.
- 4.- Smitz J, Bourgain C, Waesberghe L, et al. A prospective randomized study on oestradiol valerate supplementation in addition to intravaginal micronized progesterone in busarelin and HMG induced superovulation. *Hum Reprod* 1993;8:40-5.
- 5.- Shamma F.N. The use of natural progesterone in assisted reproduction. *Infertility and Reproductive Medicine Clinics of North America* 2000;11:495-501.
- 6.- Lewin A, Yanai N, Benshushan A, et al. The role of estrogen support during the luteal phase of in vitro fertilization –embryo transplant cycles: a comparative study between progesterone alone and estrogen and progesterone support. *Fertil Steril* 1994;62:121-5.
- 7.- Farhi J, Weissman A, Steinfeld Z, et al. Estradiol supplementation during the luteal phase may improve the pregnancy rate in patients undergoing in vitro fertilization embryo transfer cycles. *Fertil Steril* 2000;73:761-6.
- 8.- Causio F, Leonetti. Luteal phase support with estrogen and progesterone in in vitro fertilization cycles using GnRHa and FSH. *Giornale Italiano di Ostetricia y Ginecologia* 1997;19:277-82.

- 9.- Laufer N, Navot D, Shenker J.G. The pattern of luteal phase plasma progesterone and estradiol in fertile cycles. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:808-13.
- 10.-Yoshimi T, Strott C.A., Marshall J.R., Lipsett M.B. Corpus luteum function in early pregnancy. *J Clin Endocr* 1969;29:225-30.
- 11.- Tulchinsky D, Calvin J.H. Plasma human chorionic gonadotropin, estrone, estradiol, estriol, progesterone and 17 alfa-hydroxiprogesterone in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1973;117:884-92.
- 12.- Smitz J, Erard P, Camus M, et al. Pituitary gonadotrophin secretory capacity during the luteal phase in superovulation using GnRH-agonist and HMG in a desensitization or flare-up protocol. *Hum Reprod* 1992;7:1225-29.
- 13.- Sungurtekin U, Jansen R. Profound luteinizing hormone suppression after stopping the gonadotropin-releasing hormone-agonist leuprolide acetate. *Fertil Steril* 1995;63:663-65.
- 14.- Shahar K. Luteolysis induced by a gonadotropin releasing hormone agonist is the key to prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:1-5.
- 15.- Good R.G., Moyer D.L. Estrogen-progesterone relationships in the development of secretory endometrium. *Fertil Steril* 1968;19:37-48.
- 16.- Younis J.S., Ezra Y, Sherman Y, et al. The effect of estradiol depletion during the luteal phase on endometrial development. *Fertil Steril* 1994;62:103-7.
- 17.- Edgar D.H. Oestrogen and human implantation. *Hum Reprod* 1995;10:2-4.

TABLA 1: CARACTERISTICAS DE LOS CICLOS DE LOS DOS GRUPOS DE TRATAMIENTO

VARIABLE	GRUPO 1	GRUPO 2	P
Número de pacientes	24	28	
Número de ciclos	24	28	
Edad (X±DE)	33.6±3.7	34.3±3.4	0.4690
Factor alterado (%)			
Tubo-peritoneal	9 (17)	20(39)	0.0417*
Endocrino-ovárico	3(6)	1(2)	
Masculino	7(13)	7(13)	
No establecido	3(6)	0(0)	
Mixto	2(4)	0(0)	
Endometriosis			0.7543
Sin endometriosis	16(30.76)	19(36.53)	
Grado I-II	5(9.61)	4(7.69)	
Grado III-IV	3(5.76)	5(9.61)	
Tipo de infertilidad (%)			0.1707
Primaria	16(31)	13(25)	
Secundaria	8(15)	15(29)	
Duración de la infertilidad (X±DE)			0.1532
<2 años (%)	3(6)	10(19)	
2-5 años (%)	4(8)	3(6)	
>5 años (%)	17(32)	15(29)	

FIGURA 1.- Incremento de estradiol y progesterona del día 7 a 14 en embarazadas no embarazadas.

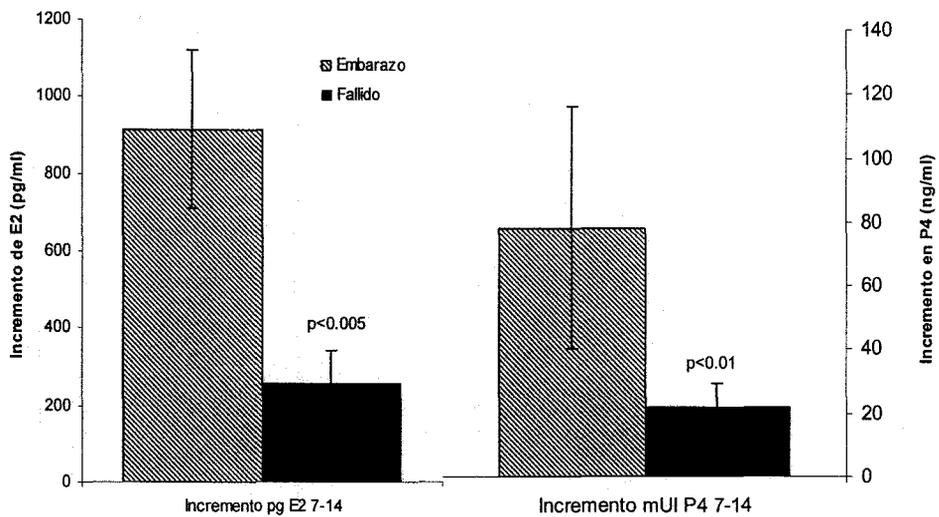


FIGURA 2.- Incremento de estradiol y progesterona del día 7 a 14 por grupo de estudio

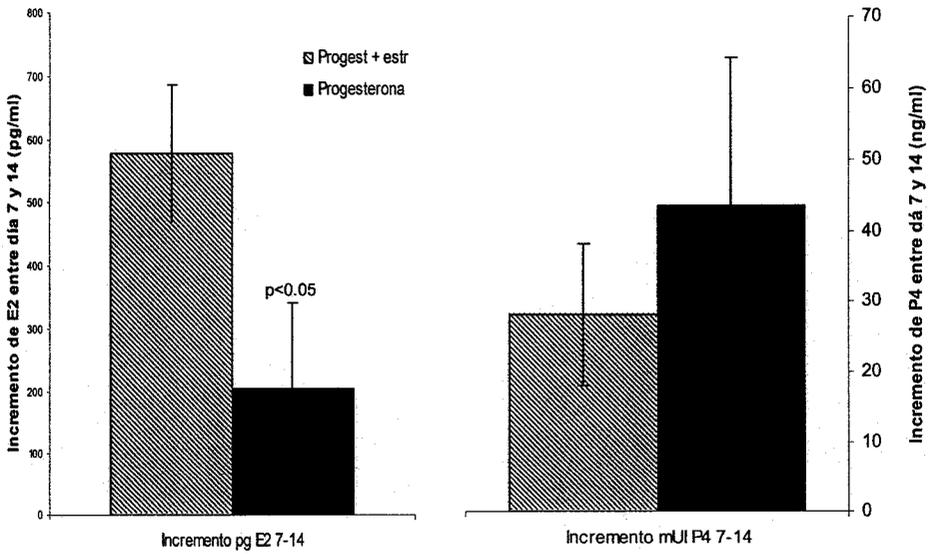


FIGURA 3.-Incremento de estradiol y progesterona del día 7 a 14 separando por grupos

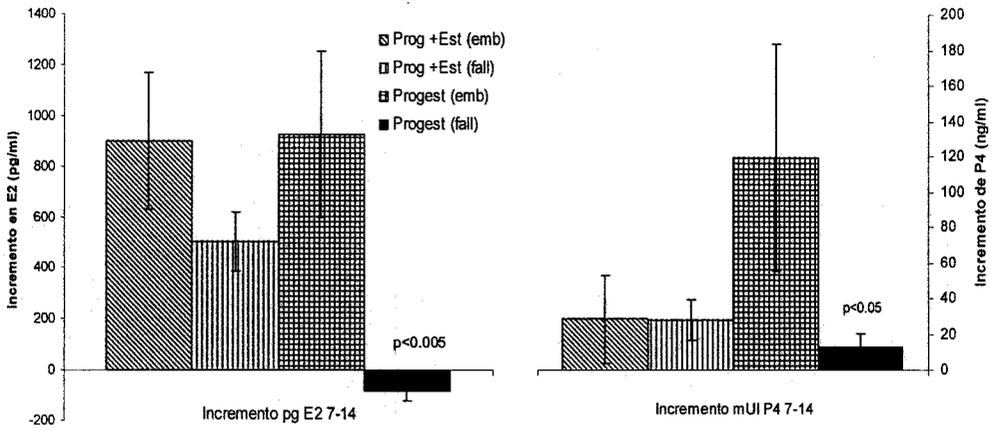


FIGURA 5. Curva ROC para progesterona (sensibilidad y especificidad).

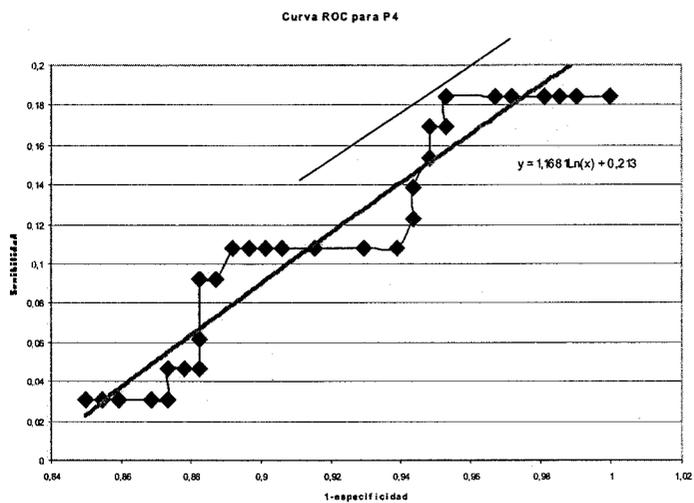
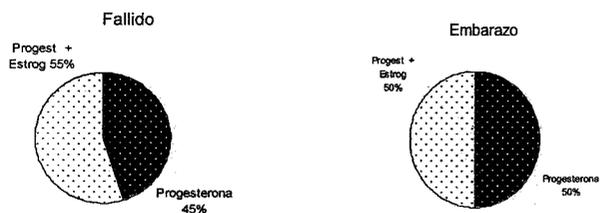


FIGURA 6.- Efecto de cada condición experimental sobre la tasa de fallidas (izquierda) y embarazadas (derecha). No hay diferencias significativas.



ESTA TESIS NO SALIÓ
DE LA BIBLIOTECA